

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7093791号  
(P7093791)

(45)発行日 令和4年6月30日(2022.6.30)

(24)登録日 令和4年6月22日(2022.6.22)

(51)国際特許分類

F I

|         |                  |         |        |       |
|---------|------------------|---------|--------|-------|
| A 6 1 K | 31/506 (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 |       |
| A 6 1 P | 9/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/10   |       |
| A 6 1 P | 11/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/10   | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 13/12 (2006.01)  | A 6 1 P | 11/10  |       |
| A 6 1 P | 15/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 13/12  |       |

請求項の数 19 (全208頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-563492(P2019-563492)

(86)(22)出願日 平成30年5月17日(2018.5.17)

(65)公表番号 特表2020-520357(P2020-520357  
A)

(43)公表日 令和2年7月9日(2020.7.9)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/062843

(87)国際公開番号 WO2018/210987

(87)国際公開日 平成30年11月22日(2018.11.22)

審査請求日 令和3年5月11日(2021.5.11)

(31)優先権主張番号 PCT/EP2017/061987

(32)優先日 平成29年5月18日(2017.5.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 517248845

イドーシア ファーマシューティカルズ  
リミテッドIDORSIA PHARMACEUT  
ICALS LTDスイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー  
ゲンハイマーマツヴェーグ 9 1HEGENHEIMER MATTWEG  
9 1, 4 1 2 3 ALLSCHWIL,  
SWITZERLAND

(74)代理人 100090398

弁理士 大淵 美千栄

(74)代理人 100090387

弁理士 布施 行夫

(72)発明者 クリストフ ボス

最終頁に続く

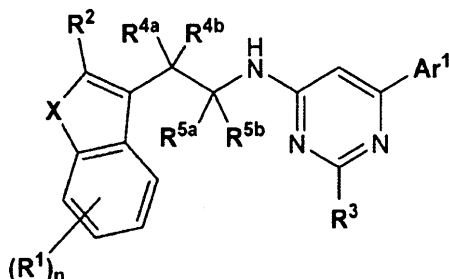
(54)【発明の名称】 PGE2レセプター調節剤としてのベンゾフラン及びベンゾチオフエン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効成分として、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、癌の治療用の医薬であって：

【化1】

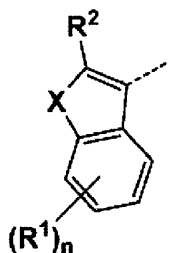


式 (I)

当該癌は、腫瘍における免疫系の再活性化を含む免疫応答の調節により治療され；

当該医薬は、任意で、1又は2種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて使用される；医薬。ここで、式(I)の化合物において、  
フラグメント

## 【化 2】



は；

R<sup>2</sup>により置換され、R<sup>2</sup>は、水素、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル、ハロゲン又はシアノを表し；

任意で、(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>により置換され；(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>は、1、2又は3個の任意の置換基を表し、当該置換基R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub> - 3) アルキル、(C<sub>1</sub> - 3) アルコキシ、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルキル、(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルコキシ又はシアノから独立に選択され；

Xは、S又はOを表し；

R<sup>3</sup>は、水素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>4</sup>a及びR<sup>4</sup>bは、独立に、水素、メチルを表すか、又は、R<sup>4</sup>a及びR<sup>4</sup>bは、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパー1，1-ジイル基を表し；

R<sup>5</sup>a及びR<sup>5</sup>bは、独立に、水素、メチルを表すか、又は、R<sup>5</sup>a及びR<sup>5</sup>bは、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパー1，1-ジイル基を表し；

Ar<sup>1</sup>は、

— フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールであって；当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され、上記置換基が、下記から独立に選択される；フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表し；

— (C<sub>1</sub> - 6) アルキル；

— (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ；

— ヒドロキシにより任意に置換された(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルキル；

— (C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルコキシ；

— ハロゲン；

— シアノ；

— 未置換であるか又は1個のアミノにより置換された(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル；

— 環酸素原子を有する(C<sub>4</sub> - 6) シクロアルキルであって、未置換であるか又は1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する(C<sub>4</sub> - 6) シクロアルキル；

— (C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル-オキシ；

— ヒドロキシ；

— -X<sup>1</sup>-CO-RO<sup>1</sup>

(— — — X<sup>1</sup>は、直接結合、(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン、-O-(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン-<sup>\*</sup>、-NH-(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン-<sup>\*</sup>、-S-CH<sub>2</sub>-<sup>\*</sup>、-CF<sub>2</sub>-、-CH=C<sub>H</sub>-、-C≡C-、-NH-CO-<sup>\*</sup>、-CO-又は(C<sub>3</sub> - 5) シクロアルキレンを表し；アスタリスクは-CO-RO<sup>1</sup>基に結合する結合を示し；

— — — RO<sup>1</sup>は、

— — — — — -OH；

— — — — — -O-(C<sub>1</sub> - 4) アルキル；

— — — — — -NH-SO<sub>2</sub>-RS<sup>3</sup> (RS<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル、(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル-(C<sub>1</sub> - 3) アルキレンであって、(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル-(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン、(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルキル又は-NH<sub>2</sub>を表す。)；

10

20

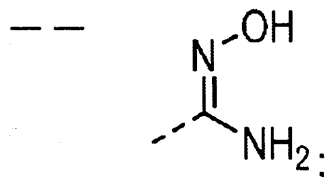
30

40

50

-----  $-O-CH_2-CO-RO_4$  ( $RO_4$  は、ヒドロキシ又は  $(C_1-4)$  アルコキシ又は  $-N[(C_1-4) \text{ アルキル}]_2$  を表す。) ;  
 -----  $-O-CH_2-O-CO-RO_5$  ( $RO_5$  は、 $(C_1-4)$  アルキル又は  $(C_1-4)$  アルコキシを表す。) ;  
 -----  $-O-CH_2-CH_2-N[(C_1-4) \text{ アルキル}]_2$  ; 又は、  
 -----  $(5\text{-メチル-2-オキソ-[1, 3] ジオキソール-4-イル})\text{-メチルオキシ-}$  ;  
 を表す。) ;  
 -----  $-CO-CH_2-OH$  ;  
 【化 3】

10



----- 2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニル ;  
 ----- ヒドロキシ- $(C_1-4)$  アルキル ;  
 ----- ジヒドロキシ- $(C_2-4)$  アルキル ;  
 ----- ヒドロキシ- $(C_2-4)$  アルコキシ ;  
 -----  $(C_1-4)$  アルコキシ- $(C_2-4)$  アルコキシ ;  
 -----  $-(CH_2)_r-CO-NR^N3R^N4$  ( $r$  は、整数の 0 又は 1 を表し ;  $R^N3$  及び  $R^N4$  は、独立に、水素、 $(C_1-4)$  アルキル、ヒドロキシ- $(C_2-4)$  アルキル、 $(C_1-3)$  アルコキシ- $(C_2-4)$  アルキル又はヒドロキシを表す。) ;  
 -----  $-X^2-NR^N1R^N2$  ( $X^2$  は  $-(CH_2)_m-$  ( $m$  は、整数の 0 又は 1 を表す。) を表すか ; 又は、 $X^2$  は  $-O-CH_2-CH_2-*$  (アスタリスクは  $-NR^N1R^N2$  基に結合する結合を示す。) を表し ;  
 -----  $R^N1$  及び  $R^N2$  は、独立に、水素、 $(C_1-4)$  アルキル、 $(C_1-4)$  アルコキシ- $(C_2-4)$  アルキル、 $(C_3-6)$  シクロアルキル又は  $(C_2-3)$  フルオロアルキルを表すか ;  
 ----- 又は、 $R^N1$  は、独立に、水素又は  $(C_1-4)$  アルキルを表し、かつ、 $R^N2$  は、独立に、 $-CO-H$ 、 $-CO-(C_1-3)$  アルキル、 $-CO-(C_1-3)$  アルキレン- $OH$  又は  $-CO-O-(C_1-3)$  アルキルを表すか ;  
 ----- 又は、 $R^N1$  及び  $R^N2$  は、それらが結合する窒素とともに、1 個の環酸素又は環硫黄原子を任意に有する 4、5 又は 6 員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか、又は、環炭素原子上で 1 個のオキソにより置換され、又は、環硫黄原子上で 2 個のオキソにより置換される。) ;  
 -----  $-NH-CO-NR^N5R^N6$  ( $R^N5$  及び  $R^N6$  は、独立に、水素又は  $(C_1-4)$  アルキルを表す。) ;  
 -----  $-SO_2-RS^1$  ( $RS^1$  は、ヒドロキシ、 $(C_1-4)$  アルキル又は  $-NR^N7R^N8$  ( $R^N7$  及び  $R^N8$  は、独立に、水素又は  $(C_1-3)$  アルキルを表す。) を表す。) ;  
 -----  $-S-RS^2$  ( $RS^2$  は、 $(C_1-4)$  アルキル又は 1 個の環酸素原子を任意に有する  $(C_3-6)$  シクロアルキルを表す。) ;  
 -----  $-(CH_2)_q-HET^1$  ( $q$  は整数の 0、1 又は 2 を表し ;  $HET^1$  は、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル又は 5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルを表す。) ;  
 -----  $-(CH_2)_p-HET$  ( $p$  は整数の 0 又は 1 を表し ;  $HET$  は 5 又は 6 員のヘテ

20

30

40

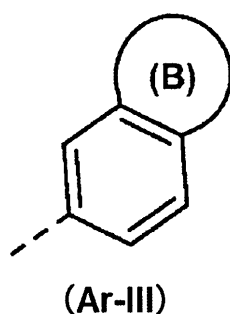
50

ロアリールを表し、当該5又は6員のヘテロアリールは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub> - 4)アルキル、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ、-COOH、ヒドロキシ、ヒドロキシー(C<sub>1</sub> - 3)アルキル、1個の環酸素原子を任意に有する(C<sub>3</sub> - 5)シクロアルキル又は-NR<sup>9</sup>NR<sup>10</sup>(R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、独立に、水素、(C<sub>1</sub> - 3)アルキル又はヒドロキシー(C<sub>2</sub> - 4)アルキルを表す。)から独立に選択される。);

- 又は、Ar<sup>1</sup>は、8~10員の二環式ヘテロアリールを表し;当該8~10員の二環式ヘテロアリールは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub> - 4)アルキル; (C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ; (C<sub>1</sub> - 3)フルオロアルキル; (C<sub>1</sub> - 3)フルオロアルコキシ; ハロゲン; シアノ; ヒドロキシ又は-(C<sub>0</sub> - 3)アルキレン-COOR<sup>2</sup>(R<sup>2</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub> - 4)アルキルを表す。)から独立に選択され;

- 又は、Ar<sup>1</sup>は構造(Ar-III)の基を表し:

【化4】

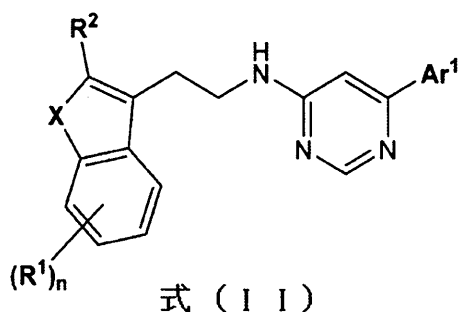


式中、環(B)は、フェニル基に縮合した非芳香族5又は6員環を表し、環(B)は、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を有し;当該環(B)は、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、オキソ、(C<sub>1</sub> - 6)アルキル及び-(C<sub>0</sub> - 3)アルキレン-COOR<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub> - 3)アルキルを表す。)から独立に選択される。

【請求項2】

式(I I)の化合物又はその薬学的に許容される塩:

【化5】



式中、  
フラグメント

10

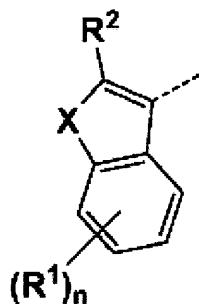
20

30

40

50

## 【化 6】



10

は；

R<sup>2</sup>により置換され、R<sup>2</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>－4)アルキル、ハロゲン又はシアノを表し；任意で、(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>により置換され；(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>は、1、2又は3個の任意の置換基を表し、当該置換基R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>－3)アルキル、(C<sub>1</sub>－3)アルコキシ、ハロゲン、(C<sub>1</sub>－3)フルオロアルキル、(C<sub>1</sub>－3)フルオロアルコキシ又はシアノから独立に選択され；

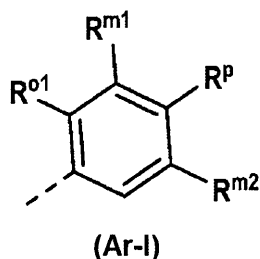
Xは、S又はOを表し；

Ar<sup>1</sup>は、

－ 構造(Ar-I)のフェニル基を表すか；

20

## 【化 7】



(式中、

30

R<sup>p</sup>は、

－ 環酸素原子を有する(C<sub>4</sub>－6)シクロアルキルであって、未置換であるか、又は、1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する(C<sub>4</sub>－6)シクロアルキル；

－ ヒドロキシ；

－  $-X^1-CO-RO^1$

( $-X^1$ は、直接結合、(C<sub>1</sub>－3)アルキレン、 $-O-(C_1-3)$ アルキレン $-*$ 、 $-NH-(C_1-3)$ アルキレン $-*$ 、 $-S-CH_2-*$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-NH-CO-*$ 、 $-CO-$ 又は(C<sub>3</sub>－5)シクロアルキレンを表し(アスタリスクは $-CO-RO^1$ 基に結合する結合を示す。))；

－  $RO^1$ は、

40

－  $-OH$ ；

－  $-O-(C_1-4)$ アルキル；

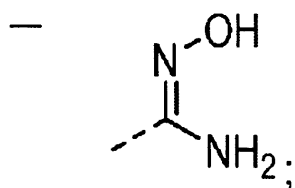
－  $-NH-SO_2-RS^3$  (RS<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub>－4)アルキル、(C<sub>3</sub>－6)シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>－6)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>－6)シクロアルキル $-(C_1-3)$ アルキレンであって、(C<sub>3</sub>－6)シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>－6)シクロアルキル $-(C_1-3)$ アルキレン、(C<sub>1</sub>－3)フルオロアルキル又は $-NH_2$ を表す。)；

－  $-O-CH_2-CO-RO^4$  (RO<sup>4</sup>は、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub>－4)アルコキシ又は $-N[(C_1-4)アルキル]_2$ を表す。)；

－  $-O-CH_2-O-CO-RO^5$  (RO<sup>5</sup>は、(C<sub>1</sub>－4)アルキル又は(C<sub>1</sub>

50

- 4) アルコキシを表す。) ;  
 - - -  $-O-CH_2-CH_2-N[(C_1-4) \text{ アルキル}]_2$  ; 又は、  
 - - - (5-メチル-2-オキソ-[1, 3] ジオキソール-4-イル) -メチルオキ  
 シ- ;  
 を表す。) ;  
 【化8】



10

- 2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニル ;  
 - ヒドロキシ-( $C_1-4$ ) アルキル ;  
 - ヒドロキシ-( $C_2-4$ ) アルコキシ ;  
 -  $-(CH_2)_r-CO-NR^N3R^N4$  ( $r$  は、整数の0又は1を表し ;  $R^N3$  及び  $R^N4$  は、独立に、水素、( $C_1-4$ ) アルキル、ヒドロキシ-( $C_2-4$ ) アルキル、( $C_1-3$ ) アルコキシ-( $C_2-4$ ) アルキル又はヒドロキシを表す。) ;  
 -  $-NR^N1R^N2$  ( $R^N1$  は、独立に、水素又は( $C_1-4$ ) アルキルを表し、 $R^N2$  は、独立に、 $-CO-H$ 、 $-CO-(C_1-3)$  アルキル又は $-CO-(C_1-3)$  アル  
 キレン- $OH$ を表す。) ;  
 -  $-NH-CO-NR^N5R^N6$  ( $R^N5$  及び  $R^N6$  は、独立に、水素又は( $C_1-4$ )  
 アルキルを表す。) ;  
 -  $-SO_2-R^S1$  ( $R^S1$  は、( $C_1-4$ ) アルキル又は $-NR^N7R^N8$  ( $R^N7$   
 及び  $R^N8$  は、独立に、水素又は( $C_1-3$ ) アルキルを表す。) を表す。) ;  
 -  $-(CH_2)_q-HET^1$  ( $q$  は整数の0、1又は2を表し ;  $HET^1$  は、5-オキ  
 ソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、3-オキソ-2,  
 3-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル又は5-チオキソ-4, 5-  
 ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルを表す。) ;  
 -  $-(CH_2)_p-HET$  ( $p$  は整数の0又は1を表し ;  $HET$  は、5員のヘテロアリ  
 ールを表し、当該5員のヘテロアリールは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置  
 換基により置換され、上記置換基は、( $C_1-4$ ) アルキル、( $C_1-4$ ) アルコキシ、  
 $-COOH$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ-( $C_1-3$ ) アルキル、1個の環酸素原子を任意  
 に有する( $C_3-5$ ) シクロアルキル又は $-NR^N9R^N10$  ( $R^N9$  及び  $R^N10$  は、  
 独立に、水素、( $C_1-3$ ) アルキル又はヒドロキシ-( $C_2-4$ ) アルキルを表す。)

20

30

から独立に選択される。) ;

を表し ;

$R^m1$  は、

- 水素 ;  
 - ( $C_1-6$ ) アルキル ;  
 - ( $C_1-4$ ) アルコキシ ;  
 - ( $C_1-3$ ) フルオロアルキル ;  
 - ( $C_1-3$ ) フルオロアルコキシ ;  
 - ハロゲン ;  
 - ( $C_3-6$ ) シクロアルキル ;  
 - ( $C_3-6$ ) シクロアルキル-オキシ ;  
 - ヒドロキシ ;  
 - ヒドロキシ-( $C_2-4$ ) アルコキシ ;  
 -  $-X^2-NR^N1R^N2$  ( $X^2$  は直接結合を表すか ; 又は、 $X^2$  は $-O-CH_2-CH$

40

50

2-＊（アスタリスクは-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基に結合する結合を示す。）を表し、R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>は、独立に、水素、（C<sub>1-4</sub>）アルキル又は（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキルを表す。）；

- -S-R<sup>S2</sup>（R<sup>S2</sup>は、（C<sub>1-4</sub>）アルキル又は1個の環酸素原子を任意に有する（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキルを表す。）；

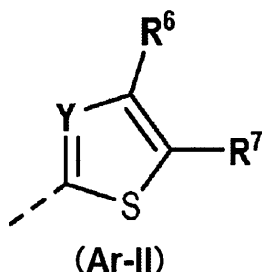
を表し；

R<sup>m2</sup>は、水素、メチル、フルオロ又はクロロを表し；

R<sup>o1</sup>は水素を表すか；又は、R<sup>m2</sup>が水素を表す場合には、R<sup>o1</sup>は、水素又はフルオロを表す。）；

又は、Ar<sup>1</sup>は、構造（Ar-II）の5員のヘテロアリール基を表すか：

【化9】



（式中、

YはCR<sup>8</sup>（R<sup>8</sup>は、水素又はハロゲンを表す。）を表すか；又は、YはNを表し；

R<sup>7</sup>は、

- 環酸素原子を有する（C<sub>4-6</sub>）シクロアルキルであって、未置換であるか、又は、1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する（C<sub>4-6</sub>）シクロアルキル；

- -X<sup>1</sup>-CO-R<sup>o1</sup>

（--X<sup>1</sup>は、直接結合、（C<sub>1-3</sub>）アルキレン、-O-（C<sub>1-3</sub>）アルキレン-＊、-NH-（C<sub>1-3</sub>）アルキレン-＊、-S-CH<sub>2</sub>-＊、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-C≡C-、-NH-CO-＊、-CO-又は（C<sub>3-5</sub>）シクロアルキレンを表し（アスタリスクは-CO-R<sup>o1</sup>基に結合する結合を示す。）；

--R<sup>o1</sup>は、

---OH；

---O-（C<sub>1-4</sub>）アルキル；

---NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>（R<sup>S3</sup>は、（C<sub>1-4</sub>）アルキル、（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキル、（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキル-（C<sub>1-3</sub>）アルキレンであって、（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、（C<sub>3-6</sub>）シクロアルキル-（C<sub>1-3</sub>）アルキレン、（C<sub>1-3</sub>）フルオロアルキル又は-NH<sub>2</sub>を表す。）；

---O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>o4</sup>（R<sup>o4</sup>は、ヒドロキシ又は（C<sub>1-4</sub>）アルコキシ又は-N〔（C<sub>1-4</sub>）アルキル〕<sub>2</sub>を表す。）；

---O-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>o5</sup>（R<sup>o5</sup>は、（C<sub>1-4</sub>）アルキル又は（C<sub>1-4</sub>）アルコキシを表す。）；又は、

---O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N〔（C<sub>1-4</sub>）アルキル〕<sub>2</sub>；

---（5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イル）-メチルオキシ；

を表す。）；

10

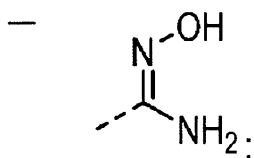
20

30

40

50

【化 10】



- 2-ヒドロキシ-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニル；
  - ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-4)アルキル；
  - ヒドロキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルコキシ；
  - -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sub>N3</sub>R<sub>N4</sub> (rは、整数の0又は1を表し；R<sub>N3</sub>及びR<sub>N4</sub>は、独立に、水素、(C<sub>1</sub>-4)アルキル、ヒドロキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルキル、(C<sub>1</sub>-3)アルコキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルキル又はヒドロキシを表す。)；
  - -NR<sub>N1</sub>R<sub>N2</sub> (R<sub>N1</sub>は、独立に、水素又は(C<sub>1</sub>-4)アルキルを表し、R<sub>N2</sub>は、独立に、-CO-H、-CO-(C<sub>1</sub>-3)アルキル又は-CO-(C<sub>1</sub>-3)アルキレン-OHを表す。)；
  - -NH-CO-NR<sub>N5</sub>R<sub>N6</sub> (R<sub>N5</sub>及びR<sub>N6</sub>は、独立に、水素又は(C<sub>1</sub>-4)アルキルを表す。)；
  - -SO<sub>2</sub>-R<sub>S1</sub> (R<sub>S1</sub>は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル又は-NR<sub>N7</sub>R<sub>N8</sub> (R<sub>N7</sub>及びR<sub>N8</sub>は、独立に、水素又は(C<sub>1</sub>-3)アルキルを表す。)を表す。)；
  - -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup> (qは整数の0、1又は2を表し；HET<sup>1</sup>は、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル又は5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを表す。)；
  - -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET (pは整数の0又は1を表し；HETは、5員のヘテロアリアルを表し、当該5員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ、-COOH、ヒドロキシ、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-3)アルキル、1個の環酸素原子を任意に有する(C<sub>3</sub>-5)シクロアルキル又は-NR<sub>N9</sub>R<sub>N10</sub> (R<sub>N9</sub>及びR<sub>N10</sub>は、独立に、水素、(C<sub>1</sub>-3)アルキル又はヒドロキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルキルを表す。)から独立に選択される。)；
- を表し；
- R<sub>6</sub>は、
- (C<sub>1</sub>-6)アルキル；
  - (C<sub>1</sub>-4)アルコキシ；
  - (C<sub>1</sub>-3)フルオロアルキル；
  - (C<sub>1</sub>-3)フルオロアルコキシ；
  - ハロゲン；
  - ヒドロキシ；
  - (C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル；
  - (C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル-オキシ；
  - ヒドロキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルコキシ；
  - -X<sup>2</sup>-NR<sub>N1</sub>R<sub>N2</sub> (X<sup>2</sup>は直接結合を表すか；又は、X<sup>2</sup>は、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\* (アスタリスクは-NR<sub>N1</sub>R<sub>N2</sub>基に結合する結合を示す。)を表し、R<sub>N1</sub>及びR<sub>N2</sub>は、独立に、水素、(C<sub>1</sub>-4)アルキル又は(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキルを表す。)；
  - -S-R<sub>S2</sub> (R<sub>S2</sub>は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル又は1個の環酸素原子を任意に有する(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキルを表す。)；
- を表す。)；
- 又は、Ar<sup>1</sup>は、8～10員の二環式ヘテロアリアルを表し；当該8～10員の二環式ヘ

10

20

30

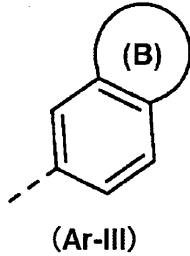
40

50

テロアリールは、独立に、1個の $-(C_0-3)$ アルキレン $-COOR_2$  ( $R_2$ は、水素又は $(C_1-4)$ アルキルを表す。)により置換され；

又は、 $Ar^1$ は、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イル、1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-6-イル、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イル及び1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルから選択される、構造(Ar-III)の基

【化11】



を表す。

【請求項3】

$Ar^1$ が：

10

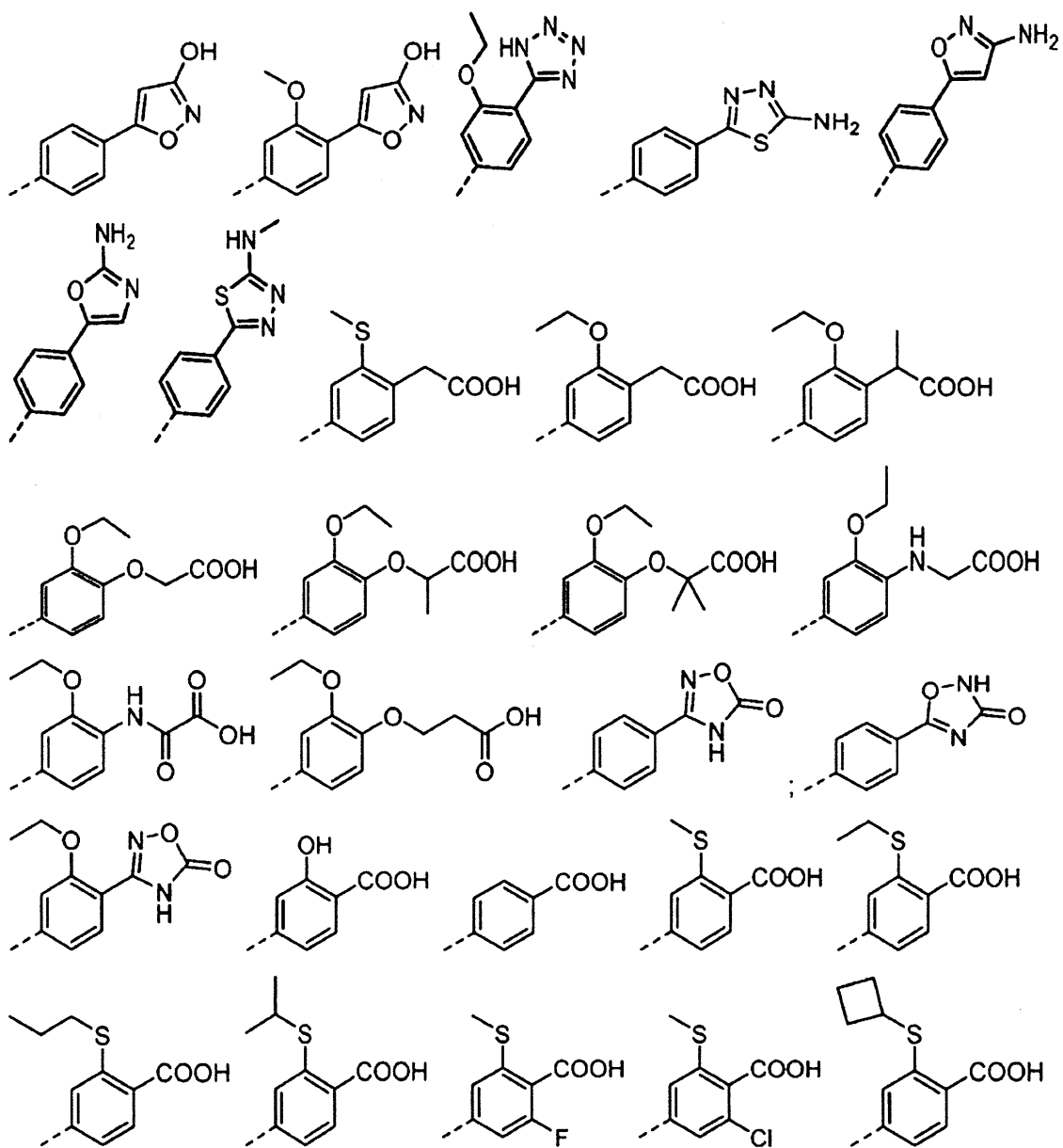
20

30

40

50

【化 1 2】



10

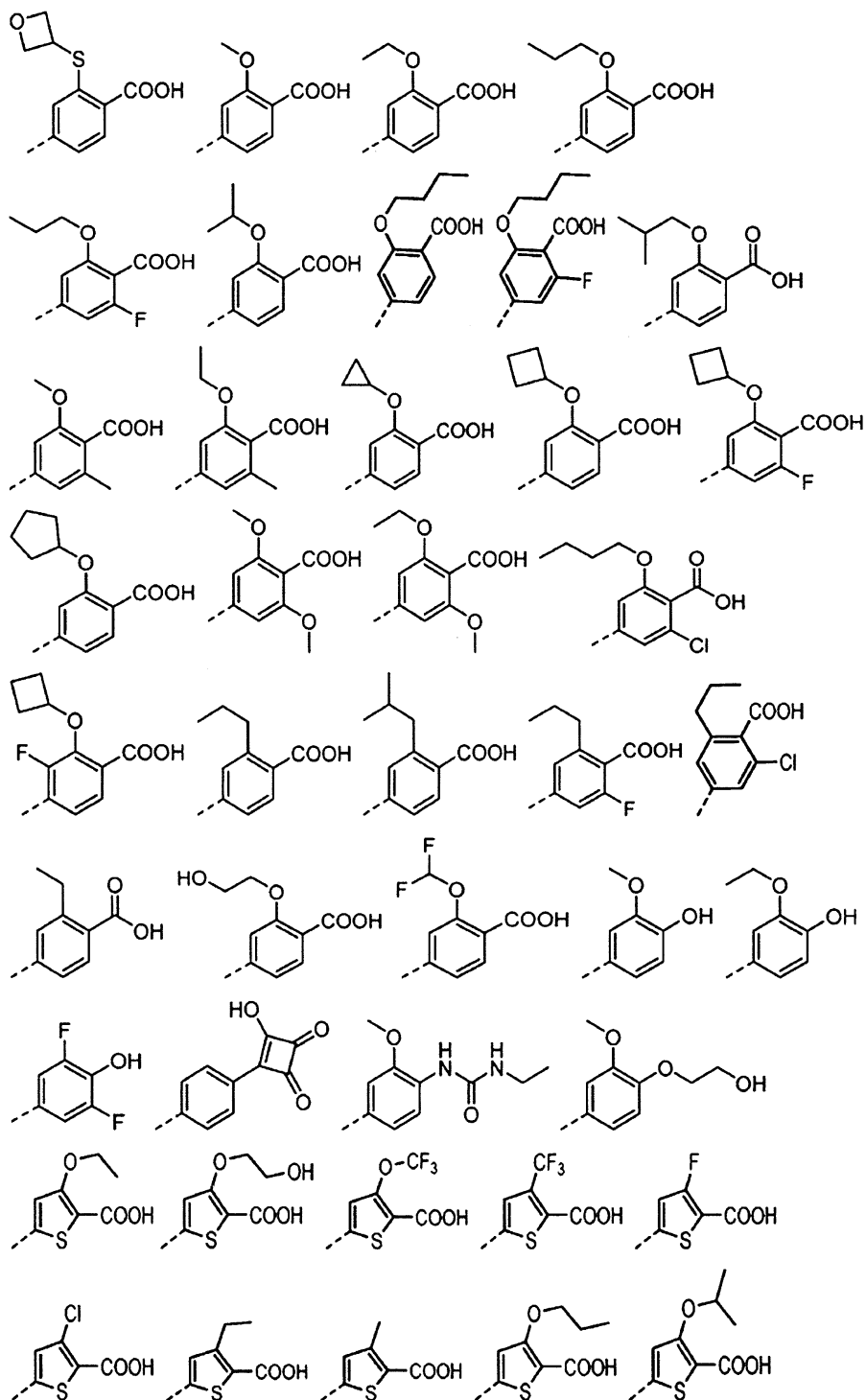
20

30

40

50

## 【化 1 3】



10

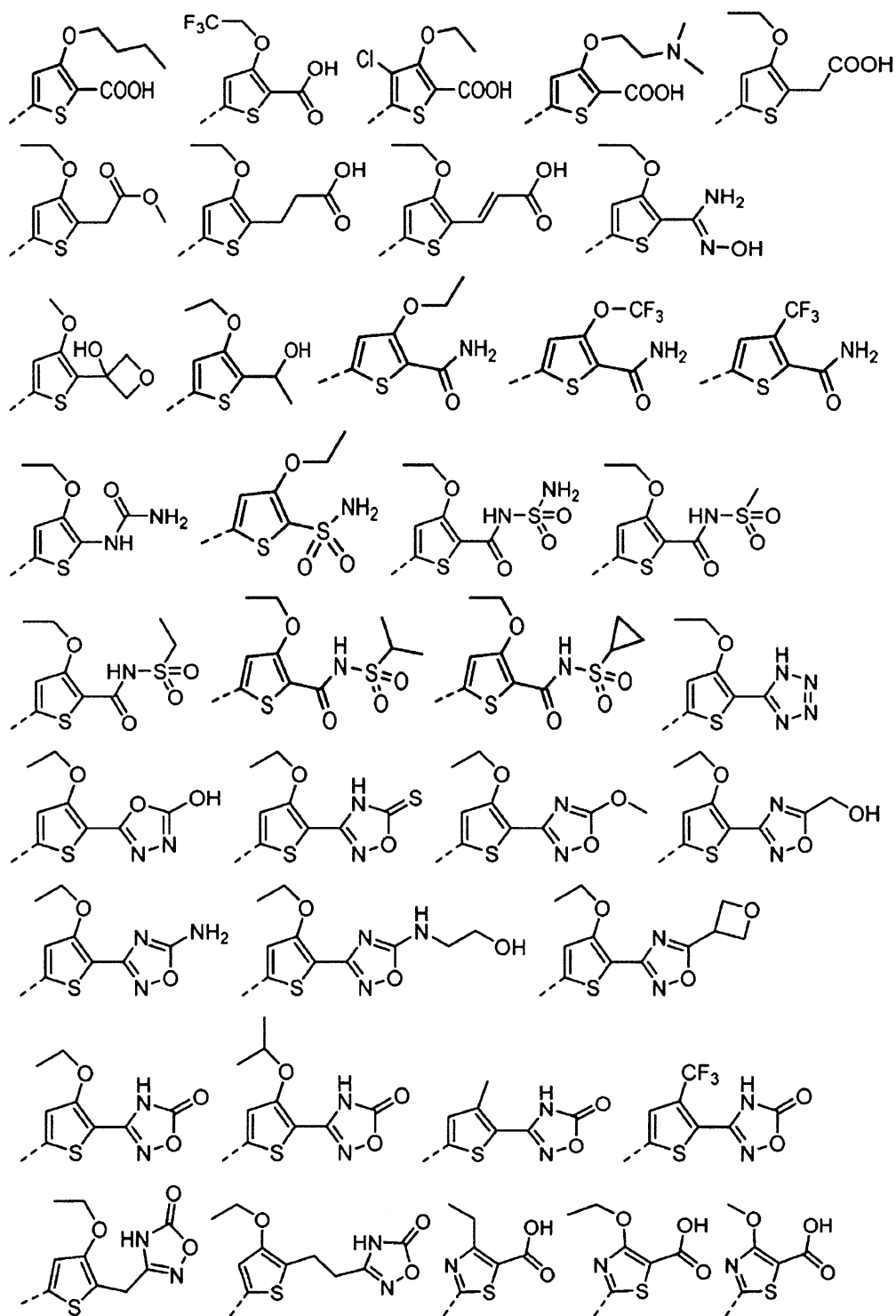
20

30

40

50

## 【化 1 4】



10

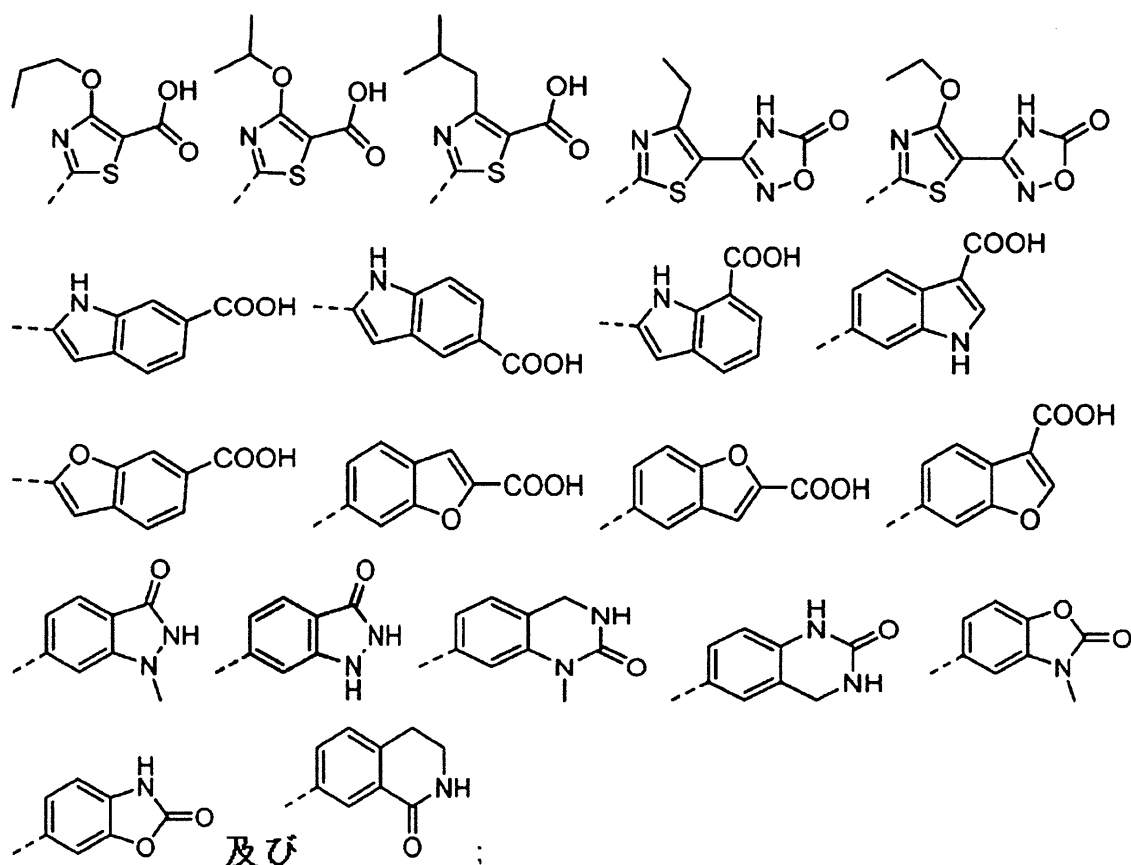
20

30

40

50

## 【化 1 5】



10

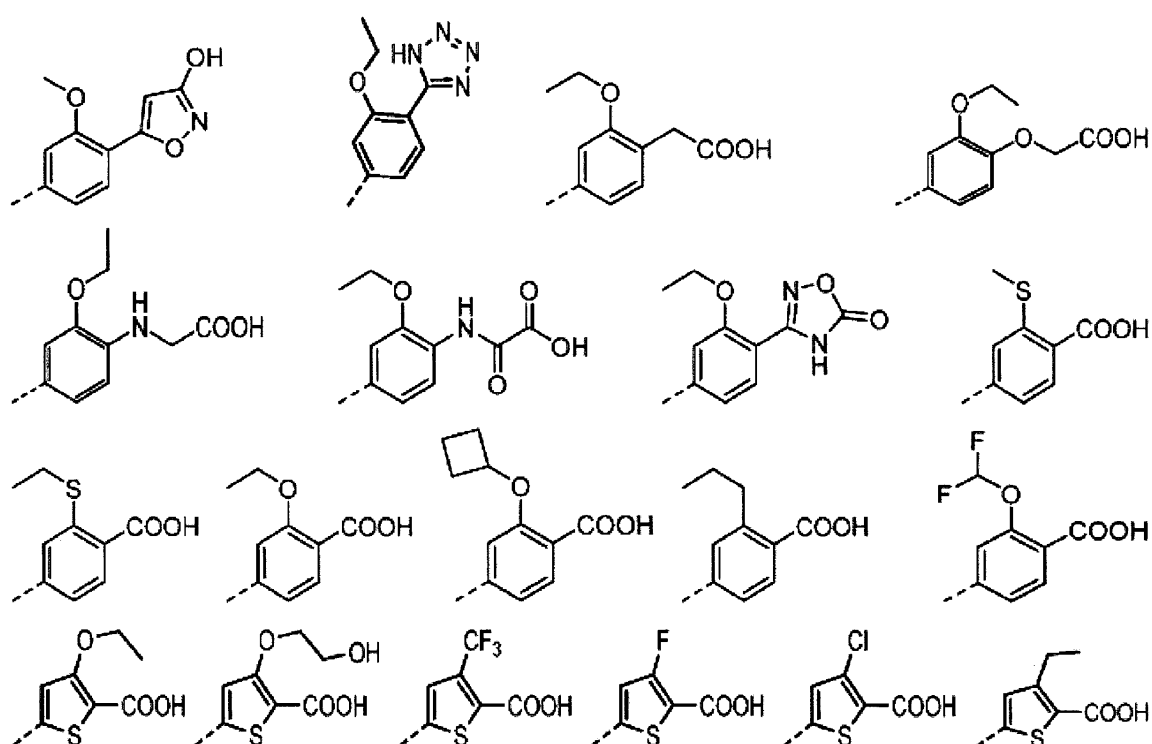
20

から選択される基を表す、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

A r 1 が：

## 【化 1 6】

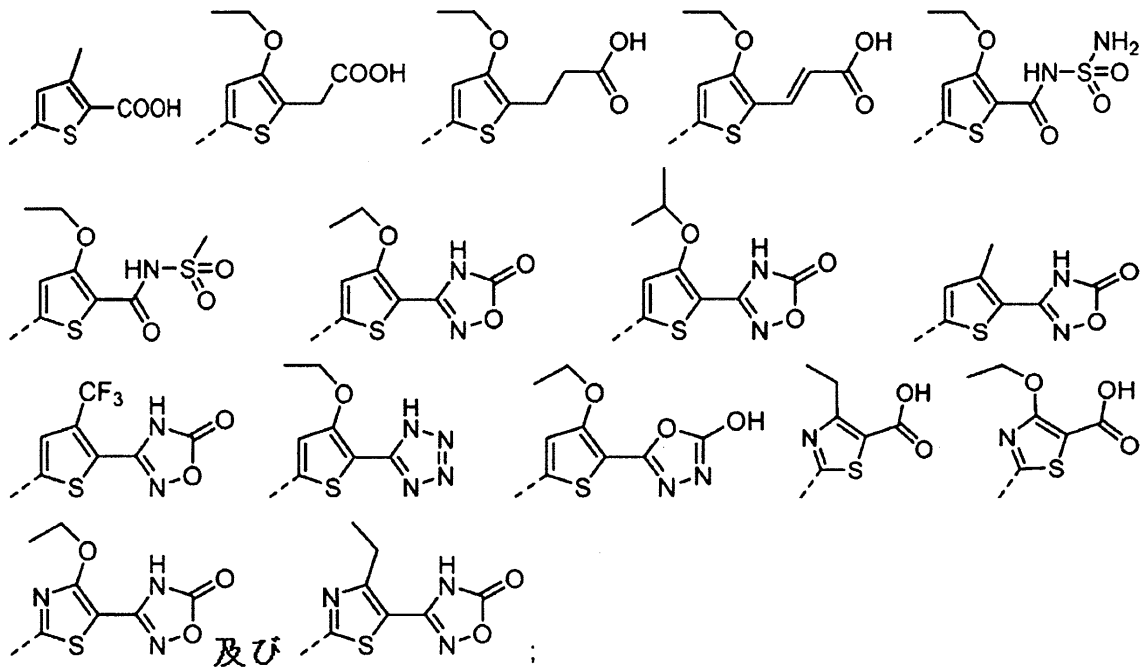


30

40

50

## 【化 17】



から選択される基を表す、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

X が S を表す、請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

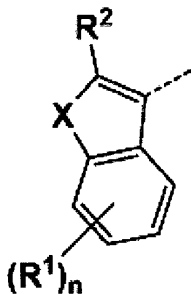
## 【請求項 6】

R<sup>2</sup> が、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル、ハロゲン又はシアノを表す、請求項 2 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

フラグメント

## 【化 18】



において、

(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> が、1、2 又は 3 個の置換基を表し、当該置換基 R<sup>1</sup> が、(C<sub>1</sub> - 3) アルキル、(C<sub>1</sub> - 3) アルコキシ、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルキル、(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルコキシ又はシアノから独立に選択される；

請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

フラグメント

10

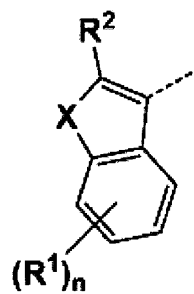
20

30

40

50

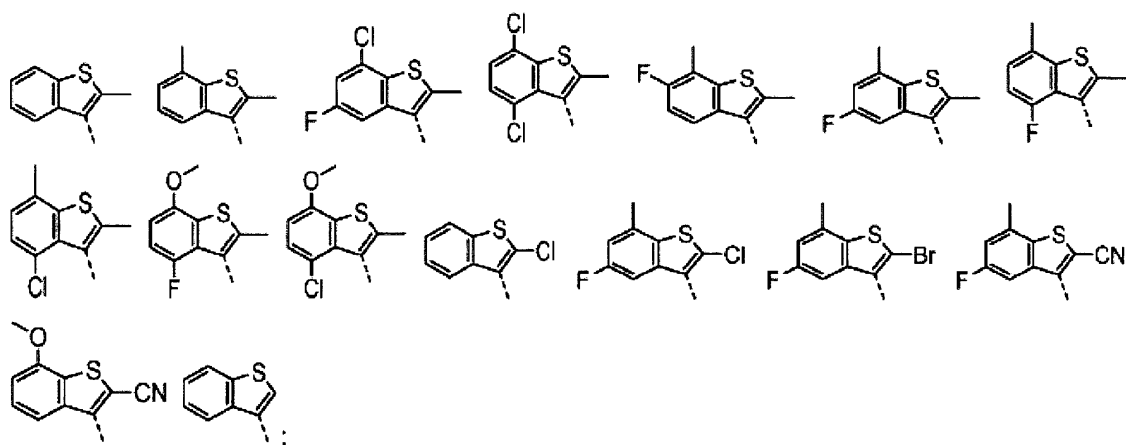
【化 19】



10

が、

【化 20】

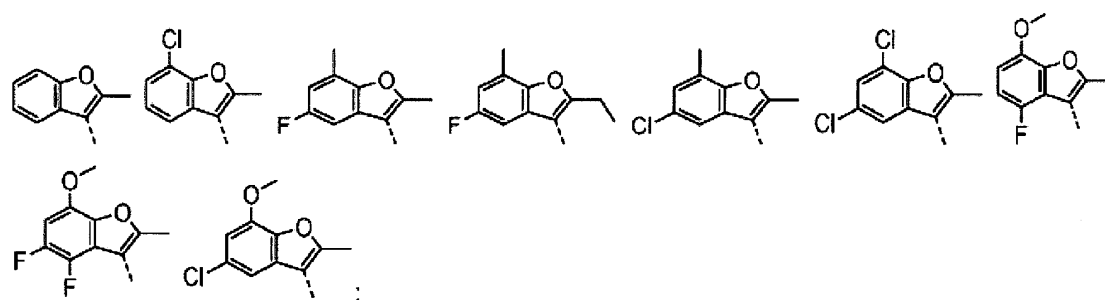


20

から選択されるベンゾチオフエン：

又は、

【化 21】



30

から選択されるベンゾフラン：

を表す；請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

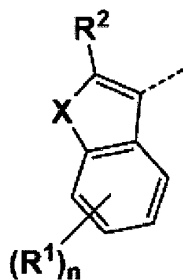
40

【請求項 9】

フラグメント

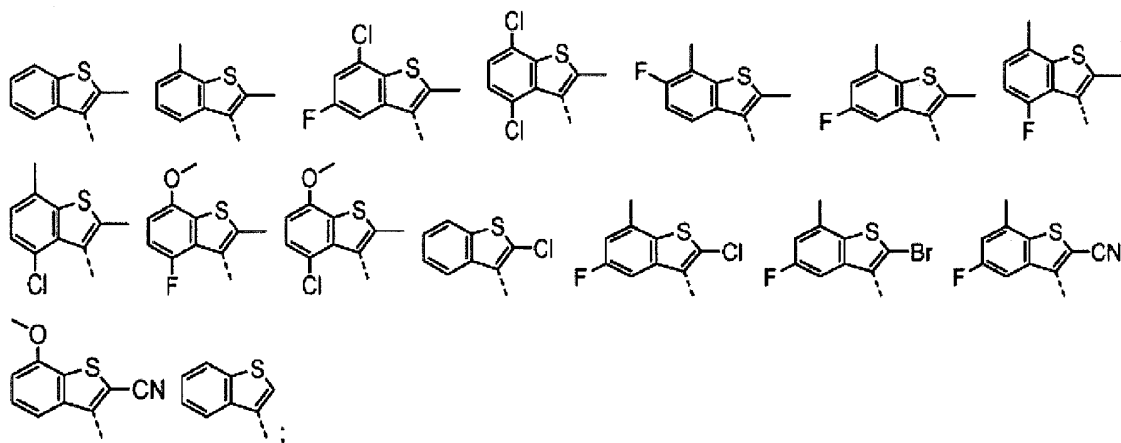
50

【化 2 2】



が、

【化 2 3】



から選択されるベンゾチオフェンを表す；請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 0】

5 - { 6 - [ 2 - ( 5 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸；

4 - { 6 - [ 2 - ( 2 - シアノ - 5 - フルオロ - 7 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - メチルスルファニル - 安息香酸；

4 - { 6 - [ 2 - ( 2 - シアノ - 7 - メトキシ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - メチルスルファニル - 安息香酸；

3 - エトキシ - 5 - { 6 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - チオフェン - 2 - カルボン酸；

5 - { 6 - [ 2 - ( 2 - シアノ - 5 - フルオロ - 7 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - エトキシ - チオフェン - 2 - カルボン酸；

5 - { 6 - [ 2 - ( 2 - シアノ - 7 - メトキシ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - エトキシ - チオフェン - 2 - カルボン酸；

3 - エトキシ - 5 - { 6 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - チオフェン - 2 - カルボン酸；

5 - { 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - エトキシ - チオフェン - 2 - カルボン酸；

5 - { 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン -

3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-エトキシ-チオフエン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(4,5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-エトキシ-チオフエン-2-カルボン酸;

3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフエン-2-カルボン酸;

5-[6-(2-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-エトキシ-チオフエン-2-カルボン酸;

3-エトキシ-5-{6-[2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフエン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-エトキシ-チオフエン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-エトキシ-チオフエン-2-カルボン酸;

3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフエン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-エトキシ-チオフエン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-チオフエン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-トリフルオロメチル-チオフエン-2-カルボン酸;

4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;

4-{6-[2-(2-シアノ-7-メトキシ-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;

6-{6-[2-(2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ベンゾフラン-2-カルボン酸;

5-{6-[2-(2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ベンゾフラン-2-カルボン酸;

5-(4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3(2H)-オン;

5-(4-(6-(2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-オール;

2-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1H-インドール-4-カルボン酸;

(E)-3-(3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフエン-2-イル)-アクリル酸;

(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-フェニル)-酢酸;

10

20

30

40

50

2-ジフルオロメトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 (2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ  
 ) -酢酸;  
 (2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チ  
 オフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ) -酢酸;  
 (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チ  
 オフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニルアミノ) -  
 酢酸;  
 N- (3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]  
 ] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2  
 -カルボニル) -メタンスルホンアミド;  
 {6- [4-エトキシ-5- (1H-テトラゾール-5-イル) -チオフェン-2-イル  
 ] -ピリミジン-4-イル} - [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]  
 チオフェン-3-イル) -エチル] -アミン;  
 3- (3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]  
 ] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2  
 -イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン;  
 3- (3-エトキシ-5- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]  
 ] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) チオフェン-2-イ  
 ル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール;  
 4-エトキシ-2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオ  
 フェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チアゾール-5-カル  
 ボン酸;  
 3- (4-エトキシ-2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]  
 ] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チアゾール-5  
 -イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン;  
 3- (4-エトキシ-2- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]  
 ] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) チアゾール-5-イ  
 ル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール;  
 5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチ  
 ルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸;  
 5- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルア  
 ミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸;  
 5- {6- [2- (5-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチル  
 アミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸;  
 3-メチル-5- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ  
 ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸;  
 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルア  
 ミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-  
 3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸;  
 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イ  
 ル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸;  
 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルア  
 ミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;  
 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-  
 3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息  
 香酸;

10

20

30

40

50

2-エトキシ-4-{6-[2-(4-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオ

50

フェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 2-エトキシ-4-{6-[2-(6-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオ  
 フェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 4-{6-[2-(4,7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル  
 )-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 4-{6-[2-(5-クロロ-2,7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチル  
 アミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 4-{6-[2-(7-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-  
 3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 4-{6-[2-(7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ  
 ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾフラン-3  
 -イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 4-{6-[2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)  
 -エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 4-{6-[2-(5,7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチル  
 アミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 2-エトキシ-4-{6-[2-(2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-  
 エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 2-エトキシ-4-{6-[2-(2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミ  
 ノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 4-{6-[2-(2-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]  
 -ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-安息香酸;  
 2-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イ  
 ル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1H-インドール-6-カルボン酸;  
 4-{6-[2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)  
 -エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-シクロプロポキシ-安息香酸;  
 2-シクロプロポキシ-4-{6-[2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-  
 ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息  
 香酸;  
 2-シクロプロポキシ-4-{6-[2-(4,5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メ  
 チル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イ  
 ル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-  
 安息香酸;  
 4-{6-[2-(2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルア  
 ミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-プロピルスルファニル-安息香酸;  
 4-{6-[2-(2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]  
 -ピリミジン-4-イル}-2-プロピルスルファニル-安息香酸;  
 4-{6-[2-(2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジ  
 ン-4-イル}-2-プロピルスルファニル-安息香酸;  
 4-{6-[2-(2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルア  
 ミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-イソプロピルスルファニル-安息香酸;  
 2-イソプロピルスルファニル-4-{6-[2-(2-メチル-ベンゾ[b]チオフェ  
 ン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 2-イソプロピルスルファニル-4-{6-[2-(2-メチル-ベンゾフラン-3-イ  
 ル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;  
 2-フルオロ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオ  
 フェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-6-プロピル-安息香  
 酸;

10

20

30

40

50

4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - イソブチル - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - イソプロポキシ - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - プロポキシ - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - プロポキシ - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - プロポキシ - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 , 7 - ジクロロ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - プロポキシ - 安息香酸 ;  
 ( 4 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - エトキシ - フェニル ) - 酢酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ジフルオロメトキシ - 安息香酸 ;  
 ( 4 - { 6 - [ 2 - ( 7 - クロロ - 2 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - エトキシ - フェノキシ ) - 酢酸 ;  
 ( 4 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - エトキシ - フェノキシ ) - 酢酸 ;  
 2 - シクロブチルスルファニル - 4 - { 6 - [ 2 - ( 2 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;  
 2 - シクロブチルスルファニル - 4 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ( オキセタン - 3 - イルスルファニル ) - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - シクロブトキシ - 安息香酸 ;  
 2 - シクロブトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - シクロブトキシ - 安息香酸 ;  
 2 - シクロブトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;  
 4 - { 6 - [ 2 - ( 7 - クロロ - 2 - メチル - ベンゾフラン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - シクロブトキシ - 安息香酸 ;  
 2 - シクロブトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;  
 2 - シクロブトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾフラン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;  
 { 6 - [ 3 - エトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - ピリミジン - 4 - イル } - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチル ] - アミン ;  
 3 - ( 2 - エトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェノキシ ) - プロピオン酸 ;  
 2 - ブトキシ - 6 - フルオロ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベ

10

20

30

40

50

ンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

N- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -オキサミン酸；

2-シクロブトキシ-3-フルオロ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-フルオロ-安息香酸；

4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-6-フルオロ-安息香酸；

2-シクロペンチルオキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-シクロペンチルオキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

3- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン；

3- (2-エトキシ-4- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール；

3-エトキシ-5- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -N-スルファモイルチオフェン-2-カルボキサミド；

4-エチル-2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チアゾール-5-カルボン酸；

3- (4-エチル-2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン；及び

3- (4-エチル-2- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール；

からなる群より選択される、請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項11】

(4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-6-フルオロ-フェニル) -酢酸；

4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-安息香酸；

(4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-フェニル) -酢酸；

(4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-フェニル) -酢酸；

(4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン

10

20

30

40

50

－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－２－プロピル－フェニル）－酢酸；

（４－{６－[２－（２－シアノ－５－フルオロ－７－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－２－イソプロポキシ－フェニル）－酢酸；

４－{６－[２－（２－シアノ－５－フルオロ－７－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－２－イソプロポキシ－安息香酸；  
 ３－（４－{６－[２－（２－シアノ－５－フルオロ－７－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－２－エトキシ－フェノキシ）－プロピオン酸；

２－エチルスルファニル－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－安息香酸；  
 ３－（４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－４－ヒドロキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン；

（４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－２－イソブチル－フェニル）－酢酸；

（２－エチル－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－酢酸；

（２－エトキシ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－オキソ－酢酸；

（４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－２－プロポキシ－フェニル）－酢酸；  
 N－（２－エトキシ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－ホルムアミド；

（２－エチル－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－６－メチル－フェニル）－酢酸；

２－シクロプロポキシ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－安息香酸；

（２－シクロプロポキシ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－酢酸；

（３－エチル－５－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－チオフェン－２－イル）－酢酸；

（２－クロロ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－６－メチル－フェニル）－酢酸；

５－（２－エトキシ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－イソオキサゾール－３－オール；

５－（２－エトキシ－４－（６－（（２－（５－フルオロ－２，７－ジメチルベンゾ [b] チオフェン－３－イル）エチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）イソオキサゾール－３（２H）－オン；

１－（２－エトキシ－４－{６－[２－（５－フルオロ－２，７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－エチルアミノ］－ピリミジン－４－イル}－フェニル）－シクロプロパンカルボン酸；

10

20

30

40

50

1 - (4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - プロピル - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸;

4 - {6 - [2 - (2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - イソブチルスルファニル - 安息香酸;

4 - {6 - [2 - (2 - シアノ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - メチルスルファニル - 安息香酸;

(4 - {6 - [2 - (2 - シアノ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - エトキシ - フェニル) - 酢酸;

3 - (4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 (4H) - オン;

3 - (4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オール;

4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - ベンズアミド;

[2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチル] - [6 - (1H - インドール - 5 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - イソブトキシ - 安息香酸;

(4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - プロピル - フェニル) - 酢酸;

(4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 酢酸;

N - (4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - ホルムアミド;

(4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - イソプロポキシ - フェニル) - 酢酸;

2 - エチル - 4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 安息香酸;

5 - (4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - メトキシ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - オール;

5 - (4 - (6 - (2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 (2H) - オン;

5 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸;

4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - プロピル - ベンズアミド;

4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 2 - プロピル - ベンズアミド;

4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - N - (2 - メトキシ - エチル) - 2 - プロピル - ベンズアミド;

10

20

30

40

50

4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - N - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 2 - プロピル - ベンズアミド ;

4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - N - メチル - 2 - プロピル - ベンズアミド ;

2 - エトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - N - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ベンズアミド ;

2 - エトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - N - メチル - ベンズアミド ;

2 - エトキシ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - ベンズアミド ;

( 2 - エトキシ - 3 - フルオロ - 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 酢酸 ;

( 5 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - プロピル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸 ;

( 3 - ジフルオロメトキシ - 5 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸 ;

2 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 ;

2 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - ベンゾ [ b ] チオフェン - 7 - カルボン酸 ;

3 - ( 4 - { 6 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 2 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - メトキシ - フェニル ) - プロピオン酸 ; 及び

( 4 - { 6 - [ 2 - ( 2 - シアノ - 7 - メトキシ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - エトキシ - フェニル ) - 酢酸

からなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

有効成分としての請求項 2 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 種の治療上不活性な賦型剤とを有する医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬として使用するための、請求項 2 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

有効成分として、請求項 2 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、癌；疼痛；子宮内膜症；常染色体優性多発性嚢胞腎；アテローム性動脈硬化の患者における急性虚血症候群；肺炎；及び神経変性疾患からなる群より選択される疾患の予防用又は治療用の；又は、雌の受精の制御用の医薬。

【請求項 1 5】

有効成分として、請求項 2 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、メラノーマ；肺癌；膀胱癌 ( b l a d d e r c a n c e r ) ；腎癌；消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；及び神経芽細胞腫から選択される癌の予防用又は治療用の医薬。

10

20

30

40

50

## 【請求項 16】

癌；疼痛；子宮内膜症；常染色体優性多発性嚢胞腎；アテローム性動脈硬化の患者における急性虚血症候群；肺炎；及び神経変性疾患からなる群より選択される疾患の予防又は治療のための；又は、雌の受精の制御のための；医薬の製造における、請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

## 【請求項 17】

メラノーマ；肺癌；膀胱癌（b l a d d e r c a n c e r）；腎癌；消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；及び神経芽細胞腫から選択される癌の予防又は治療のための；又は、雌の受精の制御のための；医薬の製造における、請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

10

## 【請求項 18】

有効成分として、請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、癌の治療用の医薬であって；当該癌が、腫瘍における免疫系の再活性化を含む免疫応答の調節により治療され；当該医薬が、任意で、1 又は 2 種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて使用される；医薬。

## 【請求項 19】

癌の予防用又は治療用の医薬の製造における、請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用又はその薬学的に許容される塩の使用であって、当該癌が、腫瘍における免疫系の再活性化を含む免疫応答の調節により治療され；当該医薬が、任意で、1 又は 2 種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて使用される、使用。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、式（I）のベンゾフラン及びベンゾチオフェン誘導体及び腫瘍における免疫系の再活性化を含む免疫応答の調節による癌の治療におけるそれらの使用に関する。本発明はさらに、式（II）の新規なベンゾフラン及びベンゾチオフェン誘導体及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明はまた、本化合物の製造方法、式（I）／式（II）の化合物を 1 又は 2 種以上含有する医薬組成物及び PGE2 レセプター EP2（別名 PTGER2、別名 PGE2 レセプター EP2 サブタイプ）及び／又は EP4（別名 PTGER4、別名 EP4R、別名 PGE2 レセプター EP4 サブタイプ）の調節剤としてのそれらの使用を含む、関連した側面に関する。式（I）／式（II）の化合物は、特に、癌の予防（prevention/prophylaxis）又は治療；とりわけ、メラノーマ；肺癌；膀胱癌（b l a d d e r c a n c e r）；腎癌；消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；及び神経芽細胞腫の予防又は治療において、単一の薬剤として、あるいは 1 又は 2 種以上の治療剤及び／又は化学療法及び／又は放射線療法及び／又は免疫療法と組み合わせて使用してもよい。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

プロスタグランジン E2（PGE2）は、炎症及び癌と関連する広範囲の生物学的効果を誘発できる生理活性脂質である。PGE2 は、脂質のプロスタノイドファミリーに属する。シクロオキシゲナーゼ（COX）は、プロスタグランジン PGD2、PGE2、PGF2α、プロスタサイクリン PGI2 及びトロンボキサン TXA2 からなるプロスタノイドと呼ばれる生物学的メディエーターの合成における律速酵素である。プロスタノイドは、7つの膜貫通 G-タンパク質結合レセプター（GPCR）の活性化を介して機能し、特に、EP1、EP2、EP3 及び EP4 は PGE2 に対するレセプターである。PGE2 による EP2 及び EP4 の活性化はアデニルシクラーゼを刺激し、細胞質 cAMP レベルの上昇を招き、その典型的なエフェクターであるプロテインキナーゼ A を介して、多くのダウンストリーム事象を開始する。加えて、PGE2 はまた、PI3K/AKT 及び Ras-MAPK/ERK シグナル伝達を介してシグナル伝達を行うことができる。

40

50

## 【0003】

癌は世界中で主たる死亡原因となっている。腫瘍は、異常増殖する悪性癌細胞だけでなく、機能的に支持する微小環境からなる。この腫瘍微小環境は、複雑に配置された細胞、細胞外マトリックス成分及びシグナル伝達分子からなり、間質及び腫瘍細胞の間の伝達の変化により確立される。腫瘍のサイズが大きくなるにつれ、それらは、（血管の成長を促進する）血管新生因子等の腫瘍の成長を助けることができ、又は、宿主の免疫応答の攻撃からの回避を助けることができる種々の因子の産生を誘発する。PGE2は、腫瘍において産生されるそのような免疫調節因子である。

## 【0004】

COX2は、主にPGE2を介して、腫瘍の全体的な成長を促進し、上方制御され、一般的な癌、特に、大腸、胃、食道、膵臓、乳及び卵巣癌の多くにおいて臨床転帰に相関することが十分に確立されている。COX-2及びPGE2の高い発現レベルは、腫瘍性形質転換、細胞増殖、血管新生、侵襲性、転移及び免疫回避と関連している。

10

## 【0005】

COX2が過剰発現され、中でも食道、胃及び大腸癌を含む消化器（GI）癌の発癌において重要な役割を担うという知見が、Celecoxib等のCOX-阻害剤（Coxib）及びアスピリン等の他の非ステロイド高炎症薬（NSAID）が、今日開発中の最も研究されている癌化学予防剤に含まれるという事実に結びついている（概説については、例えば、Wang Rら、Curr Pharm Des. 2013; 19(1): 115-25; Garcia Rodriguez LAら、Recent Results Cancer Res. 2013; 191: 67-93、Sahin IHら、Cancer Lett. 2014 Apr 10; 345(2): 249-57; Drew DAら、Nat Rev Cancer 2016、16: 173; Brotons Cら、Am J Cardiovasc Drugs. 2015 Apr; 15(2): 113 参照。）。

20

## 【0006】

COX2及びPGE2に加えて、EPレセプター、特にEP2及びEP4もまた、多くの種類の癌において、特に、消化器（GI）癌及び膵臓癌において異常に過剰発現している。さらに、PGE2及び／又はEP2及び／又はEP4の過剰発現は、食道扁平上皮癌（Kuo KTら、Ann Surg Onc 2009; 16(2): 352-60）；肺の扁平上皮癌（Alaa Mら、Int J Oncol 2009、34(3): 805-12）；前立腺癌（Miyata Yら、Urology 2013、81(1): 136-42）；Badawi AF及びBadr MZ Int J Cancer. 2003、103(1): 84-90）；頭頸部扁平上皮癌（Gallo Oら、Hum Pathol. 2002、33(7): 708-14）等のいくつかの癌種の疾患の進行に関与する。

30

## 【0007】

Coxibについて行った研究によれば、マウスにおいて、COX1、COX2、ミクロソームプロスタグランジンE合成酵素1（mPTGES1）、EP2又はEP4のいずれかをノックアウトすると、異なる腫瘍モデルにおいて、腫瘍の発生及び進行が減少した。逆に、遺伝子組み換えマウスにおけるCOX2又はmPTGES1の過剰発現は、腫瘍の発生及び腫瘍量の増大を招いた（概説については、Nakanishi M. 及び Rosenberg D. W.、Seminars in Immunopathology 2013、35: 123-137; Fischer SMら、Cancer Prev Res (Phila) 2011 Nov; 4(11): 1728-35; Fulton AMら、Cancer Res 2006; 66(20): 9794-97 参照。）。

40

## 【0008】

異なる腫瘍モデルにおいて、EPレセプターアンタゴニスト又はCOX2阻害剤を用いて、腫瘍の成長及び進行を阻害する幾つかの薬理学的研究がマウスで行われた。とりわけ、EPアンタゴニスト及び／又はCOX2阻害剤は、大腸癌（例えば、Yang Lら、C

50

ancer Res 2006、66 (19)、9665-9672; Pozzi A. ら、JBC 279 (28); 29797-29804)、肺癌 (lung carcinomas) (Sharma S ら、Cancer Res 2005 65 (12)、5211-5220)、消化器癌 (Oshima H ら、Gastroenterology 2011、140 (2); 596-607; Fu S L ら、world J Gastroenterol 2004、10 (13); 1971-1974)、乳癌 (Kundu N ら、Breast Cancer Res Treat 117、2009; 235-242; Ma X ら、OncoImmunology 2013; Xin X ら、Lab Investigation 2012、1-14; Markosyan N ら; Breast Cancer Res 2013、15: R75)、前立腺癌 (Xu S ら、Cell Biochem Biophys 2014、Terada ら、Cancer Res 70 (4) 2010; 1606-1615)、膵臓癌 (Al-Wadei H A ら、PLOS One 2012、7 (8): e43376; Funahashi H ら、Cancer Res 2007、67 (15): 7068-71) の実験モデルにおいて腫瘍の成長及び転移を減少させた。COX2 阻害剤は、大腸癌の遺伝的要因による症候群である家族性大腸腺腫症 (FAP) の治療に対して承認されたが、後に心臓血管系副作用のために取り消された。

【0009】

機構的に、PGE2 シグナル伝達は、主に、腫瘍と間質細胞の間のクロストーク (cross talk) に関与しており、それにより、腫瘍の成長に有利な微小環境を創出する。特に、EP2 及び EP4 を介する PGE2 シグナル伝達は、例えば、(i) ナチュラルキラー細胞の細胞毒性及びサイトカイン産生を抑制し、(ii) 腫瘍促進性 M2 マクロファージ (tumor-promoting M2 macrophages) に対する腫瘍随伴性マクロファージの局在化 (polarization) を歪め (例えば、Nakanishi Y ら、Carcinogenesis 2011、32: 1333-39 参照。)、(iii) 患者及び実験動物モデルの両方において、腫瘍内に蓄積する潜在的免疫抑制細胞である Tregs (制御性 T 細胞) 及び MDSC (骨髄系由来サブレッサー細胞) 双方の活性化、増殖及びエフェクター機能を制御し (例えば、Sharma S ら、Cancer Res 2005、65 (12): 5211-20; Sinha P ら、Cancer Res 2007、67 (9)、4507-4513; Obermajer N ら、Blood 2011、118 (20): 5498-5505 参照。); (iv) ナチュラルキラー細胞、T 細胞、樹状細胞及びマクロファージ等の免疫細胞における IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 及び IL-2 の発現を下方制御して、これらの免疫細胞が腫瘍細胞アポトーシスを誘発し、腫瘍形成を抑制する能力を損傷し (例えば、Bao Y S ら、Int Immunopharmacol. 2011; 11 (10): 1599-605; Kim J G 及び Hahn Y S、Immunol Invest. 2000; 29 (3): 257-69; Demeuere CE ら、Eur J Immunol. 1997; 27 (12): 3526-31; Mitsuhashi M ら、J Leukoc Biol. 2004; 76 (2): 322-32; Pockaj BA ら、Ann Surg Oncol. 2004; 11 (3): 328-39 参照。); (v) T 細胞の活性化、IL-2 応答、増殖及び細胞毒性を抑制し、それにより局所的免疫抑制に寄与し (例えば、Specht C ら、Int J Cancer 2001 91: 705-712 参照。); (vi) 樹状細胞の成熟、樹状細胞が抗原を提示し、IL-12 を産生する能力を阻害することにより、細胞傷害性 T 細胞の活性化を阻止し (例えば、Ahmadi M ら、Cancer Res 2008、68 (18): 7250-9; Stolina M ら、J Immunol 2000、164: 361-70 参照。); (vii) 内皮細胞の運動性及び生存を増強することにより、並びに、VEGF (血管内皮細胞増殖因子) の発現を増大させることにより、腫瘍血管新生 (栄養及び酸素を供給するための新しい血管の形成) を制御し (例えば Zhang Y 及び Daaka Y、Blood 2011; 118 (19): 5355-64; Jain S ら

10

20

30

40

50

、Cancer Res. 2008; 68 (19) : 7750-9; Wang 及び Klein、Molecular Carcinogenesis 2007、46: 912-923 参照。) ; (viii) (PI3K/AKT 及び MAPK シグナル伝達を介して) 腫瘍細胞の生存を増強することができる。概説については、例えば、Kalinski P、J Immunol 2012、188 (1)、21-28; Obermajer N ら、Oncoimmunology 1 (5)、762-4; Greenhough A ら、carcinogenesis 2009、30 (3)、377-86; Wang D 及び Dubois RN、Gut 2006、55、115-122; Harris SG ら、Trends Immunol 2002、22、144-150 を参照されたい。

#### 【0010】

Coxib が腫瘍細胞の放射線及び化学療法に対する感受性を高めることが示されており、Coxib を放射線及び／又は化学療法と組み合わせて、いくつかの臨床試験が既に行われており、又は進行中である（概説については、例えば、Ghosh N ら、Pharmacol Rep. 2010 Mar-Apr; 62 (2) : 233-44; Davis TW ら、Am J Clin Oncol. 2003、26 (4) : S58-61 参照; Higgins JP ら、Cancer Biol Ther 2009、8: 1440-49 も参照。）。

#### 【0011】

さらに、Coxib と上皮成長因子レセプター (EGFR) 阻害剤（例えば、Zhang X ら、Clin Cancer Res. 2005、11 (17) : 6261-9; Yamaguchi NH ら、J Gastrointest Oncol. 2014、5 (1) : 57-66 参照。） ; 及びアロマターゼ阻害剤（例えば、Generali D ら、Br J Cancer. 2014; 111 (1) : 46-54; Lustberg MB ら、Clin Breast Cancer. 2011 Aug; 11 (4) : 221-7; Falandry C ら、Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug; 116 (3) : 501-8 ; Chow LW ら、J Steroid Biochem Mol Biol. 2008、111 (1-2) : 13-7 参照。）との間に相加効果及び／又は相乗性があるという証拠がある。

#### 【0012】

さらに、アスピリン (COX1/2 阻害剤) を抗 VEGF 抗体と組み合わせると、異なるマウス腫瘍モデルにおいて、相加／相乗効果が見られ (Mottz GT ら; Nat Med 2014 20 (6) : 607)、この組み合わせについて、現在、臨床試験において研究が行われている (NCT02659384)。

#### 【0013】

最近、組み合わせた場合、異なる免疫治療的アプローチの抗腫瘍効果を増大させることができることが示された。従って、PGE2 の免疫調節特性により、Coxib もまた、異なる免疫治療的アプローチと組み合わせて使用されている。特に、Coxib を、ラット神経腫瘍モデル及びマウス中皮腫又はメラノーマモデルにおいて樹状細胞ワクチン療法 (dendritic cell vaccination) と (Zhang H ら、Oncol Res. 2013; 20 (10) : 447-55; Veltman JD ら、BMC Cancer. 2010; 10: 464; Toomey D ら、Vaccine. 2008 Jun 25; 26 (27-28) : 3540-9) ; マウス脳腫瘍において顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) と (Eberstal S ら、Int J Cancer. 2014 Jun 1; 134 (11) : 2748-53) ; 脳腫瘍においてインターフェロンガンマ (IFN-γ) と (Eberstal S ら、Cancer Immunol Immunother. 2012、61 (8) : 1191-9) ; マウス乳癌モデルにおいて樹状細胞ワクチン療法又は GM-CSF と (Hahn T ら、Int J Cancer. 2006、118 (9) : 2220-31) ; 及びマウス中皮腫モデルにおいてアデノウイルスインターフェロンベータ (IFN-β) 治療 (adenoviral interferon beta (IFN-β) therapy) と (DeLo

10

20

30

40

50

ng Pら、Cancer Res. 2003 Nov 15; 63 (22): 7845-52) 組み合わせると、相加的又は相乗的效果さえも観察された。従って、Coxib並びに／又はEP2及び／若しくはEP4アンタゴニストについては、抗CTLA-4抗体；抗TIM-3抗体、抗LAG-3抗体；抗TIGIT抗体等の細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (CTLA-4) に作用する薬剤；又は、特に、抗PD1又は抗PDL1 (プログラム細胞死リガンド1) 抗体等のプログラム細胞死タンパク質1 (PD1) に作用する薬剤との組み合わせに対しても相加的又は相乗的效果さえもが予想される (Yongkui Liら、Oncoimmunology 2016、5 (2): e1074374; Zelenay Sら、Cell 2015、162; 1-14; PD1に作用する薬剤と組み合わせるEP2及びEP4の両方を遮断した場合の相乗効果を示すWO2013/090552)。

10

#### 【0014】

アデノシンは、制御性T細胞 (Treg) を含む様々な細胞種上で発現される、エクトヌクレオチダーゼ、CD39及びCD73の活性を通じて産生される、抗炎症特性を有する別の内因性因子である (Mandapathil Mら、J Biol Chem. 2010; 285 (10): 7176-86)。免疫細胞はまた、主にA2a/A2b型のADORAに対するレセプターを有するため、アデノシンに応答する (Hoskin DWら、Int J Oncol 2008、32: 527-535)。アデノシンレセプター及びEP2/EP4レセプターを介するシグナル伝達は、細胞質アデニリルシクラーゼに収束し、cAMPを上方向制御する。アデノシンとPGE2は、制御性T細胞により介在される免疫応答の抑制において協同することが示された (Mandapathil Mら、J Biol Chem. 2010; 285 (36): 27571-80; Caiazzo Eら、Biochem Pharmacol. 2016; 112: 72-81)。

20

#### 【0015】

従って、このEP2及び／又はEP4アンタゴニストは、単独で、又は、1又は2種以上の治療剤及び／又は化学療法及び／又は放射線療法及び／又は免疫療法と組み合わせる；特に、化学療法、放射線療法、EGFR阻害剤、アロマターゼ阻害剤、抗血管新生薬、アデノシン阻害剤、特にPD1及び／若しくはPDL1遮断等の免疫療法又は他の標的療法と組み合わせる；癌の予防又は治療に、特に、転移性メラノーマを含むメラノーマを包含する皮膚癌；非小細胞性肺癌を含む肺癌；膀胱癌 (urinary bladder cancer)、尿路上皮癌を含む膀胱癌 (bladder cancer)；腎細胞癌、転移性腎細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌；大腸癌、転移性大腸癌、家族性大腸腺腫症 (FAP)、食道癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、肝細胞癌及び膵臓腺癌又は膵管癌等の膵臓癌を含む消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；神経芽細胞腫；去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌；脳転移、悪性神経膠腫、多形膠芽腫、髄芽腫、髄膜腫を含む脳腫瘍；トリプル・ネガティブ乳癌を含む乳癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌 (thoracic cancer)；頭頸部癌；急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病を含む白血病；癌種；腺癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；絨毛癌；ユーイング肉腫；骨肉腫；横紋筋肉腫；カボジ肉腫；パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、MALTLリンパ腫を含むリンパ腫；多発性骨髄腫；並びにウイルス誘発腫瘍の予防又は治療に有用であり得る。

30

40

#### 【0016】

加えて、選択的又はデュアルEP2及び／又はEP4アンタゴニストは、例えばCOX2阻害剤による治療に応答する幾つかの他の疾患又は障害において有用であるかもしれない、EP2及び／又はEP4アンタゴニストは、COX2阻害剤で見られ、主にPGI2及びTXA2合成への干渉に起因する潜在的心臓血管系副作用を有さないであろうという利点を有する (例えば、Boyd MJら、bioorganic and medicinal chemistry letters 21、484、2011参照)。例えば、COX阻害剤によるプロスタグランジン産生の遮断は、特に、炎症性疼痛及び月経痛等の疼痛に対する治療の選択肢である。従って、EP2及び／又はEP4及び／又はデュアルEP2/EP4アンタゴニストは、疼痛、特に炎症性疼痛の治療に有用であろう。EP2ノ

50

ックアウトマウスによる証拠は、EP2アンタゴニストが、炎症性痛覚過敏の治療に使用し得ることを示唆している(Reinold Hら、J Clin Invest 2005、115(3):673-9)。加えて、EP4アンタゴニストは、炎症性疼痛モデルにおいてイン ヴィヴォで有益な効果を有する(例えば、Murase A、Eur J Pharmacol 2008; Clark P、J Pharmacol Exp Ther. 2008; Maubach KA Br J Pharmacol. 2009; Colucci J Bioorg Med Chem Lett. 2010、Boyd MJら、Bioorg Med Chem Lett 2011、Chn Qら、Br J Pharmacol 2010、Nakao Kら、J Pharmacol Exp Ther. 2007 Aug; 322(2):686-94)。EP2をEP4アンタゴニストと組み合わせて投与すると、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて、顕著だが、部分的な関節炎症の阻害が見られた(Honda Tら、J Exp Med 2006、203(2):325-35)。

#### 【0017】

EP2及び／又はデュアルEP2／EP4アンタゴニストは雌の受精率を減少させるのに有用であろう。すなわち、これらは、マカクにおいて避妊に用いた場合、妊娠を防止することが示された(Peluffo MCら、Hum Reprod 2014)。EP2ノックアウトマウスでは、受精率が減少し、産子数が減り、卵丘膨張が減少した(Matsumotoら、Biology of reproduction 2001、64; 1557-65; Hitzakiら、PNAS 1999、96(18)、10501-10506; Tilley SL J Clin Invest 1999、103(11):1539-45; Kennedy CRら、Nat Med 1999 5(2):217-20)。

#### 【0018】

EP2及び／又はEP4アンタゴニストが子宮内膜症の予防又は治療に有用であろう論理的根拠も存在する：例えば、EP2、EP3及びEP4並びにCOX2は、子宮内膜症細胞株及び組織で過剰発現しており(例えば、Santulli Pら、J Clin Endocrinol Metab 2014、99(3):881-90); アンタゴニストによる治療が、イン ヴिटロで、子宮内膜細胞の接着を阻害することが示され(Lee Jら、Biol Reprod 2013、88(3):77; Lee Jら、Fertil Steril 2011、93(8):2498-506); COX2阻害剤が、マウスにおいて、EP2を介して子宮内膜の病変を減少させることが示され(Chuang PCら、Am J Pathol 2010、176(2):850-60); アンタゴニストによる治療が、イン ヴिटロで、子宮内膜細胞のアポトーシスを誘発することが示された(Banu SKら、Mol endocrinol 2009、23(8) 1291-305)。

#### 【0019】

デュアルEP2／EP4アンタゴニスト、又は、選択的EP2アンタゴニストの選択的EP4アンタゴニストとの併用は、自己免疫障害に対して潜在的な有用性を有し; 例えば、これらは、多発性硬化症(MS)に対して効果があることがマウスモデルにおいて示された(Esaki Yら、PNAS 2010、107(27):12233-8; Schiffmann Sら、Biochem Pharmacol. 2014、87(4):625-35; Kofler DMら、J Clin Invest 2014、124(6):2513-22も参照。)。イン ヴिटロでの細胞におけるEP2／EP4シグナル伝達の活性化(Kojima Fら、Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009、89:26-33)は、デュアル又は選択的EP2及び／又はEP4アンタゴニストを関節リウマチの治療に結びつけた。また、骨関節炎(OA)の患者からの骨液及び軟骨においてPGE(2)のレベルが上昇していることが報告されており、PGE2は、骨関節炎軟骨細胞においてEP4レセプターを介してマトリックス分解を刺激することが示された(Attur Mら、J Immunol. 2008; 18

10

20

30

40

50

1 (7) : 5082-8)。

【0020】

EP4の過剰発現は、患者のアテローム動脈硬化プラークにおける炎症反応の増強と関連しており (Cipollone Fら、Artheroscler Thromb Vasc Biol 2005、25 (9) : 1925-31)、従って、EP4及び／又はデュアルEP2／EP4アンタゴニストは、プラークの安定化及び急性虚血症候群の予防に対して有用かもしれない。加えて、EP4の欠乏は、マクロファージの生存を損なうことにより、初期のアテローム性動脈硬化を抑制する (Babaev VRら、Cell Metab. 2008 Dec ; 8 (6) : 492-501)。

【0021】

EP2及び／又はデュアルEP2／EP4アンタゴニストは肺炎の治療にも有用であるかもしれない：アポトーシス細胞の肺投与は、イン ヴィヴォで、PGE (2) が、EP2を介して、その後における、白血球の肺リクルートメント及びStreptococcus pneumoniaeのクリアランス並びにIL-10産生の増強に対する障害の原因となることを示した (Medeiros AIら、J Exp Med 2009 206 (1) : 61-8)。

【0022】

加えて、EP2及び／又はデュアルEP2／EP4アンタゴニストは、神経変性疾患の治療に有用であるかもしれない (概説については、Cimino PJら、Curr Med Chem. 2008 ; 15 (19) : 1863-9参照。)。EP2レセプターは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のマウスモデルにおいて炎症の進行を促進させ (Liang Xら、Ann Neurol 2008、64 (3) : 304-14) ; COX2阻害剤は、脳卒中、パーキンソン病及びALSのげっ歯類モデルにおいて神経を保護することが示され (概説については、Liang Xら、J Mol Neurosci 2007、33 (1) : 94-9参照。)、パーキンソン毒素 (parkinsonian toxin) で処理したEP2ノックアウトマウスにおいて神経毒性の減少が観察され (Jin Jら、J Neuroinflammation 2007、4 : 2)、PGE2は、EP2を介して、培養ラット細胞において神経変性を悪化させ (Takader Tら、Life Sci 2006、78 (16) : 1878-83) ; アルツハイマー病マウスモデルにおいて、EP2ノックアウトマウスと交配すると、アミロイド量の減少が観察された (Liang Xら、J Neurosci 2005、25 (44) : 10180-7 ; Keene CDら、Am J Pathol. 2010、177 (1) : 346-54)。EP2欠損マウスは、神経変性疾患におけるCD14-依存／自然免疫介在神経損傷から保護されており (Shie FSら、Glia 2005、52 (1) : 70-7) ; PGE2は、EP2を介して、培養ラットミクログリア細胞において、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の発現を増大させる (Pooler AMら、Neurosci. Lett. 2004、362 (2) : 127-30)。EP2アンタゴニストは、脳における自然免疫の活性化 (LPSの頭蓋内注射) からの酸化損傷を制限し、アルツハイマー又はHIV関連認知症に対して使用できるであろう (Montine TJら、J Neurochem 2002、83 (2) : 463-70)。アルツハイマー病マウスモデルにおいて、EP4の遺伝的又は薬理的阻害により、認知機能を改善することができた (Hoshino Tら、J Neurochem 2012、120 (5) : 795-805)。

【0023】

EP2及び／又はデュアルEP2／EP4アンタゴニストは、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の治療にも有用であるかもしれない：PGE2は、EP2を介して、ヒト腎上皮細胞の嚢胞生成 (cystogenesis) を誘発し；患者の試料中でEP2が過剰発現していることが見いだされた (Elberg Gら、Am J Physiol Renal Physiol 2007、293 (5) : F1622-32)。

【0024】

10

20

30

40

50

EP4及び／又はデュアルEP2／EP4アンタゴニストは、骨粗しょう症の治療にも有用であるかもしれない：PGE2は、主にEP4を介し、部分的にはEP2を介して、骨吸収を刺激し（Suzawa Tら、Endocrinology. 2000 Apr; 141 (4) : 1554-9）、EP4ノックアウトマウスは骨吸収の減少を示し（Miyaura Cら、J Biol Chem 2000、275 (26) : 19819-23）、EP4アンタゴニストは、PGE (2) -刺激破骨細胞生成及び破骨細胞骨吸収の部分的な阻害を示した（Tomita Mら、Bone. 2002 Jan; 30 (1) : 159-63）。

#### 【0025】

WO2008/152093は、分子の残りの部分に、3位で結合するインドール環、及び直接結合する芳香族置換基で置換されていないピリミジン部分を有する選択的EP2レセプター調節剤を開示する。WO2006/044732は、例えばアレルギー性疾患に治療に有用であるとされるPGD2調節剤であるピリミジン化合物を開示する；しかしながら、例えば、例示化合物であるCAS1001913-77-4は、下記の実験の項に記載したイン ヴिटロアッセイにおいて、試験の結果、EP2及びEP4レセプターの双方に対して不活性であった。WO2008/006583は、ALK-5阻害剤であるピリミジン誘導体を開示する。WO2006/044732及びWO2008/039882は、プロスタグランジンD2レセプターアンタゴニストとしての特定のピリミジン誘導体を開示する。ピリミジン-2-イル誘導体が、WO2013/020945、WO2012/127032、WO2011/144742、WO2011/022348、WO2009/105220、Bioorg. Med. Chem 2011、21 (13) 4108-4114及びBioorg. Med. Chem 2011、21 (1) 66-75に開示されている。抗癌剤として活性であるとされているさらなる化合物が、WO2006/128129、WO2008/008059及びBioorg. Med. Chem 2013、21 (2)、540-546に開示されている。WO2013/163190、WO2015/058067及びWO2015/058031は、DNA修復プロセスに影響を与える特定のDNA-PK阻害剤を開示する。開示されたこれらの化合物は、癌細胞の増殖を直接調節することにより、癌細胞の感受性を高め、癌化学療法及び放射線療法双方の効果を増強するのに有用であると考えられる。

#### 【発明の概要】

#### 【0026】

本発明は、プロスタグランジン2レセプターEP2及び／又はEP4の調節剤である、式(I)／式(II)の新規なベンゾフラン及びベンゾチオフェン誘導体を提供する。本発明の特定の化合物は、EP2及びEP4レセプター双方のデュアルアンタゴニストである。従って、本発明の化合物は、EP2レセプター及び／又はEP4レセプターの遮断に应答する疾患、特に、癌（特定の側面は、腫瘍における免疫系の再活性化を含む免疫応答の調節による癌の治療である。）；及び疼痛、とりわけ炎症性疼痛及び月経痛；子宮内膜症；アテローム性動脈硬化の患者における急性虚血症候群；肺炎；筋萎縮性側索硬化症、脳卒中を含む神経変性疾患；パーキンソン病、アルツハイマー病及びHIV関連認知症；常染色体優性多発性嚢胞腎等の予防又は治療；並びに雌の受精の制御に有用であろう。

#### 【0027】

1) 本発明の第1の側面は、癌の治療において使用するための、式(I)の化合物に関し：

#### 【0028】

10

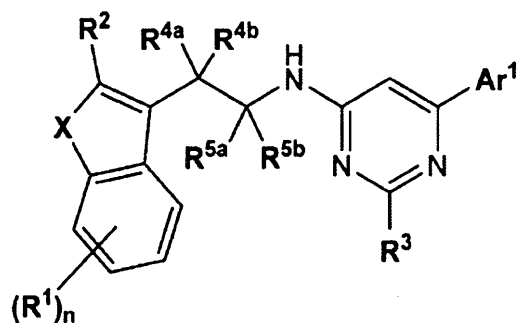
20

30

40

50

【化 1】



式 (I)

当該癌は、腫瘍における免疫系の再活性化 (reactivation of the immune system in the tumor) を含む免疫応答の調節により治療され；

当該癌は、特に、転移性メラノーマを含むメラノーマ；非小細胞性肺癌を含む肺癌；膀胱癌 (urinary bladder cancer)、尿路上皮癌を含む膀胱癌 (bladder cancer)；腎細胞癌、転移性腎細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌；大腸癌、転移性大腸癌、家族性大腸腺腫症 (FAP)、食道癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、肝細胞癌及び膵臓腺癌又は膵管癌等の膵臓癌を含む消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；神経芽細胞腫；去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌；脳転移、悪性神経膠腫、多形膠芽腫、髄芽腫、髄膜腫を含む脳腫瘍；トリプル・ネガティブ乳癌を含む乳癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌；頭頸部癌；急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病を含む白血病；癌種；腺癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；絨毛癌；ユーイング肉腫；骨肉腫；横紋筋肉腫；カポジ肉腫；バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、MALTリンパ腫を含むリンパ腫；多発性骨髄腫；並びにウイルス誘発腫瘍から選択される癌（特に、そのような癌は、メラノーマ；肺癌；膀胱癌 (bladder cancer)；腎癌；消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；及び神経芽細胞腫から選択される。）であり；

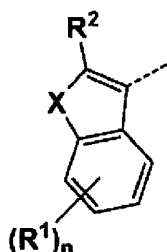
当該化合物は、任意で、1又は2種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて使用され；

式 (I) の化合物において、

フラグメント

【0029】

【化 2】



は； $R^2$ により置換され、 $R^2$ は、水素、 $(C_1-4)$ アルキル（特に、メチル、エチル）、ハロゲン（特に、クロロ、ブromo）又はシアノを表し；

任意で、 $(R^1)_n$ により置換され； $(R^1)_n$ は、1、2又は3個の任意の置換基を表し（すなわち、当該フラグメントは、 $R^2$ に加えて、未置換であるか、又は、1、2若しくは3個の $R^1$ により置換され）、当該置換基 $R^1$ は、 $(C_1-3)$ アルキル（特にメチル）、 $(C_1-3)$ アルコキシ（特に、メトキシ）、ハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）、 $(C_1-3)$ フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）、 $(C_1-3)$ フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）又はシアノから独立に選択され（いかなる疑

義をも避けるために：置換基 (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> は、先に定義した置換基 R<sup>2</sup> とは別の置換基である。)；

X は、S 又は O を表し；

R<sup>3</sup> は、水素、メチル又はトリフルオロメチル（特に水素）を表し；

R<sup>4a</sup> 及び R<sup>4b</sup> は、独立に、水素、メチルを表すか、又は、R<sup>4a</sup> 及び R<sup>4b</sup> は、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン-1, 1-ジイル基を表し；

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> は、独立に、水素、メチルを表すか、又は、R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> は、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン-1, 1-ジイル基を表し；

Ar<sup>1</sup> は、

— フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール（特に5員のヘテロアリール、とりわけチオフェニル又はチアゾリル）であって；当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され、上記置換基が、下記から独立に選択される；フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール（特に5員のヘテロアリール、とりわけチオフェニル又はチアゾリル）を表し；

— (C<sub>1</sub>—6) アルキル（特に、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、1-メチル-プロパン-1-イル、tert.-ブチル、3-メチル-ブチル）；

— (C<sub>1</sub>—4) アルコキシ（特に、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）；

— ヒドロキシにより任意に置換された (C<sub>1</sub>—3) フルオロアルキル（特に、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシーエチル）；

— (C<sub>1</sub>—3) フルオロアルコキシ（特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）；

— ハロゲン（特に、フルオロ、クロロ、ブロモ）；

— シアノ；

— 未置換であるか又は1個のアミノにより置換された (C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル（特に、シクロプロピル、1-アミノ-シクロプロピル）；

— 環酸素原子を有する (C<sub>4</sub>—6) シクロアルキルであって、未置換であるか又は1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する (C<sub>4</sub>—6) シクロアルキル（特に3-ヒドロキシーオキセタン-3-イル）；

— (C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル-オキシ（特に、シクロブチル-オキシ、シクロペンチル-オキシ）；

— ヒドロキシ；

— —X<sup>1</sup>—CO—RO<sup>1</sup>

(— — — X<sup>1</sup> は、直接結合、(C<sub>1</sub>—3) アルキレン（特に、—CH<sub>2</sub>—、—CH(CH<sub>3</sub>)—、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—)、—O—(C<sub>1</sub>—3) アルキレン—\*（特に、—O—CH<sub>2</sub>—\*、—O—CH(CH<sub>3</sub>)—\*、—O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—\*、—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—\*）、—NH—(C<sub>1</sub>—3) アルキレン—\*（特に、—NH—CH<sub>2</sub>—\*、—NH—CH(CH<sub>3</sub>)—\*）、—S—CH<sub>2</sub>—\*、—CF<sub>2</sub>—、—CH=CH—、—CH≡CH—、—NH—CO—\*、—CO—又は(C<sub>3</sub>—5) シクロアルキレンを表し；アスタリスクは—CO—RO<sup>1</sup>基に結合する結合(bond)を示し；

— — — RO<sup>1</sup> は、

— — — — — OH；

— — — — — —O—(C<sub>1</sub>—4) アルキル（特に、エトキシ、メトキシ）；

— — — — — —NH—SO<sub>2</sub>—RS<sup>3</sup> (RS<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub>—4) アルキル、(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル—(C<sub>1</sub>—3) アルキレンであって、(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル—(C<sub>1</sub>—3) アルキレン、(C<sub>1</sub>—3) フルオロアルキル又は—NH<sub>2</sub>を表す。)；

— — — — — —O—CH<sub>2</sub>—CO—RO<sup>4</sup> (RO<sup>4</sup> は、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub>—4) アルコ

10

20

30

40

50

キシ又は $-N[(C_1-4)\text{アルキル}]_2$ を表す。)；

-----  $-O-CH_2-O-CO-RO^5$  ( $RO^5$ は、 $(C_1-4)$ アルキル又は $(C_1-4)$ アルコキシを表す。)；

-----  $-O-CH_2-CH_2-N[(C_1-4)\text{アルキル}]_2$  (特に $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ )；又は、

----- (5-メチル-2-オキソ-[1, 3]ジオキサール-4-イル)-メチルオキシ-

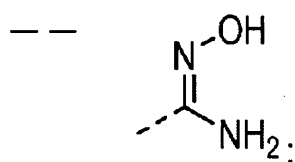
を表す。)；

[特に、そのような基、 $-X^1-CO-RO^1$ は、 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2$ -シクロプロピル、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CO-O-CH_2-COOH$ 、 $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CO-O-CH_2-O-CO$ -プロピル、(5-メチル-2-オキソ-[1, 3]ジオキサール-4-イル)-メチル- $O-CO-$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH\equiv CH-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CF_2-COOH$ 、 $-NH-CO-COOH$ 、 $-CO-COOH$ 、1-カルボキシ-シクロプロパン-1-イルを表す。]；

-----  $-CO-CH_2-OH$ ；

【0030】

【化3】



----- 2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニル；

----- ヒドロキシ- $(C_1-4)$ アルキル (特に、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-エチル)；

----- ジヒドロキシ- $(C_2-4)$ アルキル (特に1, 2-ジヒドロキシエチル)；

----- ヒドロキシ- $(C_2-4)$ アルコキシ (特に2-ヒドロキシ-エトキシ)；

-----  $(C_1-4)$ アルコキシ- $(C_2-4)$ アルコキシ (特に2-メトキシ-エトキシ)；

-----  $-(CH_2)_r-CO-NR^N3R^N4$  ( $r$ は、整数の0又は1を表し； $R^N3$ 及び $R^N4$ は、独立に、水素、 $(C_1-4)$ アルキル、ヒドロキシ- $(C_2-4)$ アルキル、 $(C_1-3)$ アルコキシ- $(C_2-4)$ アルキル又はヒドロキシを表す。) (好ましくは、 $R^N3$ 及び $R^N4$ の少なくとも1つは水素を表し；そのような基 $-CO-NR^N3R^N4$ の具体的な例は、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(CH_3)$ 、 $-CO-NH(C_2H_5)$ 、 $-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_2H_4-OH$ 、 $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$ 又は $-CO-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH$ -イソプロピル又は $-CO-NH-OH$ である。)；

-----  $-X^2-NR^N1R^N2$  ( $X^2$ は $-(CH_2)_m-$  ( $m$ は、整数の0又は1を表す。)を表すか；又は、 $X^2$ は $-O-CH_2-CH_2-*$  (アスタリスクは $-NR^N1R^N2$ 基に結合する結合(bond)を示す。)を表し；

-----  $R^N1$ 及び $R^N2$ は、独立に、水素、 $(C_1-4)$ アルキル、 $(C_1-4)$ アルコキシ- $(C_2-4)$ アルキル、 $(C_3-6)$ シクロアルキル又は $(C_2-3)$ フルオロ

10

20

30

40

50

アルキルを表すか；

——又は、 $RN1$ は、独立に、水素又は $(C1-4)$ アルキルを表し、かつ、 $RN2$ は、独立に、 $-CO-H$ 、 $-CO-(C1-3)$ アルキル、 $-CO-(C1-3)$ アルキレン- $OH$ 又は $-CO-O-(C1-3)$ アルキルを表すか；

——又は、 $RN1$ 及び $RN2$ は、それらが結合する窒素とともに、1個の環酸素又は環硫黄原子を任意に有する4、5又は6員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか、又は、環炭素原子上で1個のオキソにより置換され、又は、環硫黄原子上で2個のオキソにより置換される。)；

(特に、そのような基 $-X2-NRN1RN2$ は、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、アミノ-メチル、メチルアミノ-メチル、イソブチルアミノ-メチル、シクロプロピルアミノ-メチル、シクロブチルアミノ-メチル、(2-メトキシエチル)アミノ-メチル、(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミノ；又は $-NH-CO-H$ 、 $-N(C2H5)-CO-H$ 、 $-NH-CO-C2H5$ 、 $-NH-CO-CH2-CH2-OH$ 、 $-NH-CO-O-CH3$ 、 $-N(CH3)-CO-O-CH3$ ；又はピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、モルフォリン-4-イル、アゼチジン-1-イル若しくはピペリジン-1-イル；又は2-(ジメチルアミノ)-エトキシを表す。)；

—— $-NH-CO-NRN5RN6$ ( $RN5$ 及び $RN6$ は、独立に、水素又は $(C1-4)$ アルキルを表す。)(好ましくは、 $RN5$ 及び $RN6$ の少なくとも1つは水素を表し；そのような基 $-NH-CO-NRN5RN6$ の具体的な例は、 $-NH-CO-NH2$ 、 $-NH-CO-NH-C2H5$ である。)；

—— $-SO2-RS1$ ( $RS1$ は、ヒドロキシ、 $(C1-4)$ アルキル(特にメチル)又は $-NRN7RN8$ ( $RN7$ 及び $RN8$ は、独立に、水素又は $(C1-3)$ アルキルを表す。)を表す。)(好ましくは、 $RN7$ 及び $RN8$ の少なくとも1つは水素を表し；そのような基 $-SO2-RS1$ の具体的な例は、 $-SO2-CH3$ 、 $-SO2-NH2$ 、 $-SO2-OH$ 、 $-SO2-NH-CH3$ である。)；

—— $-S-RS2$ ( $RS2$ は、 $(C1-4)$ アルキル(特に、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、イソブチル)又は1個の環酸素原子を任意に有する $(C3-6)$ シクロアルキル(特に、シクロブチル、オキセタン-3-イル)を表す。)；

—— $-(CH2)_q-HET1$ ( $q$ は整数の0、1又は2を表し(特に、 $q$ は0であり、すなわち $HET1$ は直接結合により $Ar1$ に結合する。)； $HET1$ は、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル(その互変異性型である5-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。)、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル(その互変異性型である3-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルを包含する。)又は5-チオオキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル(その互変異性型である5-メルカプト-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。)を表す。)；

—— $-(CH2)_p-HET$ ( $p$ は整数の0又は1を表し(特に、 $p$ は0であり、すなわち $HET$ は直接結合により $Ar1$ に結合する。)； $HET$ は5又は6員のヘテロアリアル(特に、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリルから選択される5員のヘテロアリアル)を表し、当該5又は6員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、 $(C1-4)$ アルキル(特にメチル)、 $(C1-4)$ アルコキシ(特にメトキシ)、 $-COOH$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $(C1-3)$ アルキル(特にヒドロキシメチル)、1個の環酸素原子を任意に有する $(C3-5)$ シクロアルキル(特に、シクロプロピル、オキセタン-3-イル)又は $-NRN9RN10$ ( $RN9$ 及び $RN10$ は、独立に、水素、 $(C1-3)$ アルキル(特にメチル)又はヒドロキシ- $(C2-4)$ アルキル(特に2-ヒドロキシ-エチル)を表す。)から独立に選択される。)；(特に、そのような基- $(CH2)_p$

10

20

30

40

50

ー H E T は、1 H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-[1, 3, 4] オキサジアゾール-4-イル、3-アミノ-イソオキサゾール-5-イル、2-アミノ-オキサゾール-5-イル、5-アミノ-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル、5-メトキシ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-アミノ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-[(2-ヒドロキシ-エチル)]-アミノ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-ヒドロキシメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-(オキセタン-3-イル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、1 H-イミダゾール-4-イル、5-メチル-1 H-イミダゾール-4-イル、2, 5-ジメチル-1 H-イミダゾール-4-イルである。) ;

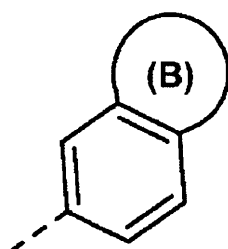
ー 又は、Ar<sup>1</sup> は、8~10員の二環式ヘテロアリール（特に、9又は10員の二環式ヘテロアリール；とりわけ、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、ピロロピリジニル又はイミダゾピリジニル）を表し；当該8~10員の二環式ヘテロアリールは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub>-4) アルキル（特にメチル）；(C<sub>1</sub>-4) アルコキシ（特にメトキシ）；(C<sub>1</sub>-3) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）；(C<sub>1</sub>-3) フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）；ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ又は-(C<sub>0</sub>-3) アルキレン-COOR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> は、水素又は(C<sub>1</sub>-4) アルキルを表す（特に、そのような基-(C<sub>0</sub>-3) アルキレン-COOR<sup>2</sup> は-COOHである。))

から独立に選択され；（特に、そのような8~10員の二環式ヘテロアリールは、未置換である場合には、1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル、1 H-インドール-6-イル、1 H-インドール-5-イル、1 H-インドール-2-イル、1 H-インダゾール-5-イル、イソキノリン-7-イル、キノリン-6-イルであり；又は、置換されている場合には、3-カルボキシ-1 H-インドール-6-イル、4-カルボキシ-1 H-インドール-2-イル、5-カルボキシ-1 H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-1 H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1 H-インドール-2-イル、5-(メトキシカルボニル)-1 H-インドール-2-イル、6-(メトキシカルボニル)-1 H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-ベンゾフラン-2-イル、3-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル、2-カルボキシ-ベンゾフラン-5-イル若しくは2-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イルである。) ;

ー 又は、Ar<sup>1</sup> は構造 (Ar-III) の基を表し：

[0031]

【化4】



(Ar-III)

式中、環 (B) は、フェニル基に縮合した非芳香族5又は6員環を表し、環 (B) は、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を有し（特に、そのような基 (Ar-III) は、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-1 H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-1 H-インダゾリル、2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソオキサゾリル、2, 3-ジヒドロ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ

ーベンゾオキサゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロフタジニルである。)；当該環(B)は、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、オキソ、(C<sub>1</sub> - 6)アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル)及びー(C<sub>0</sub> - 3)アルキレン-COOR<sub>3</sub>(R<sub>3</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub> - 3)アルキルを表す。)から独立に選択される(特に、そのような基(Ar-III)は、2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル、3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル、1-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル又は1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルである。))。

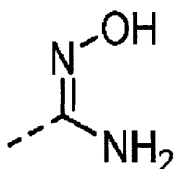
【0032】

副態様において、Ar<sup>1</sup>は、特に、

- ーフェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールであって；
- 1, 2又は3個の置換基により独立に置換され(特に、2個の置換基により置換され)；
- ー当該置換基の1つが、環酸素原子を有する(C<sub>4</sub> - 6)シクロアルキルであって、未置換であるか又は1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する(C<sub>4</sub> - 6)シクロアルキル；ヒドロキシ；

【0033】

【化5】



；-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>；2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エニル；ヒドロキシ-(C<sub>2</sub> - 4)アルコキシ；-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；-NH-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；-SO<sub>2</sub>-RS<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET；から選択され；

ー当該置換基の他のものが、存在する場合には、(C<sub>1</sub> - 6)アルキル；(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ；(C<sub>1</sub> - 3)フルオロアルキル；(C<sub>1</sub> - 3)フルオロアルコキシ；ハロゲン；シアノ；(C<sub>3</sub> - 6)シクロアルキルであって、未置換であるか又は1個のアミノにより置換された(C<sub>3</sub> - 6)シクロアルキル；(C<sub>3</sub> - 6)シクロアルキル-オキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-(C<sub>1</sub> - 4)アルキル；ジヒドロキシ-(C<sub>2</sub> - 4)アルキル；ヒドロキシ-(C<sub>2</sub> - 4)アルコキシ；(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ-(C<sub>2</sub> - 4)アルコキシ；-X<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>；-S-RS<sup>2</sup>；から独立に選択され；

上記の基及び置換基は態様1)に定義した通りである；

フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表すか；

ー又は、Ar<sup>1</sup>は、態様1)に定義する8～10員の二環式ヘテロアリールを表し；当該8～10員の二環式ヘテロアリールは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub> - 4)アルキル；(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ；(C<sub>1</sub> - 3)フルオロアルキル；(C<sub>1</sub> - 3)フルオロアルコキシ；ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ又は-(C<sub>0</sub> - 3)アルキレン-COOR<sup>2</sup>(R<sup>2</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub> - 4)アルキルを表す。)から独立に選択され；

ー又は、Ar<sup>1</sup>は、態様1)に定義する構造(Ar-III)の基を表す。

【0034】

2) 第2の態様は、 $R^3$ が水素を表す、態様1)に従う化合物に関する。

【0035】

3) 別の態様は、 $R^3$ がメチルを表す、態様1)に従う化合物に関する。

【0036】

4) 別の態様は、 $R^4a$ 及び $R^4b$ がいずれも水素を表す、態様1)～3)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0037】

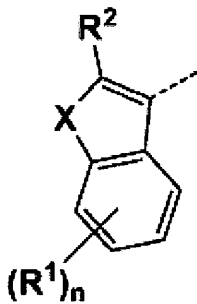
5) 別の態様は、 $R^5a$ 及び $R^5b$ がいずれも水素を表す、態様1)～4)のいずれか1つに従う化合物に関する。式(I)の具体的な化合物は、 $R^4a$ 及び $R^4b$ がいずれも水素を表し；かつ、 $R^5a$ 及び $R^5b$ がいずれも水素を表す化合物である。

【0038】

6) 別の態様は、フラグメント

【0039】

【化6】



について定義する、下記の態様8)及び15)～25)に従う特徴を、必要な変更を加えて適用する、態様1)～5)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0040】

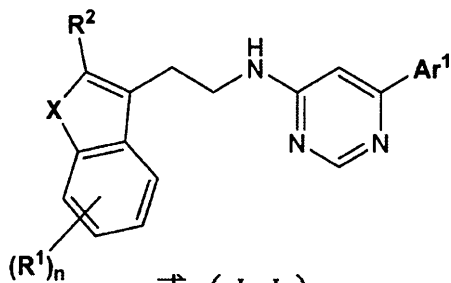
7) 別の態様は、置換基 $Ar^1$ について定義する、下記の態様8)～14)に従う特徴を、必要な変更を加えて適用する、態様1)～6)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0041】

8) 本発明の第2の側面は、式(II)の化合物に関する：

【0042】

【化7】



式(II)

式中、

フラグメント

【0043】

10

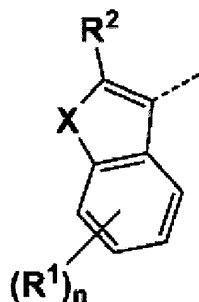
20

30

40

50

## 【化 8】



10

は；

R<sup>2</sup>により置換され、R<sup>2</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>–4)アルキル（特に、メチル、エチル）、ハロゲン（特に、クロロ、ブromo）又はシアノを表し；

任意で、(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>により置換され；(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>は、1、2又は3個の任意の置換基を表し（すなわち、当該フラグメントは、R<sup>2</sup>に加えて、未置換であるか、又は、1、2若しくは3個のR<sup>1</sup>により置換され）、当該置換基R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>–3)アルキル（特にメチル）、(C<sub>1</sub>–3)アルコキシ（特に、メトキシ）、ハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）、(C<sub>1</sub>–3)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）、(C<sub>1</sub>–3)フルオロアルコキシ（特に、トリフルオロメトキシ）又はシアノから独立に選択され（いかなる疑義をも避けるために：置換基(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>は、先に定義した置換基R<sup>2</sup>とは別の置換基である。）；

20

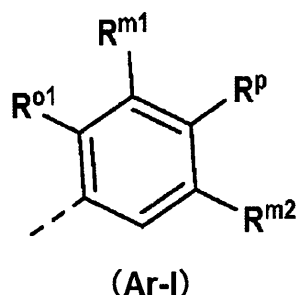
Xは、S又はOを表し；

Ar<sup>1</sup>は、

— 構造(Ar-I)のフェニル基を表すか：

【0044】

## 【化 9】



30

(式中、

R<sup>p</sup>は、

— 環酸素原子を有する(C<sub>4</sub>–6)シクロアルキルであって、未置換であるか、又は、1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する(C<sub>4</sub>–6)シクロアルキル（特に3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル）；

40

— ヒドロキシ；

— —X<sup>1</sup>—CO—R<sup>o1</sup>

(— X<sup>1</sup>は、直接結合、(C<sub>1</sub>–3)アルキレン（特に、—CH<sub>2</sub>—、—CH(CH<sub>3</sub>)—、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—)、—O—(C<sub>1</sub>–3)アルキレン—\*（特に、—O—CH<sub>2</sub>—\*、—O—CH(CH<sub>3</sub>)—\*、—O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—\*、—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—\*）、—NH—(C<sub>1</sub>–3)アルキレン—\*（特に、—NH—CH<sub>2</sub>—\*、—NH—CH(CH<sub>3</sub>)—\*）、—S—CH<sub>2</sub>—\*、—CF<sub>2</sub>—、—CH=CH—、—CH≡CH—、—NH—CO—\*、—CO—又は(C<sub>3</sub>–5)シクロアルキレンを表し（アスタリスクは—CO—R<sup>o1</sup>基に結合する結合を示す。）；

50

-- RO<sup>1</sup>は、  
 --- OH；  
 --- O- (C<sub>1-4</sub>) アルキル (特に、エトキシ、メトキシ)；  
 --- NH-SO<sub>2</sub>-RS<sup>3</sup> (RS<sup>3</sup>は、(C<sub>1-4</sub>) アルキル、(C<sub>3-6</sub>) シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3-6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3-6</sub>) シクロアルキル- (C<sub>1-3</sub>) アルキレンであって、(C<sub>3-6</sub>) シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3-6</sub>) シクロアルキル- (C<sub>1-3</sub>) アルキレン、(C<sub>1-3</sub>) フルオロアルキル又は-NH<sub>2</sub>を表す。)；  
 --- O-CH<sub>2</sub>-CO-RO<sup>4</sup> (RO<sup>4</sup>は、ヒドロキシ又は(C<sub>1-4</sub>) アルコキシ又は-N[(C<sub>1-4</sub>) アルキル]<sub>2</sub>を表す。)；  
 --- O-CH<sub>2</sub>-O-CO-RO<sup>5</sup> (RO<sup>5</sup>は、(C<sub>1-4</sub>) アルキル又は(C<sub>1-4</sub>) アルコキシを表す。)；  
 --- O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>) アルキル]<sub>2</sub> (特に-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)；又は、  
 --- (5-メチル-2-オキソ-[1, 3] ジオキソール-4-イル)-メチルオキシ-；  
 を表す。)；

10

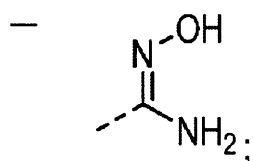
[特に、そのような基-X<sup>1</sup>-CO-RO<sup>1</sup>は、-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-プロピル、(5-メチル-2-オキソ-[1, 3] ジオキソール-4-イル)-メチル-O-CO-、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CF<sub>2</sub>-COOH、-NH-CO-COOH、-CO-COOH、1-カルボキシーシクロプロパン-1-イルを表す。]；

20

30

【0045】

【化10】



- 2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブタ-1-エニル；  
 - ヒドロキシ-(C<sub>1-4</sub>) アルキル (特に、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシーエチル)；  
 - ヒドロキシ-(C<sub>2-4</sub>) アルコキシ (特に2-ヒドロキシーエトキシ)；  
 - -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NRN<sup>3</sup>RN<sup>4</sup> (rは、整数の0又は1を表し；RN<sup>3</sup>及びRN<sup>4</sup>は、独立に、水素、(C<sub>1-4</sub>) アルキル、ヒドロキシ-(C<sub>2-4</sub>) アルキル、(C<sub>1-3</sub>) アルコキシ-(C<sub>2-4</sub>) アルキル又はヒドロキシを表す。) (好ましくは、RN<sup>3</sup>及びRN<sup>4</sup>の少なくとも1つは水素を表し；そのような基-CO-NRN<sup>3</sup>RN<sup>4</sup>の具体的な例は、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、-CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>又は-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-イソプロピル又は-CO-NH-OHである。)；

40

50

—  $\text{NRN1RN2}$  ( $\text{RN1}$ は、独立に、水素又は  $(\text{C1}-4)$  アルキルを表し、 $\text{RN2}$ は、独立に、 $-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{CO}-$  ( $\text{C1}-3$ ) アルキル又は  $-\text{CO}-$  ( $\text{C1}-3$ ) アルキレン- $\text{OH}$ を表す。) ; (特に、そのような基  $-(\text{CH}_2)_m\text{NRN1RN2}$ は、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ 又は  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ を表す。) ;

—  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NRN5RN6}$  ( $\text{RN5}$ 及び $\text{RN6}$ は、独立に、水素又は  $(\text{C1}-4)$  アルキルを表す。) (好ましくは、 $\text{RN5}$ 及び $\text{RN6}$ の少なくとも1つは水素を表し ; そのような基  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NRN5RN6}$ の具体的な例は、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ である。) ;

—  $-\text{SO}_2-\text{RS1}$  ( $\text{RS1}$ は、 $(\text{C1}-4)$  アルキル (特にメチル) 又は  $-\text{NRN7RN8}$  ( $\text{RN7}$ 及び $\text{RN8}$ は、独立に、水素又は  $(\text{C1}-3)$  アルキルを表す。)を表す。) (好ましくは、 $\text{RN7}$ 及び $\text{RN8}$ の少なくとも1つは水素を表し ; そのような基  $-\text{SO}_2-\text{RS1}$ の具体的な例は、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ である。) ;

—  $-(\text{CH}_2)_q\text{HET}^1$  ( $q$ は整数の0、1又は2を表し (特に $q$ は0であり、すなわち $\text{HET}^1$ は直接結合により $\text{Ar}^1$ に結合する。) ;  $\text{HET}^1$ は、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル (その互変異性型である5-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。)、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル (その互変異性型である3-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルを包含する。)又は5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル (その互変異性型である5-メルカプト-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。)を表す。) ;

—  $-(\text{CH}_2)_p\text{HET}$  ( $p$ は整数の0又は1を表し (特に $p$ は0であり、すなわち $\text{HET}$ は直接結合により $\text{Ar}^1$ に結合する。) ;  $\text{HET}$ は、5員のヘテロアリアル (特に、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリル)を表し、当該5員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、 $(\text{C1}-4)$  アルキル (特にメチル)、 $(\text{C1}-4)$  アルコキシ (特にメトキシ)、 $-\text{COOH}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $(\text{C1}-3)$  アルキル (特にヒドロキシメチル)、1個の環酸素原子を任意に有する  $(\text{C3}-5)$  シクロアルキル (特に、シクロプロピル、オキセタン-3-イル) 又は  $-\text{NRN9RN10}$  ( $\text{RN9}$ 及び $\text{RN10}$ は、独立に、水素、 $(\text{C1}-3)$  アルキル (特にメチル) 又はヒドロキシ- $(\text{C2}-4)$  アルキル (特に2-ヒドロキシ-エチル)を表す。)から独立に選択される。) ; (特に、そのような基  $-(\text{CH}_2)_p\text{HET}$ は、1H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-[1,3,4]オキサジアゾール-4-イル、3-アミノ-イソオキサゾール-5-イル、2-アミノ-オキサゾール-5-イル、5-アミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル、5-メトキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-[ (2-ヒドロキシ-エチル) ]-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-ヒドロキシメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-(オキセタン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、1H-イミダゾール-4-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルである。) ;

を表し ;

$\text{Rm1}$ は、

— 水素 ;

—  $(\text{C1}-6)$  アルキル (特に、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) ;

10

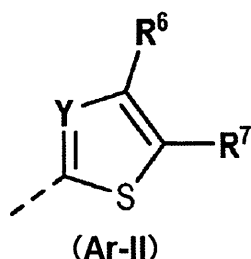
20

30

40

50

- － (C<sub>1</sub>－4) アルコキシ (特に、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) ；
  - － (C<sub>1</sub>－3) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ；
  - － (C<sub>1</sub>－3) フルオロアルコキシ (特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2－トリフルオロエトキシ) ；
  - － ハロゲン (特に、フルオロ又はクロロ) ；
  - － (C<sub>3</sub>－6) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ；
  - － (C<sub>3</sub>－6) シクロアルキル－オキシ (特に、シクロプロピル－オキシ、シクロブチル－オキシ、シクロペンチル－オキシ) ；
  - － ヒドロキシ ；
  - － ヒドロキシー (C<sub>2</sub>－4) アルコキシ (特に2－ヒドロキシーエトキシ) ；
  - －  $-X^2-NR^1N^2$  ( $X^2$  は直接結合を表すか；又は、 $X^2$  は  $-O-CH_2-CH_2-$  (アスタリスクは  $-NR^1N^2$  基に結合する結合を示す。) を表し、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立に、水素、(C<sub>1</sub>－4) アルキル (特にメチル) 又は (C<sub>3</sub>－6) シクロアルキル (特にシクロプロピル) を表す。) ； (特に、そのような基  $-X^2-NR^1N^2$  は、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ；又は2－(ジメチルアミノ)－エトキシを表す。) ；
  - －  $-S-R^3$  ( $R^3$  は、(C<sub>1</sub>－4) アルキル (特に、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、イソブチル) 又は1個の環酸素原子を任意に有する (C<sub>3</sub>－6) シクロアルキル (特に、シクロブチル、オキセタン－3－イル) を表す。) ；
- を表し ；
- 副態様において、 $R^1$  はとりわけ水素ではなく ；
- $R^2$  は、水素、メチル、フルオロ又はクロロを表し ；
- $R^3$  は水素を表すか；又は、 $R^2$  が水素を表す場合には、 $R^3$  は、水素又はフルオロを表す。) ；
- 又は、 $Ar^1$  は、構造 (Ar－II) の5員のヘテロアリアル基を表すか：
- 【0046】
- 【化11】



- (式中、
- Y は C<sup>8</sup> ( $R^8$  は特に水素又はハロゲン (とりわけフルオロ、クロロ) を表す。) を表すか；又は、Y は N を表し ；
- $R^7$  は、
- － 環酸素原子を有する (C<sub>4</sub>－6) シクロアルキルであって、未置換であるか、又は、1個のヒドロキシにより置換された、環酸素原子を有する (C<sub>4</sub>－6) シクロアルキル (特に3－ヒドロキシーオキセタン－3－イル) ；
  - －  $-X^1-CO-R^4$
- ( $-X^1$  は、直接結合、(C<sub>1</sub>－3) アルキレン (特に、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ )、 $-O-(C_1-3)$  アルキレン－\* (特に、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ )、 $-NH-(C_1-3)$  アルキレン－\* (特に、 $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CH(CH_3)-$ )、 $-S-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=CH$

一、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-*$ 、 $-\text{CO}-$ 又は $(\text{C}3-5)$ シクロアルキレンを表し（アスタリスクは $-\text{CO}-\text{RO}1$ 基に結合する結合を示す。）；

――  $\text{RO}1$ は、

――  $-\text{OH}$ ；

――  $-\text{O}-$  ( $\text{C}1-4$ ) アルキル（特に、エトキシ、メトキシ）；

――  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{RS}3$  ( $\text{RS}3$ は、 $(\text{C}1-4)$  アルキル、 $(\text{C}3-6)$  シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、 $(\text{C}3-6)$  シクロアルキル、 $(\text{C}3-6)$  シクロアルキル- $(\text{C}1-3)$  アルキレンであって、 $(\text{C}3-6)$  シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、 $(\text{C}3-6)$  シクロアルキル- $(\text{C}1-3)$  アルキレン、 $(\text{C}1-3)$  フルオロアルキル又は $-\text{NH}_2$ を表す。)；

――  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{RO}4$  ( $\text{RO}4$ は、ヒドロキシ又は $(\text{C}1-4)$  アルコキシ又は $-\text{N}[(\text{C}1-4)$  アルキル] $_2$ を表す。)；

――  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{RO}5$  ( $\text{RO}5$ は、 $(\text{C}1-4)$  アルキル又は $(\text{C}1-4)$  アルコキシを表す。)；又は、

――  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}1-4)$  アルキル] $_2$ （特に $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ）；

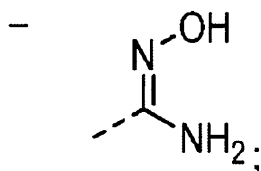
―― (5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イル)-メチルオキシー；

を表す。)；

〔特に、そのような基 $-\text{X}1-\text{CO}-\text{RO}1$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ -プロピル、(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イル)-メチル- $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CF}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{COOH}$ 、1-カルボキシーシクロプロパン-1-イルを表す。〕；

【0047】

【化12】



一 2-ヒドロキシ-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エニル；

一 ヒドロキシ- $(\text{C}1-4)$  アルキル（特に、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシーエチル）；

一 ヒドロキシ- $(\text{C}2-4)$  アルコキシ（特に2-ヒドロキシーエトキシ）；

一  $(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$  ( $r$ は、整数の0又は1を表し； $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、独立に、水素、 $(\text{C}1-4)$  アルキル、ヒドロキシ- $(\text{C}2-4)$  アルキル、 $(\text{C}1-3)$  アルコキシ- $(\text{C}2-4)$  アルキル又はヒドロキシを表す。)（好ましくは、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ の少なくとも1つは水素を表し；そのような基 $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$ の具体的な例は、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-$

$\text{OCH}_3$  又は  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ イソプロピル又は  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$  である。) ;  
 -  $-\text{NRN}^1\text{RN}^2$  ( $\text{RN}^1$  は、独立に、水素又は  $(\text{C}_{1-4})$  アルキルを表し、 $\text{RN}^2$  は、独立に、 $-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{CO}-$  ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキル又は  $-\text{CO}-$  ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキレン- $\text{OH}$  を表す。) ; (特に、そのような基  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NRN}^1\text{RN}^2$  は、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$  又は  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  を表す。) ;  
 -  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NRN}^5\text{RN}^6$  ( $\text{RN}^5$  及び  $\text{RN}^6$  は、独立に、水素又は  $(\text{C}_{1-4})$  アルキルを表す。) (好ましくは、 $\text{RN}^5$  及び  $\text{RN}^6$  の少なくとも1つは水素を表し ; そのような基  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NRN}^5\text{RN}^6$  の具体的な例は、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$  である。) ;  
 -  $-\text{SO}_2-\text{RS}^1$  ( $\text{RS}^1$  は、 $(\text{C}_{1-4})$  アルキル (特にメチル) 又は  $-\text{NRN}^7\text{RN}^8$  ( $\text{RN}^7$  及び  $\text{RN}^8$  は、独立に、水素又は  $(\text{C}_{1-3})$  アルキルを表す。) を表す。) (好ましくは、 $\text{RN}^7$  及び  $\text{RN}^8$  の少なくとも1つは水素を表し ; そのような基  $-\text{SO}_2-\text{RS}^1$  の具体的な例は、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$  である。) ;  
 -  $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$  ( $q$  は整数の 0、1 又は 2 を表し (特に  $q$  は 0 であり、すなわち  $\text{HET}^1$  は直接結合により  $\text{Ar}^1$  に結合する。) ;  $\text{HET}^1$  は、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル (その互変異性型である 5-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。)、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル (その互変異性型である 3-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルを包含する。) 又は 5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル (その互変異性型である 5-メルカプト-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。) を表す。) ;  
 -  $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$  ( $p$  は整数の 0 又は 1 を表し (特に  $p$  は 0 であり、すなわち  $\text{HET}$  は直接結合により  $\text{Ar}^1$  に結合する。) ;  $\text{HET}$  は、5員のヘテロアリアル (特に、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリル) を表し、当該5員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、 $(\text{C}_{1-4})$  アルキル (特にメチル)、 $(\text{C}_{1-4})$  アルコキシ (特にメトキシ)、 $-\text{COOH}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $(\text{C}_{1-3})$  アルキル (特にヒドロキシメチル)、1個の環酸素原子を任意に有する  $(\text{C}_{3-5})$  シクロアルキル (特に、シクロプロピル、オキセタン-3-イル) 又は  $-\text{NRN}^9\text{RN}^{10}$  ( $\text{RN}^9$  及び  $\text{RN}^{10}$  は、独立に、水素、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル (特にメチル) 又はヒドロキシ- $(\text{C}_{2-4})$  アルキル (特に2-ヒドロキシ-エチル) を表す。) から独立に選択される。) ; (特に、そのような基  $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$  は、1H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-[1,3,4]オキサジアゾール-4-イル、3-アミノ-イソオキサゾール-5-イル、2-アミノ-オキサゾール-5-イル、5-アミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル、5-メトキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-[(2-ヒドロキシ-エチル)]-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-ヒドロキシメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、5-(オキセタン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、1H-イミダゾール-4-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルである。) ;  
 を表し ;  
 $\text{R}^6$  は、  
 -  $(\text{C}_{1-6})$  アルキル (特に、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -

10

20

30

40

50

ブチル、イソブチル) ;

— (C<sub>1</sub>—4) アルコキシ (特に、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) ;

— (C<sub>1</sub>—3) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

— (C<sub>1</sub>—3) フルオロアルコキシ (特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ;

— ハロゲン (特に、フルオロ又はクロロ) ;

— ヒドロキシ ;

— (C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ;

— (C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル-オキシ (特に、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、シクロペンチル-オキシ) ;

— ヒドロキシー (C<sub>2</sub>—4) アルコキシ (特に2-ヒドロキシーエトキシ) ;

— —X<sup>2</sup>—NRN<sup>1</sup>RN<sup>2</sup> (X<sup>2</sup>は直接結合を表すか; 又は、X<sup>2</sup>は、—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—\* (アスタリスクは—NRN<sup>1</sup>RN<sup>2</sup>基に結合する結合を示す。)を表し、RN<sup>1</sup>及びRN<sup>2</sup>は、独立に、水素、(C<sub>1</sub>—4) アルキル又は(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキルを表す。) ; (特に、そのような基—X<sup>2</sup>—NRN<sup>1</sup>RN<sup>2</sup>は、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ; 又は2-(ジメチルアミノ)-エトキシを表す。) ;

— —S—RS<sup>2</sup> (RS<sup>2</sup>は、(C<sub>1</sub>—4) アルキル (特に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル) 又は1個の環酸素原子を任意に有する(C<sub>3</sub>—6) シクロアルキル (特に、シクロブチル、オキセタン-3-イル) を表す。) ;

を表す。) ;

又は、Ar<sup>1</sup>は、8~10員の二環式ヘテロアリール (特に9又は10員の二環式ヘテロアリール; とりわけ、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、イソキノリニル又はキノリニル) を表し; 当該8~10員の二環式ヘテロアリールは、独立に、1個の—(C<sub>0</sub>—3) アルキレン—COOR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub>—4) アルキル (特にメチル) を表す (特に、そのような基—(C<sub>0</sub>—3) アルキレン—COOR<sup>2</sup>は—COOHである。)) により置換され; (特に、そのような8~10員の二環式ヘテロアリールは、3-カルボキシ-1H-インドール-6-イル、4-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-ベンゾフラン-2-イル、3-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル、2-カルボキシ-ベンゾフラン-5-イル又は2-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イルである。) ;

又は、Ar<sup>1</sup>は、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イル、1-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-6-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イル及び1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルから選択される、構造(Ar-III)の基

[0048]

10

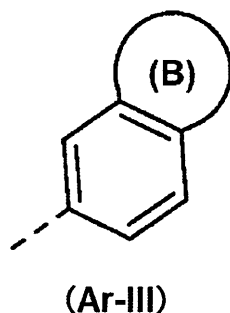
20

30

40

50

## 【化 13】



10

を表す。

## 【0049】

式(I)／式(II)の化合物は、1又は2以上の不斉炭素原子などの、1又は2以上のキラル又は不斉中心を有してもよく、(R)並びに(S)配置で存在してもよい。式(I)／式(II)の化合物はさらに、1又は2以上の二重結合を有する化合物を包含してもよく、Z並びにE配置で存在してもよく、及び／又は、環系に置換基を有する化合物を包含してもよく、相互に相対的にシス(cis)並びにトランス(trans)配置で存在してもよい。従って、式(I)／式(II)の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

20

## 【0050】

特定の化合物(又は包括的構造)が(R)－又は(S)－エナンチオマーとして記載される場合、そのような記載は、富化された、特に本質的に純粋な、エナンチオマーの形態の各化合物(又は包括的構造)を意味するものと解される。同様に、ある化合物の特定の不斉中心が(R)－又は(S)－配置にある、又は、特定の相対配置にあると記載される場合、そのような記載は、上記不斉中心の各配置に関し、富化された、特に本質的に純粋な形態の上記化合物を意味するものと解される。同様に、シス又はトランスの記載は、富化された、特に本質的に純粋な形態の各相対配置を有する各立体異性体を意味するものと解される。同様に、特定の化合物(又は包括的構造)がZ又はE立体異性体として記載される場合(又は、ある化合物中の特定の二重結合がZ又はE配置として記載される場合)、そのような記載は、富化された、特に本質的に純粋な立体異性体形態の各化合物(又は包括的構造)(又は、二重結合の各配置に関して、富化された、特に本質的に純粋な形態の化合物)を意味するものと解される。

30

## 【0051】

「富化(enriched)」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体／それぞれ他の立体異性体の全体に対して、少なくとも70:30、特に少なくとも90:10の比率で(すなわち、少なくとも70重量%、特に少なくとも90重量%の純度で)で存在することを意味するものと解される。

40

## 【0052】

「本質的に純粋な」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体／それぞれ他の立体異性体の全体に対して、少なくとも95重量パーセント、特に、少なくとも99重量パーセントの純度で存在すること意味するものと解される。

## 【0053】

本発明はまた、同位体標識された、特に<sup>2</sup>H(デューテリウム)標識された、態様1)～34)に従う式(I)／式(II)の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式(I

50

）／式（ⅠⅠ）の化合物と同一である。同位体標識された、特に $^2\text{H}$ （デューテリウム）標識された式（Ⅰ）／式（ⅠⅠ）の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 $^2\text{H}$ （デューテリウム）に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、*in vivo*での半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式（Ⅰ）／式（ⅠⅠ）の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式（Ⅰ）／式（ⅠⅠ）の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式（Ⅰ）／式（ⅠⅠ）の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してよい。

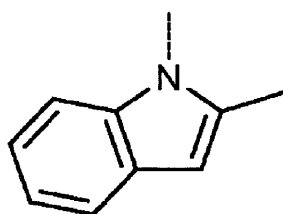
10

【0054】

本出願において、点線で描かれる結合は、記載された基の結合点を示す。例えば、下記の基

【0055】

【化14】



20

は、2-メチル-1H-インドール-1-イル基である。

【0056】

場合によっては、式（Ⅰ）／式（ⅠⅠ）の化合物は互変異性型を含むかもしれない。そのような互変異性型は本発明の範囲に含まれる。互変異性型が特定の残基に存在し、かつ、そのような残基の1つの形態のみが開示され又は定義されている場合、他の互変異性型はそのような開示された残基に包含されるものと解される。例えば、基、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルは、その互変異性型である2-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル及び2-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルをも包含するものと解される。同様に、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル（あるいは5-オキソ-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルと呼称される。）は、その互変異性型である5-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含し、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル（あるいは3-オキソ-2H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルと呼称される。）は、その互変異性型である3-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルを包含する。

30

【0057】

化合物、塩、医薬組成物、疾患等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩等をも意味することが意図されている。

40

【0058】

態様1)～34)に従う式（Ⅰ）／式（ⅠⅠ）の化合物に対するいかなる言及も、状況に応じて、そのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）をも指すものと解される。

【0059】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び／又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び／又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」、P.

50

Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; 及び「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」、Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012を参照されたい。

【0060】

ここに記載される定義は、態様1)～25)のいずれか1つに定義されるような式(I)／式(II)の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて必要な変更を加えて適用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して(及びそれらと共に)定義し置き換えるものであってよい。基 $Ar^1$ 又はその置換基がさらに定義される場合は常に、そのような定義は、基( $Ar-I$ )、( $Ar-II$ )及び( $Ar-III$ )並びにそれらの各置換基にも必要な変更を加えて適用されることが意図されている。

【0061】

置換基が任意であると記載されている場合は常に、そのような置換基は存在しなくてもよく(すなわち、各残基は、そのような任意の置換基に関して未置換である。)、その場合、(例えば、芳香族環における、遊離価を有する環炭素原子及び／又は環窒素原子等の、そのような任意の置換基が結合し得る)遊離価を有するすべての部位は状況に応じて水素により置換されているものと理解される。同様に、「任意に(で)」という用語が、(環)ヘテロ原子と関連して使用されている場合、この用語は、各任意のヘテロ原子等が存在しないか(すなわち、ある基が、あるヘテロ原子を有さず／炭素環等であるか)、又は、各任意のヘテロ原子等が明示的に定義するように存在することを意味する。

【0062】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、特に、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0063】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～6個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。「( $C_{x-y}$ )アルキル」( $x$ 及び $y$ は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルキル基を意味する。例えば、( $C_{1-6}$ )アルキル基は、1～6個の炭素原子を含む。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert.-ブチル、3-メチル-ブチル、2,2-ジメチル-プロピル及び3,3-ジメチル-ブチルである。いかなる疑義をも避けるために、ある基が、例えばプロピル又はブチルであると記載される場合には、それぞれn-プロピル又はn-ブチルであることを意味する。好ましくはメチル及びエチルである。最も好ましくはメチルである。フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアルである $Ar^1$ の置換基に対しては、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、1-メチル-プロパン-1-イル、tert.-ブチル、3-メチル-ブチルが好ましい。

【0064】

「-( $C_{x-y}$ )-アルキレン-」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有し、2か所で結合した(bivalently bound)、前記部分で定義したアルキル基を意味する。好ましくは、-( $C_{1-y}$ )-アルキレン基の結合点は、1,1-ジイル、1,2-ジイル又は1,3-ジイル配置である。( $C_{0-y}$ )アルキレン基が別の置換基と組み合わせて使用される場合には、この用語は、当該置換基が( $C_{1-y}$ )アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合するか、又は、分子の残りの部分に直接結合する(すなわち、( $C_0$ )アルキレン基は、当該置換基を分子の残りの部分に結合させる直接結合を表す。)ことを意味する。明示的に別段の記載がない限り、アルキレン基- $C_2H_4$ -は- $CH_2-CH_2-$ を意味する。リンカー $X^1$ としての、( $C_{1-3}$ )アルキレン基の例は、- $CH_2-$ 、- $CH(CH_3)-$

3)  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、特に、 $-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。置換基、 $-(\text{C}_0-3)$ アルキレン $-\text{COOR}^2$ 及び $(\text{C}_0-3)$ アルキレン $-\text{COOR}^3$ において使用される $(\text{C}_0-3)$ アルキレン基の例は、それぞれ $(\text{C}_0)$ アルキレン及びメチレンである。

#### 【0065】

「アルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、アルキル基が前記部分で定義した通りであるアルキル $-\text{O}-$ 基を意味する。「 $(\text{C}_x-y)$ アルコキシ」( $x$ 及び $y$ は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。例えば、 $(\text{C}_1-4)$ アルコキシ基は、「 $(\text{C}_1-4)$ アルキル」という用語が前記の意味を有する、式 $(\text{C}_1-4)$ アルキル $-\text{O}-$ の基を意味する。アルコキシ基の例は、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、*sec.*-ブトキシ及び*tert.*-ブトキシである。好ましくはエトキシであり、特にメトキシである。フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールである $\text{Ar}^1$ の置換基に対しては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシが好ましい。

#### 【0066】

「フルオロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1~3個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「 $(\text{C}_x-y)$ フルオロアルキル」( $x$ 及び $y$ は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したフルオロアルキル基を意味する。例えば、 $(\text{C}_1-3)$ フルオロアルキル基は、1~3個の炭素原子を有し、1~7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルキル基の代表的な例としては、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチル等の $(\text{C}_1)$ フルオロアルキル基である。「ヒドロキシにより任意に置換された $(\text{C}_1-3)$ フルオロアルキル」の例は、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシーエチルである。

#### 【0067】

「フルオロアルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1~3個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。

「 $(\text{C}_x-y)$ フルオロアルコキシ」( $x$ 及び $y$ は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したフルオロアルコキシ基を意味する。例えば、 $(\text{C}_1-3)$ フルオロアルコキシ基は、1~3個の炭素原子を有し、1~7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルコキシ基の代表的な例としては、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。好ましくは、トリフルオロメトキシ又はジフルオロメトキシ等の $(\text{C}_1)$ フルオロアルコキシ基並びに2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

#### 【0068】

「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、3から6個の炭素原子を有する単環式の飽和炭化水素環を意味する。「 $(\text{C}_x-y)$ シクロアルキル」( $x$ 及び $y$ はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したシクロアルキル基を意味する。例えば、 $(\text{C}_3-6)$ シクロアルキル基は、3~6個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。好ましくはシクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルであり、特にシクロプロピルである。1個の環酸素原子を有するシクロアルキル基の例は、特にオキセタニルである。1個のアミノにより任意に置換された $(\text{C}_3-6)$ シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、1-アミノシクロプロピルである。1個の $-\text{COOH}$ により置換された $(\text{C}$

10

20

30

40

50

3-6) シクロアルキル基の例は、1-カルボキシーシクロプロピル、1-カルボキシーシクロペンチルである。

【0069】

「 $(C_{x-y})$ シクロアルキレン」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、 $x \sim y$  個の炭素原子を有し、2か所で結合した、前記部分で定義したシクロアルキル基を意味する。好ましくは、2か所で結合したシクロアルキル基の結合点は、1, 1-ジイル又は1, 2-ジイル配置である。例は、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル及びシクロペンタン-1, 1-ジイルであり；好ましくはシクロプロパン-1, 1-ジイルである。

【0070】

(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル-オキシの例は、シクロブチル-オキシ及びシクロペンチル-オキシである。

【0071】

基-X<sup>1</sup>-CO-RO<sup>1</sup> (RO<sup>1</sup>は-O-CH<sub>2</sub>-CO-RO<sup>4</sup>を表し、RO<sup>4</sup>は-N[(C<sub>1-4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>を表すか；又は、RO<sup>1</sup>は-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>を表す。) 中で使用されるアルキル化アミノ基-N[(C<sub>1-4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>は、2つの各(C<sub>1-4</sub>)アルキル基が独立に選択されるような基である。そのようなアミノ基-N[(C<sub>1-4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>の好ましい例は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0072】

「ヘテロサイクル」という用語は、明示的により広い又はより狭い定義がされない限り、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される1又は2個の(特に1個の)環ヘテロ原子(特に、1個の窒素原子、2個の窒素原子、1個の窒素原子及び1個の酸素原子、又は1個の窒素原子及び1個の硫黄原子)を有する、飽和単環式炭化水素環を意味する。「 $(C_{x-y})$ ヘテロサイクル」という用語は、 $x \sim y$  個の環原子を有するそのようなヘテロサイクルを意味する。ヘテロサイクルは、未置換であるか、又は明示的に定義するように置換される。

【0073】

(Ar-III) に対して使用される、「フェニル基に縮合した非芳香族5又は6員環であって、環(B)が、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を有する、非芳香族5又は6員環」からなる基は、前記部分で定義した(C<sub>5-6</sub>)ヘテロサイクルに縮合したフェニル基を意味する。例は、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソオキサゾリル、2, 3-ジヒドロイソインドリル、3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロフタラジン-6-イルである。上記の基は、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、オキソ、(C<sub>1-6</sub>)アルキル及び-(C<sub>0-3</sub>)アルキレン-COOR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は、水素又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル(特にメチル)を表す。) から独立に選択され；特に、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル又は-COOHから独立に選択され；上記置換基は、縮合した5又は6員の非芳香族環に結合する。オキソ置換基は、好ましくは、環窒素原子に対してアルファ位の環炭素原子に結合する。そのような基の好ましい例は、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル；並びに、オキソ置換ヘテロシクリル基である、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、3-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソオキサゾリル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロインドリル、1-オキソ-2, 3-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ-イソインドリル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾリル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリニル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリニル、1, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-フタラジニルであり；上記の基は、(C<sub>1</sub>-6) アルキル及び-(C<sub>0</sub>-3) アルキレン-C<sub>0</sub>O<sub>0</sub>R<sub>0</sub>O<sub>3</sub> (R<sub>0</sub>O<sub>3</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub>-3) アルキル (特にメチル) を表す。) から独立に選択される1個の(さらなる)置換基を任意に担持する。具体的な例は、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イル、1-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-6-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イル又は1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルである。

#### 【0074】

疑義を避けるために、例えば2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル基等の非芳香族性が支配的と考えられる、互変異性型を有する特定の基は、たとえそれらの対応する互変異性型(2-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル)が8~10員の二環式ヘテロアリール基とも考えられるとしても、本明細書において、部分的に芳香族性の縮合した8~10員の二環式ヘテロシクリル基と定義される。

#### 【0075】

「アリール」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、フェニル又はナフチル、特にフェニルを意味する。上記のアリール基は、未置換であるか、又は明示的に定義するように置換される。

#### 【0076】

フェニルを表す置換基Ar<sup>1</sup>の例は、特に、分子の残りの部分の結合点に対してパラ位において、少なくとも1個の置換基により置換されるものである。加えて、フェニルを表すそのような基Ar<sup>1</sup>は、特に、分子の残りの部分の結合点に対して一方又は両方のメタ位に1又は2個のさらなる置換基を担持してもよい。そのようなフェニル基の各置換基は、明示的に定義される通りである。

#### 【0077】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される、1個から最大で4個までのヘテロ原子を有する、5~10員の単環式又は二環式の芳香族環を意味する。そのようなヘテロアリール基の例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等の5員のヘテロアリール基；ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の6員のヘテロアリール基；及び、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピラジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル及びイミダゾチアゾリル等の8~10員の二環式ヘテロアリール基である。上記のヘテロアリール基は、未置換であるか、又は明示的に定義するように置換される。

#### 【0078】

「5又は6員のヘテロアリール」を表す置換基Ar<sup>1</sup>に対して、この用語は、特に、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル又はチオフェニル等の上記の5又は6員の基を意味する。特に、この用語は、特に、チアゾリル又

10

20

30

40

50

はチオフェニル；とりわけ、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル等の5員の基を意味する。好ましくはチオフェニル、特にチオフェン-2-イル；又はチアゾリル、とりわけチアゾール-2-イルである。上記の基は明示的に定義するように置換される。チオフェン-2-イル又はチアゾール-2-イルは、特に2個の置換基により置換され、一方の置換基は5位にあり、第2の置換基は4位にある（そして、チオフェン-2-イルに対しては、任意で3位にハロゲン置換基。）。

【0079】

「8～10員の二環式ヘテロアリール」を表す置換基  $Ar^1$  に対して、この用語は上記の8～10員のヘテロアリール基を意味する。特に、この用語は、とりわけ、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、ピロロピリジニル及びイミダゾピリジニル並びにベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル及びベンゾチアゾリル等の9又は10員のヘテロアリール基を意味する。上記の基は、未置換であるか、又は明示的に定義するように置換される。具体的な例は、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-4-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1-メチル-1H-インドール-5-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル、6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、2-メチル-ベンゾオキサゾール-5-イル、2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル、キノキサリン-6-イル、イソキノリン-7-イル、キノリン-6-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、2-カルボキシ-1H-インドール-5-イル、3-カルボキシ-1H-インドール-6-イル、4-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1H-インドール-4-イル、7-カルボキシ-1-メチル-1H-インドール-4-イル、5-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-ベンゾフラン-2-イル、3-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル、2-カルボキシ-ベンゾフラン-5-イル及び2-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イルである。好ましい例は、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インダゾール-5-イル、並びに、3-カルボキシ-1H-インドール-6-イル、4-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-ベンゾフラン-2-イル、3-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル、2-カルボキシ-ベンゾフラン-5-イル及び2-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル等の、1個の-(C<sub>0</sub>-3)アルキレン-COOR<sup>2</sup>により置換された8～10員の二環式ヘテロアリールである。加えて、さらなる例は、7-カルボキシ-ベンゾチオフェン-2-イルである。

【0080】

置換基「-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET (pは整数の0又は1を表し、HETは5又は6員のヘテロアリールを表す。)」に対して、そのような5又は6員のヘテロアリールは前記部分で定義した通りであり；特に5員の窒素含有ヘテロアリール、とりわけ、テトラゾリル又

10

20

30

40

50

はオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル又はトリアゾリル等である。上記の基は、未置換であるか、又は明示的に定義するように置換される。好ましくは、基 $-(CH_2)_p$ は存在せず（すなわち $p$ は整数の0を表す。）、基 $HET$ は $Ar^1$ に直接結合する。 $-(CH_2)_p-HET$ の具体的な例は、特に、 $-(CH_2)_0-HET$ 基である1H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-4-イルであり；さらなる例は、3-アミノ-イソオキサゾール-5-イル、2-アミノ-オキサゾール-5-イル、5-アミノ-〔1, 3, 4〕チアジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-〔1, 3, 4〕チアジアゾール-2-イル、5-メトキシ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル、5-アミノ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル、5-〔(2-ヒドロキシエチル)〕-アミノ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル、5-ヒドロキシメチル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル、5-(オキセタン-3-イル)-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル、1H-イミダゾール-4-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル及び2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル；並びに1H-ピラゾール-1-イル、1H-ピラゾール-3-イル、3-メチル-ピラゾール-1-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル、4-カルボキシ-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-2-イル、3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル、2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、1, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル、1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル、1, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル、2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル、2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-イル、5-メチル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル、3-メチル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-イル、5-メチル-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル、イソチアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、4-メチル-チアゾール-2-イル、2-メチル-チアゾール-4-イル、2-アミノ-5-メチル-チアゾール-4-イル、4, 5-ジメチル-チアゾール-2-イル、4-カルボキシ-チアゾール-2-イル、2-カルボキシ-チアゾール-4-イル、2-ヒドロキシ-チアゾール-4-イル、2-アミノ-2-オキソエチル)チアゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-5-イル、3-メチル-イソオキサゾール-5-イル、4-メチル-イソオキサゾール-5-イル、4-カルボキシ-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-オキサゾール-5-イル、2-(2-カルボキシエチル)-オキサゾール-5-イル、2-(2-カルボキシエチル)-4-メチル-オキサゾール-5-イル、4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル、1H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-1-イル、2-メチル-2H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、4-フルオロ-ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、5-フルオロ-ピリミジン-2-イル、5-メトキシ-ピリミジン-2-イル、4-メトキシ-ピリミジン-2-イル、6-メトキシ-ピリミジン-4-イル、6-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、6-メトキシ-ピラジン-2-イル、6-メトキシ-ピリダジン-3-イル、3H-イミダゾール-4-イル、3H-〔1, 2, 3〕トリアゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル及び4, 5-ジメチル-オキサゾール-2-イルである。疑義を避けるために、（例えば3-ヒドロキシ-イソオキサゾリル又は2-ヒドロキシ-〔1, 3, 4〕オキサジアゾリル基等の）芳香族性が支配的であると考えられる互変異性型を有する特定の基は、たとえそれらの対応する互変異性型（それぞれ、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-2H-イソオキサゾリル又は2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-3H-〔1, 3, 4〕オキサジアゾリル）が非芳香族基とも考えられるとしても、本明細書においてヘテロアリール基 $HET$ と定義される。同様に、置換基 $HET^1$ について定義するような、（5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル又は5-チオキソ

10

20

30

40

50

－４，５－ジヒドロ－〔１，２，４〕オキサジアゾール－３－イル等の）非芳香族性が支配的であると考えられる互変異性型を有する特定の基は、たとえそれらの対応する互変異性型（それぞれ、５－ヒドロキシー〔１，２，４〕オキサジアゾリル、５－メルカプト－〔１，２，４〕オキサジアゾリル）がヘテロアリアル基とも考えられるとしても、本明細書においては、ＨＥＴに対して定義する置換されたヘテロアリアル基の部分ではないものと定義される。上記対応する互変異性型は定義するそれぞれの範囲に含まれるものとする。

【００８１】

「シアノ」という用語は基－ＣＮを意味する。

【００８２】

「オキソ」という用語は、例えばカルボニル基－（ＣＯ）－又はスルフォニル基－（ＳＯ<sub>2</sub>）－中等の、好ましくは、鎖又は環炭素若しくは硫黄原子に結合する基＝Ｏを意味する。

【００８３】

フェニル又は５若しくは６員のヘテロアリアルであるＡｒ<sup>1</sup>の置換基に対して使用される「－Ｘ<sup>2</sup>－ＮＲ<sup>N1</sup>Ｒ<sup>N2</sup>」基の例は、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、アミノ－メチル、メチルアミノ－メチル、イソブチルアミノ－メチル、シクロプロピルアミノ－メチル、シクロブチルアミノ－メチル、（２－メトキシエチル）アミノ－メチル、（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミノ；又は、－ＮＨ－ＣＯ－Ｈ、－Ｎ（Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>5</sub>）－ＣＯ－Ｈ、－ＮＨ－ＣＯ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>5</sub>、－ＮＨ－ＣＯ－ＣＨ<sub>2</sub>－ＣＨ<sub>2</sub>－ＯＨ、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－ＣＨ<sub>3</sub>、－Ｎ（ＣＨ<sub>3</sub>）－ＣＯ－Ｏ－ＣＨ<sub>3</sub>；又は、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－ピロリジン－１－イル、１，１－ジオキソ－イソチアゾリジン－２－イル、モルフォリン－４－イル、アゼチジン－１－イル又はピペリジン－１－イル；及び２－（ジメチルアミノ）－エトキシである。

【００８４】

基Ａｒ<sup>1</sup>の置換基に対して使用される基「－ＮＨ－ＣＯ－ＮＲ<sup>N5</sup>Ｒ<sup>N6</sup>」の例は、ウレイド（－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ<sub>2</sub>）及び３－エチルウレイド（－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>5</sub>）である。

【００８５】

基Ａｒ<sup>1</sup>の置換基に対して使用される基「－（ＣＨ<sub>2</sub>）<sub>r</sub>－ＣＯ－ＮＲ<sup>N3</sup>Ｒ<sup>N4</sup>（ｒは、整数の０又は１である。）」の例は、好ましくは、ｒが整数の０を表し、Ｒ<sup>N3</sup>及びＲ<sup>N4</sup>の少なくとも１つが水素（又は、好ましさでは劣るがメチル基）を表す基である。そのような基－ＣＯ－ＮＲ<sup>N3</sup>Ｒ<sup>N4</sup>の具体的な例は、－ＣＯ－ＮＨ<sub>2</sub>、－ＣＯ－ＮＨ（ＣＨ<sub>3</sub>）、－ＣＯ－Ｎ（ＣＨ<sub>3</sub>）<sub>2</sub>、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>5</sub>）、－ＣＯ－ＮＨ－Ｏ－メチル、－ＣＯ－ＮＨ－Ｏ－エチル、－ＣＯ－ＮＨ－Ｏ－イソプロピル、－ＣＯ－ＮＨ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>4</sub>－ＯＨ、－ＣＯ－ＮＨ－Ｏ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>4</sub>－ＯＨ、－ＣＯ－ＮＨ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>4</sub>－ＯＣＨ<sub>3</sub>、－ＣＯ－ＮＨ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>4</sub>－Ｎ（ＣＨ<sub>3</sub>）<sub>2</sub>及び－ＣＯ－ＮＨ－Ｏ－ベンジルである。さらなる例は、－ＣＯ－ＮＨ－イソプロピル及び－ＣＯ－ＮＨ－ＯＨ、並びに－ＣＯ－Ｎ（ＣＨ<sub>3</sub>）<sub>2</sub>である。

【００８６】

基Ａｒ<sup>1</sup>の置換基に対して使用される基「－Ｘ<sup>1</sup>－ＣＯ－Ｒ<sup>O1</sup>」の例は、特に下記の基である：

- Ｘ<sup>1</sup>が直接結合を表し；Ｒ<sup>O1</sup>が－ＯＨを表す；（すなわち、－Ｘ<sup>1</sup>－ＣＯ－Ｒ<sup>O1</sup>は－ＣＯＯＨを表す。）；又は、
- Ｘ<sup>1</sup>が直接結合を表し；Ｒ<sup>O1</sup>が－Ｏ－（Ｃ<sub>1</sub>－４）アルキル（特に、エトキシ又はメトキシ）を表す；（すなわち、－Ｘ<sup>1</sup>－ＣＯ－Ｒ<sup>O1</sup>は－ＣＯ－（Ｃ<sub>1</sub>－４）アルコキシ（特に、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル）を表す。）；又は、
- Ｘ<sup>1</sup>が直接結合を表し；Ｒ<sup>O1</sup>が－ＮＨ－ＳＯ<sub>2</sub>－Ｒ<sup>S3</sup>を表し；Ｒ<sup>S3</sup>が、（Ｃ<sub>1</sub>－４）アルキル；環酸素原子を任意に有する（Ｃ<sub>3</sub>－６）シクロアルキル；（Ｃ<sub>3</sub>－６）シクロアルキル－（Ｃ<sub>1</sub>－３）アルキレンであって、当該（Ｃ<sub>3</sub>－６）シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する（Ｃ<sub>3</sub>－６）シクロアルキル－（Ｃ<sub>1</sub>－３）アルキレン；（Ｃ<sub>1</sub>－３）フルオロアルキル；フェニル；又は－ＮＨ<sub>2</sub>を表す；（すなわち、－Ｘ<sup>1</sup>－Ｃ

10

20

30

40

50

O-R<sup>01</sup>は-CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup> (R<sup>S3</sup>は上記の基；特に、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、アミノを表す。)を表し；特に、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-エチル又は-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>を表す。)；又は、

d) X<sup>1</sup>が、(C<sub>1</sub>-3)アルキレン(特に、-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1</sub>-3)アルキレン-\* (特に、-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-\*, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*), -NH-(C<sub>1</sub>-3)アルキレン-\* (特に、-NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*), -S-CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-, -CH=CH-又は-CH≡CH-を表し[副態様において、X<sup>1</sup>は、特に、-O-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-又は(C<sub>1</sub>-3)アルキレンを表す。]；アスタリスクは-CO-R<sup>01</sup>基に結合する結合を示し；R<sup>01</sup>は-OHを表す(すなわち、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は-X<sup>1</sup>-COOHを表す(X<sup>1</sup>は上記の基を表し；特に、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は、-O-CH<sub>2</sub>-COOH又は-NH-CH<sub>2</sub>-COOH；並びに、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH又は-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOHを表す。)；又は

e) -X<sup>1</sup>が-NH-CO-\*又は-CO-を表し；アスタリスクは-CO-R<sup>01</sup>基に結合する結合を示し；R<sup>01</sup>は-OHを表す(すなわち、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は-X<sup>1</sup>-COOHを表す(X<sup>1</sup>は上記の基を表し；特に、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は、-NH-CO-COOH、-CO-COOHを表す。)；又は、

f) X<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>-5)シクロアルキレンを表し；R<sup>01</sup>が-OHを表す；(すなわち、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は、1個のCOOHにより置換された(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキルを表し；特に、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は、1-カルボキシシクロプロパン-1-イル又は1-カルボキシシクロペンタン-1-イルを表す。)；又は、

g) X<sup>1</sup>が直接結合を表し；R<sup>01</sup>が-O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>を表す(R<sup>04</sup>は、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ又は-N[(C<sub>1</sub>-4)アルキル]<sub>2</sub>を表し；特に、-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>は-CO-O-CH<sub>2</sub>-COOHを表す。)；又は、基、a)、b)、c)、d)、e)、f)及びg)のそれぞれが特定の副態様を形成する。

#### 【0087】

X<sup>1</sup>が-CH=CH-を表す基「-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>」を有する式(I)/式(II)の化合物は、E配置であってもよく又はZ配置であってもよい。好ましくは、そのような基はE配置である。

#### 【0088】

基Ar<sup>1</sup>がカルボン酸基-COOHを有する置換基で置換されている場合(例えば、置換基-(C<sub>0</sub>-3)アルキレン-COOR<sup>02</sup>(R<sup>02</sup>は、水素；-(C<sub>0</sub>-3)アルキレン-COOR<sup>03</sup>(R<sup>03</sup>は水素を表す。))を表す。)におけるように；又は、置換基-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>(R<sup>01</sup>は-OHを表す。)、特に上記の-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>基、a)、d)、e)及びf)におけるように)は常に、そのようなカルボン酸基はプロドラッグ基の形態で存在してもよい。そのようなプロドラッグは本発明の範囲に包含される。場合によっては、そのようなカルボン酸プロドラッグ基を有する化合物は、それ自体がEP2及び/又はEP4レセプターに対して生物活性を示すかもしれず、他の場合には、そのようなカルボン酸プロドラッグ基を有する化合物は、EP2及び/又はEP4レセプターに対して生物活性を示すために、プロドラッグの(例えば、酵素的な)開裂を要する。カルボン酸官能基のプロドラッグは当該技術分野において周知である(例えば、J. Rautio (Ed.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, Volume 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella V., Borchardt R., Hageman M., Oliya

i R.、Maag H.、Tilley J. (Eds.) Prodrugs: Challenges and Rewards、Springer 2007、ISBN 978-0-387-49785-3 参照。 ) 。

【0089】

例えば  $-X^1-COOH$  基に適切なプロドラッグの具体的な例は：

— エステル基、 $-X^1-CO-O-P^1$  ( $P^1$  は、例えば、 $(C_1-4)$  アルキル；環酸素原子を任意に有する  $(C_3-6)$  シクロアルキル； $(C_3-6)$  シクロアルキル- $(C_1-3)$  アルキルであって、当該  $(C_3-6)$  シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する  $(C_3-6)$  シクロアルキル- $(C_1-3)$  アルキル； $(C_1-3)$  フルオロアルキル；ヒドロキシ- $(C_2-4)$  アルキル；又は  $(C_1-4)$  アルコキシ- $(C_2-4)$  アルキルである (特に  $P^1$  は  $(C_1-4)$  アルキルであり、とりわけメチル又はエチルである。)) ；

— 基  $-X^1-CO-NH-SO_2-RS^3$  ( $RS^3$  は、 $(C_1-4)$  アルキル、環酸素原子を任意に有する  $(C_3-6)$  シクロアルキル； $(C_3-6)$  シクロアルキル- $(C_1-3)$  アルキルであって、当該  $(C_3-6)$  シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する  $(C_3-6)$  シクロアルキル- $(C_1-3)$  アルキル； $(C_1-3)$  フルオロアルキル、 $-NH_2$  を表す (特に、 $RS^3$  は、 $(C_1-4)$  アルキル、 $(C_3-6)$  シクロアルキルであり；とりわけメチルである。)) ；

— 基  $-X^1-CO-RO^1$  ( $RO^1$  は  $-O-CH_2-CO-RO^4$  を表し、 $RO^4$  は、ヒドロキシ又は  $(C_1-4)$  アルコキシ又は  $-N[(C_1-4) \text{ アルキル}]_2$  を表す。) (特に、 $-CO-O-CH_2-COOH$ 、 $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ ) ；

— 基  $-X^1-CO-RO^1$  ( $RO^1$  は  $-O-CH_2-O-CO-RO^5$  を表し、 $RO^5$  は、 $(C_1-4)$  アルキル又は  $(C_1-4)$  アルコキシを表す。) (特に、 $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -エチル、 $-CO-O-CH_2-O-CO$ -プロピル) ；

— 基  $-X^1-CO-RO^1$  ( $RO^1$  は  $-O-CH_2-CH_2-N[(C_1-4) \text{ アルキル}]_2$  を表す。) (特に、 $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ ) ；及び

— 基  $-X^1-CO-RO^1$  ( $RO^1$  は 5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イル)-メチルオキシ-を表す。) ；

である。

【0090】

基  $Ar^1$  の置換基に対して使用される「ヒドロキシ- $(C_1-4)$  アルキル」基の例は、ヒドロキシメチル及び 1-ヒドロキシ-エチルである。

【0091】

基  $Ar^1$  の置換基に対して使用される「ジヒドロキシ- $(C_2-4)$  アルキル」基の例は、1,2-ジヒドロキシエチルである。

【0092】

基  $Ar^1$  の置換基に対して使用される「ヒドロキシ- $(C_2-4)$  アルコキシ」基の例は、2-ヒドロキシ-エトキシである。

【0093】

基  $Ar^1$  の置換基に対して使用される「 $(C_1-4)$  アルコキシ- $(C_2-4)$  アルコキシ」基の例は、2-メトキシ-エトキシである。

【0094】

基  $Ar^1$  の置換基に対して使用される基「 $-SO_2-RS^1$ 」の例は、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-CH_3$  である。

【0095】

基  $Ar^1$  の置換基に対して使用される基「 $S-RS^2$ 」の例は、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、イソブチルスルファニル、シクロブチルスルファニル及び (オキセタン-3-イル)-スルファニルである。

【0096】

10

20

30

40

50

「(C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ - (C<sub>2</sub> - 4) アルキル」基の例は 2 - メトキシエチルである。  
【0097】

「ヒドロキシ - (C<sub>2</sub> - 4) アルコキシ」基の例は 2 - ヒドロキシエトキシである。  
【0098】

「ヒドロキシ - (C<sub>2</sub> - 4) アルキル」基の例は 2 - ヒドロキシエチルである。  
【0099】

基 Ar<sup>1</sup> の置換基に対して使用される「-CO-(C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ」基の例はエトキシカルボニルである。そのような基は、それぞれの -COOH 置換基のプロドラッグとしても有用であろう。

【0100】

数値範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば；温度範囲が 40℃ から 80℃ の間であると記述される場合、末端の点である 40℃ と 80℃ はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が 1 から 4 の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の 1、2、3 又は 4 であることを意味する。

【0101】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、X - X の 10% から X + X の 10% の間、好ましくは X - X の 5% から X + X の 5% の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、Y - 10℃ から Y + 10℃ の間、好ましくは Y - 5℃ から Y + 5℃ の間を表す。さらに、本明細書で使用される「室温」という用語は、約 25℃ の温度を表す。

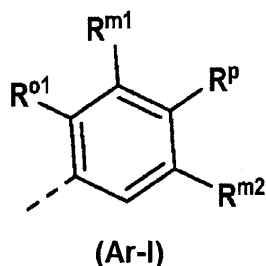
本発明のさらなる態様を以下に示す：

9) 別の態様は、

Ar<sup>1</sup> が、構造 (Ar-I) のフェニル基を表すか：

【0102】

【化15】



(式中、

RP は、

- - X<sup>1</sup> - CO - RO<sup>1</sup>

(X<sup>1</sup> は、直接結合、(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン (特に、-CH<sub>2</sub> -、-CH(CH<sub>3</sub>) -、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン-\* (特に、-O-CH<sub>2</sub> -\*、-O-CH(CH<sub>3</sub>) -\*、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -\*、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> -\*)、-NH-(C<sub>1</sub> - 3) アルキレン-\* (特に、-NH-CH<sub>2</sub> -\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>) -\*)、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-\* 又は (C<sub>3</sub> - 5) シクロアルキレンを表し (アスタリスクは -CO-RO<sup>1</sup> 基に結合する結合を示す。)；

RO<sup>1</sup> は、

- - -OH；

- - -O-(C<sub>1</sub> - 4) アルキル (特に、エトキシ、メトキシ)；

- - -NH-SO<sub>2</sub>-RS<sup>3</sup> (RS<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル、(C<sub>3</sub> - 6) シクロ

アルキルであって、環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-3)アルキレンであって、(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-3)アルキレン、(C<sub>1</sub>-3)フルオロアルキル又は-NH<sub>2</sub>を表す。)；

— -O-CH<sub>2</sub>-CO-RO<sub>4</sub> (RO<sub>4</sub>は、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ又は-N[(C<sub>1</sub>-4)アルキル]<sub>2</sub>を表す。)；

— -O-CH<sub>2</sub>-O-CO-RO<sub>5</sub> (RO<sub>5</sub>は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル又は(C<sub>1</sub>-4)アルコキシを表す。)；

— -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1</sub>-4)アルキル]<sub>2</sub> (特に-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)；又は、

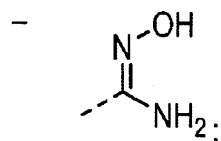
— (5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イル)-メチルオキシ-

—；

【特に、そのような基-X<sup>1</sup>-CO-RO<sup>1</sup>は、-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-プロピル、(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イル)-メチル-O-CO-、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NH-CO-COOH、1-カルボキシシクロプロパン-1-イルを表す。】；

【0103】

【化16】



— -NH-CO-NRN<sup>5</sup>RN<sup>6</sup> (RN<sup>5</sup>及びRN<sup>6</sup>は、独立に、水素又は(C<sub>1</sub>-4)アルキルを表す。)(好ましくは、RN<sup>5</sup>及びRN<sup>6</sup>の少なくとも1つは水素を表し；そのような基-NH-CO-NRN<sup>5</sup>RN<sup>6</sup>の具体的な例は、-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である。)；

— -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup> (qは整数の0、1又は2を表し(特にqは0であり、すなわちHET<sup>1</sup>は直接結合によりAr<sup>1</sup>に結合する。))；HET<sup>1</sup>は、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル(その互変異性型である5-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルを包含する。)又は3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル(その互変異性型である3-ヒドロキシ-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルを包含する。)を表す。)；

— -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET (pは整数の0又は1を表し(特にpは0であり、すなわちHETは直接結合によりAr<sup>1</sup>に結合する。))；HETは、5員のヘテロアリアル(特に、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリル)を表し、当該5員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル(特にメチル)、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ

10

20

30

40

50

(特にメトキシ)、 $-COOH$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $(C_1-3)$ アルキル(特にヒドロキシメチル)、1個の環酸素原子を任意に有する $(C_3-5)$ シクロアルキル(特に、シクロプロピル、オキセタン-3-イル)又は $-NR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立に、水素、 $(C_1-3)$ アルキル(特にメチル)又はヒドロキシ- $(C_2-4)$ アルキル(特に2-ヒドロキシ-エチル)を表す。)から独立に選択される。); (特に、そのような基- $(CH_2)_p-H$ ETは、1H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-4-イル、3-アミノ-イソオキサゾール-5-イル、2-アミノ-オキサゾール-5-イル、5-アミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル、5-メトキシ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、5-アミノ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、5-[ (2-ヒドロキシ-エチル) ]-アミノ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、5-ヒドロキシメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、5-(オキセタン-3-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、1H-イミダゾール-4-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルである。);

を表し;

$R^{m1}$ は、

- 水素;

-  $(C_1-6)$ アルキル(特に、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);

-  $(C_1-4)$ アルコキシ(特に、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);

-  $(C_1-3)$ フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル);

-  $(C_1-3)$ フルオロアルコキシ(特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ);

- ハロゲン(特に、フルオロ又はクロロ);

-  $(C_3-6)$ シクロアルキル(特にシクロプロピル);

-  $(C_3-6)$ シクロアルキル-オキシ(特に、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、シクロペンチル-オキシ);

- ヒドロキシ;

- ヒドロキシ- $(C_2-4)$ アルコキシ(特に2-ヒドロキシ-エトキシ);

-  $-S-R^{s2}$ ( $R^{s2}$ は、 $(C_1-4)$ アルキル(特に、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、イソブチル)又は1個の環酸素原子を任意に有する $(C_3-6)$ シクロアルキル(特に、シクロブチル、オキセタン-3-イル)を表す。);

を表し;

副態様において、 $R^{m1}$ はとりわけ水素ではなく;

$R^{m2}$ は、水素、メチル、フルオロ又はクロロを表し;

$R^{o1}$ は水素を表すか; 又は、 $R^{m2}$ が水素を表す場合には、 $R^{o1}$ は、水素又はフルオロを表す。);

又は、 $Ar^1$ が、構造(Ar-II)の5員のヘテロアリアル基を表すか;

[0104]

10

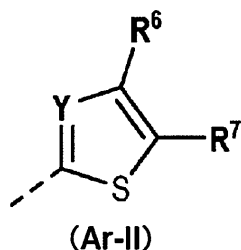
20

30

40

50

【化 17】



(式中、

YはCR<sup>8</sup> (R<sup>8</sup>は特に水素又はハロゲン(とりわけフルオロ、クロロ)を表す。)を表すか；又は、YはNを表し；

R<sup>7</sup>は、

—X<sup>1</sup>—CO—RO<sup>1</sup>

(—X<sup>1</sup>は、直接結合、(C<sub>1</sub>—3)アルキレン(特に、—CH<sub>2</sub>—、—CH(CH<sub>3</sub>)—、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—)、—O—(C<sub>1</sub>—3)アルキレン—\* (特に、—O—CH<sub>2</sub>—\*、—O—CH(CH<sub>3</sub>)—\*、—O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—\*、—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—\*)、—NH—(C<sub>1</sub>—3)アルキレン—\* (特に、—NH—CH<sub>2</sub>—\*、—NH—CH(CH<sub>3</sub>)—\*)、—CH=CH—、—CH≡CH—、—NH—CO—\*又は(C<sub>3</sub>—5)シクロアルキレンを表し(アスタリスクは—CO—RO<sup>1</sup>基に結合する結合を示す。)；

—RO<sup>1</sup>は、

—OH；

—O—(C<sub>1</sub>—4)アルキル(特に、エトキシ、メトキシ)；

—NH—SO<sub>2</sub>—RS<sup>3</sup> (RS<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub>—4)アルキル、(C<sub>3</sub>—6)シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>—6)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>—6)シクロアルキル—(C<sub>1</sub>—3)アルキレンであって、(C<sub>3</sub>—6)シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub>—6)シクロアルキル—(C<sub>1</sub>—3)アルキレン、(C<sub>1</sub>—3)フルオロアルキル又は—NH<sub>2</sub>を表す。)；

—O—CH<sub>2</sub>—CO—RO<sup>4</sup> (RO<sup>4</sup>は、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub>—4)アルコキシ又は—N[(C<sub>1</sub>—4)アルキル]<sub>2</sub>を表す。)；

—O—CH<sub>2</sub>—O—CO—RO<sup>5</sup> (RO<sup>5</sup>は、(C<sub>1</sub>—4)アルキル又は(C<sub>1</sub>—4)アルコキシを表す。)；又は、

—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N[(C<sub>1</sub>—4)アルキル]<sub>2</sub> (特に—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)；

—(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イル)-メチルオキシ；

を表す。)；

[特に、そのような基—X<sup>1</sup>—CO—RO<sup>1</sup>は、—COOH、—CO—O—CH<sub>3</sub>、—CO—O—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、—O—CH<sub>2</sub>—COOH、—O—CH(CH<sub>3</sub>)—COOH、—O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—COOH、—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—COOH、—NH—CH<sub>2</sub>—COOH、—NH—CH<sub>2</sub>—CO—O—CH<sub>3</sub>、—NH—CH(CH<sub>3</sub>)—COOH、—CO—NH—SO<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>、—CO—NH—SO<sub>2</sub>—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CO—NH—SO<sub>2</sub>—シクロプロピル、—CO—NH—SO<sub>2</sub>—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、—CO—NH—SO<sub>2</sub>—NH<sub>2</sub>、—CO—O—CH<sub>2</sub>—COOH、—CO—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CO—O—CH<sub>2</sub>—CO—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CO—O—CH<sub>2</sub>—O—CO—O—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、—CO—O—CH<sub>2</sub>—O—CO—プロピル、(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イル)-メチル-O-CO-、—CH<sub>2</sub>—COOH、—CH<sub>2</sub>—CO—O—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>—CO—O—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—COOH、—CH=CH—COOH、—CH≡CH—CO—O—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、—NH—CO—COOH、1-カルボ

10

20

30

40

50

キシ-シクロプロパン-1-イルを表す。] ;

—  $\text{—NH—CO—NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$  ( $\text{R}^{\text{N}5}$  及び  $\text{R}^{\text{N}6}$  は、独立に、水素又は ( $\text{C}_{1-4}$ ) アルキルを表す。) (好ましくは、 $\text{R}^{\text{N}5}$  及び  $\text{R}^{\text{N}6}$  の少なくとも1つは水素を表し ; そのような基  $\text{—NH—CO—NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$  の具体的な例は、 $\text{—NH—CO—NH}_2$ 、 $\text{—NH—CO—NH—C}_2\text{H}_5$  である。) ;

—  $\text{—(CH}_2\text{)}_q\text{—HET}^1$  ( $q$  は整数の 0、1 又は 2 を表し (特に  $q$  は 0 であり、すなわち  $\text{HET}^1$  は直接結合により  $\text{Ar}^1$  に結合する。) ;  $\text{HET}^1$  は、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル (その互変異性型である 5-ヒドロキシ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルを包含する。) 又は 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル (その互変異性型である 3-ヒドロキシ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルを包含する。) を表す。) ;

—  $\text{—(CH}_2\text{)}_p\text{—HET}$  ( $p$  は整数の 0 又は 1 を表し (特に  $p$  は 0 であり、すなわち  $\text{HET}$  は直接結合により  $\text{Ar}^1$  に結合する。) ;  $\text{HET}$  は、5員のヘテロアリアル (特に、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリル) を表し、当該5員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、( $\text{C}_{1-4}$ ) アルキル (特にメチル)、( $\text{C}_{1-4}$ ) アルコキシ (特にメトキシ)、 $\text{—COOH}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキル (特にヒドロキシメチル)、1個の環酸素原子を任意に有する ( $\text{C}_{3-5}$ ) シクロアルキル (特に、シクロプロピル、オキセタン-3-イル) 又は  $\text{—NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$  ( $\text{R}^{\text{N}9}$  及び  $\text{R}^{\text{N}10}$  は、独立に、水素、( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキル (特にメチル) 又はヒドロキシ- ( $\text{C}_{2-4}$ ) アルキル (特に2-ヒドロキシ-エチル) を表す。) から独立に選択される。) ; (特に、そのような基  $\text{—(CH}_2\text{)}_p\text{—HET}$  は、1H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-[1, 3, 4] オキサジアゾール-4-イル、3-アミノ-イソオキサゾール-5-イル、2-アミノ-オキサゾール-5-イル、5-アミノ-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル、5-メトキシ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-アミノ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-[ (2-ヒドロキシ-エチル) ] -アミノ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-ヒドロキシメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、5-(オキセタン-3-イル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、1H-イミダゾール-4-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルである。) ;

を表し ;

$\text{R}^6$  は、

— ( $\text{C}_{1-6}$ ) アルキル (特に、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) ;

— ( $\text{C}_{1-4}$ ) アルコキシ (特に、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) ;

— ( $\text{C}_{1-3}$ ) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

— ( $\text{C}_{1-3}$ ) フルオロアルコキシ (特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ;

— ハロゲン (特に、フルオロ又はクロロ) ;

— ( $\text{C}_{3-6}$ ) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ;

— ( $\text{C}_{3-6}$ ) シクロアルキル-オキシ (特に、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、シクロペンチル-オキシ) ;

— ヒドロキシ- ( $\text{C}_{2-4}$ ) アルコキシ (特に2-ヒドロキシ-エトキシ) ;

—  $\text{—S—R}^{\text{S}2}$  ( $\text{R}^{\text{S}2}$  は、( $\text{C}_{1-4}$ ) アルキル (特に、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、イソブチル) 又は1個の環酸素原子を任意に有する ( $\text{C}_{3-6}$ ) シ

10

20

30

40

50

クロアルキル（特に、シクロブチル、オキセタン-3-イル）を表す。）；  
を表す。）；

又は、 $Ar^1$ が、8～10員の二環式ヘテロアリール（特に9又は10員の二環式ヘテロアリール；とりわけ、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフランニル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、イソキノリニル又はキノリニル）を表し；当該8～10員の二環式ヘテロアリールは、独立に、1個の $(C_0-3)$ アルキレン- $COOR^2$ （ $R^2$ は、水素又は $(C_1-4)$ アルキル（特にメチル）を表す（特に、そのような基- $(C_0-3)$ アルキレン- $COOR^2$ は- $COOH$ である。）。）により置換される；（特に、そのような8～10員の二環式ヘテロアリールは、3-カルボキシ-1H-インドール-6-イル、4-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-ベンゾフラン-2-イル、3-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル、2-カルボキシ-ベンゾフラン-5-イル又は2-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イルである。）；

10

態様8）に従う化合物に関し；

副態様において、 $Ar^1$ は特に、先に定義した、構造 $(Ar-I)$ のフェニル基（特に、 $R^{m1}$ はとりわけ水素ではない。）又は構造 $(Ar-II)$ の5員のヘテロアリール基である。

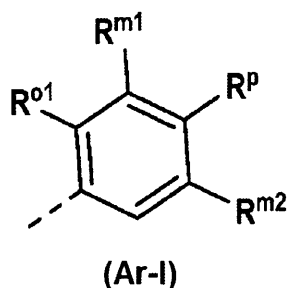
20

【0105】

10) 別の態様は、 $Ar^1$ が、  
構造 $(Ar-I)$ のフェニル基を表すか：

【0106】

【化18】



30

（式中、

$R^p$ は、

-  $X^1-CO-R^{O1}$

（-  $X^1$ は、直接結合、 $(C_1-3)$ アルキレン（特に、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ ）、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ ）、 $-O-(C_1-3)$ アルキレン-\*（特に、 $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$ ）、 $-NH-(C_1-3)$ アルキレン-\*（特に、 $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$ ）、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-CO-*$ 又は $(C_3-5)$ シクロアルキレンを表し（アスタリスクは $-CO-R^{O1}$ 基に結合する結合を示す。）；

40

-  $R^{O1}$ は、

---  $-OH$ ；

---  $-O-(C_1-4)$ アルキル（特に、エトキシ、メトキシ）；

---  $-NH-SO_2-R^{S3}$ （ $R^{S3}$ は、 $(C_1-4)$ アルキル、 $(C_3-6)$ シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、 $(C_3-6)$ シクロアルキル、 $(C_3-6)$ シクロアルキル- $(C_1-3)$ アルキレンであって、 $(C_3-6)$ シクロアルキル

50

が環酸素原子を任意に有する、(C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - 3) アルキレン、  
(C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルキル又は -NH<sub>2</sub>を表す。) ;  
を表す。) ;

[特に、そのような基 -X<sup>1</sup> -CO -R<sup>O1</sup> は、-COOH、-CO -O -CH<sub>3</sub>、-C  
O -O -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O -CH<sub>2</sub> -COOH、-O -CH(CH<sub>3</sub>) -COOH、-O -  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -COOH、-O -CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -COOH、-NH -CH<sub>2</sub> -COO  
H、-NH -CH<sub>2</sub> -CO -O -CH<sub>3</sub>、-NH -CH(CH<sub>3</sub>) -COOH、-CO -  
NH -SO<sub>2</sub> -CH<sub>3</sub>、-CO -NH -SO<sub>2</sub> -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO -NH -SO<sub>2</sub>  
-シクロプロピル、-CO -NH -SO<sub>2</sub> -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO -NH -SO<sub>2</sub> -NH<sub>2</sub>、  
-CH<sub>2</sub> -COOH、-CH<sub>2</sub> -CO -O -CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub> -CO -O -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-  
CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -COOH、-CH=CH -COOH、-NH -CO -COOH、1 -カル  
ボキシ -シクロプロパン -1 -イルを表す。] ;

- HET<sup>1</sup> (HET<sup>1</sup> は、5 -オキソ -4, 5 -ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジア  
ゾール -3 -イル (その互変異性型である 5 -ヒドロキシ - [1, 2, 4] オキサジアゾ  
ール -3 -イルを包含する。) 又は 3 -オキソ -2, 3 -ジヒドロ - [1, 2, 4] オキ  
サジアゾール -5 -イル (その互変異性型である 3 -ヒドロキシ - [1, 2, 4] オキサ  
ジアゾール -5 -イルを包含する。) を表す。) ;

- HET (HET は、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリ  
ル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル又はテ  
トラゾリル ; 特に、イソオキサゾリル及びテトラゾリルから選択される 5 員のヘテロアリ  
ールを表し、当該 5 員のヘテロアリールは、未置換であるか、又は、1 個の置換基により  
置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル (特にメチル)、(C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ  
(特にメトキシ)、-COOH、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C<sub>1</sub> - 3) アルキル (特  
にヒドロキシメチル)、1 個の環酸素原子を任意に有する (C<sub>3</sub> - 5) シクロアルキル (特  
に、シクロプロピル、オキセタン -3 -イル) 又は -NR<sup>N9</sup> R<sup>N10</sup> (R<sup>N9</sup> 及び R<sup>N10</sup>  
は、独立に、水素、(C<sub>1</sub> - 3) アルキル (特にメチル) 又はヒドロキシ - (C<sub>2</sub>  
- 4) アルキル (特に 2 -ヒドロキシ -エチル) を表す。) から独立に選択される。) ;  
(特に、HET は、未置換であるか、又は、1 個のヒドロキシにより置換され、とりわけ  
HET は、1 H -テトラゾール -5 -イル、3 -ヒドロキシ -イソオキサゾール -5 -イル  
又は 2 -ヒドロキシ - [1, 3, 4] オキサジアゾール -4 -イルである。) ;

を表し ;

R<sup>m1</sup> は、

- 水素 ;

- (C<sub>1</sub> - 6) アルキル (特に、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) ;

- (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ (特に、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) ;

- (C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

- (C<sub>1</sub> - 3) フルオロアルコキシ (特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、  
2, 2, 2 -トリフルオロエトキシ) ;

- ハロゲン (特に、フルオロ又はクロロ) ;

- (C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル (特にシクロプロピル) ;

- (C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル - オキシ (特に、シクロプロピル - オキシ、シクロブチ  
ル - オキシ、シクロペンチル - オキシ) ;

- ヒドロキシ ;

- ヒドロキシ - (C<sub>2</sub> - 4) アルコキシ (特に 2 -ヒドロキシ -エトキシ) ;

- -S -R<sup>S2</sup> (R<sup>S2</sup> は、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル (特に、メチル、エチル、n -プロ  
ピル、イソプロピル、イソブチル) 又は 1 個の環酸素原子を任意に有する (C<sub>3</sub> - 6) シ  
クロアルキル (特に、シクロブチル、オキセタン -3 -イル) を表す。) ;

を表し ;

10

20

30

40

50

副態様において、 $R^{m1}$  とりわけ水素ではなく；

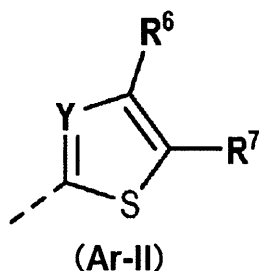
$R^{m2}$  は、水素、メチル、フルオロ又はクロロを表し；

$R^{o1}$  は水素を表す。）；

又は、 $Ar^1$  が、構造 ( $Ar-II$ ) の 5 員のヘテロアリール基を表すか；

【0107】

【化19】



10

(式中、

$Y$  は、 $CH$  又は  $N$  を表し；

$R^7$  は、

—  $X^1$  —  $CO$  —  $RO^1$

(—  $X^1$  は、直接結合、( $C_1-3$ ) アルキレン (特に、—  $CH_2$  —、—  $CH(CH_3)$  —、—  $C(CH_3)_2$  —、—  $CH_2CH_2$  —)、—  $O$  — ( $C_1-3$ ) アルキレン—\* (特に、—  $OCH_2$  —\*、—  $OCH(CH_3)$  —\*、—  $OC(CH_3)_2$  —\*、—  $OCH_2CH_2$  —\*)、—  $NH$  — ( $C_1-3$ ) アルキレン—\* (特に、—  $NHCH_2$  —\*、—  $NHCH(CH_3)$  —\*)、—  $SCH_2$  —\*、—  $CF_2$  —、—  $CH=CH$  —、—  $CH\equiv CH$  —、—  $NHCO$  —\*、—  $CO$  —又は ( $C_3-5$ ) シクロアルキレン (アスタリスクは—  $CO-RO^1$  基に結合する結合を示す。) を表し；

20

—  $RO^1$  は、

—  $OH$ ；

—  $O$  — ( $C_1-4$ ) アルキル (特に、エトキシ、メトキシ)；

—  $NH-SO_2-R^{S3}$  ( $R^{S3}$  は、( $C_1-4$ ) アルキル、( $C_3-6$ ) シクロアルキルであって、環酸素原子を任意に有する、( $C_3-6$ ) シクロアルキル、( $C_3-6$ ) シクロアルキル—( $C_1-3$ ) アルキレンであって、( $C_3-6$ ) シクロアルキルが環酸素原子を任意に有する、( $C_3-6$ ) シクロアルキル—( $C_1-3$ ) アルキレン、( $C_1-3$ ) フルオロアルキル又は—  $NH_2$  を表す。)；

30

を表す。)；

[特に、そのような基—  $X^1$  —  $CO$  —  $RO^1$  は、—  $COOH$ 、—  $CO-O-CH_3$ 、—  $CO-O-C_2H_5$ 、—  $OCH_2COOH$ 、—  $OCH(CH_3)COOH$ 、—  $OC(CH_3)_2COOH$ 、—  $OCH_2CH_2COOH$ 、—  $NHCH_2COOH$ 、—  $NHCH_2CO-O-CH_3$ 、—  $NHCH(CH_3)COOH$ 、—  $CONH-SO_2-CH_3$ 、—  $CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、—  $CO-NH-SO_2$ —シクロプロピル、—  $CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、—  $CO-NH-SO_2-NH_2$ 、—  $CH_2COOH$ 、—  $CH_2CO-O-CH_3$ 、—  $CH_2CO-O-C_2H_5$ 、—  $CH_2CH_2COOH$ 、—  $CH=CHCOOH$ 、—  $NHCOCOOH$ 、1-カルボキシ-シクロプロパン-1-イルを表す。]；

40

—  $HET^1$  ( $HET^1$  は、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル (その互変異性型である 5-ヒドロキシ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルを包含する。) 又は 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル (その互変異性型である 3-ヒドロキシ [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルを包含する。) を表す。)；

—  $HET$  ( $HET$  は、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリ

50

ル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル；特に、イソオキサゾリル及びテトラゾリルから選択される5員のヘテロアリアルを表し、当該5員のヘテロアリアルは、未置換であるか、又は、1個の置換基により置換され、上記置換基は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル（特にメチル）、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ（特にメトキシ）、-COOH、ヒドロキシ、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-3)アルキル（特にヒドロキシメチル）、1個の環酸素原子を任意に有する(C<sub>3</sub>-5)シクロアルキル（特に、シクロプロピル、オキセタン-3-イル）又は-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>（R<sup>N9</sup>及びR<sup>N10</sup>は、独立に、水素、(C<sub>1</sub>-3)アルキル（特にメチル）又はヒドロキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルキル（特に2-ヒドロキシ-エチル）を表す。）から独立に選択される。）；（特に、HETは、未置換であるか、又は、1個のヒドロキシにより置換され、とりわけHETは、1H-テトラゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル又は2-ヒドロキシ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-4-イルである。）；

を表し；

R<sup>6</sup>は、

-(C<sub>1</sub>-6)アルキル（特に、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）；

-(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ（特に、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）；

-(C<sub>1</sub>-3)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）；

-(C<sub>1</sub>-3)フルオロアルコキシ（特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）；

-ハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）；

-ヒドロキシ；

-(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル（特にシクロプロピル）；

-(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル-オキシ（特に、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、シクロペンチル-オキシ）；

-ヒドロキシ-(C<sub>2</sub>-4)アルコキシ（特に2-ヒドロキシ-エトキシ）；

-S-R<sup>S2</sup>（R<sup>S2</sup>は、(C<sub>1</sub>-4)アルキル（特に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル）又は1個の環酸素原子を任意に有する(C<sub>3</sub>-6)シクロアルキル（特に、シクロブチル、オキセタン-3-イル）を表す。）；

を表す。）；

又は、Ar<sup>1</sup>が、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、イソキノリニル及びキノリニルから選択される8~10員の二環式ヘテロアリアルを表し；当該8~10員の二環式ヘテロアリアルは、独立に、1個の-(C<sub>0</sub>-3)アルキレン-COOR<sup>O2</sup>（R<sup>O2</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub>-4)アルキル（特にメチル）を表す（特に、そのような基-(C<sub>0</sub>-3)アルキレン-COOR<sup>O2</sup>は-COOHである。）。）により置換される；（特に、そのような8~10員の二環式ヘテロアリアルは、3-カルボキシ-1H-インドール-6-イル、4-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、7-カルボキシ-1H-インドール-2-イル、5-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル、6-カルボキシ-ベンゾフラン-2-イル、3-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イル、2-カルボキシ-ベンゾフラン-5-イル又は2-カルボキシ-ベンゾフラン-6-イルである。）；

態様8)~15)のいずれか1つに従う化合物に関し；

副態様において、Ar<sup>1</sup>は特に、先に定義した、構造(Ar-I)のフェニル基（特に、R<sup>m1</sup>はとりわけ水素ではない。）又は構造(Ar-II)の5員のヘテロアリアル基である。

【0108】

11) 別の態様は、Ar<sup>1</sup>が：

10

20

30

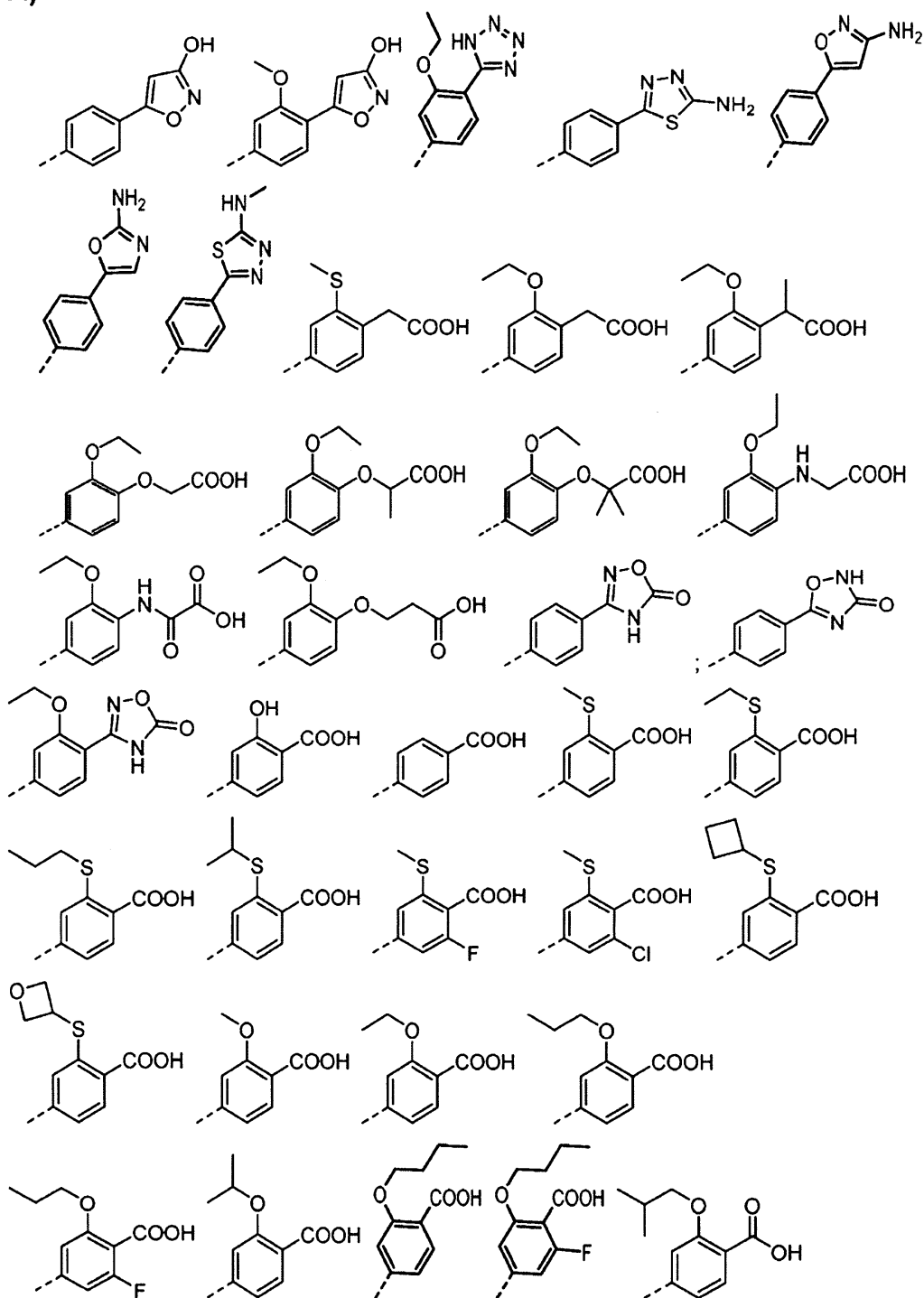
40

50

【 0 1 0 9 】

【 化 2 0 】

A)



【 0 1 1 0 】

10

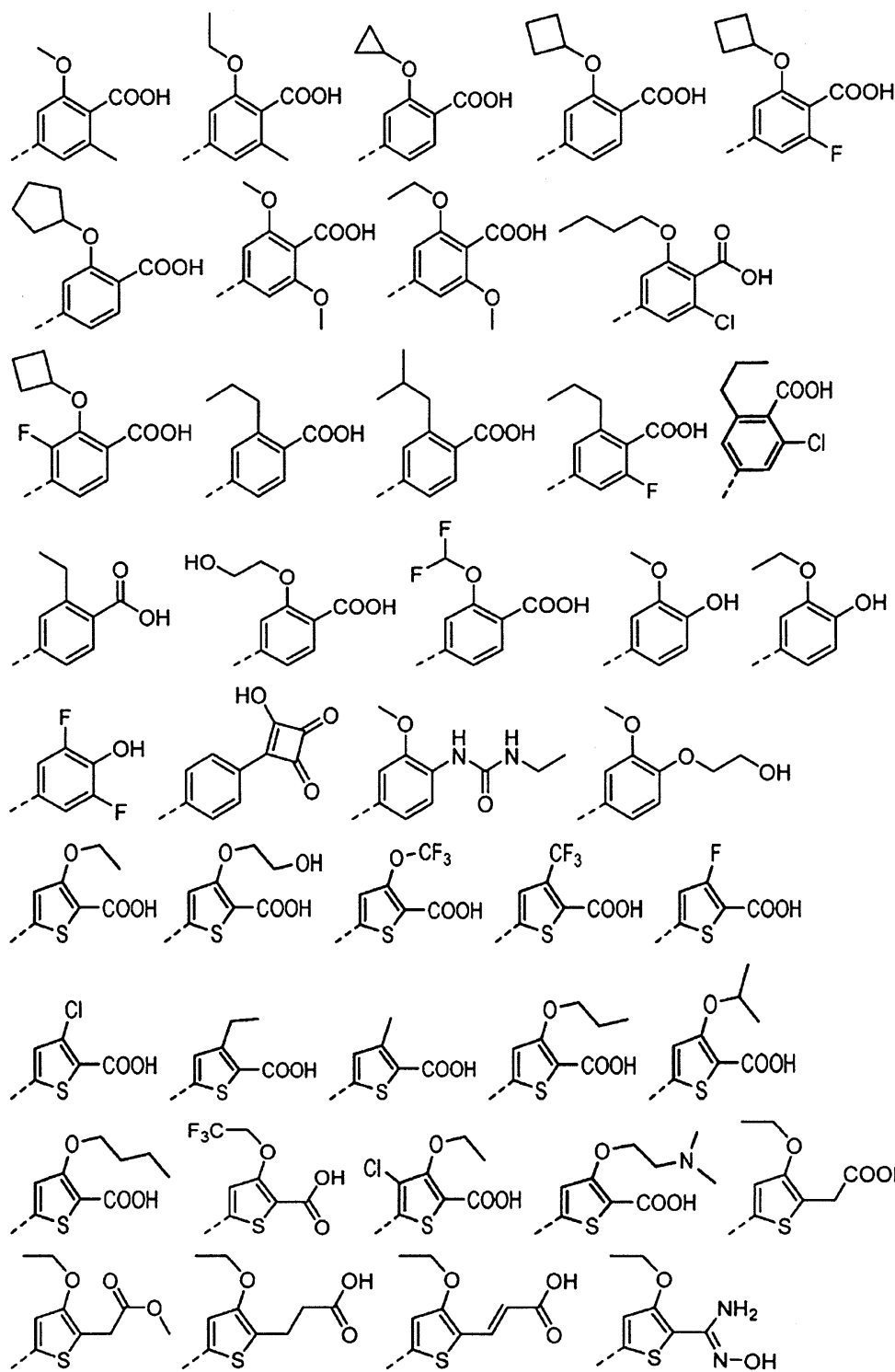
20

30

40

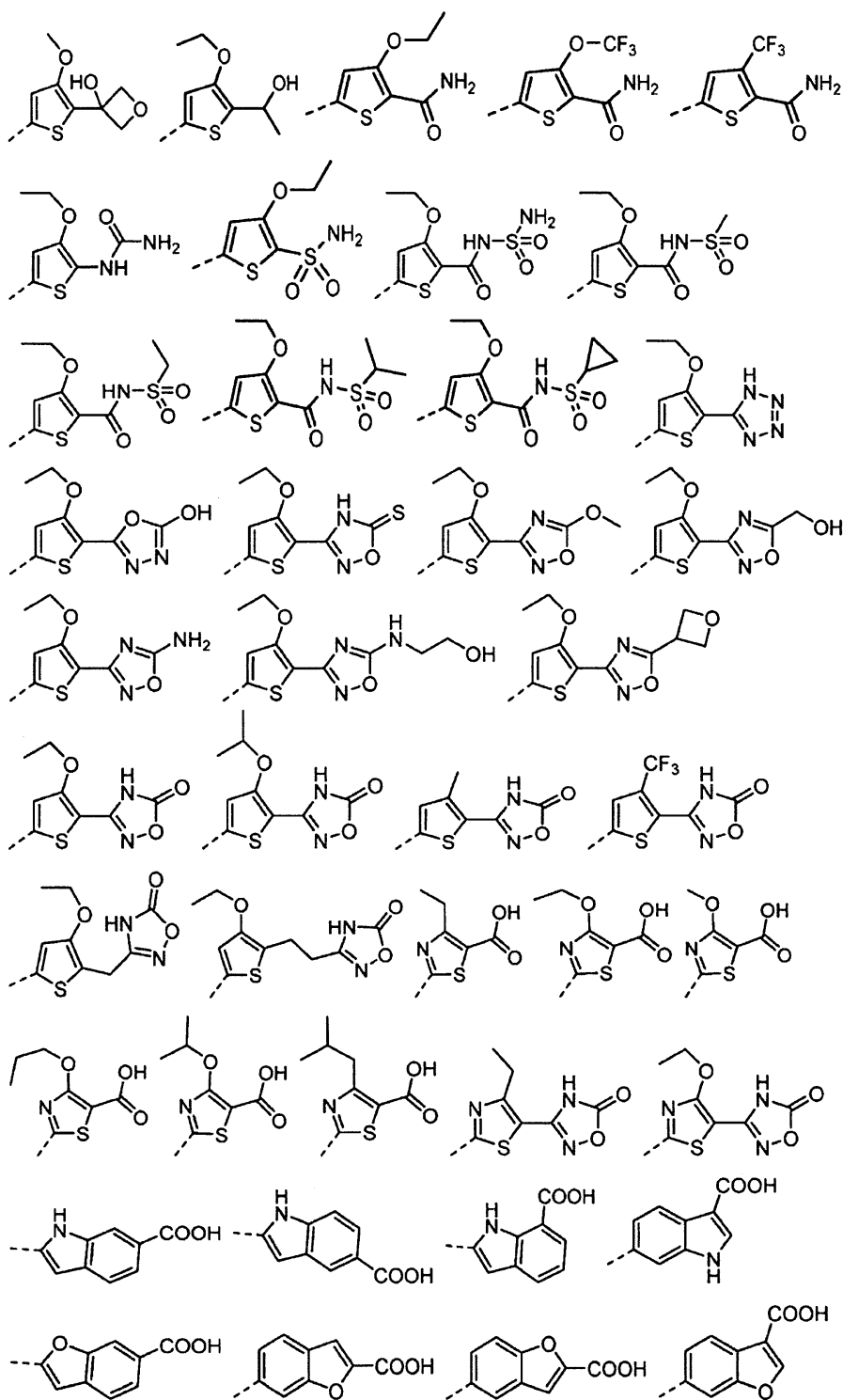
50

## 【化 2 1】



## 【0 1 1 1】

## 【化 2 2】



## 【0 1 1 2】

10

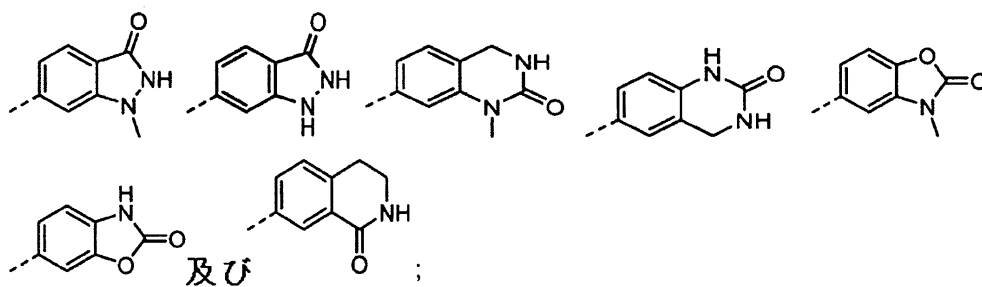
20

30

40

50

## 【化 2 3】



10

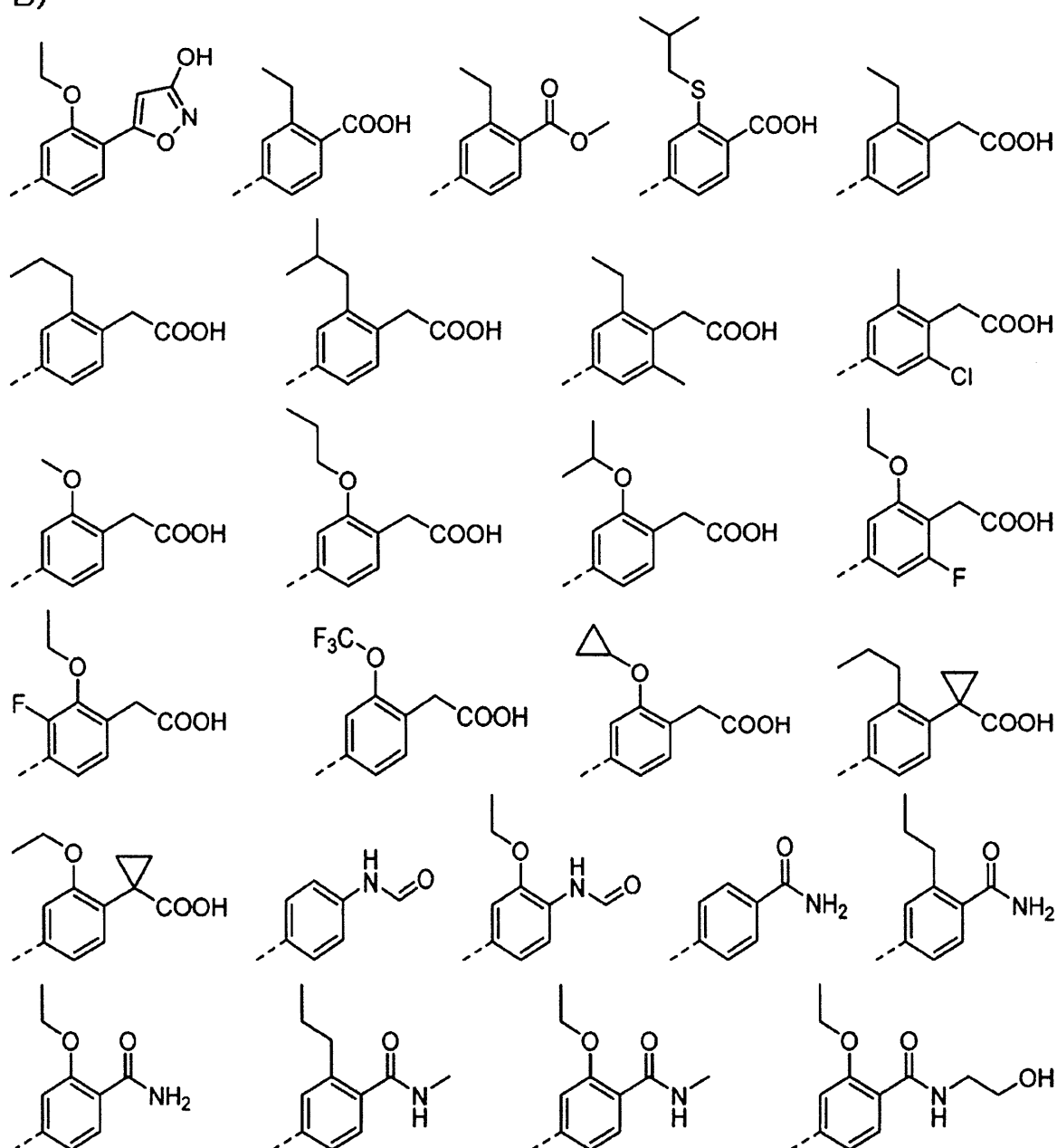
から選択される基を表すか；

又は、加えて、Ar<sup>1</sup>が：

## 【0 1 1 3】

## 【化 2 4】

B)



20

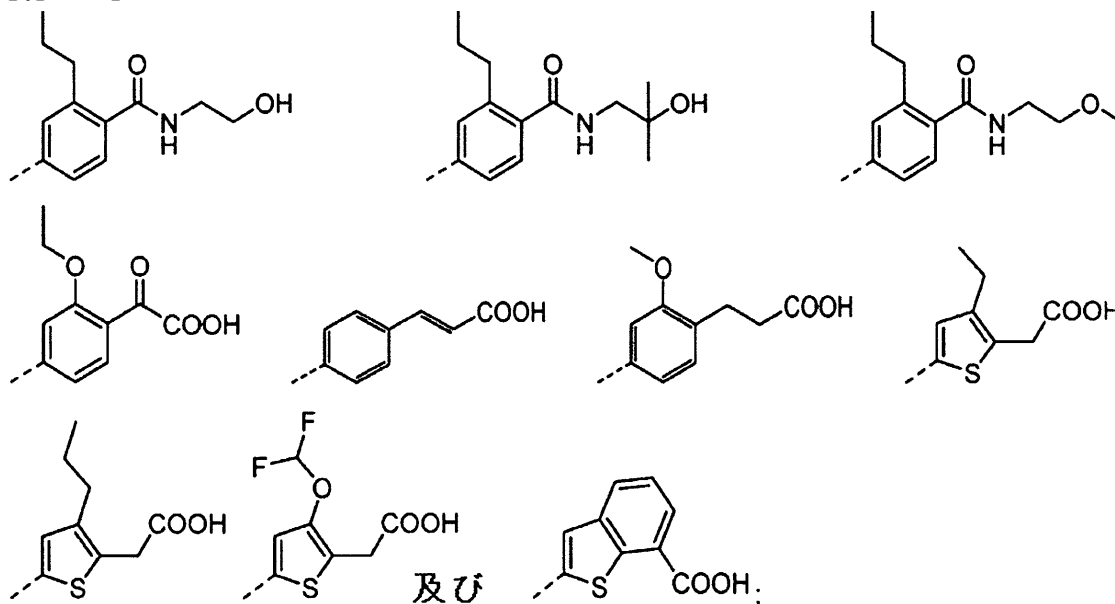
30

40

50

【 0 1 1 4 】

【 化 2 5 】



10

から選択される基を表す；

20

態様 8) に従う化合物に関し；

群 A) 及び B) は、それぞれ特定の副態様を形成し；

さらなる副態様において、Ar<sup>1</sup>は特に、上記の群 A) 及び／又は B) に定義した、フェニル基（特に、2 個の置換基により置換されたフェニル基）又は、チオフェニル基又は、チアゾリル基である。

【 0 1 1 5 】

1 2) 別の態様は、

a) Ar<sup>1</sup>が：

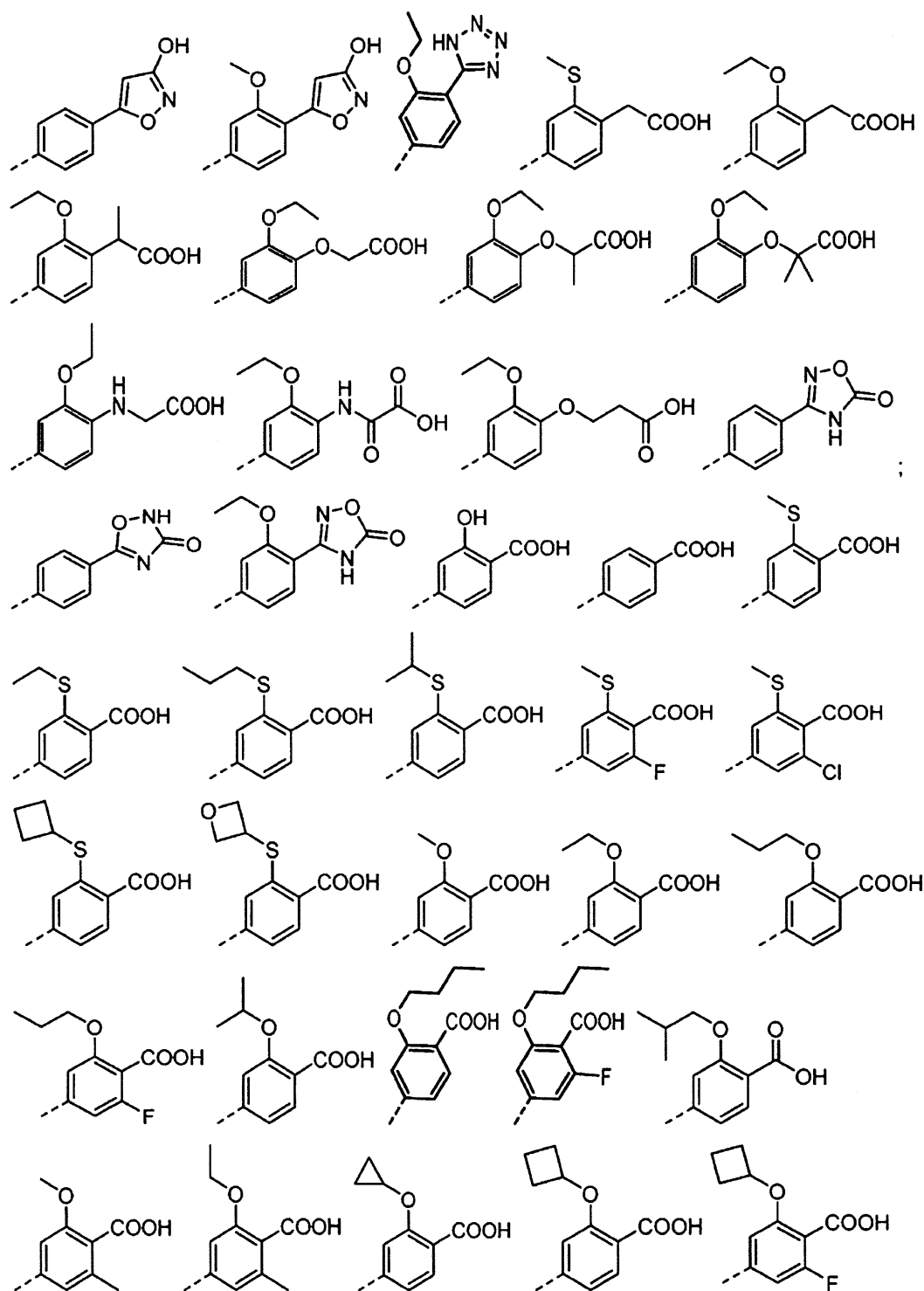
【 0 1 1 6 】

30

40

50

【化 2 6】



【0 1 1 7】

10

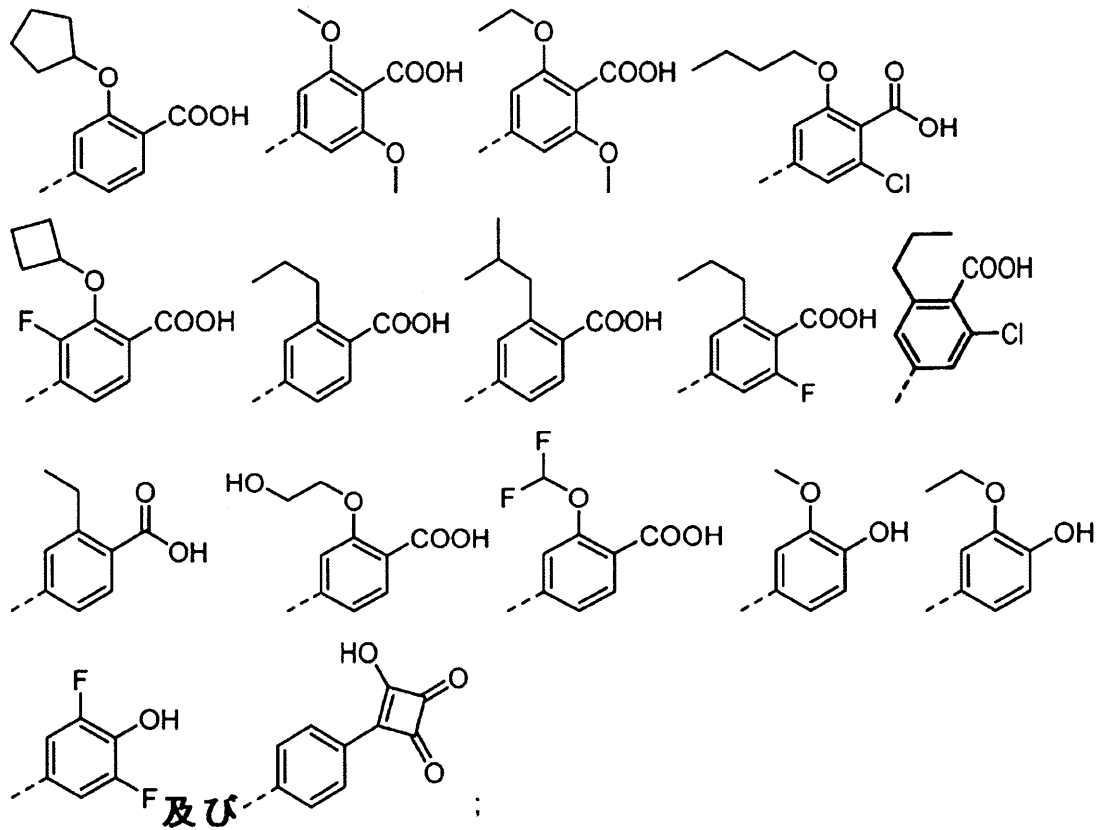
20

30

40

50

【化 2 7】



から選択されるフェニル基を表すか；

b) 又は、Ar 1が：

【0118】

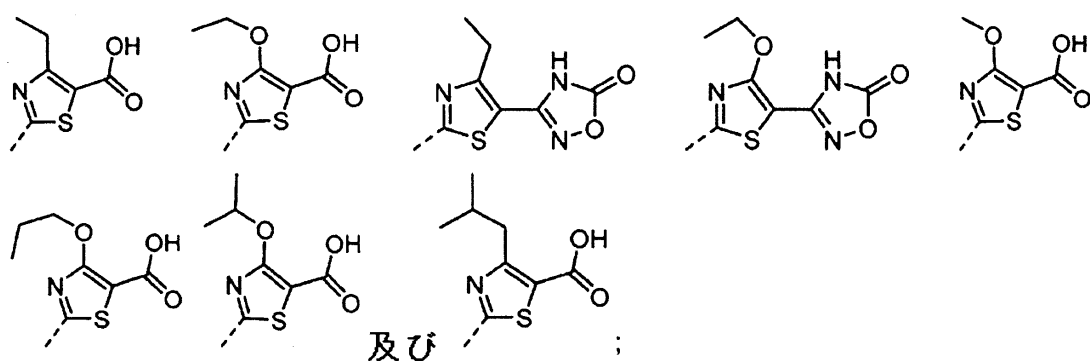
30

40

50

Chemical structures of various thiophene derivatives, including substituted thiophenes, thiophene carboxylic acids, and thiophene derivatives with various functional groups (e.g., ethers, amides, sulfonamides, and heterocycles).

【化 2 9】

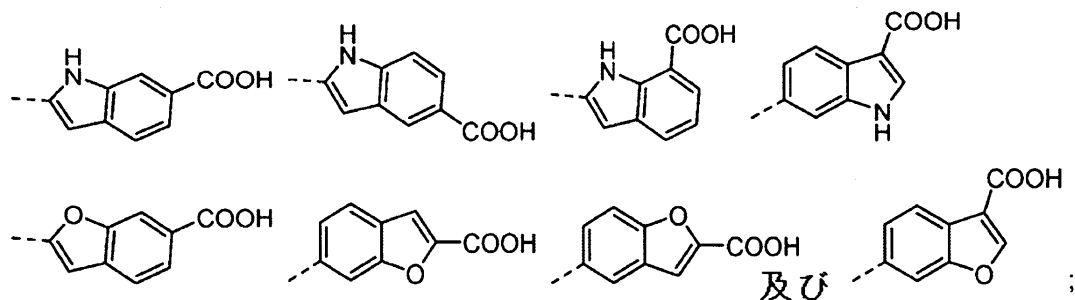


から選択されるチアゾリル基を表すか；

又は、Ar<sup>1</sup>が、

【0120】

【化30】



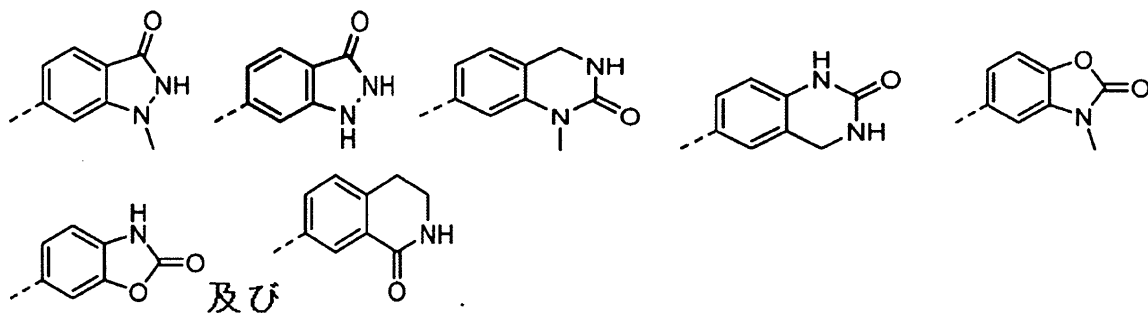
10

から選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールを表すか；

又は、Ar<sup>1</sup>が：

【0121】

【化31】



20

から選択される基を表す；

態様8)に従う化合物に関し；

副態様において、Ar<sup>1</sup>は特に、先に定義した、フェニル基（特に、2個の置換基により置換されたフェニル基）又はチオフェニル基又はチアゾリル基である。

【0122】

13) 別の態様は、

(i) Ar<sup>1</sup>が：

【0123】

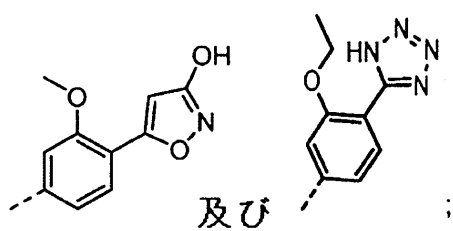
30

40

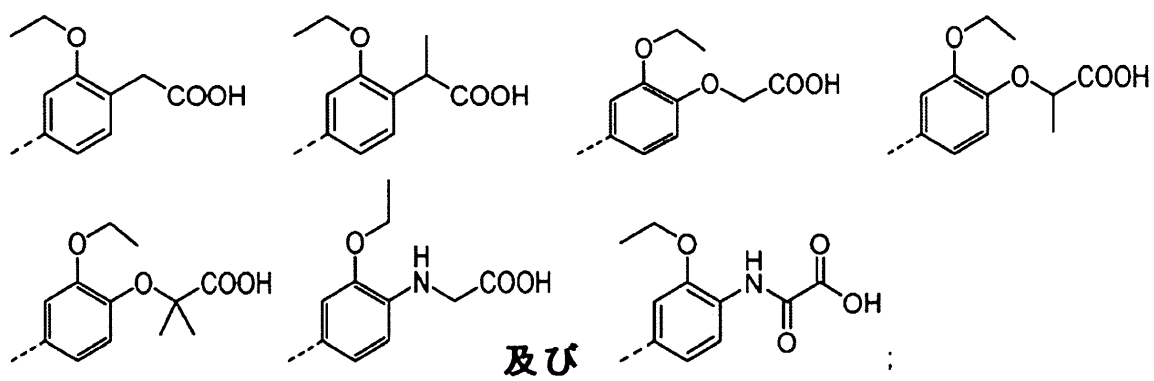
50

【化 3 2】

a)



b)



【 0 1 2 4】

10

20

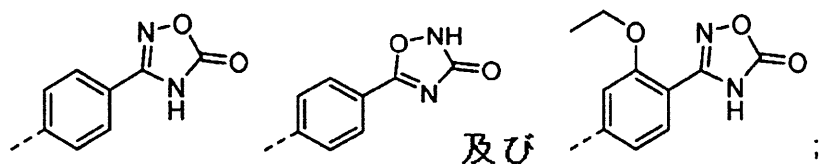
30

40

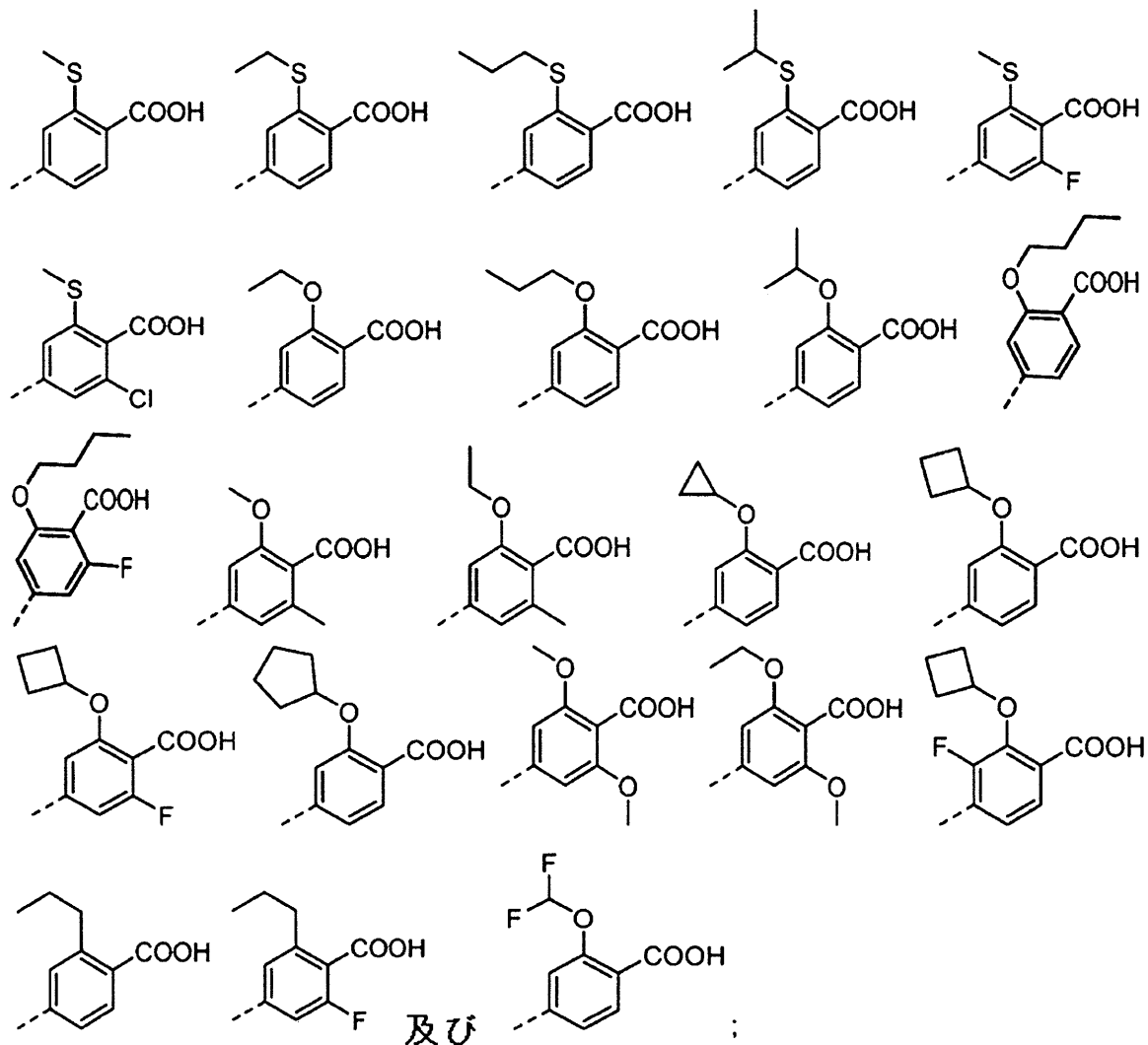
50

【化 3 3】

c)



d)



から選択されるフェニル基を表すか；

( i i ) 又は、Ar<sup>1</sup>が：

【 0 1 2 5】

10

20

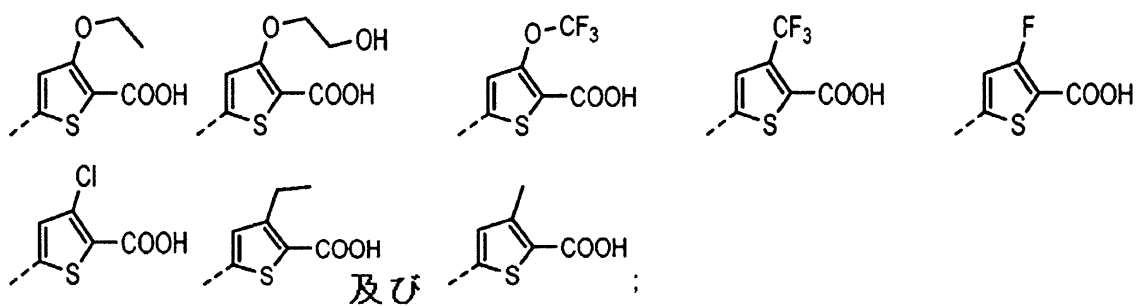
30

40

50

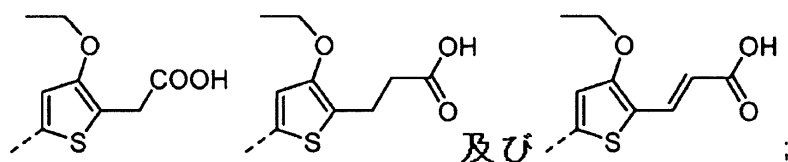
## 【化 3 4】

a)

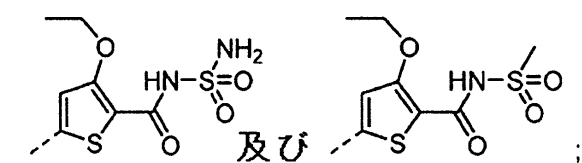


10

b)

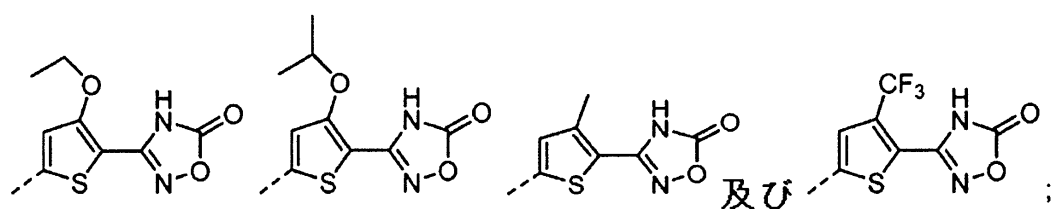


c)



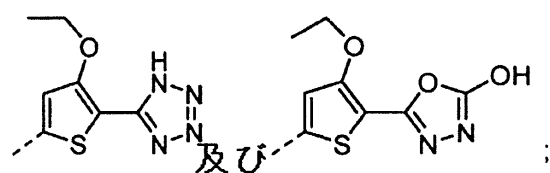
20

d)



30

e)



から選択されるチオフェニル基を表すか；

( i i i ) 又は、Ar<sup>1</sup>が：

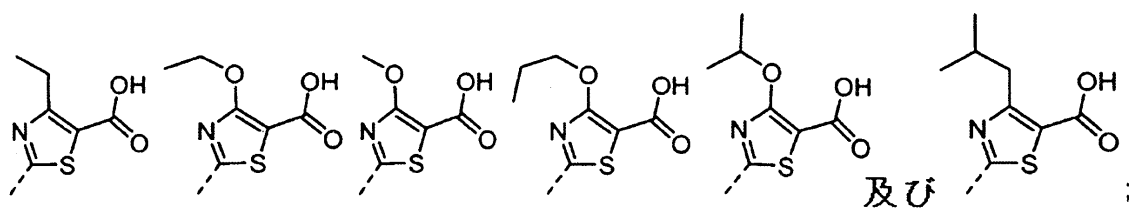
【 0 1 2 6 】

40

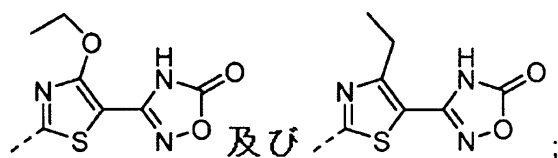
50

## 【化 3 5】

a)



b)



10

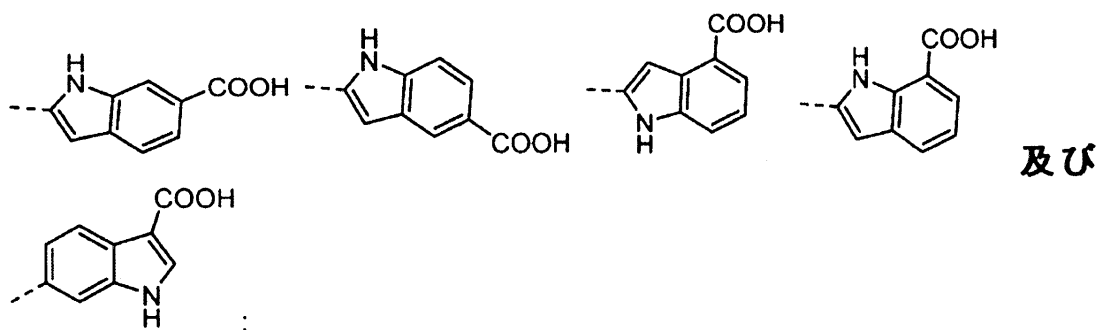
から選択されるチアゾリル基を表すか；

i v) 又は、Ar 1 が、

【0 1 2 7】

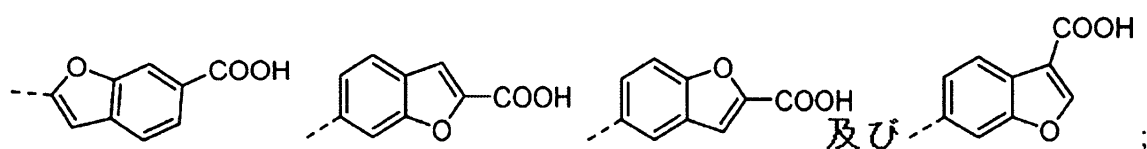
## 【化 3 6】

a)



20

b)



30

から選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリアルをを表すか；

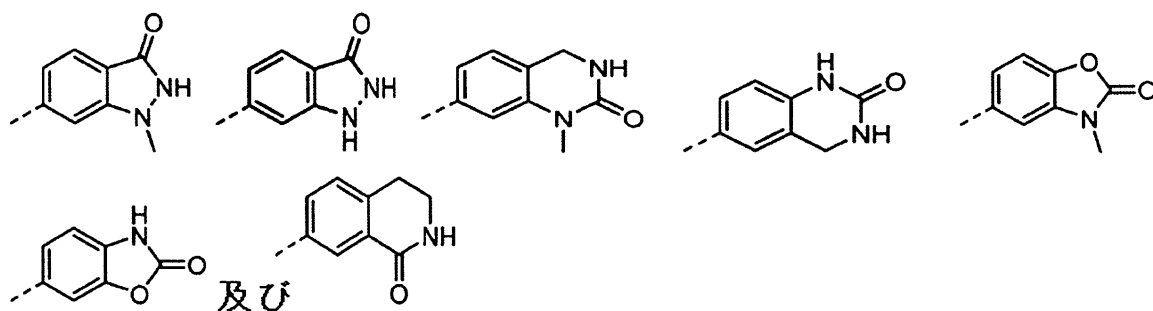
v) 又は、Ar 1 が：

【0 1 2 8】

40

50

【化 3 7】



10

から選択される基を表す；

態様 8) に従う化合物に関し；

副態様において、 $Ar^1$  は特に、先に定義した、フェニル基（特に、2 個の置換基により置換されたフェニル基）又はチオフェニル基又はチアゾリル基である。

【 0 1 2 9】

1 4) 別の態様は、 $Ar^1$  が、

【 0 1 3 0】

20

30

40

50

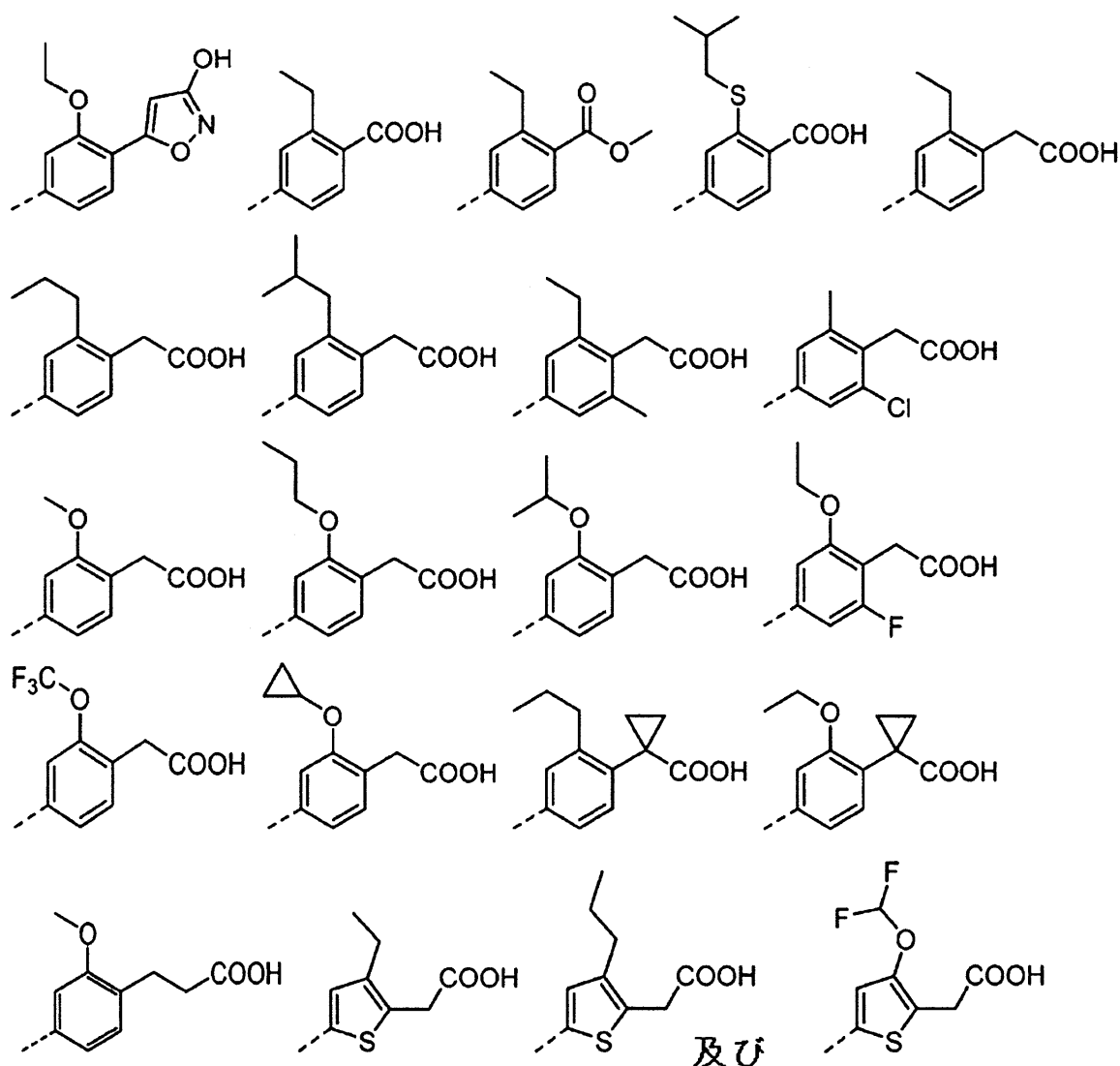
A)



**【 0 1 3 1 】**

## 【化 3 9】

B)



から選択される基を表す、態様 8) に従う化合物に関し、上記の群 A) 及び B) は、それぞれ特定の副態様を形成する。

【0132】

15) 別の態様は、X が S を表す、態様 8) ~ 13) のいずれか 1 つに従う式 (II) の化合物に関する。

【0133】

16) 別の態様は、X が O を表す、態様 8) ~ 13) のいずれか 1 つに従う式 (II) の化合物に関する。

【0134】

17) 第 2 の態様は、R<sup>2</sup> が水素を表す、態様 8) ~ 15) のいずれか 1 つに従う式 (II) の化合物に関する。

【0135】

18) 別の態様は、R<sup>2</sup> が、(C<sub>1</sub> - 4) アルキル (特に、メチル、エチル)、ハロゲン (特に、クロロ、ブromo) 又はシアノを表す、態様 8) ~ 16) のいずれか 1 つに従う式 (II) の化合物に関する。

【0136】

19) 別の態様は、R<sup>2</sup> が (C<sub>1</sub> - 4) アルキル (特に、メチル、エチル) を表す、態様 8) ~ 16) のいずれか 1 つに従う式 (II) の化合物に関する。

【0137】

20) 別の態様は、 $R^2$ が、(C<sub>1</sub>–4)アルキル（特に、メチル、エチル）又はシアノを表す、態様8)～15)のいずれか1つに従う式(I I)の化合物に関する。

【0138】

21) 別の態様は、 $R^2$ がシアノを表す、態様8)～15)のいずれか1つに従う式(I I)の化合物に関する。

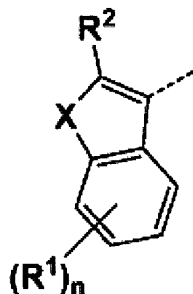
【0139】

22) 別の態様は、フラグメント

【0140】

【化40】

10



20

において、

( $R^1$ )<sub>n</sub>が、1、2又は3個の置換基を表し（すなわち、当該フラグメントは、 $R^2$ に加えて、1、2又は3個の $R^1$ により置換され）、当該置換基 $R^1$ が、(C<sub>1</sub>–3)アルキル（特にメチル）、(C<sub>1</sub>–3)アルコキシ（特に、メトキシ）、ハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）、(C<sub>1</sub>–3)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）、(C<sub>1</sub>–3)フルオロアルコキシ（特に、トリフルオロメトキシ）又はシアノから独立に選択される；

態様8)～21)のいずれか1つに従う化合物に関する。

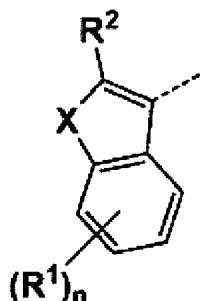
【0141】

23) 別の態様は、フラグメント

【0142】

【化41】

30



40

において、

( $R^1$ )<sub>n</sub>が、1、2又は3個の置換基を表し（すなわち、当該フラグメントは、 $R^2$ に加えて、1、2又は3個の $R^1$ により置換され）、当該置換基 $R^1$ が、(C<sub>1</sub>–3)アルキル（特にメチル）、(C<sub>1</sub>–3)アルコキシ（特に、メトキシ）又はハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）から独立に選択される；

態様8)～21)のいずれか1つに従う化合物に関する。

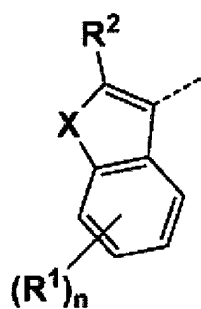
【0143】

24) 別の態様は、フラグメント

50

【 0 1 4 4 】

【 化 4 2 】

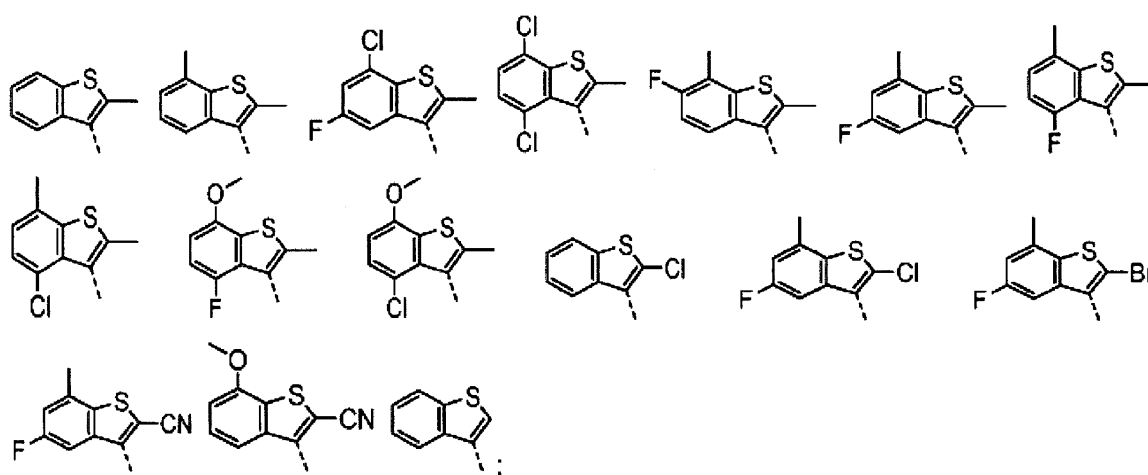


10

が、

【 0 1 4 5 】

【 化 4 3 】



20

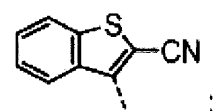
から選択されるベンゾチオフエン：

30

又は、加えて、当該フラグメントが、ベンゾチオフエン：

【 0 1 4 6 】

【 化 4 4 】



を表してもよく；

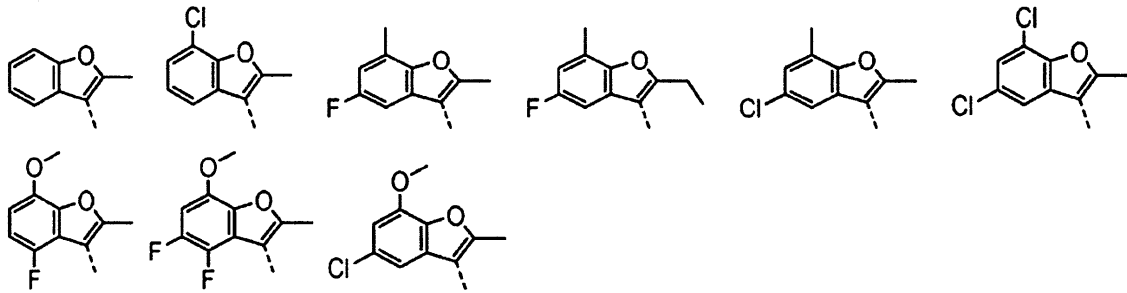
又は、

40

【 0 1 4 7 】

50

【化 4 5】



10

から選択されるベンゾフラン：

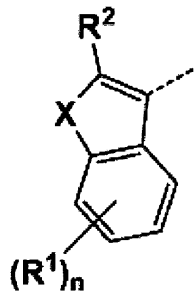
を表す；態様 8) ～ 16) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【 0 1 4 8 】

25) 別の態様は、フラグメント

【 0 1 4 9 】

【化 4 6】

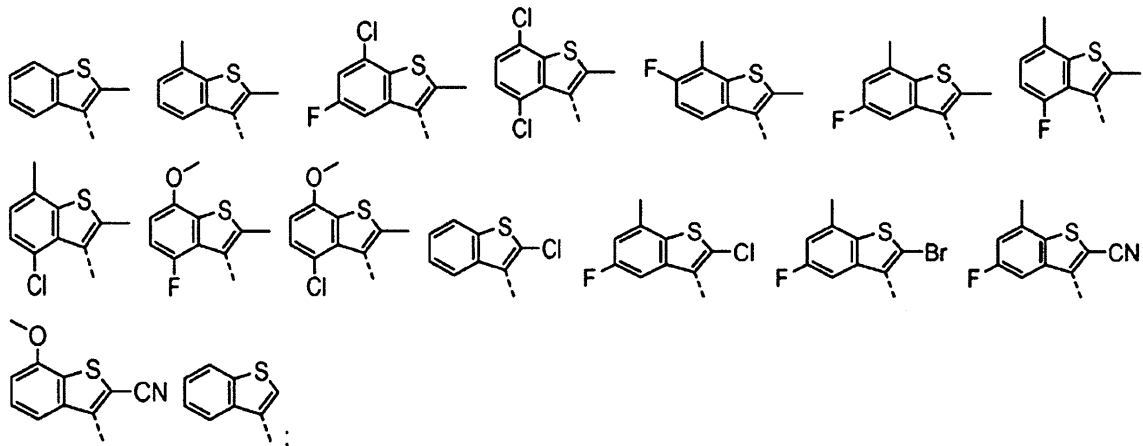


20

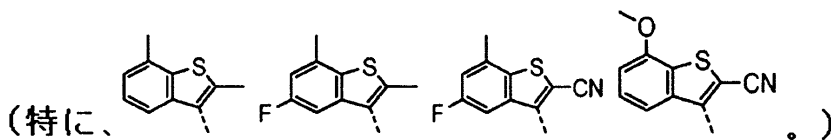
が、

【 0 1 5 0 】

【化 4 7】



40



から選択されるベンゾチオフェンを表す；態様 8) ～ 16) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

50

## 【0151】

26) 従って、本発明は、態様1)に従う使用のための態様1)に定義する式(I)の化合物又はそれぞれの従属関係に従って態様2)～25)のいずれか1つの特徴によりさらに限定されるそのような化合物；それらの薬学的に許容される塩；及び態様1)に従い、以下にさらに記載されるそのような化合物の使用に関する。従って、いかなる疑義をも避けるために、式(I)の化合物に関して特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

1、9+1、13+1、14+1、15+1、15+9+1、15+13+1、15+14+1、20+15+1、20+15+9+1、20+15+13+1、20+15+14+1、24+1、24+9+1、24+13+1、24+15+1、24+15+9+1、24+15+13+1、24+15+14+1、24+20+15+1、24+20+15+9+1、24+20+15+13+1、24+20+15+14+1、25+1、25+9+1、25+14+1、25+15+1、25+15+9+1、25+15+13+1、25+15+14+1、25+20+15+1、25+20+15+9+1、25+20+15+13+1、25+20+15+14+1。

10

## 【0152】

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「25+15+14+1」は、態様25)であって、態様15)に従属し、態様14)に従属し、態様1)に従属することを意味し、すなわち、態様「25+15+14+8」は、態様14)、15)及び25)のすべての構成的特徴によりさらに限定される、態様1)に従う使用のための態様1)に定義する式(I)の化合物に相当する。

20

## 【0153】

27) 従って、本発明はさらに、態様8)に定義する式(II)の化合物又はそのような化合物であって、それぞれの従属関係に従って態様9)～25)のいずれか1つの特徴によってさらに限定される化合物；それらの薬学的に許容される塩；並びに、特に、EP2レセプター及び／又はEP4レセプターの遮断に応答する下記の疾患の予防又は治療における、医薬としてのそのような化合物の使用に関する。従って、いかなる疑義をも避けるために、式(II)の化合物に関して特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

30

8、9+8、10+8、12+8、13+8、14+8、15+8、15+9+8、15+10+8、15+12+8、15+13+8、15+14+8、18+15+8、18+15+9+8、18+15+10+8、18+15+12+8、18+15+13+8、18+15+14+8、20+15+8、20+15+9+8、20+15+10+8、20+15+12+8、20+15+13+8、20+15+14+8、22+8、22+10+8、22+15+8、22+15+9+8、22+15+10+8、22+15+12+8、22+15+13+8、22+15+14+8、22+18+15+8、22+18+15+9+8、22+18+15+10+8、22+18+15+12+8、22+18+15+13+8、22+18+15+14+8、24+8、24+13+8、24+15+8、24+15+9+8、24+15+10+8、24+15+12+8、24+15+13+8、24+15+14+8、24+20+15+8、24+20+15+9+8、24+20+15+10+8、24+20+15+12+8、24+20+15+13+8、24+20+15+14+8、25+8、25+14+8、25+15+8、25+15+9+8、25+15+10+8、25+15+12+8、25+15+13+8、25+15+14+8、25+20+15+8、25+20+15+9+8、25+20+15+10+8、25+20+15+12+8、25+20+15+13+8、25+20+15+14+8。

40

## 【0154】

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「25+15

50

＋１４＋８」は、態様２５）であって、態様１５）に従属し、態様１４）に従属し、態様８）に従属することを意味し、すなわち、態様「２５＋１５＋１４＋８」は、態様１４）、１５）及び２５）の特徴すべてによりさらに限定される、態様８）に従う式（ＩＩ）の化合物に相当する。

【０１５５】

２８） 別の態様は、下記の化合物から選択される、態様８）に従う式（ＩＩ）の化合物に関する：

５－ { ６－ [ ２－ ( ５－クロロ－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－メチル－チオフェン－２－カルボン酸；  
 ４－ { ６－ [ ２－ ( ２－シアノ－５－フルオロ－７－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－２－メチルスルファニル－安息香酸；

10

４－ { ６－ [ ２－ ( ２－シアノ－７－メトキシ－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－２－メチルスルファニル－安息香酸；

３－エトキシ－５－ { ６－ [ ２－ ( ４－フルオロ－２， ７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－チオフェン－２－カルボン酸；

５－ { ６－ [ ２－ ( ２－シアノ－５－フルオロ－７－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

20

５－ { ６－ [ ２－ ( ２－シアノ－７－メトキシ－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

３－エトキシ－５－ { ６－ [ ２－ ( ４－フルオロ－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－チオフェン－２－カルボン酸；

５－ { ６－ [ ２－ ( ４－クロロ－２， ７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

５－ { ６－ [ ２－ ( ４－クロロ－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

30

５－ { ６－ [ ２－ ( ４， ５－ジフルオロ－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

３－エトキシ－５－ { ６－ [ ２－ ( ５－フルオロ－２， ７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－チオフェン－２－カルボン酸；

５－ [ ６－ ( ２－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル－エチルアミノ)－ピリミジン－４－イル]－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

３－エトキシ－５－ { ６－ [ ２－ ( ４－フルオロ－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－チオフェン－２－カルボン酸；

40

５－ { ６－ [ ２－ ( ７－クロロ－２－メチル－ベンゾフラン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

５－ { ６－ [ ２－ ( ２， ７－ジメチル－ベンゾ [b] チオフェン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン酸；

３－エトキシ－５－ { ６－ [ ２－ ( ５－フルオロ－２， ７－ジメチル－ベンゾフラン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－チオフェン－２－カルボン酸；

５－ { ６－ [ ２－ ( ５－クロロ－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－３－イル)－エチルアミノ]－ピリミジン－４－イル}－３－エトキシ－チオフェン－２－カルボン

50

酸；

5 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - チオフェン - 2 - カルボン酸；

5 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 3 - トリフルオロメチル - チオフェン - 2 - カルボン酸；

4 - {6 - [2 - (2 - シアノ - 5 - フルオロ - 7 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - エトキシ - 安息香酸；

4 - {6 - [2 - (2 - シアノ - 7 - メトキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - エトキシ - 安息香酸；

6 - {6 - [2 - (2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸；

5 - {6 - [2 - (2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸；

5 - (4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 (2H) - オン [互変異性型：5 - (4 - (6 - (2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - オール]；

2 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 1H - インドール - 4 - カルボン酸；

(E) - 3 - (3 - エトキシ - 5 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - チオフェン - 2 - イル) - アクリル酸；

(4 - {6 - [2 - (2 - シアノ - 5 - フルオロ - 7 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 2 - エトキシ - フェニル) - 酢酸；

2 - ジフルオロメトキシ - 4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 安息香酸；

(2 - エトキシ - 4 - {6 - [2 - (4 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェノキシ) - 酢酸；

(2 - エトキシ - 4 - {6 - [2 - (4 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェノキシ) - 酢酸；

(2 - エトキシ - 4 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニルアミノ) - 酢酸；

N - (3 - エトキシ - 5 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - チオフェン - 2 - カルボニル) - メタンスルホンアミド；

{6 - [4 - エトキシ - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 4 - イル} - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチル] - アミン；

3 - (3 - エトキシ - 5 - {6 - [2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - チオフェン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 (4H) - オン [互変異性型：3 - (3 - エトキシ - 5 - (6 - (2 - (5 - フルオロ - 2, 7 - ジメチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オール]；

10

20

30

40

50

4-エトキシ-2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チアゾール-5-カルボン酸; 及び

3- (4-エトキシ-2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン [互変異性型: 3- (4-エトキシ-2- (6- (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) チアゾール-5-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール] 。

【0156】

29) 態様28)に記載した化合物に加えて、態様8)に従う式(II)のさらなる化合物は下記の化合物から選択される:

5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸;

5- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸;

5- {6- [2- (5-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸;

3-メチル-5- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸;

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸;

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸;

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (4-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (7-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

3-エトキシ-5- {6- [2- (2-エチル-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン

10

20

30

40

50

酸；

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エチルスルファニル-安息香酸；

2-エチルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-エチルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-安息香酸；

10

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-フルオロ-6-メチルスルファニル-安息香酸；

2-クロロ-4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチルスルファニル-安息香酸；

(3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸；

2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

20

2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (2-ブromo-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (2-クロロ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

30

2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-エトキシ-4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (5-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (7-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

40

4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (5, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

2-エトキシ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

50

2-エトキシ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

4- {6- [2- (2-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸；

2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-インドール-6-カルボン酸；

4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロプロポキシ-安息香酸；

2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -安息香酸；

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピルスルファニル-安息香酸；

4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピルスルファニル-安息香酸；

4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピルスルファニル-安息香酸；

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロピルスルファニル-安息香酸；

2-イソプロピルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-イソプロピルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸；

2-フルオロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-プロピル-安息香酸；

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソブチル-安息香酸；

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロポキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸；

4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸；

(4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸；

4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ジフルオロメトキシ-安息香酸；

(4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ) -酢酸；

10

20

30

40

50

(4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ) -酢酸;  
 2-シクロブチルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 2-シクロブチルスルファニル-4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2- (オキセタン-3-イルスルファニル) -安息香酸;  
 4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-安息香酸;  
 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-安息香酸;  
 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-安息香酸;  
 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 {6- [3-エトキシ-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェニル] -ピリミジン-4-イル} - [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチル] -アミン;  
 3- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ) -プロピオン酸;  
 2-ブトキシ-6-フルオロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 N- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -オキサミン酸;  
 2-シクロブトキシ-3-フルオロ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-フルオロ-安息香酸;  
 4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-6-フルオロ-安息香酸;  
 2-シクロペンチルオキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 2-シクロペンチルオキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;  
 3- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b]

10

20

30

40

50

] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H)-オン [互変異性型: 3-(2-エトキシ-4-(6-(2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) フェニル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール];

3-エトキシ-5-(6-(2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル)-N-スルファモイルチオフェン-2-カルボキサミド;

4-エチル-2-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チアゾール-5-カルボン酸; 及び

3-(4-エチル-2-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チアゾール-5-イル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H)-オン [互変異性型: 3-(4-エチル-2-(6-(2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) チアゾール-5-イル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール]。

【0157】

30) 別の態様は、態様28) 及び/又は29) に従う化合物から選択される、態様1) に従う使用のための態様1) に定義する式(I)の化合物に関する。

【0158】

31) 態様28) 及び29) に記載した化合物に加えて、態様8) に従う式(II)のさらなる化合物は下記の化合物から選択される:

(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-6-フルオロ-フェニル)-酢酸;

4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-プロピル-安息香酸;

(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-メトキシ-フェニル)-酢酸;

(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-プロポキシ-フェニル)-酢酸;

(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-プロピル-フェニル)-酢酸;

(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-イソプロポキシ-フェニル)-酢酸;

4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-イソプロポキシ-安息香酸;

3-(4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-エトキシ-フェノキシ)-プロピオン酸;

2-エチルスルファニル-4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸;

3-(4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-4-ヒドロキシシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン;

10

20

30

40

50

(4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソブチル-フェニル) -酢酸;  
 (2-エチル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸;  
 (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -オキソ-酢酸;

(4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-フェニル) -酢酸;  
 N- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -ホルムアミド;

10

(2-エチル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチル-フェニル) -酢酸;

2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸;

(2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸;

20

(3-エチル-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸;

(2-クロロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチル-フェニル) -酢酸;

5- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -イソオキサゾール-3-オール [互変異性型: 5- (2-エトキシ-4- (6- (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) -ピリミジン-4-イル) フェニル) イソオキサゾール-3 (2H) -オン];

30

1- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -シクロプロパンカルボン酸; 及び

1- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-フェニル) -シクロプロパンカルボン酸。

【0159】

32) 態様28)、29) 及び31) に記載した化合物に加えて、態様8) に従う式 (II) のさらなる化合物は下記の化合物から選択される:

40

4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソブチルスルファニル-安息香酸;

4- {6- [2- (2-シアノ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸;

(4- {6- [2- (2-シアノ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸;

3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン [互変異性型: 3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミ

50

ジン-4-イル} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール] ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンズアミド ;  
 [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチル] - [6 - (1H-インドール-5-イル) -ピリミジン-4-イル] -アミン ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソブトキシ-安息香酸 ;  
 (4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-フェニル) -酢酸 ;  
 (4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -酢酸 ;  
 N - (4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -ホルムアミド ;  
 (4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロポキシ-フェニル) -酢酸 ;  
 2-エチル-4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 ;  
 5 - (4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-3-オール [互変異性型 : 5 - (4 - (6 - (2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -2-メトキシフェニル) イソオキサゾール-3 (2H) -オン] ;  
 5 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-ベンズアミド ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N - (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -2-プロピル-ベンズアミド ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N - (2-メトキシ-エチル) -2-プロピル-ベンズアミド ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N - (2-ヒドロキシ-エチル) -2-プロピル-ベンズアミド ;  
 4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N-メチル-2-プロピル-ベンズアミド ;  
 2-エトキシ-4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N - (2-ヒドロキシ-エチル) -ベンズアミド ;  
 2-エトキシ-4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N-メチル-ベンズアミド ;  
 2-エトキシ-4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンズアミド ;  
 (2-エトキシ-3-フルオロ-4 - {6 - [2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-

10

20

30

40

50

ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸；

(5 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-プロピル-チオフェン-2-イル) -酢酸；

(3-ジフルオロメトキシ-5 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸；

2 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-インドール-7-カルボン酸；

2 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸；及び

3 - (4 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-フェニル) -プロピオン酸。

【0160】

33) 態様28)、29)、31) 及び32) に記載した化合物に加えて、態様8) に従う式(II) のさらなる化合物は：

(4 - {6 - [2 - (2-シアノ-7-メトキシ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸である。

【0161】

34) 別の態様は、態様31) ~ 33) に従う化合物から選択される、態様1) に従う使用のための態様1) に定義する式(I) の化合物；並びに下記の化合物に関する：

3-エトキシ-5 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-ピロール-2-カルボン酸；

1-エチル-4 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-ピロール-2-カルボン酸；及び

4 - {6 - [2 - (5 -フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1-プロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸。

【0162】

態様1) ~ 34) に従う式(I) / 式(II) の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(特に経口、例えば錠剤又はカプセル等の) 経腸又は(局所的適用又は吸入を含む) 非経口投与のための医薬組成物の形態で 사용할ことができる。

【0163】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた様式で(例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsにより出版] 参照。)、既述の式(I) / 式(II) の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

【0164】

本発明はまた、薬学的に活性な量の態様1) ~ 34) に従う式(I) / 式(II) の化合物を対象に投与することを有する、本明細書に記載した疾患又は障害の予防又は治療方法にも関する。

10

20

30

40

50

## 【0165】

本発明の好ましい態様において、投与量は、1mgから2000mg／日の間、特に5mgから1000mg／日の間、さらに25mgから500mg／日の間、とりわけ50mgから200mg／日の間に含まれる。

## 【0166】

数値の範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれるものとする。これは、例えば、温度範囲が40℃から80℃の間であると記述される場合、末端の点である40℃と80℃はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が1から4の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の1、2、3又は4であることを意味する。

10

## 【0167】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X - X$ の10%から $X + X$ の10%の間、好ましくは $X - X$ の5%から $X + X$ の5%の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、 $Y - 10^{\circ}\text{C}$ から $Y + 10^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $Y - 5^{\circ}\text{C}$ から $Y + 5^{\circ}\text{C}$ の間を表す。

## 【0168】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のための医薬の製造における使用に適している。同様に、そのような化合物はまた、効果的な量のそのような化合物をそれを必要とする対象（哺乳動物、特にヒト）に投与することを有する、そのような疾患の予防又は治療方法に適切である。

20

## 【0169】

態様1)～34)に従う式(I)／式(II)の化合物は、EP2及び／又はEP4レセプターに関連する障害の予防又は治療に有用である。

## 【0170】

態様1)～34)に従う式(I)／式(II)の特定の化合物は、生物学的環境において（すなわち、アミダーゼ、エステラーゼ又はカルボン酸基からプロドラッグ基を除去することができるその適宜な等価物のいずれか等の、カルボニル基に結合した共有結合を切ることができる1又は2種以上の酵素の存在下において）、プロスタグランジン2レセプターEP2及び／又はEP4の調節剤としてのそれらの生物学的活性を示す。

30

## 【0171】

EP2及び／又はEP4レセプターに関連する疾患又は障害は、特に

－ 癌（特に、転移性メラノーマを含むメラノーマ；非小細胞性肺癌を含む肺癌；膀胱癌（urinary bladder cancer）、尿路上皮癌を含む膀胱癌（bladder cancer）；腎細胞癌、転移性腎細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌；大腸癌、転移性大腸癌、家族性大腸腺腫症（FAP）、食道癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、肝細胞癌及び膵臓腺癌又は膵管癌等の膵臓癌を含む消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；神経芽細胞腫；去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌；脳転移、悪性神経膠腫、多形膠芽腫、髄芽腫、髄膜腫を含む脳腫瘍；トリプル・ネガティブ乳癌を含む乳癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌（thoracic cancer）；頭頸部癌；急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病を含む白血病；癌種；腺癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；絨毛癌；ユーイング肉腫；骨肉腫；横紋筋肉腫；カポジ肉腫；バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、MALTリンパ腫を含むリンパ腫；多発性骨髄腫；並びにウイルス誘発腫瘍；とりわけ、メラノーマ；肺癌；膀胱癌（bladder cancer）；腎癌；消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；及び神経芽細胞腫）；であり；

40

EP2及び／又はEP4レセプターに関連するさらなる疾患又は障害は、例えば：

- － 疼痛（特に、炎症性疼痛及び月経痛）；
- － 子宮内膜症；
- － 常染色体優性多発性嚢胞腎；

50

- － 動脈硬化の患者における急性虚血症候群；
- － 肺炎；及び
- － 筋萎縮性側索硬化症、脳卒中；パーキンソン病、アルツハイマー病及びH I V関連認知症を含む神経変性疾患；であり；
- － E P 2 及び／又はE P 4 アнтаゴニストは、さらに、雌の受精を制御するために使用することができる。

【0172】

E P 2 及び／又はE P 4 レセプターに関連するさらなる疾患又は障害は、特に多発性硬化症、関節リウマチ及び変形性関節症等の自己免疫疾患；並びに骨粗鬆症である。

【0173】

態様1) ～ 3 4) のいずれか1つに従う式 (I) ／式 (I I) の化合物は、特に、癌の予防又は治療のための治療剤として有用である。それらは、単一の治療剤として、あるいは1又は2種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせ治療は、同時に、別々に又はある期間にわたって行われてもよい。

【0174】

従って、本発明は、薬学的に許容される担体物質と：

- － 態様1) ～ 3 4) のいずれか1つに従う式 (I) ／式 (I I) の化合物；
- － 及び1又は2種以上の細胞毒性化学療法剤；

とを有する医薬組成物にも関する。

【0175】

従って、本発明は、さらに、

- － 薬学的に許容される担体物質及び：
  - － 態様1) ～ 3 4) のいずれか1つに従う式 (I) ／式 (I I) の化合物を有する医薬組成物と；
  - － 化学療法及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせた、癌の予防又は治療のための前記医薬組成物の使用方法の使用説明；
- とを有するキットにも関する。

【0176】

「放射線療法」(「radiotherapy」又は「radiation therapy」又は「radiation oncology」) という用語は、癌の予防(補助療法) 及び／又は治療における電離放射線の医学的使用を意味し；外部及び内部放射線療法を含む。

【0177】

「標的療法」という用語は、特定のタイプの癌細胞又は間質細胞に作用する低分子又は抗体等の1又は2種以上の抗新生物剤を用いた、癌の予防(補助療法) 及び／又は治療を意味する。ある種の標的療法は、癌細胞の成長や拡散に関わるある種の酵素、タンパク質又はその他の分子の作用をブロックする。他のタイプの標的療法は、免疫系が癌細胞を殺すのを助け(免疫療法) ；又は、腫瘍内における血管新生、新しい血管の成長及び形成を阻害し；又は、癌細胞に毒性物質を直接送達して殺す。本発明の化合物と組み合わせるのに特に適した標的療法の例は、免疫療法、特に、プログラム細胞死レセプター1 (PD-1 レセプター) 又はそのリガンドPD-L1を標的とする免疫療法(Zelenayら、2015、Cell 162、1-14；Yongkui Liら、Oncoimmunology 2016、5(2)：e1074374) である。

【0178】

式 (I) ／式 (I I) の化合物と組み合わせて使用する場合、「標的療法」という用語は、特に、下記の薬剤等を意味する：

- a) 上皮成長因子レセプター (EGFR) 阻害剤又はブロッキング抗体 (例えば、ゲフィチニブ (Gefitinib)、エルロチニブ (Erlotinib)、アファチニブ (Afatinib)、イコチニブ (Icotinib)、ラパチニブ (Lapatinib) 等) ；

10

20

30

40

50

- i b) 、パニツムマブ (Panitumumab) 、ザルツムマブ (Zalutumumab) 、ニモツズマブ (Nimotuzumab) 、マツズマブ (Matuzumab) 及びセツキシマブ (Cetuximab) ) ;
- b) RAS/RAF/MEK経路阻害剤 (例えば、ベムラフェニブ (Vemurafenib) 、ソラフェニブ (Sorafenib) 、ダブラフェニブ (Dabrafenib) 、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、トラメチニブ (Trametinib) (GSK1120212) 、コビメチニブ (Cobimetinib) (GDC-0973/XL518) 、ビニメチニブ (Binimetinib) (MEK162、ARRY-162) 、セリメチニブ (Selumetinib) (AZD6244) ) ;
- c) アロマトーゼ阻害剤 (例えば、エキセメスタン (Exemestane) 、レトロゾール (Letrozole) 、アナストロゾール (Anastrozole) 、ボロゾール (Vorzole) 、フォルメスタン (Formestane) 、ファドロゾール (Fadrozole) ) ;
- d) 血管新生阻害剤、特に、ベバシズマブ (Bevacuzimab) (アバスチン (Avastin) ) 、ラムシルマブ (Ramucirumab) 、ソラフェニブ (Sorafenib) 又はアキシチニブ (Axitinib) 等のVEGFシグナル伝達阻害剤 ;
- e) 免疫チェックポイント阻害剤 (例えば：ペムブロリズマブ (Pembrolizumab) (ランブロリズマブ (Lambrolizumab) 、MK-3475) 、ニボルマブ (Nivolumab) 、ピディリズマブ (Pidilizumab) (CT-011) 、AMP-514/MED10680、PDR001、SHR-1210; REGN2810、BGBA317等の抗PD1抗体; AMP-224等の、PD-1を標的とする融合タンパク質; 例えば、WO2015/033299、WO2015/044900及びWO2015/034820に開示される化合物等の低分子抗PD1剤; BMS-936559、アテゾリズマブ (atezolizumab) (MPDL3280A、RG7446) 、MEDI4736、アベルマブ (avelumab) (MSB0010718C) 、デュルバルマブ (durvalumab) (MEDI4736) 等の抗PD1L抗体; AMP224等の抗PDL2抗体; イピリムマブ (ipilimumab) 、tremilumab等の抗CTLA-4抗体; BMS-986016、IMP701、MK-4280、ImmuFact IMP321等の抗リンパ球-活性化遺伝子3 (LAG-3) 抗体; MBG453等の抗T細胞免疫グロブリン ムチン-3 (TIM-3) 抗体; BMS-663513/urelumab、PF-05082566等の抗CD137/4-1BB抗体; RG6058 (抗TIGIT、MTIG7192A) 等の抗Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫レセプター (TIGIT) 抗体 (anti T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) antibodies) ;
- f) ワクチン療法的アプローチ (例えば、樹状細胞ワクチン療法、(例えば、gp100ペプチド又はMAGE-A3ペプチドを用いた) ペプチド又はタンパク質ワクチン療法 ;
- g) 顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子トランスフェクト腫瘍細胞ワクチン (GVAX) 又はFms-関連チロシンキナーゼ3 (Flt-3) リガンド遺伝子トランスフェクト腫瘍細胞ワクチン (FVAX) 又はToll様レセプター増強GM-CSF腫瘍ベースワクチン (TEGVAX) 等の免疫調節因子を分泌するように遺伝的に修飾された患者由来又は同種 (allogenic) (非自己) 癌細胞の再導入 ;
- h) キメラ抗原レセプター (CAR) 改変T細胞 (例えばCTL019) 等のT細胞ベース養子免疫療法 ;
- i) サイトカイン又は免疫サイトカインベース治療 (例えば、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、インターロイキン2、インターロイキン15) ;
- j) Toll様レセプター (TLR) アゴニスト (例えば、レシキモド (resiquimod) 、イミクイムド (imiquimod) 、グルコピラノシル脂質A、Cp

10

20

30

40

50

Gオリゴデオキシヌクレオチド)；

k) サリドマイドアナログ (例えば、レナリドマイド (Lenalidomide)、ポマリドミド (Pomalidomide))；

l) インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 及び／又はトリプトファン-2, 3-ジオキシゲナーゼ (TDO) 阻害剤 (例えば、RG6078/NLG919/GDC-0919; Indoximod/1MT (1-メチルトリプトファン)、INCBO24360/Epacadostat、PF-06840003 (EOS200271)、F001287)；

m) T細胞共刺激レセプターの活性化剤 (例えば、抗OX40/CD134 (RG7888 (MOXR0916)、9B12; MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562等の腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー4)、抗OX40-リガンド/CD252; (TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156等の) 抗グルココルチコイド誘発TNFRファミリー関連遺伝子 (GITR)、(Dacetuzumab (SGN-40)、HCD122、CP-870, 893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40等の) 抗CD40 (TNFレセプタースーパーファミリーメンバー5) 抗体; (BG9588等の) 抗CD40-リガンド抗体; (Varlilumab等の) 抗CD27抗体;

n) 二重特異性抗体等の腫瘍特異性抗原並びにT細胞表面マーカーに結合する分子 (例えば、RG7802標的CEA及びCD3) 又は抗体フラグメント、抗体模倣タンパク質 (antibody mimetic proteins) (例えば、設計アンキリン反復配列タンパク質 (designed ankyrin repeat proteins) (DARPIINS)、二重特異性T細胞engager (BITE、例えばAMG103、AMG330))；

o) コロニー刺激因子1レセプター (CSF-1R) を標的とする抗体又は低分子量阻害剤 (例えば、Emactuzumab (RG7155)、Cabiralizumab (FPA-008)、PLX3397)；

p) キラー細胞免疫グロブリン様レセプター (KIR) に対する抗体 (例えば、リリルマブ (IPH2102/BMS-986015)) 等のナチュラルキラー細胞上の免疫細胞チェックポイントを標的とする薬剤；

q) アデノシンレセプター又は、ATPをアデノシンに変換するエクトヌクレアーゼCD39及びCD73を標的とする薬剤 (MEDI9447 (抗CD73抗体)、PBF-509; CPI-444 (アデノシンA2aレセプターアンタゴニスト))。

【0179】

式(I)／式(II)の化合物と組み合わせて使用する場合、d)に挙げたもの等の免疫チェックポイント阻害剤及び、特に、プログラム細胞死レセプター1 (PD-1レセプター) 又はそのリガンドPD-L1を標的とするものが好ましい。

【0180】

「化学療法」という用語は、1又は2以上の細胞毒性抗新生物剤 (「細胞毒性化学療法剤」) による癌の治療を意味する。化学療法は、しばしば放射線療法又は外科手術等の他の癌治療と併用される。この用語は特に、分裂の早い (これは大抵の癌細胞の主な特性の1つである。) 細胞を殺すことで作用する従来の細胞毒性化学療法剤を意味する。化学療法では、一度に1種の薬物 (単剤化学療法) 又は一度に数種の薬物 (併用化学療法又は多剤化学療法) を用いる。光への暴露によってのみ細胞毒性活性へと変化する薬物を用いる化学療法は、光化学療法又は光力学療法と呼ばれる。

【0181】

本明細書で使用する「細胞毒性化学療法剤」又は「化学療法剤」という用語は、細胞死又は細胞壊死を引き起こす活性な抗新生物剤を意味する。式(I)／式(II)の化合物と組み合わせて使用する場合、この用語は特に、下記のような従来の細胞毒性化学療法剤を意味する：

a) アルキル化剤 (例えば、メクロレタミン (mechlorethamine)、

10

20

30

40

50

クロラムブシル (chlorambucil)、シクロホスファミド (cyclophosphamide)、イホスファミド (ifosfamide)、ストレプトゾシン (streptozocin)、カルムスチン (carmustine)、ロムスチン (lomustine)、メルファラン (melphalan)、ダカルバジン (dacarbazine)、テモゾロミド、フォテムスチン (fotemustine)、チオテパ (thiotepa) 又はアルトレタミン (altretamine) ; 特に、シクロホスファミド、カルムスチン、メルファラン、ダカルバジン又はテモゾロミド) ;

b) プラチナ製剤 (特に、シスプラチン (cisplatin)、カルボプラチン (carboplatin) 又はオキサリプラチン (oxaliplatin)) ;

c) 代謝拮抗薬 (例えば、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)、葉酸/ロイコボリン、カペシタビン (capecitabine)、6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine)、メトトレキサート (methotrexate)、ゲムシタビン (gemcitabine)、シタラビン (cytarabine)、フルダラビン (fludarabine) 又はペメトレキセド (pemetrexed) ; 特に、5-フルオロウラシル、葉酸/ロイコボリン、カペシタビン、メトトレキサート、ゲムシタビン又はペメトレキセド) ;

d) 抗腫瘍抗生物質 (例えば、ダウノルビシン (daunorubicin)、ドキソルビシン (doxorubicin)、エピルビシン (epirubicin)、イダルビシン (idarubicin)、アクチノマイシン-D (actinomycin-D)、ブレオマイシン (bleomycin)、マイトマイシン-C (mitomycin-C) 又はミトキサントロン (mitoxantrone) ; 特にドキソルビシン) ;

e) 有糸分裂阻害物質 (例えば、パクリタキセル、ドセタキセル (docetaxel)、イクサベピロン (ixabepilone)、ビンブラスチン (vinblastine)、ビンクリスチン (vincristine)、ビノレルビン (vinorelbine)、ビンデシン (vindesine) 又はエストラムスチン (estramustine) ; 特に、パクリタキセル、ドセタキセル、イクサベピロン又はビンクリスチン) ;

f) トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシド (etoposide)、テニポシド (teniposide)、トポテカン (topotecan)、イリノテカン (irinotecan)、ジフロモテカン (diflomotecan) 又はエロモテカン (elomotecan) ; 特に、エトポシド又はイリノテカン) 。

【0182】

式(I)/式(II)の化合物と組み合わせて使用する場合、好ましい細胞毒性化学療法剤は、上記のアルキル化剤 (特に、フォテムスチン、シクロホスファミド、イホスファミド、カルムスチン、ダカルバジン及び、特にテモゾロミド等のそのプロドラッグ ; 又はこれらの化合物の薬学的に許容される塩 ; とりわけテモゾロミド) ; 有糸分裂阻害物質 (特に、パクリタキセル、ドセタキセル、イクサベピロン ; 又はこれらの化合物の薬学的に許容される塩 ; とりわけパクリタキセル) ; プラチナ製剤 (特に、シスプラチン、オキサリプラチン又はカルボプラチン) ; 並びエトポシド及びゲムシタビンである。

【0183】

化学療法は、治療目的で施されても、あるいは延命又は症状の改善を狙ったものでもよい。

【0184】

ー 集学的 (Combined modality) 化学療法は、放射線療法又は外科手術等の他の癌治療と共に行う、薬物の使用である。

【0185】

ー 導入 (Induction) 化学療法は、化学治療薬による癌の一次治療である。この種の化学療法は、治療目的で用いられる。

【0186】

ー 強化 (Consolidation) 化学療法は、寛解後に、全無病期間の延長及び全生存を改善する目的で施される。投与される薬剤は、寛解をもたらした薬剤と同じも

10

20

30

40

50

のである。

【0187】

ー 強化 (Intensification) 化学療法は、強化 (consolidation) 化学療法と同一であるが、導入化学療法とは異なる薬剤が用いられる。

【0188】

ー 併用 (Combination) 化学療法は、患者を同時に多くの異なる薬剤で治療するものである。これらの薬剤は、メカニズム及び副作用が異なる。最も大きな利点は、いずれか1種類の薬剤に対して耐性を獲得する機会が最小化されることである。また、より少ない用量で薬剤が使用されることが多く、毒性が低減される。

【0189】

ー 術前補助 (Neoadjuvant) 化学療法は、外科手術等の局所治療に先立って施され、原発腫瘍を縮小することを目的としている。微小転移性病態のリスクが高い癌に対しても施される。

【0190】

ー 補助 (Adjuvant) 化学療法は、局所治療 (放射線療法又は外科手術) の後に施される。癌の存在を示す証拠はほとんど無いが、再発の危険がある場合に用いることができる。また、身体の他の箇所に広がったあらゆる癌性細胞を殺すのにも有用である。これらの微小転移は、補助化学療法で治療することができ、これらの播種性細胞による再発率を下げる可以降低。

【0191】

ー 維持 (Maintenance) 化学療法は、寛解を延長するために繰り返される低用量治療である。

【0192】

ー 救済 (Salvage) 化学療法又は緩和 (palliative) 化学療法は、治療を目的とせず、単に腫瘍の負荷を減少させ、期待余命を伸ばすために施される。こうした養生法に対しては、毒性プロファイルがより優れていることが一般に求められる。

【0193】

投与形態に関連する場合の、「同時に」という用語は、本特許出願において、該当する投与形態が、2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療のほぼ同時投与であることを意味し；同時投与により、対象は2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療に同時に暴露されることになるものと理解される。同時に投与される場合、当該2又はそれ以上の活性成分は、多剤混合薬 (a fixed dose combination) として、又は、(例えば、同じ投与経路によりほぼ同時に投与されるべき2又はそれ以上の異なる薬学的組成物を使用することにより) 同等の非多剤混合薬 (a non-fixed dose combination) として、又は、2又はそれ以上の異なる投与経路を用いる非多剤混合薬により投与されてもよく、当該投与により、対象は2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療に本質的に同時に暴露されることになる。例えば、化学療法及び／又は適宜な標的療法と組み合わせる場合、本発明のEP2／EP4アンタゴニストは、場合によって「同時に」使用されるであろう。

【0194】

「多剤混合薬」は、投与形態を意味する場合、本出願においては、該当する投与形態が、2又はそれ以上の活性成分を有する1種の薬学的組成物の投与であることを意味する。

【0195】

投与形態に関連する場合の、「別々に」という用語は、本特許出願において、該当する投与形態が、2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療の異なる時点における投与であることを意味し；別々の投与は、対象が2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療に同時に暴露される治療相 (例えば、少なくとも1時間、特に少なくとも6時間、とりわけ少なくとも12時間) に導くが、別々の投与は、対象が一定の時間の間 (例えば、少なくとも12時間、特に少なくとも1日)、2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療の1つにのみ暴露される治療相に導いてもよいものと理解される。別々の投与は、特に、活性成分及び

10

20

30

40

50

／又は治療の少なくとも1つを、（1日に1回又は2回等の）連日投与とは実質的に異なる周期で与える状況（例えば、一方の活性成分及び／又は治療を1日に1回又は2回与え、別のものを、例えば、隔日、又は1週間に1回、又はより長い間隔で与える。）を意味する。例えば、放射線療法と組み合わせて使用する場合、本発明のEP2／EP4アンタゴニストは、場合によって「別々に」使用されるであろう。

【0196】

「ある期間に渡る」投与は、本特許出願において、2又はそれ以上の活性成分及び／又は治療を異なる時に続けて投与することを意味する。この用語は、特に、一の活性成分及び／又は治療の全投与が完結した後に、1又は2以上の他方の投与を開始する投与法を意味する。この場合、活性成分及び／又は治療の一方を数カ月間投与した後に、他方の又は他の活性成分及び／又は治療を投与することが可能である。

10

【0197】

「ある期間に渡る」投与はまた、式（I）／式（II）の化合物が、最初の化学療法（例えば、導入化学療法）及び／若しくは放射線療法治療並びに／又は標的療法治療の完結後に開始する治療において、任意で、さらなる／進行中の化学療法及び／若しくは放射線療法治療並びに／又は標的療法治療と組み合わせて（例えば、強化（consolidation）化学療法、強化（intensification）化学療法、補助化学療法若しくは維持化学療法；又はそれと同様の放射線療法と組み合わせて）使用される状況を包含し；そのようなさらなる／進行中の化学療法及び／若しくは放射線療法治療並びに／又は標的療法治療は、同時に、別々に又は「同じ周期で投与しない」という意味である期間にわたって行われる。

20

【0198】

態様1）～34）に定義する式（I）／式（II）の化合物はまた、効果的な量の式（I）／式（II）の化合物の投与を有する、腫瘍を有する対象における免疫応答を調節する方法において有用であり〔特に、当該効果的な量の当該投与は、EP2レセプター又はEP4レセプター又はEP2及びEP4レセプターの両方を薬理的に有効に遮断する。〕；当該効果的な量は当該対象の腫瘍における免疫系を再活性化し；特に当該効果的な量は：

- － 腫瘍随伴性マクロファージの腫瘍促進性M2マクロファージへの局在を妨げ；及び／又は、

- － 腫瘍中に蓄積した免疫抑制細胞の（特に、制御性T細胞（Treg）及び／又は骨髓系由来サプレッサー細胞（MDSC）の）活性化、増殖及び／又はエフェクター機能を下方制御し；及び／又は、

30

- － ナチュラルキラー細胞、T細胞、樹状細胞及びマクロファージ等の免疫細胞中のIFN- $\gamma$ 及び／又はTNF- $\alpha$ 及び／又はIL-12及び／又はIL-2発現を上方制御し（腫瘍細胞アポトーシス及び／又は腫瘍形成の抑制を誘発し）；及び／又は、

- － 細胞傷害性T細胞の活性化、IL-2応答及び増殖の抑制を直接的又は間接的に妨げる（それにより、局所的な免疫抑制を減少させる）。

【0199】

態様1）～34）に定義する式（I）／式（II）の化合物はまた、効果的な量の式（I）／式（II）の化合物の投与を有する、腫瘍を有する対象における腫瘍の成長を減弱させ、及び／又は、腫瘍サイズを減少させる方法において有用であり〔特に、当該効果的な量の当該投与は、EP2レセプター又はEP4レセプター又はEP2及びEP4レセプターの両方を薬理的に有効に遮断する。〕；当該効果的な量は、（特に、内皮細胞の運動性及び／若しくは生存を減少させることにより、及び／又は、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）の発現を減少させることにより）腫瘍血管新生を下方制御し；並びに／又は、当該効果的な量は、（特に、PI3K／AKT及びMAPKシグナル伝達の阻害を介して）腫瘍細胞生存を減弱させ、及び／又は、腫瘍細胞アポトーシスを誘発する。

40

【0200】

態様1）～34）に定義する式（I）／式（II）の化合物はまた、効果的な量の式（I）／式（II）の化合物の投与を有する、腫瘍を有する対象における免疫応答を調節する

50

方法において有用であり〔特に、当該効果的な量の当該投与は、EP2レセプター又はEP4レセプター又はEP2及びEP4レセプターの両方を薬理的に有効に遮断する。〕；当該効果的な量は当該対象の腫瘍における免疫系を再活性化し；当該効果的な量は、ナチュラルキラー細胞及び／又は細胞傷害性T細胞の細胞毒性及びサイトカイン産生を活性化する。

#### 【0201】

さらに、式(II)の化合物（化合物自体、その塩、当該化合物若しくはその塩を含む組成物又は当該化合物若しくはその塩の使用、その他であることを問わない）に対して示された好適性及び（副）態様は、いずれも式(I)の化合物に必要な変更を加えて適用される。

#### 【0202】

式(I)の化合物の製造

式(I)／式(II)の化合物は、文献周知の方法によって、以下の方法によって、下記の実施の項に示された方法によって、又は類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物又は溶媒によって変わるが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。場合によっては、反応を容易にしたり又は不要な反応生成物を回避したりするために、下記の反応スキーム及び／又は反応工程の実行順序を変更してもよい。以下に概説した一般的反応シークエンスにおいて、包括的な基R1、R2、R3、R4a、R4b、R5a、R5b及びAr1は、式(I)について定義した通りである。本明細書で使用される他の略語は、明示的に定義されるか、又は実験の項において定義される通りである。場合によっては、包括的な基R1、R2、R3、R4a、R4b、R5a、R5b及びAr1は、下記のスキームに図示した製法に適合しないかもしれず、保護基(PG)の使用が必要となるだろう。保護基の使用は、当技術分野において周知である（例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999参照）。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて導入されているものと仮定する。場合によっては、最終生成物をさらに改変してもよく、例えば、置換基を操作することにより新たな最終生成物が得られる。こうした操作は、当業者に周知の還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解及び遷移金属触媒クロスカップリング反応を含むが、これらに限定されるものではない。得られた化合物は、それ自体知られた方法により、塩、特に薬学的に許容される塩に変換してもよい。

#### 【0203】

本発明の式(I)／式(II)の化合物は、以下に概説した一般的反応シークエンスに従って製造することができる。

#### 【0204】

式(I)の化合物の製造を可能にする一般的な合成ルートをスキーム1に示す。すなわち、前駆体A3は、TEA、DIPEA又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等の塩基の存在下、イソプロパノール、ブタノール、DMF又はTHF等の溶媒中、RT又は高温にて、1級アミンA1とハロゲン化ピリミジンA2（Xは、塩素、臭素又はヨウ素である。）の間の求核芳香族置換により得ることができる。式(I)の化合物は、ハロゲン化ピリミジン誘導体A3のボロン酸又はボロン酸エステルA4とのSuzukiクロスカップリング反応を介して製造することができる。典型的なSuzukiクロスカップリング反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>又はCsF等の塩基及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>又はPd(OAc)<sub>2</sub>等の触媒の存在下、エタノール、THF、水又はそれらの混合物等の溶媒中、通常、高温で行うことができる。ボロン酸又はボロン酸エステルA4は、市販されており、又は、文献に記載された方法により、若しくは、当業者に既知の方法により合成することができる。ボロン酸誘導体は、Miyauraホウ素化反応により、酢酸カリウム等の塩基及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>等の触媒の存在下、ビス（ピナコラート）ジボロンのハロゲン化アリール又はトリフェートとのクロスカップリングにより形成することができる。あるいは、ボロン酸誘導体は、典型的には、低温にて、

10

20

30

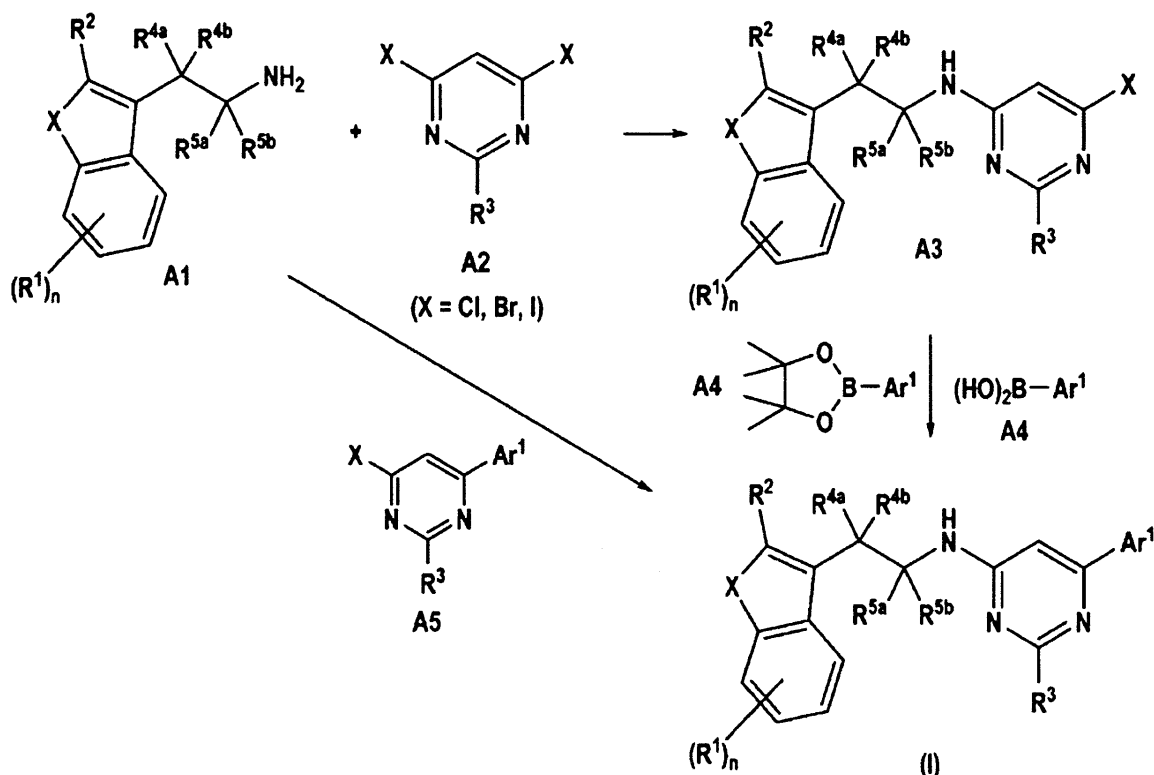
40

50

ブチルリチウム又はリチウムジイソプロピルアミドを塩基として、そしてトリイソプロピルボレート又はイソプロポキシボロン酸ピナコールエステルを用いて、ジエチルエーテル又はTHF等の溶媒中、リチウム化／ボウ素化シーケンスにより形成することができる。変法において、式(I)の化合物は、1級アミンA1と置換ハロゲン化ピリミジンA5(Xは、塩素、臭素又はヨウ素である。)の間の求核芳香族置換を介して製造することができる(スキーム1)。

【0205】

【化48】



スキーム1 式(I)の化合物の一般的製造；

スキーム1において、Xは、Cl、Br又はIを表す。

あるいは、式(I)の化合物は、式A1の化合物を、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)又はヘキサクロロシクロトリホスファゼン等のカップリング剤の存在下、DBU、DIEA又はTEA等の塩基の存在下、THF、MeCN又はDMF等の溶媒中、低温又はRT又は高温にて、XがOHを表す式A5の化合物と反応させることにより合成することができる。

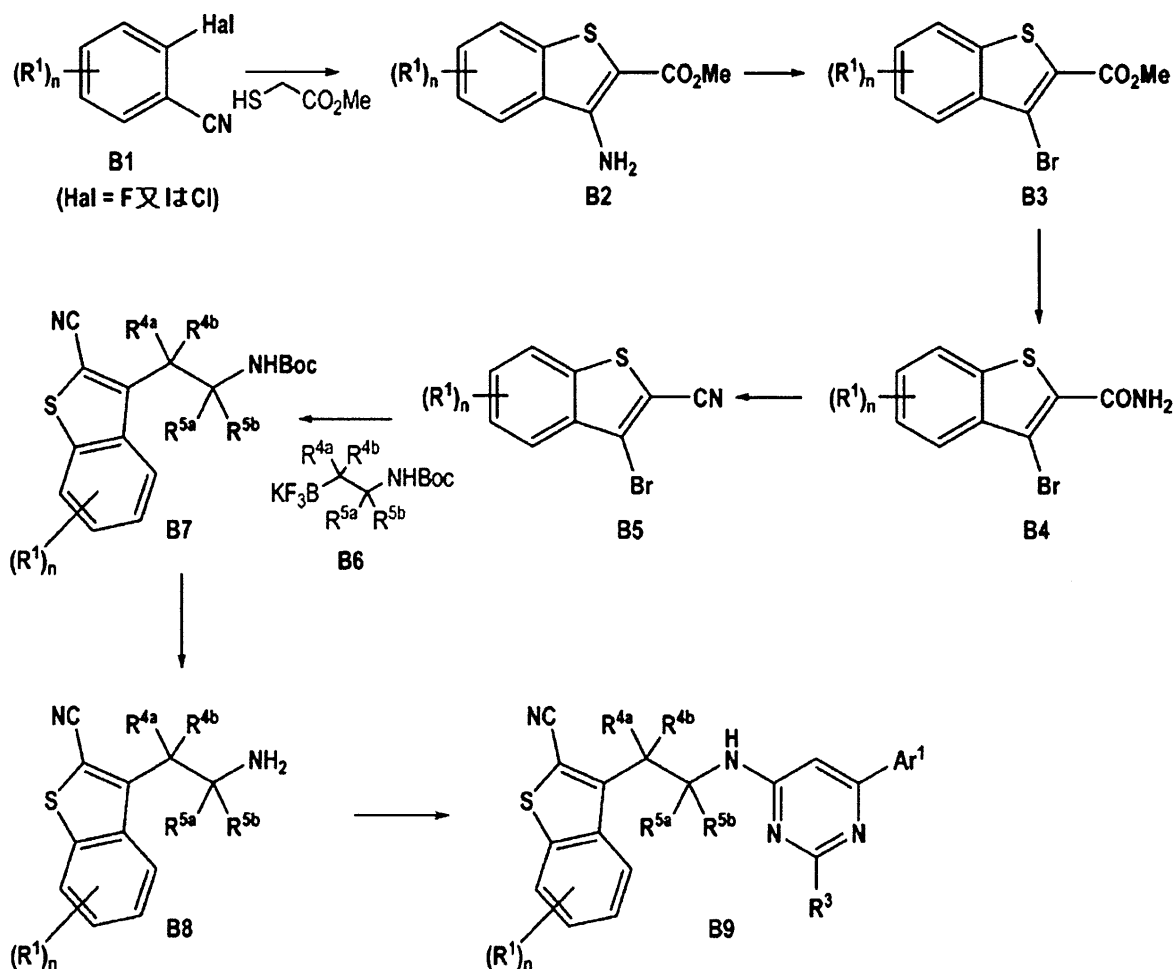
【0206】

(CNを表すR2を有する)式(I)の化合物に対応する置換ベンゾチオフェンは、スキーム2に記載の合成ルートに従って製造することができる。オルトフルオロベンズニトリル又はオルトクロロベンズニトリルB1は、塩基(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF)の存在下において、メチル 2-メルカプトアセテートで処理することにより、芳香族求核置換を受け、次いで、閉環後にベンゾチオフェンB2が得られる。関連する3-ブロモベンゾチオフェンB3は、脱アミノ的臭素化(deaminative bromination)(亜硝酸tert-ブチル/臭化銅(II)/MeCN)を介して得ることができ、B3中のエステル官能基のアルカリ加水分解、次いで、対応する酸クロリドの水酸化アンモニウムとのカップリングにより、一級アミドB4を得ることができる。B4中の1級アミ

ド基の脱水（シアヌル酸クロリド／DMF）により、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニトリル誘導体B5を得ることができる。次いで、Boc保護カリウムβ-アミノエチルトリフルオロボレートB6を用いて、ブロモベンゾチオフェンB5をSuzuki-Miyauraアミノエチル化[Pd(OAc)<sub>2</sub>/RuPhos/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/トルエン/H<sub>2</sub>O]することにより、誘導体B7を得ることができ、これは、酸性条件下におけるBoc脱保護の後、1級アミンB8に変換することができる。最後に、スキーム1に記載のシーケンスにより、B8から、式(I)の化合物に相当する目的生成物B9を得ることができる。

【0207】

【化49】



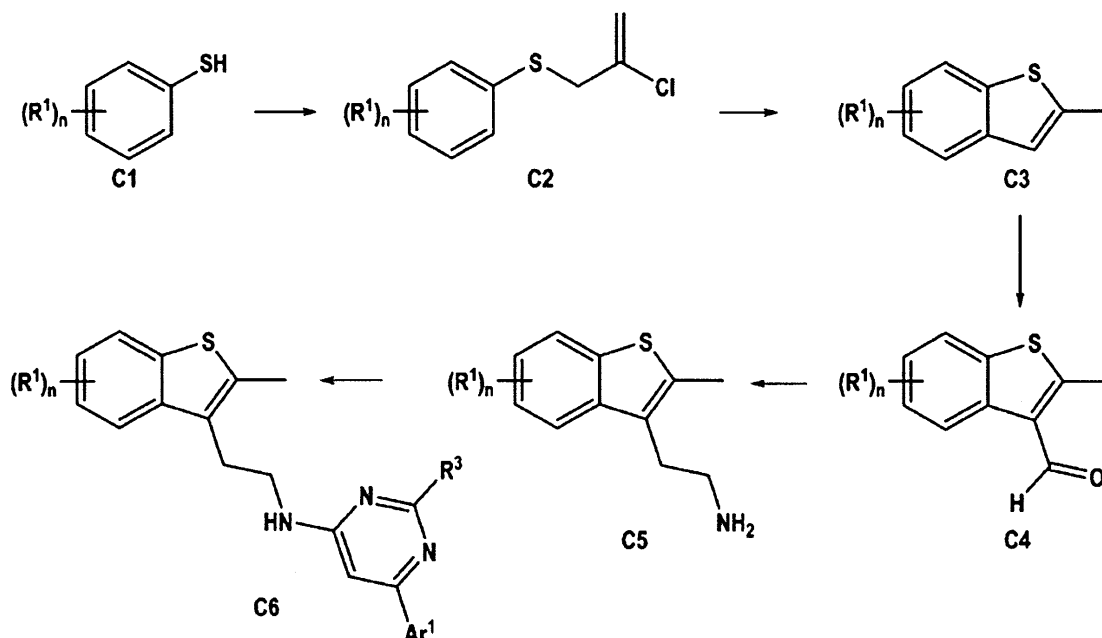
スキーム2 XがSを表し、R<sup>2</sup>がCNを表す式(I)の化合物に相当する置換ベンゾチオフェンB9の製造；スキーム2において、Halは、F又はClを表す。

(Meを表すR<sup>2</sup>を有する)式(I)の化合物に対応する置換ベンゾチオフェンは、スキーム3に記載の合成ルートに従って製造することができる。この多工程合成は、チオClaisen転移(thio-Claisen rearrangement)を介する2-メチルベンゾチオフェンC3の製造で始まる。すなわち、炭酸カリウムの存在下、2,3-ジクロロプロペンによる処理により、チオフェノールC1をS-アルキル化することにより、必要な2-クロロプロペン基を誘導体C2に導入することができる。次いで、還流N,N-ジエチルアニリン中におけるチオClaisen転移により、S-アルキル化誘導体C2を目的の2-メチルベンゾチオフェンC3に変換することができる。温和な条件下(ジクロロメチルメチルエーテル/塩化スズ(IV))でのチオフェン環の選択

的ホルミル化を介して、未置換の3位にアルデヒド官能基を導入することができ、化合物C4を与える。C5中のβ-アミノエチル側鎖は、対応するニトロアルケンの還元（水素化リチウムアルミニウム／THF／加熱）により得られ、このニトロアルケンは、Henry反応（ニトロメタン／ブチルアミン／酢酸／加熱）を介してアルデヒドC4から製造することができる。最後に、スキーム1に記載のシーケンスに従って、式（I）の化合物に対応する目的の生成物C6を得ることができる。

【0208】

【化50】

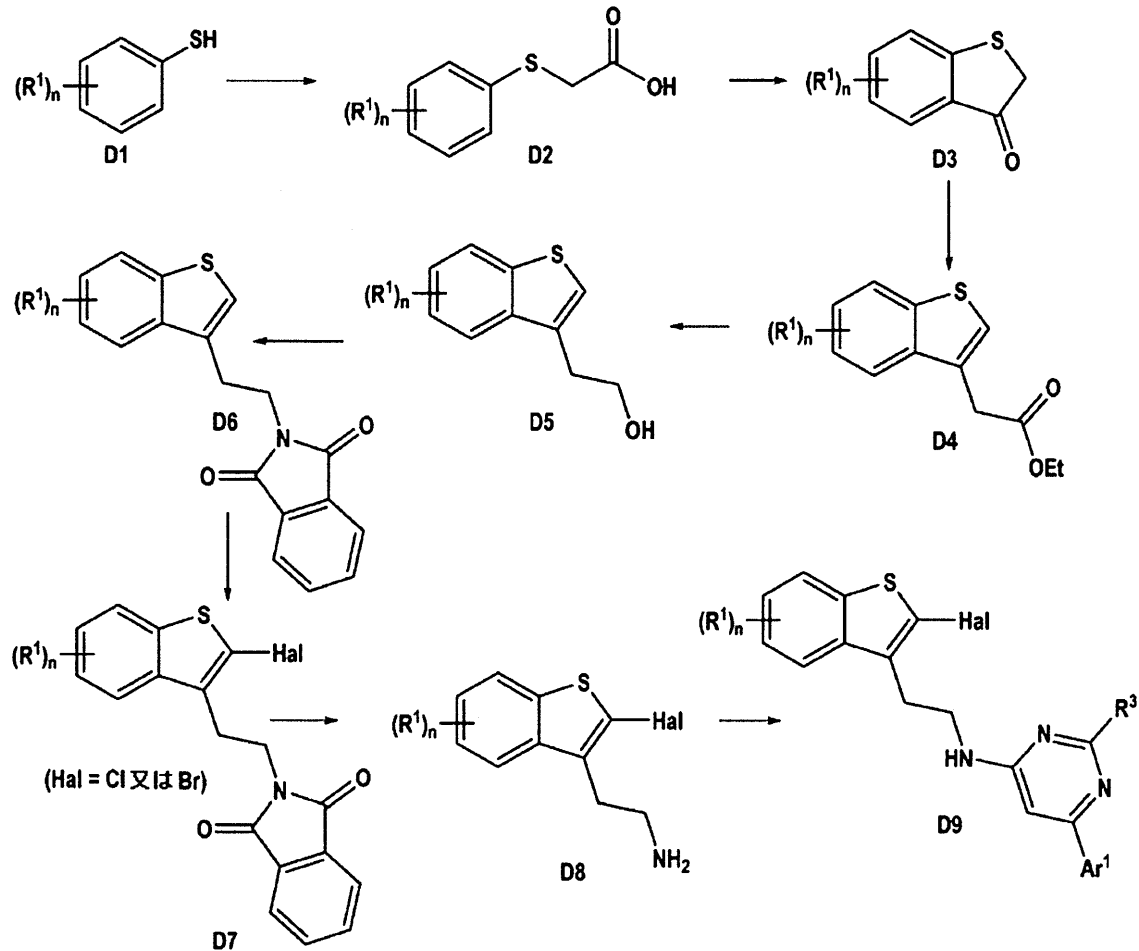


スキーム3 Sを表すX及びMeを表すR<sup>2</sup>を有する式（I）の化合物に対応する置換ベンゾチオフェンC6の製造

（Cl又はBrを表すR<sup>2</sup>を有する）式（I）の化合物に対応する置換ベンゾチオフェンは、スキーム2に記載の反応シーケンスに従って製造することができる。この多工程合成は2-未置換ベンゾチオフェンD6の製造で始まり、これは、2位のハロゲン化のための前駆体である。すなわち、チオフェノールD1のS-アルキル化（プロモ酢酸メチル／炭酸カリウム）、次いでエステル官能基のアルカリ加水分解により、2-（フェニルチオ）酢酸誘導体D2が得られる。カルボン酸D2を対応する酸クロリドに変換し、次いでFriedel-Craftsアシル化（塩化アルミニウム／DCM）を行うことにより、ベンゾ[b]チオフェン-3（2H）-オンD3を得ることができる。置換ベンゾチオフェンD4は、D3のWittigオレフィン化〔（カルボエトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（carbethoxymethylene）triphenylphosphorane〕／トルエン／還流〕を介して得ることができ、D6中の保護されたβ-アミノエチル側鎖は、D4中のエステル官能基の還元、続く、Mitsunobu条件（ジエチルアゾジカルボキシレート／トリフェニルホスフィン／THF）における、得られた1級アルコールD5のフタルイミドとの反応により得られる。次いで、D6中のチオフェン環の未置換の2位を、位置選択的に塩素化（N-クロロスクシンイミド／DMF／加熱）又は臭素化（N-ブロモスクシンイミド／DMF／加熱）することにより、対応する誘導体D7が得られ、フタルイミド基の開裂（ヒドラジン水和物／MeOH／加熱）後に、1級アミンD8が得られる。最後に、スキーム1に記載の反応シーケンスにより、D8から、式（I）の化合物に対応する目的の生成物D9を得ることができる。

【0209】

## 【化 5 1】

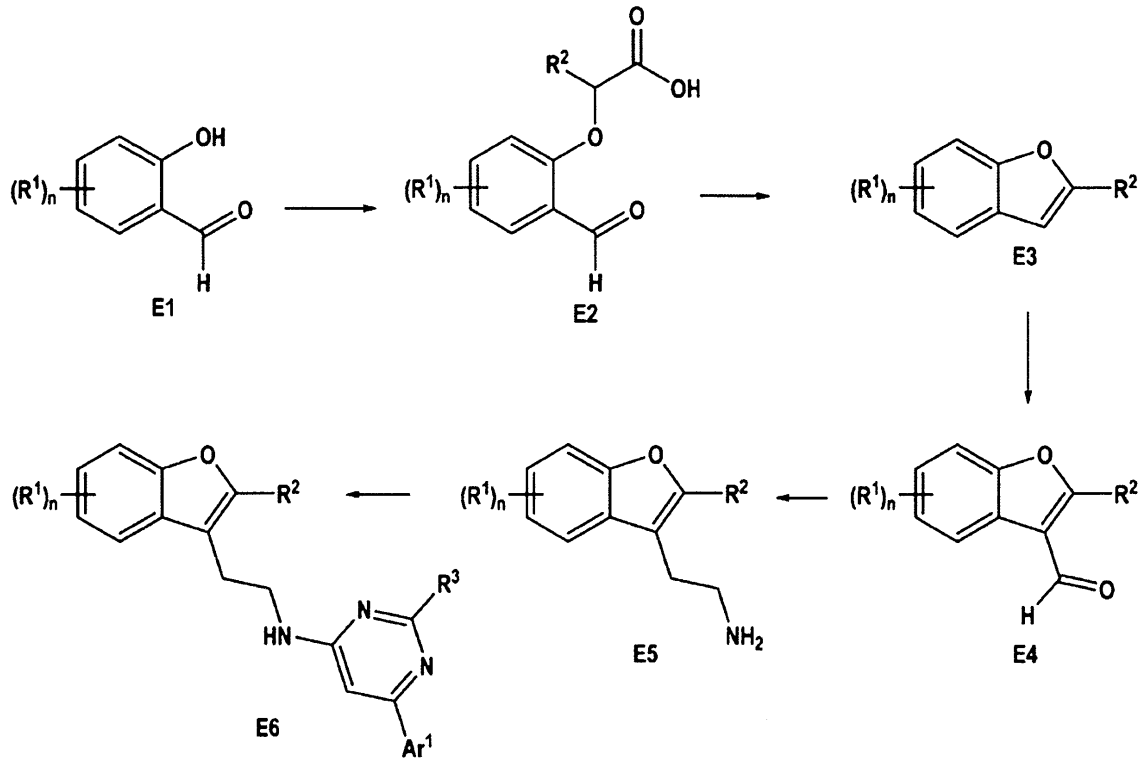


スキーム 4 Sを表す×及びC I又はBrを表すR<sup>2</sup>を有する式 (I) の化合物に対応する置換ベンゾチオフェンD9の製造

〔(C<sub>1</sub> - 4) アルキルを表すR<sup>2</sup>を有する〕式 (I) の化合物に対応する置換ベンゾフランは、スキーム5に示す合成ルートに従って製造することができる。オルト-ヒドロキシベンズアルデヒドE1は、適切な求電子試薬を用いたO-アルキル化、次いでエステル官能基のけん化を介して、対応するカルボン酸E2に変換することができる。次いで、無水酢酸中で、生成したカルボン酸E2を酢酸ナトリウムと加熱することにより、置換ベンゾフランE3が得られる。温和な条件下（ジクロロメチル メチル エーテル／塩化スズ（IV））でのフラン環の位置選択的ホルミル化を介して、ベンゾフランE3の未置換の3位にE4中のアルデヒド官能基を導入することができる。E5中のβ-アミノエチル側鎖は、対応するニトロアルケンの還元により得られ、このニトロアルケンは、Henry反応（ニトロメタン／ブチルアミン／酢酸）を介してアルデヒドE4から製造することができる。最後に、スキーム1に記載の反応シーケンスにより、式 (I) の化合物に対応する目的の生成物E6を得ることができる。

【0210】

## 【化 5 2】



スキーム 5 Oを表すX及び(C<sub>1</sub>-4)アルキルを表すR<sup>2</sup>を有する式(I)の化合物に対応する置換ベンゾフランE6の製造

下記の実施例は、本発明を説明する目的で記載される。これらの実施例は、説明のためのものに過ぎず、いかなる形においても本発明を限定するものとは解釈されない。

## 【0211】

## 実験の項

## I. 化学

温度はすべて℃で示す。市販の出発物質は、さらに精製を行うことなく、入手した状態で使用した。別段の記載が無い限り、すべての反応は、窒素雰囲気下、オーブンで乾燥したガラス製の器具内で行った。化合物はシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー又は分取用HPLCで精製した。本発明に記載した化合物は、以下に記載した条件を用いて、LC-MSデータで特徴を明らかにする(保持時間t<sub>R</sub>はminで示す; 質量分析から得られた分子量はg/molで示す。)。本発明の化合物が、配座異性体(conformational isomers)の混合物である場合、特にそれら異性体がLC-MSスペクトルとして表れる場合は、最も量の多い異性体の保持時間を示す。場合によっては、化合物は、精製後に、対応するアンモニウム塩(\*1)の形態で単離され; そのような化合物についてはその旨が付記される。

## 【0212】

## 分析用LC-MS機器:

HPLCポンプ: Binary勾配ポンプ、Agilent G4220A又は同等のもの;

オートサンプラー: (Gilson 845zインジェクターを備えた) Gilson LH215又は同等のもの;

カラムコンパートメント: Dionex TCC-3000RS又は同等のもの;

ガス除去機: Dionex SRD-3200又は同等のもの;

メイクアップポンプ: Dionex HPG-3200SD又は同等のもの;

DAD検出器: Agilent G4212A又は同等のもの;

MS検出器： シングル四重極質量分析計、Thermo Finnigan MSQ Plus又は同等のもの；

ELS検出器：Sedere SEDEX 90又は同等のもの。

【0213】

酸性条件でのLC-MS

方法A：カラム：Zorbax SB-aq (3.5  $\mu$ m、4.6 x 50mm)。条件：MeCN [溶出液A]；水+0.04% TFA [溶出液B]。勾配：1.5minにわたって95%Bから5%Bへ（流速：4.5mL/min）。検出：UV/Vis+MS。

【0214】

方法B：カラム：Zorbax RRHD SB-aq (1.8  $\mu$ m、2.1 x 50mm)。条件：MeCN [溶出液A]；水+0.04% TFA [溶出液B]。勾配：2.0minにわたって95%Bから5%Bへ（流速：0.8mL/min）。検出：UV/Vis+MS。

【0215】

方法C：Waters Acquity Binary、Solvent Manager、MS：Waters SQ検出器、DAD：Acquity UPLC PDA検出器、ELSD：Acquity UPLC ELSD。カラム：Acquity UPLC C column Manager内で60℃に温度制御されたWaters製ACQUITY UPLC CSH C18 1.7  $\mu$ m、2.1 x 50mm。溶出液：A：H<sub>2</sub>O+0.05%ギ酸；B：MeCN+0.045%ギ酸。方法：勾配：2.0minにわたって2%B98%B。流速：1.0mL/min。検出：UV214nm及びELSD並びにMS、 $t_R$ は分で示す。

【0216】

塩基性条件でのLC-MS

方法D：カラム：Waters BEH C18 (3.0 x 50mm、2.5  $\mu$ m)。溶出液：A：水/NH<sub>3</sub> [c(NH<sub>3</sub>)=13mmol/L]、B：MeCN、方法：2min内に5%Bから95%Bへ、流速1.6mL/min、検出UV：214nm。

【0217】

分取用HPLC機器：

Gilson LH215を備えたGilson 333/334HPLCポンプ、Dionex SRD-3200ガス除去機、

Dionex ISO-3100Aメイクアップポンプ、Dionex DAD-3000 DAD検出器、シングル四重極質量分析計MS検出器、Thermo Finnigan MSQ Plus、MRA100-000フロースプリッター、Polymer Laboratories PL-ELS1000 ELS検出器。

【0218】

塩基性条件での分取用HPLC

カラム：Waters XBridge (10  $\mu$ m、75 x 30mm)。条件：MeCN [溶出液A]；水+0.5% NH<sub>4</sub>OH (25% aq.) [溶出液B]；勾配 表1参照（流速：75mL/min）、開始時の溶出液Aの百分率（x）は、精製する化合物の極性によって決定する。検出：UV/Vis+MS。

【0219】

【表1】

| t (min)  | 0     | 0.01  | 4.0 | 6.0 | 6.2   | 6.6   |
|----------|-------|-------|-----|-----|-------|-------|
| 溶出液A (%) | x     | x     | 95  | 95  | x     | x     |
| 溶出液B (%) | 100-x | 100-x | 5   | 5   | 100-x | 100-x |

酸性条件での分取用HPLC

カラム：Waters Atlantis T3 (10  $\mu$ m、75 x 30 mm)。条件：MeCN [溶出液A]；水+0.5% HCO<sub>2</sub>H [溶出液B]；勾配 表2 参照（流速：75 mL/min）、開始時の溶出液Aの百分率（x）は、精製する化合物の極性によって決定する。検出：UV/Vis+MS。

【0220】

【表2】

表2

| t (min)  | 0     | 0.01  | 4.0 | 6.0 | 6.2   | 6.6   |
|----------|-------|-------|-----|-----|-------|-------|
| 溶出液A (%) | x     | x     | 95  | 95  | x     | x     |
| 溶出液B (%) | 100-x | 100-x | 5   | 5   | 100-x | 100-x |

10

（上記又は下記の部分において使用される）略語：

|                      |                               |
|----------------------|-------------------------------|
| AcOH                 | 酢酸                            |
| anh.                 | 無水                            |
| aq.                  | 水溶液                           |
| atm                  | 雰囲気                           |
| Boc                  | tert-ブトキシカルボニル                |
| BOP                  | （ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ）-トリス（ジメチル |
| アミノ）-ホスホニウム          | ヘキサフルオロ-ホスフェート                |
| d                    | 日                             |
| DCM                  | ジクロロメタン                       |
| DIPEA                | ジイソプロピル-エチルアミン、Huenig 塩基      |
| DMAP                 | 4-ジメチルアミノピリジン                 |
| DMF                  | ジメチルホルムアミド                    |
| DMSO                 | ジメチルスルホキシド                    |
| dppf                 | 1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン      |
| Et                   | エチル                           |
| Et <sub>2</sub> O    | ジエチルエーテル                      |
| EtOAc                | 酢酸エチル                         |
| EtOH                 | エタノール                         |
| Ex.                  | 実施例                           |
| FC                   | シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー           |
| h                    | 時間                            |
| HATU                 | 1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3- |
| ートリアゾロ [4,5-b]ピリジニウム | 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート          |
| hept                 | ヘプタン                          |
| HCl                  | 塩酸又は塩化水素                      |
| HPLC                 | 高速液体クロマトグラフィー                 |
| HV                   | 高真空条件                         |
| iBu                  | イソブチル                         |
| iPr                  | イソプロピル                        |
| LC-MS                | 液体クロマトグラフィー-質量分析              |
| Lit.                 | 文献                            |
| M                    | mol/l                         |
| Me                   | メチル                           |
| MeCN                 | アセトニトリル                       |
| MeOH                 | メタノール                         |
| MgSO <sub>4</sub>    | 硫酸マグネシウム                      |

20

30

40

50

|                                                                      |                                 |    |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----|
| mL                                                                   | ミリリットル                          |    |
| min                                                                  | 分                               |    |
| MW                                                                   | マイクロ波                           |    |
| NaHCO <sub>3</sub>                                                   | 炭酸水素ナトリウム                       |    |
| NaOH                                                                 | 水酸化ナトリウム                        |    |
| NMP                                                                  | N-メチル-2-ピロリドン                   |    |
| nPr                                                                  | n-プロピル                          |    |
| OAc                                                                  | アセテート                           |    |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                                   | トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)       |    |
| (dppf)Cl <sub>2</sub>                                                | [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロ | 10 |
| ロパラジウム(II)                                                           |                                 |    |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ・DCM                                         | [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロ       |    |
| セン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体                                         |                                 |    |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                                                 | 酢酸パラジウム(II)                     |    |
| Ph                                                                   | フェニル                            |    |
| PPh <sub>3</sub>                                                     | トリフェニルホスフィン                     |    |
| prep.                                                                | 分取用                             |    |
| PyBOP                                                                | (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ)-トリピロリジノ    |    |
| -ホスホニウム                                                              | ヘキサフルオロ-ホスフェート                  |    |
| rac                                                                  | ラセミ体                            | 20 |
| RM                                                                   | 反応混合物                           |    |
| RT                                                                   | 室温                              |    |
| RuPhos                                                               | 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキ  |    |
| シビフェニル                                                               |                                 |    |
| s                                                                    | 秒                               |    |
| sat.                                                                 | 飽和(別段の記載がなければ: sat. aq.)        |    |
| tBu                                                                  | tert-ブチル=3級ブチル                  |    |
| TEA                                                                  | トリエチルアミン                        |    |
| TFA                                                                  | トリフルオロ酢酸                        |    |
| THF                                                                  | テトラヒドロフラン                       | 30 |
| TLC                                                                  | 薄層クロマトグラフィー                     |    |
| トシル                                                                  | p-トルエン-スルホン                     |    |
| tR                                                                   | 保持時間                            |    |
| トリフレート                                                               | トリフルオロメタンスルホネート                 |    |
| [0221]                                                               |                                 |    |
| A. ベンゾチオフェン誘導体の前駆体及び中間体の製造                                           |                                 |    |
| A. 1. 式(A3)のハロゲン化ピリミジン誘導体[X=S]の合成                                    |                                 |    |
| A. 1. 1. 6-クロロ-N-(2-(2, 7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3                          |                                 |    |
| -イル)エチル)ピリミジン-4-アミン                                                  |                                 |    |
| 2-(2, 7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-アミン(4.                            |                                 | 40 |
| 32 g、21.03 mmol)を2-プロパノール(100 mL)中に溶解したものに、                          |                                 |    |
| RTにて、TEA(10.3 mL、73.89 mmol)及び4, 6-ジクロロピリミジ                          |                                 |    |
| ン(3.84 g、25.26 mmol)を添加する。RMを窒素下で1.5 h還流し(9                          |                                 |    |
| 0℃)、次いでRTに冷ます。DCM(150 mL)と水(75 mL)を添加し、層を分                           |                                 |    |
| 離する。水層をDCMで2回抽出し、次いで有機層を合わせたものを塩水(brine)                             |                                 |    |
| で洗浄し、anh. MgSO <sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC(DC               |                                 |    |
| M)で精製して、6-クロロ-N-(2-(2, 7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3                           |                                 |    |
| -イル)エチル)ピリミジン-4-アミンをベージュ色の固体(4.30 g、64%)                             |                                 |    |
| として得る。LC-MS A: t <sub>R</sub> =0.96 min; [M+H] <sup>+</sup> =318.03。 |                                 |    |
| [0222]                                                               |                                 | 50 |

A. 1. 1. 1. 2- (2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド (5.84 g、30.69 mmol) をニトロメタン (85 mL) 中に溶解したものに、モレキュラーシーブ (4 オングストローム、0.90 g)、ブチルアミン (0.362 mL、3.62 mmol) 及び酢酸 (0.359 mL、6.26 mmol) を連続的に添加する。RMを窒素下で95℃に2 h加熱する。次いでRMをろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタン/DCM=4/1) で精製して、2, 7-ジメチル-3- (2-ニトロビニル) ベンゾ [b] チオフェンを黄色の固体 (5.09 g、71%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.97 min; 非イオン化。

【0223】

水素化チリウムアルミニウム (THF中2 M、37 mL、74 mmol) を an h. THF (80 mL) 中に溶解した、冷却した (0℃) 溶液に、2, 7-ジメチル-3- (2-ニトロビニル) ベンゾ [b] チオフェン (4.94 g、21.17 mmol) を an h. THF (60 mL) 中に溶解したものを滴下する。次いで、混合物を窒素下で還流 (80℃) しながら2.5 h加熱する。冷却した (0℃) RMを、水 (2.8 mL)、15% aq. NaOH (2.8 mL) 及び水 (8.5 mL) で連続的に処理する。次いで、得られた不均質な混合物をろ過し、分離した固体をEt<sub>2</sub>Oで洗浄する。ろ液の層を分離し、水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出する。次いで有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、2- (2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンをオレンジ色のオイル (4.32 g、99%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 206.11。

【0224】

A. 1. 1. 2. 2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン (2.65 g、16.33 mmol) を an h. DCM (40 mL) 中に溶解した、冷却した (0℃) 溶液に、塩化スズ (IV) (3.83 mL、32.72 mmol) を滴下し、混合物を窒素下で0℃にて15 minさらに攪拌する。次いで、ジクロロメチル メチル エーテル (1.81 mL、19.61 mmol) を添加し、混合物を窒素下でRTにて1 h攪拌する。次いで、得られたRMを氷水 (100 mL) 上に注ぎ、1 M aq. HCl (75 mL) を添加する。層を分離し、水層をDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタン/DCM=7/3) で精製して、2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを黄色の固体 (2.96 g、95%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.89 min; 非イオン化。

【0225】

A. 1. 1. 3. 2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン

2-メチルベンゼンチオール (8.00 mL、66.52 mmol) を an h. アセトン (70 mL) 中に溶解したものに、炭酸カリウム (11.95 g、86.46 mmol) 及び2, 3-ジクロロプロパン-1-エン (6.13 mL、66.50 mmol) を連続的に添加する。RMを窒素下で還流 (60℃) しながら1 h加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、減圧下で濃縮乾固する。EtOAc (100 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、層を分離する。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、(2-クロロアリル) (o-トリル) スルファンを暗黄色のオイル (13.22 g、100%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.95 min; 非イオン化。

【0226】

(2-クロロアリル) (o-トリル) スルファン (13.22 g、66.52 mmol) をN, N-ジエチルアニリン (150 mL) 中に溶解したものを、窒素下で185℃に45 h加熱する。次いで、得られたRMをRTに冷まし、EtOAc (300 mL) で希釈し、1 M aq. HCl (4 x 200 mL) で洗浄する。次いで、有機層を an h. M

10

20

30

40

50

g S O<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。F C (ヘプタン / D C M = 1 9 / 1) で精製して、2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェンを黄色のオイル (7. 9 7 g、7 4 %) として得る。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 9 3 m i n ; 非イオン化。

【0 2 2 7】

A. 1. 2. N - (2 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) - 6-クロロピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 9 0 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 2 8 9. 9 4。

【0 2 2 8】

A. 1. 2. 1. 2 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン表題の化合物を、ベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 5 4 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 1 7 8. 3 0。

【0 2 2 9】

A. 1. 3. 6-クロロ-N - (2 - (2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2 - (2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 9 3 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 3 0 4. 0 3。

【0 2 3 0】

A. 1. 3. 1. 2 - (2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 5 7 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 1 9 2. 2 9。

【0 2 3 1】

A. 1. 4. 6-クロロ-N - (2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 9 8 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 3 3 6. 2 3。

【0 2 3 2】

A. 1. 4. 1. 2 - (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 6 5 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 2 2 4. 2 6。

【0 2 3 3】

A. 1. 4. 2. 5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 9 2 m i n ; [M + H]<sup>+</sup> = 2 0 9. 2 4。

【0 2 3 4】

A. 1. 4. 3. 5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、4-フルオロ-2-メチルベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。L C - M S A : t<sub>R</sub> = 0. 9 6 m i n ; 非イオン化。

【0 2 3 5】

10

20

30

40

50

A. 1. 5. 6-クロロ-N-(2-(4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.99 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 336.11$ 。

【0236】

A. 1. 5. 1. 2-(4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.64 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 224.09$ 。

【0237】

A. 1. 5. 2. 4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.92 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 209.05$ 。

【0238】

A. 1. 5. 3. 4-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、5-フルオロ-2-メチルベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS D:  $t_R = 1.28 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0239】

A. 1. 6. 6-クロロ-N-(2-(4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.02 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 352.04$ 。

【0240】

A. 1. 6. 1. 2-(4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.65 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 240.16$ 。

【0241】

A. 1. 6. 2. 4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.97 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 224.48$ 。

【0242】

A. 1. 6. 3. 4-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、5-クロロ-2-メチルベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS D:  $t_R = 1.36 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0243】

A. 1. 7. 6-クロロ-N-(2-(6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する

10

20

30

40

50

。LC-MS A:  $t_R = 0.98 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 336.55$ 。

【0244】

A. 1. 7. 1. 2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.64 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 224.48$ 。

【0245】

A. 1. 7. 2. 6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.92 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0246】

A. 1. 7. 3. 6-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、3-フルオロ-2-メチルベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.96 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 181.27$ 。

【0247】

A. 1. 8. 6-クロロ-N- (2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.96 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 352.06$ 。

【0248】

A. 1. 8. 1. 2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.61 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 240.11$ 。

【0249】

A. 1. 8. 2. 4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.91 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 225.11$ 。

【0250】

A. 1. 8. 3. 4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、5-フルオロ-2-メトキシベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.94 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0251】

A. 1. 9. 6-クロロ-N- (2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.99 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 368.07$ 。

【0252】

A. 1. 9. 1. 2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

10

20

30

40

50

表題の化合物を、4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.63 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 256.11$ 。

【0253】

A. 1. 9. 2. 4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.94 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 241.09$ 。

【0254】

A. 1. 9. 3. 4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン表題の化合物を、5-クロロ-2-メトキシベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.97 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0255】

A. 1. 10. 6-クロロ-N-(2-(7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.00 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 356.05$ 。

【0256】

A. 1. 10. 1. 2-(7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.67 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0257】

A. 1. 10. 2. 7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記の A. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.94 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0258】

A. 1. 10. 3. 7-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、2-クロロ-4-フルオロベンゼンチオールを用いて、上記の A. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.97 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0259】

A. 1. 11. 6-クロロ-N-(2-(4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の A. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.03 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 372.00$ 。

【0260】

A. 1. 11. 1. 2-(4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の A. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.68 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 260.07$ 。

【0261】

10

20

30

40

50

A. 1. 11. 2. 4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェンを用いて、上記のA. 1. 11. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.98 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0262】

A. 1. 11. 3. 4, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン

表題の化合物を、2, 5-ジクロロベンゼンチオールを用いて、上記のA. 1. 11. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.01 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0263】

A. 1. 12. 3-(2-((6-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) エチル)-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル

3-(2-アミノエチル)-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル塩酸塩 (485 mg、1.79 mmol) を2-プロパノール (20 mL) 中に溶解したものに、RTにて、TEA (0.87 mL、6.25 mmol) 及び4, 6-ジクロロピリミジン (319 mg、2.14 mmol) を添加する。RMを窒素下で15 h還流し (90°C)、次いでRTに冷ます。DCM及び水を添加し、層を分離する。水層をDCMで2回抽出し、次いで有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1へ) で精製して、3-(2-((6-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) エチル)-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリルを無色の固体 (254 mg、41%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 1.00 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 345.05$ 。

【0264】

A. 1. 12. 1. 3-(2-アミノエチル)-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル (2-(2-シアノ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) カーバメート (672 mg、1.88 mmol) をDCM (20 mL) 中に溶解したものに、ジオキサン中の4M HCl (4.65 mL、18.60 mmol) を添加し、RMをRTにて4 h攪拌する。次いで、RMを減圧下で濃縮乾固し、3-(2-アミノエチル)-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩を薄緑色の固体 (485 mg、96%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.61 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 233.11$ 。

【0265】

A. 1. 12. 2. Tert-ブチル (2-(2-シアノ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) カーバメート

3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル (1.500 g、5.15 mmol)、カリウム (2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) トリフルオロボレート (1.496 g、5.66 mmol) 及び炭酸セシウム (5.031 g、15.40 mmol) を、トルエン (40 mL) 及び水 (13 mL) 中に混合したものを、3回脱気する。次いで、酢酸パラジウム (II) (57.8 mg、0.25 mmol) 及びRuPhos (253 mg、0.51 mmol) を添加し、混合物を窒素下で95°Cに一晩加熱する。RMをRTに冷ます。水を添加し、RMをEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1へ) で精製して、tert-ブチル (2-(2-シアノ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) カーバメートをオレンジ色の固体 (672 mg、39%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 1.04 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 333.11$ 。

【0266】

10

20

30

40

50

A. 1. 12. 3. 3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル

3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (5.28 g、14.20 mmol) を an h. DMF (70 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、シアヌル酸クロリド (3.97 g、21.30 mmol) を少しずつ添加し、RM を窒素下で 0°C にて 1.5 h 撹拌する。水を添加し、RM を Et<sub>2</sub>O で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを、水と塩水で続けて洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1) で精製して、3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリルをベージュ色の固体 (3.412 g、90%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.05 min; 非イオン化。

【0267】

A. 1. 12. 4. 3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド

3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (5.873 g、15.90 mmol) 及び an h. DMF (数滴) を an h. DCM (80 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、塩化オキサリル (1.88 mL、21.80 mmol) を滴下する。混合物を、窒素下で 0°C にて 10 min、次いで RT にて 2 h 撹拌する。次いで、RM を 0°C に冷却し、水酸化アンモニウムの溶液 (25% NH<sub>3</sub> 水溶液、18.8 mL、252 mmol) で滴下処理し、RT にて 2 h 撹拌する。次いで、DCM を減圧下で除き、10% aq. NaOH を水性残渣に添加し、RM を EtOAc で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを、水と塩水で続けて洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミドを茶色の固体 (5.28 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.83 min; [M+H]<sup>+</sup> = 285.99。

【0268】

A. 1. 12. 5. 3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

メチル 3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート (6.151 g、15.90 mmol) を MeOH (40 mL) 及び THF (40 mL) 中に溶解したものに、1M aq. NaOH (40.0 mL、40.0 mmol) を添加し、RM を RT にて 2.5 h 撹拌する。次いで、有機溶媒を減圧下で除く。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出する。次いで、水層を 1M aq. HCl で酸性化し、EtOAc で 3 回抽出する。有機抽出物を合わせたものを、水と塩水で続けて洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸を茶色の固体 (5.873 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 286.91。

【0269】

A. 1. 12. 6. メチル 3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート

亜硝酸 tert-ブチル (3.90 mL、29.50 mmol) 及び臭化銅 (II) (7.295 g、32.30 mmol) を an h. MeCN (80 mL) 中に混合した、冷却した (0°C) 混合物に、メチル 3-アミノ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート (5.000 g、20.90 mmol) を少しずつ添加する。RM を、0°C にて 30 min、次いで RT にて 30 min 撹拌する。次いで、1M aq. HCl (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、メチル 3-ブロモ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレートをオレンジ色の固体 (6.150 g、98%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.05 min; [M+H]<sup>+</sup> = 300.97。

【0270】

A. 1. 12. 7. メチル 3-アミノ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート

2-フルオロ-3-メトキシベンゾニトリル (7.000 g、45.90 mmol) 及び炭酸カリウム (12.802 g、91.70 mmol) を DMF (50 mL) 中に混合したものに、メチル 2-メルカプトアセテート (4.53 mL、48.10 mmol) を滴下する。RM を窒素下で RT にて 1.5 h 攪拌する。次いで、水を添加し、得られた懸濁液をろ過する。次いで、分離した固体を水で洗浄し、高真空下で乾燥して、メチル 3-アミノ-7-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレートをベージュ色の固体 (10.200 g、94%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 0.90 min;  $[M+H]^+ = 238.07$ 。

【0271】

A. 1. 13. 3-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル

3-(2-アミノエチル)-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩 (688 mg、1.96 mmol) を 2-プロパノール (25 mL) 中に溶解したものに、RT にて、TEA (1.16 mL、8.36 mmol) 及び 4,6-ジクロロピリミジン (427 mg、2.87 mmol) を添加する。RM を窒素下で 16 h 還流し (90°C)、次いで RT に冷ます。DCM 及び水を添加し、層を分離する。水層を DCM で 2 回抽出し、次いで有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anhydrous  $MgSO_4$  上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1) で精製して、3-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリルをオレンジ色の固体 (380 mg、46%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.05 min;  $[M+H]^+ = 347.11$ 。

【0272】

A. 1. 13. 1. 3-(2-アミノエチル)-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル (2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エチル)カーバメート (819 mg、1.96 mmol) を DCM (20 mL) 中に溶解したものに、ジオキサン中の 4M HCl (4.90 mL、19.60 mmol) を添加し、RM を RT にて 15 h 攪拌する。次いで、RM を減圧下で濃縮乾固し、3-(2-アミノエチル)-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩を薄緑色の固体 (688 mg、定量的) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 0.63 min;  $[M+H]^+ = 234.96$ 。

【0273】

A. 1. 13. 2. Tert-ブチル (2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エチル)カーバメート

3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル (1.622 g、5.58 mmol)、カリウム (2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)トリフルオロボレート (1.624 g、6.14 mmol) 及び炭酸セシウム (5.458 g、16.80 mmol) をトルエン (40 mL) 及び水 (13 mL) 中に混合したものを、3 回脱気する。次いで、酢酸パラジウム (II) (62.7 mg、0.27 mmol) 及び RuPhos (274 mg、0.55 mmol) を添加し、混合物を窒素下で 95°C に 15 h 加熱する。RM を RT に冷ます。水を添加し、RM を EtOAc で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anhydrous  $MgSO_4$  上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1) で精製して、tert-ブチル (2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エチル)カーバメートを黄色の固体 (818 mg、44%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.08 min;  $[M+H]^+ = 335.12$ 。

10

20

30

40

50

## 【0274】

A. 1. 13. 3. 3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル

3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (4. 508 g、12. 50 mmol) を an h. DMF (60 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、シアヌル酸クロリド (3. 759 g、20. 20 mmol) を少しずつ添加し、RM を窒素下で 0°C にて 2 h 攪拌する。水を添加し、RM を Et<sub>2</sub>O で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを水と塩水で続けて洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1) で精製して、3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリルを無色の固体 (3. 244 g、89%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 07 min; 非イオン化。

10

## 【0275】

A. 1. 13. 4. 3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド

3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (4. 240 g、12. 50 mmol) 及び an h. DMF (数滴) を an h. DCM (60 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、塩化オキサリル (1. 40 mL、16. 20 mmol) を滴下する。混合物を、窒素下で 0°C にて 10 min、次いで RT にて 1. 5 h 攪拌する。次いで、RM を 0°C に冷却し、水酸化アンモニウムの溶液 (25% NH<sub>3</sub> 水溶液、14 mL、187 mmol) で滴下処理し、RT にて 2 h 攪拌する。次いで、DCM を減圧下で除き、水を添加し、得られた懸濁液をろ過する。単離した固体を高真空下でさらに乾燥し、3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミドを無色の固体 (4. 508 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 287. 98。

20

## 【0276】

A. 1. 13. 5. 3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

メチル 3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート (5. 093 g、15. 10 mmol) を MeOH (40 mL) 及び THF (40 mL) 中に溶解したものに、1 M aq. NaOH (38. 0 mL、38. 0 mmol) を添加し、RM を RT にて 1 h 攪拌する。次いで、有機溶媒を減圧下で除き、水を残渣に添加し、混合物を 2 M aq. HCl で酸性化する。次いで EtOAc を添加し、得られた懸濁液をろ過する。単離した固体を高真空下でさらに乾燥し、3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸を無色の固体 (4. 240 g、97%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 94 min; 非イオン化。

30

## 【0277】

A. 1. 13. 6. メチル 3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート

亜硝酸 tert-ブチル (4. 35 mL、32. 90 mmol) 及び臭化銅 (II) (8. 145 g、36. 10 mmol) を an h. MeCN (120 mL) 中に混合した、冷却した (0°C) 混合物に、メチル 3-アミノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート (5. 629 g、23. 30 mmol) を少しずつ添加する。RM を、0°C にて 15 min、次いで RT にて 30 min 攪拌する。次いで、1 M aq. HCl (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1) で精製して、メチル 3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレートを明黄色の固体 (5. 093 g、72%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 10 min; 非イオン化。

40

50

## 【0278】

A. 1. 13. 7. メチル 3-アミノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレート

2, 5-ジフルオロ-3-メチルベンズニトリル (5.000 g、32.00 mmol) 及び炭酸カリウム (8.934 g、64.00 mmol) を DMF (30 mL) 中に混合した、冷却した (0°C) 混合物に、メチル 2-メルカプトアセテート (3.01 mL、32.00 mmol) を DMF (5 mL) 中に溶解したものを滴下する。RM を窒素下で 0°C にて 3.5 h、次いで RT にて 1.5 h 攪拌する。水を添加し、得られた懸濁液をろ過する。次いで、分離した固体を水で洗浄し、EtOAc 中に溶解し、得られた溶液を anhydrous MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1) で精製して、メチル 3-アミノ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレートを薄黄色の固体 (4.914 g、64%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.97 min; [M+H]<sup>+</sup> = 240.06。

10

## 【0279】

A. 1. 14. エチル 4-(6-クロロピリミジン-4-イル)-2-エトキシベンゾエート

4, 6-ジクロロピリミジン (1.00 g、6.71 mmol) を EtOH (100 mL) 中に溶解したものに、エチル 2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート (2.149 g、6.71 mmol) 及び 2M aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.1 mL、20.2 mmol) を添加する。次いで、混合物を窒素で脱気し、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (388 mg、0.33 mmol) を添加する。次いで、RM を窒素下で 90°C に 1.5 h 加熱する。RM を RT に冷まし、DCM で希釈し、水を添加する。層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anhydrous MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (DCM/MeOH = 50/1) で精製して、エチル 4-(6-クロロピリミジン-4-イル)-2-エトキシベンゾエートを無色の固体 (720 mg、35%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.93 min; [M+H]<sup>+</sup> = 307.01。

20

## 【0280】

A. 1. 14. 1. エチル 2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート

エチル 4-ブロモ-2-エトキシベンゾエート (1.79 g、6.55 mmol) を anhydrous DMF (35 mL) 中に溶解したものに、RT にて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビス (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (2.496 g、9.83 mmol)、酢酸カリウム (1.930 g、19.70 mmol) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (384 mg、0.52 mmol) を添加する。RM を窒素下で 90°C に 17 h 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、Et<sub>2</sub>O で洗浄しながら celite のパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (DCM から DCM/MeOH = 50/1) で精製して、エチル 2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエートを黄色のオイル (1.85 g、88%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.98 min; [M+H]<sup>+</sup> = 321.13。

40

## 【0281】

A. 1. 14. 2. エチル 4-ブロモ-2-エトキシベンゾエート

4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸 (2.00 g、9.22 mmol) を anhydrous DMF (15 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸カリウム (2.547 g、18.40 mmol) 及びヨードエタン (1.48 mL、18.40 mmol) を添加し、RM を

50

80℃に16h加熱する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC（ヘプタン／DCM＝3／7からDCMへ）で精製して、エチル 4-ブロモ-2-エトキシベンゾエートを黄色の固体（1.79g、71%）として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>＝0.92min；[M+H]<sup>+</sup>＝273.07。

【0282】

A. 1.15. 3-（2-（（6-クロロピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル

3-（2-アミノエチル）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩（1480mg、6.12mmol）を2-プロパノール（30mL）中に溶解したものに、RTにて、N<sub>2</sub>下、4,6-ジクロロピリミジン（1094mg、7.34mmol）及びTEA（2.98mL、21.4mmol）を添加する。RMを90℃にて一晩攪拌し、次いでRTに冷却し、DCM及び水を添加し、相を分離し、水層をDCMで2回抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、フェーズ・セパレーター（phase separator）上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をFC（Hept:EtOAc、100:0から20:80へ）で精製して、表題の化合物を明オレンジ色の粉末（828mg、43%）として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>＝0.96min；[M+H]<sup>+</sup>＝315.09。

10

【0283】

A. 1.15.1. 3-（2-アミノエチル）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル（2-（2-シアノベンゾ [b] チオフェン-3-イル）エチル）カーバメートを用いて、A. 1.12.1.に記載の手順に従い、表題の化合物を黄色の粉末として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>＝0.582min；[M+H]<sup>+</sup>＝203.21。

20

【0284】

A. 1.15.2. 3-（2-アミノエチル）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル 塩酸塩

3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリルとカリウム tert-ブチル N- [2-（トリフルオロボラヌイジル）エチル] カーバメートを用いて、A. 1.12.2.に記載の手順に従い、表題の化合物を黄色の粉末として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>＝1.01min；非イオン化。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、d<sub>6</sub>-DMSO）δ：8.09（dd、J<sub>1</sub>＝8.0Hz、J<sub>2</sub>＝33.7Hz、2H）、7.58-7.65（m、2H）、7.02（t、J＝5.7Hz、1H）、3.15-3.27（m、4H）、1.32（s、9H）。

30

【0285】

A. 2. 式（A1）の置換2-（ベンゾ [b] チオフェン-3-イル）エタン-1-アミン誘導体 [X＝S] の合成

A. 2.1. 2-（2-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル）エタン-1-アミン

2-（2-（2-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル）エチル）イソインドリン-1,3-ジオン（335mg、0.80mmol）をMeOH（5mL）中に懸濁したものに、RTにて、ヒドラジン水和物（50-60%ヒドラジン、0.39mL）を添加し、混合物を窒素下で50℃に2h加熱する。RMをRTに冷まし、2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオンに相当する沈殿物をろ過により分離する。ろ液を減圧下で濃縮乾固し、得られた固体をDCM中で粉碎する。次いで、不均質な混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固し、2-（2-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル）エタン-1-アミンを黄色の固体（200mg、87%）として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>＝0.66min；[M+H]<sup>+</sup>＝288.00。

40

【0286】

50

A. 2. 1. 1. 2- (2- (2-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオン

2- (2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (500 mg、1.47 mmol) を DMF (4 mL) 中に溶解したものに、N-ブロモスクシンイミド (344 mg、1.93 mmol) を DMF (4 mL) 中に溶解したものを滴下する。RM を窒素下で 70 °C に 1.5 h 加熱する。次いで、N-ブロモスクシンイミド (131 mg、0.73 mmol) の 2 回目の添加を行い、混合物を 70 °C に 1 h さらに加熱する。RM を RT に冷ます。次いで、水と Et<sub>2</sub>O を添加し、得られた沈殿物をろ過して、2- (2- (2-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオンを無色の固体として得、それを高真空下でさらに乾燥する (335 mg、54%)。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 1.05 min; 非イオン化。

10

【0287】

A. 2. 1. 2. 2- (2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオン

2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-オール (5.54 g、26.34 mmol) を THF (110 mL) 中に溶解したものに、RT にて、トリフェニルホスフィン (10.36 g、39.49 mmol) 及びフタルイミド (5.87 g、39.89) を連続的に添加する。次いで、ジエチルアゾジカルボキシレート (4.98 mL、27.16 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解したものを滴下し、RM を窒素下で RT にて 1.5 h 攪拌する。RM を減圧下で濃縮乾固する。得られた固体を EtOAc 中で粉碎し、ろ過し、EtOH 中で 0.5 h 攪拌する。その後のろ過により、2- (2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオンを無色の固体として得、それを高真空下でさらに乾燥する (7.43 g、83%)。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 1.00 min; 非イオン化。

20

【0288】

A. 2. 1. 3. 2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-オール

エチル 2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) アセテート (6.88 g、27.26 mmol) を an h. トルエン (80 mL) 中に溶解した、冷却した (-78 °C) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (トルエン中 1 M、81.8 mL、81.8 mmol) を滴下する。混合物を窒素下で -78 °C にて 5 min さらに攪拌し、次いで、0 °C に温まるようにする。攪拌を 0 °C にて 15 min 続け、冷却した RM を、水 (75 mL) 及び 1 N aq. NaOH (150 mL) で連続的に処理する。次いで、混合物を RT に温まるようにし、層を分離する。水層を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (DCM) で精製して、2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-オールを黄色のオイル (5.54 g、97%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.80 min; 非イオン化。

30

【0289】

A. 2. 1. 4. エチル 2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) アセテート

5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3 (2H) -オン (9.21 g、50.54 mmol) を an h. トルエン (250 mL) 中に溶解したものに、(カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (17.61 g、50.54 mmol) を添加し、RM を、窒素下で還流しながら 21 h 加熱する。RM を RT に冷まし、減圧下で濃縮乾固する。DCM を添加し、得られた沈殿物をろ過により分離する。次いで、ろ液を減圧下で濃縮乾固し、残渣を FC (ヘプタン/DCM = 9/1 から DCM へ) で精製して、エチル 2- (5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) アセテート

50

を薄オレンジ色の固体（6.88 g、54%）として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.94 min; 非イオン化。

【0290】

A. 2. 1. 5. 5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3 (2H) -オン 2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) チオ) 酢酸 (13.37 g、66.77 mmol) を an h. THF (150 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、塩化オキサリル (11.80 mL、133.87 mmol) 及び an h. DMF (5 滴) を滴下する。混合物を RT に温まるようにし、窒素下で RT にて 20 min さらに攪拌する。次いで、RM を減圧下で濃縮乾固し、残渣を an h. DCM (50 mL) 中に溶解する。得られた溶液を、塩化アルミニウム (13.49 g、101.16 mmol) を an h. DCM (100 mL) 中に懸濁した、冷却した (0°C) 懸濁液に滴下し、RM を RT にて一晩攪拌する。次いで、冷却した (0°C) RM をアイスで注意深く処理し、RT に温まるようにする。層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出する。次いで有機層を合わせたものを aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタン/DCM = 9/1 から DCM へ) で精製して、5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3 (2H) -オンをオレンジ色~茶色の固体 (9.21 g、76%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.81 min; 非イオン化。

10

【0291】

A. 2. 1. 6. 2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) チオ) 酢酸 エチル 2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) チオ) アセテート (15.25 g、66.80 mmol) を EtOH (90 mL) 中に溶解したものに、1M aq. NaOH (87.0 mL、87.0 mmol) を滴下し、得られた溶液を RT にて 45 min 攪拌する。次いで、冷却した (0°C) RM を 1M aq. HCl の添加により酸性化する。次いで、EtOH を減圧下で除き、DCM を添加し、層を分離する。水層を DCM で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) チオ) 酢酸を薄黄色の固体 (13.89 g、定量的) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.74 min; 非イオン化。

20

【0292】

A. 2. 1. 7. エチル 2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) チオ) アセテート 4-フルオロ-2-メチルベンゼンチオール (10.00 g、66.80 mmol) を an h. DMF (120 mL) 中に溶解したものに、炭酸カリウム (10.15 g、73.43 mmol)、ヨウ化カリウム (0.555 g、3.34 mmol) 及びブromo酢酸エチル (8.72 mL、73.50 mmol) を連続的に添加する。RM を窒素下で 80°C に 1 h 加熱する。RM を RT に冷まし、次いで水を添加し、この混合物を Et<sub>2</sub>O で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、エチル 2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) チオ) アセテートを黄色のオイル (16.59 g、定量的) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.90 min; 非イオン化。

30

40

【0293】

A. 2. 2. 2- (2-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン 表題の化合物を、2- (2- (2-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオンを用いて、上記の A. 2. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 243.97。

【0294】

A. 2. 2. 1. 2- (2- (2-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チ

50

オフエン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

2-(2-(5-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフエン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(150mg、0.44mmol; A.2.1.2.に記載の製造)をDMF(1.2mL)中に溶解したものに、N-クロロスクシンイミド(88mg、0.66mmol)をDMF(1.2mL)中に溶解したものを滴下する。RMを窒素下で70℃に1.5h加熱する。RMをRTに冷ます。次いで水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oでさらに抽出し、有機層を合わせたものをaq. sat. NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。得られた固体をEtOH中で粉碎し、ろ過して、2-(2-(2-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフエン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンを無色の固体として得、それを高真空下でさらに乾燥する(174mg、定量的)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.04min; 非イオン化。

【0295】

B ベンゾフラン誘導体の前駆体及び中間体の製造

B.1. 式(A3)のハロゲン化ピリミジン誘導体[X=O]の合成

B.1.1. 6-クロロ-N-(2-(7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン

2-(7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン(4.90g、23.36mmol)を2-プロパノール(90mL)中に溶解したものに、RTにて、TEA(11.5mL、82.62mmol)及び4,6-ジクロロピリミジン(4.27g、28.66mmol)を添加する。RMを窒素下で1h還流し(90℃)、次いでRTに冷ます。DCM(150mL)及び水(75mL)を添加し、層を分離する。水層をDCMで2回抽出し、次いで有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC(DCM/MeOH=50/1)で精製して、6-クロロ-N-(2-(7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン(3.57g、47%)を得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.95min; [M+H]<sup>+</sup>=321.94。

【0296】

B.1.1.1. 2-(7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン

7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド(4.78g、24.56mmol)をニトロメタン(115mL)中に溶解したものに、モレキュラーシーブ(4オングストローム、0.74g)、ブチルアミン(0.290mL、2.92mmol)及び酢酸(0.287mL、5.01mmol)を連続的に添加する。RMを窒素下で95℃に2h加熱する。次いで、RMをろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固して、7-クロロ-2-メチル-3-(2-ニトロビニル)ベンゾフランを茶色の固体(5.84g)として得、それをさらに精製せずにその後の還元において使用する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.95min; 非イオン化。

【0297】

水素化チリウムアルミニウム(THF中2M、42.4mL、84.8mmol)をanh. THF(140mL)中に溶解した、冷却した(0℃)溶液に、7-クロロ-2-メチル-3-(2-ニトロビニル)ベンゾフラン(5.84g、24.56mmol)をanh. THF(160mL)中に溶解したものを滴下する。次いで、混合物を窒素下で還流(80℃)しながら0.5h加熱する。冷却した(0℃)RMを、水(3.2mL)、15% aq. NaOH(3.2mL)及び水(9.6mL)で連続的に処理する。次いで、得られた不均質な混合物をろ過し、分離した固体をEt<sub>2</sub>Oで洗浄する。ろ液の層を分離し、水層をEt<sub>2</sub>Oで抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、2-(7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミンを茶色のオイル(4.90g、95%)として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.59min; [M+H]<sup>+</sup>=210.0

10

20

30

40

50

8。

【0298】

B. 1. 1. 2. 7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド  
7-クロロ-2-メチルベンゾフラン (4.42 g、26.52 mmol) を an h. DCM (55 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、塩化スズ (IV) (6.22 mL、53.14 mmol) を滴下し、混合物を窒素下で 0°C にて 15 min さらに攪拌する。次いで、ジクロロメチル メチル エーテル (2.94 mL、32.50 mmol) を添加し、混合物を窒素下で RT にて 1.5 h 攪拌する。次いで、得られた RM を氷水 (200 mL) 上に注ぎ、1 M aq. HCl (75 mL) を添加する。層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタン/DCM = 9/1 からヘプタン/DCM = 1/1 へ) で精製して、7-クロロ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを黄色の固体 (4.78 g、93%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.86 min; 非イオン化。

10

【0299】

B. 1. 1. 3. 7-クロロ-2-メチルベンゾフラン  
3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00 g、31.93 mmol) を an h. DMF (30 mL) 中に溶解したものに、RT にて、エチル 2-ブロモプロパノエート (4.52 mL、34.80 mmol)、炭酸カリウム (4.58 g、33.13 mmol) 及びヨウ化カリウム (262 mg、1.57 mmol) を連続的に添加する。RM を窒素下で 80°C に 40 min 加熱する。次いで、RM を RT に冷ます。水 (100 mL) と Et<sub>2</sub>O (150 mL) を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、エチル 2-(2-クロロ-6-ホルミルフェノキシ) プロパノエートを明茶色のオイル (8.20 g、定量的) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 256.99。

20

【0300】

エチル 2-(2-クロロ-6-ホルミルフェノキシ) プロパノエート (8.20 g、31.93 mmol) を MeOH (120 mL) 及び水 (30 mL) 中に溶解したものに、RT にて、1 M aq. NaOH (36 mL、36 mmol) を添加し、RM を窒素下で 50°C に 1 h 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、1 M aq. HCl (36 mL) で処理する。MeOH を減圧下で除き、残った水性混合物を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、2-(2-クロロ-6-ホルミルフェノキシ) プロパン酸を明黄色の固体 (7.30 g、定量的) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 228.93。

30

【0301】

2-(2-クロロ-6-ホルミルフェノキシ) プロパン酸 (7.30 g、31.93 mmol) を無水酢酸 (39 mL、412 mmol) 中に混合したものを、RT にて、酢酸ナトリウム (8.14 g、99.23 mmol) で処理し、次いで、窒素下で還流 (150°C) しながら 14 h 加熱する。RM を RT に冷まし、トルエン (50 mL) で希釈し、1 M aq. NaOH (40 mL) で処理する。RT にて 30 min 攪拌した後、RM を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタン) で精製して、7-クロロ-2-メチルベンゾフランを黄色のオイル (4.43 g、83%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.90 min; 非イオン化。

40

【0302】

B. 1. 2. 6-クロロ-N-(2-(2-メチルベンゾフラン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(2-メチルベンゾフラン-3-イル) エタン-1-アミンを用い

50

て、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.90 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 288.06$ 。

【0303】

B. 1. 2. 1. 2-(2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン表題の化合物を、2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.54 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 176.27$ 。

【0304】

B. 1. 3. 6-クロロ-N-(2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミンを用いて、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.96 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 320.06$ 。

【0305】

B. 1. 3. 1. 2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン

表題の化合物を、5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.61 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 208.14$ 。

【0306】

B. 1. 3. 2. 5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフランを用いて、上記の B. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.87 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0307】

B. 1. 3. 3. 5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン

表題の化合物を、5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.92 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0308】

B. 1. 4. 6-クロロ-N-(2-(2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミンを用いて、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.99 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 333.97$ 。

【0309】

B. 1. 4. 1. 2-(2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン

表題の化合物を、2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.65 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 222.06$ 。

【0310】

B. 1. 4. 2. 2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフランを用いて、上記の B. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.91 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0311】

B. 1. 4. 3. 2-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン

表題の化合物を、5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドとメチル

10

20

30

40

50

2-ブロモブタノエートを用いて、上記のB. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.96 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0312】

B. 1. 5. 6-クロロ-N-(2-(5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミンを用いて、上記のB. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.99 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 336.18$ 。

【0313】

B. 1. 5. 1. 2-(5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン

表題の化合物を、5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記のB. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.66 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 223.69$ 。

【0314】

B. 1. 5. 2. 5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフランを用いて、上記のB. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.90 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0315】

B. 1. 5. 3. 5-クロロ-2, 7-ジメチルベンゾフラン

表題の化合物を、5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドを用いて、上記のB. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.95 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0316】

B. 1. 6. 6-クロロ-N-(2-(5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミンを用いて、上記のB. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.00 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 355.99$ 。

【0317】

B. 1. 6. 1. 2-(5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン

表題の化合物を、5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記のB. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.66 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0318】

B. 1. 6. 2. 5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフランを用いて、上記のB. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.92 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0319】

B. 1. 6. 3. 5, 7-ジクロロ-2-メチルベンゾフラン

表題の化合物を、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、上記のB. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.96 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0320】

B. 1. 7. 6-クロロ-N-(2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル

10

20

30

40

50

) エタン-1-アミンを用いて、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.95 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 352.10$ 。

【0321】

B. 1. 7. 1. 2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.60 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 240.17$ 。

【0322】

B. 1. 7. 2. 5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフランを用いて、上記の B. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.90 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 225.01$ 。

【0323】

B. 1. 7. 3. 5-クロロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン

表題の化合物を、5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.92 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0324】

B. 1. 8. 6-クロロ-N- (2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル) エチル) ピリミジン-4-アミン

表題の化合物を、2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル) エタン-1-アミンを用いて、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.95 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 353.95$ 。

【0325】

B. 1. 8. 1. 2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル) エタン-1-アミン

表題の化合物を、4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.61 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 242.02$ 。

【0326】

B. 1. 8. 2. 4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド

表題の化合物を、4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフランを用いて、上記の B. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.86 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 227.06$ 。

【0327】

B. 1. 8. 3. 4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン

表題の化合物を、2, 3-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.91 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0328】

B. 1. 8. 4. 2, 3-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド  
2, 3-ジフルオロ-5, 6-ジメトキシベンズアルデヒド (1.14 g、5.63 mmol) を an h. DCM (10 mL) 中に溶解した、冷却した ( $-78^\circ\text{C}$ ) 溶液に、三塩化ホウ素の溶液 (DCM 中 1 M、6.2 mL、6.2 mmol) を滴下し、RM を窒素下で  $-78^\circ\text{C}$  にて 10 min、次いで RT にて 16 h さらに攪拌する。RM を冷却し ( $0^\circ\text{C}$ )、水 (10 mL) で注意深く処理し、RT にて 1.5 h 攪拌する。水及び DCM を添加し、層を分離する。水層を DCM で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを an h. Mg S

10

20

30

40

50

O 4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、2, 3-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドを黄色の固体 (0.97 g, 91%) として得る。LC-MS A:  $t_R = 0.73 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0329】

B. 1. 8. 5. 2, 3-ジフルオロ-5, 6-ジメトキシベンズアルデヒド  
1, 2-ジフルオロ-4, 5-ジメトキシベンゼン (1.00 g, 5.74 mmol) を an h. THF (20 mL) 中に溶解した、冷却した (-78°C) 溶液に、n-ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 2.5 M、2.53 mL、6.32 mmol) を滴下し、RM を窒素下で -78°C にて 1 h さらに攪拌する。次いで、An h. DMF (0.667 mL、8.61 mmol) を先の混合物に滴下し、攪拌を -78°C にて 3 h 続ける。RM を s a t. a q.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) で注意深く処理する。次いで、水 (50 mL) と EtOAc (100 mL) を添加し、層を分離する。水層を EtOAc でさらに抽出し、有機層を合わせたものを an h.  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、2, 3-ジフルオロ-5, 6-ジメトキシベンズアルデヒドを黄色の固体 (1.14 g, 98%) として得る。LC-MS A:  $t_R = 0.77 \text{ min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203.10$ 。

【0330】

B. 1. 9. 6-クロロ-N-(2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エチル)ピリミジン-4-アミン  
表題の化合物を、2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミンを用いて、上記の B. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.92 \text{ min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.93$ 。

【0331】

B. 1. 9. 1. 2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル)エタン-1-アミン  
表題の化合物を、4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.58 \text{ min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223.90$ 。

【0332】

B. 1. 9. 2. 4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-カルバルデヒド  
表題の化合物を、4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフランを用いて、上記の B. 1. 1. 2. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.82 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0333】

B. 1. 9. 3. 4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン  
表題の化合物を、6-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒドを用いて、上記の B. 1. 1. 3. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.88 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0334】

B. 1. 9. 4. 6-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド  
表題の化合物を、6-フルオロ-2, 3-ジメトキシベンズアルデヒドを用いて、上記の B. 1. 8. 4. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.69 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0335】

B. 1. 9. 5. 6-フルオロ-2, 3-ジメトキシベンズアルデヒド  
表題の化合物を、4-フルオロ-1, 2-ジメトキシベンゼンを用いて、上記の B. 1. 8. 5. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.71 \text{ min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185.23$ 。

【0336】

10

20

30

40

50

## C 式 (A 4) のボロン酸誘導体の合成

C. 1. 1. 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - カルボン酸

リチウム ジイソプロピルアミド溶液 (THF / ヘキサン中 2. 0 M、2. 53 mL、5. 05 mmol) を、3 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (330 mg、1. 68 mmol) を THF (7 mL) 中に溶解したものに、- 78 °C にて滴下する。RM を、- 78 °C にて 30 min、次いで 0 °C にて 10 min 攪拌する。- 78 °C に戻し、2 - イソプロポキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (0. 771 mL、3. 7 mmol) を THF (15 mL) 中に溶解したものを滴下し、RM をゆっくりと一晚 RT に温まるようにする。0. 5 N HCl (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc で抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、溶媒を除く。粗生成物を FC (DCM / MeOH 1 : 0 から 19 : 1 へ) で精製して、表題の化合物を明オレンジ色の固体 (443 mg、82 %) として得る。LC-MS A : t<sub>R</sub> = 0. 59 min ; 非イオン化。

【0337】

C. 1. 1. 1. 3 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - カルボン酸

3 - (トリフルオロメチル) チオフェン (0. 4 mL、3. 68 mmol) を乾燥 THF (10 mL) 中に溶解した - 78 °C の溶液に、ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 1. 38 M、2. 93 mL、4. 05 mmol) を滴下し、RM を 30 min 攪拌する。次いで、RM を過剰量の新たに破碎したドライアイス二酸化炭素上に注ぐ。RM が RT に戻り次第、1 N HCl を pH < 3 になるまで添加し、混合物を DCM で抽出する (3 x)。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、真空下で濃縮して、表題の化合物を薄黄色の固体 (0. 72 g、定量的) として得る。LC-MS A : t<sub>R</sub> = 0. 69 min ; 非イオン化。

【0338】

C. 1. 2. 3 - エトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸

表題の化合物を、3 - エトキシチオフェン - 2 - カルボン酸を用いて、C. 1. 1. の合成に従って製造する。LC-MS A : t<sub>R</sub> = 0. 48 min ; [M+H]<sup>+</sup> = 217. 07 (LC-MS カラム上におけるピナコールエステルの加水分解によるボロン酸)。

【0339】

C. 1. 3. 5 - (2 - エトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - テトラゾール

2 - エトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル (500 mg、1. 83 mmol)、アジドトリブチルスズ (IV) (0. 768 mL、2. 75 mmol) 及び乾燥トルエン (4 mL) の混合物を、MW 照射下、180 °C にて 1 h 加熱する。混合物を RT に冷却し、0. 1 N HCl で処理し、EtOAc で抽出する。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、真空下で濃縮する。残渣を、ヘプタン : EtOAc 100 : 0 から 10 : 90 への勾配で溶出する FC で精製する。このようにして、表題の化合物を白色の固体 (135 mg、23 %) として得る。LC-MS B : t<sub>R</sub> = 0. 87 min ; [M+H]<sup>+</sup> = 317. 14。

【0340】

C. 1. 3. 1. 2 - エトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル

2 - ヒドロキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル (1. 50 g、6. 12 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1. 69 g、12. 2 mmol) を DMF (4 mL) 及びヨードエタン (0. 596 mL、7. 34 mmol) 中に溶解したものを、120 °C にて 30 min 加熱する。RM を RT に冷却し、DCM と 1 N NaHCO<sub>3</sub> の間で分画する。水層を DCM で再抽出し、有機物を合わせたものを乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。このようにして、表題の化合物をベージュ色の固体 (1. 31 g、78 %) として得る。LC-MS B : t<sub>R</sub> = 0. 9

6 min; [M+MeCN+H]<sup>+</sup>=315.10。

【0341】

C. 1. 4. 2-（ジフルオロメトキシ）-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸

4-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（1.00 g、3.56 mmol）をDMF（20 mL）中に溶解したものに、RTにて、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.355 g、5.34 mmol）、KOAc（1.047 g、10.7 mmol）及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン ジクロロパラジウム（II）（208 mg、0.285 mmol）を添加する。RMを100℃にて17 h攪拌し、次いでRTに冷却し、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで抽出する（x2）。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣を、DCMで溶出するFCで精製して、表題の化合物をオレンジ色の固体（846 mg、76%）として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.37 min; [M+H]<sup>+</sup>=313.11。

【0342】

上記C. 1. 4. の合成について記載した方法に従って、下記のボロン酸誘導体を、対応するハロゲン化物を出発物質として合成する（表3参照。）。

【0343】

【表3】

表3：ボロン酸誘導体C. 1. 5. ~C. 1. 8.

| No.      | 化合物                                                               | tr[min]<br>(LC-MS) | MSデータ<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| C. 1. 5. | 2-シクロブトキシ-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸         | 0.91 (A)           | 319.11                             |
| C. 1. 6. | 5-（4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）イソオキサゾール-3-オール | 0.85 (A)           | 288.17                             |
| C. 1. 7. | 2-メトキシ-6-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸      | 0.80 (A)           | 293.16                             |
| C. 1. 8. | メチル 2-（メチルチオ）-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾエート   | 0.96 (A)           | 309.18                             |

C. 1. 9. 2-フルオロ-6-プロピル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸

表題の化合物を、4-ブロモ-2-フルオロ-6-プロピル安息香酸を出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS E:t<sub>R</sub>=0.48 min; [M-H]<sup>+</sup>=307.11。

【0344】

C. 1. 9. 1. 4-ブロモ-2-フルオロ-6-プロピル安息香酸

4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ安息香酸（5.00 g、21.1 mmol）をTHF（50 mL）中に溶解したものに、0℃にて、30 minにわたって、n-プロピルマグネシウムブロミド（THF中2 M、21.6 mL、43.2 mmol）を滴下する。RMをRTになるようにし、17 h攪拌し、次いで、0℃にて、MeOH（10 mL）で注意深くクエンチする。5 min攪拌した後、溶媒を減圧下で除く。残渣をEtOAcと2 N HClの間で分画する。水相をEtOAcで再抽出する（2 x）。有機相を合わせたものを、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をFC（ヘプタン/EtOAc 100:0から70:30へ）で精製して、表題の化合物を白色の固体（4.45 g、81%）として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.84 min; 非イオン化。

【0345】

C. 1. 10. 2- (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ) 酢酸

エチル 2- (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ) アセテート (1. 285 g、3. 82 mmol) を EtOH (15 mL) 中に溶解したものを、10% NaOH (7. 64 mL、19. 1 mmol) で処理し、RMを50℃にて30 min 攪拌する。RMをRTに冷却し、EtOAcで希釈する。2N HCl (15 mL) を添加して、酸性pH (<1) にする。水層をEtOAcで2回抽出する。得られた有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、表題の化合物をオレンジ色のペーストとして得る。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0. 80 min; [M+H]<sup>+</sup>=323. 12。

【0346】

C. 1. 10. 1. エチル 2- (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ) アセテート

2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノール (3. 47 g、12. 5 mmol) を無水DMF (50 mL) 中に溶解したものを、炭酸セシウム (6. 10 g、18. 7 mmol) とブromo酢酸エチル (1. 48 mL、13. 1 mmol) で連続的に処理する。RMをRTにて1 h 攪拌する。水を添加し、混合物をEt<sub>2</sub>Oで抽出する (x3)。次いで、有機層を合わせたものを、水 (x2) と塩水で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、純粋な生成物を無色のオイル (1. 46 g、77%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0. 94 min; [M+H]<sup>+</sup>=351. 18。

【0347】

C. 1. 11. (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) グリシン

メチル (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) グリシネート (207 mg、0. 61 mmol) をTHF/H<sub>2</sub>O (4:1) (5 mL) 中に溶解したものに、LiOH·H<sub>2</sub>O (51 mg、1. 21 mmol) を添加し、混合物をRTにて2 h 攪拌する。混合物を1N HCl (1 mL) で処理し、EtOAcで抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、表題の化合物を茶色のオイル (0. 151 g、78%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0. 82 min; [M+H]<sup>+</sup>=322. 07。

【0348】

C. 1. 11. 1. メチル (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) グリシネート

表題の化合物を、メチル (4-ブromo-2-エトキシフェニル) グリシネートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0. 93 min; [M+H]<sup>+</sup>=336. 28。

【0349】

C. 1. 11. 2. メチル (4-ブromo-2-エトキシフェニル) グリシネート 4-ブromo-2-エトキシアニリン (0. 60 g、2. 64 mmol) をDMF (2. 5 mL) 中に溶解したものに、DiPEA (0. 673 mL、3. 96 mmol)、次いで

ブromo酢酸メチル (0. 275 mL、2. 9 mmol) を添加する。混合物を、マイクロ波装置内で90℃にて1 h 攪拌する。DMFを高真空下で蒸発させ、残渣を、1:0から17:3へのHept/EtOAcで溶出するFCにより精製して、表題の化合物を暗赤色のオイル (0. 71 g、94%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0. 89 min; [M+H]<sup>+</sup>=288. 08。

【0350】

C. 1. 12. 3- (2-エトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン

10

20

30

40

50

表題の化合物を、3-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オンを出発物質として、C.1.4.について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R$  = 0.89 min;  $[M+H]^+ = 333.06$ 。

【0351】

C.1.12.1. 3-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オン

4-ブロモ-2-エトキシ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(1.395 g、5.38 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.31 g、8.08 mmol)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.23 mL、8.08 mmol)をジオキサン(20 mL)中に溶解したものを、90℃にて4 h 30 min 10 攪拌する。RTになり次第、1M HClを添加し、それにより生成物が沈殿した。ジオキサンをN<sub>2</sub>気流により部分的に蒸発させた後、真空下で固体をろ過し、水で洗浄する。表題の化合物を白色の固体(1.375 g、90%)として得る。LC-MS A:  $t_R$  = 0.81 min、 $[M+MeCN]^+ = 325.89$ 。

【0352】

C.1.12.2. 4-ブロモ-2-エトキシ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド  
4-ブロモ-2-エトキシベンズニトリル(1.50 g、6.5 mmol)、ヒドロキシ  
アミン塩酸塩(913 mg、13 mmol)及びNaHCO<sub>3</sub>(1.365 g、16.3  
mmol)を水(1.32 mL)とEtOH(26.6 mL)中に懸濁したものを、封止  
したチューブ内で90℃にて3 h 攪拌する。RTになり次第、水を添加し、それによりR  
Mから生成物が沈殿した。水及びいくらかのEt<sub>2</sub>Oで洗浄しながら、固体を高真空下で  
ろ過する。このようにして、純粋な表題化合物(947 mg)の最初の収量を白色の固体  
として得る。ろ液をEtOAcで抽出する。次いで、有機層を塩水で2回洗浄し、MgS  
O<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をFC(hex/EtOAc 5:5)により  
精製して、純粋な表題化合物の別の収量を白色の固体(448 mg)として得、沈殿か  
ら得られた最初のバッチを合わせる。表題の化合物を白色の固体(1.395 g、83%  
)として得る。LC-MS A:  $t_R$  = 0.53 min、 $[M+H]^+ = 259.03$ 。

【0353】

C.1.13. 3-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,  
2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロパン酸

表題の化合物を、3-(4-ブロモ-2-エトキシフェノキシ)プロパン酸を出発物質と  
して、C.1.4.について記載した手順に従って製造する。LC-MS E:  $t_R$  = 0  
.45 min;  $[M-H]^+ = 335.18$ 。

【0354】

C.1.13.1. 3-(4-ブロモ-2-エトキシフェノキシ)プロパン酸

MWバイアルに、4-ブロモ-2-エトキシフェノール(1300 mg、5.98 mmol)、  
H<sub>2</sub>O(5 mL)、32% NaOH(1.332 mL、14.38 mmol)及び  
3-クロロプロピオン酸(674 mg、6.08 mmol)を仕込む。それを封止し、高  
エネルギーレベルで120℃にて40 min 照射する。RMを水で希釈し、2N HCl  
でpHをpH9に下げ、次いでEtOAcで2回抽出する。次いで、塩基性水層をpH2  
に酸性化し、EtOAcで2回抽出し、有機抽出物を合わせたものを、水、塩水で洗浄し  
、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、蒸発乾固して、表題の化合物を白色の粉末(0.44  
8 g、56%)として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 0.89 min;  $[M+H]^+ = 2  
89.10$ 。

【0355】

C.1.14. メチル (E)-3-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラ  
メチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チオフエン-2-イル)アクリレート  
表題の化合物を、メチル (E)-3-(3-エトキシチオフエン-2-イル)アクリレ  
ートを出発物質として、C.1.1について記載した手順に従って製造する。LC-MS  
A:  $t_R$  = 1.02 min;  $[M+H]^+ = 339.14$ 。

10

20

30

40

50

## 【0356】

C. 1. 14. 1. メチル (E) - 3 - (3 - エトキシチオフエン - 2 - イル) アクリレート

3 - エトキシチオフエン - 2 - カルバルデヒド (2. 90 g、18. 6 mmol)、ブromo酢酸メチル (3. 07 mL、33. 4 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (7. 305 g、27. 8 mmol) を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL) 中に懸濁したものを、RTにて5 h 攪拌する。THF (30 mL) を添加し、RMをRTにて一晩攪拌する。次いで、それをDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものをMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗製物をFC (Hept/EtOAc 9:1) により精製して、表題の化合物を暗オレンジ色のオイル (2. 9 g、100%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0. 69 min; [M+MeCN]<sup>+</sup> = 198. 26。

10

## 【0357】

C. 1. 15. 3 - (3 - エトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル) プロパン酸

メチル (E) - 3 - (3 - エトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル) アクリレート [C. 1. 14.] (250 mg、0. 786 mmol) をMeOH (15 mL) 中に溶解したものに、Pd/C 5% 含水 (50 mg) を添加する。次いで、容器をN<sub>2</sub>で不活化 (inertized) し、H<sub>2</sub>でフラッシュする。混合物をオートクレーブ内に置き、それを、4 BarのH<sub>2</sub>下でRTにて一晩、次いで4 barのH<sub>2</sub>下で50℃にて1日攪拌する。Whattmanフィルタ上でろ過後、10% NaOH (1. 18 mL、11. 8 mmol) を添加し、RMをRTにて1 h 攪拌する。次いで、それをpH < 1になるまで2N HClで処理し、EtOAcで2回抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、表題の化合物を暗黄色のオイル (287 mg、74%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0. 86 min; [M+H]<sup>+</sup> = 327. 09。

20

## 【0358】

C. 1. 16. メチル 2 - (3 - エトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル) アセテート

メチル 2 - (3 - エトキシチオフエン - 2 - イル) アセテート (815 mg、4. 07 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (633 mg、2. 44 mmol)、(1, 5 - シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (28. 9 mg、0. 0437 mmol) 及び4, 4' - ジ - tert - ブチル - 2, 2' - ジピリジル (26. 8 mg、0. 0999 mmol) をTHF (19. 3 mL) 中に懸濁したものを、窒素気流で15 min脱気し、次いで80にて一晩攪拌する。RMを減圧下で濃縮し、残渣をFC (HeptからHept/EtOAc 9:1へ) により精製して、表題の化合物を無色のオイルとして得、それは自然に結晶化した。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 03 min; [M+H]<sup>+</sup> = 327. 14。

30

## 【0359】

C. 1. 16. 1. メチル 2 - (3 - エトキシチオフエン - 2 - イル) アセテート

安息香酸銀 (1800 mg、7. 78 mmol) を、2 - ジアゾ - 1 - (3 - エトキシチオフエン - 2 - イル) エタン - 1 - オン (2025 mg、10. 3 mmol) とTEA (4. 31 mL、31 mmol) をMeOH (52. 7 mL) 中に溶解したものに少しずつ添加し、RMをRTにて2 h 攪拌する。次いで、それをEtOAcで希釈し、celite上でろ過する。ろ液を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で2回、そして塩水で1回洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をFC (HeptからHept/EtOAc 95:5へ) により精製して、表題の化合物を明黄色のオイル (817 mg、40%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 86 min、[M+H]<sup>+</sup> = 201. 14。

40

## 【0360】

50

C. 1. 16. 2. 2-ジアゾ-1-(3-エトキシチオフエン-2-イル)エタン-1-オン

3-エトキシチオフエン-2-カルボン酸(2500mg、14.1mmol)をDCM(120mL)中に溶解したものを、塩化チオニル(1.56mL、21.1mmol)で滴下処理する。RMをRTにて一晩攪拌し、次いでそれを真空下で濃縮し、残渣をMeCN(80mL)中に溶解する。TEA(2.2mL、15.8mmol)を滴下し、溶液を0℃に冷却する。(トリメチルシリル)ジアゾメタン(2M溶液、15mL、30mmol)を滴下し、RMをRTにて2日間攪拌する。次いで、それを、気泡が観察されなくなるまで、AcOHの滴下により注意深くクエンチする。次いで、RMを濃縮し、残渣をEtOAcと水の間で分画する。次いで、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び塩水で洗淨し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮する。残渣をFC(HeptからHept/EtOAc 8:2へ)により精製して、表題の化合物を濃い黄色の固体(2.028g、73%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.78min、[M+H]<sup>+</sup>=197.15。  
【0361】

10

C. 1. 17. エチル 2-((2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソアセテート  
表題の化合物を、エチル 2-((4-ブロモ-2-エトキシフェニル)アミノ)-2-オキソアセテートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.98min; [M+H]<sup>+</sup>=364.21。  
【0362】

20

C. 1. 17. 1. エチル 2-((4-ブロモ-2-エトキシフェニル)アミノ)-2-オキソアセテート

4-ブロモ-2-エトキシアニリン(1.10g、4.84mmol)をDCM(35mL)中に溶解したものに、TEA(0.748mL、5.32mmol)をRTにて添加する。RMを0℃に冷却し、エチル 塩化オキサリル(0.61mL、5.32mmol)を滴下する。RMを0℃にて30min攪拌し、次いでRTに温まるようにし、30min攪拌する。RMを酢酸エチルと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の間で分画する。2層を分離し、有機層を、水、塩水で洗淨し、次いでMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除き、表題の化合物を茶色の固体(1.52g、99%)として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.92min; [M+MeCN]<sup>+</sup>=316.04。  
【0363】

30

C. 1. 18. 2-ブトキシ-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

表題の化合物を、4-ブロモ-2-ブトキシ-6-フルオロ安息香酸を出発物質として、C. 2. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.92min; [M+H]<sup>+</sup>=339.21。  
【0364】

C. 1. 18. 1. 4-ブロモ-2-ブトキシ-6-フルオロ安息香酸

メチル 4-ブロモ-2-ブトキシ-6-フルオロベンゾエート(1246mg、3.94mmol)をEtOH(15mL)中に溶解する。32%NaOH(1.82mL、19.7mmol)を添加し、RMを60℃まで1h加熱する。次いで、それをRTに冷却し、EtOAcで希釈する。2N HCl(10mL)を添加して、酸性pH(<2)にする。水層をEtOAcで2回抽出する。得られた有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、表題の化合物を白色の固体として得る。LC-MS E:t<sub>R</sub>=0.52min; [M-H]<sup>+</sup>=290.89。  
【0365】

40

C. 1. 18. 2. メチル 4-ブロモ-2-ブトキシ-6-フルオロベンゾエート  
メチル 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾエート(1.00g、4.02mmol)をDMF(10mL)中に溶解したものに、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.62g、8.03mmol)、次いで1-ヨードブタン(0.685mL、6.02mmol)を添

50

加する。RMを、MW中で120℃にて2h撹拌する。RMを減圧下で濃縮して、残渣をDCMと水の間で分画する。水層をDCMで再抽出し、有機物を合わせたものを乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。FC(Hep t/E tOAc 1:0から19:1へ)で精製して、表題の化合物を無色のオイル(1.24g、99%)として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.98min; [M+H]<sup>+</sup>=306.84。

【0366】

C. 1. 19. プロピル 2-(プロピルチオ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

表題の化合物を、プロピル 4-ブロモ-2-(プロピルチオ)ベンゾエートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.06min; [M+H]<sup>+</sup>=365.04。

10

【0367】

C. 1. 19. 1. プロピル 4-ブロモ-2-(プロピルチオ)ベンゾエート

ヨウ化プロピル(1.51mL、15.3mmol)を、4-ブロモ-2-スルファニル安息香酸(1.50g、6.11mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.18g、12.8mmol)をDMF(60mL)中に溶解した0℃の溶液に滴下する。RMを、0℃にて15min、次いでRTにて16h撹拌する。RMを水でクエンチし、次いでE tOAcを添加し、層を分離する。水層をE tOAcで2回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。残渣を、ヘプタンで溶出するFCで精製して、表題の化合物を薄黄色の固体(1.66g、86%)として得る。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.04min; 非イオン化。

20

【0368】

C. 1. 20. イソプロピル 2-(イソプロピルチオ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

表題の化合物を、イソプロピル 4-ブロモ-2-(イソプロピルチオ)ベンゾエートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.06min; [M+H]<sup>+</sup>=365.21。

【0369】

C. 1. 20. 1. イソプロピル 4-ブロモ-2-(イソプロピルチオ)ベンゾエート

表題の化合物を、ヨウ化イソプロピルを用いて、C. 1. 19. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.04min; 非イオン化。

30

【0370】

C. 1. 21. シクロブチル 2-(シクロブチルチオ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

表題の化合物を、シクロブチル 4-ブロモ-2-(シクロブチルチオ)ベンゾエートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.10min; [M+H]<sup>+</sup>=389.26。

【0371】

C. 1. 21. 1. シクロブチル 4-ブロモ-2-(シクロブチルチオ)ベンゾエート

表題の化合物を、ブロモシクロブタンを用いて、C. 1. 19. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.07min; 非イオン化。

40

【0372】

C. 1. 22. メチル 2-エトキシ-6-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

表題の化合物を、4-ブロモ-2-エトキシ-6-メチル安息香酸を出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.97min; [M+H]<sup>+</sup>=321.16。

【0373】

C. 1. 22. 1. メチル 4-ブロモ-2-エトキシ-6-メチルベンゾエートメチル 4-ブロモ-2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾエート(600mg、2.45mmol)

50

ol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1994 mg、6.12 mmol) 及びヨードエタン (0.435 mL、5.39 mmol) を DMF (4 mL) 中に混合したものを、130℃にて3 h 攪拌する。RT に冷め次第、水を添加し、RM を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出する。有機層を水と塩水で続けて洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣を FC (ヘプタン/ $\text{EtOAc}$  7/3) で精製して、表題の化合物を黄色のオイル (595 mg、89%) として得る。LC-MS A:  $t_R$  = 0.91 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.05$ 。

【0374】

C. 1. 23. メチル 2- (シクロペンチルオキシ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート

表題の化合物を、メチル 5-ブロモ-2- (シクロペンチルオキシ) ベンゾエートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R$  = 1.01 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347.15$ 。

【0375】

C. 1. 23. 1. メチル 5-ブロモ-2- (シクロペンチルオキシ) ベンゾエート  
メチル 4-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾエート (2.00 g、8.4 mmol) を DMF (20 mL) 中に溶解したものに、ブロモシクロブタン (1.01 mL、9.24 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.74 g、12.6 mmol) を添加する。RM を 80℃にて19 h 攪拌し、RT に冷却し、水と  $\text{Et}_2\text{O}$  の間で分画する。有機層を合わせ、さらに水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濃縮乾固する。粗生成物を、ヘプタン/ $\text{DCM}$  (100:0 から 40:60へ) で溶出する FC で精製して、生成物を無色のオイル (1.88 g、75%) として得る。LC-MS A:  $t_R$  = 0.97 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298.89$ 。

【0376】

C. 1. 24. メチル 2-フルオロ-6- (メチルチオ) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート

表題の化合物を、メチル 4-ブロモ-2-フルオロ-6- (メチルチオ) ベンゾエートを用いて、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R$  = 0.98 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.11$ 。

【0377】

C. 1. 24. 1. メチル 4-ブロモ-2-フルオロ-6- (メチルチオ) ベンゾエート

ヨードメタン (0.113 mL、1.81 mmol) を、4-ブロモ-2-フルオロ-6- (メチルチオ) 安息香酸 (500 mg、1.51 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (492 mg、1.51 mmol) を無水 DMF (20 mL) 中に溶解したものに、0℃にて滴下する。RM を、0℃にて15 min、次いで RT にて1 h 攪拌する。それを水でクエンチし、次いで  $\text{EtOAc}$  を添加し、層を分離する。水層を  $\text{EtOAc}$  で2回抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、ヘプタンで溶出する FC で精製して、表題の化合物を無色のオイル (173 mg、41%) として得る。LC-MS A:  $t_R$  = 0.90 min; 非イオン化。

【0378】

C. 1. 24. 2. 4-ブロモ-2-フルオロ-6- (メチルチオ) 安息香酸

新たに粉末化した水酸化ナトリウム (397 mg、9.92 mmol) を DMF (20 mL) 中に懸濁したものに、0℃にて、4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ安息香酸 (2.00 g、8.27 mmol、1 eq) を添加し、RM を 0℃にて10 min 攪拌する。ナトリウムチオメトキシド (732 mg、9.92 mmol) を添加し、得られた RM を RT に温まるようにし、2 h 攪拌する。それを 2N  $\text{HCl}$  でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  で抽出する (3 x)。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を定量的に黄色のオイルとして得る。LC-MS A:  $t_R$  = 0.76 min; 非イオン化。

【0379】

C. 1. 25. メチル 2-クロロ-6-(メチルチオ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

表題の化合物を、メチル 4-ブロモ-2-フルオロ-6-(メチルチオ)ベンゾエートを用いて、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.00 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 343.14$ 。

【0380】

C. 1. 25. 1. メチル 4-ブロモ-2-クロロ-6-(メチルチオ)ベンゾエート

表題の化合物を、4-ブロモ-2-クロロ-6-(メチルチオ)安息香酸を用いて、C. 1. 24. 1. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.93 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0381】

C. 1. 25. 2. 4-ブロモ-2-クロロ-6-(メチルチオ)安息香酸

表題の化合物を、4-ブロモ-2-フルオロ-6-クロロ安息香酸を用いて、C. 1. 24. 2. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.77 \text{ min}$ ; 非イオン化。

【0382】

C. 1. 26. 5-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-オール

表題の化合物を、5-(4-ブロモフェニル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-オールを用いて、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 0.82 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 290.10$ 。

【0383】

C. 1. 27. メチル 2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

表題の化合物を、メチル 4-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾエートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:  $t_R = 0.89 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 323.26$ 。

【0384】

C. 1. 27. 1. メチル 4-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾエート

NaH (101mg、4.2mmol)を、メチル 4-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾエート (500mg、2.1mmol)をDMF (5mL)中に溶解した0℃の溶液に少しずつ添加する。RMを0℃にて数分間攪拌し、次いで2-ブロモエタノール (0.235mL、3.15mmol)を添加し、RMを90℃にて2h45攪拌し、次いでRTに冷却する。水をRMに添加し、それをEtOAcで2回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をFC (ヘプタン/EtOAc 1:0から6:4へ)により精製して、表題の化合物を無色のオイル (358mg、62%)として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.77 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 275.14$ 。

【0385】

C. 1. 28. 7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-5H-チエノ [3, 2-e] [1, 4] ジオキセピン-5-オン

表題の化合物を、2, 3-ジヒドロ-5H-チエノ [3, 2-e] [1, 4] ジオキセピン-5-オンを出発物質として、C. 1. 16. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:  $t_R = 0.51 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 215.41$  (LC-MS分析中のピナコールエステルの開裂によるボロン酸の質量)。

【0386】

C. 1. 28. 1. 2, 3-ジヒドロ-5H-チエノ [3, 2-e] [1, 4] ジオキセピン-5-オン

MWバイアルに、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (623mg、4.5mmol)、メチル 3-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

チオフェン-2-カルボキシレート (250 mg、1.5 mmol) 及び DMF (5 mL) を仕込む。RM を数分間攪拌し、次いで 2-ブロモエタノール (0.146 mL、1.95 mmol) を添加し、バイアルに蓋をし、MW 照射下で 100℃ にて 2 h 加熱する。2-ブロモエタノール (0.0319 mL、0.45 mmol) を添加し、RM を加熱条件下で 90℃ にて一晩攪拌する。RT になり次第、水を添加し、RM を EtOAc で 3 回抽出する。有機層を合わせたものを MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗製の表題化合物を茶色がかった固体 (338 mg、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 170.94。

【0387】

C. 1. 29. メチル 2-シクロブトキシ-3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート

メチル 4-ブロモ-2-シクロブトキシ-3-フルオロベンゾエート (435 mg、1.44 mmol) を an h. DMF (7 mL) 中に溶解したものに、RT にて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (547 mg、2.15 mmol)、酢酸カリウム (423 mg、4.31 mmol) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (84 mg、0.11 mmol) を添加する。RM を窒素下で 90℃ に 14 h 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、Et<sub>2</sub>O で洗浄しながら、celite のパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3) で精製して、メチル 2-シクロブトキシ-3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエートを薄黄色の固体 (235 mg、47%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 1.01 min; [M+H]<sup>+</sup> = 351.27。

【0388】

C. 1. 29. 1. メチル 4-ブロモ-2-シクロブトキシ-3-フルオロベンゾエート

メチル 4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート (553 mg、2.22 mmol) を an h. DMF (30 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸セシウム (1.085 g、3.33 mmol) を添加し、混合物を RT にて 15 min 攪拌する。次いで、混合物を ブロモシクロブタン (0.235 mL、2.44 mmol) で処理し、RM を 80℃ に 16 h 加熱する。RM を RT に冷まし、次いで、水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタン/DCM = 2/1) で精製して、メチル 4-ブロモ-2-シクロブトキシ-3-フルオロベンゾエートを薄黄色のオイル (435 mg、65%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.95 min; 非イオン化。

【0389】

C. 1. 29. 2. メチル 4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート

4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (800 mg、3.40 mmol) を an h. DMF (6 mL) 中に溶解したものに、RT にて、重炭酸カリウム (409 mg、4.08 mmol) を添加し、混合物を RT にて 5 min 攪拌する。次いで、混合物を ヨードメタン (0.318 mL、5.11 mmol) で処理し、RM を 40℃ に 1.5 h 加熱する。RM を RT に冷まし、水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、メチル 4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート (553 mg、65%) を得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.88 min; 非イオン化。

【0390】

C. 1. 30. メチル 2-シクロブトキシ-6-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-

テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート

表題の化合物を、メチル 4-ブロモ-2-シクロブトキシ-6-フルオロベンゾエートを用いて、上記の C. 1. 29. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 1.02 min; [M+H]<sup>+</sup> = 351.18。

【0391】

C. 1. 30. 1. メチル 4-ブロモ-2-シクロブトキシ-6-フルオロベンゾエート

表題の化合物を、メチル 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾエートを用いて、上記の C. 1. 29. 1. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.96 min; 非イオン化。

【0392】

C. 1. 31. オキセタン-3-イル 2-(オキセタン-3-イルチオ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート  
表題の化合物を、オキセタン-3-イル 4-ブロモ-2-(オキセタン-3-イルチオ) ベンゾエートを用いて、上記の C. 1. 4. に記載の手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.92 min; [M+H]<sup>+</sup> = 393.20。

【0393】

C. 1. 31. 1. オキセタン-3-イル 4-ブロモ-2-(オキセタン-3-イルチオ) ベンゾエート

4-ブロモ-2-メルカプト安息香酸 (500 mg、2.04 mmol) を an h. DMF (20 mL) 中に混合した、冷却した (0°C) 混合物に、炭酸セシウム (1.394 g、4.28 mmol) を添加し、混合物を RT にて 15 min 攪拌する。次いで、冷却した (0°C) 混合物を、3-ブロモオキセタン (855 mg、6.11 mmol) で処理し、RM を 85°C に 16 h 加熱する。RM を RT に冷まし、次いで水と EtOAc を添加し、層を分離する。水層を EtOAc で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンから tert-ブチル メチル エーテルへ) で精製して、オキセタン-3-イル 4-ブロモ-2-(オキセタン-3-イルチオ) ベンゾエートを薄オレンジ色の固体 (229 mg、33%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.83 min; [M+H]<sup>+</sup> = 344.98。

【0394】

C. 1. 32. エチル 2-(2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル)-2-オキソアセテート

表題の化合物を、エチル 2-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)-2-オキソアセテートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.98 min; [M+H]<sup>+</sup> = 349.19。

【0395】

C. 1. 32. 1. エチル 2-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)-2-オキソアセテート

2-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 (1.00 g、3.88 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.605 g) を DMF (10 mL) 中に溶解したものに、ヨードエタン (0.799 mL、9.69 mmol) を添加し、RM を 50°C にて 2 日間攪拌する。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.605 g、11.6 mmol) 及びヨードエタン (0.799 mL、9.69 mmol) を添加し、RM を 60°C にて 20 h 攪拌する。RM をろ過し、DCM でリンスし、減圧下で濃縮する。残渣を FC (Hept: EtOAc 1:0 から 4:1 へ) で精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (0.921 g、79%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.92 min; [M+H]<sup>+</sup> = 303.03。

【0396】

C. 1. 33. 3-エトキシ-4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) シクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン

10

20

30

40

50

3-エトキシ-4-(トリブチルスタニル)シクロブター-3-エン-1,2-ジオン (335 mg、0.807 mmol) と 4-ヨードフェニルボロン酸、ピナコールエステル (298 mg、0.904 mmol) を、N<sub>2</sub> を 5 min 通気しながら、DMF (4 mL) 中に溶解する。トランス-ベンジル (クロロ) ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (36.7 mg、0.0484 mmol) と CuI (15.4 mg、0.0807 mmol) を添加し、RM を RT にて 3 h 攪拌し、次いでマイクログラスフィルター上で過し、真空下で濃縮し、FC (Hept:EtOAc 100:0 から 80:20 へ) により精製して、表題の化合物を黄色の固体 (127 mg、48%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.97 min; [M+MeCN]<sup>+</sup> = 370.07。

【0397】

C. 1. 34. 2-(2-プロポキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸

プロピル 2-(2-プロポキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテート (308 mg、0.85 mmol) を EtOH (9 mL) 中に溶解したものに、NaOH (10% 水溶液、3.4 mL) を添加し、混合物を RT にて 2 h 攪拌する。EtOH を真空下で除く。得られた塩基性水層の pH を 1 N HCl を用いて pH = 3-4 に調整し、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除き、表題の化合物を白色の粉末 (0.238 g、87%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 0.88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 321.08。

【0398】

C. 1. 34. 1. プロピル 2-(2-プロポキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテート

表題の化合物を、プロピル 2-(4-ブロモ-2-プロポキシフェニル)アセテートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 1.04 min; [M+H]<sup>+</sup> = 363.12。

【0399】

C. 1. 34. 2. プロピル 2-(4-ブロモ-2-プロポキシフェニル)アセテート

4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル酢酸 (1.50 g、6.37 mmol) を DMF (50 mL) 中に溶解したものに、1-ヨードプロパン (1.38 mL、14 mmol、2.2 eq) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.23 g、19.1 mmol) を添加する。RM を 100 °C にて一晩攪拌し、次いで RT に冷却する。水を添加し、DMF を減圧下で除く。残渣を EtOAc と水の間で分画する。水層を EtOAc で 2 回再抽出する。有機物を合わせたものを塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮する。残渣を FC (Hept:EtOAc 100:0 から 90:10 へ) により精製して、表題の化合物を無色のオイル (0.775 g、39%) として得る。LC-MS A: t<sub>R</sub> = 1.00 min; [M+H]<sup>+</sup> = 315.07。

【0400】

C. 1. 35. 2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸

エチル 2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテートを用いて、C. 1. 34. の合成に従って、表題の化合物を白色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.92 min; [M+H]<sup>+</sup> = 307.25。

【0401】

C. 1. 35. 1. エチル 2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテート

表題の化合物を、エチル 2-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)アセテートを出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A: t<sub>R</sub>

10

20

30

40

50

= 1.01 min;  $[M+H]^+ = 287.04$ 。

【0402】

C. 1.35.2. エチル 2-(4-ブromo-2-エトキシフェニル)アセテート 4-ブromo-2-ヒドロキシフェニル酢酸及びヨードメタンを用いて、C. 1.34.2. の合成に従って、表題の化合物を無色のオイルとして得る。LC-MS B:  $t_R = 1.02$  min;  $[M+H]^+ = 287.10$ 。

【0403】

C. 1.36. 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オン 表題の化合物を、3-(4-ブromoフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オンを出発物質として、C. 1.4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:  $t_R = 0.90$  min;  $[M+MeCN]^+ = 330.12$ 。

10

【0404】

C. 1.37. N-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホルムアミド 表題の化合物を、N-(4-ブromo-2-エトキシフェニル)ホルムアミドを出発物質として、C. 1.4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:  $t_R = 0.94$  min;  $[M+H]^+ = 292.23$ 。

【0405】

C. 1.37.1. N-(4-ブromo-2-エトキシフェニル)ホルムアミド 4-ブromo-2-エトキシアニリン(1283 mg、5.64 mmol)、ギ酸エチル(18.5 mL、226 mmol)及びTEA(3.14 mL、22.6 mmol)の混合物を、封止したチューブ内で85℃にて5日間攪拌する。RMを減圧下で濃縮する。残渣をFC(EtOAc:Hept 0:1から4:6へ)で精製して、表題の化合物を茶色の固体(788 mg、57%)として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.84$  min;  $[M+H]^+ = 285.06$ 。

20

【0406】

C. 1.38. イソブチル 2-(イソブチルチオ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート 表題の化合物を、イソブチル 4-ブromo-2-(イソブチルチオ)ベンゾエートを出発物質として、C. 1.4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.12$  min;  $[M+H]^+ = 393.26$ 。

30

【0407】

C. 1.38.1. イソブチル 4-ブromo-2-(イソブチルチオ)ベンゾエート 表題の化合物を、4-ブromo-2-スルファニル安息香酸と1-ヨード-2-メチルプロパンを用いて、C. 1.4.1. について記載した手順に従って製造する。LC-MS A:  $t_R = 1.09$  min;  $[M+H]^+ = 345.06$ 。

【0408】

C. 1.39. 5-(2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)イソオキサゾール-3-オール 5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-オール(158 mg、0.585 mmol)を乾燥THF(4 mL)中に溶解したものに、攪拌しながら、窒素下で-78℃にて、ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、1.1 mL、1.76 mmol)を滴下する。RMを-78℃にて25 min攪拌し、次いで、イソプロポキシボロン酸、ピナコールエステル(0.418 mL、2.05 mmol)を滴下し、RMを-78℃にて45 min、次いでRTにて40 min攪拌する。RMを飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を塩水で2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をFC(Hept:EtOAc 9:1から8:2へ)により精製して、所望の生成物を白色の固体(42 mg、23%)として得る。LC-MS A:  $t_R = 0.86$  min;  $[M+H]^+ = 318.14$ 。

40

50

## 【0409】

C. 1. 39. 1. 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - オール

3 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - N - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) プロパンアミド (284 mg、0.763 mmol) を MeOH (1.7 mL) 中に懸濁したものに、攪拌下、RT にて、conc. HCl (6.8 mL) を滴下する。RM を RT にて 30 min 攪拌する。水 (4 mL) を添加し、1.2 mL の水で洗浄しながら沈殿物をろ過し、所望の生成物を白色の固体として得る (169 mg、82%)。LC-MS A:  $t_R = 0.79 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 271.99$ 。

10

## 【0410】

C. 1. 39. 2. 3 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - N - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) プロパンアミド

エチル 3 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパノエート (971 mg、1.33 mmol) を NMP (15.7 mL) 中に溶解したものに、RT にて、O - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) ヒドロキシアミン (512 mg、4.19 mmol) と DMAP (433 mg、3.55 mmol) を連続的に添加する。RM を 115 °C に加熱し、一晩攪拌し、次いで RT に冷却する。混合物を 40 mL の 0.5 M HCl (pH 2) と 40 mL の EtOAc の間で分画する。有機層を 40 mL の sat. NaCl で 3 回洗浄する。水層を 40 mL の EtOAc で再抽出する。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣を FC (Hept: EtOAc) により精製して、表題の化合物を白色の固体 (301 mg、25%) として得る。LC-MS A:  $t_R = 0.76 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 373.98$ 。

20

## 【0411】

C. 1. 39. 3. エチル 3 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパノエート

1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノン (1.00 g、4.37 mmol) を炭酸ジエチル (5.6 mL、46.2 mmol) 中に溶解する。NaH (オイル中の 66% 懸濁液、384 mg、9.6 mmol) を注意深く添加する。RM を RT にて一晩攪拌する。水を注意深く添加し、混合物を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣を FC (Hept-EtOAc) により精製して、表題の化合物を明黄色のオイル (933 mg、71%) として得る。LC-MS A:  $t_R = 0.87 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 303.01$ 。

30

## 【0412】

C. 1. 40. 5 - (2 - エトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) イソオキサゾール - 3 - オール

5 - (4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - オール (286 mg、1.01 mmol) と 2 - イソプロポキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (0.733 mL、3.52 mmol) を乾燥 THF (15 mL) 中に溶解したものに、攪拌しながら、窒素下で -78 °C にて、2.5 M ブチリチウム溶液 (2 mL、5.03 mmol) を滴下する。RM を -78 °C にて 15 min 攪拌し、次いで水を -78 °C にて添加し、混合物を RT にて 40 min 攪拌したままにする。NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液を添加し、水相を EtOAc で抽出する。有機層を塩水で 2 回洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗製残渣を FC (Hept から Hept/EtOAc 1:1) により精製して、表題の化合物を白色の固体 (390 mg、quant.) として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.98 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 332.34$  及び  $[M+H+MeCN]^+ = 373.55$ 。

40

## 【0413】

C. 1. 40. 1. 5 - (4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - オール

50

エチル 3- (4-ブromo-2-エトキシフェニル) プロピオレート (1017 mg、3.42 mmol) を EtOH (30 mL) 中に溶解したものに、ヒドロキシアミン塩酸塩 (721 mg、10.3 mmol) を添加し、次いで 10% NaOH (6.85 mL、18.8 mmol) を滴下し; RM を RT にて一晩攪拌する。溶媒を減圧下で溜去し、得られた残渣を水中に懸濁し、2 N HCl 水溶液で懸濁液を pH 2-3 に調整する。得られた固体をろ過し、表題の化合物を白色の固体 (380 mg、39%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.91 min; [M+H]<sup>+</sup> = 284.17 / 286.25。

【0414】

C. 1. 40. 2. エチル 3- (4-ブromo-2-エトキシフェニル) プロピオレート CO<sub>2</sub> (気体) 導入部を反応装置に設け、( (4-ブromo-2-エトキシフェニル) エチニル) トリメチルシラン (1950 mg、6.56 mmol) を DMSO (20 mL) 中に溶解したものに、攪拌下、CO<sub>2</sub> を継続して通気する。フッ化セシウム (1220 mg、7.87 mmol) を添加し、RM を RT にて 2 h 攪拌する。CO<sub>2</sub> の通気を止め、ヨードエタン (0.639 mL、7.87 mmol) を滴下する。RM を RT にて 3 h さらに攪拌し、次いで水中に注ぐ。水相を EtOAc で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを、水、そして最後に塩水で再洗浄する。有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮乾固する。FC による精製 (Hept: EtOAc 100:0 から 85:15 へ) により、表題化合物をオレンジ色のオイル (1.017 g、52%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.08 min; [M+H]<sup>+</sup> = 297.20 / 299.23。

【0415】

C. 1. 40. 3. ( (4-ブromo-2-エトキシフェニル) エチニル) トリメチルシラン

4-ブromo-2-エトキシ-1-ヨードベンゼン (2120 mg、6.48 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解したものに、TEA (2.71 mL、19.5 mmol)、エチニルトリメチルシラン (1.12 mL、7.78 mmol) 及びヨウ化銅 (61.7 mg、0.324 mmol) を添加する。RM を 3 回脱気し、アルゴン下に置く。次いで、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (91 mg、0.13 mmol) を添加し、RM に最後の脱気を行い、アルゴン下に置き、70 °C にて 16 h 攪拌する。混合物を RT に冷却し、EtOAc と水の間で分画する。有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。得られた残渣を FC (Hept: EtOAc 100:0 から 90:10 へ) により精製して、表題の化合物をオレンジ色のオイル (1.95 g、100%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.18 min; 非イオン化; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.31 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.24 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.10 (dd、J<sub>1</sub> = 1.7 Hz、J<sub>2</sub> = 8.1 Hz、1H)、4.09 (q、J = 7.0 Hz、2H)、1.33 (t、J = 6.8 Hz、3H)、0.22 (s、9H)。

【0416】

C. 1. 41. メチル 2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -2- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセテートメチル 2- (4-ブromo-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセテート (1.896 g、5.58 mmol) を an h. DMF (25 mL) 中に溶解したものに、RT にて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.432 g、5.58 mmol)、酢酸カリウム (2.192 g、22.30 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (454 mg、0.61 mmol) を添加する。RM を窒素下で 95 °C に一晩加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、Et<sub>2</sub>O で洗浄しながら celite のパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3 へ) により、メチル 2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -2- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセテートを

10

20

30

40

50

緑色のオイル (1.574 g、78%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.09 min;  $[M+H]^+ = 361.13$ 。

【0417】

C. 1. 41. 1. メチル 2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセテート

2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸 (2.000 g、6.56 mmol) を an h. DMF (30 mL) 中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム (4.277 g、13.10 mmol) とヨードメタン (0.82 mL、13.10 mmol) を添加し、RMを窒素下でRTにて1 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1へ) により、メチル 2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセテートを清澄なオイル (1.896 g、92%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.01 min; 非イオン化。

【0418】

C. 1. 42. メチル 2-(2-シクロプロポキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテート

メチル 2-(4-ブロモ-2-シクロプロポキシフェニル)アセテート (2.009 g、7.05 mmol) を an h. 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.807 g、7.05 mmol)、酢酸カリウム (2.766 g、28.20 mmol) 及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub> (573 mg、0.77 mmol) を添加する。RMを窒素下で95℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものをMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3へ) で精製して、メチル 2-(2-シクロプロポキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテートを黄色のオイル (1.912 g、82%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.04 min;  $[M+H]^+ = 333.25$ 。

【0419】

C. 1. 42. 1. メチル 2-(4-ブロモ-2-シクロプロポキシフェニル)アセテート

ジエチル亜鉛 (ヘキサン中1 M、32.6 mL、32.6 mmol) を an h. DCM (30 mL) 中に溶解した、冷却した (0℃) 溶液を、トリフルオロ酢酸 (1.72 mL、22.30 mmol) で滴下処理し、混合物を窒素下で0℃にて10 min 攪拌する。次いで、ジヨードメタン (5.35 mL、65.20 mmol) を冷却した混合物に滴下し、攪拌を0℃にて10 min 続ける。次いで、メチル 2-(4-ブロモ-2-(ビニルオキシ)フェニル)アセテート (2.396 g、8.57 mmol) を an h. DCM (40 mL) 中に溶解したものを滴下し、得られた混合物を、0℃にて30 min、次いでRTにて5 h さらに攪拌する。次いで、RMをaq. sat. NH<sub>4</sub>Clで処理し、層を分離する。水層をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 3/1へ) で精製して、メチル 2-(4-ブロモ-2-シクロプロポキシフェニル)アセテートを明黄色のオイル (2.009 g、82%) として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 0.99 min; 非イオン化。

【0420】

C. 1. 42. 2. メチル 2-(4-ブロモ-2-(ビニルオキシ)フェニル)アセテート

メチル 2-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)アセテート (3.160 g、12

10

20

30

40

50

． 90 mmol) を an h. トルエン (35 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸ナトリウム (820 mg、7.74 mmol) 及びビス (1, 5-シクロオクタジエン) ジイリジウム (I) ジクロリド (89.3 mg、0.129 mmol) を連続的に添加し、混合物を窒素で脱気する。次いで、酢酸ビニル (2.4 mL、25.80 mmol) を添加し、得られた混合物を窒素下で 100 °C に 5 h 加熱する。RM を RT に冷まし、水を添加する。混合物を EtOAc で 3 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1) で精製して、メチル 2- (4-ブロモ-2- (ビニルオキシ) フェニル) アセテートを黄色のオイル (2.253 g、64%) として得る。LC-MS B : t<sub>R</sub> = 0.96 min ; 非イオン化。

10

【0421】

C. 1. 42. 3.     メチル 2- (4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) アセテート 2- (4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (3.000 g、12.30 mmol) を an h. MeOH (45 mL) 中に溶解したものを、濃縮した HCl (12 M、1.02 mL、12.30 mmol) を an h. MeOH (15 mL) 中に溶解したもので滴下処理し、得られた溶液を窒素下で 70 °C に 2 h 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、メタノールを減圧下で除く。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1) で精製して、メチル 2- (4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) アセテートを無色の固体 (2.733 g、90%) として得る。LC-MS B : t<sub>R</sub> = 0.80 min ; 非イオン化。

20

【0422】

C. 1. 43.     イソプロピル 2- (2-イソプロポキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アセテート  
ビス (ピナコラート) ジボロン (1618 mg、6.31 mmol)、次いで酢酸カリウム (2477 mg、25.2 mmol) を、イソプロピル 2- (4-ブロモ-2-イソプロポキシフェニル) アセテート (2046 mg、6.31 mmol) を DMF (25 mL) 中に溶解した RT の溶液に添加する。RM を N<sub>2</sub> でパージし、ジクロロ (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II) (513 mg、0.694 mmol) を添加する。RM を 95 °C にて一晩加熱し、次いで RT に冷却し、celite のパッド上でろ過し、Et<sub>2</sub>O でリンスする。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、2 層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で抽出する (3 x)。有機層を合わせたものを水 (2 x)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、真空下で蒸発させる。残渣を FC (Hept : EtOAc 100 : 0 から 70 : 30) により精製して、表題の化合物を明緑色のオイル (1.604 g、70%) として得る。LC-MS B : t<sub>R</sub> = 1.14 min ; [M+H]<sup>+</sup> = 363.25。

30

【0423】

C. 1. 43. 1.     イソプロピル 2- (4-ブロモ-2-イソプロポキシフェニル) アセテート  
DMF (25 mL) 中の 4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル酢酸 (2000 mg、8.22 mmol) に、炭酸セシウム (5359 mg、16.4 mmol) と 2-ブロモプロパン (2.73 mL、28.8 mmol) を 0 °C にて添加する。RM を RT まで温め、1 h 攪拌し、次いで 45 °C に加熱し、24 h 攪拌する。水を添加し、得られた混合物を Et<sub>2</sub>O で抽出する (3 x)。有機層を合わせ、水 (2 x)、塩水でさらに洗浄し、次いで、フェーズ・セパレーター上で乾燥し、真空下で濃縮する。残渣を FC (Hept : EtOAc 100 : 0 から 75 : 25) により精製して、表題の化合物を明緑色のオイル (2.046 g、79%) として得る。LC-MS B : t<sub>R</sub> = 1.10 min ; [M+H]<sup>+</sup> = 315.11。

40

【0424】

50

C. 1. 44.     メチル 2- (2-エトキシ-6-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アセテート  
メチル 2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) アセテート (1. 370 g、4. 71 mmol) を an h. DMF (12 mL) 中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1. 207 g、4. 71 mmol)、酢酸カリウム (1. 847 g、18. 80 mmol) 及び Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (383 mg、0. 51 mmol) を添加する。RMを窒素下で90℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながら celite のパッドを通してろ過する。ろ液を水で洗浄し、水層を EtOAc で2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ) により、メチル 2- (2-エトキシ-6-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アセテートを無色の固体 (0. 970 g、61%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1. 09 min; [M+H]<sup>+</sup>=339. 21。

【0425】

C. 1. 44. 1.     メチル 2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) アセテート

2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) 酢酸 (1. 440 g、5. 20 mmol) を an h. DMF (15 mL) 中に溶解したものに、炭酸セシウム (2. 117 g、6. 50 mmol) とヨードメタン (0. 48 mL、7. 80 mmol) を RTにて添加し、RMを窒素下でRTにて15 min 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ) により、メチル 2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) アセテートを無色のオイル (1. 370 g、91%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1. 01 min; [M+H]<sup>+</sup>=290. 99。

【0426】

C. 1. 44. 2.     2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) 酢酸  
2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) アセトニトリル (1. 440 g、5. 58 mmol)、水 (5 mL)、95%硫酸 (6 mL) 及び酢酸 (7 mL) の混合物を、窒素下で110℃に3 h 加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、アイス/水上に注ぐ。混合物をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) 酢酸を無色の固体 (1. 440 g、93%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0. 88 min; 非イオン化。

【0427】

C. 1. 44. 3.     2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) アセトニトリル

5-ブロモ-2- (クロロメチル) -1-エトキシ-3-フルオロベンゼン (2. 860 g、10. 10 mmol) を MeCN (27 mL) 及び水 (3. 5 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (669 mg、13. 10 mmol) で処理し、RMを窒素下で80℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、混合物をDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ) により、2- (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) アセトニトリルを無色の固体 (1. 440 g、55%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0. 97 min; 非イオン化。

【0428】

C. 1. 44. 4.     5-ブロモ-2- (クロロメチル) -1-エトキシ-3-フルオロ

10

20

30

40

50

## ベンゼン

(4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)メタノール(2.180g、8.75mmol)と塩化亜鉛(29.8mg、0.219mmol)をanh.DCM(17mL)中に混合した、冷却した(0℃)混合物を、塩化チオニル(1.28mL、17.50mmol)で滴下処理し、RMを0℃にて2h撪拌する。RMを減圧下で濃縮して、粗製の5-ブロモ-2-(クロロメチル)-1-エトキシ-3-フルオロベンゼンを薄ピンク色のオイル(2.330g、99%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.07min;非イオン化。

【0429】

C.1.44.5. (4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)メタノールメチル 4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロベンゾエート(3.150g、11.40mmol)をanh.THF(30mL)中に溶解した、冷却した(-78℃)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液(トルエン中1M、34.1mL、34.1mmol)を滴下する。混合物を窒素下で-78℃にて15minさらに撪拌し、次いで0℃に温まるようにする。撪拌を0℃にて45min続け、次いで冷却したRMを水(35mL)及び2.8N aq. NaOH(25mL)で連続的に処理する。混合物をRTに温まるようにし、30minさらに撪拌する。得られた混合物を、THFで洗浄しながらcelite上でろ過する。EtOAcと水を添加し、層を分離する。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせたものをanh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製(ヘプタンからEtOAcへ)により、(4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)メタノールを無色の固体(2.680g、95%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.84min;非イオン化。

【0430】

C.1.44.6. メチル 4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロベンゾエートメチル 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾエート(2.930g、11.20mmol)をanh.DMF(14mL)中に溶解したものに、炭酸セシウム(3.642g、11.20mmol)とヨードエタン(0.90mL、11.20mmol)をRTにて連続的に添加し、RMをRTにて30min撪拌する。次いで、炭酸セシウム(3.729g、11.40mmol)とヨードエタン(0.92mL、11.40mmol)をさらに添加し、RMをRTにて20min撪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製(ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ)により、メチル 4-ブロモ-2-エトキシ-6-フルオロベンゾエートを黄色のオイル(3.150g、定量的)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97min;[M+H]<sup>+</sup>=277.08。

【0431】

C.1.45. メチル 2-(2-イソブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテートメチル 2-(4-ブロモ-2-イソブチルフェニル)アセテート(2.271g、7.13mmol)をanh.DMF(25mL)中に溶解したものに、RTにて、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.828g、7.13mmol)、酢酸カリウム(2.798g、28.50mmol)及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(579mg、0.78mmol)を添加する。RMを窒素下で95℃に16h加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製(ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ)により、メチル 2-(2-イソブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテートを黄色のオイル(1.822g、77%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.13min;[M+H]<sup>+</sup>

= 3 3 3 . 2 4 .

【0432】

C. 1. 45. 1.     メチル 2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) アセテート 2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) 酢酸 (2. 457 g、8. 64 mmol) を an h. DMF (30 mL) 中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム (5. 633 g、17. 30 mmol) とヨードメタン (1. 09 mL、17. 30 mmol) を添加し、RMを窒素下でRTにて1 h 攪拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1へ) により、メチル 2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) アセテートを清澄なオイル (2. 271 g、92%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 06 min; 非イオン化。

10

【0433】

C. 1. 45. 2.     2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) 酢酸 2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) アセトニトリル (2. 162 g、8. 41 mmol)、水 (8 mL)、95% 硫酸 (9 mL) 及び酢酸 (6 mL) の混合物を窒素下で110℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、アイス/水上に注ぐ。混合物をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) 酢酸を琥珀色のオイル (2. 457 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 96 min; 非イオン化。

20

【0434】

C. 1. 45. 3.     2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) アセトニトリル 4-ブロモ-1- (クロロメチル) -2-イソブチルベンゼン (2. 381 g、9. 00 mmol) を MeCN (24 mL) 及び水 (3 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (597 mg、11. 70 mmol) で処理し、RMを窒素下で80℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、RMをDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1へ) により、2- (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) アセトニトリルを清澄なオイル (2. 162 g、95%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 05 min; 非イオン化。

30

【0435】

C. 1. 45. 4.     4-ブロモ-1- (クロロメチル) -2-イソブチルベンゼン (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) メタノール (2. 192 g、8. 83 mmol) と塩化亜鉛 (30. 1 mg、0. 221 mmol) を an h. DCM (20 mL) 中に混合した、冷却した (0℃) 混合物を、塩化チオニル (1. 29 mL、17. 70 mmol) で滴下処理し、RMを0℃にて4 h 攪拌する。RMを減圧下で濃縮して、粗製の4-ブロモ-1- (クロロメチル) -2-イソブチルベンゼンを明ピンク色のオイル (2. 381 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 13 min; 非イオン化。

40

【0436】

C. 1. 45. 5.     (4-ブロモ-2-イソブチルフェニル) メタノール メチル 4-ブロモ-2-イソブチルベンゾエート (2. 712 g、9. 71 mmol) を an h. THF (60 mL) 中に溶解した、冷却した (-78℃) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (トルエン中1M、29. 1 mL、29. 1 mmol) を滴下する。混合物を、窒素下で-78℃にて15 min さらに攪拌し、次いで0℃に温まるようにする。攪拌を0℃にて30 min 続け、冷却したRMを、水 (1 mL)、2. 8 N aq. NaOH (1 mL) 及び水 (3 mL) で連続的に処理する。次いで、混合物をRTに温まるようにし、30 min さらに攪拌する。得られた混合物を、THFで洗浄しながら celite 上でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。EtOAcと水を添加し、層

50

を分離する。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせたものをanh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ）により、（4-ブロモ-2-イソブチルフェニル）メタノール（2.192 g、93%）を得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96 min；非イオン化。

【0437】

C. 1. 45. 6. メチル 4-ブロモ-2-イソブチルベンゾエート

4-ブロモ-2-イソブチル安息香酸（4.254 g、14.30 mmol）をanh. DMF（50 mL）中に溶解したものに、炭酸セシウム（9.304 g、28.60 mmol）とヨードメタン（1.80 mL、28.60 mmol）をRTにて連続的に添加し、RMをRTにて1 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、メチル 4-ブロモ-2-イソブチルベンゾエートを明黄色のオイル（3.462 g、89%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.11 min；非イオン化。

【0438】

C. 1. 45. 7. 4-ブロモ-2-イソブチル安息香酸

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸（5.000 g、22.40 mmol）をanh. THF（40 mL）中に溶解した、冷却した（0℃）溶液に、イソブチルマグネシウムブロミドの溶液（Et<sub>2</sub>O中2.0 M、33.5 mL、67.0 mmol）を滴下し、RMを窒素下でRTにて一晩さらに攪拌する。次いで、MeOH（10 mL）を冷却した（0℃）反応混合物に滴下し、それを0℃にて5 min さらに攪拌する。次いで、得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣をEtOAcと2 M aq. HClの間で分画する。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、4-ブロモ-2-イソブチル安息香酸を明黄色の固体（4.254 g、74%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97 min；非イオン化。

【0439】

C. 1. 46. メチル 2-（2-エチル-6-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテート

メチル 2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）アセテート（1.176 g、4.34 mmol）をanh. DMF（15 mL）中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.112 g、4.34 mmol）、酢酸カリウム（1.703 g、17.30 mmol）及びPd（dppf）Cl<sub>2</sub>（353 mg、0.47 mmol）を添加する。RMを窒素下で90℃に16 h 加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、メチル 2-（2-エチル-6-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテートを明緑色のオイル（895 mg、65%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08 min；[M+H]<sup>+</sup>=319.28。

【0440】

C. 1. 46. 1. メチル 2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）アセテート

2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）酢酸（2.993 g、11.60 mmol）をanh. DMF（20 mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム（7.585 g、23.30 mmol）とヨードメタン（1.46 mL、23.30 mmol）を添加し、RMを窒素下でRTにて5 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分

10

20

30

40

50

離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、メチル 2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）アセテートを黄色のオイル（1.176 g、37%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03 min；非イオン化。

【0441】

C. 1.46.2. 2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）酢酸  
2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）アセトニトリル（2.477 g、10.40 mmol）、水（10 mL）、95%硫酸（11 mL）及び酢酸（7.5 mL）の混合物を、窒素下で110℃に1.5 h加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、アイス/水上に注ぐ。混合物をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）酢酸を灰白色の固体（2.993 g、定量的）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.81 min；非イオン化。

【0442】

C. 1.46.3. 2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）アセトニトリル

5-ブロモ-2-（クロロメチル）-1-エチル-3-メチルベンゼン（2.849 g、11.50 mmol）をMeCN（30 mL）及び水（3.7 mL）中に溶解したものを、シアン化ナトリウム（764 mg、15.00 mmol）で処理し、RMを窒素下で80℃に1 h加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、RMをDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものをanh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、2-（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）アセトニトリルを清澄なオイル（2.477 g、90%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.99 min；非イオン化。

【0443】

C. 1.46.4. 5-ブロモ-2-（クロロメチル）-1-エチル-3-メチルベンゼン

（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）メタノール（2.525 g、11.00 mmol）と塩化亜鉛（37.6 mg、0.276 mmol）をanh. DCM（30 mL）中に混合した、冷却した（0℃）混合物を、塩化チオニル（1.61 mL、22.00 mmol）で滴下処理し、RMを0℃にて1 h攪拌する。RMを減圧下で濃縮して、粗製の5-ブロモ-2-（クロロメチル）-1-エチル-3-メチルベンゼンを明茶色のオイル（2.849 g、定量的）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08 min；非イオン化。

【0444】

C. 1.46.5. （4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）メタノールメチル 4-ブロモ-2-エチル-6-メチルベンゾエート（3.355 g、13.00 mmol）をanh. THF（60 mL）中に溶解した、冷却した（-78℃）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液（トルエン中1 M、39.0 mL、39.0 mmol）を滴下する。混合物を窒素下で-78℃にて15 minさらに攪拌し、次いで0℃に温まるようにする。攪拌を0℃にて1 h続け、冷却したRMを、水（1 mL）、2.8 N aq. NaOH（1 mL）及び水（3 mL）で連続的に処理する。次いで、混合物をRTに温まるようにし、30 minさらに攪拌する。得られた混合物を、THFで洗浄しながらcelite上でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。EtOAcと水を添加し、層を分離する。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせたものをanh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ）により、（4-ブロモ-2-エチル-6-メチルフェニル）メタノール（2.525 g、84%）を得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87 min；非イオ

ン化。

【0445】

C. 1. 46. 6.      メチル 4-ブロモ-2-エチル-6-メチルベンゾエート  
4-ブロモ-2-エチル-6-メチル安息香酸 (3. 465 g、14. 30 mmol) を  
anh. DMF (35 mL) 中に溶解したものに、炭酸セシウム (9. 288 g、28.  
50 mmol) とヨードメタン (1. 79 mL、28. 50 mmol) を RT にて添加し、  
RM を RT にて 1 h 撹拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O  
で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、  
ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 3/  
1 へ) により、メチル 4-ブロモ-2-エチル-6-メチルベンゾエートを清澄なオイル (3. 355 g、92%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 02 min; 非イ  
オン化。

10

【0446】

C. 1. 46. 7.      4-ブロモ-2-エチル-6-メチル安息香酸  
4-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル安息香酸 (4. 000 g、16. 30 mmol)  
を anh. THF (40 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、エチルマグネシ  
ウムブロミドの溶液 (THF 中 1. 0 M、49. 0 mL、49. 0 mmol) を滴下し、  
RM を窒素下で RT にて一晩さらに撹拌する。次いで、MeOH (15 mL) を冷却した  
(0°C) 反応混合物に滴下し、それを 0°C にて 5 min さらに撹拌する。次に、得られた  
混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣を EtOAc と 2 M aq. HCl の間で分画する。  
層を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で  
洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘ  
プタンからヘプタン/EtOAc = 3/1 へ) により、4-ブロモ-2-エチル-6-  
メチル安息香酸を無色の固体 (3. 465 g、87%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 86 min; 非イオン化。

20

【0447】

C. 1. 47.      メチル 2-(2-プロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-  
1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アセテート  
メチル 2-(4-ブロモ-2-プロピルフェニル) アセテート (2. 380 g、8. 7  
8 mmol) を anh. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RT にて、4, 4, 4',  
, 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン)  
(2. 251 g、8. 78 mmol)、酢酸カリウム (3. 446 g、35. 10 mmol)  
及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (714 mg、0. 96 mmol) を添加する。RM を  
窒素下で 90°C に 16 h 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、EtOAc で洗浄しな  
がら celite のパッドを通してろ過する。ろ液を水で洗浄し、水層を EtOAc で 2  
回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ  
過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1  
へ) により、メチル 2-(2-プロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1,  
3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アセテートを無色のオイル (2. 23  
0 g、80%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1. 10 min; [M+H]<sup>+</sup> = 3  
19. 31。

30

40

【0448】

C. 1. 47. 1.      メチル 2-(4-ブロモ-2-プロピルフェニル) アセテート  
2-(4-ブロモ-2-プロピルフェニル) 酢酸 (2. 770 g、10. 80 mmol)  
を anh. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸セシウム (5. 26  
5 g、16. 20 mmol) とヨードメタン (1. 02 mL、16. 20 mmol) を添  
加し、RM を窒素下で RT にて 1 h 撹拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水  
層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>  
上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/Et  
OAc = 1/1 へ) により、メチル 2-(4-ブロモ-2-プロピルフェニル) アセテ

50

ートを黄色のオイル（2.380 g、81%）として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.04 min; 非イオン化。

【0449】

C. 1. 47. 2. 2-（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）酢酸  
2-（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）アセトニトリル（2.570 g、10.80 mmol）、水（10 mL）、95%硫酸（11.5 mL）及び酢酸（8 mL）の混合物を、窒素下で110℃に3 h加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、アイス／水上に注ぐ。混合物をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の2-（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）酢酸を薄灰色の固体（3.390 g、定量的）として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 0.91 min; 非イオン化。

10

【0450】

C. 1. 47. 3. 2-（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）アセトニトリル  
4-ブロモ-1-（クロロメチル）-2-プロピルベンゼン（2.980 g、12.00 mmol）をMeCN（32 mL）及び水（3.9 mL）中に溶解したものを、シアン化ナトリウム（767 mg、15.60 mmol）で処理し、RMを窒素下で80℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、RMをDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものをanh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからEtOAcへ）により、2-（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）アセトニトリルを薄黄色のオイル（2.570 g、90%）として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.02 min; 非イオン化。

20

【0451】

C. 1. 47. 4. 4-ブロモ-1-（クロロメチル）-2-プロピルベンゼン  
（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）メタノール（2.650 g、11.60 mmol）と塩化亜鉛（39.4 mg、0.289 mmol）をanh. DCM（23 mL）中に混合した、冷却した（0℃）混合物を、塩化チオニル（1.69 mL、23.10 mmol）で滴下処理し、RMを、0℃にて3 h、次いでRTにて一晩撹拌する。RMを減圧下で濃縮して、粗製の4-ブロモ-1-（クロロメチル）-2-プロピルベンゼンを灰色のオイル（2.98 g、定量的）として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 1.10 min; 非イオン化。

30

【0452】

C. 1. 47. 5. （4-ブロモ-2-プロピルフェニル）メタノール  
メチル 4-ブロモ-2-プロピルベンゾエート（3.300 g、12.80 mmol）をanh. THF（60 mL）中に溶解した、冷却した（-78℃）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液（トルエン中1 M、38.5 mL、38.5 mmol）を滴下する。混合物を窒素下で-78℃にて15 minさらに撹拌し、次いで0℃に温まるようにする。撹拌を0℃にて45 min続け、冷却したRMを、水（1.5 mL）、2.8 N aq. NaOH（1.5 mL）及び水（4 mL）で連続的に処理する。次いで、混合物をRTに温まるようにし、撹拌を30 min続けた。得られた混合物を、THFで洗浄しながらcelite上でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc = 1／1へ）により、（4-ブロモ-2-プロピルフェニル）メタノールを無色のオイル（2.650 g、90%）として得る。LC-MS B:  $t_R$  = 0.91 min; 非イオン化。

40

【0453】

C. 1. 47. 6. メチル 4-ブロモ-2-プロピルベンゾエート  
4-ブロモ-2-プロピル安息香酸（3.590 g、14.80 mmol）をanh. DMF（30 mL）中に溶解したものに、炭酸セシウム（9.623 g、29.50 mmol）とヨードメタン（1.86 mL、29.50 mmol）をRTにて連続的に添加し、RMをRTにて16 h撹拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、

50

ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝1／1へ）により、メチル 4-ブロモ-2-プロピルベンゾエートを無色のオイル（3.300 g、87%）として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>＝1.05 min；非イオン化。

【0454】

C. 1. 47. 7. 4-ブロモ-2-プロピル安息香酸

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸（5.000 g、22.40 mmol）をanh. THF（40 mL）中に溶解した、冷却した（0℃）溶液に、プロピルマグネシウムブロミドの溶液（THF中2.0 M、33.50 mL、67.00 mmol）を滴下し、RMを窒素下でRTにて一晩さらに攪拌する。次いで、MeOH（10 mL）を冷却した（0℃）反応混合物に滴下し、それを0℃にて5 minさらに攪拌する。次いで、得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣をEtOAcと2 M aq. HClの間で分画する。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝3／2へ）により、4-ブロモ-2-プロピル安息香酸を無色の固体（3.590 g、66%）として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>＝0.93 min；非イオン化。

【0455】

C. 1. 48. メチル 2-（2-エチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテート

メチル 2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）アセテート（900 mg、3.24 mmol）をanh. DMF（15 mL）中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（832 mg、3.24 mmol）、酢酸カリウム（1.274 g、13.00 mmol）及びPd（dppf）Cl<sub>2</sub>（264 mg、0.35 mmol）を添加する。RMを窒素下で90℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝4／1へ）により、メチル 2-（2-エチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテートを明黄色のオイル（708 mg、72%）として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>＝1.05 min；[M+H]<sup>+</sup>＝305.22。

【0456】

C. 1. 48. 1. メチル 2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）アセテート 2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）酢酸（2.118 g、8.05 mmol）をanh. DMF（20 mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム（5.246 g、16.10 mmol）とヨードメタン（1.01 mL、16.10 mmol）を添加し、RMを窒素下でRTにて1 h攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝7／3へ）により、メチル 2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）アセテートを明黄色のオイル（2.043 g、99%）として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>＝0.99 min；非イオン化。

【0457】

C. 1. 48. 2. 2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）酢酸

2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）アセトニトリル（1.859 g、7.99 mmol）、水（7.5 mL）、95%硫酸（8.3 mL）及び酢酸（5.8 mL）の混合物を、窒素下で110℃に4 h加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、アイス／水上に注ぐ。混合物をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の2-（4-ブロモ-2-エチルフェニル）酢酸を琥珀色の固体（2.118 g、定量的）として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>

= 0.85 min; 非イオン化。

【0458】

C. 1. 48. 3. 2-(4-ブロモ-2-エチルフェニル)アセトニトリル  
4-ブロモ-1-(クロロメチル)-2-エチルベンゼン (2.050 g、8.34 mmol) を MeCN (24 mL) 及び水 (3 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (553 mg、10.80 mmol) で処理し、RM を窒素下で 80°C に一晩加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、RM を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3 へ) により、2-(4-ブロモ-2-エチルフェニル)アセトニトリルを無色の固体 (1.859 g、99%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.95 min; 非イオン化。

10

【0459】

C. 1. 48. 4. 4-ブロモ-1-(クロロメチル)-2-エチルベンゼン  
(4-ブロモ-2-エチルフェニル)メタノール (1.854 g、8.30 mmol) と塩化亜鉛 (28.3 mg、0.208 mmol) を an h. DCM (20 mL) 中に混合した、冷却した (0°C) 混合物を、塩化チオニル (1.21 mL、16.60 mmol) で滴下処理し、RM を 0°C にて 2 h 撹拌する。RM を減圧下で濃縮して、粗製の 4-ブロモ-1-(クロロメチル)-2-エチルベンゼンを明紫色のオイル (2.050 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.04 min; 非イオン化。

【0460】

C. 1. 48. 5. (4-ブロモ-2-エチルフェニル)メタノール  
メチル 4-ブロモ-2-エチルベンゾエート (2.219 g、9.01 mmol) を an h. THF (60 mL) 中に溶解した、冷却した (-78°C) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (トルエン中 1 M、27.0 mL、27.0 mmol) を滴下する。混合物を窒素下で -78°C にて 15 min さらに撹拌し、次いで 0°C に温まるようにする。撹拌を 0°C にて 45 min 続け、冷却した RM を、水 (1 mL)、2.8 N aq. NaOH (1 mL) 及び水 (3 mL) で連続的に処理する。次いで、混合物を RT に温まるようにし、30 min さらに撹拌する。得られた混合物を、THF で洗浄しながら celite 上でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。EtOAc と水を添加し、層を分離する。水層を EtOAc で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1 へ) により、(4-ブロモ-2-エチルフェニル)メタノール (1.854 g、96%) を得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.84 min; 非イオン化。

20

30

【0461】

C. 1. 48. 6. メチル 4-ブロモ-2-エチルベンゾエート  
4-ブロモ-2-エチル安息香酸 (3.003 g、12.80 mmol) を an h. DMF (30 mL) 中に溶解したものに、炭酸セシウム (8.355 g、25.60 mmol) とヨードメタン (1.61 mL、25.60 mmol) を RT にて添加し、RM を RT にて 1 h 撹拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3 へ) により、メチル 4-ブロモ-2-エチルベンゾエートを清澄なオイル (2.735 g、88%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.02 min; 非イオン化。

40

【0462】

C. 1. 48. 7. 4-ブロモ-2-エチル安息香酸  
4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (5.000 g、22.40 mmol) を an h. THF (40 mL) 中に溶解した、冷却した (0°C) 溶液に、エチルマグネシウムブロミドの溶液 (THF 中 1.0 M、67.1 mL、67.1 mmol) を滴下し、RM を窒素下で RT にて 3 h さらに撹拌する。次いで、MeOH (15 mL) を、冷却した (0°C) 反応混合物に滴下し、それを 0°C にて 5 min さらに撹拌する。次いで、得られた混合物を

50

減圧下で濃縮乾固し、残渣をEtOAcと2M aq. HClの間で分画する。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、4-ブロモ-2-エチル安息香酸を無色の固体（3.003 g、59%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87 min; 非イオン化。

## 【0463】

C. 1. 49.     メチル 2-（2-クロロ-6-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテート  
メチル 2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）アセテート（2.614 g、9.42 mmol）をanh. DMF（25 mL）中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（2.416 g、9.42 mmol）、酢酸カリウム（3.697 g、37.70 mmol）及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>（766 mg、1.04 mmol）を添加する。RMを窒素下で90℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過する。ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、メチル 2-（2-クロロ-6-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテートを明緑色のオイル（1.939 g、63%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08 min; [M+H]<sup>+</sup>=325.19。

## 【0464】

C. 1. 49. 1.     メチル 2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）アセテート  
2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）酢酸（2.648 g、10.00 mmol）をanh. DMF（25 mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム（6.548 g、20.10 mmol）とヨードメタン（1.26 mL、20.10 mmol）を添加し、RMを窒素下でRTにて1 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、メチル 2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）アセテートを清澄なオイル（2.614 g、94%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.00 min; 非イオン化。

## 【0465】

C. 1. 49. 2.     2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）酢酸  
2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）アセトニトリル（2.504 g、10.20 mmol）、水（9 mL）、95%硫酸（11 mL）及び酢酸（7 mL）の混合物を、窒素下で110℃に4 h 加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、アイス/水上に注ぐ。混合物をDCMで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）酢酸を灰白色の固体（2.648 g、98%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86 min; 非イオン化。

## 【0466】

C. 1. 49. 3.     2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）アセトニトリル  
5-ブロモ-1-クロロ-2-（クロロメチル）-3-メチルベンゼン（2.752 g、10.80 mmol）をMeCN（30 mL）及び水（4 mL）中に溶解したものを、シアン化ナトリウム（719 mg、14.10 mmol）で処理し、RMを窒素下で80℃に1 h 加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下

で除き、混合物をDCMで2回抽出する。有機層を合わせたものをanh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、2-（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）アセトニトリルを無色の固体（2.504 g、94%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96 min；非イオン化。

【0467】

C. 1.49.4. 5-ブロモ-1-クロロ-2-（クロロメチル）-3-メチルベンゼン

（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）メタノール（2.529 g、10.70 mmol）と塩化亜鉛（36.6 mg、0.268 mmol）をanh.DCM（30 mL）中に混合した、冷却した（0℃）混合物を、塩化チオニル（1.57 mL、21.50 mmol）で滴下処理し、RMを0℃にて4 h 攪拌する。RMを減圧下で濃縮して、粗製の5-ブロモ-1-クロロ-2-（クロロメチル）-3-メチルベンゼンを暗ピンク色の固体（2.752 g、定量的）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05 min；非イオン化。

【0468】

C. 1.49.5. （4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）メタノールメチル 4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルベンゾエート（3.450 g、12.60 mmol）をanh.THF（60 mL）中に溶解した、冷却した（-78℃）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液（トルエン中1 M、38.0 mL、38.0 mmol）を滴下する。混合物を窒素下で-78℃にて30 minさらに攪拌し、次いで、RTに温まるようにする。攪拌をRTにて1.5 h 続け、次いで、冷却したRMを、水（1 mL）、2.8 N aq. NaOH（1 mL）及び水（3 mL）で連続的に処理する。混合物をRTに温まるようにし、30 minさらに攪拌する。得られた混合物を、THFで洗浄しながらcelite上でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。EtOAcと水を添加し、層を分離する。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせたものをanh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ）により、純粋な（4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェニル）メタノール（2.529 g、85%）を得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90 min；非イオン化。

【0469】

C. 1.49.6. メチル 4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルベンゾエート 4-ブロモ-2-クロロ-6-メチル安息香酸（3.500 g、13.30 mmol）をanh.DMF（35 mL）中に溶解したものに、炭酸セシウム（8.685 g、26.70 mmol）とヨードメタン（1.68 mL、26.70 mmol）をRTにて連続的に添加し、RMをRTにて1 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）により、メチル 4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルベンゾエートを暗オレンジ色のオイル（3.450 g、98%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.99 min；非イオン化。

【0470】

C. 1.50. メチル 3-エトキシ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート  
メチル 3-エトキシ-1H-ピロール-2-カルボキシレート（265 mg、1.57 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（402 mg、1.57 mmol）、（1,5-シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（I）二量体（15.9 mg、0.0235 mmol）及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン（15 mg、0.054 mmol）をTHF（5 mL）中に混合したものを、窒素気流で脱気し、次いで、窒素下でR

10

20

30

40

50

Tにて1 h 攪拌する。RMを減圧下で濃縮し、残渣をFC（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）で精製して、メチル 3-エトキシ-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレートを清澄なオイル（490 mg、定量的）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.88 min; [M+H]<sup>+</sup>=296.25。

【0471】

C. 1.50.1. メチル 3-エトキシ-1H-ピロール-2-カルボキシレート  
メチル 3-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシレート（300 mg、2.06 mmol）をanh.DMF（8 mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸カリウム（299 mg、2.17 mmol）及びヨードエタン（0.174 mL、2.17 mmol）を添加し、RMを窒素下でRTにて一晩攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC（ヘプタンからEtOAcへ）で精製して、メチル 3-エトキシ-1H-ピロール-2-カルボキシレートを明黄色の固体（265 mg、76%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.60 min; [M+H]<sup>+</sup>=170.09。

【0472】

C. 1.51. メチル 1-プロピル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート  
メチル 4-ブromo-1-プロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート（1.721 g、6.99 mmol）をanh.DMF（15 mL）中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.776 g、6.99 mmol）、酢酸カリウム（2.745 g、28.00 mmol）及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>（512 mg、0.69 mmol）を添加する。RMを窒素下で90℃に一晩加熱する。次いで、RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。次いで有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=3/1へ）で精製して、メチル 1-プロピル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレートを黄色のオイル（1.036 g、51%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.02 min; [M+H]<sup>+</sup>=294.33。

【0473】

C. 1.51.1. メチル 4-ブromo-1-プロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート  
メチル 4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボキシレート（1.500 g、7.21 mmol）をanh.DMF（15 mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸カリウム（1.494 g、10.80 mmol）及び1-ヨードプロパン（0.84 mL、8.65 mmol）を添加し、RMを窒素下でRTにて一晩攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ）で精製して、メチル 4-ブromo-1-プロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレートを清澄なオイル（1.721 g、97%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.99 min; 非イオン化。

【0474】

C. 1.52. メチル 2-（3-エチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）チオフエン-2-イル）アセテート  
メチル 2-（3-エチルチオフエン-2-イル）アセテート（1.340 g、7.27 mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.119 g、4.36 mmol）、ビス（1, 5-シクロ

10

20

30

40

50

オクタジエン) ジイリジウム (I) ジクロリド (50.4 mg、0.0727 mmol) 及び 4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン (47.8 mg、0.175 mmol) を THF (35 mL) 中に混合したものを、窒素気流で脱気し、次いで、窒素下で 80℃ にて一晩攪拌する。RM を減圧下で濃縮し、残渣を FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1) で精製して、メチル 2-(3-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-2-イル) アセテートを薄黄色のオイル (1.781 g、79%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.04 min; [M+H]<sup>+</sup> = 311.22。

【0475】

C. 1. 52. 1.     メチル 2-(3-エチルチオフェン-2-イル) アセテート 2-(3-エチルチオフェン-2-イル) 酢酸 (1.248 g、7.33 mmol) を an h. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸セシウム (3.581 g、11.00 mmol) 及びヨードメタン (0.55 mL、8.79 mmol) を添加し、RM を窒素下で RT にて 40 min 攪拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1) で精製して、メチル 2-(3-エチルチオフェン-2-イル) アセテートを黄色のオイル (1.340 g、99%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.87 min; [M+H]<sup>+</sup> = 185.19。

【0476】

C. 1. 52. 2.     2-(3-エチルチオフェン-2-イル) 酢酸  
2-(3-エチルチオフェン-2-イル) アセトニトリル (1.150 g、7.60 mmol) を EtOH (6 mL) 及び水 (6 mL) 中に混合したものに、RT にて、水酸化カリウム (1.280 g、22.80 mmol) を添加し、RM を、窒素下で還流しながら 75 min 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、エタノールを減圧下で除く。得られた混合物を 1M aq. HCl で処理し、DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の 2-(3-エチルチオフェン-2-イル) 酢酸を黄色のオイル (1.247 g、96%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 170.94。

【0477】

C. 1. 52. 3.     2-(3-エチルチオフェン-2-イル) アセトニトリル  
2-(クロロメチル)-3-エチルチオフェン (506 mg、3.15 mmol) を無水 DMSO (20 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (617 mg、12.60 mmol) で処理し、RM を窒素下で 80℃ に 40 min 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、水で希釈する。得られた混合物を EtOAc で 3 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1) により、2-(3-エチルチオフェン-2-イル) アセトニトリルを黄色のオイル (360 mg、76%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.83 min; 非イオン化。

【0478】

C. 1. 52. 4.     2-(クロロメチル)-3-エチルチオフェン  
(3-エチルチオフェン-2-イル) メタノール (500 mg、3.52 mmol) を an h. DCM (18 mL) 中に溶解した、冷却した (0℃) 溶液に、トリエチルアミン (0.63 mL、4.57 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (43 mg、0.35 mmol) を連続的に添加する。次いで、メタンスルホニルクロリド (0.32 mL、4.22 mmol) を滴下し、得られた混合物を窒素下で RT にて 1 h 攪拌する。次いで、RM を水で希釈し、層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の 2-(クロロメチル)-3-エチルチオフェンを黄色のオイル (505 mg、90%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.86 min; 非イオン化。

## 【0479】

C. 1. 52. 5. (3-エチルチオフェン-2-イル) メタノール  
 メチル 3-エチルチオフェン-2-カルボキシレート (2. 270 g、13. 30 mmol) を an h. THF (80 mL) 中に溶解した、冷却した (-78°C) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (トルエン中 1 M、40. 0 mL、40. 0 mmol) を滴下する。混合物を窒素下で -78°C にて 10 min さらに攪拌し、次いで 0°C に温まるようにする。攪拌を 0°C にて 30 min 続け、次いで、冷却した RM を、水 (1. 5 mL)、15% aq. NaOH (1. 5 mL) 及び水 (4 mL) で連続的に処理する。混合物を RT に温まるようにし、1 h さらに攪拌する。得られた混合物を、THF で洗浄しながら cel lite 上でろ過する。EtOAc と水を添加し、層を分離する。水層を EtOAc で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1 へ) により、(3-エチルチオフェン-2-イル) メタノールを無色のオイル (2. 030 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 66 min; 非イオン化。

10

## 【0480】

C. 1. 52. 6. メチル 3-エチルチオフェン-2-カルボキシレート  
 3-エチルチオフェン-2-カルボン酸 (3. 130 g、19. 00 mmol) を an h. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、炭酸セシウム (9. 303 g、28. 60 mmol) とヨードメタン (1. 44 mL、22. 80 mmol) を RT にて連続的に添加し、RM を RT にて 1. 5 h 攪拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、メチル 3-エチルチオフェン-2-カルボキシレートを黄色のオイル (3. 340 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 89 min; [M+H]<sup>+</sup> = 171. 04。

20

## 【0481】

C. 1. 53. メチル 1-エチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート  
 メチル 4-ブromo-1-エチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (1. 567 g、6. 75 mmol) を an h. DMF (15 mL) 中に溶解したものに、RT にて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1. 715 g、6. 75 mmol)、酢酸カリウム (2. 651 g、27. 00 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (494 mg、0. 67 mmol) を添加する。RM を窒素下で 90°C に一晩加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、EtOAc で洗浄しながら cel lite のパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層を EtOAc で 2 回抽出する。次いで、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 3/1 へ) により、メチル 1-エチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレートを明黄色のオイル (841 mg、45%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0. 96 min; [M+H]<sup>+</sup> = 280. 24。

40

## 【0482】

C. 1. 53. 1. メチル 4-ブromo-1-エチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート  
 メチル 4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボキシレート (1. 500 g、7. 21 mmol) を an h. DMF (15 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸カリウム (1. 494 g、10. 80 mmol) とヨードエタン (1. 43 mL、8. 65 mmol) を添加し、RM を窒素下で RT にて 2. 5 h 攪拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3 へ) により、メチル 4-ブromo-1-エチル-1H-ピロ

50

ールー２－カルボキシレートを清澄なオイル（１．５６７ｇ、９４％）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.94min; 非イオン化。

【0483】

C. 1. 54. エチル ２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート  
マイクロ波バイアルに、窒素下で、（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（I）二量体（１３ｍｇ、０．０１９２mmol）、４，４’－ジ－*tert*－ブチル－２，２’－ジピリジル（１２．３ｍｇ、０．０４４８mmol）及びビス（ピナコラート）ジボロン（１６４ｍｇ、０．６４mmol）、次いで、THF（２．５mL）及び２－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸 エチルエステル（２００ｍｇ、１．２８mmol）を添加する。マイクロ波チューブを封止し、RMを、RTにて３h、次いで８０℃にて一晩攪拌する。ビス（ピナコラート）ジボロン（１６４ｍｇ、０．６４mmol）を添加し、RMをRTにて３h攪拌する。減圧下で濃縮した後、残渣をFC（Hep t: EtOAc 100:0から50:50へ）で精製して、生成物を清澄なオイル（３２９mg、９２％）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.93min; [M+H]<sup>+</sup>=280.37。

10

【0484】

C. 1. 55. １－（２－プロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）シクロプロパン－１－カルボン酸  
表題の化合物を、１－（４－ブロモ－２－プロピルフェニル）シクロプロパン－１－カルボン酸を出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.02min; [M+MeCN]<sup>+</sup>=372.47。

20

【0485】

C. 1. 55. 1. １－（４－ブロモ－２－プロピルフェニル）シクロプロパン－１－カルボン酸  
１－（４－ブロモ－２－プロピルフェニル）シクロプロパン－１－カルボニトリル（４６５mg、１．６９mmol）を含み、コンデンサを備えたフラスコ内に、H<sub>2</sub>O（１．６mL）、AcOH（１．２mL）及びH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（１．８mL）を連続的に添加する。RMを１１０℃にて３日間攪拌し、次いでRTに冷却する。RMを氷水中に注ぎ、混合物をDCMで抽出する（３x）。有機層を合わせたものを１N NaOHで洗浄する。塩基性水層をEtOAcでもう一度抽出する。水層を、２N HClの添加により、pH 2-3まで酸性化する。次いで、この酸性水層をEtOAcで２回抽出する。これらの有機層（酸性抽出）を合わせ、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題の化合物を白色の固体（２８３mg、６５％）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min; 非イオン化。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz、d<sub>6</sub>-DMSO） δ: 12.13-12.49 (m, 1H)、7.36-7.41 (m, 1H)、7.23-7.33 (m, 1H)、7.13-7.22 (m, 1H)、2.59-2.67 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.43-1.56 (m, 2H)、1.06-1.15 (m, 2H)、0.81-0.98 (m, 3H)。

30

【0486】

C. 1. 55. 2. １－（４－ブロモ－２－プロピルフェニル）シクロプロパン－１－カルボニトリル  
２－（４－ブロモ－２－プロピルフェニル）アセトニトリル（A. 3. 42. 3.、1180mg、4.81mmol）をトルエン（２５mL）中に溶解したものに、RTにて、アルゴン下、１，２－ジブロモエタン（１．２６mL、１４．４mmol）、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド（８９．４mg、０．３８５mmol）及びNaOH（１３４６mg、３３．６mmol）を添加する。RMを２夜にわたって１１０℃にて攪拌し、次いでそれをRTに冷却し、１，２－ジブロモエタン（１．２６mL、１４．４mmol）、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド（８９．４mg、０．３８５mmol）及びNaOH（１３４６mg、３３．６mmol）を添加し、RMを１１０℃にて一晩攪

40

50

拌する。RTになり次第、RMを水でクエンチし、真空下で濃縮する。残渣をEtOAcと水の間で分画する。水層をEtOAcでもう一度抽出する。有機層を合わせたものを、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮する。残渣をFC（Hep<sup>t</sup>:EtOAc 100:0から95:5へ）により精製して、表題の化合物を黄色のオイル（468mg、37%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min; [M+H]<sup>+</sup>=263.92。

【0487】

C. 1. 56. 1-（2-エトキシ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）シクロプロパン-1-カルボン酸  
表題の化合物を、1-（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）シクロプロパン-1-カルボン酸を出発物質として、C. 1. 4. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min; [M+H]<sup>+</sup>=333.44。

10

【0488】

C. 1. 56. 1. 1-（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）シクロプロパン-1-カルボン酸  
表題の化合物を、1-（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）シクロプロパン-1-カルボニトリルを出発物質として、C. 1. 55. 1. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90min; [M+H]<sup>+</sup>=285.17。

【0489】

C. 1. 56. 2. 1-（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）シクロプロパン-1-カルボニトリル  
表題の化合物を、2-（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）アセトニトリル（実施例282-d）を出発物質として、C. 1. 55. 2. について記載した手順に従って製造する。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.00min; [M+H]<sup>+</sup>=265.94。

20

【0490】

C. 1. 57. メチル 2-（2-エトキシ-5-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテート  
メチル 2-（4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル）アセテート（1.880g、6.41mmol）をanh.DMF（20mL）中に溶解したものに、RTにて、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.656g、6.46mmol）、酢酸カリウム（2.535g、25.80mmol）及びPd（dppf）Cl<sub>2</sub>（0.525g、0.71mmol）を添加する。混合物を窒素下で90℃に一晩加熱する。RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながらceliteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ）で精製して、メチル 2-（2-エトキシ-5-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アセテートを無色の固体（1.330g、61%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min; [M+H]<sup>+</sup>=339.23。

40

【0491】

C. 1. 57. 1. メチル 2-（4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル）アセテート  
2-（4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル）酢酸（1.776g、6.41mmol）をanh.DMF（20mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム（3.132g、9.61mmol）及びヨードメタン（0.60mL、9.61mmol）を添加し、混合物を窒素下でRTにて30min攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC（ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ）で精製して、メチル 2-（4-ブロモ-2-エトキシ-5

50

ーフルオロフェニル) アセテートを清澄なピンク色のオイル (1.880 g、定量的) として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.99 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 291.08$ 。

【0492】

C. 1.57.2. 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) 酢酸 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) アセトニトリル (1.738 g、6.74 mmol)、水 (6.5 mL)、95% 硫酸 (7 mL) 及び酢酸 (8.5 mL) の混合物を、窒素下で 110°C に 3 h 加熱する。RM を RT に冷まし、アイス/水上に注ぐ。混合物を DCM で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、2-(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) 酢酸を無色の固体 (1.775 g、95%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.85 \text{ min}$ ; 非イオン化。

10

【0493】

C. 1.57.3. 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) アセトニトリル

1-ブロモ-4-(クロロメチル)-5-エトキシ-2-フルオロベンゼン (1.860 g、6.95 mmol) を MeCN (18 mL) 及び水 (2.5 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (0.461 g、9.04 mmol) で処理し、混合物を窒素下で 80°C に一晩加熱する。RM を RT に冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、混合物を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC (ヘプタンから EtOAc) で精製して、2-(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) アセトニトリルを薄黄色の固体 (1.734 g、97%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.93 \text{ min}$ ; 非イオン化。

20

【0494】

C. 1.57.4. 1-ブロモ-4-(クロロメチル)-5-エトキシ-2-フルオロベンゼン

(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) メタノール (1.780 g、7.15 mmol) 及び塩化亜鉛 (24.4 mg、0.17 mmol) を anh. DCM (14 mL) 中に混合した、冷却した (0°C) 混合物を、塩化チオニル (1.04 mL、14.30 mmol) で滴下処理し、混合物を 0°C にて 3 h 攪拌する。RM を減圧下で濃縮して、1-ブロモ-4-(クロロメチル)-5-エトキシ-2-フルオロベンゼンを無色のオイル (1.860 g、97%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 1.03 \text{ min}$ ; 非イオン化。

30

【0495】

C. 1.57.5. (4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) メタノールメチル 4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロベンゾエート (2.170 g、7.83 mmol) を anh. THF (50 mL) 中に溶解した、冷却した (-78°C) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (THF 中 1 M、23.5 mL、23.5 mmol) を滴下し、混合物を窒素下で -78°C にて 15 min、次いで 0°C にて 45 min 攪拌する。冷却した RM を、水 (1 mL)、2.8 N aq. NaOH (1 mL) 及び水 (1 mL) で連続的に処理し、RT にて 1 h 攪拌する。得られた混合物を celite 上でろ過し、減圧下で濃縮乾固する。FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 1/1) で精製して、(4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロフェニル) メタノールを無色の固体 (1.780 g、91%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.84 \text{ min}$ ; 非イオン化。

40

【0496】

C. 1.57.6. メチル 4-ブロモ-2-エトキシ-5-フルオロベンゾエートメチル 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート (1.763 g、6.73 mmol) を anh. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸セシウム (3.287 g、10.10 mmol) 及びヨードエタン (0.811 mL、10.

50

10 mmol) を添加し、混合物を窒素下で RT にて一晩攪拌する。水を添加し、得られた固体をろ過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、メチル 4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロベンゾエートを無色の固体 (2.170 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.94 min; [M+H]<sup>+</sup> = 277.09。

【0497】

C. 1.58. メチル 2-(2-エトキシ-3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテート  
メチル 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)アセテート (1.939 g、6.66 mmol) を an h. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RT にて、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジ 10  
オキサボロラン) (1.708 g、6.66 mmol)、酢酸カリウム (2.615 g、26.60 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.542 g、0.73 mmol) を添加する。混合物を窒素下で 90 °C に一晩加熱する。RM を RT に冷まし、EtOAc で洗浄しながら c e l i t e のパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3 へ) により、メチル 2-(2-エトキシ-3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセテートを暗緑色のオイル (1.254 g、56%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.05 min; [M+H]<sup>+</sup> = 339.23。

20

【0498】

C. 1.58. 1. メチル 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)アセテート  
2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)酢酸 (2.186 g、7.28 mmol) を an h. DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸セシウム (3.213 g、9.86 mmol) とヨードメタン (0.738 mL、11.80 mmol) を添加し、混合物を窒素下で RT にて 15 min 攪拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 7/3 へ) により、メチル 2-(4-ブロモ-2-エト 30  
キシ-3-フルオロフェニル)アセテートを清澄なオイル (1.939 g、91%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.99 min; [M+H]<sup>+</sup> = 291.10。

【0499】

C. 1.58. 2. 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)酢酸  
2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)アセトニトリル (1.879 g、7.28 mmol)、水 (7 mL)、95% 硫酸 (8 mL) 及び酢酸 (9 mL) の混合物を、窒素下で 110 °C に 1.5 h 加熱する。次いで、RM を RT に冷まし、アイス/水上に注ぐ。混合物を DCM で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)酢酸を灰白色の固体 (2.186 g、定量的) として得る。 40  
LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.85 min; 非イオン化。

【0500】

C. 1.58. 3. 2-(4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル)アセトニトリル  
1-ブロモ-4-(クロロメチル)-3-エトキシ-2-フルオロベンゼン (2.124 g、7.94 mmol) を MeCN (24 mL) 及び水 (3 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (0.527 g、10.30 mmol) で処理し、混合物を窒素下で一晩 80 °C に加熱する。RM を RT に冷まし、水で希釈する。アセトニトリルを減圧下で除き、混合物を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプ 50

タン／EtOAc＝7／3へ）により、2-（4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル）アセトニトリルを無色の固体（1.879 g、92%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>＝0.97 min；非イオン化。

【0501】

C. 1.58.4. 1-ブロモ-4-（クロロメチル）-3-エトキシ-2-フルオロベンゼン

（4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル）メタノール（1.947 g、7.82 mmol）と塩化亜鉛（26.6 mg、0.19 mmol）をanh.DCM（25 mL）中に混合した、冷却した（0℃）混合物を、塩化チオニル（1.14 mL、15.60 mmol）で滴下処理し、混合物を0℃にて2 h 攪拌する。RMを減圧下で濃縮して、1-ブロモ-4-（クロロメチル）-3-エトキシ-2-フルオロベンゼンを清澄なオイル（2.124 g、定量的）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>＝1.06 min；非イオン化。

【0502】

C. 1.58.5. （4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル）メタノールエチル 4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロベンゾエート（2.920 g、10.00 mmol）をanh.THF（30 mL）中に溶解した、冷却した（-78℃）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液（トルエン中1 M、30.1 mL、30.1 mmol）を滴下し、混合物を窒素下で-78℃にて45 min さらに攪拌する。次いで、RMを0℃に温まるようにし、水及び2.8 N aq. NaOHで連続的に処理する。EtOAcを添加し、層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出する。有機層を合わせたものをanh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝7／3へ）により、（4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロフェニル）メタノールを無色の固体（1.947 g、78%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>＝0.85 min；非イオン化。

【0503】

C. 1.58.6. エチル 4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロベンゾエート 4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸（3.000 g、12.80 mmol）をanh.DMF（25 mL）中に溶解したものに、RTにて、炭酸カリウム（3.529 g、25.50 mmol）とヨードエタン（2.05 mL、25.50 mmol）を添加し、混合物を窒素下で80℃にて一晩攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝3／1へ）により、エチル 4-ブロモ-2-エトキシ-3-フルオロベンゾエートを黄色のオイル（2.920 g、79%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>＝1.04 min；[M+H]<sup>+</sup>＝291.09。

【0504】

C. 1.59. メチル 2-（3-プロピル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）チオフエン-2-イル）アセテート  
メチル 2-（3-プロピルチオフエン-2-イル）アセテート（0.600 g、3.03 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（0.470 g、1.82 mmol）、（1,5-シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（I）二量体（21.5 mg、0.0325 mmol）及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン（20 mg、0.074 mmol）をTHF（15 mL）中に混合したものを、窒素気流で脱気し、窒素下で80℃にて一晩攪拌する。RMを減圧下で濃縮し、残渣をFC（ヘプタンからヘプタン／EtOAc＝7／3へ）により精製して、メチル 2-（3-プロピル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）チオフエン-2-イル）アセテートを清澄なオイル（0.671 g、68%）として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>＝1.07 min；[M+H]<sup>+</sup>＝325.24。

## 【0505】

C. 1. 59. 1. メチル 2- (3-プロピルチオフェン-2-イル) アセテート  
メチル 2- (3-ブロモチオフェン-2-イル) アセテート (1. 655 g、7. 04  
mmol)、カリウム n-プロピルトリフルオロボレート (1. 223 g、7. 74m  
mol) 及び炭酸セシウム (6. 881 g、21. 10mmol) をトルエン (24 mL  
) 及び水 (12 mL) 中に混合したものを、窒素で3回脱気する。次いで、酢酸パラジウ  
ム (II) (79 mg、0. 35mmol) と RuPhos (0. 346 g、0. 70m  
mol) を添加し、混合物を窒素下で一晩95℃に加熱する。RMをRTに冷まし、水を  
添加し、混合物をEtOAcで3回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、a  
nh. MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc=7/3へ) により、メチル 2- (3-プロピルチオフェン-  
2-イル) アセテートを黄色のオイル (1. 336 g、96%) として得る。LC-MS  
B: t<sub>R</sub>=0. 94 min; [M+H]<sup>+</sup>=199. 26。

10

## 【0506】

C. 1. 59. 2. メチル 2- (3-ブロモチオフェン-2-イル) アセテート 2-  
(3-ブロモチオフェン-2-イル) 酢酸 (2. 000 g、9. 05mmol) を anh.  
DMF (20 mL) 中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム (5. 895 g、1  
8. 10mmol) とヨードメタン (1. 14 mL、18. 10mmol) を添加し、混  
合物を窒素下でRTにて1 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をE  
t<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgSO<sub>4</sub>上で乾  
燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc  
=7/3へ) により、メチル 2- (3-ブロモチオフェン-2-イル) アセテートを黄  
色のオイル (2. 183 g、定量的) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0. 86 mi  
n; 非イオン化。

20

## 【0507】

C. 1. 60. メチル 3- (2-メトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-  
1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパノエート  
メチル 3- (4-ブromo-2-メトキシフェニル) プロパノエート (0. 899 g、3  
. 26mmol) を anh. DMF (10 mL) 中に溶解したものに、RTにて、4, 4  
, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロ  
ラン) (0. 835 g、3. 26mmol)、酢酸カリウム (1. 278 g、13. 00  
mmol) 及びPd (dppf) Cl<sub>2</sub> (265 mg、0. 35mmol) を添加する。  
混合物を窒素下で90℃に一晩加熱する。RMをRTに冷まし、EtOAcで洗浄しながら  
celiteのパッドを通してろ過し、ろ液を水で洗浄し、水層をEtOAcで2回抽  
出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下  
で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc=4/1へ) により、  
メチル 3- (2-メトキシ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオ  
キサボロラン-2-イル) フェニル) プロパノエートを明黄色のオイル (0. 752 g、  
72%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1. 02 min; [M+H]<sup>+</sup>=321.  
22。

40

## 【0508】

C. 1. 60. 1. メチル 3- (4-ブromo-2-メトキシフェニル) プロパノエート  
3- (4-ブromo-2-メトキシフェニル) プロパン酸 (1. 000 g、3. 86mmol)  
を anh. DMF (10 mL) 中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム (2.  
515 g、7. 72mmol) とヨードメタン (0. 485 mL、7. 72mmol) を  
添加し、混合物を窒素下でRTにて1 h 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する  
。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh. MgS  
O<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製 (ヘプタンからヘプタン/  
EtOAc=7/3へ) により、メチル 3- (4-ブromo-2-メトキシフェニル) プ  
ロパノエートを清澄なオイル (0. 899 g、85%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub>

50

= 0.96 min; 非イオン化。

【0509】

C. 1. 61.     メチル 2- (3- (ジフルオロメトキシ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-2-イル) アセテート

メチル 2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) アセテート (0.365 g、1.64 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (0.253 g、0.98 mmol)、(1, 5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (11 mg、0.0164 mmol) 及び 4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン (11 mg、0.039 mmol) を THF (8 mL) 中に混合したものを、窒素気流で脱気し、窒素下で 80℃ にて一晩攪拌する。RM を減圧下で濃縮し、残渣を FC (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1 へ) により精製して、メチル 2- (3- (ジフルオロメトキシ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-2-イル) アセテートを黄色のオイル (0.473 g、83%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.02 min; [M+H]<sup>+</sup> = 349.15。

【0510】

C. 1. 61. 1.     メチル 2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) アセテート

2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) 酢酸 (0.401 g、1.93 mmol) を an h. DMF (8 mL) 中に溶解したものに、RT にて、炭酸セシウム (0.941 g、2.89 mmol) とヨードメタン (0.145 mL、2.31 mmol) を添加し、混合物を窒素下で RT にて 30 min 攪拌する。水と Et<sub>2</sub>O を添加し、層を分離する。水層を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1 へ) により、メチル 2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) アセテートを薄黄色のオイル (0.364 g、85%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.83 min; 非イオン化。

【0511】

C. 1. 61. 2.     2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) 酢酸  
2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) アセトニトリル (0.306 g、1.62 mmol)、水酸化カリウム (0.272 g、4.85 mmol) を EtOH (3 mL) 及び水 (3 mL) 中に混合したものを、窒素下で 110℃ に 2.5 h 加熱する。RM を RT に冷まし、減圧下で濃縮する。1 M aq. HCl と DCM を連続的に添加し、層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) 酢酸をオレンジ色のオイル (0.296 g、88%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.68 min; 非イオン化。

【0512】

C. 1. 61. 3.     2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) アセトニトリル

2- (クロロメチル) -3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン (0.426 g、2.14 mmol) を無水 DMSO (10.5 mL) 中に溶解したものを、シアン化ナトリウム (0.217 g、4.29 mmol) で処理し、混合物を窒素下で 80℃ に 75 min 加熱する。RM を RT に冷まし、水で希釈する。得られた混合物を Et<sub>2</sub>O で 3 回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、an h. MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FC による精製 (ヘプタンからヘプタン/EtOAc = 4/1 へ) により、2- (3- (ジフルオロメトキシ) チオフェン-2-イル) アセトニトリルを薄黄色のオイル (0.306 g、75%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.78 min; 非イオン化。

10

20

30

40

50

## 【0513】

C. 1. 61. 4. 2-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン(3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-イル)メタノール(0.360 g、2.00 mmol)と塩化亜鉛(7 mg、0.049 mmol)をanh.DCM(20 mL)中に混合した、冷却した(0℃)混合物を、塩化チオニル(0.291 mL、3.99 mmol)で滴下処理し、混合物をRTにて3 h 攪拌する。混合物を0℃に冷却し、塩化チオニル(0.291 mL、3.99 mmol)で滴下処理し、RTにて1 h さらに攪拌する。RMを減圧下で濃縮して、2-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメトキシ)チオフェンを黒色のオイル(0.328 g、83%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.82 min; 非イオン化。

10

## 【0514】

C. 1. 61. 5. (3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-イル)メタノールメチル 3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-カルボキシレート(1.450 g、6.97 mmol)をanh.THF(50 mL)中に溶解した、冷却した(-78℃)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液(THF中1 M、21.0 mL、21.0 mmol)を滴下する。混合物を窒素下で-78℃にて20 min さらに攪拌し、次いで0℃に温まるようにする。攪拌を0℃にて20 min 続け、RMを、水(1 mL)、2.8 N aq. NaOH(1 mL)及び水(2 mL)で連続的に処理する。次いで、混合物をRTに温まるようにし、1 h 攪拌する。得られた混合物を、THFで洗浄しながらcelite上でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。FCによる精製(ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ)により、(3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-イル)メタノールを薄黄色のオイル(1.075 g、86%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.63 min; 非イオン化。

20

## 【0515】

C. 1. 61. 6. メチル 3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-カルボキシレート

3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-カルボン酸(0.500 g、2.45 mmol)をanh.DMF(4 mL)中に溶解したものに、RTにて、炭酸セシウム(1.196 g、3.67 mmol)とヨードメタン(0.185 mL、2.94 mmol)を連続的に添加し、混合物をRTにて40 min 攪拌する。水とEt<sub>2</sub>Oを添加し、層を分離する。水層をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、anh.MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。FCによる精製(ヘプタンからヘプタン/EtOAc=1/1へ)により、メチル 3-(ジフルオロメトキシ)チオフェン-2-カルボキシレートを無色のオイル(0.495 g、97%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.81 min; 非イオン化。

30

## 【0516】

## D 実施例の製造

一般的手順A: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を用いたSuzukiカップリング

各ハロゲン化ピリミジン誘導体(A3)(0.15 mmol)、各ボロン酸誘導体(A4)(0.18 mmol)及び2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.3 mL、0.6 mmol)をエタノール(3 mL)中に混合したものを、アルゴンでパージし、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0075 mmol)を添加し、RMを90℃にて一晩加熱する。あるいは、反応はMW装置内で120℃にて15~30 min 行うことができる。RMを0.45 µm Glass Micro Fiberフィルターを通してろ過し、EtOH/MeCN及びDMFで洗浄する。ろ液を分取用HPLC又はFCのいずれかで精製する。あるいは、それを水で希釈し、必要に応じてpHを調整し、EtOAcで抽出する(3 x)。有機抽出物を合わせたものを、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。残渣を分取用HPLC又はFCにより精製する。

40

## 【0517】

一般的手順B: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を用いたSuzukiカップリング、次いでエステル

50

## 加水分解

各ハロゲン化ピリミジン誘導体 (A3) (0.15 mmol)、各ボロン酸誘導体 (A4) (0.18 mmol) 及び 2M  $K_2CO_3$  (0.3 mL、0.6 mmol) を EtOH (3 mL) 中に混合したものを、アルゴンでパージし、 $Pd(PPh_3)_4$  (0.0075 mmol) を添加し、RM を 90°C にて一晩加熱する。あるいは、反応は MW 装置内で 120°C にて 15~30 min 行うことができる。NaOH (32% 溶液、0.5 mL) を添加し、RM を RT にて 2~20 h 又は 90°C にて 0.5~20 h 攪拌する。次いで、0.45  $\mu m$  Glass MicroFiber フィルターを通してろ過し、EtOH 及び水で洗浄する。ろ液を分取用 HPLC で直接精製するか、又は、1N HCl で希釈し、EtOAc で 3x 抽出する。有機抽出物を合わせたものを、乾燥し ( $MgSO_4$ )、減圧下で濃縮する。残渣を分取用 HPLC 又は FC により精製する。

10

## 【0518】

一般的手順 C:  $PdCl_2(dppf)$  を用いた Suzuki カップリング、次いでエステル加水分解

各ハロゲン化ピリミジン誘導体 (A3) (0.15 mmol)、各ボロン酸誘導体 (A4) (0.18~0.3 mmol) 及び  $Cs_2CO_3$  (0.75 mmol) を、THF (4 mL) 及び水 (0.5 mL) 中に混合したものを、アルゴンでパージし、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) の DCM との錯体 (0.015 mmol) を添加し、RM を 80°C にて一晩加熱する。NaOH (32% 溶液、0.5 mL) を添加し、RM を 80°C にて 2~20 h 攪拌する。次いで、0.45  $\mu m$  Glass MicroFiber フィルターを通してろ過し、EtOH 及び水で洗浄する。ろ液を分取用 HPLC で直接精製するか、又は、1N HCl で希釈し、EtOAc で 3x 抽出する。有機抽出物を合わせたものを、乾燥し ( $MgSO_4$ )、減圧下で濃縮する。残渣を分取用 HPLC 又は FC により精製する。

20

## 【0519】

一般的手順 D: ホスホニウム介在 SNAr

6-ヒドロキシーピリミジン誘導体 (0.1 mmol) を DMF (1 mL) 及び TEA (0.4 mmol) 中に溶解したものに、PyBOP (0.16 mmol) を添加する。溶液を RT にて 15 min~1 h 攪拌し、次いで、各アリールエチルアミン (0.125 mmol) を添加し、RM を 80°C にて一晩攪拌する。RM を RT に冷却し、数滴の水で処理し、分取用 HPLC で精製する。あるいは、RM を EtOAc で希釈し、塩水で 2 回洗浄する。有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。必要に応じて、残渣を分取用 HPLC 又は FC により精製する。あるいは、6-ヒドロキシーピリミジン誘導体 (0.1 mmol) を DMF (1 mL) 中に溶解したものを、DBU (0.15 mmol) と BOP (0.13 mmol) で処理する。溶液を RT にて 15 min~1 h 攪拌し、次いで、各アリールエチルアミン (0.125 mmol) を添加し、RM を 80°C にて 2~20 h 攪拌する。RM を RT に冷却し、数滴の水で処理し、分取用 HPLC で精製する。又は、RM を EtOAc で希釈し、塩水で 2 回洗浄する。有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。必要に応じて、残渣を分取用 HPLC 又は FC により精製する。

30

## 【0520】

上記の手順 A、B 又は C の 1 つをハロゲン化ピリミジン誘導体 A. 1. 1. ~ A. 1. 13.、A. 2. 1. ~ A. 2. 3.、B. 1. 1. ~ B. 1. 9. に適用して、ボロン酸誘導体又はボロン酸誘導体 C. 1. 1. ~ C. 1. 31. とカップリングすることにより、下記の表 4 に記載する実施例 1~155 の化合物を製造する。

40

## 【0521】

50

【表 4】

表 4 : 実施例 1 ~ 155

| Ex. | 化合物                                                                                           | tr[min]<br>(LC-MS) | MSデータ<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 1   | 5- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸        | 0.82 (A)           | 457.99                             |
| 2   | 5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸          | 1.1 (C)            | 426.3                              |
| 3   | 5- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸          | 1.1 (C)            | 424.2                              |
| 4   | 5- {6- [2- (5-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 (* 1)     | 1.2 (C)            | 442.2                              |
| 5   | 5- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 | 1.2 (C)            | 474                                |
| 6   | 3-メチル-5- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸                     | 1.1 (C)            | 394.2                              |
| 7   | 5- {6- [2- (2-エチル-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸        | 1.2 (C)            | 440.2                              |
| 8   | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                         | 0.9 (C)            | 404.4                              |
| 9   | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸        | 1.0 (C)            | 470.1                              |
| 10  | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸          | 1.0 (C)            | 438.1                              |
| 11  | 4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ヒドロキシ-安息香酸           | 1.1 (C)            | 474.2                              |
| 12  | 4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸    | 1.0 (C)            | 479                                |

【0522】

10

20

30

40

50

【表 5】

|    |                                                                                                  |          |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|
| 13 | 4- {6- [2- (2-シアノ-7-メトキシ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸             | 0.9 (C)  | 477.2  |
| 14 | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸                | 1.0 (C)  | 450.3  |
| 15 | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸 (* 1) | 0.78 (A) | 500.12 |
| 16 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸                | 0.77 (A) | 452.02 |
| 17 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸         | 1.0 (C)  | 468.2  |
| 18 | 4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸 (* 1)                     | 0.9 (C)  | 420.3  |
| 19 | 4- {6- [2- (4-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸          | 1.1 (C)  | 484.2  |
| 20 | 4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸          | 1.1 (C)  | 504.2  |
| 21 | 4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸 (* 1)   | 1.0 (C)  | 468.2  |
| 22 | 4- {6- [2- (2-エチル-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸              | 0.80 (A) | 466.04 |
| 23 | 4- {6- [2- (7-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸 (* 1) | 1.1 (C)  | 488.2  |
| 24 | 4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸 (* 1)              | 0.9 (C)  | 436.2  |
| 25 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸     | 1.2 (C)  | 472.2  |

【0523】

10

20

30

40

50

【表 6】

|    |                                                                                                       |          |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|
| 26 | 5- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸        | 1.1 (C)  | 482.9  |
| 27 | 5- {6- [2- (2-シアノ-7-メトキシ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸              | 0.88 (A) | 480.94 |
| 28 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸 (* 1) | 1.1 (C)  | 488.2  |
| 29 | 5- {6- [2- (4-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸           | 1.2 (C)  | 488.4  |
| 30 | 5- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸 (* 1)  | 1.1 (C)  | 504.2  |
| 31 | 5- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸          | 1.1 (C)  | 490.3  |
| 32 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸          | 1.2 (C)  | 472.2  |
| 33 | 5- [6- (2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-エチルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸                               | 1.0 (C)  | 426.1  |
| 34 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸              | 1.0 (C)  | 472.1  |
| 35 | 5- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸 (* 1)                | 1.1 (C)  | 458.1  |
| 36 | 5- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸 (* 1)           | 1.1 (C)  | 454.1  |
| 37 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸 (* 1)           | 1.1 (C)  | 456.1  |
| 38 | 5- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-エトキシ-チオフェン-2-カルボン酸 (* 1)         | 1.1 (C)  | 488    |

【0524】

10

20

30

40

50

【表 7】

|    |                                                                                                               |        |       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 39 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (2-エチル-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-カルボン酸                       | 1.2(C) | 470.1 |
| 40 | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-安息香酸                         | 0.9(C) | 484.1 |
| 41 | 5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -チオフェン-2-カルボン酸 (*1) | 1.0(C) | 488   |
| 42 | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エチルスルファニル-安息香酸                             | 1.0(C) | 464.1 |
| 43 | 2-エチルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                                 | 1.0(C) | 450   |
| 44 | 2-エチルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                                        | 1.0(C) | 434.3 |
| 45 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-安息香酸                           | 1.1(C) | 464.2 |
| 46 | 5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸             | 1.0(C) | 496.3 |
| 47 | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-フルオロ-6-メチルスルファニル-安息香酸                      | 1.0(C) | 468.3 |
| 48 | 2-フルオロ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチルスルファニル-安息香酸                          | 1.0(C) | 454.1 |
| 49 | 2-フルオロ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチルスルファニル-安息香酸                                 | 0.9(C) | 438.2 |
| 50 | 2-クロロ-4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチルスルファニル-安息香酸                       | 1.1(C) | 484.2 |
| 51 | 2-クロロ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチルスルファニル-安息香酸                                  | 1.0(C) | 454.3 |

【0525】

10

20

30

40

50

【表 8】

|    |                                                                                             |         |        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 52 | (3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸 | 1.1(C)  | 485.9  |
| 53 | 4-{6-[2-(2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸          | 1.0(C)  | 477.3  |
| 54 | 4-{6-[2-(2-シアノ-7-メトキシ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸                | 0.9(C)  | 475.2  |
| 55 | 2-エトキシ-4-{6-[2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (*1)    | 1.0(C)  | 482    |
| 56 | 2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸             | 0.78(A) | 466.20 |
| 57 | 4-{6-[2-(4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (*1)     | 1.0(C)  | 498    |
| 58 | 4-{6-[2-(2-プロモ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (*1)     | 1.1(C)  | 529.3  |
| 59 | 4-{6-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-7-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (*1)     | 1.1(C)  | 485.9  |
| 60 | 4-{6-[2-(2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸                    | 1.0(C)  | 448.3  |
| 61 | 2-エトキシ-4-{6-[2-(4-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸             | 1.0(C)  | 466.4  |
| 62 | 2-エトキシ-4-{6-[2-(6-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (*1)        | 1.0(C)  | 466.3  |
| 63 | 4-{6-[2-(4,7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸              | 1.1(C)  | 502.4  |
| 64 | 4-{6-[2-(5-クロロ-2,7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (*1)                | 1.1(C)  | 465.9  |

【0526】

10

20

30

40

50

【表 9】

|    |                                                                                             |          |        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|
| 65 | 4- {6- [2- (7-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (* 1) | 1.1 (C)  | 486.2  |
| 66 | 4- {6- [2- (4-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸          | 1.1 (C)  | 482.1  |
| 67 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸             | 0.9 (C)  | 466.3  |
| 68 | 4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (* 1)               | 1.0 (C)  | 452.3  |
| 69 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                | 1.0 (C)  | 450.3  |
| 70 | 4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸              | 1.0 (C)  | 482.3  |
| 71 | 4- {6- [2- (5, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸                 | 1.1 (C)  | 486.4  |
| 72 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                    | 0.9 (C)  | 434.3  |
| 73 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (* 1)                     | 0.9 (C)  | 418.3  |
| 74 | 4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-6-メチル-安息香酸   | 0.9 (C)  | 466.3  |
| 75 | 4- {6- [2- (2-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-安息香酸 (* 1)              | 1.0 (C)  | 454.2  |
| 76 | 6- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンゾフラン-3-カルボン酸             | 0.80 (A) | 444.15 |
| 77 | 6- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンゾフラン-2-カルボン酸             | 0.9 (C)  | 444.4  |

【0527】

10

20

30

40

50

【表 10】

|    |                                                                                                                                                                                                                                          |        |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 78 | 5- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンゾフラン-2-カルボン酸                                                                                                                                                          | 0.9(C) | 444.2 |
| 79 | 5- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3 (2H) -オン [互変異性型: 5- (4- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-オール] | 0.9(C) | 462.2 |
| 80 | 2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-インドール-6-カルボン酸                                                                                                                                                 | 1.1(C) | 461.3 |
| 81 | 5- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -イソオキサゾール-3-オール [互変異性型: 5- (4- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) フェニル) イソオキサゾール-3 (2H) -オン]                        | 1.0(C) | 461.3 |
| 82 | 2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-インドール-4-カルボン酸                                                                                                                                                 | 1.0(C) | 461.3 |
| 83 | 4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロプロポキシ-安息香酸                                                                                                                                                       | 1.0(C) | 494   |
| 84 | 2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                                                                                                                                               | 1.0(C) | 494.4 |
| 85 | 2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                                                                                                                                                  | 1.0(C) | 496   |
| 86 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -安息香酸 (*1)                                                                                                                                     | 0.9(C) | 482   |
| 87 | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピルスルファニル-安息香酸                                                                                                                                                       | 1.1(C) | 478.1 |
| 88 | 4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピルスルファニル-安息香酸                                                                                                                                                           | 1.1(C) | 464   |

【0528】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

|     |                                                                                                            |        |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 89  | 4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピルスルファニル-安息香酸                                    | 1.0(C) | 448.4 |
| 90  | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロピルスルファニル-安息香酸                       | 1.1(C) | 478.1 |
| 91  | 2-イソプロピルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (*1)                      | 1.1(C) | 464.2 |
| 92  | 2-イソプロピルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (*1)                             | 1.0(C) | 448.2 |
| 93  | 2-フルオロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-プロピル-安息香酸                 | 1.1(C) | 482   |
| 94  | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソブチル-安息香酸                       | 1.1(C) | 478   |
| 95  | (3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸 メチルエステル    | 1.2(C) | 500.3 |
| 96  | (E) -3- (3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -アクリル酸 | 1.2(C) | 498.2 |
| 97  | 3- (3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -プロピオン酸     | 1.1(C) | 500.3 |
| 98  | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロポキシ-安息香酸                   | 1.1(C) | 512.3 |
| 99  | 4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸 (*1)                  | 1.1(C) | 480.3 |
| 100 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸                       | 1.1(C) | 480   |
| 101 | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸                     | 1.1(C) | 512.3 |

【0529】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

|       |                                                                                                           |        |       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 1 0 2 | 4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ<br>[b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-<br>4-イル} -2-プロポキシ-安息香酸                | 1.2(C) | 516.4 |
| 1 0 3 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -<br>ピリミジン-4-イル} -6-メチル-安息香酸         | 0.9(C) | 480   |
| 1 0 4 | (4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メチル-<br>ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミ<br>ジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸       | 0.9(C) | 491.3 |
| 1 0 5 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ<br>シ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチル<br>アミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸     | 0.9(C) | 496   |
| 1 0 6 | (4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-<br>ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-<br>イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸              | 0.9(C) | 496.1 |
| 1 0 7 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジ<br>メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -<br>ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸         | 0.9(C) | 480.3 |
| 1 0 8 | (4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-<br>3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エ<br>トキシ-フェニル) -酢酸                     | 0.9(C) | 466   |
| 1 0 9 | (4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェ<br>ン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2<br>-エトキシ-フェニル) -酢酸                | 0.9(C) | 462.3 |
| 1 1 0 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジ<br>メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -<br>ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸         | 0.9(C) | 480.1 |
| 1 1 1 | (4- {6- [2- (4-クロロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ<br>[b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-<br>4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸 (* 1)     | 1.0(C) | 496.1 |
| 1 1 2 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジ<br>メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -<br>ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸         | 0.9(C) | 480.3 |
| 1 1 3 | (4- {6- [2- (7-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-<br>ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミ<br>ジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸 (* 1) | 1.0(C) | 500   |
| 1 1 4 | (4- {6- [2- (4, 7-ジクロロ-2-メチル-ベンゾ<br>[b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-<br>4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸 (* 1)     | 1.0(C) | 516.4 |
| 1 1 5 | 2-ジフルオロメトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-<br>2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチ<br>ルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸          | 1.1(C) | 488   |

【0 5 3 0】

10

20

30

40

50

【表 13】

|     |                                                                                                  |         |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|
| 116 | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-ジフルオロメトキシ-安息香酸       | 1.1 (C) | 520   |
| 117 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ) -酢酸    | 0.8 (C) | 512.1 |
| 118 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ) -酢酸 (* 1) | 0.9 (C) | 496.1 |
| 119 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (6-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ) -酢酸       | 0.9 (C) | 496.3 |
| 120 | (4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ) -酢酸                   | 0.8 (C) | 482.3 |
| 121 | (4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ) -酢酸            | 0.8 (C) | 512   |
| 122 | (4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ) -酢酸 (* 1)        | 0.8 (C) | 478.2 |
| 123 | (4- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ) -酢酸 (* 1) | 0.8 (C) | 513.2 |
| 124 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェノキシ) -酢酸 (* 1)        | 0.8 (C) | 480.3 |
| 125 | {4- [6- (2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-エチルアミノ) -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェノキシ} -酢酸                            | 0.8 (C) | 450.3 |
| 126 | r a c-2- (4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -プロピオン酸  | 0.9 (C) | 476   |
| 127 | 2-ブトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸              | 1.2 (C) | 494.3 |
| 128 | (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニルアミノ) -酢酸     | 0.8 (C) | 495.2 |
| 129 | 2-シクロブチルスルファニル-4- {6- [2- (2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                        | 1.1 (C) | 460.3 |

【0531】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

|       |                                                                                                            |          |        |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|
| 1 3 0 | 2-シクロブチルスルファニル-4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                       | 1.2 (C)  | 490.2  |
| 1 3 1 | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2- (オキセタン-3-イルスルファニル) -安息香酸               | 1.0 (C)  | 492.4  |
| 1 3 2 | 4- [6- (2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-エチルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -2-シクロブトキシ-安息香酸                                          | 1.0 (C)  | 446.3  |
| 1 3 3 | 4- {6- [2- (5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-安息香酸                          | 0.81 (A) | 508.01 |
| 1 3 4 | 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                  | 1.1 (C)  | 508.1  |
| 1 3 5 | 4- {6- [2- (4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-安息香酸                   | 1.1 (C)  | 524.4  |
| 1 3 6 | 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                     | 1.1 (C)  | 492.3  |
| 1 3 7 | 4- {6- [2- (7-クロロ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-シクロブトキシ-安息香酸 (* 1)                           | 1.1 (C)  | 478.3  |
| 1 3 8 | 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                     | 1.1 (C)  | 492    |
| 1 3 9 | 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                         | 1.0 (C)  | 492    |
| 1 4 0 | 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                            | 1.1 (C)  | 476.3  |
| 1 4 1 | 2-シクロブトキシ-4- {6- [2- (4, 5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸                     | 1.1 (C)  | 510    |
| 1 4 2 | {6- [3-エトキシ-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェニル] -ピリミジン-4-イル} - [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチル] -アミン | 1.0 (C)  | 490    |

【 0 5 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 15】

|     |                                                                                            |        |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 143 | 3-(2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェノキシ)-プロピオン酸(*1) | 0.9(C) | 510.3 |
| 144 | 2-ブトキシ-6-フルオロ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸          | 1.2(C) | 512.3 |
| 145 | N-(2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-オキサミン酸      | 1.0(C) | 509.4 |
| 146 | 2-シクロブトキシ-3-フルオロ-4-{6-[2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸   | 1.1(C) | 526.3 |
| 147 | 4-{6-[2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-シクロブトキシ-3-フルオロ-安息香酸         | 1.1(C) | 526.3 |
| 148 | 2-シクロブトキシ-6-フルオロ-4-{6-[2-(4-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸       | 1.2(C) | 510   |
| 149 | 2-シクロブトキシ-6-フルオロ-4-{6-[2-(4-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸   | 1.1(C) | 526.1 |
| 150 | 2-シクロブトキシ-4-{6-[2-(4,5-ジフルオロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-6-フルオロ-安息香酸     | 1.1(C) | 528.3 |
| 151 | 4-{6-[2-(5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-シクロブトキシ-6-フルオロ-安息香酸         | 1.1(C) | 526.1 |
| 152 | 2-シクロペンチルオキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸           | 1.2(C) | 506   |
| 153 | 4-{6-[2-(4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-シクロペンチルオキシ-安息香酸        | 1.2(C) | 538.1 |

【0533】

【表 16】

|     |                                                                                                                                                                                                                   |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 154 | 2-シクロペンチルオキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾフラン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-安息香酸                                                                                                                                       | 1.2(C) | 490.2 |
| 155 | 3-(2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オン[互変異性型:3-(2-エトキシ-4-(6-(2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール] | 1.1(C) | 506.3 |

10

20

30

40

50

実施例 156: 3-エトキシ-5-(6-(2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル)-N-スルファモイルチオフェン-2-カルボキサミド

3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフェン-2-カルボン酸 (実施例 32, 75 mg, 0.159 mmol) を DMSO/THF (2:1) (3.3 mL) 中に溶解し、CDI (38.7 mg, 0.239 mmol) を添加する。RM を 60°C に 1 h 加熱し、RT に冷却し、スルファミド (33.6 mg, 0.35 mmol) 及び DBU (0.0594 mL, 0.398 mmol) で処理する。RM を RT にて 2 h 攪拌する。2 M HCl (5 mL) を添加し、沈殿物をろ過し、次いで prep HPLC で精製して、表題の化合物を白色の固体 (29 mg, 33%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.96 min; [M+H]<sup>+</sup> = 550.11。

【0534】

実施例 157: N-(3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフェン-2-カルボニル)-メタンスルホンアミド

3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフェン-2-カルボン酸とメタンスルホンアミドを用いて、実施例 156 の合成について記載した手順に従って、表題の化合物を白色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.04 min; [M+H]<sup>+</sup> = 549.13。

【0535】

実施例 158: {6-[4-エトキシ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-ピリミジン-4-イル}-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチル]-アミン

2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン (A.1.4.1.) と 6-(4-エトキシ-5-(1H-テトラゾール-5-イル) チオフェン-2-イル) ピリミジン-4-オールを用いて、一般的手順 D に従って、表題の化合物を茶色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.96 min; [M+H]<sup>+</sup> = 496.11。

【0536】

a) 6-(4-エトキシ-5-(1H-テトラゾール-5-イル) チオフェン-2-イル) ピリミジン-4-オール

4-(4-エトキシ-5-(1H-テトラゾール-5-イル) チオフェン-2-イル)-6-メトキシピリミジン (30 mg, 0.0986 mmol) をジオキサン中の 4 M HCl (0.5 mL) で処理し、RM を 55~60°C にて一晩攪拌する。次いで、それを減圧下で濃縮し、prep. HPLC で精製して、表題の化合物を白色の固体 (12 mg, 42%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 291.04。

【0537】

b) 4-(4-エトキシ-5-(1H-テトラゾール-5-イル) チオフェン-2-イル)-6-メトキシピリミジン

3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル) チオフェン-2-カルボニトリル (72 mg, 0.276 mmol) をトルエン (2.1 mL) 中に溶解したものに、トリメチルシリルアジド (0.0544 mL, 0.413 mmol) 及びジブチルスズオキシド (6.86 mg, 0.0276 mmol) を添加する。封止したチューブ内で、RM を 110°C にて一晩攪拌する。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を MeOH 中に溶解し、2 M NaOH で pH = 10 に調整する。溶液を、標準的 catch & release プロトコル用の PE-AX カートリッジ上にロードし、表題の化合物を黄色の固体 (43 mg, 51%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 305

. 06。

【0538】

c) 3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボニトリル

3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(6940mg、22.4mmol)をDMF(130mL)中に懸濁したものに、シアヌル酸クロリド(6248mg、33.5mmol)を0℃にて少しずつ添加する。次いで、RMをRTにて45min攪拌する。それを0℃に冷却し、水で希釈する。固体を、水、次いでEtOAcで洗浄しながらろ過し、減圧下で乾燥する。ろ液をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。両固体を合わせて、表題の化合物をベージュ色の固体(5.49g、94%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.00min; [M+H]<sup>+</sup>=262.26。

10

【0539】

d) 3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸(7410mg、26.4mmol)をTHF(140mL)中に溶解したものに、CDI(4861mg、29.1mmol)を、RTにて添加する。RMを30min攪拌し、次いでNH<sub>4</sub>OH(25%溶液、61.1mL、397mmol)を添加し、RMをRTにて30min攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、残渣を2N HCl中で粉碎する。表題の化合物をろ過し、高真空下で乾燥し、黄色の固体として得る(6.94g、94%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.79min; [M+H]<sup>+</sup>=280.22。

20

【0540】

e) 3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸

メチル 3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート(7870mg、26.2mmol)をMeOH(210mL)及び2M NaOH(38.8mL、419mmol)中に懸濁したものを、RTにて一晩攪拌する。次いで、それを24.5%HCl(8N)(60mL)で酸性化し、MeOHを真空下で除き、スラリーをろ過し、表題の化合物を黄色の固体(7.41g、99%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.77min; [M+H]<sup>+</sup>=281.19。

30

【0541】

f) メチル 3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート

メチル 3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チオフェン-2-カルボキシレート(10520mg、30mmol)、4-クロロ-6-メトキシピリミジン(4645mg、31.5mmol)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(2449mg、3mmol)及びリン酸カリウム、三塩基酸一水和物(potassium phosphate tribasic monohydrate)(20719mg、90mmol)を、水(4mL)及びDMF(150mL)中に混合したものを、窒素気流下で20min脱気し、次いでRTにて1h15攪拌する。RMをceliteを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮し、残渣を水とEtOAcの間で分画する。有機層を塩水でさらに洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。FCによる精製(ヘプタン/EtOAc 1:0から0:1へ)により、表題の化合物を黄色の固体(7.87g、89%)として得る。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.93min; [M+H]<sup>+</sup>=295.18。

40

【0542】

f) メチル 3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-

50

ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-2-カルボキシレート

表題の化合物を、メチル 3-エトキシチオフェン-2-カルボキシレートを用いて、C. 1. 1. の合成に従って製造し、白色の固体；として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.63 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 313.13$ 。

【0543】

実施例159: 3-(3-エトキシ-5-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チオフェン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オン[互変異性型: 3-(3-エトキシ-5-(6-(2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)チオフェン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール] (\*1)

2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-アミン(A. 1. 4. 1.)と3-(3-エトキシ-5-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オールを用いて、一般的手順Dに従って、表題の化合物を明茶色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 1.03 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 512.12$ 。

【0544】

a) 3-(3-エトキシ-5-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール

3-(3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール(5180mg、12.1mmol)をHCl(ジオキサン中4M、100mL)中に懸濁したものを、100℃にて一晩攪拌し、RTに冷却し、溶媒の一部を除く。固体残渣を水で洗浄しながらろ過し、高真空下で乾燥して、表題の化合物を明黄色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.66 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 307.01$ 。

【0545】

b) 3-(3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール

3-エトキシ-N'-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(6930mg、22.6mmol)とDBU(8.62mL、56.5mmol)をジオキサン/DMSO(3:2、220mL)中に混合したものに、CDI(5498mg、33.9mmol)を添加する。RMを100℃にて30min攪拌し、次いでRTに冷却する。溶媒の蒸発及び2N HCl中での粉碎により、表題の化合物を黄色の固体(7.15g、99%)として得る。LC-MS A:  $t_R = 0.89 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 321.14$ 。

【0546】

c) 3-エトキシ-N'-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド

3-エトキシ-5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チオフェン-2-カルボニトリル(実施例158-c、6860mg、24.7mmol)、TEA(10.3mL、74mmol)及びヒドロキシアミン塩酸塩(2.59mL、61.7mmol)をEtOH(220mL)中に懸濁したものを、3h還流し、次いでRTに冷却し、水(30mL)で処理する。黄色の固体をろ過し、減圧下で乾燥する。ろ液を濃縮し、固体を水中で粉碎し、ろ過し、最初の収量と合わせる。表題の化合物を黄色の固体(6.93g、95%)として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.62 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 295.23$ 。

【0547】

実施例160: 4-エトキシ-2-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チアゾール-5-カルボン酸

エチル 4-エトキシ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-

カルボキシレート (59 mg、0.2 mmol) を DMF (2 mL) 中に溶解したものに、TEA (0.14 mL、1.0 mmol) 及び PyBop (156 mg、0.3 mmol) を添加する。完全に溶解するまで RM を RT にて数分間攪拌し、2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン (A. 1. 4. 1.) (56 mg、0.25 mmol) を添加する。MW 装置内で RM を 100 °C にて 30 min 加熱する。10% NaOH (0.721 mL、2 mmol) を添加し、RM を 70 °C にて一晩攪拌する。prep. LC-MS で精製して、表題の化合物を黄色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.01 min; [M+H]<sup>+</sup> = 473.11。

【0548】

a) エチル 4-エトキシ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

10

エチル 4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例 159-a の合成について記載した手順に従って、表題の化合物を黄色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 296.15。

【0549】

b) エチル 4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレート (1730 mg、6.15 mmol) を DMF (40 mL) 中に溶解したものに、RT にて、アルゴン下、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2168 mg、15.4 mmol) を添加し、RM を 60 °C にて加熱する。ヨードエタン (0.749 mL、9.23 mmol) を添加し、RM を 75 °C にて一晩攪拌する。次いで、それを RT に冷却し、水 (75 mL) を添加する。水層を DCM で抽出し、有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗製の表題化合物をオレンジ色の固体 (1.75 g、76%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.04 min; [M+H]<sup>+</sup> = 310.24。

20

【0550】

c) エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

6-メトキシピリミジン-4-カルボチオアミド (1000 mg、5.85 mmol) をトルエン (40 mL) 中に溶解したものに、ピリジン (1.9 mL、23.4 mmol) を RT にて、次いでブロモマロン酸ジエチル (1.52 mL、8.19 mmol) を添加する。RM を還流しながら一晩攪拌し、次いで RT に冷却し、2N HCl で処理する。生成物をろ過する。ろ液の層を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を合わせたものを MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固する。残渣を最初の収量と合わせ、表題の化合物を茶色の固体 (1.73 g、99%) として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.89 min; [M+H]<sup>+</sup> = 282.18。

30

【0551】

実施例 161: 4-エチル-2-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チアゾール-5-カルボン酸

40

2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エタン-1-アミン (A. 1. 4. 1.) とエチル 4-エチル-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例 160 の合成について記載した手順に従い、表題の化合物を黄色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.01 min; [M+H]<sup>+</sup> = 457.02。

【0552】

b) エチル 4-エチル-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

エチル 4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル) チアゾール-5-カル

50

ボキシレートを用いて、実施例 159-a の合成について記載した手順に従って、表題の化合物をベージュ色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.73 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 266.26$ 。

【0553】

b) エチル 4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

メチル 2-クロロ-3-オキソ吉草酸 (0.96 mL、6.5 mmol) を EtOH (30 mL) 中に溶解したものに、6-メトキシピリミジン-4-カルボチオアミド (1000 mg、5.91 mmol) を添加し、混合物を一晩還流する。メチル 2-クロロ-3-オキソ吉草酸 (1.31 mL、8.86 mmol) を添加し、RM をさらに 24 h 還流し、次いで RT に冷却し、水 (15 mL) で処理し、0°C に冷却する。沈殿物をろ過し、MeOH でリンスし、高真空下で乾燥して、表題の化合物をピンク色がかった固体 (485 mg、28%) として得る。LC-MS B:  $t_R = 1.07 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 294.20$ 。

【0554】

実施例 162: 3-(4-エトキシ-2-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オン [互変異性型: 3-(4-エトキシ-2-(6-(2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール] (\*1)

2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エタン-1-アミン (A.1.4.1.) と 3-(4-エトキシ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オールを用いて、一般的手順 D に従って、表題の化合物を黄色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 1.14 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 513.02$ 。

【0555】

a) 3-(4-エトキシ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール

3-(4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オールを用いて、実施例 159-a の合成について記載した手順に従って、表題の化合物を黄色がかった固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.68 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 308.17$ 。

【0556】

b) 3-(4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール

4-エトキシ-N'-ヒドロキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシイミドアミドを用いて、実施例 159-b の合成について記載した手順に従って、表題の化合物をベージュ色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.94 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 321.93$ 。

【0557】

c) 4-エトキシ-N'-ヒドロキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシイミドアミド

4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボニトリルを用いて、実施例 159-c の合成について記載した手順に従って、表題の化合物を深黄色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.67 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 296.17$ 。

【0558】

d) 4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボニトリル

NH<sub>4</sub>OH (25%、4.05 mL、26.3 mmol) と I<sub>2</sub> (1824 mg、7.19 mmol) を、0℃にて、4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルバルデヒド (465 mg、1.75 mmol) を THF (15 mL) 中に溶解したものに添加し、RMをRTにて3 h 攪拌する。次いで、それを10 mLの40% NaHSO<sub>3</sub> (15 mL) 中に注ぎ、EtOAcで抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮して、表題の化合物をオレンジ色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.02 min; [M+H]<sup>+</sup> = 263.25。

【0559】

e) 4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルバルデヒド

エチル 4-エトキシ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート (実施例 147-b、706 mg、2.64 mmol) を THF (20 mL) 中に混合したものを、-78℃に冷却し、DiBAL-H (THF中1M、5.28 mL、5.28 mmol) を滴下する。混合物をRTにて一晩攪拌する。混合物を、水 (200 μL)、次いで10% NaOH (400 μL)、最後に水 (600 μL) を滴下することにより、0℃にてクエンチする。アルミニウム沈殿物をCeliteのパッド上でろ過し、EtOAcでリンスする。ろ液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をDCM (20 mL) 中に溶解し、MnO<sub>2</sub> (2701 mg、26.4 mmol) を添加する。混合物をRTにて5 h 攪拌し、次いでCeliteのパッド上でろ過し、EtOAcでリンスする。ろ液を減圧下で濃縮して、表題の化合物を明オレンジ色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.97 min; [M+H]<sup>+</sup> = 266.25。

【0560】

実施例 163: 3-(4-エチル-2-{6-[2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5(4H)-オン [互変異性型: 3-(4-エチル-2-(6-(2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール]

3-(4-エチル-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オールと2-(5-フルオロ-2,7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル)エタン-1-アミン (A.1.4.1.) を用いて、一般的手順Dに従い、表題の化合物を黄色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.09 min; [M+H]<sup>+</sup> = 497.00。

【0561】

a) 3-(4-エチル-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール

3-(4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オールを用いて、実施例 159-aの合成について記載した手順に従って、表題の化合物を灰色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 292.17。

【0562】

b) 3-(4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール

4-エチル-N'-ヒドロキシ-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシイミドアミドを用いて、実施例 159-bの合成について記載した手順に従って、表題の化合物を明オレンジ色の固体として得る。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.92 min; [M+H]<sup>+</sup> = 320.21。

【0563】

c) 4-エチル-N'-ヒドロキシ-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシイミドアミド

4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボニトリルを用いて、実施例159-cの合成について記載した手順に従って、表題の化合物を明黄色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.66 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 294.21$ 。

【0564】

d) 4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボニトリル

2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)-4-エチルチアゾール-5-カルボキサミドを用いて、実施例158-cの合成について記載した手順に従って、表題の化合物をベージュ色の固体として得る。LC-MS A:  $t_R = 1.04 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 261.29$ 。

10

【0565】

e) 2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)-4-エチルチアゾール-5-カルボキサミド

2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例158-dの合成について記載した手順に従って、表題の化合物をオレンジ色の固体として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.79 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 279.25$ 。

【0566】

f) 2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸

20

エチル 4-エチル-2-(6-エトキシピリミジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート(実施例161-b、 $1000 \text{ mg}$ 、 $3.09 \text{ mmol}$ )をTHF/MeOH 1:1( $15 \text{ mL}$ )中に溶解した氷冷溶液を、10%NaOH( $5.58 \text{ mL}$ 、 $15.5 \text{ mmol}$ )で処理し、RTにて20h攪拌する。溶媒を減圧下で除き、水相をEt<sub>2</sub>Oで1回抽出する。次いで、水相を、2N HClで酸性化し、EtOAcで抽出する(3x)。有機抽出物を合わせたものをMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題の化合物を緑色がかった固体( $522 \text{ mg}$ 、64%)として得る。LC-MS B:  $t_R = 0.88 \text{ min}$ ;  $[M+H]^+ = 280.24$ 。

【0567】

30

上記の手順A、B又はCの1つをハロゲン化ピリミジン誘導体A.1.1.~A.1.15.に適用して、ボロン酸誘導体又はボロン酸誘導体C.1.1.~C.1.54とカップリングすることにより、下記の表5に記載する実施例164~205の化合物を製造する。

【0568】

40

50

【表 17】

表 5 : 実施例 164 ~ 205

| E x . | 化合物                                                                                                              | tr[min]<br>(LC-MS C) | MS データ<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 164   | (4- {6- [2- (2-シアノ-7-メトキシ-ベンゾ<br>[b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミ<br>ジン-4-イル} -2-エトキシ-フェニル) -酢酸                     | 0.854                | 489.3                               |
| 165   | (4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシ-6-フル<br>オロ-フェニル) -酢酸   | 1.047                | 509.3                               |
| 166   | 4- {6- [2- (2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオ<br>フェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-<br>イル} -2-イソブチルスルファニル-安息香酸                      | 1.202                | 492.3                               |
| 167   | 4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-安息香酸<br>(* 1)           | 1.076                | 473                                 |
| 168   | (4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-フェニ<br>ル) -酢酸 (* 1)    | 0.858                | 475                                 |
| 169   | (4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロポキシ-フェニ<br>ル) -酢酸 (* 1)   | 0.965                | 503.3                               |
| 170   | (4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-フェニ<br>ル) -酢酸 (* 1)    | 0.951                | 487.3                               |
| 171   | (4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロポキシ-フ<br>ェニル) -酢酸 (* 1) | 0.945                | 503.2                               |
| 172   | 4- {6- [2- (2-シアノ-5-フルオロ-7-メ<br>チル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミ<br>ノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソプロポキシ-安<br>息香酸 (* 1)       | 1.09                 | 489.1                               |

【0569】

10

20

30

40

50

【表 18】

|     |                                                                                                                                                                                                                                       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 173 | 4- {6- [2- (2-シアノーベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチルスルファニル-安息香酸 (*1)                                                                                                                                                    | 0.916 | 445   |
| 174 | (4- {6- [2- (2-シアノーベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシフェニル) -酢酸 (*1)                                                                                                                                                    | 0.771 | 443.1 |
| 175 | (4- {6- [2- (2-シアノーベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシフェニル) -酢酸 (*1)                                                                                                                                                    | 0.82  | 457.1 |
| 176 | 3- (4- {6- [2- (2-シアノー-5-フルオロ-7-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-エトキシフェノキシ) -プロピオン酸 (*1)                                                                                                                               | 0.863 | 519.2 |
| 177 | 3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5 (4H) -オン [互変異性型: 3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オール] | 1.023 | 462.3 |
| 178 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンズアミド                                                                                                                                                         | 0.84  | 421.4 |
| 179 | 2-エチルスルファニル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (*1)                                                                                                                                          | 1.1   | 482.3 |
| 180 | 3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -4-ヒドロキシシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン                                                                                                                          | 0.849 | 474.1 |
| 181 | 2-エチル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 メチルエステル                                                                                                                                             | 1.202 | 464.3 |
| 182 | (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-イソブチルフェニル) -酢酸 (*1)                                                                                                                                         | 1.014 | 492.2 |

【0570】

10

20

30

40

50

【表 19】

|     |                                                                                                |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 183 | [2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチル]-[6-(1H-インドール-5-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン               | 0.858 | 417   |
| 184 | 4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-イソブトキシ-安息香酸 (* 1)          | 1.168 | 494   |
| 185 | (2-エチル-4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-酢酸 (* 1)        | 0.911 | 464.3 |
| 186 | (4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-プロピル-フェニル)-酢酸 (* 1)       | 0.965 | 478.3 |
| 187 | (4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-酢酸 (* 1) | 1.134 | 520.3 |
| 188 | N-(4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-ホルムアミド              | 0.82  | 421.3 |
| 189 | (2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-オキソ-酢酸         | 0.984 | 494.1 |
| 190 | (4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-プロポキシ-フェニル)-酢酸 (* 1)      | 0.974 | 494.1 |
| 191 | N-(2-エトキシ-4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-ホルムアミド       | 0.922 | 465.3 |
| 192 | (4-{6-[2-(5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-2-イソプロポキシ-フェニル)-酢酸 (* 1)    | 0.959 | 494.1 |

【0571】

10

20

30

40

50

【表 20】

|     |                                                                                                                                                                                                                               |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 193 | 2-エチル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (* 1)                                                                                                                                      | 1.018 | 450.3 |
| 194 | (2-エチル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチル-フェニル) -酢酸 (* 1)                                                                                                                          | 0.926 | 478.3 |
| 195 | 2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (* 1)                                                                                                                                 | 1.046 | 478.2 |
| 196 | (2-シクロプロポキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸 (* 1)                                                                                                                           | 0.95  | 492.3 |
| 197 | (3-エチル-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸 (* 1)                                                                                                                          | 1.067 | 470.3 |
| 198 | (2-クロロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -6-メチル-フェニル) -酢酸 (* 1)                                                                                                                          | 1.018 | 484   |
| 199 | 3-エトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-ピロール-2-カルボン酸 (* 1)                                                                                                                          | 0.994 | 455.3 |
| 200 | 1-エチル-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-ピロール-2-カルボン酸 (* 1)                                                                                                                           | 0.824 | 439.3 |
| 201 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1-プロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (* 1)                                                                                                                          | 0.868 | 453.3 |
| 202 | 5- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -イソオキサゾール-3-オール [互変異性型: 5- (2-エトキシ-4- (6- (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) フェニル) イソオキサゾール-3 (2H) -オン] | 1.098 | 505.3 |

【0572】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

|     |                                                                                                                                                                                                                              |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 203 | 5- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシフェニル) -イソキサゾール-3-オール [互変異性型: 5- (4- (6- ( (2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -2-メトキシフェニル) イソキサゾール-3 (2H) -オン] | 1.028 | 491.3 |
| 204 | (E) -3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -アクリル酸 (*1)                                                                                                                           | 0.945 | 448   |
| 205 | 5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (*1)                                                                                                                           | 0.815 | 425   |

実施例 206: 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-ベンズアミド

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-安息香酸 (実施例 45、0.08 mmol)、塩化アンモニウム (5.7 mg、0.096 mmol)、DIP EA (0.0438 mL、0.256 mmol) を DMF (0.6 mL) 中に溶解したものに、HATU (31.9 mg、0.084 mmol) を DMF (0.2 mL) 中に溶解したものを添加する。RM を RT にて 3 日間攪拌し、次いで、prep LC-MS で直接精製して、表題の化合物を白色の固体 (15 mg、40%) として得る。LC-MS C: t<sub>R</sub> = 0.926 min; [M+H]<sup>+</sup> = 463.3。

【0573】

4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-安息香酸 (実施例 45) 及び対応する市販のアミンを用いて、実施例 206 について記載した手順に従って、下記の実施例を合成する:

【0574】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 6

| Ex. | 化合物                                                                                                            | t <sub>R</sub> [min]<br>(LC-MS<br>C) | MSデータ<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 207 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -2-プロピル-ベンズアミド | 0.974                                | 535                                |
| 208 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N- (2-メトキシ-エチル) -2-プロピル-ベンズアミド         | 1.003                                | 521.2                              |
| 209 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N- (2-ヒドロキシ-エチル) -2-プロピル-ベンズアミド        | 0.897                                | 507.3                              |
| 210 | 4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N-メチル-2-プロピル-ベンズアミド                    | 0.965                                | 477.2                              |

2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -安息香酸 (実施例 5 6) 及び対応する市販のアミンを用いて、実施例 206 について記載した手順に従って、下記の実施例を合成する：

【0575】

【表 2 3】

表 7

| Ex. | 化合物                                                                                                     | t <sub>R</sub> [min]<br>(LC-MS C) | MSデータ<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 211 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N- (2-ヒドロキシ-エチル) -ベンズアミド | 0.922                             | 509.1                              |
| 212 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -N-メチル-ベンズアミド             | 1.003                             | 479.3                              |
| 213 | 2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンズアミド                   | 0.951                             | 465.3                              |

上記の一般的手順 A、B 又は C の 1 つをハロゲン化ピリミジン誘導体 A . 1 . 1 . ~ A . 1 . 1 5 . に適用することにより、市販のボロン酸誘導体又はボロン酸誘導体 C . 1 . 1 . ~ C . 1 . X X とカップリングして、下記の実施例を合成する：

【0576】

【表 24】

| E x . | 化合物                                                                                                         | t <sub>R</sub> [min]<br>(LC-MS 法) | MS データ<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 214   | 2- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ピラゾール-1-イル) -2-メチル-プロピオン酸 (*1)  | 0.824 (C)                         | 454.3                               |
| 215   | 1- (2-エトキシ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -シクロプロパンカルボン酸 (*1) | 0.97 (C)                          | 506.2                               |
| 216   | (2-エトキシ-3-フルオロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸 (*1)       | 0.985 (C)                         | 498.3                               |
| 217   | (2-エトキシ-5-フルオロ-4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -フェニル) -酢酸 (*1)       | 1.01 (C)                          | 498.3                               |
| 218   | 1- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-プロピル-フェニル) -シクロプロパンカルボン酸 (*1) | 1.015 (C)                         | 504.1                               |
| 219   | (5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -3-プロピル-チオフェン-2-イル) -酢酸 (*1)        | 1.126 (C)                         | 484.3                               |
| 220   | (3-ジフルオロメトキシ-5- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -チオフェン-2-イル) -酢酸 (*1)   | 1.187 (C)                         | 508.2                               |
| 221   | 2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1H-インドール-7-カルボン酸 (*1)               | 1.197 (C)                         | 461.3                               |

【0577】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

|       |                                                                                                        |            |         |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|
| 2 2 2 | 2- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸 (* 1)    | 1. 262 (C) | 478. 2  |
| 2 2 3 | 3- (4- {6- [2- (5-フルオロ-2, 7-ジメチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -2-メトキシ-フェニル) -プロピオン酸 (* 1) | 0. 62 (B)  | 480. 24 |

10

## II. 生物学的アッセイ

本発明の化合物を、血管新生アッセイ又は腫瘍成長阻害アッセイ等の当該技術分野において周知の従来のアッセイ法を用いて、それらの一般的薬物動態及び薬理学的特性について、又は、例えば、(ラット又は犬等の) 異なる種におけるそれらのバイオアベイラビリティに関して；又は、当該技術分野において周知の従来のアッセイ法を用いて、薬物安全性及び／又は毒物学的特性に関するそれらの特性、例えば、チトクローム P 4 5 0 酵素阻害及び時間依存的阻害、プレグナン X (pregnane X) レセプター (PXR) 活性化、グルタチオン結合又は光毒性挙動についてさらに特徴づけてもよい。

【0578】

20

### 腫瘍成長阻害アッセイ

#### EMT-6 マウス腫瘍モデル

ATCC (American Type culture collection, Manassas, Virginia, USA) から得た過形成性乳腺腺房結節 (hyperplastic mammary alveolar nodule) の移植 (Volencé FJら、J Surg Oncol. 1980、13 (1) : 39-44) の後、BALB/c CRGL マウスに発生した可移植性マウス乳癌 (a transplantable murine mammary carcinoma) から EMT-6 細胞株を樹立する。

【0579】

30

EMT-6 腫瘍細胞を、2 mM の L-グルタミンを含み、10 % のウシ胎児血清を添加した RPMI 1640 中で、加湿雰囲気 (5 % CO<sub>2</sub>、95 % 空気) 下で、37 °C にて、単層として増殖させる。実験で使用するために、腫瘍細胞をトリプシンを用いて培養フラスコから剥離させる。細胞を血球計算盤内でカウントし、それらのバイアビリティをトリパンブルー排除 (exclusion) で評価する。

【0580】

200 µL の RPMI 1640 中の  $1 \times 10^6$  個の EMT-6 細胞を右側腹部に皮下注射するか、又は、50 µL の RPMI 1640 中の  $2.5 \times 10^5$  個の EMT-6 細胞を乳腺脂肪体組織 (mammary fat pad tissue) に注射することにより、雌性 BALB/c マウスに腫瘍を誘発させる。後者の注射に対しては、雌性 BALB/c マウスをイソフルランで麻酔し、外側胸部上の皮膚に 5 mm の切開を形成して、乳腺脂肪体組織を露出させる。腫瘍細胞を注射した後、胸部表面を 95 % エタノールで湿らせた綿棒で穏やかに拭いて、注射部位から漏出しえる腫瘍細胞を殺す。マウスの皮膚を 4-0 crinerc 縫合により閉じる。

40

【0581】

動物の挙動及び生存を毎日、そして体重及び腫瘍の成長を週 2 回モニターする。腫瘍サイズをカリパスで測定し、腫瘍体積を下記の式に従って計算する：腫瘍体積 = (幅<sup>2</sup> × 長さ) / 2。

【0582】

腫瘍が (実験に応じて) 60 から 100 mm<sup>3</sup> の間に達した時に、EP2 及び／又は E

50

P 4 アнтаゴニストによる処理を開始し、少なくとも3週間の間、化合物を毎日与える。  
試験終了時に腫瘍重量を測定する。

【0583】

生物学的イン ヴィトロアッセイ

EP 2 及び EP 4 レセプターに対する式 (I) の化合物のアンタゴニスト活性を下記の実験方法に従って測定する。

【0584】

アッセイでは、Discover X の PathHunter™ HEK 293 PTGER 2 及び PTGER 4 b-アレスチン細胞株を用いる。アッセイ系は Enzyme Fragment Complementation Technology に基づくものである。b-ガラクトシダーゼ酵素の2つの相補的フラグメントを安定にトランスフェクトした細胞内で発現させる。b-gal の大きな方 (Enzyme Acceptor から EA と呼ばれる) を b-アレスチン 2 の C-末端と融合させる。ProLink™ タグと呼ばれる小さい方のフラグメントを PTGER 2 (EP 2) 又は PTRGER 4 (EP 4) に C-末端にて融合させる。活性化により b-アレスチンが動員され、それにより ProLink と EA が相互作用して b-gal の2つのフラグメントが互いに補完され、基質を加水分解し、化学発光シグナルを生成することができる機能性酵素が形成される。

【0585】

hEP 2 b-アレスチンアッセイ:

HEK 293 PTGER 2 b-アレスチン細胞 (Discover X 93-021-4C1) を細胞解離バッファー (a cell dissociation buffer) (Invitrogen, 13151-014) を用いて培養皿から剥がし、生育培地 (GM: DMEM+Glutamax-I (Invitrogen 32430) / 10% FCS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン) 中に集める。384 ウェルプレート (白色、白色底、Greiner 781080) の1ウェル当たり、5000 個の細胞を1ウェル当たり 20 µl の GM 中に播種する。プレートを 37℃、5% CO<sub>2</sub> にて 24 時間インキュベートする。

【0586】

試験化合物の保存溶液を DMSO 中 10 mM の濃度で調製し、DMSO で阻害用量応答曲線に必要な濃度 (試験濃度範囲 10 µM - 2 nM 又は 1 µM - 0.2 nM) に段階希釈する。

【0587】

PGE 2 (Cayman 14010、保存溶液: DMSO 中 10 mM) を、EC 80 に相当する 5 µM の最終濃度でアゴニストとして使用する。

【0588】

5 マイクロリットルの希釈した化合物をアッセイプレートに移す。プレートを 37℃ にて 15 分プレインキュベートする。次いで、5 マイクロリットルの PGE 2 (最終濃度、5 µM) をアッセイプレートに移す。プレートを 37℃ にて 120 分インキュベートする。

【0589】

PathHunter Glo Detection Kit の構成物を融解し、取り扱い説明書に従って混合する: 1 部の Galacton Star Substrate を、それぞれ 5 部の Emerald IITM Solution 及び 19 部の PathHunter Cell Assay Buffer と混合する。12 µl の試薬をアッセイプレートに移し、暗所にて室温で 1 時間インキュベートする。蛍光カウントを取り扱い説明書に従って BMG Fluostar Optima リーダー上で読みとる。

【0590】

各化合物濃度について、DMSO 対照値と比較した活性の百分率を平均 ± STDEV (各濃度について 2 回測定を行う) として計算する。

【0591】

IC<sub>50</sub> 値及び曲線を、Dose-Response One Site モデル 203 を

10

20

30

40

50

用いて、X L f i t ソフトウェア ( I D B S ) で作成する。化合物について複数回測定を行った場合は、平均値を記載する。

【 0 5 9 2 】

h E P 4 b - アレスチンアッセイ :

H E K 2 9 3 P T G E R 4 b - アレスチン細胞 ( D i s c o v e r X 9 3 - 0 3 0 - 4 C 1 ) を細胞解離バッファー ( I n v i t r o g e n 、 1 3 1 5 1 - 0 1 4 ) を用いて培養皿から剥がし、生育培地 ( G M : D M E M + G l u t a m a x - I ( I n v i t r o g e n 3 2 4 3 0 ) / 1 0 % F C S 、 1 % ペニシリン / ストレプトマイシン ) 中に集める。3 8 4 ウェルプレート ( 白色、白色底、G r e i n e r 7 8 1 0 8 0 ) の 1 ウェル当たり、5 0 0 0 個の細胞を 1 ウェル当たり 2 0  $\mu$  l の G M 中に播種する。プレートを 3 7  $^{\circ}$  C 、 5 % C O <sub>2</sub> にて 2 4 時間インキュベートする。

10

【 0 5 9 3 】

試験化合物の保存溶液を D M S O 中 1 0 m M の濃度で調製し、D M S O で阻害用量応答曲線に必要な濃度 ( 試験濃度範囲 1 0  $\mu$  M - 2 n M 又は 1  $\mu$  M - 0 . 2 n M ) に段階希釈する。

【 0 5 9 4 】

P G E 2 ( C a y m a n 1 4 0 1 0 、保存溶液 : D M S O 中 1 0 0  $\mu$  M ) を、E C 8 0 に相当する 2 0 n M の最終濃度でアゴニストとして使用する。

【 0 5 9 5 】

5 マイクロリットルの希釈した化合物をアッセイプレートに移す。プレートを 3 7  $^{\circ}$  C にて 1 5 分プレインキュベートする。次いで、5 マイクロリットルの P G E 2 ( 最終濃度、2 0 n M ) をアッセイプレートに移す。プレートを 3 7  $^{\circ}$  C にて 1 2 0 分インキュベートする。

20

【 0 5 9 6 】

P a t h H u n t e r G l o D e t e c t i o n K i t の構成物を融解し、取り扱い説明書に従って混合する : 1 部の G a l a c t o n S t a r S u b s t r a t e を、それぞれ 5 部の E m e r a l d I I T M S o l u t i o n 及び 1 9 部の P a t h H u n t e r C e l l A s s a y B u f f e r と混合する。1 2  $\mu$  l の試薬をアッセイプレートに移し、暗所にて室温で 1 時間インキュベートする。蛍光カウントを取り扱い説明書に従って B M G F l u o s t a r O p t i m a リーダー上で読みとる。

【 0 5 9 7 】

各化合物濃度について、D M S O 対照値と比較した活性の百分率を平均  $\pm$  S T D E V ( 各濃度について 2 回測定を行う ) として計算する。

30

【 0 5 9 8 】

I C 5 0 値及び曲線を、D o s e - R e s p o n s e O n e S i t e モデル 2 0 3 を用いて、X L f i t ソフトウェア ( I D B S ) で作成する。化合物について複数回測定を行った場合は、平均値を記載する。

【 0 5 9 9 】

E P 2 及び E P 4 レセプターに対する式 ( I ) の化合物のアンタゴニスト活性はまた、下記の実験方法によっても測定する。

【 0 6 0 0 】

E P 4 又は E P 2 を内因的に発現するヒト腫瘍細胞株を使用し、P G E 2 刺激による細胞内の c A M P の蓄積をモニターする。S F 2 9 5 神経膠芽腫細胞は、高いレベルの内因性 E P 2 を発現し、E P 4 を発現しない。一方、B T 5 4 9 乳癌細胞は、高いレベルの内因性 E P 4 を発現し、非常に低いレベルの E P 2 を発現する。

40

【 0 6 0 1 】

c A M P の検出方法として、H T R F ( 均一性時間分解蛍光法 ( h o m o g e n e o u s t i m e r e s o l v e d f l u o r e s c e n c e ) ) C i s b i o キット ( H T R F c A M P d y n a m i c 2 k i t 2 0 ' 0 0 0 t e s t s C i s b i o C a t . # 6 2 A M 4 P E C ) を使用したが、これは C r y p t a t e - 標識抗 c A M P 抗体及び d 2 標識 c A M P を用いた競合免疫測定法に基づくものである。細胞によ

50

り生成された天然 (Native) cAMP 又は非標識 cAMP (標準曲線用) は、外部添加 d2 標識 cAMP (受容体 (acceptor)) と競合的にモノクロナル抗 cAMP-Eu3+ Cryptate (供与体 (donor)) に結合する。FRET シグナル (蛍光共鳴エネルギー転移 (Fluorescence Resonance Energy Transfer)) は、標識抗 cAMP 抗体が d2 標識 cAMP に結合する場合のみに得られ、従って、特異的シグナル (すなわち、エネルギー転移) は標準又は試料中の cAMP 濃度と反比例する。

【0602】

hEP2 cAMP アッセイ:

SF295 細胞 (NCI/No. 0503170) を細胞解離バッファー (Invitrogen、13151-014) を用いて培養皿から剥がし、生育培地 (GM: RPMI 1640 (Invitrogen 21875) / 10% FCS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン) 中に集める。細胞を計測し、洗浄し、アッセイバッファー (AB; HBSS、20mM HEPES、0.2% BSA; 2mM IBMX) 中に再懸濁する。小容量 384 ウェルプレート (黒色、平底、Greiner 784076) の 1 ウェル当たり、5  $\mu$ l の AB 中の 4,000 個の細胞を播種する。

【0603】

試験化合物の保存溶液を DMSO 中 10mM の濃度で調製し、DMSO で阻害用量応答曲線に必要な濃度 (試験濃度範囲 30  $\mu$ M - 0.4 nM; 30  $\mu$ M - 0.015 nM 又は 1  $\mu$ M - 0.01 nM) に段階希釈する。

【0604】

PGE2 (Cayman 14010、保存溶液: DMSO 中 75  $\mu$ M) を、EC80 に相当する 75 nM の最終濃度でアゴニストとして使用する。

【0605】

2.5 マイクロリットルの希釈した化合物をアッセイプレートに移す。プレートを室温で 45 分プレインキュベートする。次いで、2.5 マイクロリットルの PGE2 (最終濃度、75 nM) をアッセイプレートに移す。プレートを室温で 30 分インキュベートする。供与体 (抗-cAMP クリプテート) 及び受容体 (cAMP-d2) を 5  $\mu$ l ずつ添加し、プレートを暗所にて室温でさらに 1 時間インキュベートし、次いで、BMG LABTECH PHERAstar リーダーを用いて読みとる (励起: 337 nm、放射: 620 及び 665 nm)。

【0606】

得られた Delta F (蛍光) 値 (665 nm / 620 nm) を、キット中の cAMP キャリブレーションの測定を用いて % cAMP 値に変換する。各化合物濃度について、DMSO 対照値と比較した cAMP の百分率を平均  $\pm$  STDEV (各濃度について 2 回測定を行う) として計算する。

【0607】

IC50 値及び曲線を、Dose-Response One Site モデル 203 を用いて、XLfit ソフトウェア (IDBS) で作成する。化合物について複数回測定を行った場合は、平均値を記載する。

【0608】

hEP4 cAMP アッセイ:

BT549 細胞 (NCI/No. 0507282) を細胞解離バッファー (Invitrogen、13151-014) を用いて培養皿から剥がし、生育培地 (GM: RPMI 1640 (Invitrogen 21875) / 10% FCS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン) 中に集める。細胞を計測し、洗浄し、アッセイバッファー (AB; HBSS、20mM HEPES、0.2% BSA; 2mM IBMX) 中に再懸濁する。小容量 384 ウェルプレート (黒色、平底、Greiner 784076) の 1 ウェル当たり、5  $\mu$ l の AB 中の 4,000 個の細胞を播種する。

【0609】

10

20

30

40

50

試験化合物の保存溶液をDMSO中10mMの濃度で調製し、DMSOで阻害用量応答曲線に必要な濃度（試験濃度範囲30μM－0.4nM；30μM－0.015nM又は1μM－0.01nM）に段階希釈する。

【0610】

PGE2（Cayman 14010、保存溶液：DMSO中6μM）を、EC80に相当する6nMの最終濃度でアゴニストとして使用する。

【0611】

2.5マイクロリットルの希釈した化合物をアッセイプレートに移す。プレートを室温で45分プレインキュベートする。次いで、2.5マイクロリットルのPGE2（最終濃度、6nM）をアッセイプレートに移す。プレートを室温で30分インキュベートする。供与体（抗-cAMPクリプテート）及び受容体（cAMP-d2）を5μlずつ添加し、プレートを暗所にて室温でさらに1時間インキュベートし、次いで、BMG LABTECH PHERAstarリーダーを用いて読みとる（励起：337nm、放射：620及び665nm）。

【0612】

得られたDelta F（蛍光）値（665nm／620nm）を、キット中のcAMPキャリブレーションの測定を用いて% cAMP値に変換する。各化合物濃度について、DMSO対照値と比較したcAMPの百分率を平均±STDEV（各濃度について2回測定を行う）として計算する。

【0613】

IC50値及び曲線を、Dose-Response One Site モデル203を用いて、XLfitソフトウェア（IDBS）で作成する。化合物について複数回測定を行った場合は、平均値を記載する。

【0614】

例示化合物の（ベーターアレスチンで測定した\*を付した化合物を除いて、cAMPアッセイにおける）アンタゴニスト活性を表8に示す：

【0615】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 8

| Ex. | hEP2<br>b-arr<br>IC <sub>50</sub> | hEP4<br>b-arr<br>IC <sub>50</sub> | hEP2<br>cAMP<br>IC <sub>50</sub> | hEP4<br>cAMP<br>IC <sub>50</sub> | Ex. | hEP2<br>b-arr<br>IC <sub>50</sub> | hEP4<br>b-arr<br>IC <sub>50</sub> | hEP2<br>cAMP<br>IC <sub>50</sub> | hEP4<br>cAMP<br>IC <sub>50</sub> |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1   | 59                                | 142                               |                                  | 22                               | 113 |                                   | 209                               | 284                              | 765                              |
| 2   | 25                                | 189                               | 23                               | 117                              | 114 |                                   | 246                               | 477                              | 781                              |
| 3   | 18                                | 202                               | 18                               | 222                              | 115 | 16                                | 208                               | 8                                | 60                               |
| 4   | 11                                | 262                               | 33                               | 394                              | 116 | 30                                | 297                               | 35                               | 223                              |
| 5   | 106                               | 247                               | 177                              | 479                              | 117 | 20                                | 23                                | 101                              | 54                               |
| 6   | 5                                 | 673                               | 4                                | 549                              | 118 | 16                                | 29                                | 112                              | 87                               |
| 7   | 283                               | 577                               | 198                              | 624                              | 119 | 21                                | 143                               | 119                              | 110                              |
| 8   | 16                                | 1170                              | 8                                | 369                              | 120 | 29                                | 290                               | 59                               | 123                              |
| 9   | 118                               | 1650                              | 44                               | 550                              | 121 | 27                                | 75                                | 155                              | 129                              |
| 10  | 58                                | 1040                              | 32                               | 860                              | 122 | 14                                | 83                                | 40                               | 136                              |
| 11  | 99                                | 3090                              | 71                               |                                  | 123 |                                   | 142                               | 359                              | 219                              |
| 12  | 4                                 | 112                               | 4                                | 20                               | 124 | 26                                |                                   | 115                              | 310                              |
| 13  | 51                                | 114                               | 32                               | 27                               | 125 |                                   |                                   | 359                              | 426                              |
| 14  | 4                                 | 195                               | 6                                | 105                              | 126 | 104                               | 423                               | 233                              | 425                              |
| 15  | 6                                 | 168                               | 21                               | 134                              | 127 | 16                                | 225                               | 106                              | 873                              |
| 16  | 13                                | 391                               | 21                               | 189                              | 128 |                                   |                                   | 37                               | 82                               |
| 17  | 5                                 | 248                               | 9                                | 243                              | 129 | 6                                 | 1410                              | 15                               | 795                              |
| 18  | 1                                 | 1200                              | 1                                | 414                              | 130 | 12                                | 193                               | 20                               | 980                              |
| 19  | 12                                | 414                               | 83                               | 468                              | 131 | 12                                | 1220                              | 22                               | 625                              |
| 20  | 30                                | 762                               | 26                               | 532                              | 132 | 58                                | 561                               | 167                              | 166                              |
| 21  | 4                                 | 283                               | 24                               | 564                              | 133 | 25                                | 74                                | 68                               | 170                              |
| 22  | 101                               | 493                               | 172                              | 661                              | 134 | 27                                | 893                               | 46                               | 194                              |
| 23  | 9                                 | 488                               | 27                               | 667                              | 135 | 14                                | 235                               | 30                               | 198                              |
| 24  | 3                                 | 3420                              | 4                                | 795                              | 136 | 13                                | 155                               | 91                               | 411                              |
| 25  | 2                                 | 7                                 | 8                                | 1                                | 137 | 15                                | 258                               | 49                               | 423                              |
| 26  |                                   |                                   | 1                                | 2                                | 138 | 14                                | 269                               | 75                               | 478                              |
| 27  |                                   | 2                                 | 11                               | 4                                | 139 | 51                                | 209                               | 245                              | 481                              |
| 28  | 2                                 | 5                                 | 11                               | 5                                | 140 | 37                                | 1420                              | 72                               | 580                              |
| 29  | 14                                | 25                                | 14                               | 9                                | 141 | 140                               | 340                               | 111                              | 582                              |
| 30  | 10                                | 18                                | 8                                | 11                               | 142 | 12                                | 41                                | 38                               | 105                              |

【 0 6 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

|    |     |      |    |      |     |     |     |      |      |
|----|-----|------|----|------|-----|-----|-----|------|------|
| 31 | 11  | 27   | 10 | 13   | 143 | 52  | 63  | 86   | 115  |
| 32 | 2   | 16   | 2  | 13   | 144 | 26  | 92  | 26   | 112  |
| 33 | 19  | 168  | 17 | 18   | 145 | 13  |     | 76   | 271  |
| 34 | 6   | 12   | 6  | 22   | 146 | 47  | 357 | 47   | 243  |
| 35 | 3   | 35   | 2  | 36   | 147 | 213 | 873 | 117  | 889  |
| 36 | 1   | 26   | 4  | 44   | 148 | 30  | 43  | 109  | 238  |
| 37 | 2   | 42   | 2  | 49   | 149 | 13  | 67  | 114  | 241  |
| 38 | 9   | 12   | 12 | 80   | 150 | 109 | 363 | 97   | 450  |
| 39 | 31  | 50   | 28 | 112  | 151 | 60  | 163 | 95   | 631  |
| 40 | 48  | 680  | 94 | 433  | 152 | 27  | 337 | 84   | 581  |
| 41 |     |      | 13 | 42   | 153 | 46  | 157 | 212  | 827  |
| 42 | 4   | 328  | 14 | 224  | 154 | 47  | 911 | 70   | 901  |
| 43 | 3   | 1080 | 4  | 497  | 155 | 18  | 47  | 87   | 108  |
| 44 | 1   | 1020 | 4  | 1380 | 156 | 5   | 26  | 10   | 163  |
| 45 | 20  | 57   | 48 | 147  | 157 | 8   | 42  | 18   | 69   |
| 46 | 46  | 93   | 31 | 30   | 158 | 6   | 7   | 4    | 20   |
| 47 | 10  | 807  | 12 | 989  | 159 |     | 3   | 11   | 5    |
| 48 | 5   | 3380 | 2  |      | 160 | 15  | 16  | 10   | 18   |
| 49 | 2   | 3620 | 1  |      | 161 | 61  | 256 | 27   | 363  |
| 50 | 18  | 432  | 13 | 605  | 162 | 6   | 5   | 35   | 51   |
| 51 | 10  | 3490 | 1  |      | 163 | 26  | 17  | 20   | 429  |
| 52 | 46  | 133  | 95 | 231  | 164 | 504 | 50  | 348  | 17   |
| 53 | 9   | 34   | 7  | 44   | 165 | 28  | 54  | 129  | 40   |
| 54 | 194 | 60   | 77 | 47   | 166 | 31  | 254 | 183  | 1130 |
| 55 | 15  | 117  | 40 | 138  | 167 | 5   | 34  | 11   | 29   |
| 56 | 13  | 47   | 19 | 186  | 168 | 65  | 66  | 3030 | 2990 |
| 57 | 17  | 287  | 44 | 220  | 169 | 30  | 100 | 142  | 30   |
| 58 | 12  | 454  | 17 | 278  | 170 | 19  | 19  | 116  | 13   |
| 59 | 15  | 625  | 12 | 285  | 171 | 59  | 57  | 275  | 42   |
| 60 | 7   | 372  | 15 | 344  | 172 | 40  | 166 | 50   | 70   |
| 61 | 22  | 245  | 60 | 356  | 173 | 8   | 757 |      |      |
| 62 | 12  | 499  | 14 | 393  | 174 | 135 | 723 |      |      |
| 63 | 27  | 461  | 64 | 445  | 175 | 89  | 492 |      |      |

【 0 6 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

|    |    |      |     |      |     |     |      |     |     |
|----|----|------|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|
| 64 | 11 | 522  | 7   | 546  | 176 | 9   | 19   | 37  | 12  |
| 65 | 16 | 428  | 15  | 565  | 177 | 47  | 212  |     |     |
| 66 | 27 | 407  | 101 | 607  | 178 | 48  | 331  |     |     |
| 67 | 73 | 369  | 142 | 635  | 179 | 8   | 184  |     |     |
| 68 | 14 | 659  | 39  | 714  | 180 | 20  | 120  |     |     |
| 69 | 24 | 668  | 74  | 760  | 181 | 126 | 423  |     |     |
| 70 | 37 | 394  | 80  | 985  | 182 | 41  | 164  | 617 | 378 |
| 71 | 7  | 958  | 10  | 1030 | 183 | 40  | 210  |     |     |
| 72 | 3  | 2250 | 8   | 1590 | 184 | 7   | 311  | 39  | 553 |
| 73 | 5  | 3500 | 4   |      | 185 | 50  | 134  |     |     |
| 74 |    |      | 273 | 644  | 186 | 22  | 242  | 309 | 252 |
| 75 | 8  | 4300 | 9   | 1160 | 187 | 79  | 425  |     |     |
| 76 | 10 | 1140 | 39  | 523  | 188 | 98  | 694  |     |     |
| 77 | 6  | 1310 | 8   | 130  | 189 | 20  | 92   | 27  | 121 |
| 78 |    |      | 7   | 87   | 190 | 28  | 200  | 274 | 219 |
| 79 | 26 | 263  | 106 | 91   | 191 | 45  | 135  |     |     |
| 80 | 13 |      | 20  | 306  | 192 | 72  | 261  |     |     |
| 81 |    | 202  | 392 | 323  | 193 | 18  | 667  |     |     |
| 82 | 13 | 155  | 21  | 138  | 194 | 47  | 96   | 326 | 71  |
| 83 | 22 | 101  | 44  | 111  | 195 | 4   | 111  | 6   | 48  |
| 84 | 21 | 80   | 21  | 117  | 196 | 16  | 99   | 50  | 100 |
| 85 | 68 | 374  | 49  | 258  | 197 | 85  | 146  |     |     |
| 86 | 19 | 4520 | 11  | 289  | 198 | 77  | 175  |     |     |
| 87 | 5  | 318  | 15  | 451  | 199 | 5   | 363  |     |     |
| 88 | 21 | 1030 | 11  | 695  | 200 | 63  | 550  |     |     |
| 89 | 10 | 1030 | 5   | 1140 | 201 | 34  | 351  |     |     |
| 90 | 11 | 247  | 35  | 338  | 202 | 17  | 100  | 75  | 297 |
| 91 | 20 | 843  | 10  | 539  | 203 | 16  | 239  |     |     |
| 92 | 6  | 816  | 6   | 672  | 204 | 108 | 1030 |     |     |
| 93 | 36 |      | 35  | 362  | 205 | 74  | 771  |     |     |
| 94 | 45 |      | 92  | 302  | 206 | 10  | 288  |     |     |
| 95 |    | 484  | 647 | 855  | 207 | 26  | 335  |     |     |
| 96 | 20 | 16   | 121 | 42   | 208 | 62  | 837  |     |     |

【 0 6 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

|     |    |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 97  | 49 | 84  | 120 | 105 | 209 | 8   | 280 |  |  |
| 98  | 55 | 340 | 53  | 216 | 210 | 19  | 469 |  |  |
| 99  | 5  | 238 | 30  | 450 | 211 | 30  | 367 |  |  |
| 100 | 12 | 299 | 20  | 457 | 212 | 11  | 667 |  |  |
| 101 | 22 | 505 | 85  | 482 | 213 | 10  | 405 |  |  |
| 102 | 26 | 810 | 54  | 867 | 214 | 237 | 388 |  |  |
| 103 | 79 | 521 | 111 | 331 | 215 | 143 | 151 |  |  |
| 104 | 36 | 161 | 48  | 30  | 216 | 41  | 234 |  |  |
| 105 | 33 | 58  | 157 | 125 | 217 | 126 | 847 |  |  |
| 106 |    | 159 | 396 | 247 | 218 | 95  | 143 |  |  |
| 107 | 38 | 167 | 249 | 255 | 219 | 41  | 211 |  |  |
| 108 | 31 |     | 107 | 264 | 220 | 44  | 407 |  |  |
| 109 | 24 | 405 | 95  | 290 | 221 | 24  | 908 |  |  |
| 110 | 25 | 403 | 160 | 296 | 222 | 14  | 453 |  |  |
| 111 |    | 197 | 561 | 433 | 223 | 35  | 487 |  |  |
| 112 | 42 | 665 | 188 | 450 |     |     |     |  |  |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |        |           |         |        |       |
|---------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P | 15/18  | (2006.01) | A 6 1 P | 15/00  |       |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 15/18  |       |
| A 6 1 P | 25/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00  |       |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/04  |       |
| A 6 1 P | 37/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00  |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 37/04  |       |
| C 0 7 D | 405/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 2 |
| C 0 7 D | 409/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 405/12 | C S P |
| C 0 7 D | 409/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 409/12 |       |
| C 0 7 D | 413/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 409/14 |       |
| C 0 7 D | 417/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 413/14 |       |
|         |        |           | C 0 7 D | 417/14 |       |

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 オリヴィエ コルミンボウフ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ハインツ フレッツ

スイス国 3 6 5 4 グンテン エルリ 4 0 c

(72)発明者 イザベル リオティエ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ダビデ ポッツィ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 シルビア リチャードービルドシュタイン

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 エルヴェ ジント

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ティエリー シファーレン

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

審査官 新留 素子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 2 0 9 3 (WO, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 1 6 9 7 4 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 5 2 2 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T  
N)