

(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2019-509295

(P2019-509295A)

(43) 公表日 平成31年4月4日 (2019. 4. 4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 63/74 (2006.01)	C O 7 C 63/74	4 C O 2 3
C O 7 D 335/06 (2006.01)	C O 7 D 335/06 C S P	4 C O 5 5
C O 7 D 409/06 (2006.01)	C O 7 D 409/06	4 C O 6 3
C O 7 D 239/28 (2006.01)	C O 7 D 239/28	4 C O 8 6
C O 7 D 213/85 (2006.01)	C O 7 D 213/85	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 118 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-548077 (P2018-548077)	(71) 出願人	512198659
(86) (22) 出願日	平成29年1月20日 (2017. 1. 20)		中国科学院上海有机化学研究所
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月11日 (2018. 9. 11)		中国、上海市徐匯区零陵路345号
(86) 国際出願番号	PCT/CN2017/071922	(71) 出願人	510268554
(87) 国際公開番号	W02017/152725		▲華▼中科技大学
(87) 国際公開日	平成29年9月14日 (2017. 9. 14)		HUAZHONG UNIVERSITY
(31) 優先権主張番号	201610310944.8		OF SCIENCE AND TEC
(32) 優先日	平成28年5月11日 (2016. 5. 11)		HNOLOGY
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		中華人民共和国 湖北省 武▲漢▼市 洪
(31) 優先権主張番号	201610141143.3		山区珞喻路1037号
(32) 優先日	平成28年3月11日 (2016. 3. 11)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		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】 レチノイン酸系化合物、その製造方法、中間体及び応用

(57) 【要約】

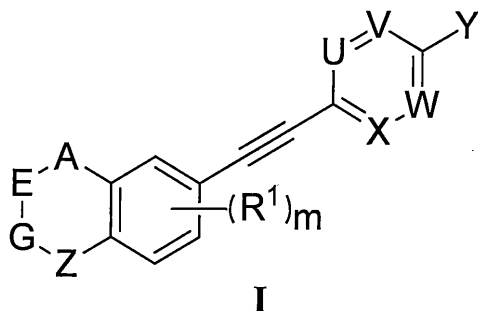
本発明は、レチノイン酸系化合物、その製造方法、中間体及び応用を公開した。本発明のレチノイン酸系化合物Iは腫瘍細胞に対する阻害率が優れている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩。

【化1】



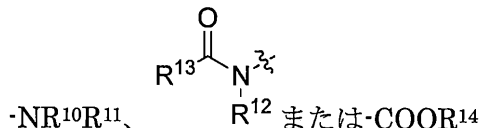
10

(ただし、UはCR^{9a}またはNであり；VはCR^{9b}またはNであり；XはCR^{9c}またはNであり；WはCR^{9d}またはNであり；

前記U、V、X、及びWにおいて、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}はそれぞれに独立して、水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、ハロゲン置換のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、

20

【化2】



30

であり；

前記R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、独立して水素またはC₁～C₆アルキルであり；

AE、EGおよびGZの間は独立して単一結合または二重結合であり、A、E、GまたはZが二つの単一結合と連結される場合、対応するA、E、GおよびZは独立して-(CR²R³)-、-C(=O)-、-(NR⁴)-、-(N→O)-、-O-、-S-、-S(=O)-または-SO²-であり、A、E、GまたはZが一つの単一結合および一つの二重結合と連結される場合、対応するA、E、GおよびZは独立して-(CR⁵)=または-N=であり；

前記R²、R³、R⁴及びR⁵は、独立して水素、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、ハロゲン置換のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アシル、C₆-C₁₀アリールまたは「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1～2個であるC₃～C₆ヘテロアリール基であり」；

40

mは0、1、2または3であり；

複数のR¹置換がある場合、置換基が同一または異なる置換基であり；R¹は、水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、C₁～C₆アルキル基、ハロゲン置換のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-NR⁶R⁷または-COOR⁸であり；

前記R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して水素またはC₁～C₆アルキルであり；

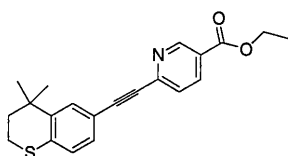
Yは-CN、-COOR¹⁵または-CO₂NHR¹⁶であり；

前記R¹⁵及びR¹⁶は、独立して水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニルまたはC₁～C₆アルキルアシル基であり；

50

前記化合物Iは

【化3】



10

ではない。)

【請求項2】

前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立してハロゲンである場合、前記「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」である場合、前記「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」はビニルまたはプロペニルであり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」はトリフルオロメチルであり；

20

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシであり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アシル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アシル」はホルミルまたはアセチルであり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_6\sim C_{10}$ アリール」である場合、前記「 $C_6\sim C_{10}$ アリール」はフェニルであり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1~2個である $C_3\sim C_6$ ヘテロアリール基」である場合、前記「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1~2個である $C_3\sim C_6$ ヘテロアリール基」はピリジニルまたはピリミジニルであり；

30

及び/又は、前記 R^1 がハロゲンである場合、前記「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

及び/又は、前記 R^1 が「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

及び/又は、前記 R^1 が「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」はトリフルオロメチルであり；

及び/又は、前記 R^1 が「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシであり；

40

及び/又は、前記 R^6 、 R^7 及び R^8 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立してハロゲンである場合、前記「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

50

及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立して「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」はトリフルオロメチルであり；
 及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシであり；
 及び/又は、前記 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} 独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^{15} 及び R^{16} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^{15} 及び R^{16} が独立して「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」である場合、前記「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」はビニルまたはプロペニルであり；
 及び/又は、前記 R^{15} 及び R^{16} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アシル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アシル」はホルミルまたはアセチルである；
 ことを特徴とする請求項1に記載の式Iで表される化合物。

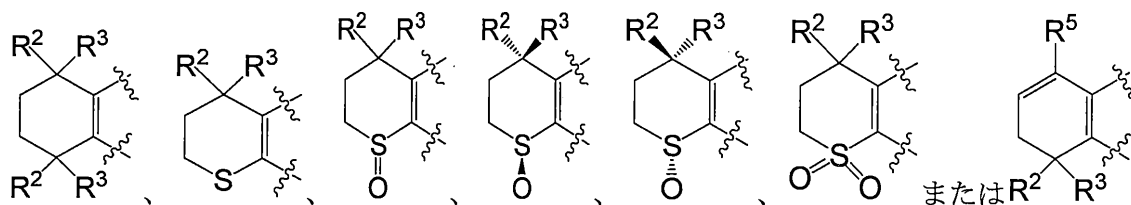
10

【請求項3】

前記U、V、X及びWのうちの1、2、3または4個がNであり、或いは前記Uが CR^{9a} であり、Vが CR^{9b} であり、Xが CR^{9c} であり、及びWが CR^{9d} であり；
 及び/又は前記A、E、G及びZが連結されて下記の環を形成する、

20

【化4】



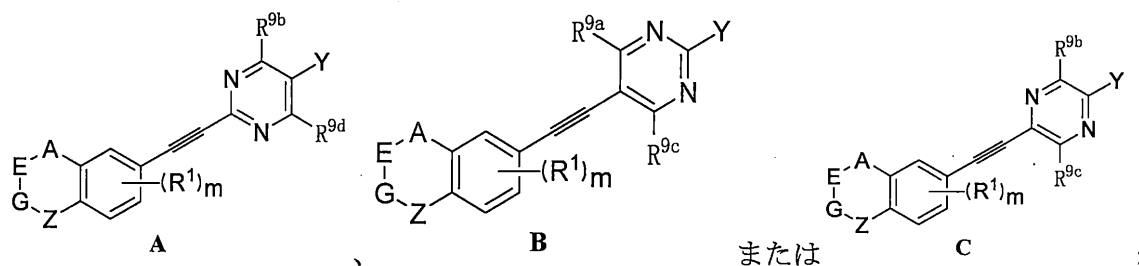
30

ことを特徴とする請求項1または2に記載の式Iで表される化合物。

【請求項4】

前記U、V、X及びWの中の2個がNである場合、前記化合物Iは下記のいずれかの化合物であり、

【化5】

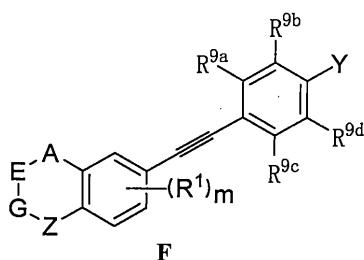


40

或いは、前記U、V、X及びWの中の1個がNである場合、前記化合物Iは下記のいずれかの化合物であり、

:

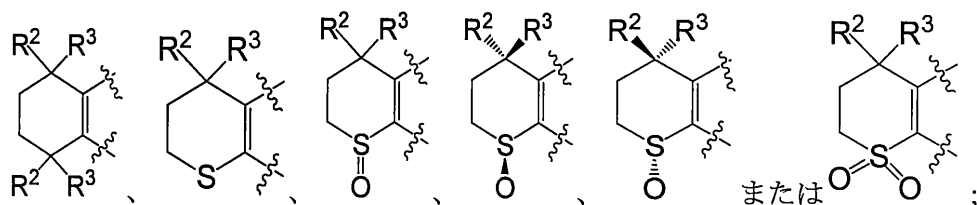
【化 7】



【請求項 5】

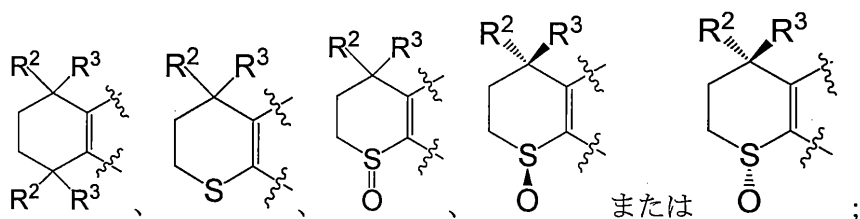
30

【化 8】



及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Zが $-(CR^2R^3)-$ 、 $-S-$ または $-S(=O)-$ である；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

【化 9】

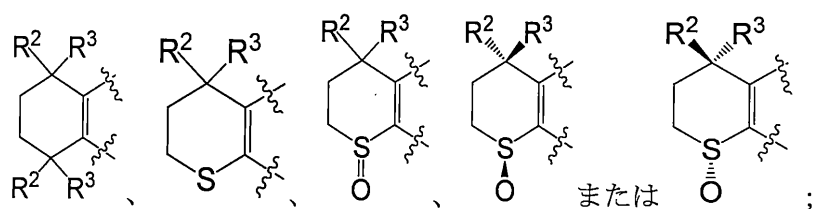


10

及び/又は、前記化合物 C において、前記 Y が $-\text{COOR}^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルであり；

及び/又は、前記化合物 C において、前記 Z が $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{S}(=\text{O})-$ であり；好ましくは、前記 A、E、G および Z は下記の環を形成する；

【化 10】



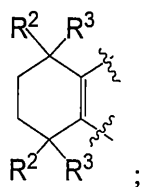
20

及び/又は、前記化合物 D において、前記 Y が $-\text{COOR}^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルであり；

及び/又は、前記化合物 D において、前記 Z は $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ であり；好ましくは、前記 A、E、G および Z は下記の環を形成する；

30

【化 11】

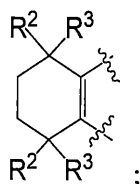


及び/又は、前記化合物 E において、前記 Y は CN であり；

40

及び/又は、前記化合物 E において、前記 Z は $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ であり；好ましくは、前記 A、E、G および Z は下記の環を形成する；

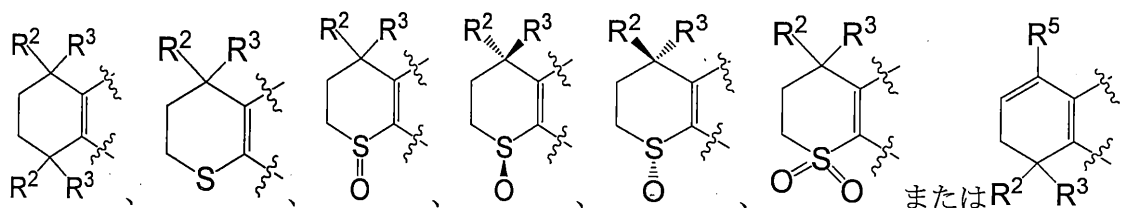
【化 1 2】



及び/又は、前記化合物Fにおいて、前記Yが $-\text{COOR}^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素、メチルまたはエチルであり；

及び/又は、前記化合物Fにおいて、前記Zは $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ または $-\text{SO}_2-$ であり；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

【化 1 3】



ことを特徴とする請求項 4 に記載の式Iで表される化合物。

【請求項 6】

前記化合物Aにおいて、前記Yが COOH である場合、前記Zが $-\text{S}-$ であり；

及び/又は、前記化合物Aにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ または $-\text{SO}_2-$ であり；

及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Yが COOMe である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ であり；

及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ または $-\text{S}-$ であり；

及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ または $-\text{S}-$ であり；

及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Yが CN である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{S}(=\text{O})-$ であり；

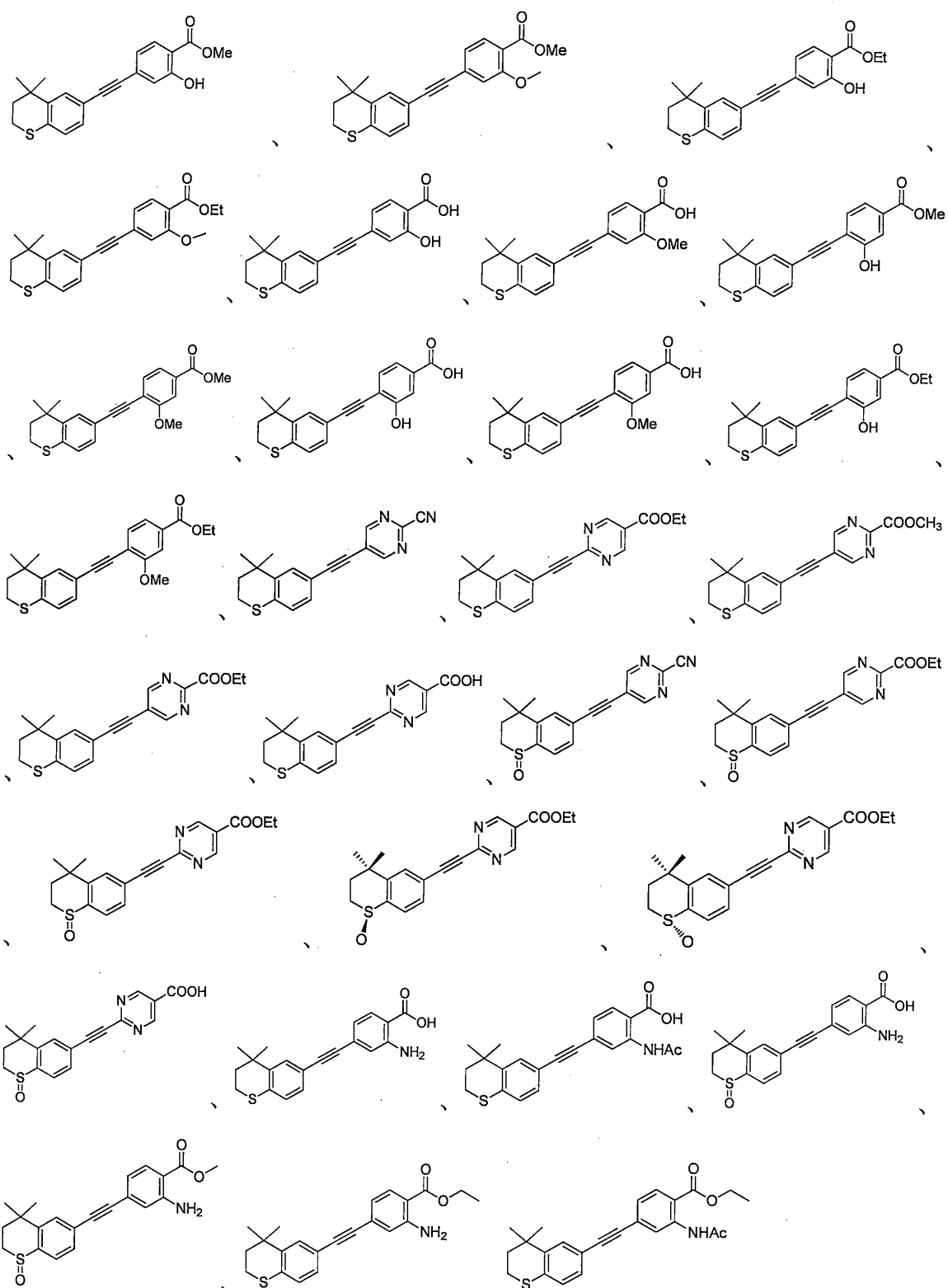
及び/又は、前記化合物Cにおいて、前記Yが COOH である場合、前記Zが $-\text{S}-$ であり；

及び/又は、前記化合物Cにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{S}(=\text{O})-$ である、ことを特徴とする請求項 5 に記載の式Iで表される化合物。

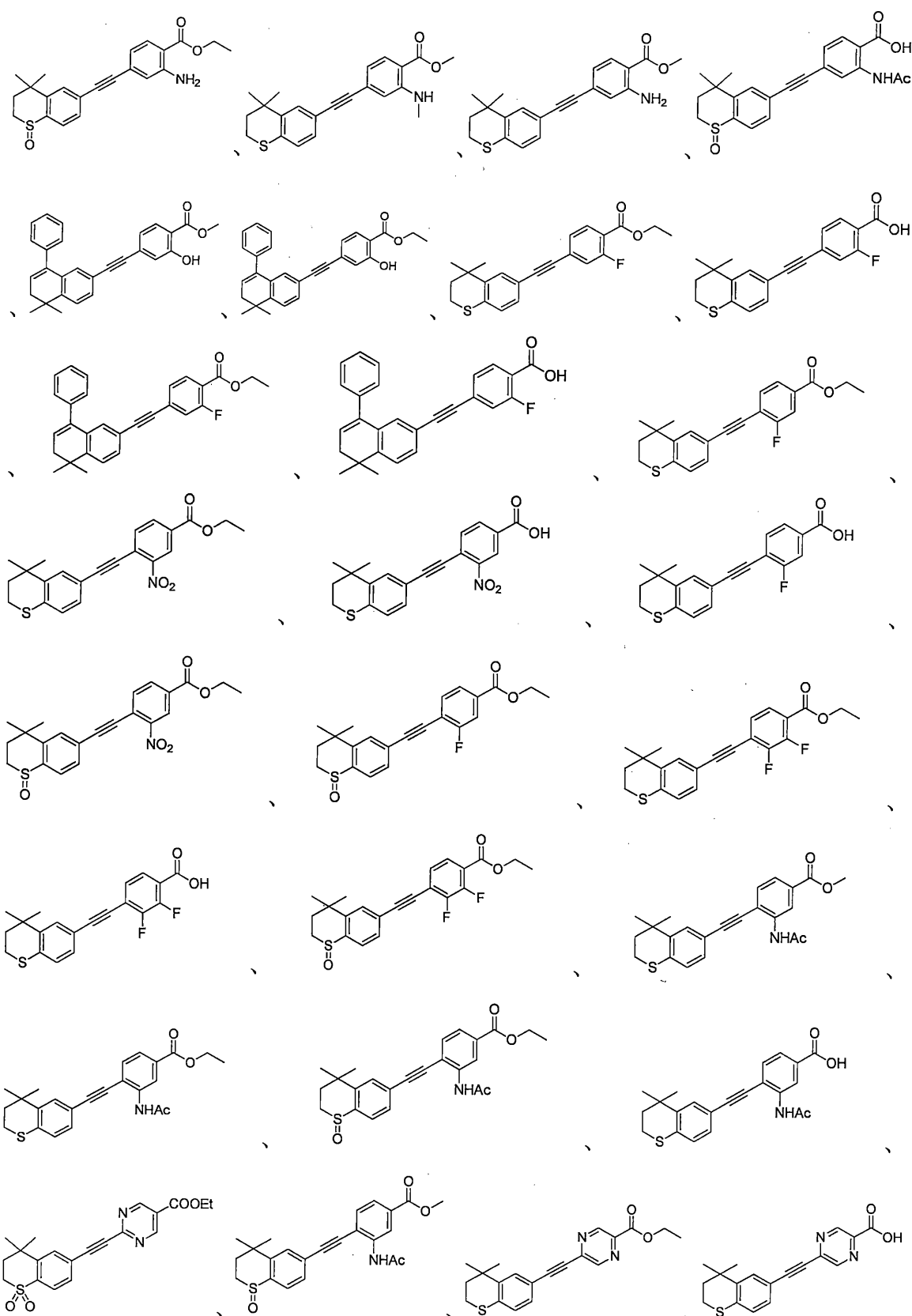
【請求項 7】

前記化合物Iが下記のいずれか一種の化合物である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式Iで表される化合物。

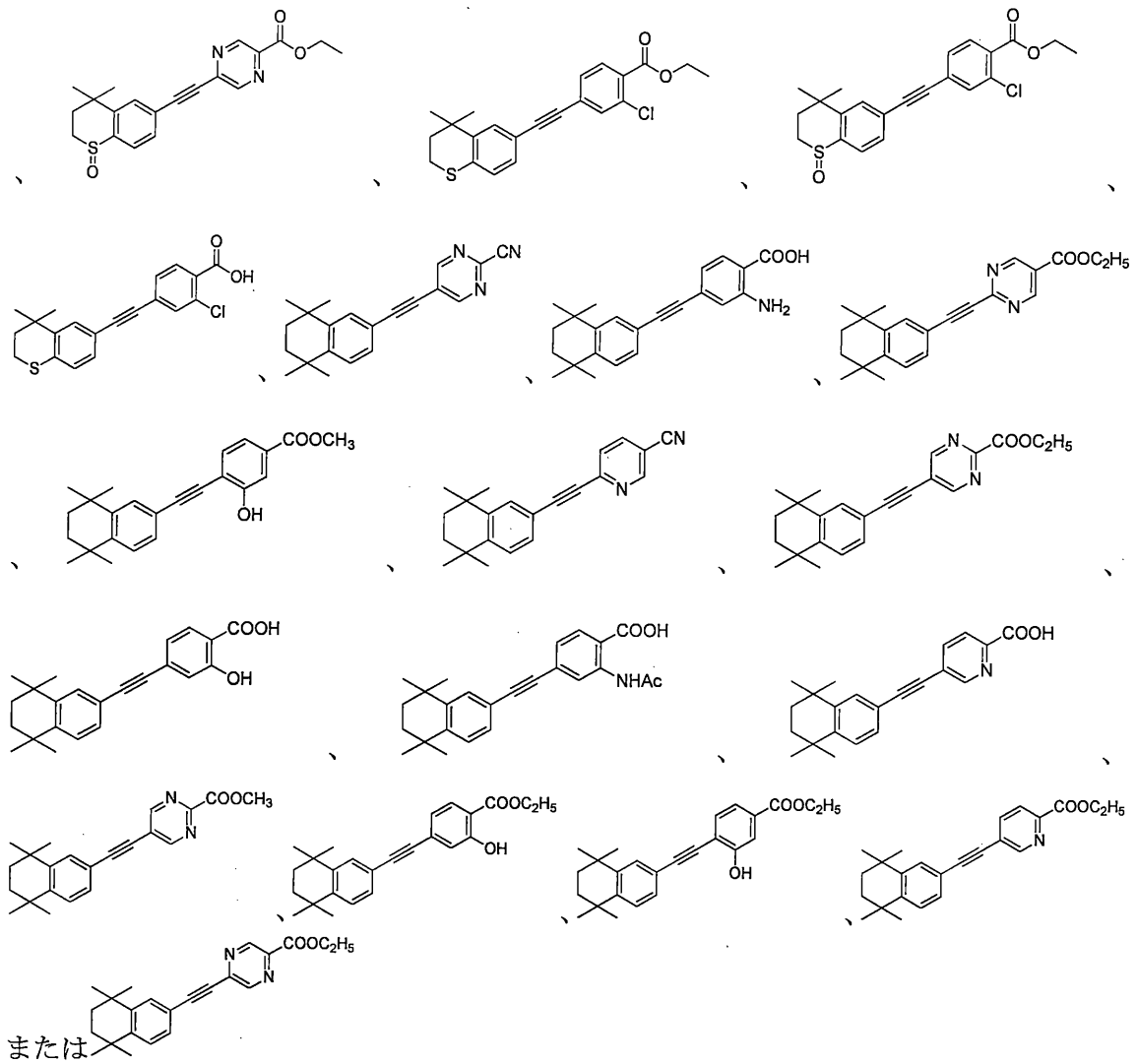
【化 1 4 - 1】



【化 1 4 - 2】



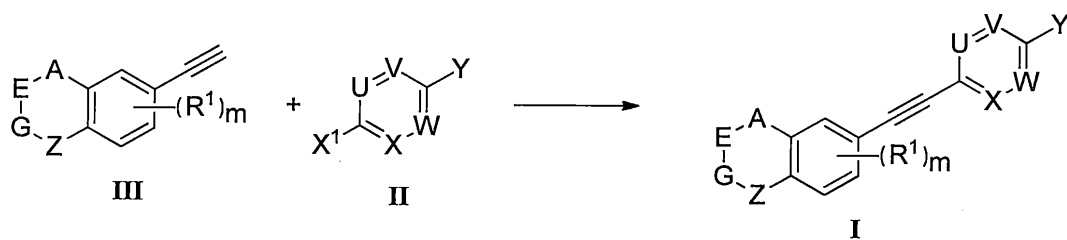
【化 1 4 - 3】



【請求項 8】

化合物IIと化合物IIIとをカップリング反応させて、化合物Iを得る工程を含む：

【化 1 5】



(ただし、 X^1 はハロゲンである。)

ことを特徴とする請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 9】

式 II、III、IV または V で表される化合物。

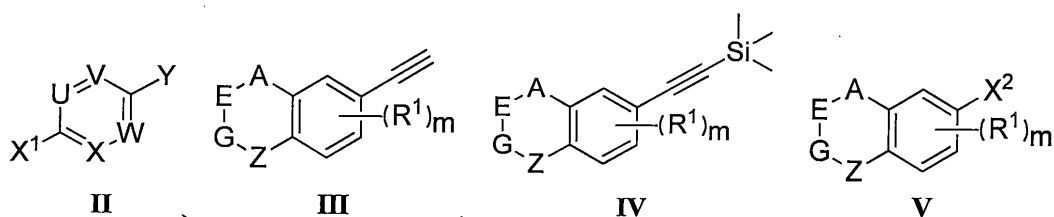
10

20

30

40

【化 1 6】



10

(ただし、A、E、G、Z、 R^1 、m、Y、U、V、X及びWの定義は請求項1～7のいずれか一項の記載と同じであり； X^1 はハロゲンであり、 X^2 はハロゲンである。)

【請求項10】

原発腫瘍の治療のための医薬の製造における、請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項11】

転移性腫瘍の予防および/または治療のための医薬の製造における、請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用。

20

【請求項12】

白血病および/またはリンパ腫の予防および/または治療のための医薬の製造における、請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項13】

胎児の発達、内部環境の安定、視覚、形態形成、皮膚老化および細胞分化の制御のうちの1つまたは複数のための医薬の製造における、請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用。

30

【請求項14】

請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は出願日が2016年3月11日である中国特許出願CN201610141143.3および出願日が2016年5月11日である中国特許出願CN201610310944.8の優先権を主張する。本出願は前記中国特許出願の全文を引用する。

40

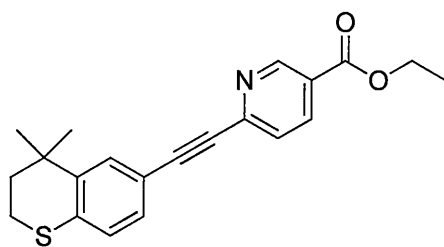
【0002】

本発明はレチノイン酸系化合物、その製造方法、中間体及び応用に関する。

【背景技術】

【0003】

【化 1】



タザロテン

10

タザロテン (Tazarotene) はRARサブタイプ選択性を有するレチノール系薬物であり (J A m Acad Dermatol. 1997、37、S12.)、主に皮膚局所の上皮過形成 (乾癬、乾癬、にきびなど) の治療に用いる。タザロテンはエチルエステルのプロドラッグ形態で存在する。この薬物は体内に入って酵素代謝を介してカルボキシル基型活性代謝産物タザロテン酸 (Tazarotenic Acid) が得られ、高い選択性でRAR β 及びRAR γ 受容体と作用でき、RAR β に対しても所定の作用を有するが、RXRに対して作用が弱い。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0004】

【特許文献1】中国特許出願CN201610141143.3

【特許文献2】中国特許出願CN201610310944.8

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明が解決しようとする課題は、タザロテンの腫瘍細胞に対する阻害率が低いなどの欠如を克服するための、腫瘍細胞に対する阻害率が好ましいレチノイン酸系化合物、その製造方法、中間体及び応用を提供することである。

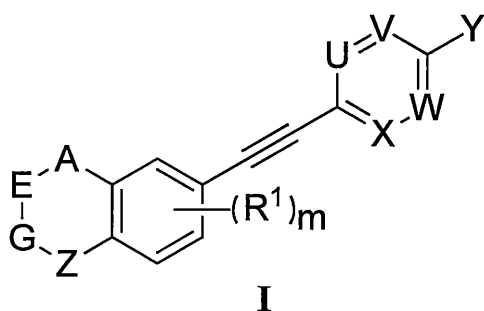
【課題を解決するための手段】

30

【0006】

本発明は、式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩を提供し、

【化 2】



40

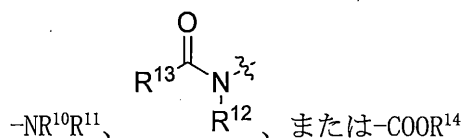
；ただし、UはCR^{9a}またはNであり；VはCR^{9b}またはNであり；XはCR^{9c}またはNであり；WはCR^{9d}またはNであり；

前記U、V、X、及びWにおいて、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}はそれぞれに独立して、水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、C₁~C₆アルキル (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブ

50

チル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル)、ハロゲン置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル(前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であってもよい;前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシルであってもよい;前記「ハロゲン置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、例えばトリフルオロメチルである)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシまたはヘキシルオキシである)、

【化3】



10

であり;

前記R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、独立して水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシルである)であり;

AE、EGおよびGZの間は独立して単一結合または二重結合であり、A、E、GまたはZが二つの単一結合と連結される場合、対応するA、E、GおよびZは独立して-(CR²R³)-、-C(=O)-、-(NR⁴)-、-(N→O)-、-O-、-S-、-S(=O)-または-SO²-であり、A、E、GまたはZが一つの単一結合および一つの二重結合と連結される場合、対応するA、E、GおよびZは独立して-(CR⁵)=または-N=であり;

20

前記R²、R³、R⁴及びR⁵は、独立して水素、ヒドロキシル、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル(例えばビニル、プロペニル)、ハロゲン置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル(前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であってもよい;前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシルであってもよい。前記「ハロゲン置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は例えばトリフルオロメチルである)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシである)、 $C_1 \sim C_6$ アシル(例えば、ホルミルまたはアセチルである)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール(例えばフェニルである)または「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1~2個である $C_3 \sim C_6$ ヘテロアリール基(例えば、ピリジニルまたはピリミジニル)であり;

30

mは0、1、2または3であり;

複数のR¹置換がある場合、置換基が同一または異なる置換基であり;R¹は、水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシルである)、ハロゲン置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル(前記ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であってもよい;前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシルであってもよい;「前記ハロゲン置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル」は例えばトリフルオロメチルである)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシである)、-NR⁶R⁷または-COOR⁸であり;

40

前記R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキ

50

シル)であり;

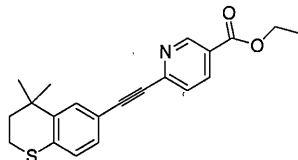
Yは-CN、-COOR¹⁵または-CO₂NHR¹⁶であり;

前記R¹⁵及びR¹⁶は、独立して水素、C₁~C₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、C₂~C₆アルケニル(例えばビニルまたはプロペニルである)またはC₁~C₆アシル基(例えばホルミル又はアセチルである)であり;

【0007】

前記化合物Iは

【化4】



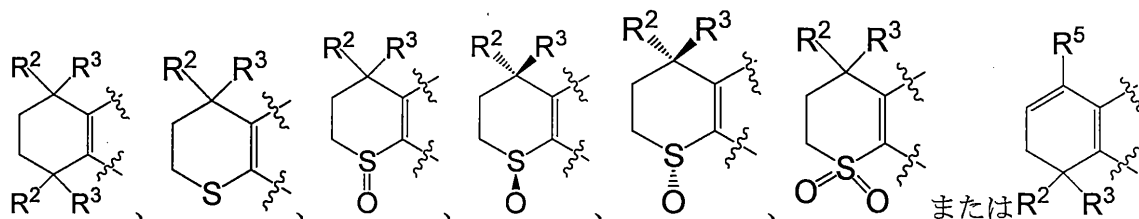
10

ではない。

【0008】

好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成してもよい:

【化5】



20

30

, R²、R³およびR⁵の定義は前述のとおりである。

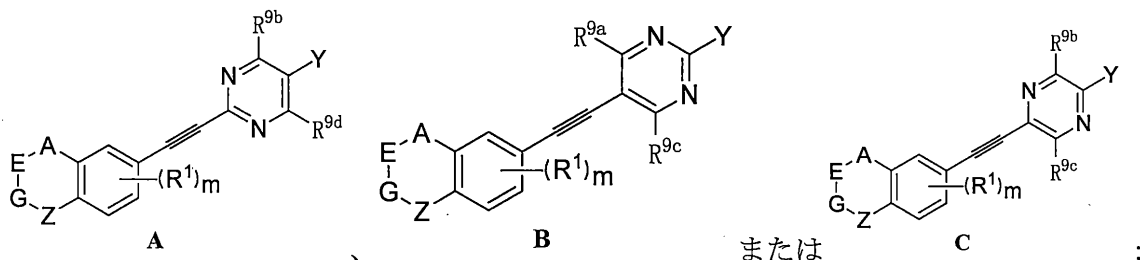
【0009】

好ましくは、前記化合物Iにおいて、前記U、V、X及びWの少なくとも一つ(例えば、1、2、3または4個)がNである。

【0010】

より好ましくは、前記化合物Iにおいて、前記U、V、X及びWにおける二つがNである場合、前記化合物Iは下記のいずれかに記載の化合物である:

【化6】



40

ただし、A、E、G、Z、R¹、m、Y、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}の定義は前述のとおりである。

50

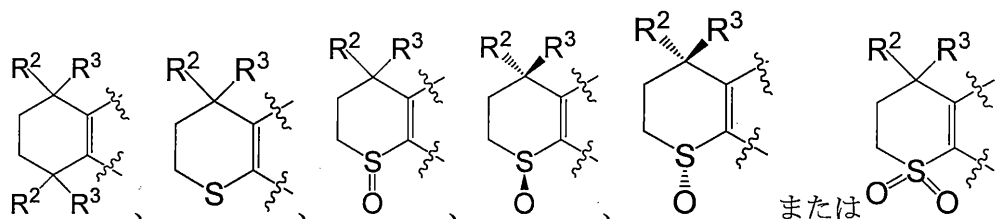
【0011】

好ましくは、前記化合物Aにおいて、Yが -COOR^{15} である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルである。

【0012】

好ましくは、前記化合物Aにおいて、前記Zは $\text{-(CR}^2\text{R}^3\text{)-}$ 、 -S- 、 -S(=O)- または $\text{-SO}_2\text{-}$ である；より好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成してもよい：

【化7】



R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0013】

より好ましくは、前記化合物Aにおいて、前記Yが COOH である場合、前記Zが -S- である。

20

【0014】

より好ましくは、前記化合物Aにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $\text{-(CR}^2\text{R}^3\text{)-}$ 、 -S(=O)- または $\text{-SO}_2\text{-}$ である。

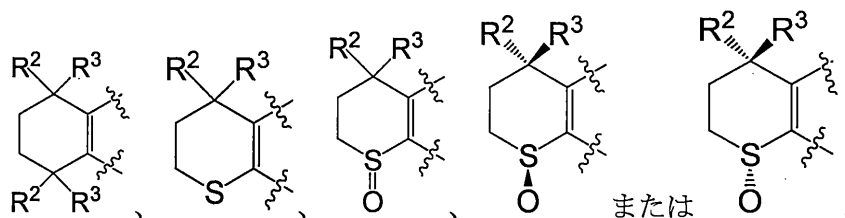
【0015】

好ましくは、前記化合物Bにおいて、前記Yが -COOR^{15} である場合、前記 R^{15} はメチルまたはエチルである。

【0016】

好ましくは、前記化合物Bにおいて、前記Zが $\text{-(CR}^2\text{R}^3\text{)-}$ 、 -S- または -S(=O)- である；より好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成してもよい：

【化8】



R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0017】

より好ましくは、前記化合物Bにおいて、前記Yが COOMe である場合、前記Zが $\text{-(CR}^2\text{R}^3\text{)-}$ であり、 R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0018】

より好ましくは、前記化合物Bにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $\text{-(CR}^2\text{R}^3\text{)-}$ または -S- であり、 R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0019】

より好ましくは、前記化合物Bにおいて、前記Yが CN である場合、前記Zは $\text{-(CR}^2\text{R}^3\text{)-}$ 、 -S- または -S(=O)- であり、 R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

50

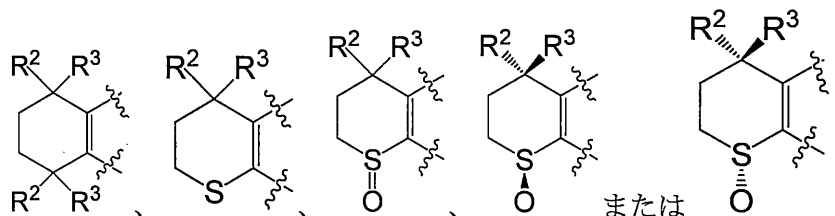
【0020】

好ましくは、前記化合物Cにおいて、前記Yが $-\text{COOR}^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルである。

【0021】

好ましくは、前記化合物Cにおいて、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{S}(=\text{O})-$ である；より好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成してもよい：

【化9】



10

R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0022】

より好ましくは、前記化合物Cにおいて、前記Yが COOH である場合、前記Zは $-\text{S}-$ である。

20

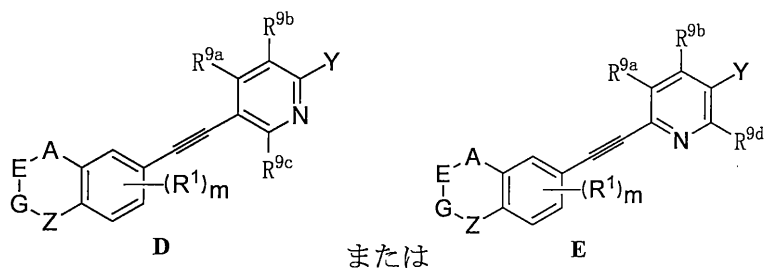
【0023】

より好ましくは、前記化合物Cにおいて、前記Yが COOEt である場合、前記Zが $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{S}(=\text{O})-$ であり、 R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0024】

好ましくは、前記化合物Iにおいて、前記U、V、XおよびWの少なくとも一つがNである場合、前記化合物Iは次のいずれかに記載の化合物である：

【化10】



30

ただし、A、E、G、Z、 R^1 、m、Y、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} の定義は前述のとおりである。

【0025】

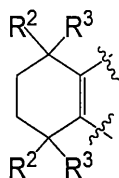
好ましくは、前記化合物Dにおいて、前記Yが $-\text{COOR}^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルである。

40

【0026】

好ましくは、前記化合物Dにおいて、前記Zは $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ である；より好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成する：

【化 1 1】



、 R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

10

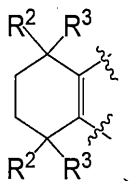
【0027】

好ましくは、前記化合物Eにおいて、前記YはCNである。

【0028】

好ましくは、前記化合物Eにおいて、前記Zは $-(CR^2R^3)-$ である；より好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成する：

【化 1 2】



20

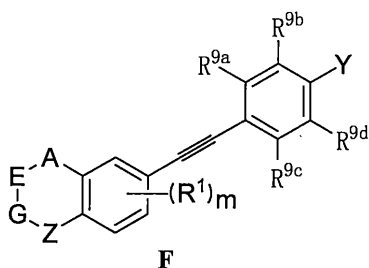
R^2 および R^3 の定義は前述のとおりである。

【0029】

好ましくは、前記化合物Iにおいて、前記Uが CR^{9a} であり、Vが CR^{9b} であり、Xが CR^{9c} であり、およびWが CR^{9d} である場合、その構造は化合物Fで表される。

【化 1 3】

30



40

ただし、A、E、G、Z、 R^1 、m、Y、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} の定義は前述のとおりである。

【0030】

好ましくは、前記化合物Fにおいて、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} の少なくとも一つ（例えば、1、2、3または4個）は水素ではない。

【0031】

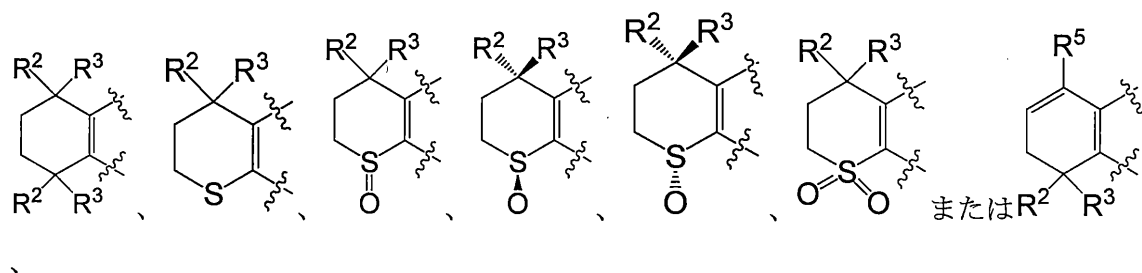
好ましくは、前記化合物Fにおいて、前記Yが $-COOR^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素、メチルまたはエチルである。

【0032】

好ましくは、前記化合物Fにおいて、前記Zが $-(CR^2R^3)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ または $-SO_2-$ である；より好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成する：

50

【化 1 4】



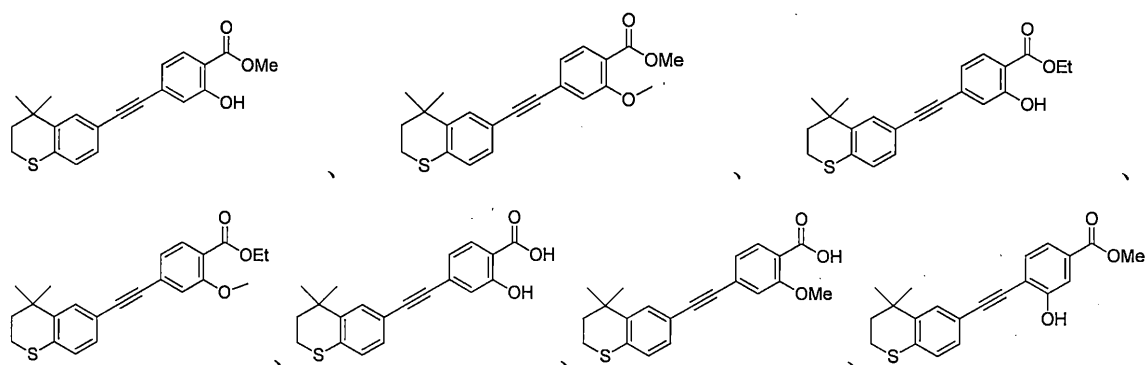
10

R^2 、 R^3 および R^5 の定義は前述のとおりである。

【0033】

より好ましくは、前記化合物Iは下記のいずれかに記載の化合物である：

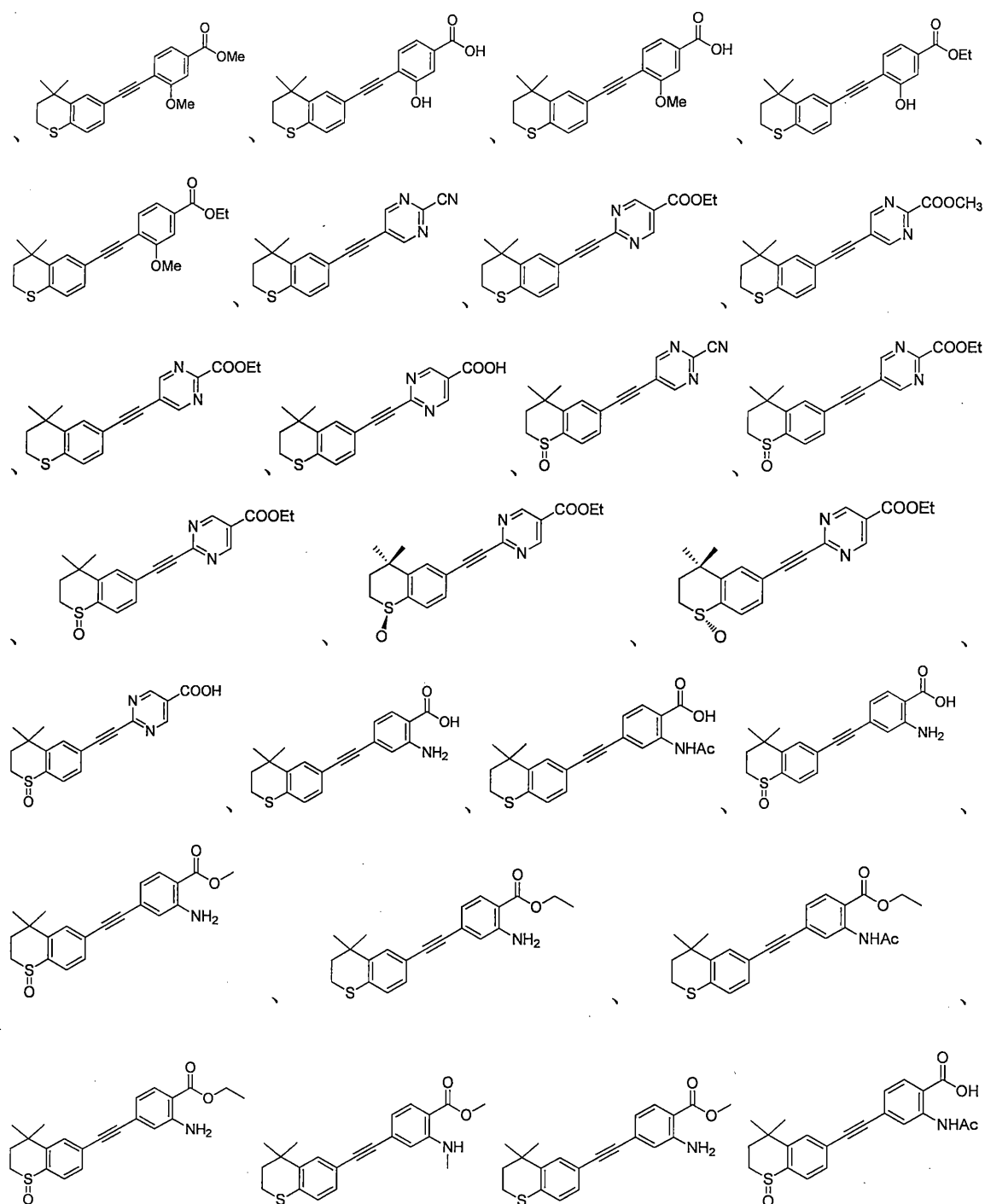
【化 1 5 - 1】



20

30

【化 15 - 2】



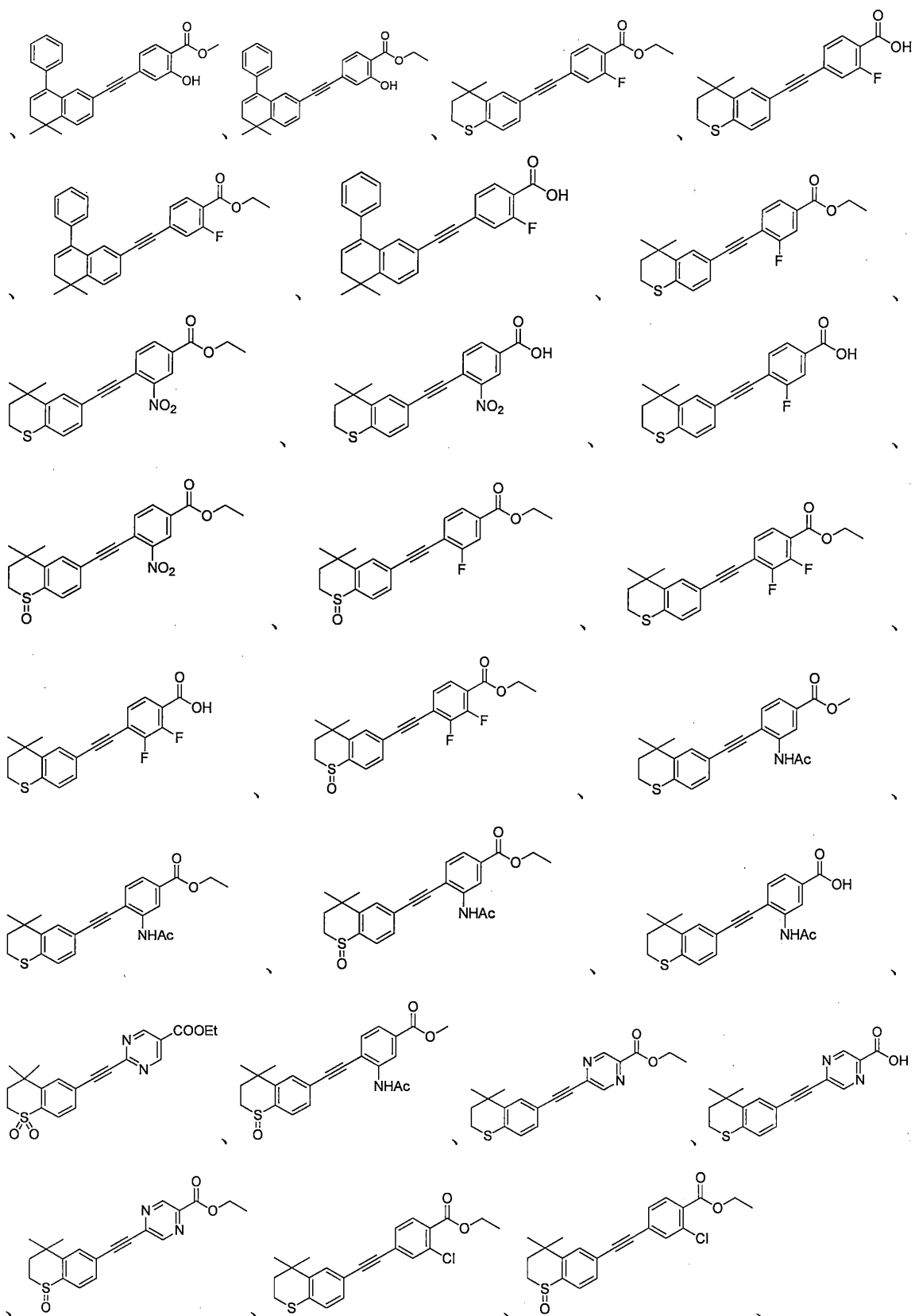
10

20

30

40

【化 15 - 3】



また、

本発明は、さらに以下の工程を含む、式Iの化合物の製造方法を提供する。つまり、化合物IIと化合物IIIとをカップリング反応させて、化合物Iを得る工程；

ただし、 X^1 はハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）である。

前記化合物Iの製造方法において、前記カップリング反応の条件は本分野におけるこの種類のカップリング反応の通常条件であればよく、本発明は、特に好ましくは下記の条件である。つまり、保護ガス（例えば、アルゴンガス）の保護下、有機溶媒（例えば、DMF）中で、触媒（例えば、Pd/Cu触媒、前記「Pd/Cu触媒」は例えばPd(PPh₃)₂Cl₂およびCuIである）と塩基（例えば、ジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミン）の存在下、化合物IIと化合物IIIとをカップリング反応させて、化合物Iを得る。

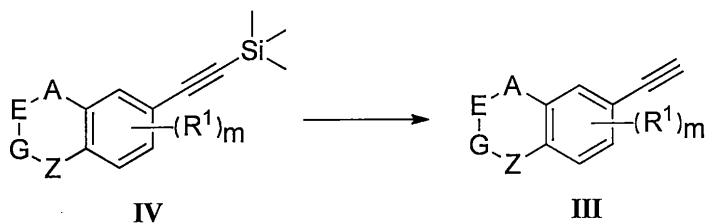
【 0 0 3 6 】

前記化合物Iについて更に官能基の転換および調整（エステル化、エステル基加水分解、還元、アシル化、酸化などの化学的操作を含むが、これらに限定されない）を柔軟に行って、官能基が異なる化合物Iを得る。

【0037】

好ましくは、前記化合物Iの製造方法は、さらに以下の工程を含んでもよい。つまり、化合物IVを脱保護して、化合物IIIを得る工程；

【化17】



10

【0038】

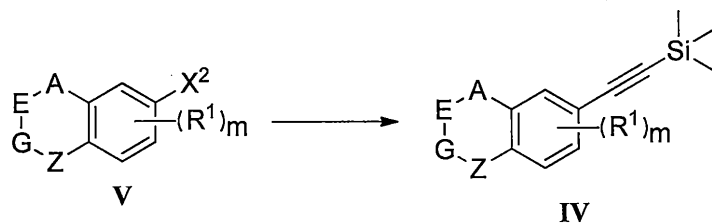
前記化合物IIIの製造方法において、前記脱保護反応条件は、本分野におけるこれらの種類の脱保護反応の通常条件であればよく、本発明は、特に好ましくは以下の条件である。つまり、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、塩基（例えばテトラブチルアンモニウムフルオライド）の存在下で化合物IVを脱保護して化合物IIIを得る。

20

【0039】

好ましくは、前記化合物Iの製造方法は、さらに以下の工程を含んでもよい。つまり、化合物Vとトリメチルエチニルシランとをカップリング反応させて、前記化合物IVを得る工程；

【化18】



30

ただし、X²はハロゲン（例えば、臭素またはヨウ素）である。

【0040】

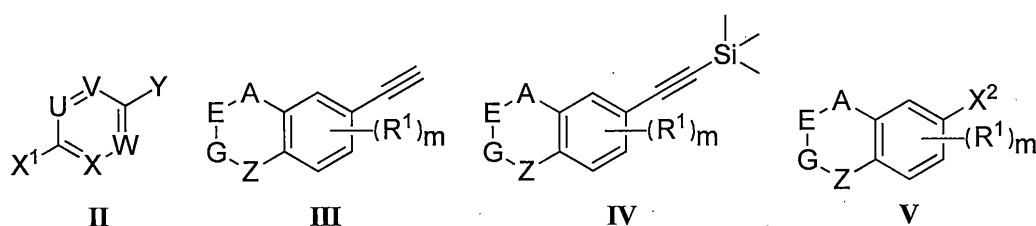
前記化合物Iの製造方法において、前記カップリング反応の条件は本分野におけるこれらの種類のカップリング反応の通常条件であればよく、本発明は、特に好ましくは以下の条件である。つまり、保護ガス（例えば、アルゴンガス）の保護下、有機溶媒（例えば、DMF）中、触媒（例えば、Pd/Cu触媒、前記「Pd/Cu触媒」は例えばPd(PPh₃)₂Cl₂およびCuIである）と塩基（例えば、ジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミン）の存在下で、化合物とトリメチルエチニルシランとをカップリング反応させて、化合物IVを得る。

40

【0041】

本発明は、さらに式II、III、IVまたはVで表される化合物を提供する。

【化 19】



10

ただし、A、E、G、Z、R¹、m、X¹、Y、U、V、XおよびWの定義はいずれも前述のとおりである。

【0042】

本発明は、さらに原発腫瘍の治療のための医薬の製造における式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用を提供する。前記腫瘍は、黒色腫、食道がん、胃がん、肺がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸がん、腎臓がん、胆管がん、乳がんや前立腺癌がんを含むが、これらに限定されない。

【0043】

本発明は、さらに転移性腫瘍の予防および/または治療のための医薬の製造における式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用を提供する。前記腫瘍は、黒色腫、食道がん、胃がん、肺がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸がん、腎臓がん、胆管がん、乳がん、前立腺がんを含むが、これらに限定されない。

20

【0044】

本発明は、さらに白血病および/またはリンパ腫の予防および/または治療のための医薬の製造における式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0045】

本発明は、さらに動物の胎児の発達、内部環境の安定、視覚、形態形成、皮膚老化および細胞分化の制御のうちの1つまたは複数のための医薬の製造における式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0046】

本発明は、さらに乾癬の治療のための医薬の製造における式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0047】

本発明は、さらに座瘡の治療のための医薬の製造における式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0048】

本発明は、さらに式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0049】

前記医薬組成物は、経口、注射、局所により投与できる。前記医薬組成物は経口経路によって投与され、前記組成物は錠剤、カプセル剤、懸濁液、溶液剤、エマルジョン、マイクロスフェアまたはナノスフェアの懸濁液、または放出制御性脂質ベシクルまたはポリマーソームの形態であってもよいがこれらに限定されるものではない。注射による投与の場合、組成物は注入または注射のための溶液または懸濁液であってもよい。一般に、本発明の化合物の毎日投与量は、約0.01mg / kg～100mg / kg体重で1～3回に分けて投与される。本発明の化合物の全身的に使用される濃度は、組成物の重量に対して通常0.01～10重量%、好ましくは0.01～1重量%である。局所的経路による投与の場合、前記医薬組成物は

50

、特に皮膚および粘膜の疾患の治療に有用であり、液体、ペースト状または固体形態であってもよく、特に軟膏、クリーム剤、溶液剤、ゲル剤、スプレー剤、懸濁液、接着剤の形態である。また、マイクロスフェアまたはナノスフェアの懸濁液、または放出制御性脂質ベシクルもしくはポリマーソーム、またはゲルもしくはポリマーパッチであってもよい。局所的に適用される化合物の濃度は、組成物の総重量に対して通常0.001重量%～10重量%、好ましくは0.01重量%～1重量%である。

【0050】

前記医薬組成物は、さらに不活性添加剤、または医薬組成物に正の関連性を有する医薬活性成分、またはこれらの成分の混合物を含有してもよい。もちろん、当業者であれば、本発明に属する利点が全然または基本的に予定の添加物の悪影響を受けないように、前記組成物における任意の化合物を用心して選択し、添加する。

10

【0051】

本出願において、前記「C₁～C₆アシル」は1～6個の炭素原子を含むアルキルアシル基を指し、例えば、一つの炭素原子を含むアシル基はHC(0)-（即ち、ホルミル）であり、二つの炭素原子を含むアシル基はCH₃C(0)-（即ち、アセチル）であり；プロパノイル、ブタノイルまたはバレリルを含んでもよい。

【0052】

本発明において、別に説明がない限り、本発明の明細書および特許請求の範囲に現れる以下の用語は、以下の意味を有する。

【0053】

20

用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する飽和直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素基を指す。アルキルの例として、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、3,3-ジメチル-2-ブチル、1-ヘプチル、1-オクチルを含むが、これらに限定されない。

【0054】

用語「アルケニル」は、特定数の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖、分枝鎖または環状非芳香族炭化水素基を指す。好ましくは、1個の炭素-炭素二重結合が存在し、また4個までの非芳香族炭素-炭素二重結合が存在してもよい。したがって、「C₂～C₁₂アルケニル」は、2～12個の炭素原子を有するアルケニル基を指す。「C₂～C₆アルケニル」は2～6個の炭素原子を有するアルケニル基を指し、ビニル、プロペニル、ブテニル、2-メチルブテニルおよびシクロヘキセニルを含む。

30

【0055】

用語「アリール」（単独使用および他の基に含まれる場合を含む）は、任意の安定な各環に7個までの原子を有する単環式または二環式炭素環を指し、そのうち、少なくとも1個の環は芳香環である。前記アリール単位の例としては、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、2,3-ジヒドリンドニル基、ビフェニル基、フェナントリル基、アントリル基またはアセナフチル（acenaphthyl）基を含む。アリール置換基が二環式置換基であり、環の1つが非芳香族環である場合、結合は芳香族環を介して行うことが理解される。

40

【0056】

用語「アリールヘテロ」または「ヘテロアリール」（単独使用および他の基に含まれる場合を含む）は、各環において7個までの原子を有する安定な単環式または二環式環を指し、そのうち、環の少なくとも1つは芳香環であり、O、NおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む。この定義内に含まれるヘテロアリールは、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、

50

オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリルを含むが、これらに限定されない。

「ヘテロアリアル」はまた、任意の窒素含有ヘテロアリアルN-オキシド誘導体を含むと理解されるべきである。ただし、ヘテロアリアル置換基は二環式置換基であり、一つの環が非芳香環であるか、またはヘテロ原子を含まない場合、それぞれ芳香環または環上のヘテロ原子を介して結合されていると理解される。

【0057】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを含む。

【0058】

用語「薬学的に許容される塩」は、通常、酸付加塩又は塩基付加塩を指し、化合物Iの生物学的効果および特性を保持し、適切な非毒性の有機もしくは無機酸、または有機もしくは無機塩基から形成される。酸付加塩の例としては、無機酸から誘導される塩および有機酸から誘導される塩を含むが、前記無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、亜リン酸、チオリン酸、リン酸および硝酸であり、前記有機酸は、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マンデル酸、リンゴ酸、カンファースルホン酸などである。塩基付加塩の例として、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよび第4級アンモニウム水酸化物（例えば、水酸化テトラメチルアンモニウム）から誘導される塩が含まれる。薬学的化合物（すなわち医薬）の塩への化学修飾は薬剤師に知られている技術であり、化合物の改善された物理的および化学的安定性、吸湿性、流動性および可溶性を得るために使用される。

【0059】

用語「薬学的に許容される担体」における「薬学的に許容される」とは、特定の化合物の投与対象に対して薬学的に許容され、実質的に無毒であることを指す。

【0060】

当該分野における常識を違反しない限り、前記好ましい条件を任意に組み合わせて本発明の好ましい実施形態を得ることができる。

本発明に使用する試薬および原料は市販されている。

【発明の効果】

【0061】

本発明の積極的および進歩的な効果は、本出願の化合物が腫瘍細胞に対して良好な阻害率を有することにある。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】 WYC-103によって誘導される黒色腫B16-F1 TRC細胞の分化およびアポトーシスの研究である。

【図2】 WYC-209によって誘導される黒色腫B16-F1 TRC細胞の分化およびアポトーシスの研究である。

【図3】 肺がんA549腫瘍の再生細胞に対するWYC-209の阻害作用研究であり、ただし、図3aは0日目にWYC-209で処理した肺がんA549の阻害作用を示す；図3bは3日目にWYC-209で処理した肺がんA549の阻害作用を示す。

【図4】 乳がんMCF-7腫瘍の再生細胞に対するWYC-209の阻害作用研究であり、ただし、図4aは0日目にWYC-209で処理した乳がんMCF-7の阻害作用を示す；図4bは、3日目にWYC-209で処理した乳がんMCF-7の阻害作用を示す。

【図5】 黒色腫MDA-MB-435S腫瘍の再生細胞に対するWYC-209の阻害作用研究であり、ただし、図5aは0日目にWYC-209で処理した黒色腫MDA-MB-435Sの阻害作用を示す；図5bは3日目にWYC-209で処理した黒色腫MDA-MB-435Sの阻害作用を示す。

【図6】 卵巣がんA2780腫瘍の再生細胞に対するWYC-209の阻害作用研究であり、ただし、図6aは0日目にWYC-209で処理した卵巣がんA2780の阻害作用を示す；図6bは3日目にWYC-209で処理した卵巣がんA2780の阻害作用を示す。

【図 7】胃がんHs-746T腫瘍の再生細胞に対するWYC-209の阻害作用研究であり、ただし、図7aは0日目にWYC-209で処理した胃がんHs-746Tの阻害作用を示す；図7bは3日目にWYC-209で処理した胃がんHs-746Tの阻害作用を示す。

【図 8】乳がんMDA-MB-231腫瘍の再生細胞に対するWYC-209の阻害作用研究であり、ただし、図8aは0日目にWYC-209で処理した乳がんMDA-MB-231の阻害作用を示す；図8bは3日目にWYC-209で処理した乳がんMDA-MB-231の阻害作用を示す。

【図 9】卵巣がんA2780および乳がんMDA-MB-231腫瘍の再生細胞に対するWYC-331の阻害作用研究であり、ただし、図9aは3日目にWYC-331で処理した卵巣がんA2780の阻害作用を示す；図9bは3日目にWYC-331で処理した乳がんMDA-MB-231の阻害作用を示す。

【図 10】WYC-209細胞毒性の研究である（WYC-209 はB16の成長を阻害するが、3T3細胞には顕著な影響がない）；ただし、図10aは、10 μ MのWYC-209で3T3細胞を18時間処理したことを示し、図10bは、WYC-209を使用しないか、または10 μ MのWYC-209でB16細胞を48時間処理したことを示す。

【図 11】WYC331細胞毒性の研究である；ただし、図11aは1 μ M、10 μ MのWYC331で3T3細胞を24時間処理したことを示し、図11bは、それぞれ1 μ M、10 μ MのWYC331でB16細胞を24時間処理したことを示す。

【図 12】皮下黒色腫に対するWYC-103の阻害、実験の19日目の腫瘍体積を示す。

【図 13】皮下黒色腫に対するWYC-103の阻害作用およびin vivo毒性研究を示す。

【図 14】皮下黒色腫に対するWYC-103の阻害、実験の26日目の腫瘍体積を示す。

【図 15】肺への転移性黒色腫に対するWYC103の阻害作用の研究である；ただし、図15aは、3000黒色腫の再生細胞を注射してWYC103を投与した、実験29日目の肺組織を示す；図15bは、3000黒色腫の再生細胞を注射してDMSOを投与した、実験29日目の肺組織を示す；図15cは、3000黒色腫の再生細胞を注射してWYC103を投与した、実験35日目の肺組織を示す；図15dは、3000黒色腫の再生細胞を注射してDMSOを投与した、実験35日目の肺組織を示す；図15eはWYC103を投与した、実験の37日目の肺組織を示す；図15fはDMSOを投与した、実験の37日目の肺組織を示す。

【図 16】肺への転移性黒色腫に対するWYC-209の阻害作用の研究である；図16aはDMSOを投与した肺組織を示す；図16bは1.0 μ MのWYC-209を投与した肺組織を示す；図16cは、10 μ MのWYC-209を投与した肺組織を示す。

【図 17】WYC-209Aの単結晶構造である。

【図 18】WYC-209Bの単結晶構造である。

【発明を実施するための形態】

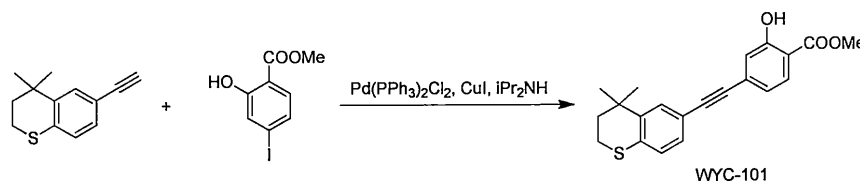
【0063】

以下、実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実施例の範囲に限定されるものではない。以下の実施例において具体的な条件を特定しない実験方法は、従来の方法および条件に従って、または製品の説明に従って選択される。

【0064】

実施例1： 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化20】



市販の出発物質6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン（202.8mg、1mmol）および化

化合物2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (292.1mg、1mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0.02 mmol)、CuI(7.6 mg, 0.04 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~20:1) により、生成物WYC-101 (296mg、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.18-7.20 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06-7.07 (d, 1H), 7.00-7.02 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.09, 161.38, 161.12, 153.37, 142.25, 134.10, 130.91, 130.00, 129.85, 129.24, 126.73, 122.45, 120.25, 117.90, 111.95, 93.23, 88.03, 77.48, 77.16, 76.84, 52.52, 37.27, 32.54, 29.99, 23.43; ESI(+)-MS: 353.3 [M+1]⁺。

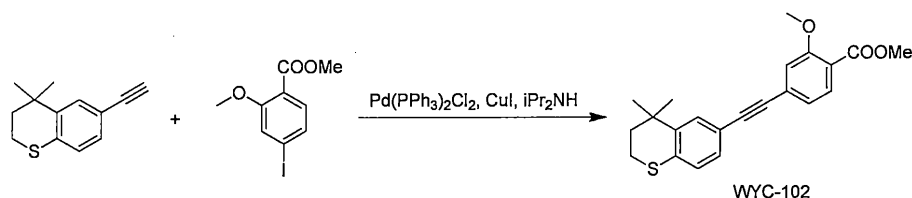
10

【0065】

実施例2: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシメチル安息香酸メチル

【化21】

20



化合物6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (202.8 mg, 1 mmol) および化合物2-ヒドロキシメチル-4-ヨード安息香酸メチル (292 mg, 1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0.02 mmol)、CuI(7.6 mg, 0.04 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=100:1~50:1) により、生成物WYC-102 (300mg、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.18-7.20 (dd, 1H), 7.11-7.13 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.25, 159.05, 142.07, 133.98, 133.58, 131.89, 129.90, 129.13, 128.85, 126.70, 123.39, 119.42, 117.88, 114.84, 92.50, 88.07, 77.48, 77.16, 76.84, 56.18, 52.18, 37.23, 33.06, 30.06, 23.31; ESI(+)-MS: 367.4 [M+1]⁺。

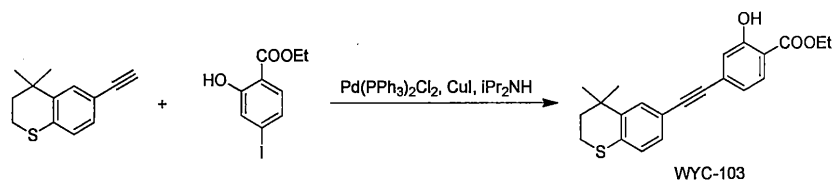
30

40

【0066】

実施例3: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシ安息香酸エチル

【化 2 2】



10

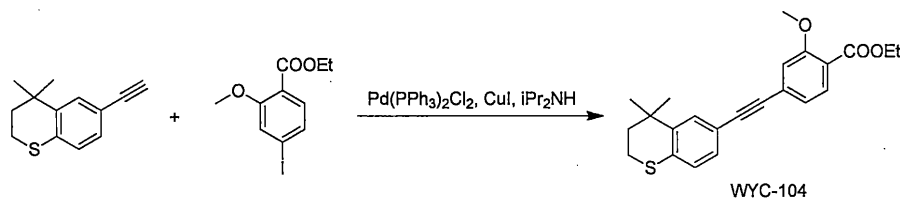
化合物-6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (202.8 mg、1 mmol) および化合物2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸エチル (292 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~50:1)により、生成物WYC-103(300 mg、82%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06-7.07 (s, 1H), 7.00-7.02 (s, 1H), 4.39-4.44 (q, 2H), 3.04-3.06 (t, 2H), 1.95-1.97 (t, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.35 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.97, 161.45, 142.27, 134.07, 130.80, 130.02, 129.91, 129.26, 126.74, 122.37, 120.25, 117.94, 112.22, 93.19, 88.02, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 61.71, 37.30, 33.12, 30.11, 29.85, 23.37, 14.34; ESI(+)-MS: 367.5 [M+1]⁺.

20

【0067】

実施例4: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシメチル安息香酸エチル

【化 2 3】



30

化合物-6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (202.8 mg、1 mmol) および化合物2-ヒドロキシメチル-4-ヨード安息香酸エチル (306 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~50:1)により、生成物WYC-104(293 mg、77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 1.95 - 1.98 (m, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.35 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.97, 161.45, 142.27, 134.07, 130.80, 130.02, 129.91, 129.26, 126.74, 122.37, 120.25, 117.94, 112.22, 93.19, 88.02, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 61.71, 37.30, 33.12, 30.11, 29.85, 23.37, 14.34; ESI(+)-MS: 367.5 [M+1]⁺.

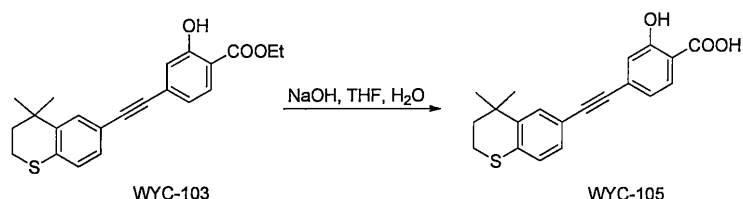
40

50

z, CDCl_3) δ 165.81, 159.12, 142.28, 133.97, 131.77, 129.96, 129.19, 128.70, 126.76, 123.42, 119.93, 117.98, 114.94, 92.39, 77.48, 77.37, 77.16, 76.85, 61.07, 56.25, 37.31, 33.13, 30.14, 29.85, 23.37, 14.46; ESI(+)-MS: 381.4 $[\text{M}+1]^+$.

【0068】

実施例5: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)-2-ヒドロキシ安息香酸
【化24】



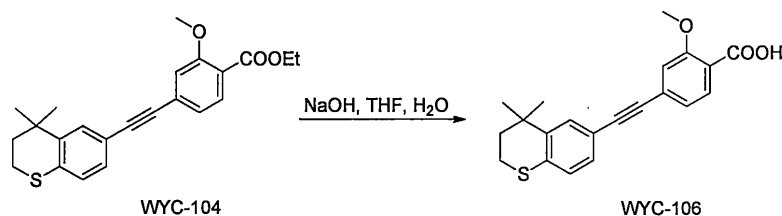
10

化合物WYC-103(183 mg、0.5 mmol)を5mLのTHFに溶解し、0.5MのNaOH溶液1mLを滴下して、室温で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、0.5 M HClでpH7に中和した後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィースピン(PE: EtOAc=10:1~1:1)により、生成物WYC-105 (144 mg、85%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ 10.50 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.21-7.19 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 7.05-7.04 (dd, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.84, 161.46, 142.17, 131.83, 130.58, 129.91, 129.16, 126.63, 120.24, 117.56, 110.03, 89.85, 37.15, 32.99, 29.97, 29.70, 23.24; ESI(-)-MS: 337.1 $[\text{M}-1]^-$.

20

【0069】

実施例6: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)-2-ヒドロキシメチル安息香酸メチル
【化25】



30

化合物WYC-104(190 mg、0.5 mmol)を5mLのTHFに溶解し、0.5MのNaOH溶液1mLを滴下して、室温で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、0.5M HClでpH7に中和した後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィースピン(PE: EtOAc=10:1~4:1)により、生成物WYC-106 (151 mg、86%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.02, 157.85, 142.36, 134.56, 133.90, 130.59, 130.00, 129.21, 126.81, 125.42, 117.51, 116.99, 114.42, 94.06, 87.56, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 56.98, 37.22, 33.12, 30.10, 29.83, 23.37; ESI(-)-MS: 351.2 $[\text{M}-1]^-$.

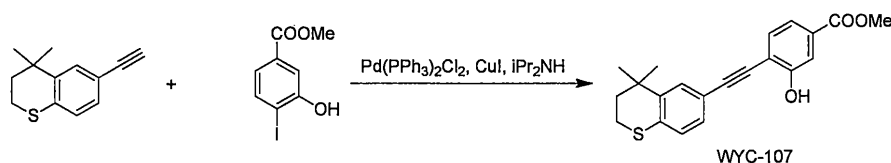
40

【0070】

50

実施例7：4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -3-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化26】



10

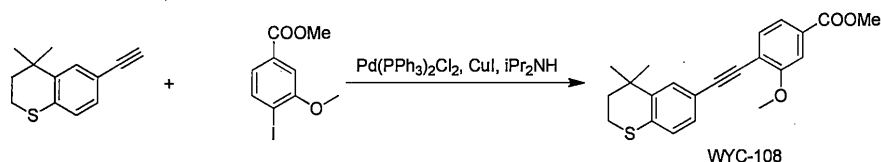
化合物6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (202.8 mg、1 mmol) および化合物3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (278.1 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~10:1)により、生成物WYC-107 (245 mg、71%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.06 – 3.04 (m, 2H), 1.94 – 1.97 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.45, 156.21, 142.31, 134.62, 131.53, 131.43, 129.70, 128.97, 126.73, 121.48, 117.03, 115.72, 114.61, 99.27, 81.86, 77.37, 77.05, 76.74, 52.33, 37.06, 32.99, 29.94, 23.24; ESI(+)-MS: 353.4 [M+1]⁺。

20

【0071】

実施例8：4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -3-ヒドロキシメチル安息香酸メチル

【化27】



30

40

化合物6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (202.8 mg、1 mmol) および化合物3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (292.1 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~10:1)により、生成物WYC-108 (275 mg、75%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.63 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.21-7.23 (dd, 1H), 7.05-7.07 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s

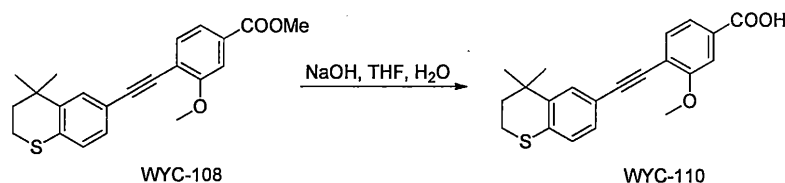
50

, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, cdCl_3) δ 166.59, 159.56, 141.99, 133.50, 133.19, 130.64, 129.80, 129.14, 126.49, 121.75, 118.27, 111.25, 96.82, 84.38, 77.26, 77.01, 76.76, 56.07, 52.29, 37.24, 32.97, 29.98, 23.22; ESI(+)-MS: 367.3 $[\text{M}+1]^+$.

【0072】

実施例9: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)-3-ヒドロキシメチル安息香酸

【化28】

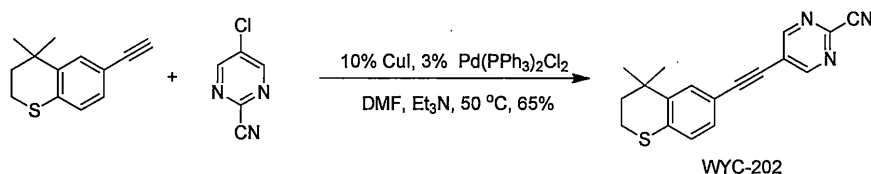


化合物WYC-108(190 mg、0.5 mmol)を5mLのTHFに溶解し、0.5MのNaOH溶液1mLを滴下して、室温で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、0.5M HClでpH7に中和した後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=10:1~2:1)により、生成物WYC-110 (1541 mg、80%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 – 3.04 (m, 2H), 1.97 – 1.95 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); ESI(+)-MS: 339.3 $[\text{M}+1]^+$.

【0073】

実施例10: 2-シアノ-5 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)ピリミジン

【化29】



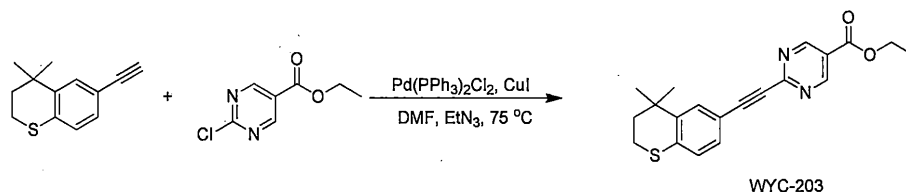
市販の出発物質4,4-ジメチル-6-エチニルチオクロマン (202.8mg、1.0mmol) および2-シアノ-5-クロロピリミジン (93 mg、0.67 mmol) を一口フラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (23 mg、0.03 mmol)、CuI (19 mg、0.1 mmol)を加え、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥 Et_3N 0.25mLを加えて、50℃に加熱して22時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却させ、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、それぞれ飽和塩化アンモニウムおよび飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=30:1)により、生成物WYC-202 (133 mg、65%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.21, 142.59, 141.79, 136.33, 130.15, 129.31, 126.98, 122.88, 116.13, 115.70, 101.85, 81.24, 37.02, 33.15, 30.02, 23.42. ESI(+)-MS: 306.3 [

$M+1]^+$ 。

【0074】

実施例11： 2 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) ピリミジニル-5-カルボン酸エチル

【化30】



10

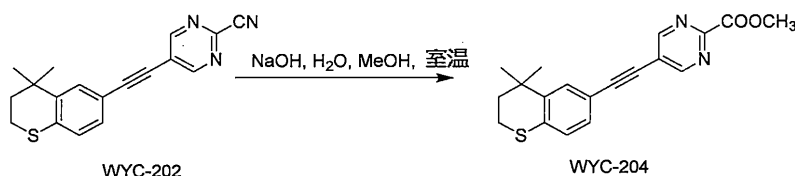
化合物4,4-ジメチル-6-エチニルチオクロマン (202.8 mg、1.0 mmol) 及び2-クロロピリミジニルカルボン酸エチル (156 mg、0.83 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42 mg、0.06 mmol)、 CuI (19 mg、0.1 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥 Et_3N 0.3mLを加えて、80°Cに加熱して22時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却させ、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=15:1)により、生成物WYC-203(257 mg、73%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 2H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.52, 158.44, 155.85, 142.39, 136.48, 131.36, 130.15, 126.83, 121.88, 115.96, 92.65, 87.97, 62.14, 37.09, 33.14, 30.05, 23.43, 14.38. ESI(+)-MS: 353.2 $[M+1]^+$ 。

20

【0075】

実施例12： 5 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) ピリミジニル-2-カルボン酸メチル

【化31】



30

40

化合物WYC-202 (50 mg、0.164 mmol) をフラスコに加え、水0.5mLおよびメタノール0.5mLのNaOH (20 mg、0.491 mmol) 溶液を加えて、60°Cで5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後、1mol/LのHClで中性になるまで中和させた。酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=15:1)により、生成物WYC-204 (39 mg、74%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 2H), 7.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.11 – 2.91 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.02, 161.24, 142.32, 134.1

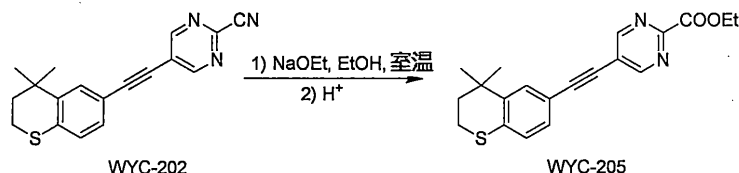
50

0, 129.72, 128.97, 126.77, 117.65, 113.33, 94.71, 81.81, 55.37, 37.28, 33.12, 30.11, 23.36. ESI(+)-MS: 339.2 [M+1]⁺.

【0076】

実施例13：5 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)ピリミジニル-2-カルボン酸エチル

【化32】



10

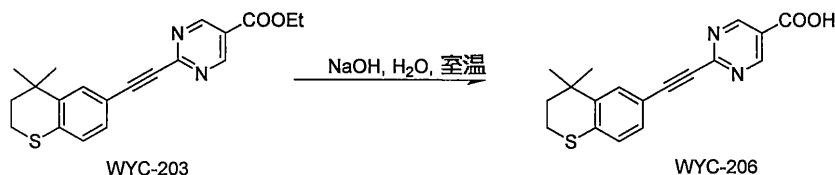
化合物WYC-202 (50 mg、0.164 mmol)をフラスクに加え、ナトリウムエトキシド (34 mg、0.492 mmol)を加えて、45℃で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後、酸性樹脂で中性まで中和し、ろ過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=8:1)により、生成物WYC-205 (36 mg、62%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.61, 161.23, 142.32, 134.05, 129.72, 128.97, 126.77, 117.71, 113.13, 94.60, 81.91, 64.11, 37.30, 33.13, 30.11, 23.36, 14.55. ESI(+)-MS: 353.5 [M+1]⁺.

20

【0077】

実施例14：2 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)ピリミジニル-5-カルボン酸

【化33】



30

化合物WYC-203 (50 mg、0.142 mmol)をフラスコに加え、2.0mol / Lの NaOH溶液2 mLを加え、メタノール2mLを加えて、45℃で5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後、1mol/LのHClで弱酸性まで中和させた。酢酸エチルを加えて希釈し、抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール= 15:1)により、生成物WYC-206 (41 mg、89%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 2H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.36 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 167.13, 159.54, 155.24, 143.92, 137.92, 131.86, 130.67, 127.84, 117.11, 111.42, 92.11, 88.26, 49.64, 49.43, 49.21, 49.00, 48.79, 48.57, 48.36, 38.12, 33.99, 30.18, 23.98. ESI(+)-MS: 325.3 [M+1]⁺.

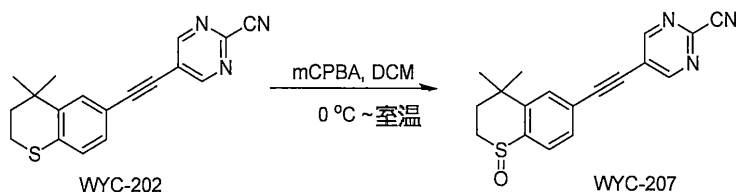
40

50

【0078】

実施例15：2-シアノ-5-((4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-)エチニル)ピリミジン

【化34】



10

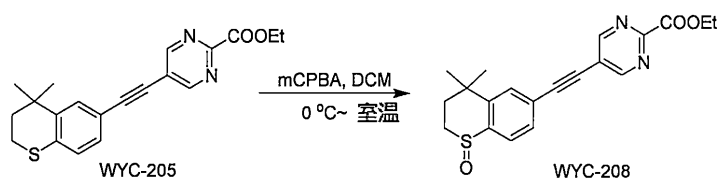
WYC-202 (30 mg, 0.098 mmol) をフラスコに加え、2 mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0°Cに冷却した後、mCPBA (24 mg, 0.098 mmol)を添加し、氷水浴で1時間反応させた後室温に転移させて2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=1:2) により、生成物WYC-207 (27mg, 86%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.08 (m, 2H), 2.44 (ddd, J = 15.0, 10.1, 2.0 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 15.1, 9.2, 2.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.64, 145.41, 142.59, 131.57, 130.38, 130.36, 124.24, 121.99, 115.52, 99.38, 83.14, 43.53, 34.76, 31.38, 31.31, 29.96. ESI(+)-MS: 322.3 [M+1]⁺.

20

【0079】

実施例16：5-((4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-)エチニル)ピリミジニル-2-カルボン酸エチル

【化35】



30

WYC-205 (70 mg, 0.2 mmol) をフラスコに加え、3 mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0°Cに冷却した後、mCPBA (49 mg, 0.2 mmol)を添加し、氷水浴で1時間反応させた後室温に転移させて2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=1:2) により、生成物WYC-208 (68 mg, 93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (dt, J = 20.8, 11.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 14.5, 10.3 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.95, 161.56, 145.06, 131.11, 130.39, 129.99, 125.91, 112.28, 93.14, 84.74, 64.30, 43.37, 34.61, 31.36, 31.23, 29.76, 14.52. ESI(+)-MS: 369

40

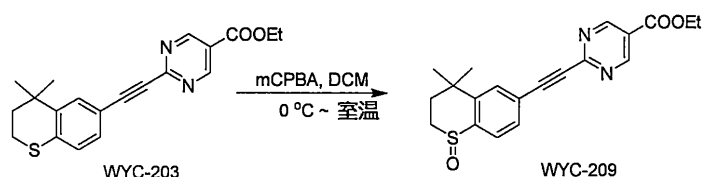
50

.4 [M+1]⁺。

【0080】

実施例17：2 - ((4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-) エチニル) ピリミジニル-5-カルボン酸エチル

【化36】



10

WYC-203 (48 mg, 0.14 mmol) をフラスコに加え、3 mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0°Cに冷却した後、mCPBA (34 mg, 0.14 mmol) を添加し、氷水浴で1時間反応させた後室温に転移させて2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=1:2) により、生成物WYC-209 (43 mg, 84%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 14.0, 10.4 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 14.9, 8.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.33, 158.54, 155.32, 145.19, 132.61, 131.06, 130.22, 124.22, 122.62, 89.60, 89.35, 62.32, 34.75, 31.36, 31.25, 29.93, 14.39. ESI(+)-MS: 369.4 [M+1]⁺; HRMS-ESI (m/z) 計算値 C₂₀H₂₁N₂O₃S, 369.1273 [M+1]⁺, 実測値 369.1267.

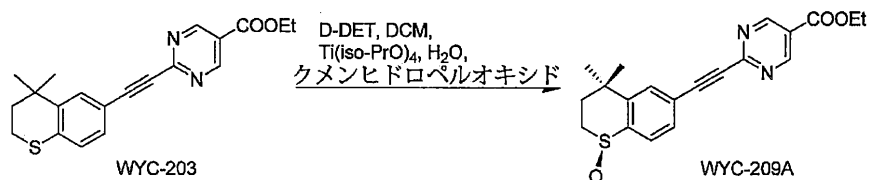
20

【0081】

WYC-209A：2 - ((4,4-ジメチル-1S-オキソチオクロマン-6-) エチニル) ピリミジニル-5-カルボン酸エチル

30

【化37】



40

D-酒石酸ジエチル (82.7 mg, 0.4 mmol) を無水CH₂Cl₂ (1 mL) に溶解し、16°Cで快速にTi(i-iso-PrO)₄ (0.2 mmol, 58 uL) を加えて、3分間攪拌し、水 (3.6uL, 0.2mmol) をゆっくり滴下し、20分間攪拌を続けた。次いで、-20°Cに冷却し、WYC-203 (69 mg, 0.2 mmol) 及びクメンヒドロペルオキシド (74 uL, 0.4 mmol) を快速に加えて、3時間後に反応を停止させた。反応液を硫酸第一鉄 (0.2g)、クエン酸 (67 mg) の水、ジオキサンおよびジエチルエーテル (2:1:2) の混合液10mLに注いで、15分間攪拌した。水相をジエチルエーテルで抽出し、有機層を合併して0.5M K₂CO₃で洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=1:2) により、生成物WYC-209A (43 mg, 84%, ee% = 90%) を得た。ジエチルエーテルで再結晶してWYC-209A (25 mg, ee% = 99%) を得た。¹H NMR (50

50

10

WYC-209B: 2 - ((4,4-ジメチル-1R--オキソチオクロマン-6-) エチニル) ピリミジニ
ル-5-カルボン酸エチル

20

30

WYC-209A及びWYC-209Bの単結晶構造図は、それぞれ図17及び図18に示されており、結晶系が単斜晶系であり、空間群はP21であり、セルパラメータ： $a=7.9718(11)$ Å、 $b=22.980(3)$ Å、 $c=10.4356(15)$ Å、 $\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=103.010(3)^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$ 、単位格子体積は $1862.7(5)$ Å³であり、単位格子内の非対称単位数 $Z=4$ であり、密度は 1.314 mg/m³である。

40

【表 1 - 1】

表 1 原子座標 ($\times 10^4$) および等価等方性位置パラメータ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)	
S(1)	-4896(2)	5378(1)	9438(2)	64(1)	
S(2)	9768(2)	9738(1)	5287(2)	60(1)	10
N(1)	1166(9)	7867(3)	5358(7)	68(2)	
N(2)	3322(10)	7134(3)	5625(7)	70(2)	
N(3)	1503(9)	8087(3)	9298(6)	60(2)	
N(4)	3711(8)	7376(3)	9624(7)	63(2)	
O(1)	-5859(9)	5779(3)	10024(8)	114(3)	
O(2)	3797(11)	8790(3)	3055(8)	115(3)	
O(3)	5939(11)	8134(4)	3481(9)	131(3)	
O(4)	11314(7)	9798(4)	6315(6)	115(3)	20
O(5)	1038(10)	6474(3)	11962(9)	121(3)	
O(6)	-1155(8)	7052(3)	11353(7)	97(2)	
C(1)	-3530(11)	4926(3)	10594(7)	65(2)	
C(2)	-2367(10)	4602(3)	9909(7)	64(2)	
C(3)	-944(9)	4969(3)	9545(6)	48(2)	
C(4)	-1618(8)	5549(3)	8933(5)	39(1)	
C(5)	-3243(8)	5771(3)	8896(6)	40(1)	
C(6)	-3757(9)	6307(3)	8344(6)	50(2)	30
C(7)	-2673(9)	6630(3)	7800(6)	50(2)	
C(8)	-1059(9)	6425(3)	7787(6)	46(2)	
C(9)	-526(9)	5892(3)	8371(6)	46(2)	
C(10)	60(10)	6751(3)	7154(7)	53(2)	
C(11)	913(11)	7023(3)	6582(7)	59(2)	
C(12)	1867(9)	7364(3)	5806(6)	48(2)	
C(13)	2019(10)	8163(3)	4650(8)	62(2)	
C(14)	3524(10)	7974(3)	4364(7)	56(2)	40
C(15)	4120(12)	7454(3)	4910(9)	70(2)	
C(16)	4393(13)	8342(4)	3535(9)	74(2)	
C(17)	7143(16)	8549(6)	2894(10)	109(4)	

【表 1 - 2】

C(18)	6503(17)	8410(6)	1579(12)	131(5)
C(19)	510(11)	5085(4)	10778(7)	74(2)
C(20)	-240(12)	4602(4)	8538(9)	74(2)
C(21)	8964(12)	10485(4)	5260(10)	55(2)
C(22)	7109(12)	10483(5)	4503(10)	52(2)
C(23)	5908(9)	10236(3)	5340(7)	50(2)
C(24)	6529(7)	9648(3)	5968(5)	37(1)
C(25)	8142(8)	9413(3)	6009(6)	42(2)
C(26)	8650(9)	8878(3)	6594(7)	55(2)
C(27)	7552(10)	8576(3)	7197(7)	57(2)
C(28)	5936(8)	8802(3)	7184(6)	41(1)
C(29)	5458(8)	9327(3)	6566(6)	41(1)
C(30)	4800(10)	8488(3)	7839(6)	51(2)
C(31)	3955(10)	8211(3)	8418(7)	52(2)
C(32)	2989(9)	7879(3)	9141(6)	48(2)
C(33)	2812(10)	7071(3)	10342(8)	63(2)
C(34)	1310(9)	7251(3)	10593(7)	49(2)
C(35)	662(11)	7776(3)	10023(8)	62(2)
C(36)	405(11)	6883(4)	11401(8)	66(2)
C(37)	-2274(14)	6657(6)	12000(11)	107(4)
C(38)	-1890(19)	6799(6)	13361(13)	130(5)
C(39)	4275(12)	10156(4)	4320(7)	72(2)
C(40)	5551(13)	10640(4)	6396(8)	74(2)

10

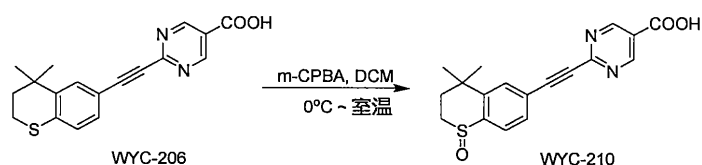
20

30

【0085】

実施例18：2 - ((4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-) エチニル) ピリミジニル-5-カルボン酸

【化39】



40

WYC-206 (34 mg, 0.105 mmol) をフラスコに加え、乾燥ジクロロメタン 1.5 mL を加え、氷水浴で 0°C に冷却した後、m-CPBA (26mg, 0.105mmol) を加え、氷水浴で 1 時間反応させた後室温に移転させて 2 時間反応させ、TLC にて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し

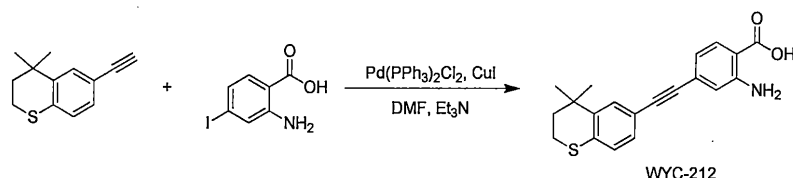
50

、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH =12:1)により、生成物WYC-210 (23 mg、68%)を得た。¹H NMR (500 MHz, ピリジン) δ 9.66 (s, 2H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 12.9, 10.4 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 13.2, 9.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, ピリジン) δ 166.30, 159.03, 155.15, 145.73, 142.20, 132.56, 130.90, 130.31, 125.00, 124.29, 90.65, 88.52, 43.70, 34.73, 30.89, 30.62, 29.97. ESI(+)-MS: 341.1 [M+1]⁺.

【0086】

実施例19：2-アミノ-4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) 安息香酸
【化40】

10



化合物6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン(405.6 mg、2 mmol)および化合物2-アミノ-4-ヨード安息香酸(263 mg、1 mmol)をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg、0.06 mmol)、CuI(23 mg、0.12 mmol)を加え、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 10mLを加え、乾燥Et₃N 0.2mLを加えて、75℃まで加熱し12時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=5:1) により、生成物WYC-212 (286 mg、85%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 3H), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.25, 165.23, 163.21, 161.20, 142.29, 134.42, 133.26, 133.25, 131.70, 131.64, 129.97, 129.27, 126.75, 125.15, 125.12, 117.73, 117.05, 116.92, 116.66, 116.47, 98.04, 98.02, 81.71, 61.62, 37.29, 33.13, 30.09, 23.38, 14.42. ESI(+)-MS: 338.3 [M+1]⁺.

20

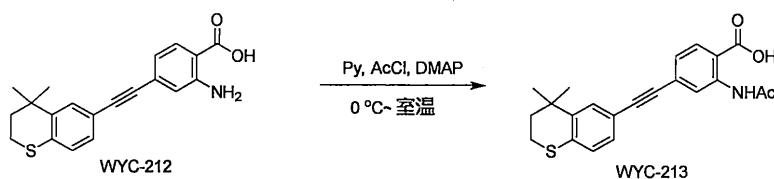
30

【0087】

実施例20：2-アセチルアミノ-4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) 安息香酸

【化41】

40



WYC-212 (200 mg、0.3 mmol)をフラスコに加え、10 mgのDMAPを加え、アルゴンガス保護下で5 mLの乾燥ピリジンを加え、氷水浴で0℃に冷却し、塩化アセチル43 μlを滴下して、氷水浴で10分間反応させた後室温に転移して5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後メタノールでクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、1mol/Lの塩酸でピリ

50

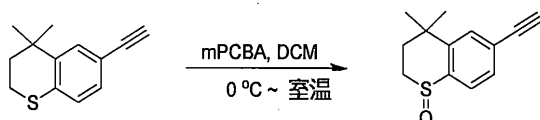
ジンを除去し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=20:1) により、生成物WYC-213 (195 mg、87%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.09 – 3.03 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.95, 159.37, 146.56, 142.37, 134.76, 132.31, 131.05, 130.06, 129.32, 128.95, 128.49, 126.82, 117.47, 115.64, 95.32, 87.52, 37.23, 33.13, 30.09, 23.39, 21.54. ESI(+)-MS: 380.4 [M+1]⁺.

【0088】

10

実施例21：6-エチニル-4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン

【化42】



6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン(2.03g、10 mmol)をフラスコに加え、27mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0°Cに冷却した後、mCPBA (1.73g、10 mmol)を添加し、氷水浴で10分間反応させた後、室温に転移させて1時間反応させた後に室温に転移させて2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=3:1) により、1-オキソ-6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (1.43g、72%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.93 – 2.74 (m, 3H), 2.14 (ddd, J = 14.6, 10.5, 1.7 Hz, 1H), 1.58 (ddd, J = 15.0, 8.7, 1.8 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.82, 138.91, 131.70, 130.53, 130.17, 125.60, 82.69, 79.39, 43.23, 34.47, 31.27, 31.13, 29.67. ESI(+)-MS: 219.3 [M+1]⁺.

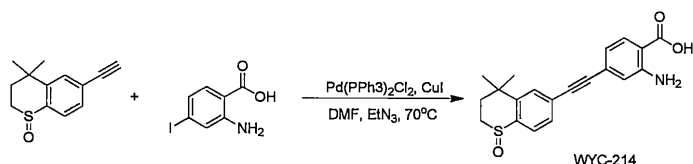
20

30

【0089】

実施例22：2-アミノ-4-(4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-エチニル)安息香酸

【化43】



40

化合物1-オキソ-6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン(263 mg, 1.0 mmol)および化合物2-アミノ-4-ヨード安息香酸 (262 mg, 1.2 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg、0.06 mmol)、CuI(23 mg、0.0412 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 4mLを加え、乾燥Et₃N 0.2mLを加えて、70°Cに加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アン

50

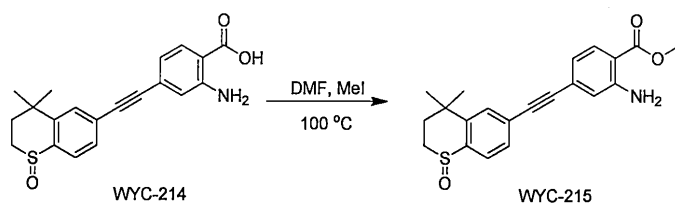
モニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc= 50:1)により、生成物(275 mg、78%)を得た。¹H NMR (500 MHz, ピリジン) δ 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.2, 10.3, 1.7 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, ピリジン) δ 171.06, 152.34, 145.52, 140.46, 132.80, 131.65, 130.43, 130.20, 127.92, 126.32, 119.79, 118.58, 112.43, 91.82, 90.33, 55.01, 43.59, 34.63, 30.93, 30.63, 29.80. ESI(+)-MS: 354.3 [M+1]⁺.

【0090】

10

実施例23: 2-アミノ-4-(4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-エチニル)安息香酸メチル

【化44】



20

WYC-214 (150 mg、0.425 mmol) をフラスコに加え、炭酸ナトリウム (176 mg、1.275 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で乾燥DMF 3 mLおよびヨードメタン (40 μl、0.637 mmol) を加え、100°Cまでにゆっくりと加熱し、6時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=20:1) により、生成物WYC-215 (143 mg、92%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (ddd, J = 12.9, 10.6, 2.2 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 13.1, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J = 14.9, 10.5, 2.2 Hz, 1H), 1.89 (ddd, J = 15.1, 8.7, 2.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.19, 150.04, 144.92, 138.59, 131.48, 131.30, 130.34, 130.18, 128.13, 126.44, 119.72, 119.64, 111.06, 90.93, 90.26, 51.84, 43.28, 34.57, 31.36, 31.21, 29.73. ESI(+)-MS: 368.4 [M+1]⁺.

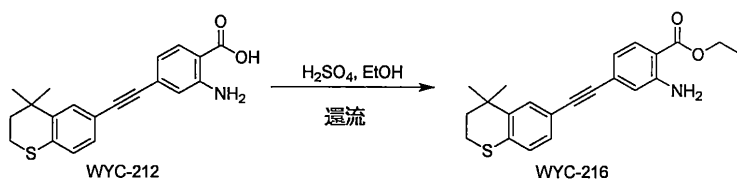
30

【0091】

実施例24: 2-アミノ-4-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-エチニル)安息香酸エチル

【化45】

40



WYC-212 (50 mg, 0.15 mmol) をフラスコに加え、アルゴンガス保護下で2 mLの無水エタノールを加えて、氷水浴で0°Cに冷却し、0.15 mLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温

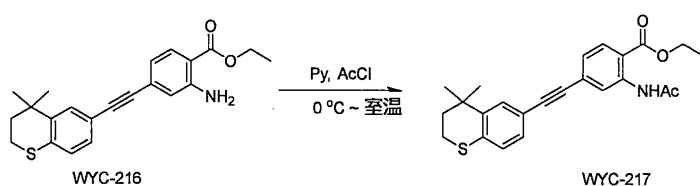
50

還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、2mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=10:1) により、生成物WYC-216 (14 mg、25%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 – 3.03 (m, 2H), 1.97 – 1.94 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.92, 150.10, 142.22, 133.72, 131.35, 129.95, 129.19, 129.02, 126.70, 119.55, 119.39, 118.23, 110.80, 91.99, 88.37, 60.61, 37.36, 33.12, 30.13, 23.37, 14.50. ESI(+)-MS: 366.4 [M+1]⁺.

【0092】

実施例25: 2-アセチルアミノ-4-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-エチニル)安息香酸エチル

【化46】



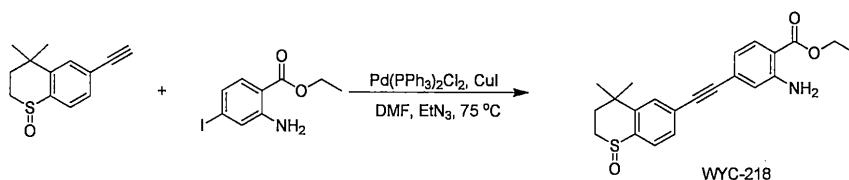
20

WYC-216 (80 mg、0.22 mmol)をフラスコに加え、6mgのDMAPを加え、アルゴン保護下乾燥ピリジン2 mLを加え、氷水浴で0°Cに冷却し、塩化アセチル (31 μl、0.44 mmol)を滴下して、氷水浴で10分間反応させた後室温に転移して9時間反応させ、TLCを行った。反応が完了した後メタノールでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、1mol/Lの塩酸でピリジンを洗浄して除去し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=10:1) により、生成物WYC-217 (71 mg、79%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 – 3.03 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.97 – 1.94 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.17, 168.11, 142.25, 141.59, 133.98, 130.81, 130.17, 130.04, 129.24, 126.70, 125.26, 122.97, 118.06, 114.16, 93.43, 88.37, 61.65, 37.36, 33.13, 30.13, 25.68, 23.38, 14.34. ESI(+)-MS: 408.4 [M+1]⁺.

【0093】

実施例26: 2-アミノ-4-(4,4-ジメチル-1-オキシチオクロマン-6-エチニル)安息香酸エチル

【化47】



40

化合物2-アミノ-4-ヨード安息香酸エチル (262.0 mg、1.2 mmol) および化合物1-オキシ-

50

6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (263.0 mg、1 mmol) フラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42 mg、0.06 mmol)、 CuI (23 mg、0.12 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 15mLを加え、乾燥 Et_3N 0.2mLを加えて、75℃に加熱して12時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却させ、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=40:1)により生成物WYC-218 (275 mg、78%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, ピリジン) δ 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25 – 3.01 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = 14.2, 10.3, 1.7 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 14.8, 8.8, 1.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, ピリジン) δ 171.75, 153.03, 150.76, 150.74, 150.55, 150.53, 150.33, 150.31, 146.21, 141.15, 133.49, 132.34, 131.12, 130.89, 128.61, 127.01, 120.48, 119.27, 113.12, 92.51, 91.02, 44.28, 35.32, 31.62, 31.32, 30.49. ESI(+)-MS: 382.4 $[\text{M}+1]^+$.

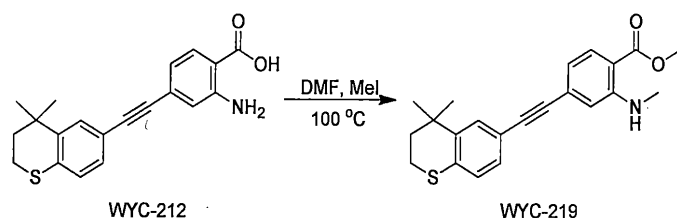
10

【0094】

実施例27: 2-メチルアミノ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸メチル

【化48】

20



WYC-212 (100 mg、0.3 mmol) をフラスコに加え、炭酸ナトリウム (125 mg、0.9 mmol) を加え、アルゴン保護下 3 mL の乾燥DMFおよびヨードメタン (28 μl 、0.445 mmol) を加え、100℃までにゆっくりと加熱し、4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=20:1) により、生成物WYC-219 (43 mg、39%) および3-69-2-2 (45 mg、43%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.77, 151.15, 142.24, 133.75, 131.64, 130.02, 129.68, 129.24, 126.71, 118.37, 118.24, 114.31, 110.05, 92.11, 88.89, 51.79, 37.38, 33.14, 30.15, 23.39. ESI(+)-MS: 366.2 $[\text{M}+1]^+$.

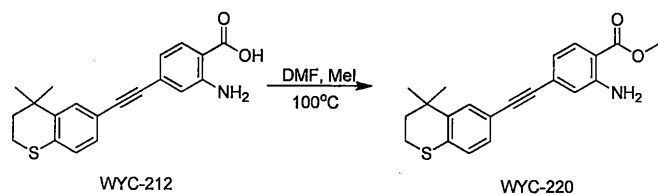
30

40

【0095】

実施例28: 2-アミノ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸メチル

【化 4 9】

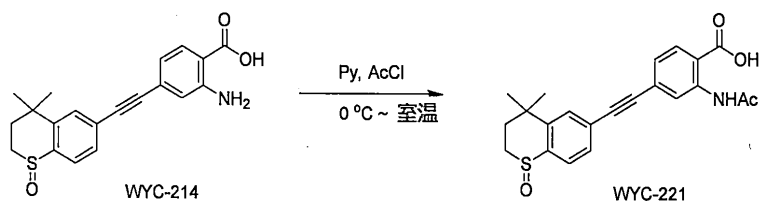


化合物WYC-212 (100 mg、0.3 mmol) をフラスコに添加し、炭酸カリウム (125 mg、0.9 mmol) を加え、乾燥アルゴン保護下乾燥DMF 3mLを加え、MeI (28 μ L、0.445 mmol) を滴下して100°Cで8時間反応させ、原料が完全に反応した後に、室温まで冷却し、酢酸エチルを加えて希釈し、1mol/LのHCl溶液で洗浄し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc= 20:1) により、生成物WYC-220(45 mg、44%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, cdcl_3) δ 168.25, 149.81, 142.19, 133.74, 131.31, 129.92, 129.16, 129.15, 126.67, 119.74, 119.47, 118.15, 110.58, 92.12, 88.28, 51.75, 37.32, 33.08, 30.09, 23.34. ESI(+)-MS: 352.4 [M+1]⁺.

【0096】

実施例29：2-アセチルアミノ-4-((4,4-ジメチル-1-オキシチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸

【化 5 0】

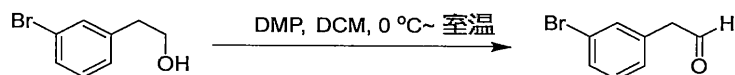


WYC-214 (152 mg、0.42 mmol) をフラスコに加え、10 mgのDMAPを加え、アルゴン保護下乾燥ジクロロメタン5mLおよび0.212 mLのトリエチルアミンを加えて、氷水浴で0°Cに冷却し、塩化アセチル(67 μ L、0.84 mmol)を滴下して、氷水浴で10分間反応した後室温に移して12時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、メタノールでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、1mol / L塩酸でピリジンを洗浄して除去し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=1:3) により、生成物WYC-221(147 mg、89%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.87, 159.36, 146.58, 142.34, 134.73, 132.26, 131.01, 130.04, 129.30, 128.95, 128.45, 126.80, 117.45, 115.64, 95.28, 87.51, 37.21, 33.11, 30.07, 23.38, 21.54. ESI(+)-MS: 396.2 [M+1]⁺.

【0097】

実施例30：2-(3-ブロモフェニル)アセトアルデヒド

【化 5 1】

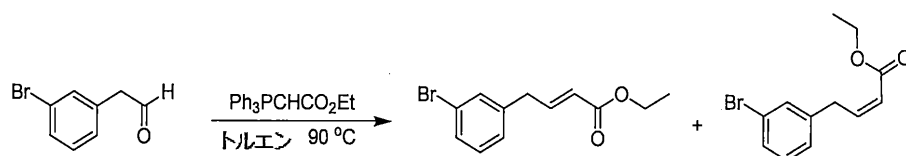


2- (3-ブロモフェニル) エタノール (676 μ l、5 mmol) をフラスコに加え、乾燥ジクロロメタン10mLを加え、氷水浴でDMP (2.5g、6 mmol) を加え、氷水浴で2時間反応させた後室温に転移して0.5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後0°Cに冷却し、チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=15:1) により、生成物2- (3-ブロモフェニル) アセトアルデヒド (0.86g、87%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (1H, t, J = 2.0), 7.46 – 7.37 (2H, m), 7.30 – 7.14 (2H, m), 3.67 (2H, d, J = 2.0). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.9, 134.5, 133.0, 131.0, 130.9, 128.7, 123.3, 60.8. ESI(+)-MS: 199.1 $[\text{M}+1]^+$.

【0098】

実施例31： 4- (3-ブロモフェニル) -2-クロトン酸エチル

【化 5 2】

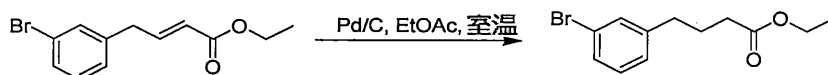


2- (3-ブロモフェニル) アセトアルデヒド (400 mg、2.02 mmol) 及び $\text{Ph}_3\text{PCH}=\text{CO}_2\text{Et}$ (703 mg、2.02 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下で乾燥トルエン10mLを加えて、90°Cに加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後0°Cに冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=250:1) により、生成物4- (3-ブロモフェニル) -2-クロトン酸エチル (514 mg、96%) を得た。E-式： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 5.80 (dt, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.29, 146.15, 140.06, 131.88, 130.29, 129.90, 127.53, 123.02, 122.77, 77.41, 77.16, 76.91, 60.44, 38.00, 14.32. Z-式： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 2H), 6.30 (dt, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 5.88 (dt, J = 11.4, 1.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.33, 146.76, 141.84, 131.76, 130.25, 129.60, 127.41, 122.74, 120.73, 60.23, 34.73, 14.39.

【0099】

実施例32： 4- (3-ブロモフェニル) 酪酸エチル

【化 5 3】



4- (3-ブロモフェニル) -2-クロトン酸エチル (1.05g、3.92 mmol) をフラスコに加え、(10% wt) 乾燥Pd/C (220 mg、0.194 mmol)を加え、アルゴン保護下20mLの酢酸エチルを加えて、水素ガスを流せ、ガスを3回置換して、常温常圧下で24時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、ろ過、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc=15:1)により、生成物4- (3-ブロモフェニル) 酪酸エチル(1.04g、98%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, J = 9.5, 1.3 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 – 2.59 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.27, 143.87, 131.59, 130.01, 129.18, 127.22, 122.51, 60.40, 34.82, 33.57, 26.36, 14.33. ESI(+)-MS: 271.2 [M+1]⁺.

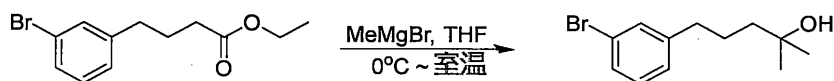
10

【0100】

実施例33：5- (3-ブロモフェニル) -2-メチル-2-ペンタノール

【化 5 4】

20



4- (3-ブロモフェニル) 酪酸エチル (0.53g、1.96 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下15mlのテトラヒドロフランを加えて、氷水浴で0°Cに冷却し、メチルマグネシウムブロミド(2 mL、5.89 mmol)を滴下し、0°Cで3時間反応させ、室温で1時間反応させて、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、0°Cに冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、1mol / lの塩酸を加えて中和し、飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc=15:1)により、生成物5- (3-ブロモフェニル) -2-メチル-2-ペンタノール(466 mg、93%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 15.0, 7.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.22 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.81, 131.40, 129.84, 128.81, 127.05, 122.33, 70.73, 43.29, 35.95, 29.22, 26.00. ESI(+)-MS: 257.1 [M+1]⁺.

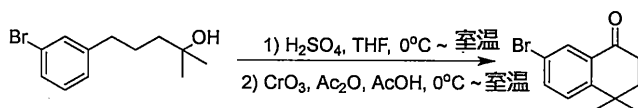
30

【0101】

実施例34：7-ブロモ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロナフチル-1-(2H)-オン

【化 5 5】

40



5- (3-ブロモフェニル) -2-メチル-2-ペンタノール (340 mg、1.33 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下で乾燥ジクロロメタン2mLを加えて、氷水浴で0 °Cに冷却し、0.2mL

50

の濃硫酸を滴下して、室温で4時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、水を加えて希釈し、1mol/lの水酸化ナトリウムで硫酸を中和し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、白い固体320mgが得られた。320mg固体をフラスコに加え、4.3mLのトルエンを加えた後、71mgの三酸化クロムを酢酸0.648mL及び無水酢酸0.342mLの混合溶液に溶解して、氷水浴で三酸化クロムの溶液をフラスコに加え、2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄し、飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー(PE: EtOAc=10:1)により、生成物7-ブロモ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロナフチル-1- (2H) -オン(268 mg、80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 197.03, 151.09, 136.63, 132.77, 130.15, 128.04, 120.57, 36.86, 35.04, 33.89, 29.65. ESI(+)-MS: 253.1 [M+]⁺.

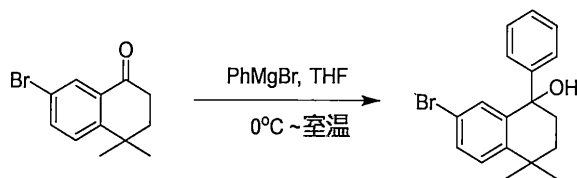
10

【0102】

実施例35：7-ブロモ-4,4-ジメチル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル-1-オール

【化56】

20



7-ブロモ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロナフチル- 1- (2H) -オン (340 mg、1.35 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下でテトラヒドロフラン3mLを加えて、氷水浴で0℃に冷却し、フェニルマグネシウムブロミド(2.7 mL、2.7 mmol)を滴下し、0℃で0.5時間を反応し、室温で18時間反応させて、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、0℃に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、1mol/lの塩酸を加えて中和し、飽和炭酸ナトリウムを洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1)により、生成物7-ブロモ-4,4-ジメチル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル-1-オール((280 mg、63%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.08 (m, 8H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.11, 145.41, 143.32, 131.50, 131.18, 128.46, 128.08, 127.15, 126.59, 119.96, 75.87, 37.69, 34.77, 34.09, 31.56, 31.45. ESI(+)-MS: 331.1 [M+]⁺.

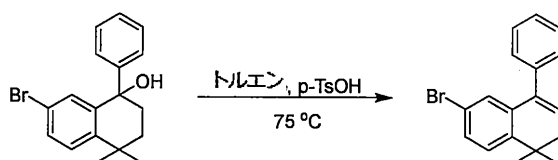
30

40

【0103】

実施例36：6-ブロモ-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン

【化 5 7】

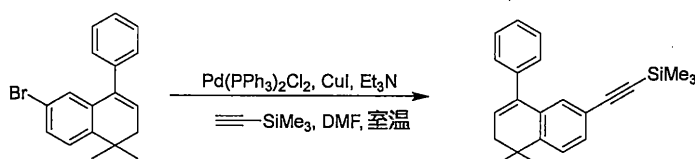


7-ブromo-4,4-ジメチル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル-1-オール(260 mg、0.79 mmol)をフラスコに加え、p-トルエンスルホン酸(27 mg、0.16 mmol)を加え、アルゴン保護下2mLの乾燥トルエンを加えて、75℃で0.5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、室温まで冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウム洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー(PE: EtOAc=250:1)により、生成物6-ブromo-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン(224 mg、91%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.59, 144.16, 140.35, 138.75, 136.15, 133.57, 131.80, 130.41, 128.72, 128.56, 127.87, 127.46, 127.02, 125.79, 119.96, 63.05, 38.87, 33.65, 28.18. ESI(+)-MS: 312.1 [M+1]⁺.

【0104】

実施例37：((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) トリメチルシラン

【化 5 8】



30

化合物6-ブromo-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン (310 mg、1.0 mmol) および化合物トリメチルエチニルシラン (0.28 μL、2 mmol) をフラスコに添加し、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg、0.03 mmol)、CuI(11 mg、0.06 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて5mLの乾燥DMFおよび0.2 mLの乾燥Et₃Nを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル)により、生成物 ((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) トリメチルシラン (275 mg、83%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 10H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.19 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.01, 140.79, 139.09, 133.98, 131.51, 129.25, 128.83, 128.49, 127.29, 127.27, 123.92, 120.66, 105.45, 93.41, 38.88, 33.90, 28.19, 0.16. ESI(+)-MS: 331.2 [M+1]⁺.

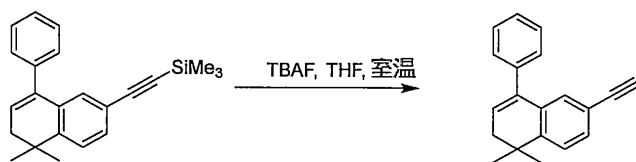
40

【0105】

実施例38：6-エチニル-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン

50

【化 5 9】



((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) トリメチルシラン (300 mg、0.91 mmol) をフラスコに加え、TBAF(30 mg、0.115 mmol)を加え、乾燥テトラヒドロフラン2mLを加えて、4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー(PE:EA=1000:1)により、生成物6-エチニル-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン(225 mg、96.6%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 77.47 – 77.34 (m, 7H), 77.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 76.04 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 72.98 (s, 1H), 72.39 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 71.38 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.23, 140.58, 138.97, 134.13, 131.41, 129.62, 128.77, 128.49, 127.34, 127.27, 124.04, 119.59, 83.98, 76.59, 38.83, 33.85, 28.18. ESI(+)-MS: 259.2 [M+1]⁺.

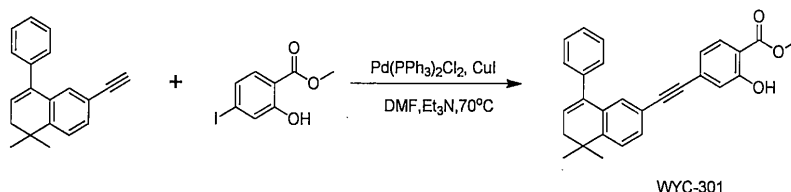
10

20

【0106】

実施例39：4 - ((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化 6 0】



WYC-301

30

化合物6-エチニル-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン (116 mg、0.45 mmol) および2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル(250μl、0.9 mmol)をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9.5 mg、0.0135 mmol)、CuI (5.1 mg、0.027 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて3mLの乾燥DMF、0.2 mLの乾燥Et₃Nを加え、75°Cで8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュクロマトグラフィー(PE:EA=500:1)により、生成物WYC-301 (155 mg、79%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.75 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.1 Hz, 7H), 7.37 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 4H), 7.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.27, 161.31, 146.42, 140.63, 138.99, 134.24, 131.17, 130.83, 129.82, 129.20, 128.80, 128.54, 127.41, 127.38, 124.18, 122.47, 120.36, 120.07, 111.98, 92.99, 87.93, 52.47, 38.85, 33.94, 28.19. ESI(+)-MS: 409.3 [M+1]⁺.

40

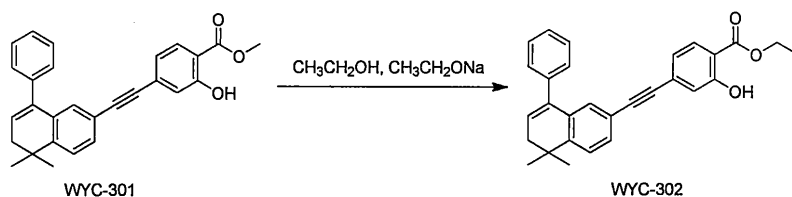
【0107】

実施例40：4 - ((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) -2

50

-ヒドロキシ安息香酸エチル

【化 6 1】



10

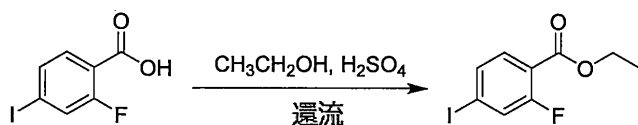
化合物WYC-301(250 mg、0.613 mmol)をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (125 mg、1.83 mmol) を加え、エタノール5mlを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂で中性になるまで中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュクロマトグラフィー(PE: EA=100:1)により、生成物WYC-302 (230 mg、92%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 4H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.92, 161.39, 146.40, 140.65, 139.01, 134.25, 131.18, 130.70, 129.83, 129.20, 128.82, 128.55, 127.42, 127.39, 124.19, 122.39, 120.37, 120.11, 112.25, 92.89, 87.99, 61.68, 38.86, 33.96, 28.21, 14.32. ESI(+)-MS: 423.4 [M+1]⁺.

20

【0108】

実施例41：2-フルオロ-4-ヨード安息香酸エチル

【化 6 2】



30

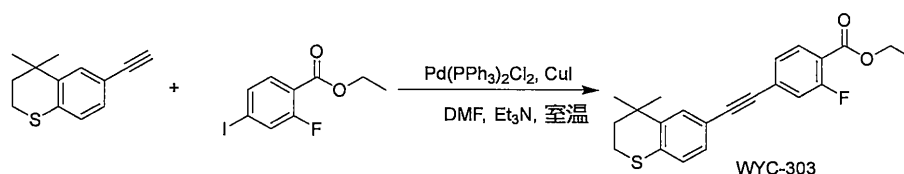
2-フルオロ-4-ヨード安息香酸 (1.0g、3.76 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下無水エタノール10mLを加えて、氷水浴で0℃にし、0.5mLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=15:1) により、生成物2-フルオロ-4-ヨード安息香酸エチル(990 mg、90%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.9, 1.5 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.87, 163.84, 162.18, 160.06, 133.48, 133.45, 133.05, 133.04, 126.54, 126.34, 118.76, 118.68, 99.59, 99.52, 61.59, 14.29. ESI(+)-MS: 294.1 [M+1]⁺.

40

【0109】

実施例42：2-フルオロ-4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) 安息香酸エチル

【化 6 3】

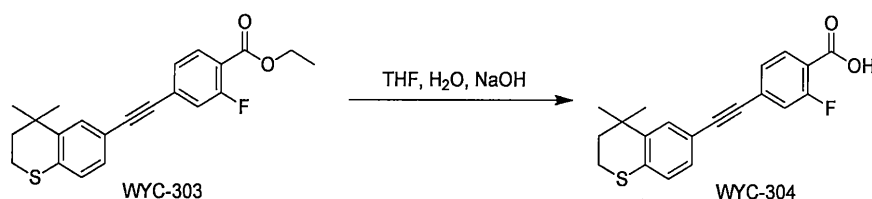


化合物6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (275 mg、1.36 mmol) および2-フルオロ-4-
 -ヨード安息香酸エチル (200 mg、0.68 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.6 m
 g、0.0408 mmol)、CuI(15.5 mg、0.0816 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを
 3 回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて3 mLの乾燥DMF、0.3 mLの乾燥Et₃Nを加え
 て、80℃で6時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニ
 ウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽
 和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発し
 て、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=200:1) により、生成物WYC-303 (215
 mg、86%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J
 = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d
 , J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.4
 0 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.40 (t, J =
 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.12, 164.09, 162.75, 1
 60.68, 142.32, 134.45, 132.15, 132.14, 129.98, 129.20, 127.08, 127.05, 126.78, 1
 19.79, 119.60, 117.57, 93.98, 87.00, 86.98, 61.55, 37.25, 33.12, 30.09, 23.37, 1
 4.40. ESI(+)-MS: 369.4 [M+1]⁺.

【0 1 1 0】

実施例43：2-フルオロ-4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) 安息香酸

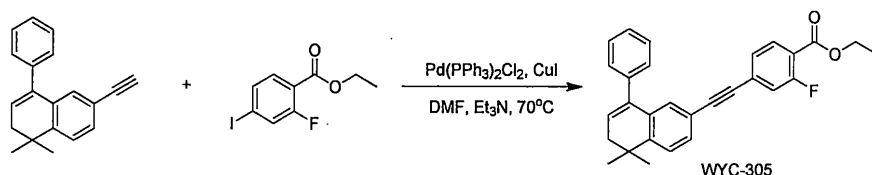
【化 6 4】



化合物WYC-303 (15 mg、0.04 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (8.3 mg
 、0.12 mmol) を加え、1 mL のテトラヒドロフランを加えて、室温で一晩反応させ、TLC
 にて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢
 酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄
 し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロ
 マトグラフィー (PE: EA=1:1) により、生成物WYC-304 (11 mg、80%)を得た。¹H NMR (50
 0 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J
 = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,
 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 3H), 1.98 – 1.95 (m, 2H), 1.35
 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.53, 163.34, 161.26, 142.36, 134.65, 13
 2.80, 131.19, 131.11, 130.04, 129.25, 127.25, 127.22, 126.81, 119.89, 119.70, 11
 7.45, 116.98, 94.69, 86.92, 37.24, 33.14, 30.09, 23.39. ESI(+)-MS: 339.3 [M+1]⁺
 。

【0 1 1 1】

実施例44：4 - ((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) -2-フルオロ安息香酸エチル
【化 6 5】



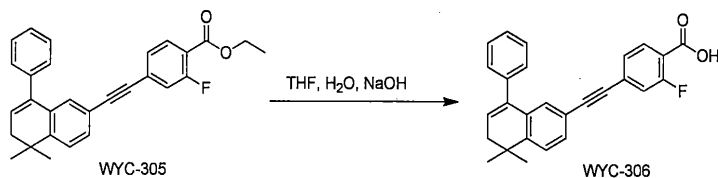
10

化合物6-エチニル-1,1-ジメチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン (180mg、0.7 mmol) および2-フルオロ-4-ヨード-安息香酸エチル (410 mg、1.4 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 mg、0.042 mmol)、CuI(16.0 mg、0.084 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジで5mLの乾燥DMF、0.5mLの乾燥Et₃Nを加えて、70℃で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=200:1) により、生成物WYC-305 (215 mg、72%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 7H), 7.37 (ddd, J = 6.3, 3.4, 1.5 Hz, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.02 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.12, 164.09, 162.70, 160.63, 146.67, 140.62, 138.95, 134.33, 132.08, 132.07, 131.17, 129.92, 129.84, 129.20, 128.82, 128.57, 127.53, 127.41, 127.17, 127.14, 124.25, 119.91, 119.77, 119.72, 118.51, 118.43, 93.66, 86.96, 86.94, 61.55, 38.84, 33.98, 28.20, 14.39. ESI(+)-MS: 425.5 [M+1]⁺.

20

【0 1 1 2】

実施例45：4 - ((5,5-ジメチル-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフチル-2-) エチニル) -2-フルオロ安息香酸
【化 6 6】



30

化合物WYC-305 (70 mg、0.19 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (26 mg、0.38 mmol) を加え、テトラヒドロフラン2mlを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EA=2:1) により、生成物WYC-306 (53 mg、75%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 7H), 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.97, 163.32, 161.23, 146.83, 140.60, 138.92, 134.36, 132.74, 131.22, 129.24, 128.83, 128.58, 127.57, 127.43, 127.36, 127.33, 124.29, 120

40

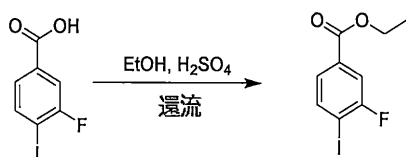
50

.02, 119.83, 119.64, 116.90, 94.43, 86.86, 38.84, 34.00, 28.20. ESI(+)-MS: 395.4 [M+1]⁺。

【0113】

実施例46：3-フルオロ-4-ヨード安息香酸エチル

【化67】



10

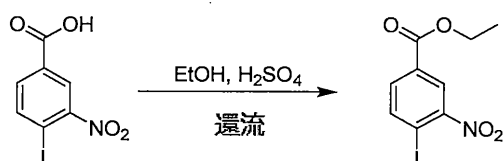
3-フルオロ-4-ヨード安息香酸 (0.95 g、3.57 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下で無水エタノール5mLを加えて、氷水浴で0℃とし、0.3mLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=15:1) により、生成物 3-フルオロ-4-ヨード安息香酸エチル (920 mg、88%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.99, 164.97, 162.64, 160.67, 139.61, 139.59, 132.94, 132.89, 126.51, 126.48, 116.46, 116.26, 87.88, 87.67, 61.65, 14.33. ESI(+)-MS: 295.1 [M+1]⁺。

20

【0114】

実施例47：4-ヨード-3-ニトロ安息香酸エチル

【化68】



30

4-ヨード-3-ニトロ安息香酸 (1.9g、6.48 mmol) をフラスコに添加し、アルゴンガス保護下無水エタノール10mLを加えて、氷水浴で0℃とし、濃硫酸0.6mLを滴下し、滴下が完了した後昇温還流して6時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=10:1) により、生成物 4-ヨード-3-ニトロ安息香酸エチル (1.88g、90.5%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.03, 153.15, 142.33, 133.47, 131.96, 125.98, 92.02, 62.16, 14.29. ESI(+)-MS: 322.1 [M+1]⁺。

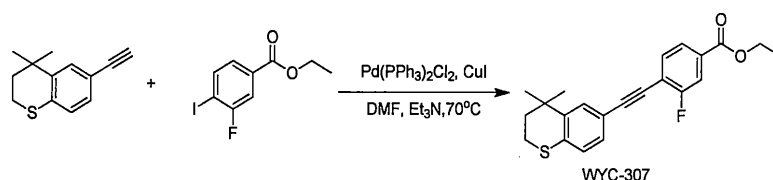
40

【0115】

実施例48：3-フルオロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

50

【化 6 9】

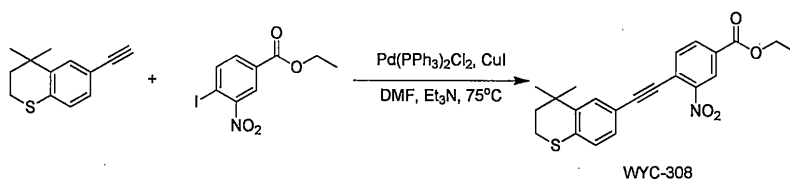


化合物6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (405.6 mg、2 mmol) および3-フルオロ-4-
 ヨード安息香酸エチル (294 mg、1.0 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84 mg、0
 .12 mmol)、CuI(46.0 mg、0.24 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して
 酸素を排除し、シリンジを用いて5 mLの乾燥DMF、0.5 mLの乾燥Et₃Nを加えて、70℃で
 8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液
 でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナ
 トリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラ
 ッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=500:3) により、生成物WYC-307(250 mg、68%)
 を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J =
 9.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1
 H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 7.1, 5.1 H
 z, 2H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (1
 26 MHz, CDCl₃) δ 165.25, 165.23, 163.21, 161.20, 142.29, 134.42, 133.26, 133.25
 , 131.70, 131.64, 129.97, 129.27, 126.75, 125.15, 125.12, 117.73, 117.05, 116.92
 , 116.66, 116.47, 98.04, 98.02, 81.71, 61.62, 37.29, 33.13, 30.09, 23.38, 14.42.
 ESI(+)-MS: 369.3 [M+1]⁺.

【0116】

実施例49：3-ニトロ-4- - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) 安息香酸エチ
 ル

【化 7 0】

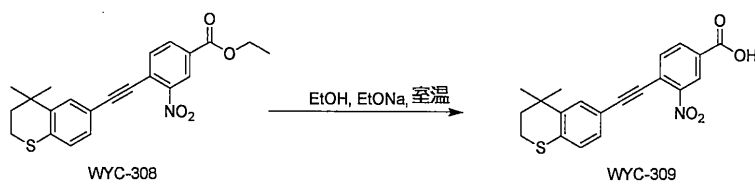


化合物6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (405.6 mg、2 mmol) および3-ニトロ-4-
 ヨード安息香酸エチル (303 mg、1.0 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84 mg、0.1
 2 mmol)、CuI(46.0 mg、0.24 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して
 酸素を排除し、シリンジで5 mLの乾燥DMF、0.5 mLの乾燥Et₃Nを加えて、70℃で8時間反応
 させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチ
 し、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで
 洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカ
 ラムクロマトグラフィー (PE:EA=50:1) により、生成物WYC-308 (384 mg、97%)を得た。¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H)
 , 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23- 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 H
 z, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 7.2, 4.9 Hz, 2H), 1.98 – 1.85 (
 m, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.
 34, 149.33, 142.43, 135.66, 134.63, 133.24, 130.35, 130.30, 129.65, 126.86, 126.

01, 123.20, 117.23, 101.65, 84.50, 62.11, 37.16, 33.12, 30.04, 23.43, 14.43. ESI (+)-MS: 396.2 [M+1]⁺.

【0117】

実施例50：3-ニトロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸
【化71】



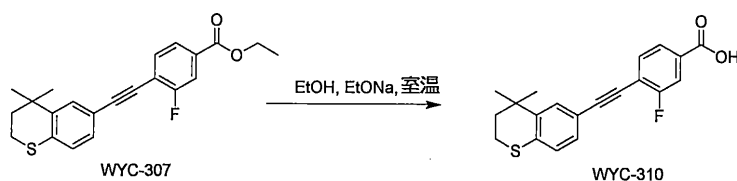
10

化合物WYC-308 (100 mg、0.25 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (35 mg、0.5 mmol) を加え、エタノール2mLを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後、酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=20:1) により、生成物WYC-309 (83 mg、90.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.36 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.58, 149.36, 142.46, 135.91, 134.83, 133.69, 130.42, 129.73, 126.89, 126.73, 124.17, 117.12, 102.51, 84.56, 37.14, 33.13, 30.11, 30.04, 23.45. ESI(+)-MS: 3 [M+1]⁺.

20

【0118】

実施例51：3-フルオロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸
【化72】



30

化合物WYC-307 (332 mg、0.9 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (83 mg、1.2 mmol) を加え、エタノール7mLを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後、酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=1:1) により、生成物WYC-310 (303 mg、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 1.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.23, 163.46, 160.95, 142.34, 134.64, 133.45, 130.03, 129.32, 126.79, 125.79, 117.62, 117.27, 117.04, 110.16, 98.73, 81.63, 37.28, 33.15, 30.10, 23.40. ESI(+)-MS: 341.2 [M+1]⁺.

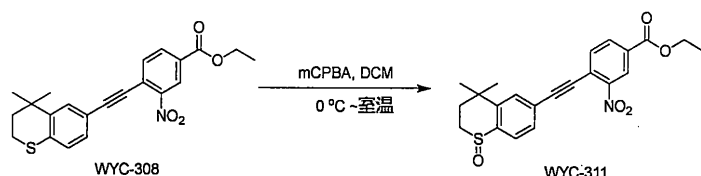
40

【0119】

実施例52：3-ニトロ-4-((4,4-ジメチル-1-オキシチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

50

【化 7 3】

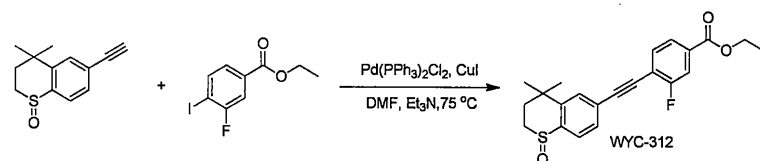


WYC-308(100 mg、0.25 mmol) をフラスコに加え、5 mLの乾燥ジクロロメタンを加え、氷水浴で0℃に冷却した後、m-CPBA (60 mg、0.25 mmol)を加えて、氷水浴で1時間反応させた後室温に転移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)により、生成物WYC-311 (92 mg、88%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (ddd, J = 12.8, 10.3, 2.3 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 13.1, 9.1, 2.3 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 15.1, 10.3, 2.3 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 15.1, 9.0, 2.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.10, 149.65, 145.16, 139.98, 134.95, 133.42, 131.67, 131.30, 130.53, 130.26, 126.01, 125.35, 122.13, 98.90, 86.27, 62.24, 43.39, 34.67, 31.36, 31.24, 29.89, 14.40. ESI(+)-MS: 412.2 [M+1]⁺.

【0 1 2 0】

実施例53：3-フルオロ-4-((4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化 7 4】



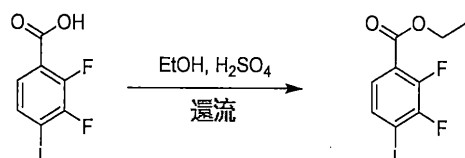
化合物1-オキソ-6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (223 mg、1.2 mmol) および3-フルオロ-4-ヨード安息香酸エチル (200 mg、0.8 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 mg、0.0459 mmol)、CuI(17.5 mg、0.0918 mmol)を加えて、アルゴンガスを用いて保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて3 mLの乾燥DMF、0.3 mLの乾燥Et₃Nを加えて、75℃で8時間を反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:2)により、生成物WYC-312 (254 mg、82.5%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (ddd, J = 12.9, 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 13.1, 8.9, 2.4 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J = 15.1, 10.4, 2.3 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 15.1, 8.9, 2.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.35 (s, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.04, 163.42, 161.41, 145.01, 139.21, 133.49, 132.5

8, 132.52, 132.26, 132.18, 131.33, 130.29, 130.27, 128.67, 128.57, 125.87, 125.22, 125.19, 116.78, 116.60, 116.06, 115.93, 96.03, 96.00, 84.16, 61.73, 43.34, 34.62, 31.36, 31.22, 29.81, 14.40. ESI(+)-MS: 385.2 [M+1]⁺.

【0121】

実施例54：2,3-ジフルオロ-4-ヨード安息香酸エチル

【化75】



10

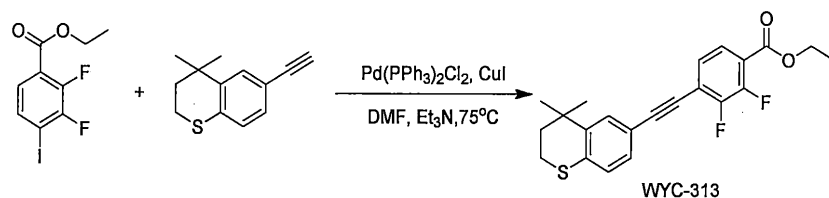
2,3-ジフルオロ-4-ヨード安息香酸 (0.5 g、1.76 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下4mLの無水エタノールを加えて、氷水浴で0℃とし、0.3mLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して6時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=10:1) により、生成物2,3-ジフルオロ-4-ヨード安息香酸エチル(0.48 g、87%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (ddd, J = 8.4, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.4, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.13, 163.10, 163.08, 152.43, 152.31, 150.69, 150.56, 150.46, 150.35, 148.56, 148.44, 133.21, 133.17, 127.48, 127.44, 121.24, 121.18, 88.19, 88.01, 61.98, 14.27. ESI(+)-MS: 313.1 [M+1]⁺.

20

【0122】

実施例55：2,3-ジフルオロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化76】



30

化合物2,3-ジフルオロ-4-ヨード安息香酸エチル (200 mg、0.64 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (195 mg、0.96 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg、0.0288 mmol)、CuI(11 mg、0.0576 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて2 mLの乾燥DMF、0.2 mLの乾燥Et₃Nを加えて、75℃で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=100:1) により、生成物WYC-313 (215 mg、82%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (ddd, J = 8.3, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.0, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H). ¹³C N

40

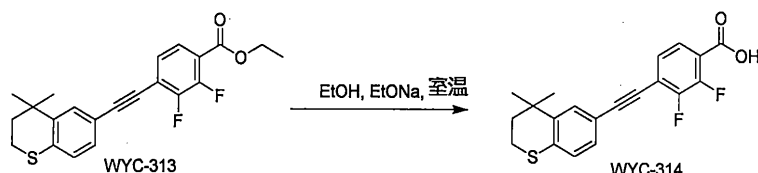
50

MR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.34, 152.40, 152.29, 151.69, 151.58, 150.38, 150.27, 149.60, 149.49, 142.32, 134.92, 129.98, 129.27, 127.01, 126.98, 126.76, 126.01, 125.97, 120.13, 120.07, 118.59, 118.51, 117.25, 99.26, 99.23, 80.63, 80.60, 61.87, 37.18, 33.09, 30.02, 23.35, 14.33. ESI(+)-MS: 387.2 $[\text{M}+1]^+$.

【0123】

実施例56：2,3-ジフルオロ-4-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル安息香酸

【化77】

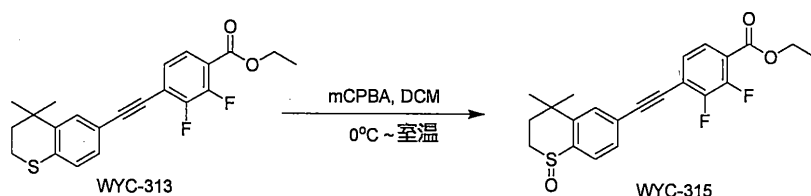


化合物WYC-313 (84 mg、0.218 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (44.4 mg、0.653 mmol) を加え、エタノール2mLを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後、酸性樹脂で中性まで中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=1:1) により、生成物WYC-314 (68 mg、87.5%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, ピリジン) δ 8.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.19 (s, 6H). ESI(-)-MS: 357.2 $[\text{M}-1]^-$.

【0124】

実施例57：2,3-ジフルオロ-4-(4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン-6-)エチニル安息香酸エチル

【化78】



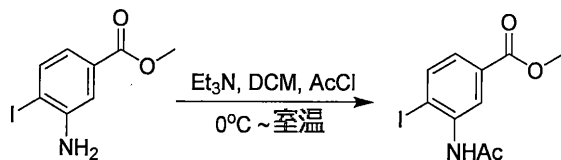
WYC-313 (90 mg、0.233 mmol) をフラスコに加え、5mLの乾燥ジクロロメタンを加え、氷水浴で0°Cに冷却した後m-CPBA (58 mg、0.233 mmol)を加え、氷水浴で1時間反応させた後室温に転移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=3:1) により、生成物WYC-315 (76 mg、78%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 14.8, 10.3, 2.0 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 15.1, 8.9, 2.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.22, 163.20, 163.17, 152.69, 152.58, 151.65, 151.54, 150.66, 150.55, 149.55, 145.10,

139.57, 131.40, 130.30, 130.27, 127.25, 127.22, 126.15, 126.12, 125.41, 121.05, 120.99, 117.60, 117.59, 117.50, 117.48, 97.09, 97.05, 82.93, 82.90, 62.02, 43.34, 34.63, 31.34, 31.21, 29.82, 14.32. ESI(+)-MS: 403.1 [M+1]⁺.

【0125】

実施例58：3-アセチルアミノ-4-ヨード安息香酸メチル

【化79】



10

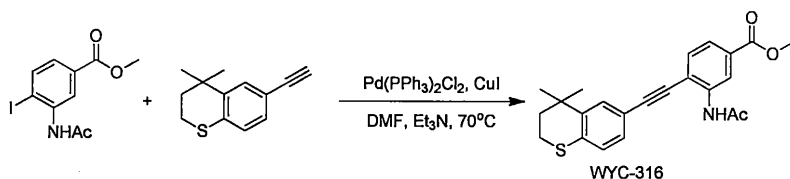
化合物3-アミノ-4-ヨード安息香酸メチル (1.5g、5.43 mmol) をフラスコに加え、20mLの乾燥ジクロロメタン、4.5mLの乾燥トリエチルアミンを加えて、氷水浴で0.77mLの塩化アセチルを滴下し、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、メタノールでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により、生成物3-アセチルアミノ-4-ヨード安息香酸メチル (1.34g、77.5%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.29, 166.28, 138.97, 138.54, 131.46, 126.74, 122.89, 96.10, 52.44, 24.78. ESI(+)-MS: 320.1 [M+1]⁺.

20

【0126】

実施例59：3-アセチルアミノ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸メチル

【化80】



30

化合物3-アセチルアミノ-4-ヨード安息香酸メチル ((319 mg、1 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルベンゾチオピラン (304 mg、1.5 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (47 mg、0.0675 mmol)、CuI (26 mg、0.135 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて5 mLの乾燥DMF、0.3 mLの乾燥Et₃Nを加えて、70°Cで8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により、生成物WYC-316 (298 mg、76%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.23, 166.55, 142.53, 138.77, 135.02, 131.51, 130.80, 129.71, 128.90, 126.92, 124.65, 120.35, 117.03, 110.11, 99.62, 83.25, 52.42, 37.09, 33.11, 30.02, 25.03, 23.36. ESI(+)-MS: 394.2 [M+

40

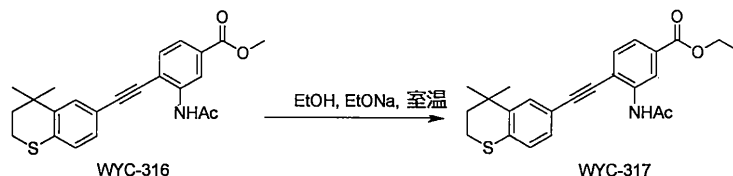
50

1]⁺。

【0127】

実施例60：3-アセチルアミノ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化81】



10

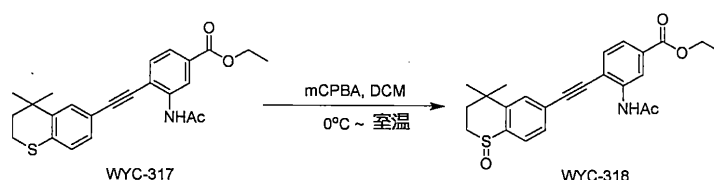
化合物WYC-316 (56 mg、0.142 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (29 mg、0.426 mmol) を加え、エタノール2mLを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂を用いて中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=20:1) により、生成物WYC-317 (48 mg、83%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.22, 166.08, 142.53, 138.76, 135.00, 131.47, 131.21, 129.72, 128.91, 126.93, 124.64, 120.38, 117.07, 110.12, 99.54, 83.31, 61.39, 37.11, 33.12, 30.04, 25.03, 23.36, 14.44. ESI(+)-MS: 408.2 [M+1]⁺.

20

【0128】

実施例61：3-アセチルアミノ-4-((4,4-ジメチル-1-オキシチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化82】



30

WYC-317 (86 mg、0.211 mmol) をフラスコに加え、2 mLの乾燥ジクロロメタンを加え、氷水浴で0°Cに冷却した後m-CPBA (37 mg、0.211 mmol) を加えて、氷水浴で1時間反応させた後室温に移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=1:1) により、生成物WYC-318 (80 mg、98.6%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 17.2, 6.3 Hz, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.45 (ddd, J = 14.8, 10.3, 1.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 15.1, 8.9, 2.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.29, 165.92, 145.31, 139.07, 131.97, 131.91,

40

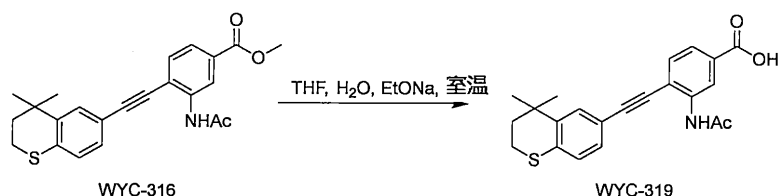
50

131.19, 130.44, 129.98, 125.33, 124.80, 124.76, 120.86, 115.83, 97.48, 85.94, 61.51, 43.40, 34.66, 31.36, 31.27, 29.79, 14.43. ESI(+)-MS: 424.1 [M+1]⁺。

【0129】

実施例62：3-アセチルアミノ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸

【化83】



10

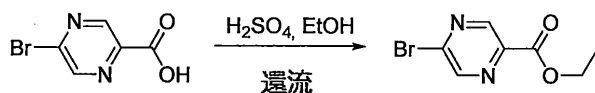
化合物WYC-316 (63 mg、0.16 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (14 mg、0.2 mmol) を加え、2ml テトラヒドロフラン、0.2 mL の水を加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EA=1:4) により、生成物WYC-319 (34 mg、56%) を得た。ESI(+)-MS: 380.2 [M+1]⁺。

20

【0130】

実施例63：5-プロモピリダジニル-2-カルボン酸エチル

【化84】



30

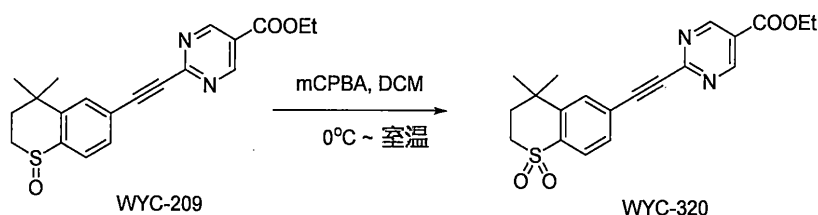
5-プロモピリダジニル-2-カルボン酸 (1.0 g、5 mmol) をフラスコに加え、アルゴン保護下5mLの無水エタノールを加え、氷水浴で0にし、0.3mLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して6時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=50:1) により、生成物5-プロモピリダジニル-2-カルボン酸エチル (0.42g、37%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.39, 147.30, 146.31, 144.65, 141.89, 62.67, 14.30. ESI(+)-MS: 231.2 [M+1]⁺。

40

【0131】

実施例64：2-((4,4-ジメチル-1,1-ジオキソチオクロマン-6-)エチニル)ピリミジン-5カルボン酸エチル

【化 8 5】



10

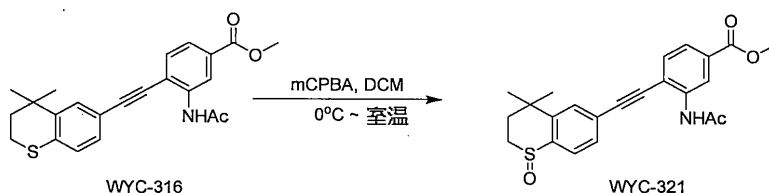
WYC-209 (1.1 g、3 mmol) をフラスコに加え、20mLの乾燥ジクロロメタンを加え、氷水浴で0℃に冷却した後mCPBA (0.663 g、3.6 mmol)を加えて、氷水浴で10分間反応させた後室温に転移して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=1:5)により、生成物WYC-320 (0.99 g、89%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ 9.29 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 1.44 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, cdcl_3) δ 163.22, 158.51, 155.10, 145.17, 138.59, 132.27, 131.31, 125.41, 124.24, 122.74, 89.85, 88.71, 62.32, 47.06, 35.49, 34.47, 30.71, 14.35. ESI(+)-MS: 385.4 $[M+1]^+$.

20

【0132】

実施例65：3-アセチルアミノ-4-((4,4-ジメチル-1-オキシチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸メチル

【化 8 6】



30

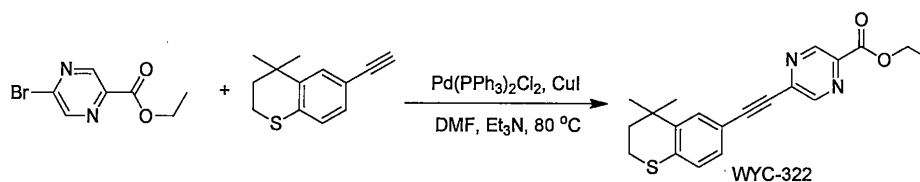
WYC-316 (107 mg、0.272 mmol)をフラスコに加え、3.5 mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0℃に冷却した後m-CPBA (67.3 mg、0.272 mmol)を加えて、氷水浴で1時間反応させた後室温に転移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)により、生成物WYC-321 (84 mg、78%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.14 (ddt, J = 12.9, 8.9, 6.4 Hz, 2H), 2.45 (ddd, J = 14.8, 10.3, 1.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (ddd, J = 15.0, 8.9, 1.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.28, 166.37, 145.28, 139.65, 139.09, 131.94, 131.52, 131.18, 130.41, 129.95, 125.29, 124.74, 120.91, 115.97, 97.52, 85.89, 52.49, 43.37, 34.63, 31.32, 31.25, 29.76, 24.99. ESI(+)-MS: 410.3 $[M+1]^+$.

40

【0133】

50

実施例66：5 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) ピラジニル-2-カルボン酸エチル
【化 8 7】



10

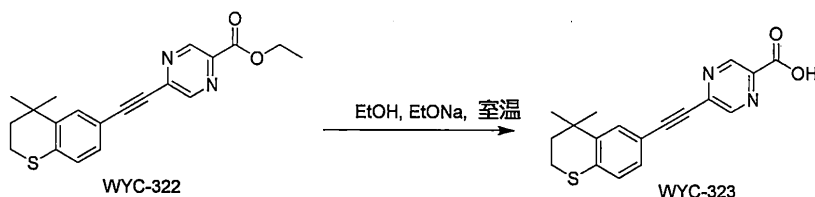
化合物5-ブロモピラジニル-2-カルボン酸エチル (600 mg、2.61 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (635 mg、3.13 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (66 mg、0.094 mmol)、CuI(36 mg、0.188 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて6 mLの乾燥DMF、0.4 mLの乾燥Et₃Nを加えて、80℃で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=50:1)により、生成物WYC-322 (656 mg、71.5%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.65, 146.68, 145.70, 143.08, 142.31, 140.30, 136.14, 130.54, 129.51, 126.74, 116.00, 97.55, 85.68, 62.37, 36.91, 32.99, 29.89, 23.27, 14.31. ESI(+)-MS: 353.5 [M+1]⁺.

20

【0134】

実施例67：5 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) ピラジニル-2-カルボン酸

【化 8 8】



30

化合物WYC-322 (50 mg、0.14 mmol)をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (29 mg、0.426 mmol) を加え、エタノール2mLを加えて、室温で一晩反応させて、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加え希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=15:1)により、生成物WYC-323 (43 mg、95%)を得た。¹H NMR (500 MHz, ピリジン) δ 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.19 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, ピリジン) δ 166.73, 147.26, 146.43, 143.36, 142.96, 142.56, 136.52, 130.88, 129.89, 127.24, 116.79, 96.42, 86.89, 36.94, 33.05, 29.59, 23.30. ESI(+)-MS: 325.2 [M+1]⁺.

40

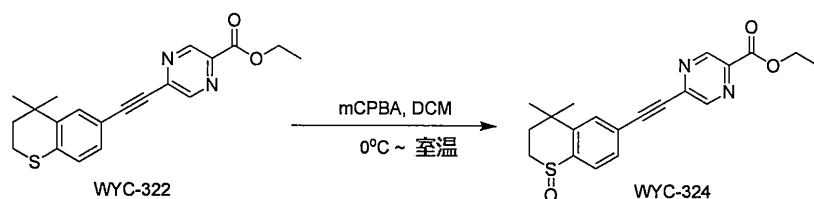
【0135】

実施例68：5 - ((4,4-ジメチル-1-オキシチオクロマン-6-) エチニル) ピラジニル-2-

50

カルボン酸エチル

【化 8 9】



10

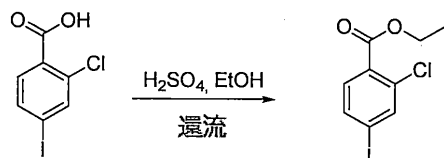
WYC-322 (100 mg、0.284 mmol)をフラスコに加え、3.5 mLの乾燥ジクロロメタンを加え、氷水浴で0°Cに冷却した後m-CPBA (49 mg、0.284 mmol)を加えて、氷水浴で1時間反応させた後室温に移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:2)により、生成物WYC-324(78 mg、75%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 – 3.06 (m, 2H), 2.43 (ddd, J = 15.1, 10.2, 2.3 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 15.1, 9.2, 2.3 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 6H), 1.34 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.62, 147.07, 145.93, 145.25, 142.41, 141.29, 140.60, 132.05, 130.63, 130.25, 124.32, 94.92, 87.36, 62.70, 43.44, 34.73, 31.35, 31.25, 29.91, 14.41. ESI(+)-MS: 396.2 [M+1]⁺.

20

【0136】

実施例69：2-クロロ-4-ヨード安息香酸エチル

【化 9 0】



30

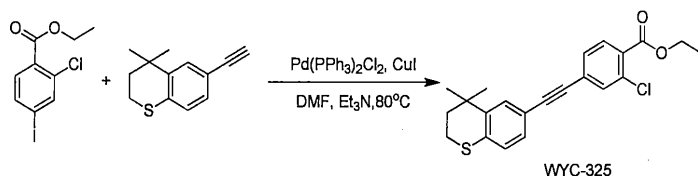
2-クロロ-4-ヨード安息香酸 (1.0 g、3.55 mmol) をフラスコに加え、アルゴンガス保護下7 mLの無水エタノールを加えて、氷水浴で0°Cにし、0.4 mLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=7:1) により、生成物2-クロロ-4-ヨード安息香酸エチル(0.98 g、89%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.22, 139.57, 135.95, 134.63, 132.47, 129.91, 98.35, 61.87, 14.32. ESI(+)-MS: 311.3 [M+1]⁺.

40

【0137】

実施例70：2-クロロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化 9 1】

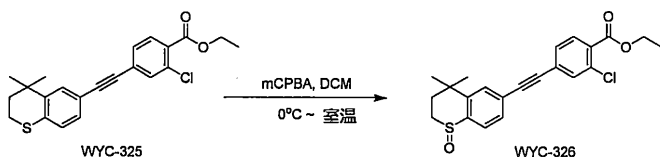


化合物2-クロロ-4-エトキシ安息香酸エチル (310 mg、1 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (244 mg、1.2 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg、0.04 mmol)、CuI(11.4 mg、0.06 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジで3 mLの乾燥DMF、0.3 mLの乾燥Et₃Nを加えて、80℃で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=50:1) により、生成物WYC-325 (365 mg、95%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.27, 142.26, 134.37, 133.89, 133.65, 131.41, 129.92, 129.38, 129.30, 129.14, 128.27, 126.72, 117.56, 93.73, 86.76, 61.71, 37.21, 33.06, 30.04, 23.32, 14.33. ESI(+)-MS: 385.2 [M+1]⁺。

【0138】

実施例71：2-クロロ-4-((4,4-ジメチルジヒドロ-1-オキソベンゾチオピラン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化 9 2】

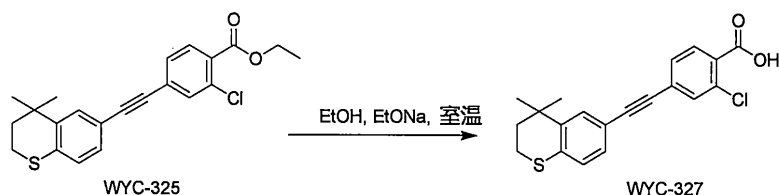


WYC-325 (100 mg、0.26 mmol)をフラスコに加え、3 mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0℃に冷却した後m-CPBA (60 mg、0.26 mmol)を加え、氷水浴で1時間反応した後室温に移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=1:3) により、WYC-326 (86 mg、83%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.17 (ddd, J = 12.7, 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 13.1, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 14.9, 10.4, 2.1 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 15.1, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.05, 144.93, 138.96, 133.81, 133.81, 131.36, 131.23, 130.19, 130.08, 130.05, 129.58, 127.12, 125.66, 91.67, 89.03, 61.74, 43.16, 34.45, 31.20, 31.06, 29.59, 14.22. ESI(+)-MS:

401.2 [M+1]⁺。

【0139】

実施例72：2-クロロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸
【化93】



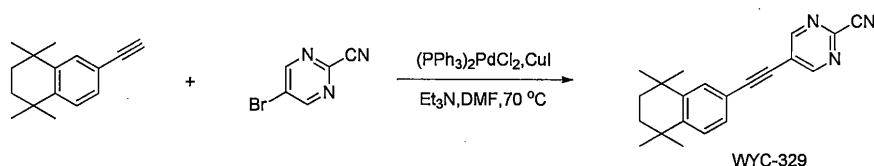
10

化合物WYC-325 (100 mg、0.26 mmol) をフラスコに加え、ナトリウムエトキシド (29 mg、0.426 mmol) を加え、2mLのエタノールを加えて、室温で一晩反応させ、TLCにて追跡を行った。原料の反応が完了した後酸性樹脂で中性に中和し、ろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:2)により、生成物WYC-327 (89 mg、94%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 2H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.29, 142.32, 134.90, 134.53, 134.00, 132.52, 130.02, 129.51, 129.36, 129.25, 127.76, 126.79, 117.54, 94.44, 86.79, 37.25, 33.12, 30.09, 23.39. ESI(+)-MS: 355.2 [M+1]⁺。

20

【0140】

実施例73：2-シアノ-5-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-)エチニル)ピリミジン
【化94】



30

化合物6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (50 mg、0.235 mmol) および2-シアノ-5-ブロモピリミジン (49.9 mg、0.271 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI(5.6 mg、0.03 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて2 mLの乾燥DMF、0.14 mLの乾燥Et₃Nを加え、70℃に加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温に冷却して、飽和炭酸水素アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:0~10:1)により、生成物WYC-329 (75 mg、77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 2H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.24, 147.92, 145.68, 141.75, 130.54, 129.00, 127.11, 122.82, 117.86, 115.58, 101.75, 80.64, 77.35, 77.04, 76.72, 34.78, 34.73, 34.59, 34.31, 31.77, 31.64. ESI(+)-MS: 338.4 [M+1]⁺. ESI(+)-MS: 3 [M+1]⁺

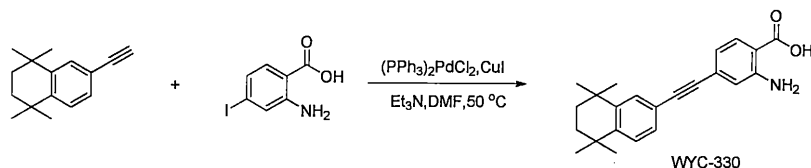
40

50

【0141】

実施例74：2-アミノ-4-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-エチニル)安息香酸

【化95】



10

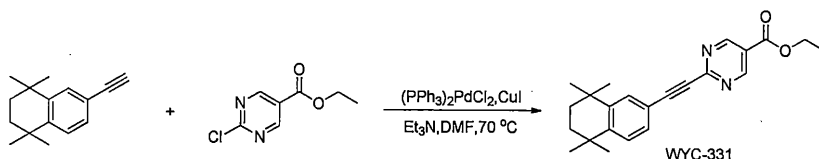
6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (100 mg、0.47 mmol) および2-アミノ-4-ヨード安息香酸 (141.8 mg、0.54 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg、0.04 mmol)、CuI(11.2 mg、0.059 mmol)を加えて、アルゴンで保護しガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて2 mLの乾燥DMF、0.28 mLの乾燥Et₃Nを加えて、50℃に加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=50:1~10:1)により、生成物WYC-330 (97 mg、60%)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ESI(+)-MS: 348.3 [M+1]⁺.

20

【0142】

実施例75：2-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-エチニル)ピリミジニル-5-カルボン酸エチル

【化96】



30

6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (50 mg、0.235 mmol) 及び2-クロロピリミジニル-4-カルボン酸エチル (50.3 mg、0.27 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI(5.6 mg、0.03 mmol)を加え、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて1 mLの乾燥DMF、0.14 mLの乾燥Et₃Nを加えて、70℃に加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~50:1)により、生成物WYC-331(67.2 mg、79%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 9.26 (s, 2H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.42, 158.33, 155.80, 148.01, 145.46, 131.77, 129.86, 126.94, 121.83, 117.66, 92.54, 87.31, 62.02, 34.81, 34.77, 34.58, 34.31, 31.72, 31.60. ESI(+)-MS: 363.3 [M+1]⁺.

40

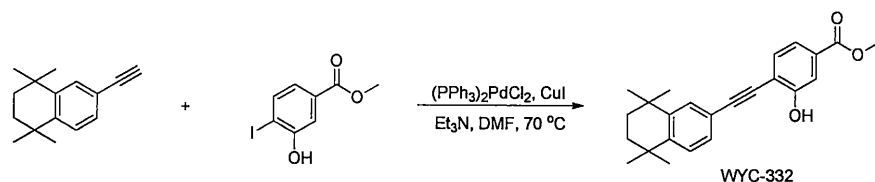
【0143】

実施例76：3-ヒドロキシ-4-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル

50

ル- 2-) エチニル) 安息香酸メチル

【化 9 7】

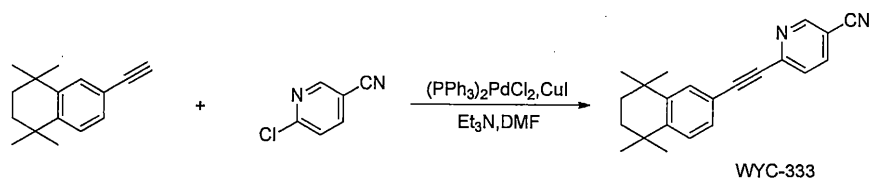


6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (120 mg、0.566 mmol) および3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (180.7 mg、0.65 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (33.7 mg、0.048 mmol)、CuI(13.5 mg、0.072 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて3 mLの乾燥DMF、0.338 mLの乾燥Et₃Nを加え、70℃に加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=50:1~10:1)により、生成物WYC-332(118 mg、58%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.33 (d, J = 4.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 167.34, 159.55, 154.18, 146.62, 145.60, 133.81, 127.20, 127.09, 125.67, 124.35, 123.49, 122.72, 120.13, 112.70, 100.54, 77.25, 76.99, 76.74, 52.10, 35.01, 34.90, 34.43, 34.42, 31.84, 31.72. ESI(+)-MS: 363.2 [M+1]⁺.

【0 1 4 4】

実施例77: 2 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) -5-シアノピリジン

【化 9 8】



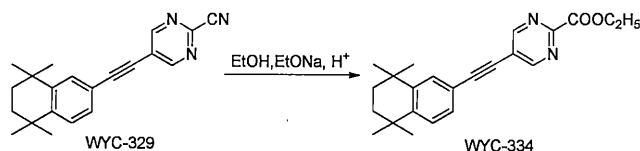
6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (60 mg、0.283 mmol) および2-クロロ-5-シアノピリジン (59.5 mg、0.325 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16.8 mg、0.024 mmol)、CuI(6.8 mg、0.036 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて2 mLの乾燥DMF、0.17 mLの乾燥Et₃Nを加え、70℃に加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=100:1~20:1) により、生成物WYC-333(59 mg、67%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 8.86 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 152.56, 147.56, 147.09, 145.45, 139.13, 130.99, 129.26, 126.92, 126.59, 118.07, 116.52

, 107.95, 95.22, 86.91, 77.25, 76.99, 76.74, 34.81, 34.76, 34.52, 34.28, 31.73, 31.61. ESI(+)-MS: 315.6 [M+1]⁺.

【0145】

実施例78：5 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピリジニル-2-カルボン酸エチル

【化99】



10

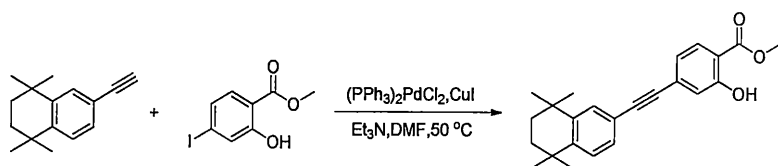
化合物WYC-329 (15 mg、0.0475 mmol) を2mLのエタノールに溶解し、ナトリウムエトキシド (9.7 mg、0.143 mmol) を加えて、室温で一晩攪拌し、反応が完了した後1mol/LのHClで弱酸性に中和した。酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=1000:1~20:1) により、生成物WYC-334 (15 mg、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.53, 161.19, 146.22, 145.28, 129.93, 128.61, 126.82, 119.29, 113.07, 94.57, 81.42, 77.35, 77.04, 76.72, 63.94, 34.91, 34.85, 34.41, 34.25, 31.77, 31.68, 14.42. ESI(+)-MS: 362.3 [M+1]⁺.

20

【0146】

実施例79：2-ヒドロキシ-4 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) 安息香酸メチル

【化100】



30

6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (50 mg、0.205 mmol) および化合物c (75.3 mg、0.271 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (5.6 mg、0.03 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジで2 mLの乾燥DMF、0.14 mLの乾燥Et₃Nを加えて、70 °Cに加熱して8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE) により、生成物 (45.2 mg、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). ESI(+)-MS: 363.3 [M+1]⁺.

40

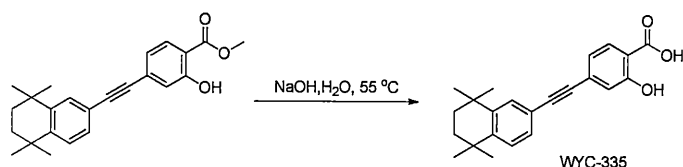
【0147】

実施例80：2-ヒドロキシ-4 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル

50

ル-2-) エチニル) 安息香酸

【化101】



10

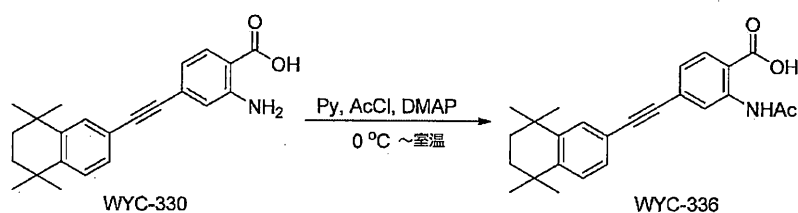
前ステップの生成物 (30 mg、0.082 mmol) をフラスコに加え、2mLの2.0mol/L NaOH溶液を加え、2mLのメタノールを加えて、55℃で一晩反応させた。原料の反応が完了した後、1 mol/LのHClでpH 5~6に中和し、酢酸エチルを加えて希釈し、抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=100:0~10:1) により、生成物WYC-335 (26.3 mg、93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.27, 160.85, 146.07, 145.05, 130.58, 129.74, 129.16, 128.67, 126.98, 122.01, 119.29, 118.76, 92.56, 87.48, 40.12, 39.91, 39.70, 39.49, 39.29, 39.08, 38.87, 34.36, 34.25, 34.08, 33.89, 31.39, 31.32. ESI(-)-MS: 347.3 [M-1]⁻。

20

【0148】

実施例81: 2-アセチルアミノ-4-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) 安息香酸

【化102】



30

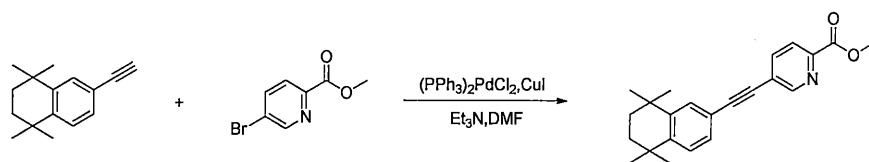
WYC-330 (52 mg、0.15 mmol) をフラスコに加え、1 mgのDMAPを加え、アルゴンガスの保護下3 mLの乾燥ピリジンを加えて、氷水浴で0℃に冷却し、7.8 μLの塩化アセチルを滴下し、氷水浴で5分間反応させた後室温に転移して5時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、メタノールでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、1mol/Lの塩酸でピリジンを洗浄して除去し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=20:1) により、生成物WYC-336 (39.5mg、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.69 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ESI(-)-MS: 388.4 [M-1]⁻。

40

【0149】

実施例82: 5-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピリジニル-2-カルボン酸メチル

【化 1 0 3】

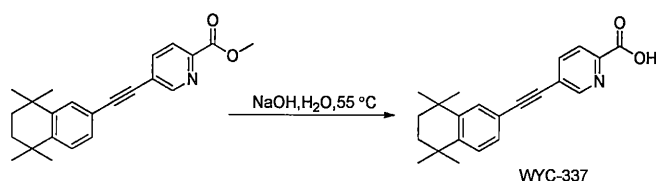


6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (60 mg、0.283 mmol) および5-ブロモ-ピリジニル-2-カルボン酸メチル (770 mg、0.325 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16.8 mg、0.024 mmol)、 CuI (6.8 mg、0.036 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて2 mLの乾燥DMF、0.17 mLの乾燥 Et_3N を加えて、70℃で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=100:1~20:1)により、生成物(68.7 mg、70%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ESI(+)-MS: 348.2 $[\text{M}+1]^+$.

【 0 1 5 0】

実施例83：5 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピリジニル-2-カルボン酸

【化 1 0 4】



30

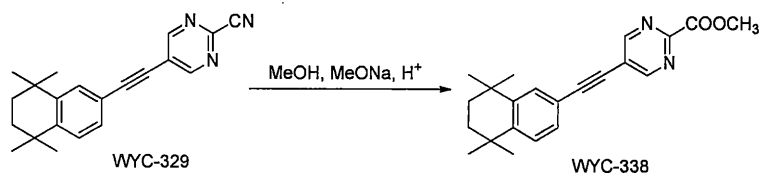
前ステップの生成物 (50 mg、0.143 mmol) をフラスコに加え、2mLの2.0mol / L NaOH溶液を加え、2 mLのメタノールを加えて、55℃で一晩反応させた。原料の反応が完了した後、1mol/LのHClでpH 5~6に中和した。酢酸エチルを加えて希釈し、抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20:1~5:1)により、生成物WYC-337(42.2 mg、88%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 1.73 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ESI(+)-MS: 334.4 $[\text{M}+1]^+$.

【 0 1 5 1】

実施例84：5 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピリミジニル-2-カルボン酸エチルメチル

40

【化 1 0 5】



10

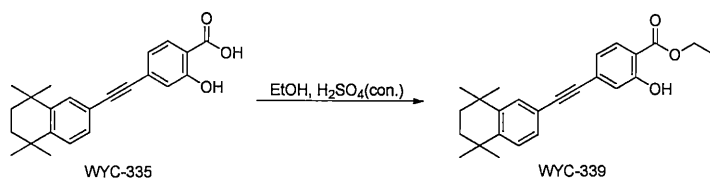
化合物WYC-329 (15 mg、0.0475 mmol) を2mLのメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシド (7.7 mg、0.143 mmol) を加えて、室温で一晩攪拌し、反応が完了した後1mol/LのHClで弱酸性に中和した。酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=100:1~20:1) により、生成物WYC-338 (14.9 mg、90%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 8.64 (s, 2H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). ESI(+)-MS: 348.4 [M+1]⁺.

【0 1 5 2】

実施例85：2-ヒドロキシ-4-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-)エチニル)安息香酸エチル

20

【化 1 0 6】



30

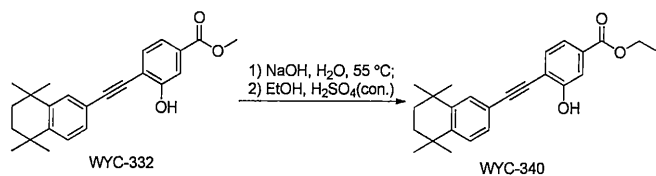
WYC-335 (15 mg、0.043 mmol) をフラスコに加え、アルゴンガス保護下0.8 mLの無水エタノールを加えて、氷水浴で0℃にし、3 μLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=100: 1~10:1) により、生成物WYC-339 (14 mg、87%)を得た。ESI(+)-MS: 377.3 [M+1]⁺.

【0 1 5 3】

実施例86：3-ヒドロキシ-4-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-)エチニル)安息香酸エチル

40

【化 1 0 7】



化合物WYC-332 (50 mg、0.143 mmol) をフラスコに加え、2mLの2.0mol/LのNaOH溶液を加え

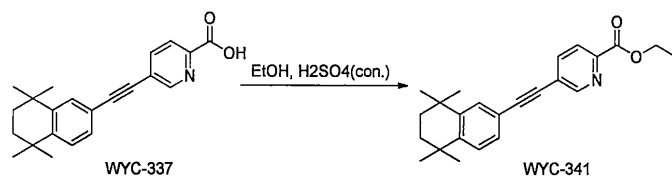
50

、2mLのメタノールを加えて、55℃で一晩反応させた。原料の反応が完了した後1mol/LのHClでpH 5～6に中和した。酢酸エチルを加えて希釈し、抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20:1～5:1)により、カルボン酸生成物(47 mg、87%)を得た。この生成物(25 mg、0.072 mmol)をフラスコに加え、アルゴンガスの保護下で1.5 mLの無水エタノールを加えて、氷水浴で0℃にし、5 μLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=50: 1～10:1)により、生成物WYC-340(24 mg、90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.32 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.91, 159.50, 154.23, 146.62, 145.62, 133.74, 127.23, 127.15, 126.07, 124.37, 123.49, 122.73, 120.12, 112.68, 100.57, 60.95, 35.03, 34.92, 34.44, 31.86, 31.74; ESI(+)-MS: 377.4 [M+1]⁺。

【0154】

実施例87: 5 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピリジニル-2-カルボン酸エチル

【化108】

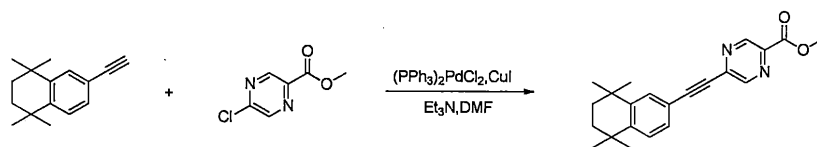


WYC-337(25 mg、0.075 mmol)をフラスコに加え、アルゴンガスの保護下で1.5 mLの無水エタノールを加えて、氷水浴で0℃にし、5 μLの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=50: 1～10:1)により、生成物WYC-341(24 mg、90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.2, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 3H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). ESI(+)-MS: 362.7 [M+1]⁺。

【0155】

実施例88: 5 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピリダジニル-2-カルボン酸メチル

【化109】



6-エチニル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(60 mg、0.283 mmol)

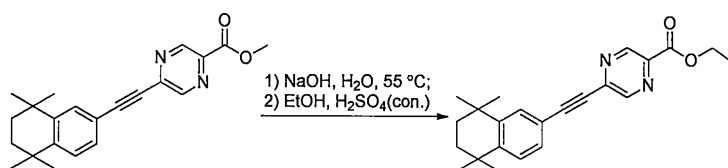
1) 及び2-クロロピリダジニル-4-カルボン酸メチル (56 mg、0.325 mmol) をフラスコに加え、 $d(PPh_3)_2Cl_2$ (16.8 mg、0.024 mmol)、CuI (6.8 mg、0.036 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジで2 mLの乾燥DMF、0.17 mLの乾燥 Et_3N を加えて、70℃で8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=100:1~20:1)により、生成物(55 mg、56%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.70 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.18, 147.91, 146.83, 145.74, 145.57, 143.39, 140.07, 131.12, 129.38, 127.01, 117.83, 97.82, 85.11, 77.34, 77.23, 77.02, 76.70, 53.19, 34.80, 34.76, 34.58, 34.31, 31.75, 31.62. ESI(+)-MS: 349.2 $[M+1]^+$.

10

【0156】

実施例89:5 - ((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル-2-) エチニル) ピラジニル-2-カルボン酸エチル

【化110】



20

前ステップの生成物 (35 mg、0.1 mmol) をフラスコに加え、2.0mol / Lの NaOH溶液1.5mLを加えて、1.5 mLのメタノールを加え、55℃で一晩反応させた。原料の反応が完了した後、1mol/LのHClでpH 5~6に中和した。酢酸エチルを加えて希釈し、抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20:1~5:1)により、カルボン酸生成物 (28.3 mg、85%) を得た。この生成物 (25 mg、0.075 mmol) をフラスコに加え、アルゴンガスの保護下で1.5 mLの無水エタノールを加え、氷水浴で0℃にし、5 μ Lの濃硫酸を滴下し、滴下が完了した後昇温還流して4時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後室温まで冷却し、1mol/Lの水酸化ナトリウムを用いて硫酸を中性に中和し、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=50: 1~10:1) により、生成物WYC-342(20 mg、75%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 163.72, 147.84, 146.83, 145.72, 145.53, 143.21, 140.41, 131.09, 129.37, 127.00, 117.87, 97.61, 85.15, 77.38, 77.07, 76.75, 62.42, 34.81, 34.76, 34.56, 34.30, 31.75, 31.62. ESI(+)-MS: 363.6 $[M+1]^+$.

30

40

【0157】

効果実施例1、黒色腫の再生細胞 (TRCs) のin vitro増殖阻害活性の研究

3Dフィブリン糊培地 (90-Pa) で黒色腫B16-F1細胞を5日間インキュベートして、スクリーニングにより所望の黒色腫の腫瘍再生細胞を得た (Nat.Mater.2012、11、734)。続いて、コラゲナーゼおよび中性プロテアーゼIIで培地を別々に処理して黒色腫の腫瘍再生細胞を遊離させ、得られた再生細胞を新たに調製した培地に再懸濁させ、単細胞状態に維持した。黒色腫B16-F1再生細胞を3Dフィブリン糊培地 (90-Pa) に接種して5日間インキュベートし、0.1%DMSOを陰性対照群とし、タザロテン (Tazarotene)、ベキサロテン (Bexarot

50

ene) を陽性対照薬物とし、10 μ Mの濃度で薬物を添加し、5日間インキュベートして、観察測定により、腫瘍クロンのサイズを計算し、黒色腫B16-F1腫瘍再生細胞に対する各薬物の阻害率を計算した。黒色腫B16-F1再生細胞に対する本発明化合物の阻害活性の測定結果を下記表2に示す。

【0158】

【表2-1】

表2：黒色腫B16-F1再生細胞に対する阻害活性の測定結果

化合物番号	10 μ M濃度下で黒色腫B16-F1 TRC細胞の阻害率(%)	化合物番号	10 μ M濃度下で黒色腫B16-F1 TRC細胞の阻害率(%)
WYC-101	76.0	WYC-309	56.8
WYC-102	59.1	WYC-310	76.8
WYC-103	86.8	WYC-311	80.2
WYC-105	64.1	WYC-312	71.0
WYC-106	72.4	WYC-313	62.2
WYC-107	75.0	WYC-314	70.1
WYC-202	85.3	WYC-315	70.1
WYC-203	90.5	WYC-316	76.2
WYC-204	25.6	WYC-317	86.4
WYC-205	91.5	WYC-318	60.0
WYC-206	77.2	WYC-319	65.8
WYC-207	92.5	WYC-320	92.6
WYC-208	27.7	WYC-321	78.2
WYC-209	98.8	WYC-322	78.8
WYC-209A	98.9	WYC-323	76.0
WYC-209B	98.7	WYC-324	85.1
WYC-210	18.1	WYC-325	74.2
WYC-212	93.2	WYC-326	73.4
WYC-213	71.1	WYC-327	75.7
WYC-214	51.6	WYC-329	94.5
WYC-215	80.2	WYC-330	79.0
WYC-216	84.0	WYC-331	96.0
WYC-217	90.3	WYC-332	55.9
WYC-218	90.4	WYC-333	69.1
WYC-219	64.8	WYC-334	80.6
WYC-220	65.5	WYC-335	86.9

10

20

30

40

【表 2 - 2】

WYC-301	34.4	WYC-336	86.7
WYC-302	21.9	WYC-337	87.5
WYC-303	71.1	WYC-338	69.0
WYC-304	75.8	WYC-341	87.0
WYC-305	26.0	WYC-342	77.6
WYC-306	15.2	タザロテン	67.6
WYC-307	70.3	ベキサロテン	63.3
WYC-308	71.9		

10

【0159】

黒色腫瘍B16-F1再生細胞に対する阻害率の測定は、10 μ Mの濃度で、大部分の化合物は顕著な腫瘍増殖阻害活性を示し、例えば、化合物WYC-103（86.8%）、WYC-207（92.5%）、WYC-209（98.8%）、WYC-209A（98.9%）、WYC-209B（98.7%）、WYC-212（93.2%）、WYC-217（90.3%）、WYC-218（90.4%）、WYC-329（94.5%）、WYC-331（96.0%）などであり、相応する腫瘍クローンは基本的に増殖がないか、或いは増殖が非常に緩やかであることが判明された。その結果、陰性対照群と顕著な対照を示すばかりでなく、腫瘍クローンの増殖に対する陽性薬物タザロテン（67. %）、ベキサロテン（63.3%）の阻害活性にも到達しまたは超えた。

20

【0160】

続いて、一次スクリーニングにおいて顕著な腫瘍クローン増殖阻害活性を示した化合物について、腫瘍増殖阻害の用量反応曲線を研究した。対等勾配投与の腫瘍クローンに対して固定を行い、DAPI細胞核染色と体積測定、阻害率計算および用量反応曲線の回帰により、活性が優れていると確定された化合物WYC-103、WYC-209、WYC-320、WYC-329、WYC-331のIC₅₀は表3に示す。

30

【0161】

【表 3】

表3：黒色腫B16-F1の再生細胞に対する部分化合物の阻害IC₅₀リスト

化合物番号	10 μ M濃度下で黒色腫B16-F1 TRC細胞の阻害率/%	黒色腫B16-F1 TRC細胞の阻害 IC ₅₀ / μ M
WYC-103	86.8	1.50
WYC-107	75.0	2.12
WYC-207	92.5	3.3
WYC-209	98.8	0.19
WYC-209A	98.9	0.15
WYC-209B	98.7	0.22
WYC-212	93.2	2.28
WYC-320	92.6	1.65
WYC-329	94.5	0.5
WYC-331	96.0	0.017

【0162】

黒色腫腫瘍B16-F1再生細胞に対する化合物WYC-103及びWYC-209の阻害および分化誘導作用は電子顕微鏡写真（図1、図2）を参照し、図1および図2において、DAPI染色により細胞の生存状態を示し、PI染色で細胞のアポトーシス状態を示し、mergeでDAPIおよびPI染色画像の重複状態を示した。

【0163】

2. 種々の腫瘍再生細胞に対する化合物WYC-209の増殖阻害活性の研究

前記種々の化合物は、黒色腫B16-F1腫瘍の再生細胞の増殖で良好な阻害活性を示し、ただし、WYC-209の阻害活性は特に優れている。従って、我々はこの化合物に対して、他の6種類のヒト腫瘍細胞の再生細胞に対する増殖阻害活性を更に研究を行い、これらの腫瘍細胞には、肺がん細胞A549、乳がん細胞MCF-7、黒色腫細胞MDA-MB-435S、卵巣がん細胞A2780、胃がん細胞Hs-746T、乳がん細胞MDA-MB-231が含まれる。

【0164】

3Dフィブリン糊培地（90-Pa）で前記ヒト腫瘍細胞を5日間インキュベートし、スクリーニングして所望の腫瘍の再生細胞を得た。その後、コラゲナーゼおよび中性プロテアーゼIIを採用して培地をそれぞれ処理し、腫瘍の再生細胞を遊離させ、続いて得られた再生細胞を新たに製造した培地に転移し再懸濁させ、単一細胞の状態を維持した。単一腫瘍の再生細胞を3Dフィブリン糊培地（90-Pa）に播種して、5日間インキュベートし、0.1% DMSOを陰性対照群（図3～図8におけるMDSO群）とし、薬物の非添加群をブランク群（図3～図8におけるNone群）として、それぞれ0日、3日目から投与して研究を行い、観察測定して腫瘍クローンの体積を計算した。

【0165】

研究結果によると、ブランク対照群に比べて、化合物WYC-209は1.0 μ Mであれば、各種の腫瘍細胞の増殖を効率的に阻害することができ、腫瘍クローンの体積の増殖を顕著に阻害し、腫瘍クローンの体積はブランク群の25～30%であった（図3～図8、図3～図8におけるdrug9#はWYC-209を示す）。WYC-209の濃度が10 μ Mになると、高いレベルで前記6種類の腫瘍の再生細胞の増殖を阻害することができ、腫瘍クローンの体積がブランク群体積の10体積%よりも小さい。特に、Hs-746Tに対して、化合物WYC-209を用いて腫瘍クローン

の増殖傾向を逆転することもできる。

【0166】

3. 種々の腫瘍の再生細胞に対する化合物WYC-331の増殖阻害活性の研究

化合物WYC-331は、黒色腫B16-F1腫瘍の再生細胞の増殖に優れた阻害活性を示し、続いて、我々はこの化合物について、卵巣がんA2780および乳がんMDA-MB-231腫瘍の再生細胞に対する阻害活性の研究を行った。

【0167】

3Dフィブリン糊培地（90-Pa）でそれぞれ前記ヒト腫瘍細胞を5日間インキュベートし、スクリーニングして所望の腫瘍の再生細胞を得た。その後、コラゲナーゼおよび中性プロテアーゼIIを採用して培地をそれぞれ処理して、腫瘍の再生細胞を遊離させ、続いて得られた再生細胞を新たに製造した培地に転移し再懸濁させ、単一細胞の状態を維持した。単一腫瘍の再生細胞を3Dフィブリン糊培地（90-Pa）に播種して5日間インキュベートし、0.1% DMSOを陰性対照群（図9におけるDMSO群）とし、薬物の非添加群をブランク群（図9におけるNone群）として、3日目からそれぞれ0.1 μ M、1.0 μ Mおよび10 μ Mの濃度で投与して研究を行い、観察測定して腫瘍クロンの体積を計算した。

【0168】

研究結果によると、ブランク対照群に比べて、化合物WYC-331は1.0 μ M濃度で卵巣がんA2780腫瘍の再生細胞および乳がんMDA-MB-231腫瘍の再生細胞の増殖を完全に阻害するほどができ、腫瘍クロンの体積の増殖を極めて顕著に阻害して、腫瘍クロンの体積はブランク群の10～15%のみであった。MDA-MB-231腫瘍の再生増殖について、化合物WYC-331を採用した時、腫瘍クロンの増殖傾向を逆転するほどに達した（図9、ただし、#31はWYC-331を示す）。同時に、細胞染色の研究により、WYC-331により阻害された腫瘍クロンは生き残ったままであり、ほんのわずかの細胞がアポトーシスを示すことが判明された。

【0169】

4. 化合物WYC-209およびWYC-331の毒性試験

我々はマウス胚性線維芽細胞3T3細胞株および黒色腫細胞B16-F1をモデルとして、それぞれ化合物WYC-209およびWYC-331に対して*in vitro*毒性研究を行った。実験は10 μ M濃度の条件下でマウス胚性線維芽細胞3T3および黒色腫細胞B16-F1の増殖に対する化合物WYC-209およびWYC-331の影響を比較した。研究結果は、化合物WYC-209がマウス胚性線維芽細胞3T3の増殖に影響を与えなく、この種類の細胞のアポトーシスを誘導しないことが判明された。同時に、化合物WYC-209は黒色腫細胞クロンの増殖を顕著に阻害し、6～48時間内で顕著なアポトーシスを示した。この実験は化合物WYC-209が黒色腫腫瘍の再生細胞に所定の特異性を有することを示し、普通の細胞に対する影響が弱く、より少ない細胞毒性を有することを示している（図10）。

同じ条件の下で、化合物WYC-331は黒色腫細胞B16-F1の増殖を強く阻害したが、マウス胚性線維芽細胞株3T3及び黒色腫細胞B16-F1に対してアポトーシスの誘導作用を顕著に示していない。これは、化合物WYC-331も黒色腫の再生細胞に所定の選択性を有することを示し、同時に顕著な細胞毒性も観察されなかったが、作用メカニズムは化合物WYC-209と所定の差異があることを示している（図11）。

【0170】

5. 皮下移植の黒色腫に対する化合物WYC-103の阻害活性の研究

我々は、免疫活性マウス（C57BL/6、雌、6～8週齢）を基体とし、黒色腫B16-F1の皮下移植モデルを確立し、化合物WYC-103の*in vivo*上皮内癌の阻害活性に対して研究を行った。3Dフィブリン糊培地（90-Pa）でB16-F1細胞を5日間インキュベートし、スクリーニングして所望の腫瘍の再生細胞を得た。その後、コラゲナーゼおよび中性プロテアーゼIIを採用して培地をそれぞれ処理し、腫瘍の再生細胞を遊離させ、続いて得られた再生細胞を新たに製造した培地に転移して、単一細胞の再懸濁状態を維持した。

6匹の免疫活性マウスを選択して無作為に投与群およびDMSO陰性対照群の2つの研究群に分け、皮下により30000黒色腫の再生細胞を注射して、皮下移植黒色腫モデルを確立した。続いて、マウスの体重および血液体積により、尾静脈注射で投与した。0日目から、投与

群は、10 μ Mの薬剤の血中濃度でWYC-103 投与し、通常の飼育でマウスの生存状況を観察し、結果は下記のようなものである。19日間実験の後、投与群の皮下黒色腫の体積がDMSO対照群により顕著に小さく、統計分析によると、投与群の腫瘍体積が対照群の50%のみであると分かった（図12）。

黒色腫B16-F1の皮下移植の腫瘍に対する化合物WYC-103の阻害効果をさらに確認するために、我々はこの実験を繰り返した。今回の実験では18匹の免疫活性マウス（C57BL/6、雌、6～8週齢）を選択して無作為に投与群、陽性対照群（BMS-453陽性薬剤）およびDMSO陰性対照群の三つの研究群に分け、皮下により30000黒色腫の再生細胞を注射して、皮下移植黒色腫モデルを確立した。続いて、マウスの体重および血液体積により、尾静脈注射で投与した。0日目から、投与群は、10 μ Mの薬剤の血中濃度でWYC-103を2日毎に一回投与し、陽性対照群は、BMS-453（WYC-114）を陽性薬物として、同じ方式で投与した。陰性対照群も同じ方式で0.1% DMSOを一回注射した。

実験開始から20日目までに、陽性対照群の全てのマウスが死亡した。実験の26日目までに、投与群および陰性対照群は、それぞれ50%のマウスが死亡した。この時点で、統計によると投与群の腫瘍体積は陰性対照群の50%のみであり、投与群のマウスの皮下移植の腫瘍増殖が顕著に抑制された。マウス体重の研究によると、投与群のマウスの体重は全て安定的で、均一であることを示し、顕著な毒性副作用は観察されなかった（図13、ただし、drug3#はWYC-103を表し、drug14#はBMS-453を表す）。陽性対照群のマウスは体重が顕著に低減し、個体の毒性副作用が比較的に大きいであることを示した。また、陰性対照群のマウスは腫瘍体積が非常に大きくて、体重の増加が顕著であった（図14）。各群のマウスに対する更なる解剖結果によると、陽性対照群における死亡したマウスの腹腔内に発泡状異常構造体が発見され、この群のマウスが死亡した原因である可能性がある。投与群と陰性対照群のマウス腹腔内で異常を発見しなかった。この実験は、皮下の上皮内黒色腫阻害の薬物の有効性および全体的な毒性副作用において、WYC-103がBMS-453よりはるかに優れていることを示している。

【0171】

6. 肺への黒色腫の転移を阻害する化合物WYC-103の活性の研究

化合物WYC-103が肺への黒色腫の転移を阻害して二次腫瘍の発生を防止できるかを研究するために、我々はマウスの肺がんへの黒色腫の転移モデルを確立した。まず、12匹の正常な免疫機能を有するマウス（C57BL/6、雌、6-8週齢）を無作為に選択して基体とし、尾静脈注射により3000黒色腫の再生細胞をマウス体内に投与して肺がんへの転移モデルを確立した。モデルマウスを無作為に投与群および陰性対照群の二つの群に分け、マウスの体重および血液体積に基づいて、尾静脈注射により、化合物WYC-103（投与群）およびDMSO（陰性対照群）を、10 μ Mの薬剤の血中濃度および0.1%の量でそれぞれ2日毎に1回注射した。

実験の29日目に、陰性対照群に1番目の病気にかかったマウスの死亡が現れ、対照の便宜上、同時に1匹の投与群のマウスを殺し、解剖によって、陰性対照群のマウスに黒色腫が肺へ転移した腫瘍組織が顕著に現れたが、投与群のマウスの肺組織は一切正常であることが分かった。実験の35日目に、陰性対照群に二番目の病気にかかったマウスの死亡が現れ、陰性対照群のマウスに黒色腫が肺へ転移した腫瘍組織が大量に現れたが、投与群のマウスの肺組織は一切正常であった。実験の37日目に、陰性対照群に3匹の病気にかかったマウスの死亡が現れ、この陰性対照群に1匹のマウスが残った後、二つの群の全てのマウスを殺し、解剖して対照した。解剖により、3匹の陰性対照群マウスに黒色腫が肺へ転移した腫瘍組織がひどく現れたが、投与群のマウスの肺組織は一切正常であった。

実験統計によると、陰性対照群の6匹のマウスの中の5匹で黒色腫が肺へ転移した腫瘍組織が顕著に現れ、全部病気に掛かって死亡し、残りの1匹が健康に生存したが、投与群の6匹のマウスの肺組織は全部健康で完備し、黒色腫の転移浸潤の兆候が全然なく、100%の効率で転移性黒色腫の発生を阻害した。同時に、統計分析によると、投与群のマウスの肺の平均重量は、陰性対照群の1/3のみであった（図15、図15eと15fにおける「+」は転移があることを示し、「-」は転移がないことを示す）。

この実験は、化合物WYC-103は10 μ Mの薬物の血中濃度で肺へ黒色腫の再生細胞が転移して二次肺腫瘍を形成することを効率的に防止することを示し、全般実験過程において、WYC-103は顕著な毒性副作用を示さなく、更にヒトの転移性癌の予防および治療に用いられることが期待されている。

【0172】

7. 肺への黒色腫の転移を阻害する化合物WYC-209の活性の研究

化合物WYC-209が黒色腫の肺への転移を阻害して二次腫瘍形成を阻害することができるかを研究するために、我々はこの実験を行った。まず3Dフィブリン糊培地（90-Pa）でB16-F1細胞を5日間インキュベートし、スクリーニングして所望の腫瘍の再生細胞を得た。その後、コラゲナーゼおよび中性プロテアーゼIIを採用して培地を別々に処理して、腫瘍の再生細胞を遊離させ、続いて得られた再生細胞を新たに製造した培地に転移し、単一細胞の再懸濁状態を維持した。続いて、免疫活性マウス（C57BL/6、雌、6～8週齢）を基体とし、無作為に24匹の免疫活性マウスを選択して、低用量投与群（1.0 μ M）、高用量投与群（10 μ M）およびDMSO陰性対照群の三つの群に分け、毎群に8匹のマウスであった。尾静脈注射により、30000黒色腫の再生細胞（化合物WYC-103を用いた動物モデルの10倍であった）をマウスの体内に投与して、肺への黒色腫B16-F1の転移モデルを確立した。続いて、マウスの体重および血液体積に基づいて、尾静脈注射で投与した。5日目から、投与群は、それぞれ1.0 μ Mおよび10 μ Mの薬物の血中濃度で薬物WYC-209を2日毎に1回静脈注射し、DMSO群は、同じ方式で0.1% DMSOを投与して陰性対照とし、この場合各群のマウスの体重は顕著な差異がなかった。正常に飼育して結果を統計した。

実験の23日目に、DMSO群で1匹のマウスが死亡した（肺組織の図は図16aの第8番号の図を参照）。30日目に、残りのすべてのマウスを殺した結果、DMSO群で8匹のマウス中の6匹のマウスの肺に顕著な黒色腫転移組織が現れたが、肝臓および胃臓に異常がなかった（具体的に、図16aの第1～7番号の図を参照）。この期間（29日目の夜）に、1.0 μ Mの投与群に1匹のマウスの死亡が現れた（肺組織の図は図16bの第8番号の図を参照）。1.0 μ Mの投与群の8匹のマウスの中で4匹のマウスの肺に黒色腫転移組織が現れたが、肝臓および胃臓に異常がなかった（図16b第1～7番号の図は実験30日目の肺組織図である）。この期間に、10 μ M投与群の8匹のマウス中で1匹のマウスの肺に黒色腫転移組織が現れたが、肝臓および胃臓に異常がなかった。つまり、30日目まで、DMSO群の6匹のマウス（75%）が肺へ転移した黒色腫に罹患し、1.0 μ M投与群の4匹のマウス（50%）が肺へ転移した黒色腫に罹患したが、10 μ M投与群では1匹のみのマウス（12.5%）が肺へ転移した黒色腫に罹患した（具体的に、図16cを参照し、第1～5番号の図は、実験30日目の肺組織図であり、第6～8番号の図は、それぞれ実験29、24、20の肺組織図を示す）。各群のマウスの肺組織の重量は統計学的に有意な差異があり、DMSO群>1.0 μ M投与群>10 μ M投与群（図16において、「+」は転移があることを示し、「-」は転移がないことを示す）であった。

この実験は、化合物WYC-209が1.0 μ Mの薬物の血中濃度で、黒色腫の再生細胞が肺へ転移して二次肺腫瘍を形成することを50%の有効率で防止でき、10.0 μ Mの薬物の血中濃度で、黒色腫の再生細胞が肺へ転移して二次肺腫瘍を形成することを87.5%の有効率で防止できることを示した。対照DMSO群は、75%の肺への黒色腫の転移による死亡率を示し、WYC-209は免疫機能の完全したマウスin vivo実験で強い二次腫瘍抑制活性および治療活性を示した。同時に、実験の全般的な過程において、WYC-209は顕著な毒性副作用を示さなく、更にヒトの種々の原発性または転移性の癌の予防および治療に用いることが期待される。

【0173】

要約すると、前記in vitro活性実験の研究実施例により、化合物WYC-103、WYC-209およびWYC-331などが黒色腫の再生細胞に対して強力な阻害作用があり、黒色腫の再生細胞に対する阻害活性IC₅₀がそれぞれ0.45 μ M、0.25 μ Mおよび0.017 μ Mに達することが判明された。WYC-209は、肺がん細胞A549、乳がん細胞株MCF-7、黒色腫細胞MDA-MB-435S、卵巣がん細胞A2780、胃がん細胞Hs-746T、乳がん細胞MDA-MB-231などの腫瘍の再生細胞に

対して、いずれも強力な阻害作用を有する。

【0174】

In vivo活性実験の研究実施例により、WYC-103がマウスの皮下転移の黒色腫に対して強力な阻害作用を有し、ブランク群に比べて、10 μ Mの作業濃度条件下で、腫瘍株の体積がブランク対照群の50%のみであることが実証された。10 μ Mの作業濃度条件下で、WYC-103およびWYC-209は、それぞれ100%および87%の有効率で黒色腫の再生細胞が肺へ転移することを阻害し、ヒト腫瘍の転移の予防および治療に新たな治療方案をもたらした。

【0175】

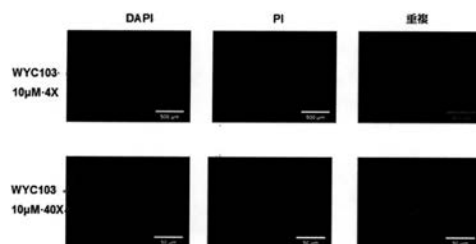
in vitro実験の実施例により、更にWYC-209およびWYC-331が3T3細胞クロンの増殖に影響を及ぼさず、3T3細胞のアポトーシスをも誘導できないことが実証された。同時に、WYC-103およびWYC-209のIn vivoおよびin vitro活性研究の実施例により、これらの化合物が非常に安全であることが実証された。上記生物学的研究の実施例から、この特許にかかる化合物が白血病、リンパ腫、原発性固形腫瘍および転移性腫瘍の予防および治療のために新しい可能性を提供することが分かる。

【0176】

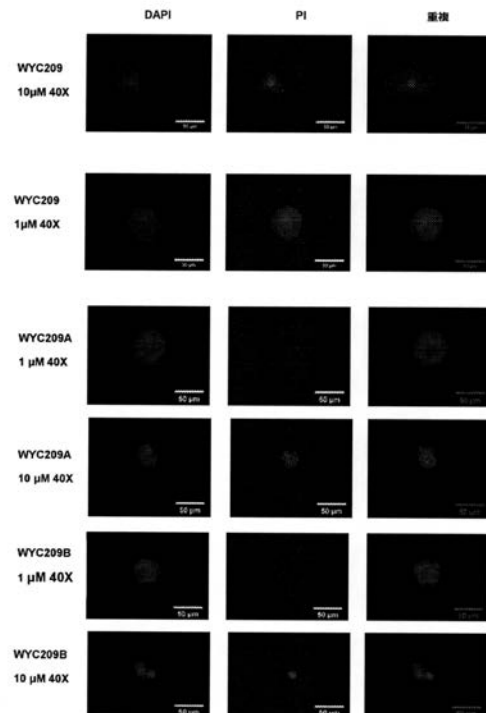
以上、本発明の実施形態を説明したが、当業者であれば、これらは単なる例示であって、本発明の原理及び本質から逸脱することなく、これらの実施形態について様々な変更が可能であることを理解すべきである。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって限定される。

10

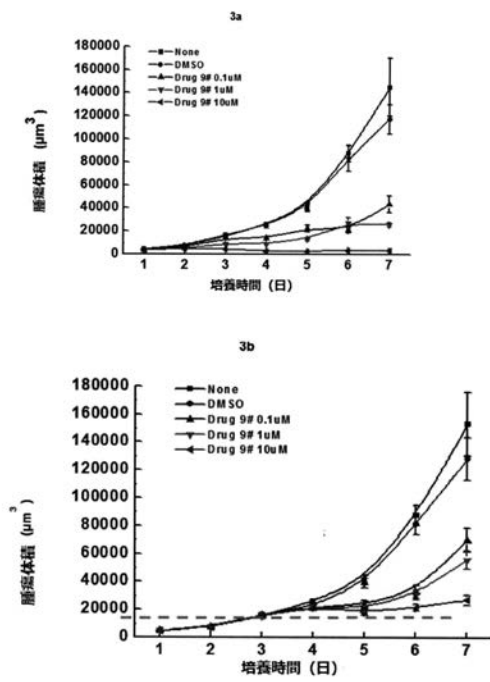
【図1】



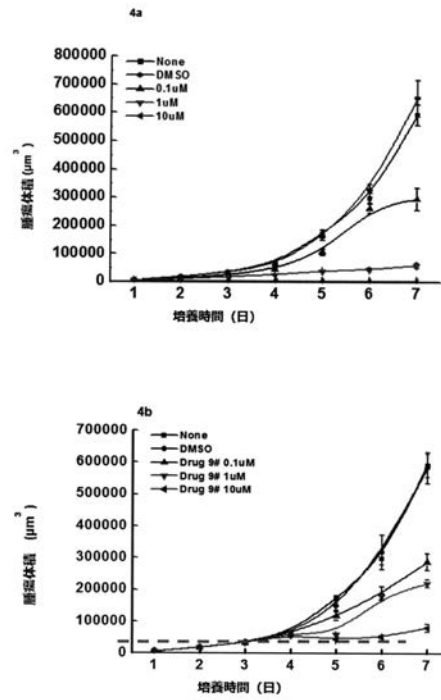
【図2】



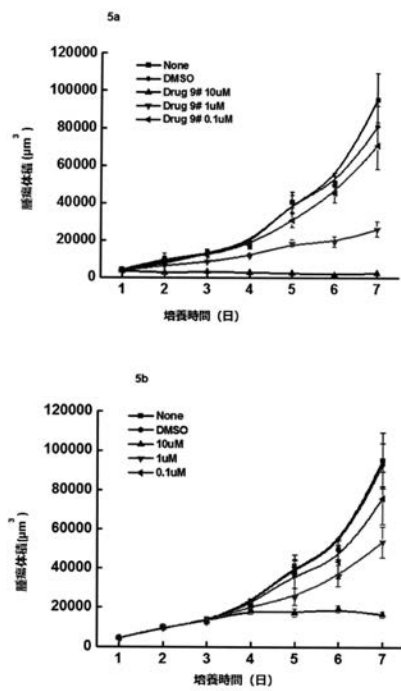
【図 3】



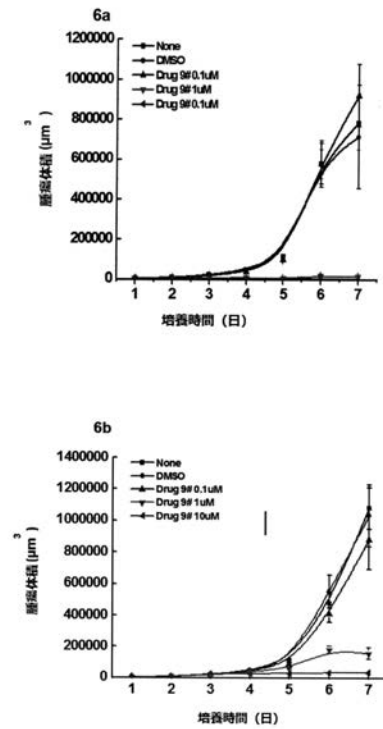
【図 4】



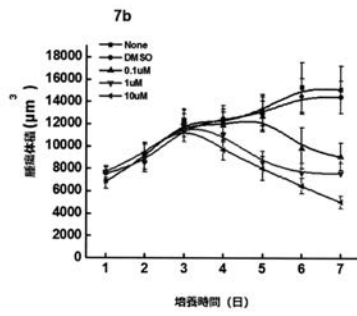
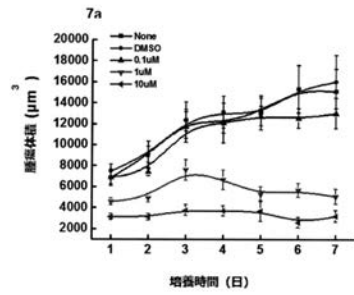
【図 5】



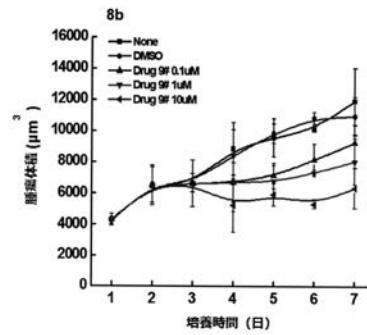
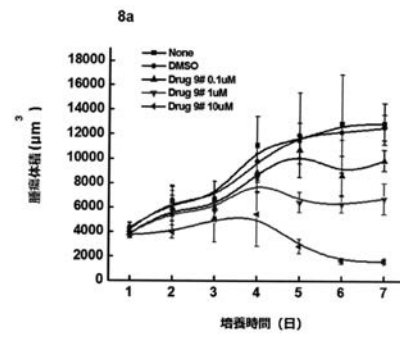
【図 6】



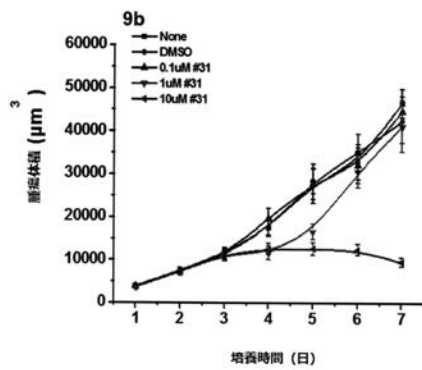
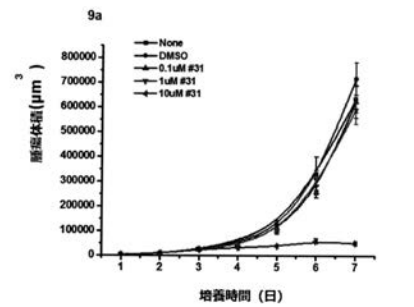
【図 7】



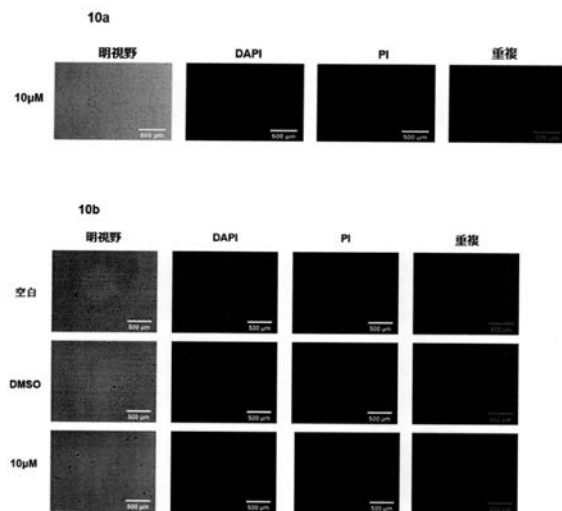
【図 8】



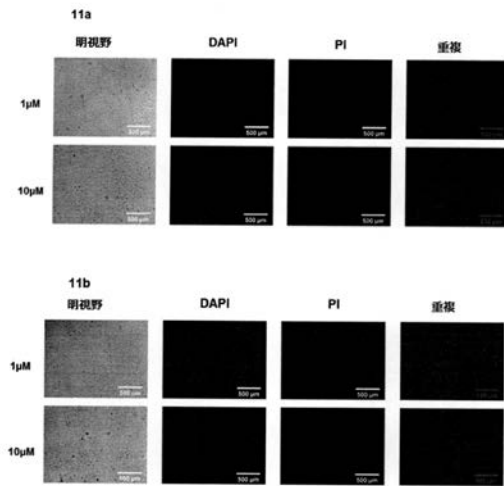
【図 9】



【図 10】



【图 1 1】



【图 1 2】

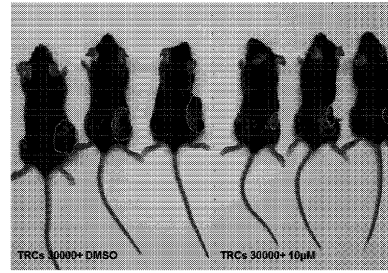
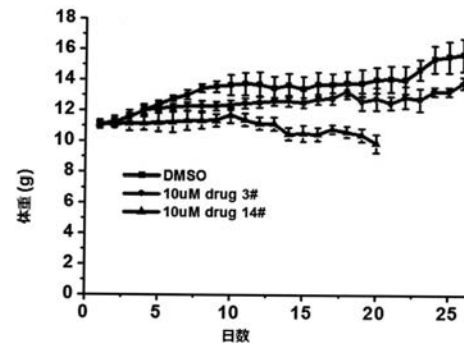


图 12

【图 1 3】



【图 1 4】

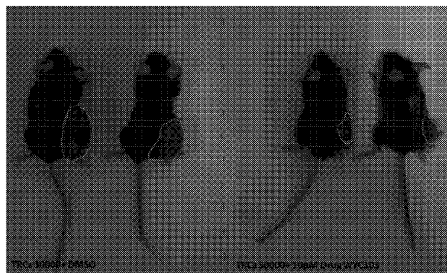


图 14

【图 1 5】

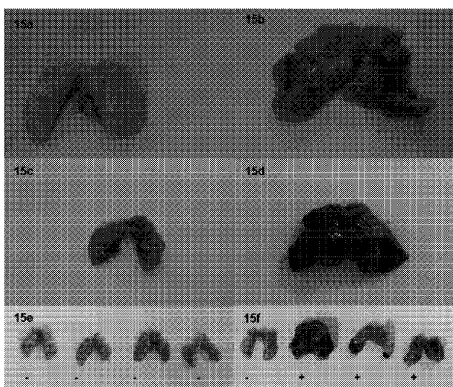
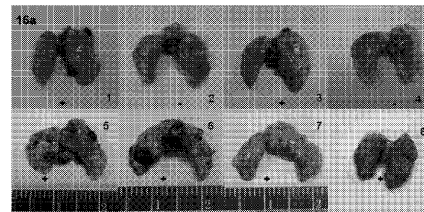
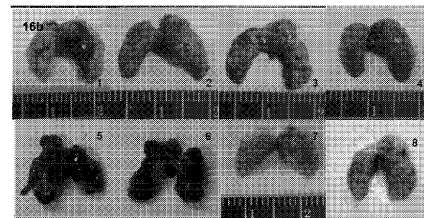


图 15

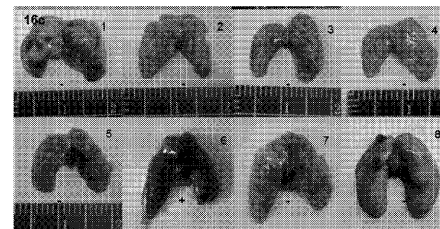
【图 1 6 a】



【图 1 6 b】



【图 1 6 c】



【図 17】

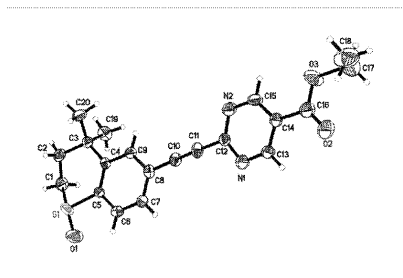


図 17

【図 18】

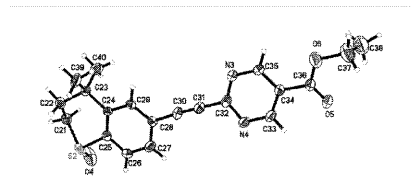


図 18

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月12日(2018.9.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

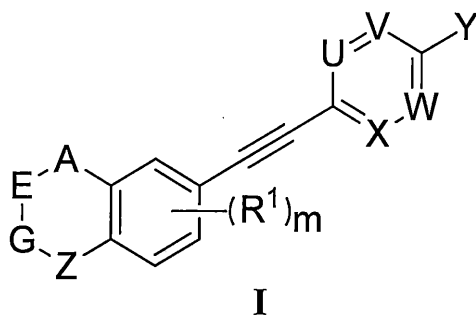
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩。

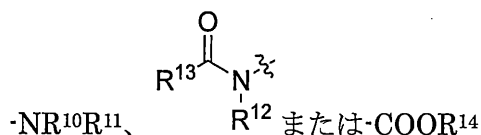
【化1】



(ただし、UはCR^{9a}またはNであり；VはCR^{9b}またはNであり；XはCR^{9c}またはNであり；WはC

R^{9d} またはNであり；

前記U、V、X、及びWにおいて、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} はそれぞれに独立して、水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、
【化2】



であり；

前記 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立して水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

AE、EGおよびGZの間は独立して単一結合または二重結合であり、A、E、GまたはZが二つの単一結合と連結される場合、対応するA、E、GおよびZは独立して-(CR²R³)-、-C(=O)-、-(NR⁴)-、-(N→O)-、-O-、-S-、-S(=O)-または-SO²-であり、A、E、GまたはZが一つの単一結合および一つの二重結合と連結される場合、対応するA、E、GおよびZは独立して-(CR⁵)=または-N=であり；

前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、独立して水素、ヒドロシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アシル、 $C_6\sim C_{10}$ アリールまたは「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1～2個である $C_3\sim C_6$ ヘテロアリール基であり」；

mは0、1、2または3であり；

複数の R^1 置換がある場合、置換基が同一または異なる置換基であり； R^1 は、水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、-NR⁶R⁷または-COOR⁸であり；

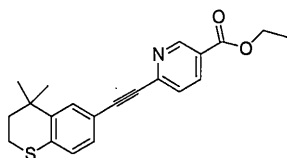
前記 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

Yは-CN、-COOR¹⁵または-CO₂NHR¹⁶であり；

前記 R^{15} 及び R^{16} は、独立して水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニルまたは $C_1\sim C_6$ アルキルアシル基であり；

前記化合物Iは

【化3】



ではない。)

【請求項2】

前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立してハロゲンである場合、前記「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」である場合、前記「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」はビニルまたはプロペニルであり；

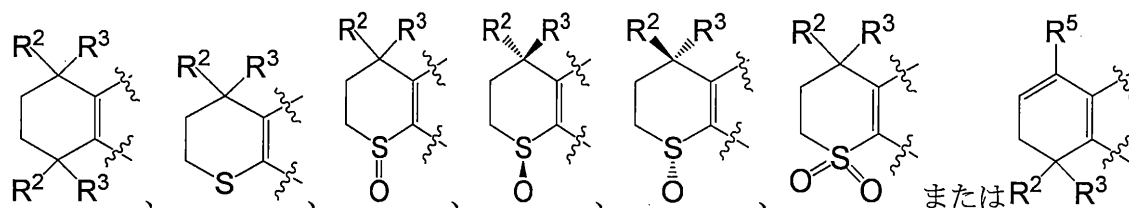
及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」である

場合、前記「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」はトリフルオロメチルであり；
 及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシであり；
 及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アシル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アシル」はホルミルまたはアセチルであり；
 及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「 $C_6\sim C_{10}$ アリール」である場合、前記「 $C_6\sim C_{10}$ アリール」はフェニルであり；
 及び/又は、前記 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1～2個である $C_3\sim C_6$ ヘテロアリール基」である場合、前記「ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素原子であり、ヘテロ原子数が1～2個である $C_3\sim C_6$ ヘテロアリール基」はピリジニルまたはピリミジニルであり；
 及び/又は、前記 R^1 がハロゲンである場合、前記「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；
 及び/又は、前記 R^1 が「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^1 が「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」はトリフルオロメチルであり；
 及び/又は、前記 R^1 が「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシであり；
 及び/又は、前記 R^6 、 R^7 及び R^8 が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立してハロゲンである場合、前記「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；
 及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立して「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「ハロゲン置換の $C_1\sim C_6$ アルキル」はトリフルオロメチルであり；
 及び/又は、前記 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシであり；
 及び/又は、前記 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^{15} 及び R^{16} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アルキル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；
 及び/又は、前記 R^{15} 及び R^{16} が独立して「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」である場合、前記「 $C_2\sim C_6$ アルケニル」はビニルまたはプロペニルであり；
 及び/又は、前記 R^{15} 及び R^{16} が独立して「 $C_1\sim C_6$ アシル」である場合、前記「 $C_1\sim C_6$ アシル」はホルミルまたはアセチルである；
 ことを特徴とする請求項1に記載の式Iで表される化合物。

【請求項3】

前記U、V、X及びWのうちの1、2、3または4個がNであり、或いは前記Uが CR^{9a} であり、Vが CR^{9b} であり、Xが CR^{9c} であり、及びWが CR^{9d} であり；
 及び/又は前記A、E、G及びZが連結されて下記の環を形成する、

【化 4】

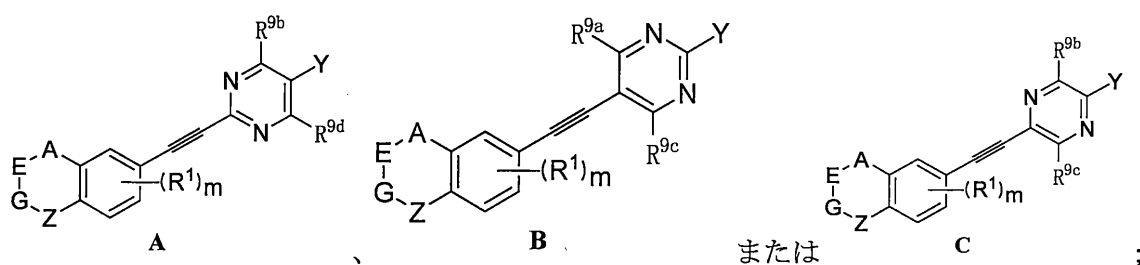


ことを特徴とする請求項1または2に記載の式Iで表される化合物。

【請求項 4】

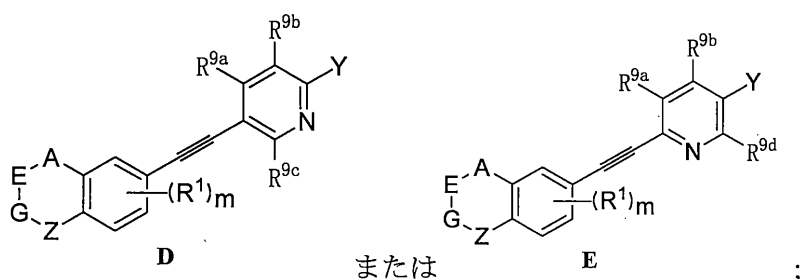
前記U、V、X及びWの中の2個がNである場合、前記化合物Iは下記のいずれかの化合物であり、

【化 5】



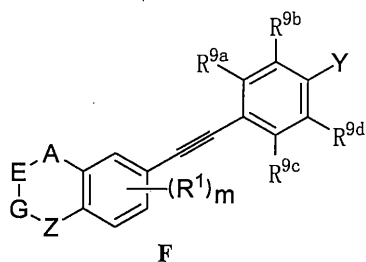
或いは、前記U、V、X及びWの中の1個がNである場合、前記化合物Iは下記のいずれかの化合物であり、

【化 6】



或いは、前記UがCR^{9a}であり、VがCR^{9b}であり、XがCR^{9c}であり、及びWがCR^{9d}である場合、前記化合物Iの構造は化合物Fで表される、

【化 7】

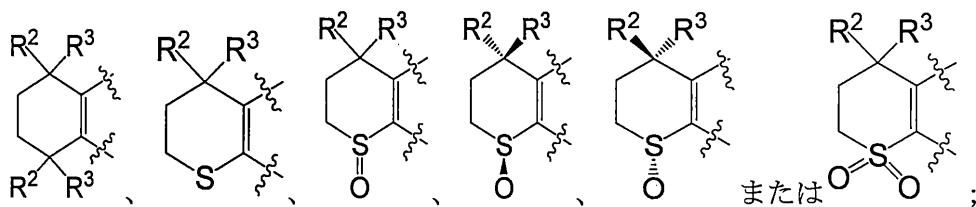


(ただし、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} のうちの1、2、3または4個は水素ではない。)
 ことを特徴とする請求項3に記載の式Iで表される化合物。

【請求項5】

前記化合物Aにおいて、Yが $-COOR^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルであり；
 及び/又は、前記化合物Aにおいて、前記Zは $-(CR^2R^3)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ または $-SO_2-$ であり；
 ；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記のような環を形成する：

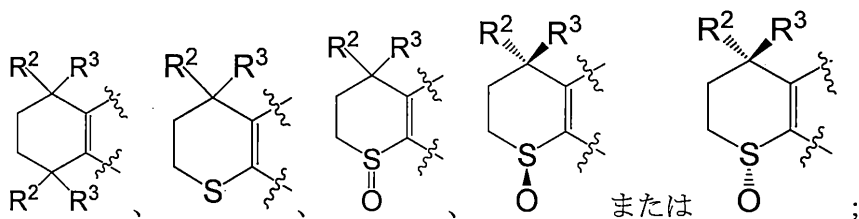
【化 8】



及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Yが $-COOR^{15}$ である場合、前記 R^{15} はメチルまたはエチルであり；

及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記Zが $-(CR^2R^3)-$ 、 $-S-$ または $-S(=O)-$ である；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

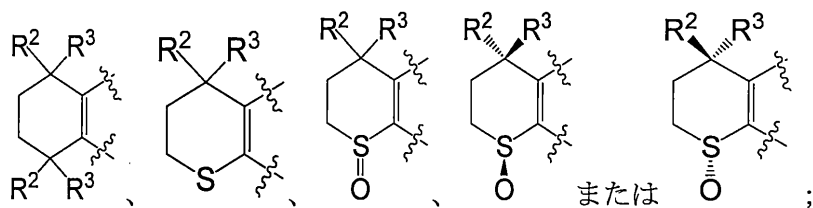
【化 9】



及び/又は、前記化合物Cにおいて、前記Yが $-COOR^{15}$ である場合、前記 R^{15} は水素またはエチルであり；

及び/又は、前記化合物Cにおいて、前記Zが $-(CR^2R^3)-$ 、 $-S-$ または $-S(=O)-$ であり；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

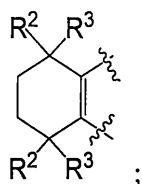
【化 1 0】



及び/又は、前記化合物Dにおいて、前記Yが-COOR¹⁵である場合、前記R¹⁵は水素またはエチルであり；

及び/又は、前記化合物Dにおいて、前記Zは-(CR²R³)-であり；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

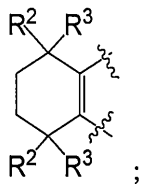
【化 1 1】



及び/又は、前記化合物Eにおいて、前記YはCNであり；

及び/又は、前記化合物Eにおいて、前記Zは-(CR²R³)-であり；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

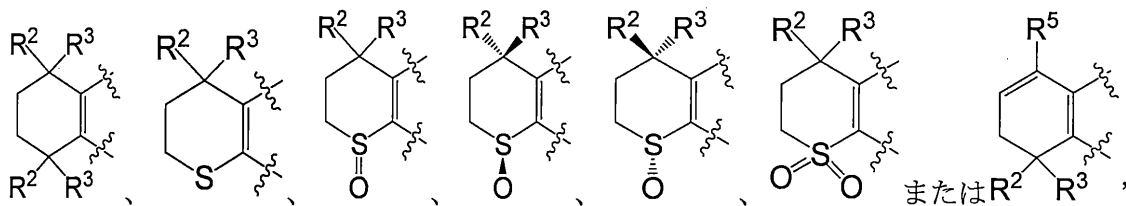
【化 1 2】



及び/又は、前記化合物Fにおいて、前記Yが-COOR¹⁵である場合、前記R¹⁵は水素、メチルまたはエチルであり；

及び/又は、前記化合物Fにおいて、前記Zは-(CR²R³)-、-S-、-S(=O)-または-SO₂-であり；好ましくは、前記A、E、GおよびZは下記の環を形成する：

【化 1 3】



ことを特徴とする請求項 4 に記載の式Iで表される化合物。

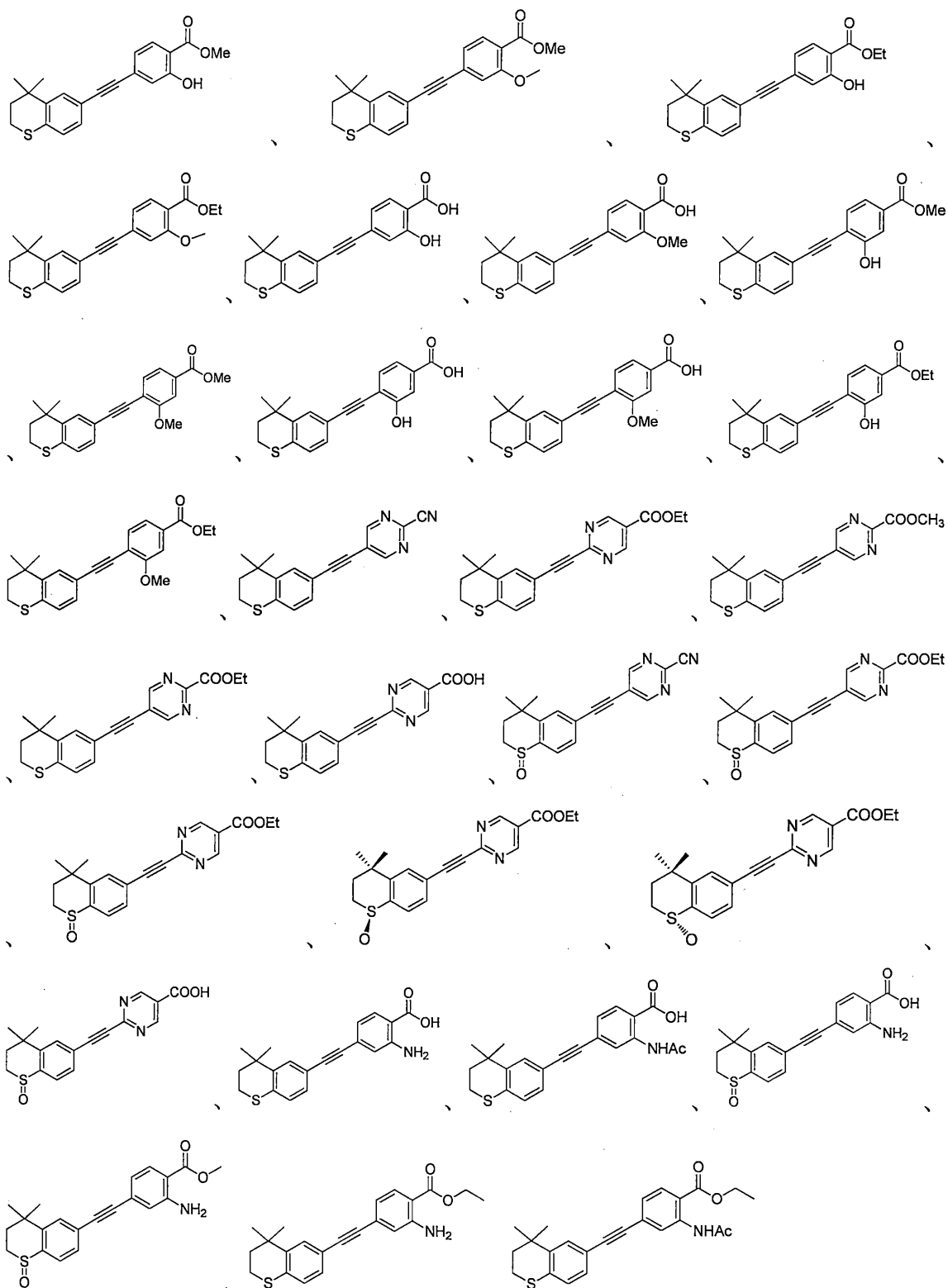
【請求項 6】

前記化合物Aにおいて、前記YがCOOHである場合、前記Zが-S-であり；
及び/又は、前記化合物Aにおいて、前記YがCOOEtである場合、前記Zが-(CR²R³)-、-S(=O)-または-SO₂-であり；
及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記YがCOOMeである場合、前記Zが-(CR²R³)-であり；
及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記YがCOOEtである場合、前記Zが-(CR²R³)-または-S-であり；
及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記YがCOOEtである場合、前記Zが-(CR²R³)-または-S-であり；
及び/又は、前記化合物Bにおいて、前記YがCNである場合、前記Zが-(CR²R³)-、-S-または-S(=O)-であり；
及び/又は、前記化合物Cにおいて、前記YがCOOHである場合、前記Zが-S-であり；
及び/又は、前記化合物Cにおいて、前記YがCOOEtである場合、前記Zが-(CR²R³)-、-S-または-S(=O)-である、ことを特徴とする請求項 5 に記載の式Iで表される化合物。

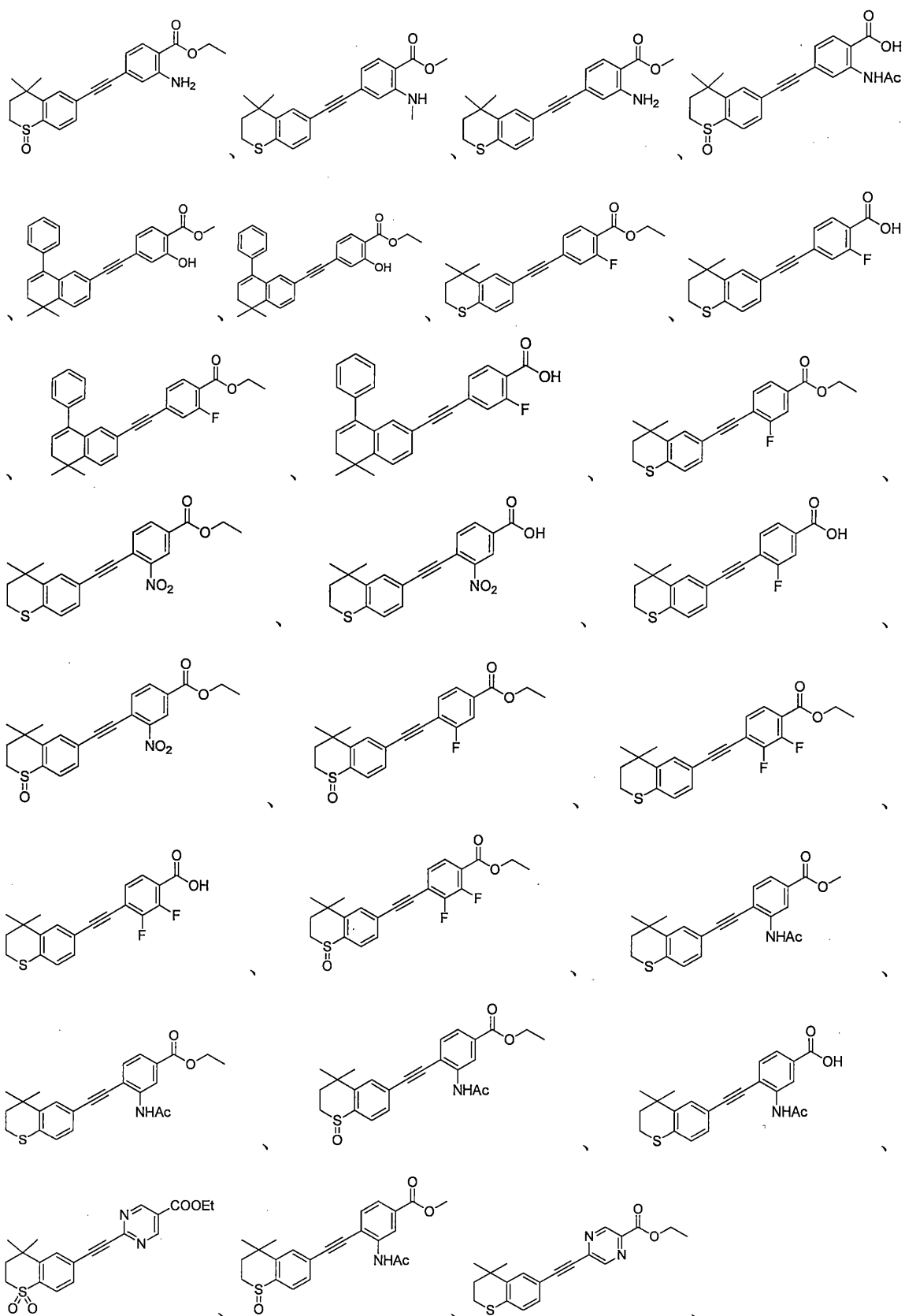
【請求項 7】

前記化合物Iが下記のいずれか一種の化合物である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式Iで表される化合物。

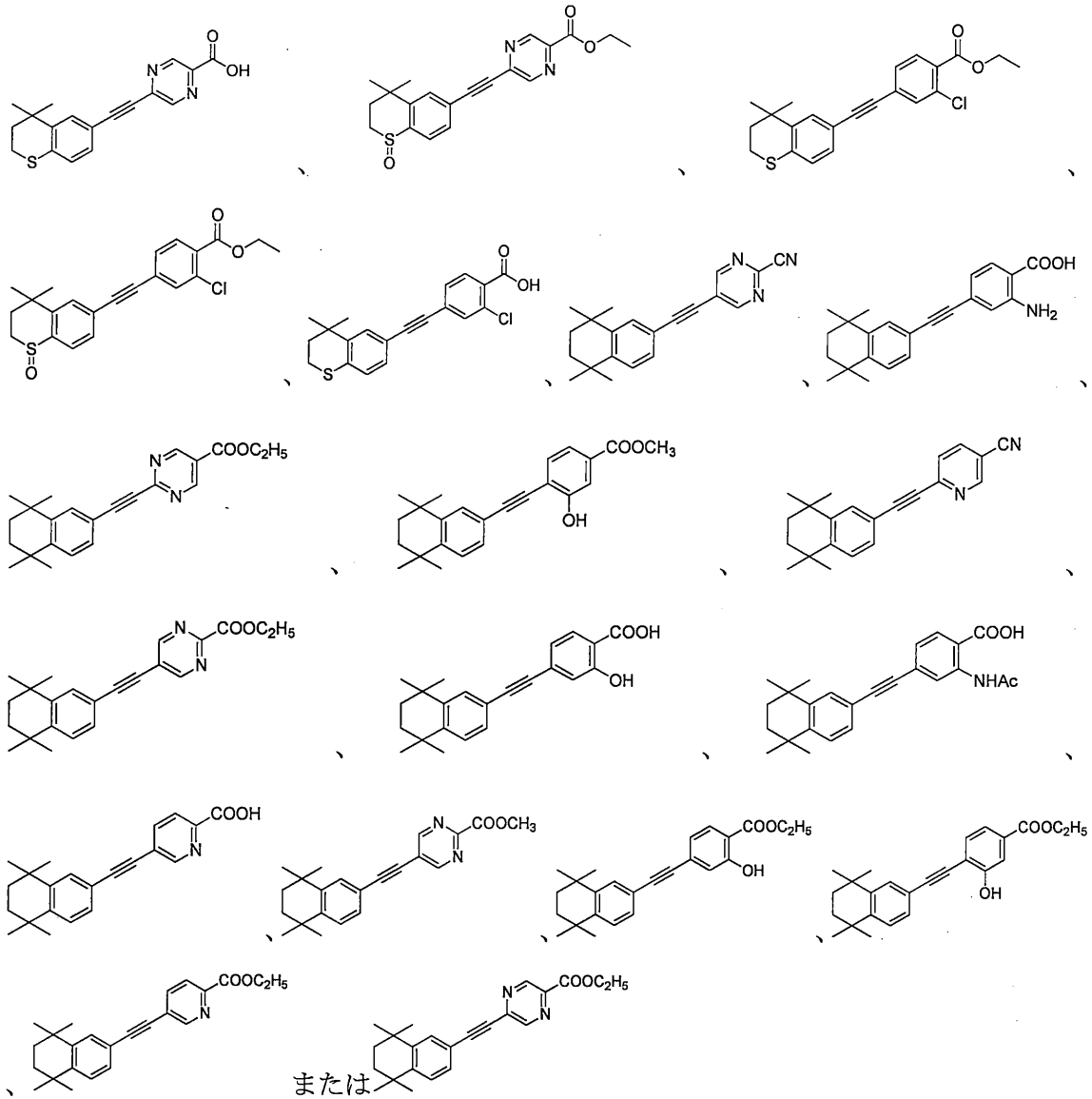
【化 1 4 - 1】



【化 1 4 - 2】



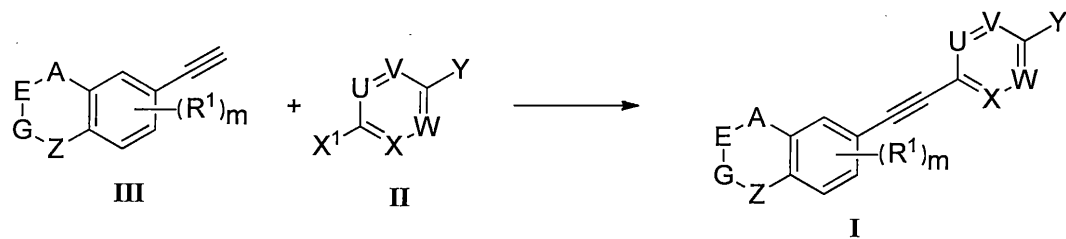
【化 1 4 - 3】



【請求項 8】

化合物IIと化合物IIIとをカップリング反応させて、化合物Iを得る工程を含む：

【化 1 5】



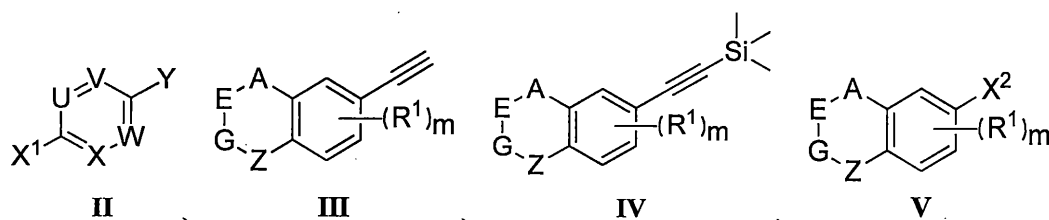
(ただし、X¹はハロゲンである。)

ことを特徴とする請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 9】

式 II、III、IV または V で表される化合物。

【化 1 6】



(ただし、A、E、G、Z、R¹、m、Y、U、V、X及びWの定義は請求項1～7のいずれか一項の記載と同じであり；X¹はハロゲンであり、X²はハロゲンである。)

【請求項10】

原発腫瘍の治療のための請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩。

【請求項11】

転移性腫瘍の予防および/または治療のための請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩。

【請求項12】

白血病および/またはリンパ腫の予防および/または治療のための請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩。

【請求項13】

胎児の発達、内部環境の安定、視覚、形態形成、皮膚老化および細胞分化の制御のうちの1つまたは複数のための請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩。

【請求項14】

請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

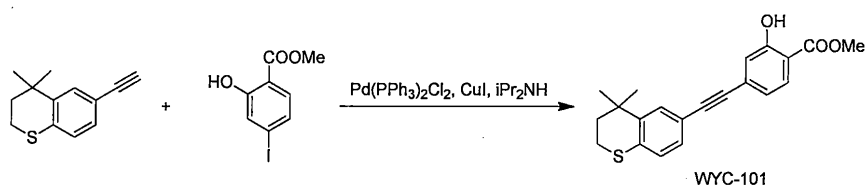
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

実施例1： 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化 1】



市販の出発物質6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (202.8mg、1mmol) および化合物2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (292.1mg、1mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂C

I_2 (14 mg, 0.02 mmol)、CuI(7.6 mg, 0.04 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥 iPr_2NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~20:1) により、生成物WYC-101 (296mg、81%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.18-7.20 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06-7.07 (d, 1H), 7.00-7.02 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.09, 161.38, 161.12, 153.37, 142.25, 134.10, 130.91, 130.00, 129.85, 129.24, 126.73, 122.45, 120.25, 117.90, 111.95, 93.23, 88.03, 77.48, 77.16, 76.84, 52.52, 37.27, 32.54, 29.99, 23.43; ESI(+)-MS: 353.3 $[M+1]^+$.

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

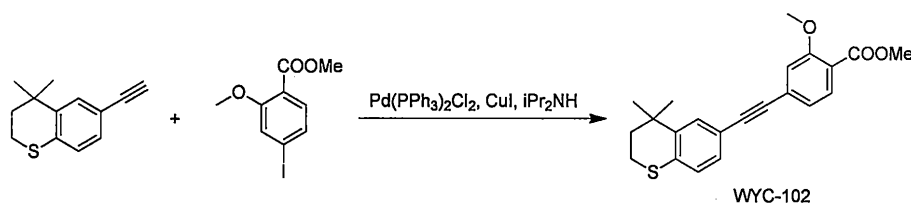
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

実施例2: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシメチル安息香酸メチル

【化 2】



化合物6-エチニル- 4,4-ジメチルチオクロマン (202.8 mg, 1 mmol) および化合物2-ヒドロキシメチル-4-ヨード安息香酸メチル (292 mg, 1 mmol) をフラスコに加え、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0.02 mmol)、CuI(7.6 mg, 0.04 mmol)を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥 iPr_2NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=100:1~50:1) により、生成物WYC-102 (300mg、82%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.18-7.20 (dd, 1H), 7.11-7.13 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.25, 159.05, 142.07, 133.98, 133.58, 131.89, 129.90, 129.13, 128.85, 126.70, 123.39, 119.42, 117.88, 114.84, 92.50, 88.07, 77.48, 77.16, 76.84, 56.18, 52.18, 37.23, 33.06, 30.06, 23.31; ESI(+)-MS: 367.4 $[M+1]^+$.

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

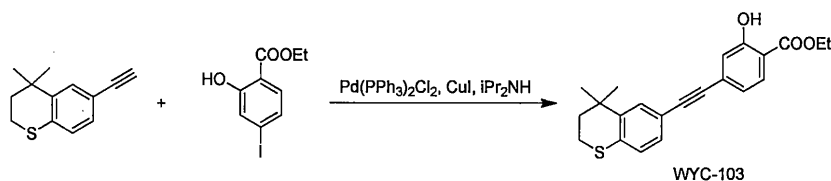
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

実施例3: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシ安息香酸エチル

【化3】



化合物-6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (202.8 mg、1 mmol) および化合物2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸エチル (292 mg、1 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg、0.02 mmol)、 CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥 iPr_2NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=100:1~50:1) により、生成物WYC-103 (300 mg、82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06-7.07 (s, 1H), 7.00-7.02 (s, 1H), 4.39-4.44 (q, 2H), 3.04-3.06 (t, 2H), 1.95-1.97 (t, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.97, 161.45, 142.27, 134.07, 130.80, 130.02, 129.91, 129.26, 126.74, 122.37, 120.25, 117.94, 112.22, 93.19, 88.02, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 61.71, 37.30, 33.12, 30.11, 29.85, 23.37, 14.34; ESI(+)-MS: 367.5 $[\text{M}+1]^+$.

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

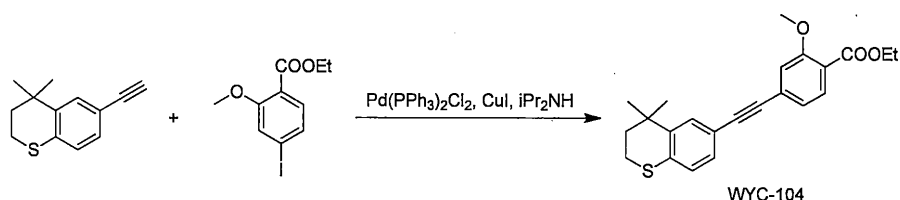
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

実施例4: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-) エチニル) -2-ヒドロキシメチル安息香酸エチル

【化4】



化合物-6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (202.8 mg、1 mmol) および化合物2-ヒドロキシメチル-4-ヨード安息香酸エチル (306 mg、1 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg、0.02 mmol)、 CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥 iPr_2NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、

回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~50:1)により、生成物WYC-104(293 mg、77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.07 – 3.04 (m, 2H), 1.95 – 1.98 (m, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.35 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.81, 159.12, 142.28, 133.97, 131.77, 129.96, 129.19, 128.70, 126.76, 123.42, 119.93, 117.98, 114.94, 92.39, 77.48, 77.37, 77.16, 76.85, 61.07, 56.25, 37.31, 33.13, 30.14, 29.85, 23.37, 14.46; ESI(+)-MS: 381.4 [M+1]⁺.

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

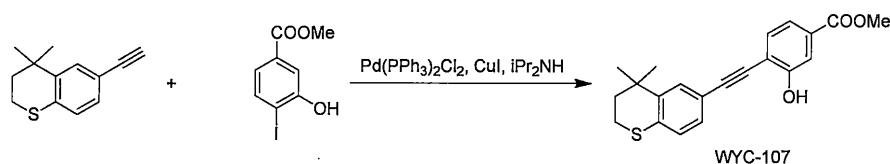
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

実施例7: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化 5】



化合物6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (202.8 mg、1 mmol) および化合物3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (278.1 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE: EtOAc=100:1~10:1)により、生成物WYC-107 (245 mg、71%)を得た。¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.06 – 3.04 (m, 2H), 1.94 – 1.97 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.45, 156.21, 142.31, 134.62, 131.53, 131.43, 129.70, 128.97, 126.73, 121.48, 117.03, 115.72, 114.61, 99.27, 81.86, 77.37, 77.05, 76.74, 52.33, 37.06, 32.99, 29.94, 23.24; ESI(+)-MS: 353.4 [M+1]⁺.

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

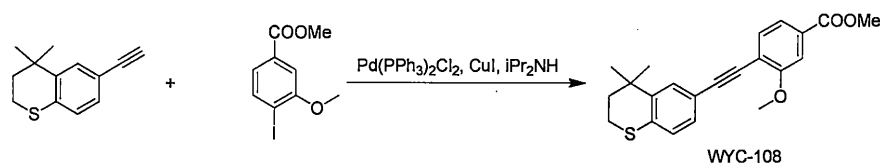
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

実施例8: 4 - ((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)-3-ヒドロキシメチル安息香酸メチル

【化 6】



化合物6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (202.8 mg、1 mmol) および化合物3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (292.1 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 2mLを加え、乾燥iPr₂NH 0.2mLを加えて、室温で8時間反応させた後、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=100:1~10:1) により、生成物WYC-108 (275 mg、75%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.63 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.21-7.23 (dd, 1H), 7.05-7.07 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 166.59, 159.56, 141.99, 133.50, 133.19, 130.64, 129.80, 129.14, 126.49, 121.75, 118.27, 111.25, 96.82, 84.38, 77.26, 77.01, 76.76, 56.07, 52.29, 37.24, 32.97, 29.98, 23.22; ESI(+)-MS: 367.3 [M+1]⁺。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

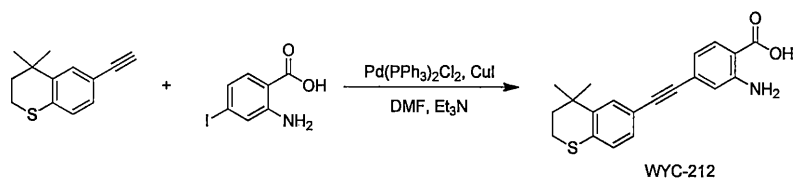
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

実施例19: 2-アミノ-4-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-エチニル)安息香酸

【化 7】



化合物6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (405.6 mg、2 mmol) および化合物2-アミノ-4-ヨード安息香酸 (263 mg、1 mmol) をフラスコに加え、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg、0.06 mmol)、CuI (23 mg、0.12 mmol) を加え、アルゴンガスで保護し、ガスを3回置換して酸素を除去し、シリンジを用いて乾燥DMF 10mLを加え、乾燥Et₃N 0.2mLを加えて、75℃まで加熱し12時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=5:1) により、生成物WYC-212 (286 mg、85%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 3H)

), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.25, 165.23, 163.21, 161.20, 142.29, 134.42, 133.26, 133.25, 131.70, 131.64, 129.97, 129.27, 126.75, 125.15, 125.12, 117.73, 117.05, 116.92, 116.66, 116.47, 98.04, 98.02, 81.71, 61.62, 37.29, 33.13, 30.09, 23.38, 14.42. ESI(+)-MS: 338.3 $[\text{M}+1]^+$.

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

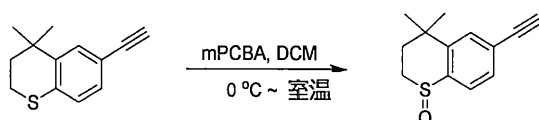
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

実施例21：6-エチニル-4,4-ジメチル-1-オキソチオクロマン

【化 8】



6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン(2.03g、10 mmol)をフラスコに加え、27mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0°Cに冷却した後、mCPBA (1.73g、10 mmol)を添加し、氷水浴で10分間反応させた後、室温に転移させて1時間反応させた後に室温に転移させて2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=3:1) により、1-オキソ-6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (1.43g、72%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.93 – 2.74 (m, 3H), 2.14 (ddd, J = 14.6, 10.5, 1.7 Hz, 1H), 1.58 (ddd, J = 15.0, 8.7, 1.8 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.82, 138.91, 131.70, 130.53, 130.17, 125.60, 82.69, 79.39, 43.23, 34.47, 31.27, 31.13, 29.67. ESI(+)-MS: 219.3 $[\text{M}+1]^+$.

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

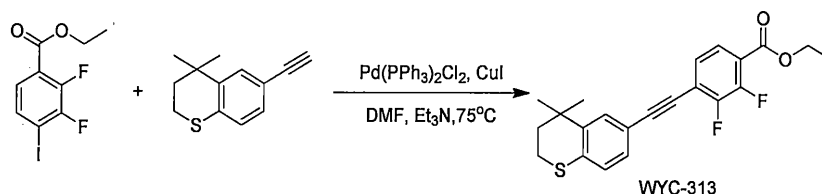
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

実施例55：2,3-ジフルオロ-4-((4,4-ジメチルチオクロマン-6-)エチニル)安息香酸エチル

【化 9】



化合物2,3-ジフルオロ-4-ヨード安息香酸エチル (200 mg、0.64 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (195 mg、0.96 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg、0.0288 mmol)、 CuI (11 mg、0.0576 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて2 mLの乾燥DMF、0.2 mLの乾燥 Et_3N を加えて、75°Cで8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=100:1) により、生成物WYC-313 (215 mg、82%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (ddd, $J = 8.3, 6.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.34, 152.40, 152.29, 151.69, 151.58, 150.38, 150.27, 149.60, 149.49, 142.32, 134.92, 129.98, 129.27, 127.01, 126.98, 126.76, 126.01, 125.97, 120.13, 120.07, 118.59, 118.51, 117.25, 99.26, 99.23, 80.63, 80.60, 61.87, 37.18, 33.09, 30.02, 23.35, 14.33. ESI(+)-MS: 387.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 6

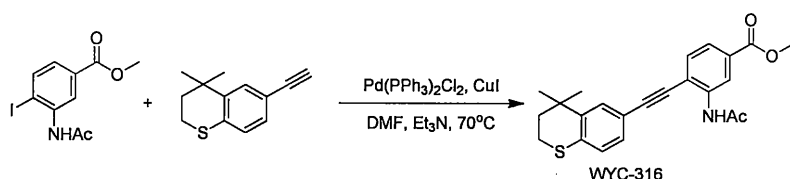
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 6】

実施例59：3-アセチルアミノ-4-ヨード安息香酸メチル ((319 mg、1 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (304 mg、1.5 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (47 mg、0.0675 mmol)、 CuI (26 mg、0.135 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて5 mLの乾燥DMF、0.3 mLの乾燥 Et_3N を加えて、70°Cで8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により、生成物WYC-316 (298 mg、76%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.23, 166.55, 142.53, 138.77, 135.02, 131.51, 130.80, 129.71, 128.90, 126.92, 124.65, 120.35, 117.03, 110.11, 99.62, 83.25, 52.42, 37.09, 33.11, 30.02, 25.03, 23.36. ESI(+)-MS: 394.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

【化 1 0】



化合物3-アセチルアミノ-4-ヨード安息香酸メチル ((319 mg、1 mmol) および6-エチニル-4,4-ジメチルチオクロマン (304 mg、1.5 mmol) をフラスコに加え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (47 mg、0.0675 mmol)、 CuI (26 mg、0.135 mmol) を加えて、アルゴンガスで保護しガスを3回置換して酸素を排除し、シリンジを用いて5 mLの乾燥DMF、0.3 mLの乾燥 Et_3N を加えて、70°Cで8時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、ラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により、生成物WYC-316 (298 mg、76%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.23, 166.55, 142.53, 138.77, 135.02, 131.51, 130.80, 129.71, 128.90, 126.92, 124.65, 120.35, 117.03, 110.11, 99.62, 83.25, 52.42, 37.09, 33.11, 30.02, 25.03, 23.36. ESI(+)-MS: 394.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 8

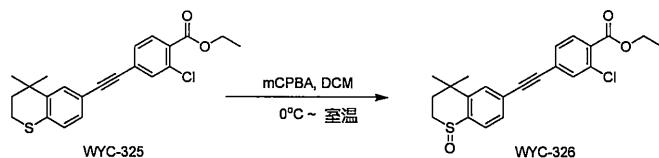
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 3 8 】

実施例71：2-クロロ-4 - ((4,4-ジメチルジヒドロ-1-オキソチオクロマン6-) エチニル) 安息香酸エチル

【化 1 1】



WYC-325 (100 mg、0.26 mmol)をフラスコに加え、3 mLの乾燥ジクロロメタンを加えて、氷水浴で0℃に冷却した後m-CPBA (60 mg、0.26 mmol)を加え、氷水浴で1時間反応した後室温に移して2時間反応させ、TLCにて追跡を行った。反応が完了した後チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転蒸発して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:3)により、WYC-326 (86 mg、83%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.17 (ddd, J = 12.7, 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 13.1, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 14.9, 10.4, 2.1 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 15.1, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.05, 144.93, 138.96, 133.81, 133.81, 131.36, 131.23, 130.19, 130.08, 130.05, 129.58, 127.12, 125.66, 91.67, 89.03, 61.74, 43.16, 34.45, 31.20, 31.06, 29.59, 14.22. ESI(+)-MS: 401.2 [M+1]⁺。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2017/071922
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 335/06 (2006.01) i; C07D 409/06 (2006.01) i; C07C 69/84 (2006.01) i; C07D 239/28 (2006.01) i; C07D 213/85 (2006.01) i; A61K 31/382 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; A61K 31/235 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i; A61P 17/10 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C; C07D; A61K; A61P 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) CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CA: Tazarotene, ethynyl, benzothiothiopyran, RXR, cancer, tumor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEN, Xiaoli, "New Advances in Clinical Application of Tazarotene", FOREIGN MEDICAL SCIENCES(GERIATRICS), vol. 27, no. 5, 30 June 2006 (30.06.2006), pages 193-196, page 193, right-hand column, lines 2-3, and 2 Clinical Application of Tazarotene	1-14
X	WO 03062369 A2 (GAMIDA CELL LTD. et al.), 31 July 2003 (31.07.2003), claim 240	1-6
X	CN 102595892 A (STIEFEL LABORATORIES, INC.), 18 July 2012 (18.07.2012), description, table 11, compounds 10-12 and 14, and claims 21-31	1-6 and 1-14
X	CN 1050385 A (ALLERGAN, INC.), 03 April 1991 (03.04.1991), description, pages 60-65, compounds 100, 102 and 107, and claim 37	1-6 and 8-9
X	CN 1360890 A (ALLERGAN, INC.), 31 July 2002 (31.07.2002), description, page 106, line 11	1-6
X	US 6001885 A (CIRD CENT INT RECH DERMATOLGIQUES), 14 December 1999 (14.12.1999), description, column 4, lines 8-9	1-7
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 12 April 2017 (12.04.2017)	Date of mailing of the international search report 02 May 2017 (02.05.2017)	
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer HAN, Yating Telephone No.: (86-10) 62086315	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/071922**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9316068 A1 (ALLERGAN INC.), 19 August 1993 (19.08.1993), description, pages 12-13, compounds 1-12	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/071922

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] invention 1: claims 1-14 (partial), i.e. the compound of formula I with "Z being: -S-, -S(=O)- or -SO₂-", a preparation method therefor, preparation intermediates compounds of formulae II and III, and a use thereof and a composition thereof;
- [2] invention 2: claims 1-14 (partial), i.e. the compound of formula I with "Z being: -(CR²R³)-", a preparation method therefor, preparation intermediates compounds of formulae II and III, and a use thereof and a composition thereof;
- [3] invention 3: claims 1-14 (partial), i.e. the compound of formula I with "Z being others", a preparation method therefor, preparation intermediates compounds of formulae II and III, and a use thereof and a composition thereof; and
- [4] invention 4: claim 9 (partial), i.e. the compounds of formulae IV and V.
- [5] the common compound structure among the inventions 1-3 has been disclosed in the prior art, and is the same as or similar to the compound of formula I (e.g. the prior art document CN102595892 A, the description, compounds 1-29). Since the common structure thereof is known, the inventions 1-3 mentioned above cannot form a single general inventive concept. The compounds of formulae IV and V in invention 4 are not the direct preparation intermediate of the compound of formula I (the final product of the present invention), which is not so linked as to form a single general inventive concept with the inventions 1-3 mentioned above. Therefore, the present application lacks unity of invention under PCT Rule 13.1.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: claims 1-14 (partial)

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/071922

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 03062369 A2	31 July 2003	AU 2003208577 B2	10 July 2008
		AU 2008229689 B2	07 April 2011
		AU 2010241200 B2	16 February 2012
		IL 163180 A	31 August 2014
		HK 1146091 A1	01 February 2013
		JP 2005528088 A	22 September 2005
		EP 2206773 A1	14 July 2010
		CA 2474344 A1	31 July 2003
		JP 4738738 B2	03 August 2011
		IL 152904 D0	24 June 2003
		IL 229355 D0	31 December 2013
		EP 1576089 A2	21 September 2005
		AU 2008229689 A1	30 October 2008
		EP 2305794 A1	06 April 2011
		ES 2344258 T3	23 August 2010
		AU 2003208577 B9	31 July 2008
		JP 2011155976 A	18 August 2011
		ES 2391318 T3	23 November 2012
		EP 1576089 A4	14 February 2007
		CA 2474344 C	22 October 2013
		AT 464372 T	15 April 2010
		AU 2008229689 B9	28 July 2011
		AU 2010241200 A1	25 November 2010
		EP 2206773 B1	11 July 2012
		DE 60332157 D1	27 May 2010
		EP 1576089 B1	14 April 2010
		WO 03062369 A3	30 March 2006
		EA 201270176 A1	30 August 2012
		KR 101536806 B1	14 July 2015
		AU 2010273261 A1	02 February 2012
		IL 217519 D0	29 February 2012
		US 9062037 B2	23 June 2015
		US 2014357672 A1	04 December 2014
		US 2014357669 A1	04 December 2014
		EP 2453746 A1	23 May 2012
		JP 5635090 B2	03 December 2014
		SG 177579 A1	28 February 2012
		US 2012115909 A1	10 May 2012
		JP 2012533564 A	27 December 2012
		IN 546DEN2012 A	12 June 2015
		NZ 598240 A	25 October 2013
		CA 2768015 C	15 March 2016
		AU 2010273261 B2	25 July 2013
		CA 2768015 A1	20 January 2011
		EA 022322 B1	30 December 2015
		IL 217519 A	30 June 2015
		KR 20120056821 A	04 June 2012
		WO 2011009023 A1	20 January 2011
		MX 2012000768 A	13 February 2012
		CN 102595892 B	10 September 2014
CN 102595892 A2	18 July 2012		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/071922

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1050385 A	03 April 1991	EP 2453746 A4	24 April 2013
		BR 112012001680 A2	01 September 2015
		AU 6261590 A	28 March 1991
		CN 1028174 C	12 April 1995
		PT 95363 A	22 May 1991
		DE 69022152 D1	12 October 1995
		ZA 9006840 B	26 June 1991
		PT 95363 B	30 June 1997
		HU 219464 B	28 April 2001
		ZA 9006840 A	26 June 1991
		EG 19293 A	30 November 1994
		NZ 235017 A	25 November 1992
		EP 0419132 B1	06 September 1995
		CA 2023811 C	26 October 2004
		US 5023341 A	11 June 1991
		AU 638275 B2	24 June 1993
		IE 69168 B1	07 August 1996
		HU 9300046 D0	28 April 1993
		TW 219359 B	21 January 1994
		IL 95475 A	27 November 1995
		AT 127463 T	15 September 1995
		IE 903373 A1	10 April 1991
		HK 1008399 A1	07 May 1999
		JP H03167174 A	19 July 1991
		DE 69022152 T2	09 May 1996
		EP 0419132 A3	07 August 1991
		JP 3055794 B2	26 June 2000
		EP 0419132 A2	27 March 1991
		HU T54654 A	28 March 1991
		KR 0151395 B1	15 October 1998
		ES 2076325 T3	01 November 1995
		RU 2015969 C1	15 July 1994
		HU 207849 B	28 June 1993
CN 1360890 A	31 July 2002	CA 2023811 A1	20 March 1991
		CN 1209802 A	03 March 1999
		AT 233726 T	15 March 2003
		IL 123490 D0	24 September 1998
		HK 1018771 A1	04 June 2004
		IL 153305 D0	06 July 2003
		AU 7235496 A	27 March 1997
		WO 9709297 A3	28 August 1997
		NO 980880 A	27 April 1998
		WO 9709297 A2	13 March 1997
		EP 0931786 B1	06 August 2003
		DE 69626528 D1	10 April 2003
		EP 0853610 B1	05 March 2003
		KR 100447047 B1	07 September 2004
		KR 20040004463 A	13 January 2004
		NZ 319762 A	28 January 2000
		JP 4295357 B2	15 July 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/071922

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 6001885 A	14 December 1999	KR 100447046 B1	17 November 2004
		NO 317562 B1	15 November 2004
		BR 9610412 A	06 July 1999
		NO 980880 D0	27 February 1998
		AT 246669 T	15 August 2003
		DE 69629399 T2	27 May 2004
		KR 100447045 B1	07 September 2004
		ES 2205380 T3	01 May 2004
		ES 2195014 T3	01 December 2003
		PL 188705 B1	31 March 2005
		CA 2230672 A1	13 March 1997
		CZ 9800621 A3	11 November 1998
		NZ 500397 A	29 June 2001
		IL 123490 A	17 May 2010
		CA 2230672 C	31 October 2006
		DE 69626528 T2	24 December 2003
		EP 0931786 A2	28 July 1999
		KR 20040004464 A	13 January 2004
		CN 1121379 C	17 September 2003
		HU 0202511 D0	28 September 2002
		HU 9902337 A2	28 October 1999
		RU 2203884 C2	10 May 2003
		EP 0853610 A2	22 July 1998
		EP 0931786 A3	01 September 1999
		IL 153296 D0	06 July 2003
		US 5776699 A	07 July 1998
		AU 713586 B2	02 December 1999
		HU 9902337 A3	28 February 2000
		IL 153307 D0	06 July 2003
		JP 2002504887 A	12 February 2002
		PL 325249 A1	06 July 1998
		DE 69629399 D1	11 September 2003
		IL 153306 D0	06 July 2003
		ZA 9707830 A	23 March 1998
		JP H1087481 A	07 April 1998
		ZA 9707830 B	23 March 1998
		AU 712750 B2	18 November 1999
		AU 3609097 A	05 March 1998
		AR 009507 A1	26 April 2000
		NZ 328659 A	27 April 2001
		EP 0826368 A1	04 March 1998
		FR 2752734 A1	06 March 1998
		BR 9702808 A	05 January 1999
		JP 3107775 B2	13 November 2000
		CA 2213690 A1	02 March 1998
WO 9316068 A1	19 August 1993	FR 2752734 B1	06 November 1998
		MX 9706636 A	30 August 1998
		JP 3626180 B2	02 March 2005
		EP 0636127 A1	01 February 1995
		ES 2157218 T3	16 August 2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/071922

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 3659193 A	03 September 1993
		AT 200284 T	15 April 2001
		DE 69330092 D1	10 May 2001
		CA 2129973 A1	19 August 1993
		US 5663347 A	02 September 1997
		US 6344463 B1	05 February 2002
		US 6090826 A	18 July 2000
		US 5264578 A	23 November 1993
		US 5750693 A	12 May 1998
		US 5677451 A	14 October 1997
		EP 0636127 B1	04 April 2001
		US 5468879 A	21 November 1995
		JP H07503733 A	20 April 1995
		AU 674671 B2	09 January 1997
		DE 69330092 T2	27 September 2001

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/071922

A. 主题的分类

C07D 335/06(2006.01)i; C07D 409/06(2006.01)i; C07C 69/84(2006.01)i; C07D 239/28(2006.01)i;
C07D 213/85(2006.01)i; A61K 31/382(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/235(2006.01)i; A61P
35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 17/10(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C; C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CA, 他扎罗汀, 乙炔基, 苯并噻喃, 癌症, 肿瘤, Tazarotene, ethynyl, benzothiopyran,
RXR, cancer, tumor

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	陈晓莉. “他扎罗汀的临床应用进展” 国外医学(老年医学分册), 第27卷, 第5期, 2006年 6月 30日 (2006 - 06 - 30), 第193-196页, 第193页右栏第2-3行, 2 他扎罗汀的临床应用	1-14
X	WO 03062369 A2 (GAMIDA CELL LTD等) 2003年 7月 31日 (2003 - 07 - 31) 权利要求240	1-6
X	CN 102595892 A (施泰福实验室股份有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书表11化合物10-12和14, 权利要求21-31	1-6和14
X	CN 1050385 A (阿勒根公司) 1991年 4月 3日 (1991 - 04 - 03) 说明书第60-65页化合物100、102、107, 权利要求37	1-6和8-9
X	CN 1360890 A (阿勒根公司) 2002年 7月 31日 (2002 - 07 - 31) 说明书第106页11行	1-6
X	US 6001885 A (CIRD CENT INT RECH DERMATOLGIQUES) 1999年 12月 14日 (1999 - 12 - 14) 说明书第4栏8-9行	1-7

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 4月 12日

国际检索报告邮寄日期

2017年 5月 2日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

韩雅婷

电话号码 (86-10)62086315

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/071922

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 9316068 A1 (ALLERGAN INC) 1993年 8月 19日 (1993 - 08 - 19) 说明书第12-13页化合物1-12	1-6

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/071922

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 第1项发明：权利要求1-14（部分），即“Z为：-S-、-S(=O)-或-SO₂-”的式I化合物，其制备方法、制备中间体式II、III化合物，及其用途和组合物；
- [2] 第2项发明：权利要求1-14（部分），即“Z为：-(CR²R³)-”的式I化合物，其制备方法、制备中间体式II、III化合物，及其用途和组合物；
- [3] 第3项发明：权利要求1-14（部分），即“Z为其他”的式I化合物，其制备方法、制备中间体式II、III化合物，及其用途和组合物；
- [4] 第4项发明：权利要求9（部分），即式IV、V化合物。
- [5] 第1-3项发明之间共同的化合物结构已经在现有技术中公开，并且与式I化合物结构相同或近似（例如现有技术CN102595892 A说明书化合物1-29）。由于其共同结构是已知的，上述第1-3项发明不能形成一个总的发明构思。第4项发明式IV、V化合物，均不是本发明终产物式I化合物的直接制备中间体，与上述第1-3项发明不能相互关联，从而不能形成一个总的发明构思。因此，本申请不具备PCT实施细则13.1规定的发明单一性。
1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-14（部分）

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/071922

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	03062369	A2	2003年 7月 31日	AU	2003208577	B2	2008年 7月 10日
				AU	2008229689	B2	2011年 4月 7日
				AU	2010241200	B2	2012年 2月 16日
				IL	163180	A	2014年 8月 31日
				HK	1146091	A1	2013年 2月 1日
				JP	2005528088	A	2005年 9月 22日
				EP	2206773	A1	2010年 7月 14日
				CA	2474344	A1	2003年 7月 31日
				JP	4738738	B2	2011年 8月 3日
				IL	152904	D0	2003年 6月 24日
				IL	229355	D0	2013年 12月 31日
				EP	1576089	A2	2005年 9月 21日
				AU	2008229689	A1	2008年 10月 30日
				EP	2305794	A1	2011年 4月 6日
				ES	2344258	T3	2010年 8月 23日
				AU	2003208577	B9	2008年 7月 31日
				JP	2011155976	A	2011年 8月 18日
				ES	2391318	T3	2012年 11月 23日
				EP	1576089	A4	2007年 2月 14日
				CA	2474344	C	2013年 10月 22日
				AT	464372	T	2010年 4月 15日
				AU	2008229689	B9	2011年 7月 28日
				AU	2010241200	A1	2010年 11月 25日
				EP	2206773	B1	2012年 7月 11日
				DE	60332157	D1	2010年 5月 27日
				EP	1576089	B1	2010年 4月 14日
				WO	03062369	A3	2006年 3月 30日
CN	102595892	A	2012年 7月 18日	EA	201270176	A1	2012年 8月 30日
				KR	101536806	B1	2015年 7月 14日
				AU	2010273261	A1	2012年 2月 2日
				IL	217519	D0	2012年 2月 29日
				US	9062037	B2	2015年 6月 23日
				US	2014357672	A1	2014年 12月 4日
				US	2014357669	A1	2014年 12月 4日
				EP	2453746	A1	2012年 5月 23日
				JP	5635090	B2	2014年 12月 3日
				SG	177579	A1	2012年 2月 28日
				US	2012115909	A1	2012年 5月 10日
				JP	2012533564	A	2012年 12月 27日
				IN	546DEN2012	A	2015年 6月 12日
				NZ	598240	A	2013年 10月 25日
				CA	2768015	C	2016年 3月 15日
				AU	2010273261	B2	2013年 7月 25日
				CA	2768015	A1	2011年 1月 20日
				EA	022322	B1	2015年 12月 30日
				IL	217519	A	2015年 6月 30日
				KR	20120056821	A	2012年 6月 4日
				WO	2011009023	A1	2011年 1月 20日
				MX	2012000768	A	2012年 2月 13日
				CN	102595892	B	2014年 9月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/071922

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	1050385	A	1991年 4月 3日	EP	2453746	A4		2013年 4月 24日	
				BR	112012001680	A2		2015年 9月 1日	
CN	1050385	A	1991年 4月 3日	AU	6261590	A		1991年 3月 28日	
				CN	1028174	C		1995年 4月 12日	
				PT	95363	A		1991年 5月 22日	
				DE	69022152	D1		1995年 10月 12日	
				ZA	9006840	B		1991年 6月 26日	
				PT	95363	B		1997年 6月 30日	
				HU	219464	B		2001年 4月 28日	
				ZA	9006840	A		1991年 6月 26日	
				EG	19293	A		1994年 11月 30日	
				NZ	235017	A		1992年 11月 25日	
				EP	0419132	B1		1995年 9月 6日	
				CA	2023811	C		2004年 10月 26日	
				US	5023341	A		1991年 6月 11日	
				AU	638275	B2		1993年 6月 24日	
				IE	69168	B1		1996年 8月 7日	
				HU	9300046	D0		1993年 4月 28日	
				TW	219359	B		1994年 1月 21日	
				IL	95475	A		1995年 11月 27日	
				AT	127463	T		1995年 9月 15日	
				IE	903373	A1		1991年 4月 10日	
				HK	1008399	A1		1999年 5月 7日	
				JP	H03167174	A		1991年 7月 19日	
				DE	69022152	T2		1996年 5月 9日	
				EP	0419132	A3		1991年 8月 7日	
				JP	3055794	B2		2000年 6月 26日	
				EP	0419132	A2		1991年 3月 27日	
				HU	T54654	A		1991年 3月 28日	
				KR	0151395	B1		1998年 10月 15日	
				ES	2076325	T3		1995年 11月 1日	
				RU	2015969	C1		1994年 7月 15日	
				HU	207849	B		1993年 6月 28日	
				CA	2023811	A1		1991年 3月 20日	
CN	1360890	A	2002年 7月 31日	CN	1209802	A		1999年 3月 3日	
				AT	233726	T		2003年 3月 15日	
				IL	123490	D0		1998年 9月 24日	
				HK	1018771	A1		2004年 6月 4日	
				IL	153305	D0		2003年 7月 6日	
				AU	7235496	A		1997年 3月 27日	
				WO	9709297	A3		1997年 8月 28日	
				NO	980880	A		1998年 4月 27日	
				WO	9709297	A2		1997年 3月 13日	
				EP	0931786	B1		2003年 8月 6日	
				DE	69626528	D1		2003年 4月 10日	
				EP	0853610	B1		2003年 3月 5日	
				KR	100447047	B1		2004年 9月 7日	
				KR	20040004463	A		2004年 1月 13日	
				NZ	319762	A		2000年 1月 28日	
				JP	4295357	B2		2009年 7月 15日	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/071922

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				KR	100447046	B1	2004年	11月	17日
				NO	317562	B1	2004年	11月	15日
				BR	9610412	A	1999年	7月	6日
				NO	980880	D0	1998年	2月	27日
				AT	246669	T	2003年	8月	15日
				DE	69629399	T2	2004年	5月	27日
				KR	100447045	B1	2004年	9月	7日
				ES	2205380	T3	2004年	5月	1日
				ES	2195014	T3	2003年	12月	1日
				PL	188705	B1	2005年	3月	31日
				CA	2230672	A1	1997年	3月	13日
				CZ	9800621	A3	1998年	11月	11日
				NZ	500397	A	2001年	6月	29日
				IL	123490	A	2010年	5月	17日
				CA	2230672	C	2006年	10月	31日
				DE	69626528	T2	2003年	12月	24日
				EP	0931786	A2	1999年	7月	28日
				KR	20040004464	A	2004年	1月	13日
				CN	1121379	C	2003年	9月	17日
				HU	0202511	D0	2002年	9月	28日
				HU	9902337	A2	1999年	10月	28日
				RU	2203884	C2	2003年	5月	10日
				EP	0853610	A2	1998年	7月	22日
				EP	0931786	A3	1999年	9月	1日
				IL	153296	D0	2003年	7月	6日
				US	5776699	A	1998年	7月	7日
				AU	713586	B2	1999年	12月	2日
				HU	9902337	A3	2000年	2月	28日
				IL	153307	D0	2003年	7月	6日
				JP	2002504887	A	2002年	2月	12日
				PL	325249	A1	1998年	7月	6日
				DE	69629399	D1	2003年	9月	11日
			IL	153306	D0	2003年	7月	6日	
US	6001885	A	1999年 12月 14日	ZA	9707830	A	1998年	3月 23日	
				JP	H1087481	A	1998年	4月 7日	
				ZA	9707830	B	1998年	3月 23日	
				AU	712750	B2	1999年	11月 18日	
				AU	3609097	A	1998年	3月 5日	
				AR	009507	A1	2000年	4月 26日	
				NZ	328659	A	2001年	4月 27日	
				EP	0826368	A1	1998年	3月 4日	
				FR	2752734	A1	1998年	3月 6日	
				BR	9702808	A	1999年	1月 5日	
				JP	3107775	B2	2000年	11月 13日	
				CA	2213690	A1	1998年	3月 2日	
				FR	2752734	B1	1998年	11月 6日	
				MX	9706636	A	1998年	8月 30日	
WO	9316068	A1	1993年 8月 19日	JP	3626180	B2	2005年	3月 2日	
				EP	0636127	A1	1995年	2月 1日	
				ES	2157218	T3	2001年	8月 16日	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/071922

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		AU 3659193 A	1993年 9月 3日
		AT 200284 T	2001年 4月 15日
		DE 69330092 D1	2001年 5月 10日
		CA 2129973 A1	1993年 8月 19日
		US 5663347 A	1997年 9月 2日
		US 6344463 B1	2002年 2月 5日
		US 6090826 A	2000年 7月 18日
		US 5264578 A	1993年 11月 23日
		US 5750693 A	1998年 5月 12日
		US 5677451 A	1997年 10月 14日
		EP 0636127 B1	2001年 4月 4日
		US 5468879 A	1995年 11月 21日
		JP H07503733 A	1995年 4月 20日
		AU 674671 B2	1997年 1月 9日
		DE 69330092 T2	2001年 9月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D	213/79 (2006.01)	C 0 7 D 213/79	4 H 0 0 6
C 0 7 D	241/24 (2006.01)	C 0 7 D 241/24	4 H 0 3 9
A 6 1 K	31/382 (2006.01)	A 6 1 K 31/382	4 H 0 4 9
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K	31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K	31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C	69/88 (2006.01)	C 0 7 C 69/88	
C 0 7 C	67/30 (2006.01)	C 0 7 C 67/30	
C 0 7 C	13/48 (2006.01)	C 0 7 C 13/48	
C 0 7 C	69/78 (2006.01)	C 0 7 C 69/78	
C 0 7 C	229/56 (2006.01)	C 0 7 C 229/56	
C 0 7 C	227/16 (2006.01)	C 0 7 C 227/16	
C 0 7 C	235/54 (2006.01)	C 0 7 C 235/54	
C 0 7 C	65/19 (2006.01)	C 0 7 C 65/19	
C 0 7 C	69/92 (2006.01)	C 0 7 C 69/92	
C 0 7 C	205/58 (2006.01)	C 0 7 C 205/58	
C 0 7 F	7/08 (2006.01)	C 0 7 F 7/08	C
C 0 7 B	61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(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,DJ,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,KH,KN,KP,KR,KW,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

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 曹 ▲シン▼

中華人民共和国 2 0 0 0 3 2 上海市徐▲匯▼区零陵路 3 4 5 号

(72)発明者 ▲俞▼ ▲ビャオ▼

中華人民共和国 2 0 0 0 3 2 上海市徐▲匯▼区零陵路 3 4 5 号

(72)発明者 汪 ▲寧▼

中華人民共和国 2 0 0 0 3 2 上海市徐▲匯▼区零陵路 3 4 5 号

(72)発明者 ▲陳▼ 俊威

中華人民共和国 2 0 0 0 3 2 上海市徐▲匯▼区零陵路 3 4 5 号

Fターム(参考) 4C023 KA02

4C055	AA01	BA02	BA06	BA08	BA57	BB02	CA02	CA08	CA59	DA01
	FA03	GA10								
4C063	AA01	BB03	CC94	DD29	EE01					
4C086	AA01	AA02	AA03	BB01	BC17	BC42	GA04	GA07	GA16	MA01
	MA04	NA14	ZA33	ZA89	ZB21	ZB26	ZB27			
4C206	AA01	AA02	AA03	DA17	DA19	DB16	DB17	DB18	DB43	FA33
	GA02	GA16	GA31	KA01	KA17	MA01	MA04	NA14	ZA33	ZA89
	ZB21	ZB26	ZB27							
4H006	AA01	AA02	AA03	AB28	AB84	AC24	BA05	BA25	BA37	BA48
	BJ30	BN30	BP30	BS30	BT32	BU26	BU46	BV25	KA31	
4H039	CA41	CD20								
4H049	VN01	VP01	VQ08	VR24	VW01	VW02				