

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537110

(P2017-537110A)

(43) 公表日 平成29年12月14日(2017.12.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 409/12 (2006.01)</b>	C07D 409/12 CSP	4C063
<b>C07D 498/04 (2006.01)</b>	C07D 498/04 111	4C071
<b>C07D 495/04 (2006.01)</b>	C07D 498/04 116	4C072
<b>A61K 31/5383 (2006.01)</b>	C07D 495/04 105A	4C086
<b>A61K 31/553 (2006.01)</b>	C07D 495/04 105Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

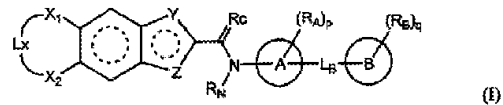
(21) 出願番号	特願2017-529771 (P2017-529771)	(71) 出願人	514078818 シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラト リーズ C&C RESEARCH LABORA TORIES 大韓民国440-746キョンギド、スウ オンシ、チャンアング、ソプロ2066番 、ソングンガン・ユニバーシティ、ディ アールシー
(86) (22) 出願日	平成27年11月30日(2015.11.30)	(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月5日(2017.7.5)	(74) 代理人	100103034 弁理士 野河 信久
(86) 国際出願番号	PCT/KR2015/012926	(74) 代理人	100153051 弁理士 河野 直樹
(87) 国際公開番号	W02016/089062		
(87) 国際公開日	平成28年6月9日(2016.6.9)		
(31) 優先権主張番号	10-2014-0170860		
(32) 優先日	平成26年12月2日(2014.12.2)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		
(31) 優先権主張番号	10-2015-0128025		
(32) 優先日	平成27年9月10日(2015.9.10)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環式誘導体およびその使用

(57) 【要約】

STAT3タンパク質の活性化に対して阻害効果を有し、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患の予防または処置に有用である、式(I)により表されるヘテロ環式誘導体またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

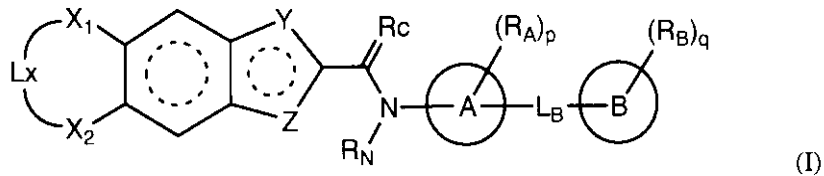


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物：

## 【化 1】



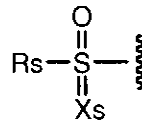
10

[ 式中、

$X_1$  および  $X_2$  は、それぞれ独立して、 $-C(-R_x)(-R_x'')$ 、 $-C(-R_x')$ 、 $-C(-R_x'')$ 、 $-C(=O)$ 、 $-N(R_x)$ 、 $-N(-R_x')$ 、 $-N(-R_x'')$ 、または  $-O-$  であり；

$R_x$  は、

## 【化 2】



20

であり；

$X_s$  は、 $=O$  または  $=NH$  であり；

$R_s$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、アミノ、またはアミノ  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_x'$  は、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコシカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、アミノ、または無置換であるかもしくは  $R_x''$  で置換されている 3 員 ~ 6 員ヘテロシクリルであり；

$R_x''$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、カルバモイル  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル、またはジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキルであり；

30

$Y$  および  $Z$  の一方は、 $-S-$  または  $-NH-$  であり、他方は、 $-CH=$  または  $-N=$  であり；

$L_x$  は、飽和または不飽和  $C_{1-4}$  炭化水素鎖 ( $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$  および  $-S(=O)_2-$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ基を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたは少なくとも 1 つの  $R_x''$  部分で置換されている) であり；

$A$  および  $B$  は、それぞれ独立して、単環式または二環式の飽和または不飽和  $C_{3-10}$  炭素環または 5 員 ~ 12 員ヘテロ環であり；

$R_c$  は、 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=N(-C_{1-6}$  アルキル)、または  $=N(-OH)$  であり；

40

$R_N$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$L_B$  は、 $-[C(-R_L)(-R_L')]$ 、 $-[C(-R_L)(-R_L')]$ 、 $-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-6}$  アルキル)、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または  $-C(=CH_2)-$  であり、ここで、 $m$  は、0 ~ 3 の整数であり、 $n$  は、1 ~ 3 の整数であり、 $R_L$  および  $R_L'$  は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンもしくは  $C_{1-6}$  アルキルであるか、または  $R_L$  および  $R_L'$  は、一緒に連結されて、 $C_{1-6}$  アルキレンを形成し；

$R_A$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、シアノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、シアノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキ

50

ルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ -  $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、または3員~6員ヘテロシクリルであり；

$R_B$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、アミノスルホニル、スルホニルアミド、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、シアノ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{2-8}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ -  $C_{1-6}$ アルコキシ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ -  $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ - カルボニル、カルバモイル、カルバモイル -  $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、5員~10員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロシクリル -  $C_{1-6}$ アルキル、5員~10員ヘテロシクリル -  $C_{1-6}$ アルコキシ、または5員~10員ヘテロシクリル - オキシであり；

$p$ は、0~4の整数であり、 $p$ が2以上である場合、 $R_A$ 部分は、互いに同じまたは異なり；

$q$ は、0~4の整数であり、 $q$ が2以上である場合、 $R_B$ 部分は、互いに同じまたは異なり；

前記ヘテロ環およびヘテロシクリル部分のそれぞれは、-O-、-NH=、-N=、-S-、-S(=O)-および-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ基を独立して含む]。

#### 【請求項2】

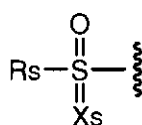
YおよびZの一方が、-S-または-NH-であり、他方が-CH=であり；

Lxが、飽和 $C_{1-3}$ 炭化水素鎖(O、NおよびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で置換されている)であり；

$X_1$ および $X_2$ の一方が、-C(-Rx)(-Rx'')-、-C(-Rx')(-Rx'')-、-C(=O)-、-N(Rx)-、または-N(-Rx')-であり、他方が、-C(-Rx'')(-Rx'')-、-N(-Rx'')-または-O-であり；

Rxが、

#### 【化3】



であり；

$X_s$ が、=Oまたは=NHであり；

$R_s$ が、 $C_{1-6}$ アルキルまたはハロ $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R_{x'}$ が、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アジド、または5員~6員ヘテロシクリル(N、SおよびOからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、ならびに無置換であるかまたはオキソで置換されている)であり；

$R_{x''}$ が、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、または $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルである、

請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

Yが、-CH=であり；

Zが、-S-であり；

Rcが、=Oであり；

$R_N$ が、水素であり；

Lxが、飽和 $C_{1-3}$ 炭化水素鎖(酸素原子を鎖中に含まないか、または含み、ならびに

10

20

30

40

50

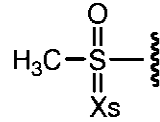
無置換であるかまたはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で置換されている)であり;

$X_1$ が、 $-C(-R_x)(-R_x'')$ 、 $-C(-R_x')(-R_x'')$ 、または $-N(R_x)$ であり;

$X_2$ が、 $-C(-R_x'')(-R_x'')$ 、 $-C(=O)$ 、 $-N(-R_x'')$ 、または $-O-$ であり;

$R_x$ が、

【化4】



10

であり;

$X_s$ が、 $=O$ または $-NH$ であり;

$R_x'$ が、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アジド、または5員~6員ヘテロシクリル( $N$ および $O$ から選択される1~2個のヘテロ原子を含み、ならびに無置換であるかまたはオキシで置換されている)であり;

$R_x''$ が、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、または $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルである、

請求項2に記載の化合物。

20

【請求項4】

$A$ が、ベンゼン、または1~3個の窒素原子を含む5員~10員ヘテロアリアルであり;

$B$ が、単環式または二環式の飽和または不飽和 $C_{6-10}$ 炭素環または5員~10員ヘテロ環であり;

$L_B$ が、 $-[C(-R_L)(-R_L')]_m-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(C_{1-6}$ アルキル) $-$ であり、ここで、 $m$ は、0または1であり、 $R_L$ および $R_L'$ は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、もしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、または $R_L$ および $R_L'$ は、一緒に連結されて、 $C_{2-5}$ アルキレンを形成し;

$R_A$ が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、または3員~6員ヘテロシクリルであり;

30

$R_B$ が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキルオキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{3-10}$ カルボシクリル-オキシ、または3員~10員ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ アルコキシであり;

前記ヘテロアリアル、ヘテロ環およびヘテロシクリル部分のそれぞれが、 $O$ 、 $N$ および $S$ からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を独立して含む、

請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

$X_1$ が、 $-N(-R_x)$ であり;

$X_2$ が、 $-C(-R_x'')(-R_x'')$ または $-N(-R_x'')$ であり;

40

$Y$ が、 $-CH=$ であり;

$Z$ が、 $-S-$ であり;

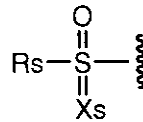
$R_c$ が、 $=O$ であり;

$R_N$ が、水素であり;

$L_x$ が、1または2つの $R_x''$ 部分で置換されているエチレンであり;

$R_x$ が、

## 【化5】



であり；

Xsが、=Oであり；

Rsが、メチルであり；

Rx"が、請求項1で定義されたのと同じである、  
請求項1に記載の化合物。

10

## 【請求項6】

X<sub>1</sub>が、-CH(-Rx)-であり；

X<sub>2</sub>が、-N(-Rx")-であり；

Yが、-CH=であり；

Zが、-S-であり；

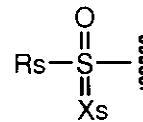
Rcが、=Oであり；

R<sub>N</sub>が、水素であり；

Lxが、エチレンであり；

Rxが、

## 【化6】



20

であり；

Xsが、=Oであり；

Rsが、メチルであり；

Rx"が、請求項1で定義されたのと同じである、  
請求項1に記載の化合物。

30

## 【請求項7】

X<sub>1</sub>が、-C(-Rx)(-Rx")-であり；

X<sub>2</sub>が、-O-であり；

Yが、-CH=であり；

Zが、-S-であり；

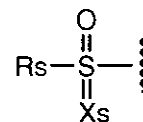
Rcが、=Oであり；

R<sub>N</sub>が、水素であり；

Lxが、エチレンであり；

Rxが、

## 【化7】



40

であり；

Xsが、=Oであり；

Rsが、メチルであり；

Rx"が、請求項1で定義されたのと同じである、  
請求項1に記載の化合物。

## 【請求項8】

X<sub>1</sub>が、-C(-Rx')(-Rx")-であり；

50

$X_2$  が、 $-O-$  であり；

$Y$  が、 $-CH=$  であり；

$Z$  が、 $-S-$  であり；

$R_c$  が、 $=O$  であり；

$R_N$  が、水素であり；

$L_x$  が、エチレンであり；

$R_x'$  および  $R_x''$  が、請求項 1 で定義されたのと同じである、

請求項 1 に記載の

化合物。

【請求項 9】

10

$X_1$  が、 $-CH(-R_x)-$  であり；

$X_2$  が、 $-C(-R_x'')(-R_x'')-$  または  $-C(=O)-$  であり；

$Y$  が、 $-CH=$  であり；

$Z$  が、 $-S-$  であり；

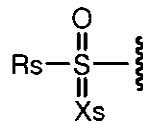
$R_c$  が、 $=O$  であり；

$R_N$  が、水素であり；

$L_x$  が、エチレンであり；

$R_x$  が、

【化 8】



20

であり；

$X_s$  が、 $=O$  であり；

$R_s$  が、メチルであり；

$R_x''$  が、請求項 1 で定義されたのと同じである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

30

$X_1$  が、 $-CH(-R_x)-$  であり；

$X_2$  が、 $-C(-R_x'')(-R_x'')-$  であり；

$Y$  が、 $-CH=$  であり；

$Z$  が、 $-S-$  であり；

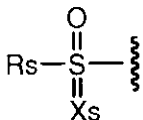
$R_c$  が、 $=O$  であり；

$R_N$  が、水素であり；

$L_x$  が、 $-CH_2-O-$  であり；

$R_x$  が、

【化 9】



40

であり；

$X_s$  が、 $=O$  であり；

$R_s$  が、メチルであり；

$R_x''$  が、請求項 1 で定義されたのと同じである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

$X_1$  が、 $-C(-R_x)(-R_x'')-$  または  $-N(R_x)-$  であり；

$X_2$  が、 $-O-$  であり；

50

Y が、 - N H - であり；

Z が、 - C H = であり；

R<sub>c</sub> が、 = O であり；

R<sub>N</sub> が、水素であり；

L<sub>x</sub> が、プロピレンであり；

R<sub>x</sub> および R<sub>x</sub> " が、請求項 1 で定義されたのと同じである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

- 1) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 10  
メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミド；
- 2) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 3 , 3  
- ジメチル - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミド；
- 3) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 1  
メチルスルホニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 8 - カルボキサミド；
- 4) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 8 , 8  
- ジメチル - 5 - ( メチルスルホニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3  
- g ] キノリン - 2 - カルボキサミド； 20
- 5) tert - ブチル 7 - ( ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン -  
4 - イル ) カルバモイル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [ 2 ,  
3 - g ] キノキサリン - 4 ( 1 H ) - カルボキシレート；
- 6) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 1  
メチルスルホニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2  
- カルボキサミド；
- 7) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - メ  
チル - 1 - ( メチルスルホニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ]  
キノキサリン - 7 - カルボキサミド； 30
- 8) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1  
メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カ  
ルボキサミド；
- 9) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 1  
メチルスルホニル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロチエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベン  
ゾ [ 1 , 2 - b ] オキセピン - 8 - カルボキサミド；
- 10) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 -  
( メチルスルホニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - b ] チオフェン  
- 2 - カルボキサミド；
- 11) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 -  
メチル - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] ク  
ロメン - 7 - カルボキサミド； 40
- 12) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 -  
( メチルスルホニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] イソクロメン -  
2 - カルボキサミド；
- 13) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 -  
フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ]  
クロメン - 7 - カルボキサミド；
- 14) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 8 ,  
8 - ジフルオロ - 5 - ( メチルスルホニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 50



- イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]  
クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 32) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]  
]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 33) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( m - トリルオキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 34) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 3, 4 - ジフルオロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ; 10
- 35) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 5 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 36) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 37) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 5 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ; 20
- 38) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 39) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 40) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 41) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - メチルフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ; 30
- 42) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 43) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 44) ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ; 40
- 45) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 46) ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ;
- 47) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ]クロメン - 7 - カルボキサミド ; 50

48) (R) - N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;

49) (S) - N - (2 - クロロ - 6 - (3 - クロロ - 5 - メトキシフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;

50) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - g] キノキサリン - 7 - カルボキサミド;

51) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 8 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [2, 3 - b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;

52) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;

53) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;

54) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;

55) 4 - アジド - N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド; および

56) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - クロロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3', 2' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

S T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の化合物を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 14】

前記 S T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患が、固形がん、血液学的がんまたは血液がん、放射線耐性または化学療法耐性がん、転移がん、炎症性疾患、免疫学的疾患、糖尿病、黄斑変性、ヒトパピローマウイルス感染および結核からなる群から選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 S T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患が、乳がん、肺がん、胃がん、前立腺がん、子宮がん、卵巣がん、腎がん、膵臓がん、肝がん、結腸がん、皮膚がん、頭頸部がん、甲状腺がん、骨肉腫、急性または慢性白血病、多発性骨髄腫、B - または T 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、関節リウマチを含む自己免疫疾患、乾癬、肝炎、炎症性腸疾患、クローン病、糖尿病、黄斑変性、ヒトパピローマウイルス感染、および結核からなる群から選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

S T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 17】

哺乳動物における S T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための方法であって、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の化合物を前記哺乳動物に投与

10

20

30

40

50

することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、新規なヘテロ環式化合物、STATタンパク質、特にSTAT3タンパク質の活性化と関連する疾患の予防または処置のためのその使用、およびそれを含む医薬組成物に関する。

【発明の背景】

【0002】

シグナル伝達兼転写活性化(STAT)タンパク質は、様々な細胞外サイトカインおよび増殖因子から核にシグナルを伝達する転写因子である。STATタンパク質の7つのサブタイプ(すなわち、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5bおよびSTAT6)が現在知られており、一般にそれらは、約750~850個のアミノ酸からなる。加えて、STATタンパク質の各サブタイプは、STATタンパク質の機能を示す際に重要な役割を果たすいくつかの保存ドメインを含む。具体的には、STATタンパク質のN末端からC末端までの5つのドメインが、コイルドコイルドメイン、DNA結合ドメイン、リンカードメイン、SH2ドメインおよびトランス活性化ドメイン(TAD)を含めて、報告されている。さらに、1998年以来、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4およびSTAT5のX線結晶構造が報告されている(Becker Set al., Nature, 1998, 394; Vinkerm 10  
eir U et al., Science, 1998, 279; Chen X et 20  
al., Cell, 1998, 93; D. Neculai et al., J. Biol. Chem., 2005, 280)。一般に、サイトカインおよび増殖因子が結合する受容体は、クラスIおよびクラスIIに分類される。IL-2、IL-3、IL-5、IL-6、IL-12、G-CSF、GM-CSF、LIF、トロンボポエチンなどは、クラスI受容体に結合するが、INF-、INF-、IL-10などは、クラスII受容体に結合する(Schindler C et al., Annu. Rev. Biochem., 1995, 64; Novick D et al., Cell, 1994, 77; Ho AS et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, 90)。それらの中で、STATタンパク質の活性化に 30  
関与するサイトカイン受容体は、細胞外ドメインのそれらの構造形態に応じて、gp-130ファミリー、IL-2ファミリー、増殖因子ファミリー、インターフェロンファミリーおよび受容体チロシンキナーゼファミリーに分類することができる。インターロイキン-6ファミリーサイトカインは、様々な生理学的活性を媒介する代表的な多機能性サイトカインである。インターロイキン6 30  
サイトカインが、細胞膜表面上に存在するIL-6受容体に結合すると、それは、gp-130受容体を引きつけて、IL-6-gp-130受容体複合体を形成する。同時に、細胞質内のJAKキナーゼ(JAK1、JAK2、JAK3およびTyk2)は、gp130の細胞質領域に動員されて、リン酸化および活性化される。その後、潜在型細胞質STATタンパク質は、受容体に引きつけられ、JAKキナーゼによりリン酸化され、活性化される。STATタンパク質のC末端に位置するSH2ドメインに隣接するチロシン- 40  
705がリン酸化され、各STATタンパク質単量体の活性化チロシン-705が相互に別の単量体のSH2ドメインに結合し、それにより、ホモ-またはヘテロ二量体を形成する。二量体は、核の中にトランス局在化され、特異的DNA結合プロモーターに結合して、転写を促進する。その転写プロセスによって、細胞増殖、生存、血管新生および免疫回避と関連する様々なタンパク質(My c、サイクリンD1/D2、BcI-xL、Mcl、サバイピン、VEGF、HIF-1、免疫抑制因子など)が産生される(Stark et al., Annu. Rev. Biochem., 1997, 67; Levy et al. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2002, 3)。

【0003】

特に、STAT3タンパク質は、急性炎症性応答ならびにIL-6およびEGFのシグ 50

ナル伝達経路に決定的役割を果たすことが知られている (Akira et al., Cell, 1994, 76; Zhong et al., Science, 1994, 264)。最近の臨床報告によれば、STAT3タンパク質は、前立腺、胃、乳房、肺、膵臓、腎臓、子宮、卵巣、頭頸部などに生じる固形がんを有する患者、ならびに血液がん (blood cancer)、例えば、急性および慢性白血病、多発性骨髄腫などを有する患者で常に活性化されている。さらに、活性化STAT3を有する患者群の生存率は、不活性化STAT3を有する患者群のものよりも顕著に低いことが報告されている (Masuda et al., Cancer Res., 2002, 62; Benekli et al., Blood, 2002, 99; Yuichi et al., Int. J. Oncology, 2007, 30)。その一方で、STAT3は、STAT3ノックアウトマウスモデルを用いる研究でネズミ胚幹細胞の増殖および維持に必須の因子であることが同定された。また、組織特異的STAT3欠乏マウスモデルによる研究は、STAT3が細胞増殖、アポトーシス、および細胞運動性において組織特異的に重要な役割を果たすことを明らかにしている (Akira et al., Oncogene 2000, 19)。さらに、アンチセンスSTAT3により誘導されたアポトーシスが様々ながん細胞株で観察されたので、STAT3は、有望な、新たな抗がん標的と考えられる。STAT3は、糖尿病、免疫関連疾患、C型肝炎、黄斑変性症、ヒトパピローマウイルス感染、非ホジキンリンパ腫、結核などを有する患者の処置における潜在的な標的とも考えられる。その一方で、新たに同定されたTh17細胞は、様々な自己免疫疾患と関連することがいくつかの最近の論文によって報告されている (Jacek Tabakiewicz et al., Arch. Immunol. Ther. Exp., 2015, 11)。これらの報告に基づいて、Th17細胞の分化および機能の制御は、関連疾患の処置における良好な標的と考えられる。特に、STAT3依存性IL-6およびIL-23シグナル伝達はTh17細胞の分化における重要な因子として知られているので (Xuexian O. Yang et al., J. Biol. Chem., 2007, 282; Harris T. Jet al., J. Immunol., 2007, 179)、STAT3の機能の阻害は、Th17細胞と関連する疾患、例えば、全身性紅斑性狼瘡、ぶどう膜炎、関節リウマチ、自己免疫性甲状腺疾患、炎症性腸疾患、乾癬および乾癬性関節炎の処置に有効であることが期待される (Jacek Tabarkiewicz et al., Arch. Immunol. Ther. Exp., 2015, 11)。

#### 【0004】

最近、IL-6およびIL-23抗体は、Th17細胞と関連する関節炎および乾癬の処置に関する臨床研究下にあり、臨床効力を示す (Nishimoto N. et al., Arthritis Rheum., 2004, 50; Gerald G. et al., N. Engl. J. Med., 2007, 356)。これにより、STAT3シグナル伝達の阻害がこのような疾患のための有効な治療方法であることも確認される。

#### 【0005】

対照的に、STAT3のものと同一のサイトカインおよび増殖因子の細胞内応答経路を有しているが、STAT1は、STAT3とは違って、炎症ならびに先天的および後天的免疫を増加させて、がん細胞の増殖を阻害するか、またはアポトーシス促進応答を引き起こす (Valeria Poli et al., Review, Landes Bioscience, 2009)。

#### 【0006】

STAT3阻害剤を開発するために、以下の方法を考慮することができる: i) IL-6/gp-130/JAKキナーゼによるSTAT3タンパク質のリン酸化の阻害、ii) 活性化STAT3タンパク質の二量体化の阻害、およびiii) 核DNAへのSTAT3二量体の結合の阻害。小分子STAT3阻害剤が、現在開発中である。具体的には、OPB-31121およびOPB-51602が、大塚製薬株式会社により固形がんまたは血液がんを有する患者に対して臨床研究中被験薬である。さらに、S3I-201 (Siddique et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104

)、S3I-M2001 (Siddiquee et al., Chem. Biol. 2007, 2)、LLL-12 (Lin et al., Neoplasia, 2010, 12)、Stattic (Schust et al., Chem. Biol. 2006, 13)、STA-21 (Song et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2005, 102)、SF-1-066 (Zhang et al., Biochem. Pharm., 2010, 79) および STX-0119 (Matsuno et al., ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1) などが、がん細胞増殖阻害実験および動物モデル(インビボ異種移植片モデル)において有効であることが報告されている。さらに、SH2ドメインへの結合部位に隣接するpY-705(STAT3)のアミノ酸の配列、またはJAKキナーゼが結合するgp130受容体のアミノ酸の配列を模倣するペプチド化合物が研究されたが(Coleman et al., J. Med. Chem., 2005, 48)、ペプチド化合物の開発は、問題、例えば、溶解度および膜透過性のために、成功していない。

10

## 【発明の概要】

## 【0007】

したがって、本発明の目的は、STAT3タンパク質の活性化の阻害のための新規なヘテロ環式誘導体を提供することである。

## 【0008】

本発明の別の目的は、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患の予防または処置のための、ヘテロ環式誘導体の使用を提供することである。

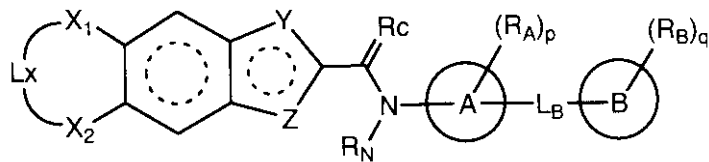
20

## 【0009】

本発明の一側面によれば、式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物が提供される：

## 【0010】

## 【化1】



(I)

30

## 【0011】

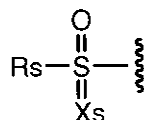
[式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、-C(-R<sub>x</sub>)(-R<sub>x</sub>" ) -、-C(-R<sub>x</sub>' )(-R<sub>x</sub>" ) -、-C(-R<sub>x</sub>" )(-R<sub>x</sub>" ) -、-C(=O) -、-N(R<sub>x</sub>) -、-N(-R<sub>x</sub>' ) -、-N(-R<sub>x</sub>" ) -、または-O-であり；

R<sub>x</sub>は、

## 【0012】

## 【化2】



40

## 【0013】

であり；

X<sub>s</sub>は、=Oまたは=NHであり；

R<sub>s</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、アミノ、またはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sub>x</sub>'は、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、アミノ、または無置換であるかもしくはR<sub>x</sub>"で置換されている3員~6員ヘテロシ

50

クリルであり；

R<sub>x</sub>”は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、カルバモイルC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~6アルキル、またはジC<sub>1</sub>~6アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~6アルキルであり；

YおよびZの一方は、-S-または-NH-であり、他方は、-CH=または-N=であり；

L<sub>x</sub>は、飽和または不飽和C<sub>1</sub>~4炭化水素鎖(-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-および-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される1~3個のヘテロ基を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたは少なくとも1個のR<sub>x</sub>”部分で置換されている)であり；

AおよびBは、それぞれ独立して、単環式または二環式の飽和または不飽和C<sub>3</sub>~10炭素環または5員~12員ヘテロ環であり；

R<sub>c</sub>は、=O、=NH、=N(-C<sub>1</sub>~6アルキル)、または=N(-OH)であり；

R<sub>N</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>~6アルキルであり；

L<sub>B</sub>は、-[C(-R<sub>L</sub>)(-R<sub>L</sub>')]<sub>m</sub>-、-[C(-R<sub>L</sub>)(-R<sub>L</sub>')]<sub>n</sub>-O-、-O-、-NH-、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、または-C(=CH<sub>2</sub>)-であり、ここで、mは、0~3の整数であり、nは、1~3の整数であり、R<sub>L</sub>およびR<sub>L</sub>'は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンもしくはC<sub>1</sub>~6アルキルであるか、またはR<sub>L</sub>およびR<sub>L</sub>'は、一緒に連結されて、C<sub>1</sub>~6アルキレンを形成し；

R<sub>A</sub>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、シアノC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、シアノC<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~6アルキルチオ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノカルボニル、ジC<sub>1</sub>~6アルキルアミノカルボニル、C<sub>2</sub>~8アルキニル、C<sub>1</sub>~6アルコキシカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>~6アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>~6アルコキシ、または3員~6員ヘテロシクリルであり；

R<sub>B</sub>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、アミノスルホニル、スルホニルアミド、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、シアノC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、シアノC<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~8シクロアルキルオキシ、C<sub>2</sub>~8アルケニル、C<sub>2</sub>~8アルケニルオキシ、C<sub>2</sub>~8アルキニル、C<sub>2</sub>~8アルキニルオキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ジC<sub>1</sub>~6アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、カルバモイル-C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルチオ、C<sub>1</sub>~6アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>~6アルキルスルホニル、5員~10員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>~6アルキル、5員~10員ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>~6アルコキシ、または5員~10員ヘテロシクリル-オキシであり；

pは、0~4の整数であり、pが2以上である場合、R<sub>A</sub>部分は、互いに同じまたは異なり；

qは、0~4の整数であり、qが2以上である場合、R<sub>B</sub>部分は、互いに同じまたは異なり；

前記ヘテロ環およびヘテロシクリル部分のそれぞれは、-O-、-NH=、-N=、-S-、-S(=O)-および-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ基を独立して含む]。

#### 【0014】

本発明の別の側面によれば、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための薬剤の製造のための、上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物の使用が提供される。

#### 【0015】

本発明のさらなる側面によれば、活性成分として、上記式(I)により表されるヘテロ

10

20

30

40

50

環式誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物を含む、S T A T 3 タンパク質と関連する疾患を予防または処置するための医薬組成物が提供される。

【0016】

本発明のなおさらなる側面によれば、哺乳動物におけるS T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための方法であって、哺乳動物に上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0017】

上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、S T A T 3 タンパク質の活性化に対して優れた阻害効果を有し、したがって、それは、S T A T 3 タンパク質の活性化と関連する疾患の予防または処置のために使用することができる。

10

【発明の詳細な説明】

【0018】

本発明は、ここで以下に詳細にさらに説明される。

【0019】

本発明の明細書において、用語「ハロゲン」は、特に断りのない限り、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指す。

20

【0020】

用語「アルキル」は、特に断りのない限り、直鎖状または分枝炭化水素部分を指す。

【0021】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロフェニル」などは、少なくとも1個のハロゲンで置換されているアルキル、アルコキシ、およびフェニルをそれぞれ指す。

【0022】

用語「炭素環」は、飽和または不飽和、および単環式または多環式ラジカルであってもよい、芳香族または非芳香族炭化水素環を指す。用語「カルボシクリル」は、「炭素環」のラジカルを指し、「シクロアルキル」および「アリール」を含む用語として使用される。用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式であってもよい、飽和炭化水素ラジカルを指す。用語「アリール」は、単環式または多環式であってもよい、芳香族炭化水素環を指す。

30

【0023】

用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「シクロアルキル」および「アリール」は、例えば、3~20個の炭素原子を有する単環または多環を指してもよく、それぞれ、「C<sub>3-20</sub>炭素環」、「C<sub>3-20</sub>カルボシクリル」、「C<sub>3-20</sub>シクロアルキル」、および「C<sub>3-20</sub>アリール」として示される。

【0024】

用語「ヘテロ環」は、飽和または不飽和、および単環または多環であってもよい、少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族または非芳香族環を指す。用語「ヘテロシクリル」は、「ヘテロ環」のラジカルを指し、これは、「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」を含む用語として使用される。用語「ヘテロシクロアルキル」は、単環式または多環式であってもよい、少なくとも1個のヘテロ原子を有する飽和環ラジカルを指す。用語「ヘテロアリール」は、単環式または多環式であってもよい、少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族環ラジカルを指す。

40

【0025】

用語「ヘテロ原子」は、N、OおよびSから選択されてもよい。

【0026】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」は、例えば、3~20個のヘテロ原子および/または炭素原子を有する単環または多環を指してもよく、「3員~20員ヘテロ環」、「3員~20員ヘテロシクリル」、

50

「3員～20員ヘテロシクロアルキル」、および「3員～20員ヘテロアリール」として示される。

【0027】

用語「鎖」は、特に断りのない限り、鎖中にまったくヘテロ原子を含まない飽和もしくは不飽和 $C_{2-10}$ 炭化水素鎖、例えば、エチレン、プロピレン、ブチレンおよび $-CH_2-CH=CH-$ ；または $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ からなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ基を鎖中に含む飽和もしくは不飽和 $C_{2-10}$ 炭化水素鎖、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-NH-$ および $-CH_2-CH_2-S(=O)_2-CH_2-O-$ を指す。鎖は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個で置換されていてもよい。

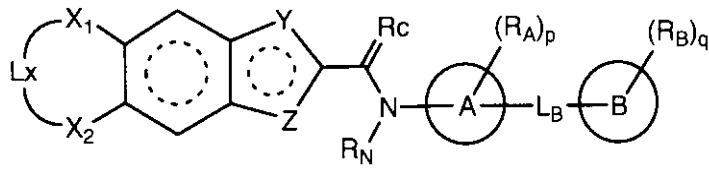
10

【0028】

本発明の一側面によれば、式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびに薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物が提供される：

【0029】

【化3】



(I)

20

【0030】

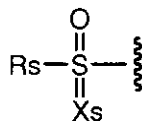
【式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、 $-C(-R_x)(-R_x'')$ 、 $-C(-R_x')$ 、 $-C(-R_x'')$ 、 $-C(-R_x''')$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R_x)$ 、 $-N(-R_x')$ 、 $-N(-R_x'')$ 、または $-O-$ であり；

R<sub>x</sub>は、

【0031】

【化4】



30

【0032】

であり；

X<sub>s</sub>は、 $=O$ または $=NH$ であり；

R<sub>s</sub>は、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-7}$ アルケニル、アミノ、またはアミノ $C_{1-6}$ アルキルであり；

R<sub>x</sub>'は、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、アミノ、または無置換であるかもしくはR<sub>x</sub>''で置換されている3員～6員ヘテロシクリルであり；

40

R<sub>x</sub>''は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、カルバモイル $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル、またはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキルであり；

YおよびZの一方は、 $-S-$ または $-NH-$ であり、他方は、 $-CH=$ または $-N=$ であり；

L<sub>x</sub>は、飽和または不飽和 $C_{1-4}$ 炭化水素鎖( $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ からなる群から選択される1～3個のヘテロ基を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたは少なくとも1個のR<sub>x</sub>''部

50

分で置換されている)であり;

AおよびBは、それぞれ独立して、単環式または二環式の飽和または不飽和 $C_{3-10}$ 炭素環または5員~12員ヘテロ環であり;

$R_C$ は、 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=N(-C_{1-6}$ アルキル)、または $=N(-OH)$ であり;

$R_N$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルであり;

$L_B$ は、 $-[C(-R_L)(-R_L')]_m-$ 、 $-[C(-R_L)(-R_L')]_n-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)-、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=CH_2)-$ であり、ここで、 $m$ は、0~3の整数であり、 $n$ は、1~3の整数であり、 $R_L$ および $R_L'$ は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンもしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、または $R_L$ および $R_L'$ は、一緒に連結されて、 $C_{1-6}$ アルキレンを形成し;

$R_A$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、シアノ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、または3員~6員ヘテロシクリルであり;

$R_B$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、アミノスルホニル、スルホニルアミド、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、シアノ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{2-8}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルコキシ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、カルバモイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、5員~10員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ アルキル、5員~10員ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ アルコキシ、または5員~10員ヘテロシクリル-オキシであり;

$p$ は、0~4の整数であり、 $p$ が2以上である場合、 $R_A$ 部分は、互いに同じまたは異なり;

$q$ は、0~4の整数であり、 $q$ が2以上である場合、 $R_B$ 部分は、互いに同じまたは異なり;

前記ヘテロ環およびヘテロシクリル部分のそれぞれは、 $-O-$ 、 $-NH=$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ からなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ基を独立して含む]。

#### 【0033】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

YおよびZの一方は、 $-S-$ または $-NH-$ であり、他方は、 $-CH=$ であり;

$L_X$ は、飽和 $C_{1-3}$ 炭化水素鎖(O、NおよびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で置換されている)であり;

$X_1$ および $X_2$ の一方は、 $-C(-R_X)(-R_X'')$ 、 $-C(-R_X')(-R_X'')$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R_X)-$ 、または $-N(-R_X')$ であり、他方は、 $-C(-R_X'')(-R_X'')$ 、 $-N(-R_X'')$ または $-O-$ であり;

$R_X$ は、

#### 【0034】

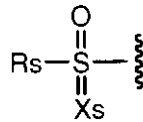
10

20

30

40

## 【化5】



## 【0035】

であり；

Xsは、=Oまたは=NHであり；

Rsは、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはハロC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

Rx'は、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、アジド、アミノ、または5員～6員ヘテロシクリル（N、SおよびOからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、ならびに無置換であるかまたはオキソで置換されている）であり；

Rx''は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、またはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルであり；

Rc、RN、A、B、LB、RA、RB、pおよびqは、式(I)において上で定義されたのと同じである。

## 【0036】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

Yは、-CH=であり；

Zは、-S-であり；

Rcは、=Oであり；

RNは、水素であり；

Lxは、飽和C<sub>1-3</sub>炭化水素鎖（酸素原子を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたはハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で置換されている）であり；

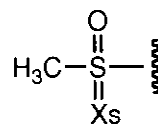
X<sub>1</sub>は、-C(-Rx)(-Rx'')-、-C(-Rx')(-Rx'')-、または-N(Rx)-であり；

X<sub>2</sub>は、-C(-Rx'')(-Rx'')-、-C(=O)-、-N(-Rx'')-、または-O-であり；

Rxは、

## 【0037】

## 【化6】



## 【0038】

であり、

Xsは、=Oまたは=NHであり；

Rx'は、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アジド、または5員～6員ヘテロシクリル（NおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子を含み、ならびに無置換であるかまたはオキソで置換されている）であり；

Rx''は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、またはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルであり；

A、B、LB、RA、RB、pおよびqは、式(I)において上で定義されたのと同じである。

## 【0039】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

Yは、-CH=であり；

Zは、-S-であり；

R<sub>c</sub> は、= O であり；

R<sub>N</sub> は、水素であり；

L<sub>x</sub> は、飽和 C<sub>1-3</sub> 炭化水素鎖（酸素原子を鎖中に含まないか、または含み、ならびに無置換であるかまたはハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されている）であり；

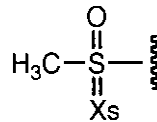
X<sub>1</sub> は、- C ( - R<sub>x</sub> ) ( - R<sub>x</sub> " ) - 、 - C ( - R<sub>x</sub> ' ) ( - R<sub>x</sub> " ) - 、または - N ( R<sub>x</sub> ) - であり；

X<sub>2</sub> は、- C ( - R<sub>x</sub> " ) ( - R<sub>x</sub> " ) - 、 - C ( = O ) - 、 - N ( - R<sub>x</sub> " ) - または - O - であり；

R<sub>x</sub> は、

【 0 0 4 0 】

【 化 7 】



10

【 0 0 4 1 】

であり、

X<sub>s</sub> は、= O または = NH であり；

R<sub>x</sub> ' は、ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アジド、または 5 員 ~ 6 員ヘテロシクリル（N および O から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含み、ならびに無置換であるかまたはオキソで置換されている）であり；

R<sub>x</sub> " は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキル、または C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニルであり；

A は、ベンゼン、または 1 ~ 3 個の窒素原子を含む 5 員 ~ 10 員ヘテロアリアルであり；

B は、単環式または二環式の飽和または不飽和 C<sub>6-10</sub> 炭素環または 5 員 ~ 10 員ヘテロ環であり；

L<sub>B</sub> は、- [ C ( - R<sub>L</sub> ) ( - R<sub>L</sub> ' ) ]<sub>m</sub> - 、 - O - 、 - NH - 、または - N ( C<sub>1-6</sub> アルキル ) - であり、ここで、m は、0 または 1 であり、R<sub>L</sub> および R<sub>L</sub> ' は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンもしくは C<sub>1-6</sub> アルキルであるか、または R<sub>L</sub> および R<sub>L</sub> ' は、一緒に連結されて、C<sub>2-5</sub> アルキレンを形成し；

R<sub>A</sub> は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルコシカルボニルアミノ - C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、または 3 員 ~ 6 員ヘテロシクリルであり；

R<sub>B</sub> は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ハロ C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ、C<sub>3-10</sub> カルボシクリル - オキシ、または 3 員 ~ 10 員ヘテロシクリル - C<sub>1-3</sub> アルコキシであり；

前記ヘテロアリアル、ヘテロ環およびヘテロシクリル部分のそれぞれは、O、N および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を独立して含む。

【 0 0 4 2 】

式 ( I ) の化合物の好ましい態様において

X<sub>1</sub> は、- N ( - R<sub>x</sub> ) - であり；

X<sub>2</sub> は、- C ( - R<sub>x</sub> " ) ( - R<sub>x</sub> " ) - または - N ( - R<sub>x</sub> " ) - であり；

Y は、- CH = であり；

Z は、- S - であり；

R<sub>c</sub> は、= O であり；

R<sub>N</sub> は、水素であり；

L<sub>x</sub> は、1 または 2 つの R<sub>x</sub> " 部分で置換されているエチレンであり；

R<sub>x</sub> は、

【 0 0 4 3 】

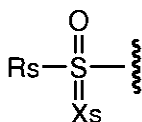
20

30

40

50

## 【化 8】



## 【 0 0 4 4 】

であり；

X s は、= O であり；

R s は、メチルであり；

R x " は、式 ( I ) において上で定義されたのと同じであり；

10

A、B、L<sub>B</sub>、R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>、p および q は、式 ( I ) において上で定義されたのと同じである。

## 【 0 0 4 5 】

式 ( I ) の化合物の好ましい態様において、

X<sub>1</sub> は、- C H ( - R x ) - であり；

X<sub>2</sub> は、- N ( - R x " ) - であり；

Y は、- C H = であり；

Z は、- S - であり；

R c は、= O であり；

R<sub>N</sub> は、水素であり；

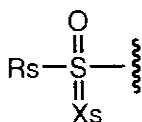
20

L x は、エチレンであり；

R x は、

## 【 0 0 4 6 】

## 【化 9】



## 【 0 0 4 7 】

であり；

30

X s は、= O であり；

R s は、メチルであり；

R x " は、式 ( I ) において上で定義されたのと同じであり；

A、B、L<sub>B</sub>、R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>、p および q は、式 ( I ) において上で定義されたのと同じである。

## 【 0 0 4 8 】

式 ( I ) の化合物の好ましい態様において、

X<sub>1</sub> は、- C ( - R x ) ( - R x " ) - であり；

X<sub>2</sub> は、- O - であり；

Y は、- C H = であり；

40

Z は、- S - であり；

R c は、= O であり；

R<sub>N</sub> は、水素であり；

L x は、エチレンであり；

R x は、

## 【 0 0 4 9 】



$X_2$  は、 $-C(-R_x)(-R_x)-$  であり；

$Y$  は、 $-CH=$  であり；

$Z$  は、 $-S-$  であり；

$R_c$  は、 $=O$  であり；

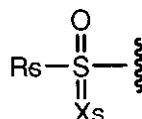
$R_N$  は、水素であり；

$L_x$  は、 $-CH_2-O-$  であり；

$R_x$  は、

【0056】

【化12】



10

【0057】

であり；

$X_s$  は、 $=O$  であり；

$R_s$  は、メチルであり；

$R_x$  は、式(I)において上で定義されたのと同じであり、

$A$ 、 $B$ 、 $L_B$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $p$  および  $q$  は、式(I)において上で定義されたのと同じである。

20

【0058】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

$X_1$  は、 $-C(-R_x)(-R_x)-$  または  $-N(R_x)-$  であり；

$X_2$  は、 $-O-$  であり；

$Y$  は、 $-NH-$  であり；

$Z$  は、 $-CH=$  であり；

$R_c$  は、 $=O$  であり；

$R_N$  は、水素であり；

$L_x$  は、プロピレンであり；

$R_x$  および  $R_x$  は、式(I)において上で定義されたのと同じであり；

30

$A$ 、 $B$ 、 $L_B$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $p$  および  $q$  は、式(I)において上で定義されたのと同じである。

【0059】

本発明による化合物の好ましい例は、以下に列挙され、その薬学的に許容される塩および立体異性体も、本発明の範囲に含まれる：

1)  $N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド；$

2)  $N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3,3-ジメチル-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド；$

40

3)  $N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド；$

4)  $N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-8,8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボキサミド；$

5)  $tert-ブチル7-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)カルバモイル)-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-4(1H)-カルボキシレート；$

50

- 6) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - g] キノリン - 2 - カルボキサミド;
- 7) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - g] キノキサリン - 7 - カルボキサミド;
- 8) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 9) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロチエノ [3', 2' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - b] オキセピン - 8 - カルボキサミド; 10
- 10) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [2, 3 - b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 11) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 12) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - チエノ [3, 2 - g] イソクロメン - 2 - カルボキサミド; 20
- 13) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 14) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 8, 8 - ジフルオロ - 5 - (メチルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [2, 3 - b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 15) N - (2 - クロロ - 6 - (p - トリルオキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド; 30
- 16) N - (2 - クロロ - 6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 17) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 18) N - (2 - クロロ - 6 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 19) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド; 40
- 20) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 21) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボキサミド;
- 22) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - メトキシフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 50



4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

40) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

41) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - メチルフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

42) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

10

43) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

44) ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

45) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

20

46) ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

47) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

48) ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

49) ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロ - 5 - メトキシフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

30

50) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキサミド ;

51) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 8 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [ 2, 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

52) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

40

53) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

54) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 4 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ;

55) 4 - アジド - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ; および

50

56) N - ( 3 - クロロ - 5 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミド

上に列挙された化合物の名称は、PerkinElmerのChemBioDraw Ultraソフトウェア(バージョン13.0.0.3015)により提供される命名法に従って記載される。

【0060】

本発明は、上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体の薬学的に許容される塩を提供する。薬学的に許容される塩は、ヒトに対して低い毒性を有すべきであり、親化合物の生物学的活性および物理化学的特性に対していかなる負の影響も有すべきでない。薬学的に許容される塩の例には、薬学的に使用可能な遊離酸と式(I)により表される塩基性化合物との間の酸付加塩、アルカリ金属塩(ナトリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(カリウム塩など)、有機塩基と式(I)により表されるカルボン酸との間の有機塩基付加塩、アミノ酸付加塩などが含まれてもよい。

10

【0061】

本発明による塩の好適な形態の例は、無機酸または有機酸との塩であってもよく、ここで、無機酸は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、臭素酸などであってもよく、有機酸は、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、フタル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、グルコン酸、酒石酸、サリチル酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、エンボン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などであってもよい。有機塩基付加塩の調製に使用されてもよい有機塩基には、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどが含まれてもよい。アミノ酸付加塩の調製に使用されてもよいアミノ酸には、天然アミノ酸、例えば、アラニン、およびグリシンが含まれてもよい。

20

【0062】

塩は、従来方法を使用して調製されてもよい。例えば、塩は、式(I)により表される化合物を水混和性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、および1,4-ジオキサランに溶解させ、遊離酸または遊離塩基を添加し、次いで、その後得られたものを結晶化させることによって調製されてもよい。

【0063】

追加的に、本発明の化合物は、キラル炭素中心を有してもよく、したがって、それらは、RまたはS異性体、ラセミ化合物、個別のエナンチオマーまたは混合物、個別のジアステオマーまたは混合物の形態で存在してもよく、これらの立体異性体およびその混合物はすべて、本発明の範囲に属してもよい。

30

【0064】

追加的に、本発明の化合物はまた、式(I)により表されるヘテロ環式誘導体の水和物または溶媒和物を含んでもよい。水和物または溶媒和物は、公知の方法を使用して調製されてもよく、それらは、非毒性および水溶性であることが好ましく、特に、それらは、好ましくは1~5個のアルコール性溶媒(特にエタノールなど)分子がそれらに結合した水和物または溶媒和物である。

40

【0065】

本発明はまた、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患の予防または処置のための薬剤の製造のための、上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物の使用を提供する。

【0066】

さらに、本発明は、哺乳動物におけるSTAT3タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための方法であって、上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に挙用される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

50

## 【0067】

さらに、本発明は、上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、ならびにその薬学的に挙用される塩および立体異性体からなる群から選択される化合物を活性成分として含む、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患を予防または処置するための医薬組成物を提供する。

## 【0068】

具体的には、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患は、固形がん、血液学的がん(hematological cancer)または血液がん、放射線耐性または化学療法耐性がん、転移がん、炎症性疾患、免疫学的疾患、糖尿病、黄斑変性、ヒトパピローマウイルス感染および結核からなる群から選択される。

10

## 【0069】

より具体的には、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患は、乳がん、肺がん、胃がん、前立腺がん、子宮がん、卵巣がん、腎がん、膵臓がん、肝がん、結腸がん、皮膚がん、頭頸部がん、甲状腺がん、骨肉腫、急性または慢性白血病、多発性骨髄腫、B-またはT細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、関節リウマチを含む自己免疫疾患、乾癬、肝炎、炎症性腸疾患、クローン病、糖尿病、黄斑変性、ヒトパピローマウイルス感染、および結核からなる群から選択される。

## 【0070】

特に、上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、STAT3タンパク質の活性化に対して優れた阻害効果を有し、したがって、本発明はまた、STAT3タンパク質の阻害のための組成物であって、活性成分としてそれを含む組成物を提供する。

20

## 【0071】

上記式(I)により表されるヘテロ環式誘導体、その薬学的に許容される塩、またはその立体異性体に加えて、本発明の医薬組成物は、活性成分として、従来方法によって製剤中に製剤化される一般的なおよび非毒性の薬学的に許容される添加剤、例えば、担体、賦形剤、希釈剤、アジュバントなどをさらにも含む。

## 【0072】

本発明の医薬組成物は、経口投与のための様々な形態、例えば、錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、または乳濁液剤、または非経口投与のための製剤の様々な形態、例えば、筋内、静脈内もしくは皮下注射などに、好ましくは経口投与のための製剤の形態で、製剤化されてもよい。

30

## 【0073】

本発明の医薬組成物に使用される添加剤の例には、甘味料、結合剤、溶媒、可溶化助剤、湿潤剤、乳化剤、等張剤、吸収剤、崩壊剤、抗酸化剤、保存剤、滑沢剤、フィラー、香味剤などが含まれてもよい。例えば、それらには、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、アルミノケイ酸マグネシウム、デンプン、ゼラチン、ガムトラガカント、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、寒天、水、エタノール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、オレンジエッセンス、ストロベリーエッセンス、パニラフレーバーなどが含まれてもよい。

40

## 【0074】

本発明の医薬組成物は、活性成分に添加剤を添加することによって経口投与のための製剤に製剤化されてもよく、ここで、添加剤には、セルロース、ケイ酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、デキストロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ゼラチン、タルク、界面活性剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤などが含まれてもよい。

## 【0075】

本発明の医薬組成物は、活性成分に添加剤、例えば、水、食塩溶液、グルコース溶液、

50

水性グルコース溶液アナログ、アルコール、グリコール、エーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステル、グリセリド、界面活性剤、懸濁剤、乳化剤などを添加することによって注射のための製剤に製剤化されてもよい。

【0076】

本発明の化合物は、好ましくは、70 kg 体重を有する成人対象に基づいて、0.1 ~ 2,000 mg / 日の範囲の量で投与されてもよい。本発明の化合物は、1日1回または数回に分けた用量で投与されてもよい。本発明の化合物の投与量は、対象の健康状態、年齢、体重、性、投与経路、疾病の重症度などに依存して変わってもよく、本発明の範囲は、上に示唆された用量に限定されない。

【0077】

[実施例]

以下、本発明を以下の実施例によってより具体的に説明するが、これらは、例証の目的だけのために提供され、本発明は、それらに限定されない。

【0078】

以下の実施例で使用される略語の定義は、以下のとおりである：

【0079】

【表 1 - 1】

[表1]

略語	正式な名称
AlCl <sub>3</sub>	塩化アルミニウム
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
AIBN	2, 2' -アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)
BH <sub>3</sub> -THF-錯体	ボランテトラヒドロフラン錯体
BINAP	2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1' -ビナフチル
BBr <sub>3</sub>	三臭化ホウ素
Boc <sub>2</sub> O	二炭酸ジ-tert-ブチル
ブライン	ブラインは、ブライン塩(一般的には、塩化ナトリウム)で飽和またはほとんど飽和された水である。
CH <sub>3</sub> CN	アセトニトリル
CDCl <sub>3</sub>	重水素化クロロホルム
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ジクロロメタン
CH <sub>3</sub> I	ヨウ化メチル
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl	塩化メタンスルホニル
(COCl) <sub>2</sub>	塩化オキサリル
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム
Cu <sub>2</sub> O	酸化銅(I)
DAST	三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド
DME	1, 2-ジメトキシエタン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMSO-d <sub>6</sub>	ジメチルスルホキシド-d <sub>6</sub>
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エチルアルコール

10

20

30

【 0 0 8 0 】

【表 1 - 2】

Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
HBr	臭化水素
HCl	塩化水素
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸
n-Hex	n-ヘキサン
HNO <sub>3</sub>	硝酸
H <sub>2</sub> O	水
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LiOH·H <sub>2</sub> O	水酸化リチウム一水和物
MeOH	メチルアルコール
NaBH <sub>4</sub>	水素化ホウ素ナトリウム
NaCN	シアン化ナトリウム
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム
NFS	N-フルオロベンゼンスルホンイミド
オキソン	ペルオキシ-硫酸カリウム
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	酢酸パラジウム(II)
PBr <sub>3</sub>	三臭化リン
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン
SOCl <sub>2</sub>	塩化チオニル
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸
Zn	亜鉛

10

20

30

## 【0081】

中間体 1) 1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボン酸の合成

40

(a) 2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの合成

2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.0g、6.49ミリモル)を濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(6.0mL)に溶解させ、70% HNO<sub>3</sub>水溶液(0.8mL、6.49ミリモル)および濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.8mL、14.92ミリモル)を-15℃でゆっくりと添加した。この反応混合物を-15℃で2時間攪拌し、氷水に注ぎ入れた。沈殿物を濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和した。有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-Hex:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=3:1)により精製して、白色の固体として2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(1.2g、91%)を得た。

50

## 【0082】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.21 (s, 1H), 8.46 (d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.88 (d, 1H,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 4.06 (s, 3H)

(b) メチル 6 - メトキシ - 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート  
の合成

2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアルデヒド ( 1 . 2 g、6 . 4 3 ミリ  
モル ) を無水 DMF ( 1 6 . 0 mL ) に溶解し、メチル 2 - メルカプトアセテート ( 5 7  
5 . 0  $\mu\text{L}$ 、6 . 4 3 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1 . 8 g、1 2 . 8 0 モル ) を添加し  
た。この反応混合物を 8 0 で 2 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、EtOAc で抽出した。  
有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮して、精製する  
ことなく黄色の固体としてメチル 6 - メトキシ - 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2  
- カルボキシレート ( 1 . 5 g ) を得た。

10

【 0 0 8 3 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.04 (s,  
3H), 3.96 (s, 3H)

(c) メチル 5 - アミノ - 6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレ  
ートの合成

メチル 6 - メトキシ - 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1  
. 3 g、4 . 8 3 ミリモル ) を MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  の混合物 ( 4 4 . 0 mL、1 0 / 1 v /  
v ) に溶解させ、Zn ( 3 . 1 g、6 5 . 3 0 ミリモル ) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 2 . 6 g、  
5 3 . 4 0 ミリモル ) を室温で添加した。この反応混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、セラ  
イトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー  
(アミンシリカゲル、n - Hex : EtOAc = 4 : 1 ) により精製して、黄色の固体と  
してメチル - 5 - アミノ - 6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート  
( 1 . 1 g、9 3 % ) を得た。

20

【 0 0 8 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.94-3.96  
(m, 5H), 3.91 (s, 3H)

(d) メチル 5 - アミノ - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレ  
ートの合成

メチル 5 - アミノ - 6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 5  
0 0 . 0 mg、4 . 8 3 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 4 0 . 0 mL ) に溶解させ、 $\text{BBr}_3$   
の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 1 M 溶液 ( 6 . 7 mL、6 . 7 4 ミリモル ) を 0 で添加した。この反応  
混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機抽出物を  
ブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムク  
ロマトグラフィー ( C 1 8 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0 . 1 % ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0 . 1 % ギ  
酸 ) により精製して、灰色の固体としてメチル 5 - アミノ - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ]  
チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 3 9 8 . 0 mg、8 5 % ) を得た。

30

【 0 0 8 5 】

LC/MS ESI (+): 224 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.15 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07  
(s, 1H), 4.86 (brs, 2H) 3.82 (s, 3H)

40

(e) メチル 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2  
- b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 5 - アミノ - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 8  
5 . 0 mg、0 . 3 8 ミリモル ) を無水 DMF ( 3 . 8 mL ) に溶解させ、1 , 2 - ジ  
プロモエタン ( 2 1 5 . 0 mg、1 . 1 4 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1 1 6 . 0 mg、  
0 . 8 3 ミリモル ) を室温で添加した。この反応混合物を 7 5 で 1 5 時間攪拌し、 $\text{H}_2$   
 $\text{O}$  を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で  
脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 1 8 - シリカゲ  
ル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0 . 1 % ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、灰色の固体とし

50

てメチル 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 45.2 mg、47% ) を得た。

【 0086 】

LC/MS ESI (+): 250 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.19 (t, 2H, J= 4.6Hz), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.32 (m, 2H)

( f ) メチル 1 - ( メチルスルホニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' ; 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレートの合成  
メチル 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' ; 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 69.0 mg、0.27ミリモル ) を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2.7 mL ) に溶解させ、 C H<sub>3</sub> S O<sub>2</sub> C l ( 28.0 μ L、0.36ミリモル ) を 0 で滴下した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O を添加し、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 18 - シリカゲル、C H<sub>3</sub> C N 中 0.1% ギ酸 : H<sub>2</sub>O 中 0.1% ギ酸 ) により精製して、白色の固体としてメチル 1 - ( メチルスルホニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' ; 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 42.3 mg、46% ) を得た。

【 0087 】

LC/MS ESI (+): 328 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.35 (t, 2H, J= 4.3Hz), 3.86- 3.89 (m, 5H), 3.17 (s, 3H)

( g ) 1 - ( メチルスルホニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボン酸の合成

メチル 1 - ( メチルスルホニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' ; 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 42.0 mg、0.12ミリモル ) を使用すること以外は、中間体 1 - g の合成手順を繰り返して、白色の固体として 1 - ( メチルスルホニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボン酸 ( 35.1 mg、87% ) を得た。

【 0088 】

LC/MS ESI (-): 312 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.32 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.36 (t, 2H, J= 4.7Hz), 3.89 (t, 2H, J=4.7Hz), 3.18 (s, 3H)

中間体 2 ) 3, 3 - ジメチル - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボン酸の合成

( a ) メチル 5 - ( 2 - プロモ - 2 - メチルプロパンアミド ) - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

メチル 5 - アミノ - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 110.0 mg、0.49ミリモル ) を D M A ( 5.0 mL ) に溶解させ、2 - プロモ - 2 - メチルプロパノイルプロミド ( 73.0 μ L、0.59ミリモル ) および D I P E A ( 258.0 μ L、1.47ミリモル ) を添加した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O を添加し、E t O A c で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 18 - シリカゲル、C H<sub>3</sub> C N 中 0.1% ギ酸 : H<sub>2</sub>O 中 0.1% ギ酸 ) により精製して、白色の固体としてメチル 5 - ( 2 - プロモ - 2 - メチルプロパンアミド ) - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 161.0 mg、88% ) を得た。

【 0089 】

LC/MS ESI (+): 372 (M+1)

LC/MS ESI (+): 372 (M+1) 40 50

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.15 (brs, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)

(b) メチル 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 5 - ( 2 - プロモ - 2 - メチルプロパンアミド ) - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 161.0 mg、0.43ミリモル ) を DMA ( 4.2 mL ) に溶解させ、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 132.0 mg、0.95ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 60 で 15 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C18 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0.1% ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0.1% ギ酸 ) により精製して、灰色の固体としてメチル 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 112.0 mg、89% ) を得た。

【 0090 】

LC/MS ESI (-): 290 (M-1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)

(c) メチル 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 112.0 mg、0.38ミリモル ) を THF ( 4.0 mL ) に溶解させ、 $\text{BH}_3$  - THF 錯体の 1 M 溶液 ( 1.9 mL、1.92ミリモル ) を 0 で添加した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C18 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0.1% ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0.1% ギ酸 ) により精製して、灰色の固体としてメチル 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 80.0 mg、75% ) を得た。

【 0091 】

LC/MS ESI (+): 278 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.90 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.26 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H) 3.06 (d, 2H, J=2.3Hz), 1.29 (s, 6H)

(d) メチル 3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 65.0 mg、0.88ミリモル ) をピリジン ( 2.3 mL ) に溶解させ、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  ( 95.0  $\mu\text{L}$ 、1.06ミリモル ) を 0 で滴下した。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C18 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0.1% ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0.1% ギ酸 ) により精製して、白色の固体としてメチル 3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 52.2 mg、63% ) を得た。

【 0092 】

LC/MS ESI (+): 356 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.87 (s

10

20

30

40

50

, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)

(e) 3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボキシレート ( 52.2 mg、0.14 ミリモル ) を使用すること以外は、中間体 1 - g の合成手順を繰り返して、3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジン - 7 - カルボン酸 ( 45.0 mg、90% ) を得た。

【 0 0 9 3 】

LC/MS ESI (+): 342 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)

中間体 3 ) 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサゼフィン - 8 - カルボン酸の合成

(a) メチル 6 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホンアミド) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

メチル 5 - アミノ - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 126.0 mg、0.56 ミリモル ) をピリジン ( 2.8 mL ) に溶解させ、C H<sub>3</sub> S O<sub>2</sub> C l ( 50.6 μ L、0.64 ミリモル ) を滴下した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O を添加し、E t O A c で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 1 8 - シリカゲル、C H<sub>3</sub> C N 中 0.1% ギ酸 : H<sub>2</sub>O 中 0.1% ギ酸 ) により精製して、白色の固体としてメチル 6 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホンアミド) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 131.0 mg、77% ) を得た。

【 0 0 9 4 】

LC/MS ESI (-): 300 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.92 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H)

(b) メチル 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサゼフィン - 8 - カルボキシレートの合成

出発原料としてのメチル 6 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホンアミド) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 5.0 mg、0.02 ミリモル ) を D M A ( 160.0 μ L ) に溶解させ、1, 3 - ジブロモプロパン ( 16.7 mg、0.08 ミリモル ) および K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 116.0 mg、0.83 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O を添加し、E t O A c で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、n - H e x : E t O A c = 2 : 1 ) により精製して、白色の固体としてメチル 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサゼフィン - 8 - カルボキシレート ( 1.2 mg、21% ) を得た。

【 0 0 9 5 】

LC/MS ESI (+): 342 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.04-2.07 (m, 2H)

(c) 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサゼフィン - 8 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエ

10

20

30

40

50

ノ[3', 2': 4, 5]ベンゾ[1, 2-b][1, 4]オキサゼフィン-8-カルボキシレート(42.0mg、0.12ミリモル)を使用すること以外は、中間体1-gの合成手順を繰り返して、1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ[3', 2': 4, 5]ベンゾ[1, 2-b][1, 4]オキサゼフィン-8-カルボン酸(22.3mg、55%)を得た。

【0096】

LC/MS ESI (+): 328 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.52 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.99-2.07 (m, 2H)

中間体4) 8, 8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボン酸の合成

(a) エチル-5-(3-メチルブタ-2-エナミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

エチル5-アミノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.5g、6.78ミリモル)をピリジン(33.9mL)に溶解させ、3-メチルブタ-2-エノイルクロリド(755.0μL、6.78ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-Hex:EtOAc=9:1)により精製して、無色の液体としてエチル-5-(3-メチルブタ-2-エナミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.3g、63%)を得た。

【0097】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.44 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.1Hz), 2.26 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J=7.1Hz)

(b) エチル8, 8-ジメチル-6-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキシレートの合成

エチル-5-(3-メチルブタ-2-エナミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.3g、4.29ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(42.9mL)に溶解させ、AlCl<sub>3</sub>(1.7g、12.86ミリモル)を0で添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oを添加し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、黄色の固体としてエチル8, 8-ジメチル-6-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキシレート(250.0mg、19%)を得た。

【0098】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J=7.1Hz), 2.55 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.43 (t, 3H, J=7.1Hz)

(c) エチル8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキシレートの合成

出発原料としてエチル8, 8-ジメチル-6-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキシレート(217.0mg、0.72ミリモル)を使用すること以外は、中間体15-cの合成手順を繰り返して、エチル8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキシレート(56.0mg、27%)を得た。

【0099】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.37 (q, 2H, J=7.1Hz), 3.37 (t, 2H, J=5.8Hz), 1.78 (t, 2H, J=5.8Hz), 1.37-1.41 (m, 9H)

(d) エチル8, 8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラ

10

20

30

40

50

## ヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボキシレートの合成

出発原料としてエチル8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボキシレート(56.0mg、0.19ミリモル)を使用すること以外は、中間体16-fの合成手順を繰り返して、エチル8,8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボキシレート(57.0mg、80%)を得た。

【0100】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.40 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.90 (t, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.92 (s, 3H), 1.88 (t, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.39-1.43 (m, 9H)

10

## (e) 8,8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボン酸の合成

出発原料としてエチル8,8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボキシレート(57.0mg、0.16ミリモル)を使用すること以外は、中間体1-gの合成手順を繰り返して、8,8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボン酸(52.0mg、80%)を得た。

【0101】

LC/MS ESI (+): 340 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.91 (t, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.94 (s, 3H), 1.89 (t, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.43 (s, 6H)

20

## 中間体5)4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-7-カルボン酸の合成

## (a) 4-プロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒドの合成

4-プロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(2.0g、9.85ミリモル)を濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (5.2mL、98.50ミリモル)に溶解させ、60% $\text{HNO}_3$ (1.0mL、12,80ミリモル)を0で添加した。この反応混合物を4時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を、 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ を使用して再結晶化させて、白色の固体として4-プロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド(900.0mg、37%)を得た。

30

【0102】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.31 (s, 1H), 8.42 (d, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.67 (d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

## (b) メチル6-プロモ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

4-プロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド(5.0g、20.10ミリモル)を無水DMF(50.0mL)に溶解させ、メチル2-メルカプトアセテート(2.1g、20.10ミリモル)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5.6g、40.30mL)を添加し、続いて、80で2時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中0.1%ギ酸： $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1%ギ酸)により精製して、黄色の固体として6-プロモ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(3.4g、53%)を得た。

40

【0103】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)

## (c) メチル6-アミノ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

6-プロモ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(3.0g、9.49ミリモル)をDMSO(10.0mL)に溶解させ、 $\text{Cu}_2\text{O}$ (830.0mg

50

、10.40ミリモル)、アジ化ナトリウム(1.2g、18.90ミリモル)を室温で添加した。この混合物を100で1時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの固体としてメチル6-アミノ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(1.6g、66%)を得た。

## 【0104】

LC/MS ESI (+): 253 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)

10

(d)メチル6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

メチル6-アミノ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(800.0mg、3.17ミリモル)をDMA(10.0mL)に溶解させ、Boc<sub>2</sub>(O)(831.0mg、3.81ミリモル)、DIPEA(1.6mL、9.51ミリモル)を室温で添加した。この混合物を100で2時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの固体としてメチル6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(663.0mg、59%)を得た。

20

## 【0105】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

(e)メチル5-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

メチル6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(662.0mg、1.87ミリモル)をMeOH/H<sub>2</sub>Oの混合溶媒(20.0mL, 9/1v/v)に溶解させ、それにZn(18.7g、18.70ミリモル)およびNH<sub>4</sub>Cl(1.0g、18.70ミリモル)を添加し、超音波反応を30で15時間行った。この反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの固体としてメチル5-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(633.0mg、104%)を得た。

30

## 【0106】

LC/MS ESI (+): 323 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

40

(f)メチル6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

メチル5-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(633.0mg、1.96ミリモル)をピリジン(9.9mL)に溶解させ、それに塩化メタンスルホニル(168.0μL、2.16ミリモル)を0でゆっくりと添加した。この反応混合物を室温に加温し、続いて、3時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの固体としてメチル6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(694.0mg、88%)を得た

50

。

## 【0107】

LC/MS ESI (-): 399 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

(g) 4-(tert-ブチル)7-メチル1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-4,7(1H)-ジカルボキシレートの合成

メチル6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(メチルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(684.0mg、1.70ミリモル)をDMA(17.1mL)に溶解させ、1,2-ジブプロモエタン(963.0mg、5.12ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(472.0mg、3.42mg)を室温でゆっくりと添加した。この混合物を1時間攪拌し、この反応混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの固体として4-(tert-ブチル)7-メチル1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-4,7(1H)-ジカルボキシレート(495.0mg、68%)を得た。

10

## 【0108】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.85-3.92 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

20

(h) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-7-カルボン酸の合成

4-(tert-ブチル)7-メチル1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-4,7(1H)-ジカルボキシレート(495.0mg、1.16ミリモル)をTHF/H<sub>2</sub>O(10.0mL、3/1v/v)に溶解させ、LiOH·H<sub>2</sub>O(146.0mg、3.48ミリモル)を添加した。室温で2時間攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をH<sub>2</sub>O(1.0mL)に希釈し、1N HClで酸性化した(pH1~2)。沈殿物を濾過して、白色の固体として4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-7-カルボン酸(422.0mg、88%)を得た。

30

## 【0109】

LC/MS ESI (-): 411 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.47 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.83~3.92 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

中間体6)5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノリン-2-カルボン酸の合成

(a)メチル(E)-6-(3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

メチル6-ブプロモ-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(0.4g、1.26ミリモル)を無水DMF(12.6mL)に溶解させ、Pd(OAc)<sub>2</sub>(28.0mg、0.13ミリモル)、PPh<sub>3</sub>(66.0mg、0.25ミリモル)、TEA(0.4mL、2.53ミリモル)およびアクリル酸メチル(0.6mL、6.33ミリモル)を添加した。この反応混合物を130℃で30分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテルで再結晶化させて、白色の固体としてメチル(E)-6-(3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートを得た。

40

## 【0110】

LC/MS ESI (+): 322 (M+1)

50

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.62 (s, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.43 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

(b) メチル 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレートの合成

(E) - メチル - 6 - ( 3 - メトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 2 g 、 0 . 6 2 ミリモル ) を無水  $\text{MeOH}$  ( 1 5 . 6 mL ) に溶解させ、 5 % Pd - C ( 2 0 . 0 mg 、 0 . 1 9 ミリモル ) を添加した。この反応混合物に  $\text{H}_2$  ガスを充填し、 2 5 度で 4 日間攪拌した。残留物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮して、精製することなく白色の固体としてメチル 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレート ( 1 0 0 . 0 mg 、 6 1 % ) を得た。

【 0 1 1 1 】

LC/MS ESI (+): 262 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.95 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11 (t, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.69 (t, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ )

(c) メチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレートの合成

メチル 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレート ( 1 0 0 . 0 mg 、 0 . 3 8 ミリモル ) を  $\text{THF}$  ( 4 . 0 mL ) に溶解させ、  $\text{BH}_3 - \text{THF}$  錯体の 1 M 溶液 ( 1 . 9 mL 、 1 . 9 1 ミリモル ) を 0 度で添加した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、  $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、  $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 1 8 - シリカゲル、  $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0 . 1 % ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、灰色の固体としてメチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレート ( 6 5 . 0 mg 、 6 9 % ) を得た。

【 0 1 1 2 】

LC/MS ESI (+): 248 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.80 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (t, 2H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 2.92 (t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.96-1.99 (m, 2H)

(d) メチル 5 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレートの合成

メチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレート ( 5 0 . 0 mg 、 0 . 2 0 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 . 0 mL ) に溶解させ、  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  ( 2 3 . 6  $\mu\text{L}$  、 0 . 3 0 ミリモル ) および  $\text{DIPEA}$  ( 7 0 . 6  $\mu\text{L}$  、 0 . 4 0 ミリモル ) を 0 度で添加した。この反応混合物を 3 時間攪拌し、  $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、  $n - \text{Hex}$  :  $\text{EtOAc}$  = 2 : 1 ) により精製して、白色の固体としてメチル 5 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレート ( 5 7 . 0 mg 、 8 7 % ) を得た。

【 0 1 1 3 】

LC/MS ESI (+): 326 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.99 (t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.90 (s, 3H), 2.04-2.07 (m, 2H)

(e) 5 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボン酸の合成

メチル 5 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - g ] キノリン - 2 - カルボキシレート ( 6 0 . 0 mg 、 0 . 1 8 ミリモル ) を使用すること

以外は、中間体 5 - h の合成手順を繰り返して、白色の固体として 5 - (メチルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノリン - 2 - カルボン酸 ( 450.0 mg、87% ) を得た。

【 0 1 1 4 】

LC/MS ESI (+): 312 (M+1)

中間体 7 ) 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボン酸の合成

( a ) メチル 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキシレートの合成

未精製 tert - ブチル 7 - (クロロカルボニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 4 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 40.0 mg、0.09 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH ( 1.6 mL、1 / 1 v / v ) に溶解させ、TFA ( 0.3 mL ) をゆっくりと添加した。室温で 2 時間攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 18 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0.1% ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0.1% ギ酸 ) により精製して、白色の固体としてメチル 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキシレート ( 21.0 mg、69% ) を得た。

【 0 1 1 5 】

LC/MS ESI (+): 327 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67-3.69 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)

( b ) メチル 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキシレート ( 63.0 mg、0.19 ミリモル ) を MeOH ( 1.9 mL ) に溶解させ、それにホルムアルデヒド ( 76.0  $\mu\text{L}$ 、0.96 ミリモル ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 36.4 mg、0.57 ミリモル ) および AcOH ( 11.0  $\mu\text{L}$ 、0.19 ミリモル ) を室温で添加した。この混合物を 15 時間攪拌し、この反応混合物を EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( C 18 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0.1% ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0.1% ギ酸 = 70 : 30 ) により逆相シリカ上で分離し、生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて、白色の固体としてメチル 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキシレート ( 51.0 mg、78% ) を得た。

【 0 1 1 6 】

LC/MS ESI (+): 341 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (t, 2H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.51 (t, 2H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.02 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)

( c ) 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボン酸の合成

メチル 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボキシレート ( 50.0 mg、0.14 ミリモル ) を THF /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1.5 mL、3 / 1 v / v ) に溶解させ、それに LiOH  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  ( 18.4 mg、0.44 ミリモル ) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1.0 mL ) に希釈し、1 N HCl で酸性化した ( pH 1 ~ 2 )。沈殿物を濾過して、白色の固体として 4 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - g ] キノキサリン - 7 - カルボン酸 ( 42.0 mg、88% ) を得た。

【 0 1 1 7 】

LC/MS ESI (+): 327 (M+1)

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 13.02 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.76 (t, 2H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.50 (t, 2H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)

中間体 8 ) 4 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

( a ) 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロポキシ ) - 1 - メチルベンゼンの合成

3 - クロロ - 4 - メチルフェノール ( 3 . 0 g 、 2 1 . 0 4 ミリモル ) を無水  $\text{DMF}$  ( 1 0 5 . 0 m L ) に溶解させ、3 - クロロ - 1 , 1 - ジエトキシプロパン ( 4 . 2 g 、 2 5 . 2 0 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 8 . 7 g 、 6 3 . 1 0 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 8 0 で 1 5 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 9 5 : 5$  ) により精製して、無色の液体として 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロポキシ ) - 1 - メチルベンゼン ( 4 . 0 g 、 6 9 % ) を得た。

【 0 1 1 8 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.16 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.91 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.71 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 4.75 (t, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.1 (t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.22 (t, 6H,  $J=7.1\text{Hz}$ ).

( b ) 7 - クロロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル)クロマンの合成

メタンサルフィン酸ナトリウム ( 4 . 5 g 、 4 4 . 0 0 ミリモル ) を  $\text{TFA}$  ( 6 1 . 1 m L ) に溶解させ、0 で 1 0 分間攪拌した。この反応混合物に、2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロポキシ ) - 1 - メチルベンゼン ( 4 . 0 g 、 1 4 . 6 6 ミリモル ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 2 . 2 m L ) 中溶液を 1 時間の期間添加し、室温で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で塩基性化し ( $\text{pH} = 9 \sim 10$ )、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 1 : 2$  ) により精製して、オフホワイトの固体として 7 - クロロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル)クロマン ( 2 . 3 g 、 6 0 % ) を得た。

【 0 1 1 9 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.36 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

( c ) 6 - (プロモメチル) - 7 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)クロマンの合成

7 - クロロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル)クロマン ( 2 . 3 g 、 8 . 6 3 ミリモル ) を無水 1 , 2 - ジクロロエタン ( 8 6 . 0 m L ) に溶解させ、 $N$  - プロモスクシンイミド ( 1 . 5 g 、 8 . 6 3 ミリモル ) および  $\text{AIBN}$  ( 1 4 2 . 0 m g 、 0 . 8 6 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 1 0 0 で 1 5 時間還流させ、室温に冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 4 : 1$  ) により精製して、黄色の固体として 6 - (プロモメチル) - 7 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)クロマン ( 2 . 5 g 、 8 5 % ) を得た。

【 0 1 2 0 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.59 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H).

( d ) 7 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)クロマン - 6 - カルバルデヒドの合成

6 - (プロモメチル) - 7 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)クロマン ( 2 . 5 g 、 7 . 3 6 ミリモル ) を無水  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 7 3 . 6 m L ) に溶解させ、4 - メチルホルホル

10

20

30

40

50

ンN - オキシド ( 1 . 7 g、14 . 72 ミリモル ) およびモレキュラーシーブ ( 3 . 0 g ) を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、反応混合物にH<sub>2</sub>Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をEt<sub>2</sub>Oで再結晶化させて、淡黄色の固体として7 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)クロマン - 6 - カルバルデヒド ( 1 . 3 g、64% ) を得た。

【 0 1 2 1 】

LC/MS ESI (+): 275 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H).

( e ) メチル 4 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレートの合成

7 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)クロマン - 6 - カルバルデヒド ( 300 . 0 mg、1 . 09 ミリモル ) を無水DMF ( 10 . 0 mL ) に溶解させ、メチル 2 - メルカプトアセテート ( 117 . 0 μL、1 . 31 ミリモル ) およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 1 g、3 . 28 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を80 で4時間攪拌し、室温に冷却し、H<sub>2</sub>Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびEt<sub>2</sub>Oで再結晶化させて、白色の固体としてメチル 4 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 200 . 0 mg、56% ) を得た。

【 0 1 2 2 】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H).

LC/MS ESI (+): 327 (M+1).

( f ) 4 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

メチル 4 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 200 . 0 mg、0 . 61 ミリモル ) をTHF ( 4 . 0 mL ) / H<sub>2</sub>O ( 2 . 0 mL ) に溶解させ、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 257 . 0 mg、6 . 13 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を60 で15時間攪拌し、1N HCl ( 3 . 0 mL ) を添加し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOHで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として4 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸 ( 140 . 0 mg、73% ) を得た。

【 0 1 2 3 】

LC/MS ESI (-): 311 (M-1).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.34 (bs, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H).

中間体 9 ) 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロチエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] オキシピン - 8 - カルボン酸の合成

( a ) 2 - クロロ - 4 - ( 4 , 4 - ジエトキシブトキシ ) - 1 - メチルベンゼンの合成  
3 - クロロ - 4 - メチルフェノール ( 1 . 0 g、7 . 01 ミリモル ) を使用すること以外は、中間体 8 - a の合成手順を繰り返して、無色の液体として2 - クロロ - 4 - ( 4 , 4 - ジエトキシブトキシ ) - 1 - メチルベンゼン ( 1 . 8 g、89% ) を得た。

【 0 1 2 4 】

LC/MS ESI (+): 287 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.09 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.89 (d, 1H, J=2.8Hz), 6.69 (dd, 1H, J=8.6, 2.8Hz), 4.54 (t, 1H, J=1.6Hz), 3.93 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.62-3.70

10

20

30

40

50

(m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.21 (t, 6H, J=7.2Hz)

(b) 8 - クロロ - 7 - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピンの合成

2 - クロロ - 4 - (4, 4 - ジエトキシブトキシ) - 1 - メチルベンゼン (1.8 g、6.20ミリモル) を使用すること以外は、中間体 8 - b の合成手順を繰り返して、白色の固体として 8 - クロロ - 7 - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン (421.0 mg、23%) を得た。

【 0 1 2 5 】

LC/MS ESI (+): 275 (M+1)

10

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.16 (t, 1H, J=1.6Hz), 3.71-3.77 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H).

(c) 7 - (プロモメチル) - 8 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピンの合成

8 - クロロ - 7 - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン (421 mg、1.53ミリモル) を使用すること以外は、中間体 8 - c の合成手順を繰り返して、白色の固体として 7 - (プロモメチル) - 8 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン (342.0 mg、63%) を得た。

20

【 0 1 2 6 】

LC/MS ESI (+): 353 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.20 (t, 1H, J=1.6Hz), 3.76-3.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H)

(d) 8 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン - 7 - カルバルデヒドの合成

7 - (プロモメチル) - 8 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン (342.0 mg、0.97ミリモル) を使用すること以外は、中間体 8 - d の合成手順を繰り返して、白色の固体として 8 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン - 7 - カルバルデヒド (164.0 mg、57%) を得た。

30

【 0 1 2 7 】

LC/MS ESI (+): 289 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, J=1.6Hz), 3.78-3.84 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 4H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H).

(e) 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロチエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] オキセピン - 8 - カルボン酸の合成

8 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキセピン - 7 - カルバルデヒド (164.0 mg、0.57ミリモル) を使用すること以外は、中間体 8 - e の合成手順を繰り返して、白色の固体として 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロチエノ [ 3', 2' : 4, 5 ] ベンゾ [ 1, 2 - b ] オキセピン - 8 - カルボン酸 (116.0 mg、62%) を得た。

40

【 0 1 2 8 】

LC/MS ESI (+): 341 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.80 (t, 1H, J=1.2 Hz), 4.33-4.39 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H)

中間体 10) 5 - (メチルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [ 2,

50

## 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

( a ) 2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - プロモ - 2 - ホルミルフェニル ) チオ ) プロパノエートの合成

4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド ( 3 . 0 g 、 1 4 . 7 8 ミリモル ) の D M F ( 7 3 . 9 m l ) 中溶液に、2 - エチルヘキシル 3 - メルカプトプロピオネート ( 3 . 7 m l 、 1 6 . 2 6 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 4 0 で 3 6 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 1 8 - シリカゲル、C H <sub>3</sub> C N 中 0 . 1 % ギ酸 : H <sub>2</sub> O 中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、薄茶色の油として 2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - プロモ - 2 - ホルミルフェニル ) チオ ) プロパノエート ( 4 . 2 g 、 7 1 % ) を得た。

10

【 0 1 2 9 】

LC/MS ESI (+): 401 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.28 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.57 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.46 (dd, 1H, J=8.2, 1.7Hz), 4.03-4.05 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, J=7.4Hz), 2.72 (t, 2H, J=7.4Hz), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 6H), 0.90 (t, 6H, J=7.4 Hz)

( b ) 2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - ( 4 , 4 - ジエトキシブチル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) チオ ) プロパノエートの合成

4 , 4 - ジエトキシブタ - 1 - エン ( 5 0 3 . 0 m g 、 3 . 4 9 ミリモル ) の 9 - ボラビシクロ ( 3 . 3 . 1 ) ノナン ( 7 . 7 m l 、 3 . 8 4 ミリモル ) 中溶液を 1 時間攪拌し、濃縮した。残留物をベンゼン ( 7 . 7 m l ) / E t O H ( 3 . 9 m l ) に溶解させた。2 N N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 3 5 . 0 m l 、 6 . 9 8 ミリモル ) および P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 2 0 2 . 0 m g 、 0 . 1 7 ミリモル ) を添加し、この反応混合物を 8 0 で 9 0 分間。反応混合物を E t O A c で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を正相カラムクロマトグラフィー ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 5 ) により精製して、粗製物として 2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - ( 4 , 4 - ジエトキシブチル ) - 2 - ホルミルフェニル ) チオ ) プロパノエート ( 6 9 5 . 0 m g 、 8 5 % ) を得た。2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - ( 4 , 4 - ジエトキシブチル ) - 2 - ホルミルフェニル ) チオ ) プロパノエート ( 6 1 0 . 0 m g 、 1 . 3 1 ミリモル ) の E t O H ( 6 . 5 m l ) 中溶液に、N a B H <sub>4</sub> ( 6 4 . 3 m g 、 1 . 7 0 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 3 0 分攪拌した。N H <sub>4</sub> C l を添加し、得られた混合物を 1 5 分間攪拌し、セライトに通して濾過した。濾液を E t O A c で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濃縮した。残留物を正相カラムクロマトグラフィー ( E t O A c : n - H e x = 1 : 3 ) により精製して、無色の油として 2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - ( 4 , 4 - ジエトキシブチル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) チオ ) プロパノエート ( 5 5 0 . 0 m g 、 9 0 % ) を得た。

20

30

【 0 1 3 0 】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.31 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.24 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.07 (d, 1H, J=7.7Hz), 4.74 (d, 2H, J=3.3Hz), 4.49 (t, 1H, J=5.2Hz), 4.00-4.02 (m, 2H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.16 (t, 2H, J=7.2Hz), 2.61 (t, 4H, J=7.1Hz), 2.39 (brs, 1H), 1.65-1.68 (m, 4H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.26-1.31 (m, 4H), 1.20 (t, 6H, J=7.1Hz), 0.89 (t, 6H, J=7.1Hz)

40

( c ) 2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - ( メチルフルホニル ) - 3 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトキシ ) メチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) チオ ) プロパノエートの合成

メタンサルフィン酸ナトリウム ( 3 5 9 . 0 m g 、 3 . 5 2 ミリモル ) を T F A ( 9 . 8 m l ) に溶解させ、この反応混合物を 1 0 分間攪拌した。0 に冷却後、2 - エチルヘキシル 3 - ( ( 5 - ( 4 , 4 - ジエトキシブチル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) チオ ) プロパノエート ( 5 5 0 . 0 m g 、 1 . 1 7 ミリモル ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 9 5 6 . 0 μ L ) 中溶液を滴下し、この反応混合物を 2 3 で 1 時間攪拌した。反応混合物を E

50

t O A cで抽出し、有機抽出物を飽和 N a H C O<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー（C 18 - シリカゲル、C H<sub>3</sub>C N中0.1%ギ酸：H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸）により精製して、無色の油として3 - （（5 - （メチルスルホニル） - 3 - （（2, 2, 2 - トリフルオロアセトキシ）メチル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）プロパノエート（217.0 mg、34%）を得た。

【0131】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.45 (q, 2H, J=20.8Hz), 4.28 (t, 1H, J=5.1Hz), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.20 (t, 2H, J=7.5Hz), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 4H), 2.65 (t, 2H, J=7.6Hz), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.56-1.58 (m, 1H), 1.29-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, 6H, J=7.4 Hz)

(d) tert - ブチル 2 - （（3 - （ヒドロキシメチル） - 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）アセテートの合成

2 - エチルヘキシル 3 - （（5 - （メチルフルホニル） - 3 - （（2, 2, 2 - トリフルオロアセトキシ）メチル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）プロパノエート（150.0 mg、0.27ミリモル）のDMF（2714.0 μl）中溶液に、カリウム - t - ブトキシドのTHF中1M溶液（543.0 μL、0.54ミリモル）を - 60 ~ - 50 で添加した。この反応混合物を10分間攪拌した。tert - ブチル 2 - プロモアセテート（42.1 μl、0.29ミリモル）を - 60 ~ - 50 で添加し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（C 18 - シリカゲル、C H<sub>3</sub>C N中0.1%ギ酸：H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸）により精製して、白色の非晶質としてtert - ブチル 2 - （（3 - （ヒドロキシメチル） - 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）アセテート（67.0 mg、64%）を得た。

【0132】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.77 (q, 2H, J=32.7Hz), 4.27 (t, 1H, J=5.9Hz), 3.60 (s, 2H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.71-2.79 (m, 4H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.15-2.20 (m, 2H), 1.73-1.46 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

(e) tert - ブチル 2 - （（3 - ホルミル - 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）アセテートの合成

tert - ブチル 2 - （（3 - （ヒドロキシメチル） - 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）アセテート（65.0 mg、0.17ミリモル）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1682.0 μL）中溶液に、Des s - M a r t i n ペルヨージナン（107.0 mg、0.25ミリモル）を添加した。この反応混合物を24 で1時間攪拌した。反応混合物をEt O A cで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製物としてtert - ブチル 2 - （（3 - ホルミル - 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）アセテート（71.0 mg、110%）を得た。この粗製物を精製することなく次の工程で使用した。

【0133】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 4H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.22-2.25 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)

(f) tert - ブチル 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [2, 3 - b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

tert - ブチル 2 - （（3 - ホルミル - 5 - （メチルスルホニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）チオ）アセテート（67.0 mg、0.17ミリモル）のDMF（1742.0 μl）中溶液に、C s<sub>2</sub>C O<sub>3</sub>（85.0 mg、0.26ミリモル）を添加した。この反応混合物を80 で1時間攪拌した。反応混合物をEt O A

10

20

30

40

50

cで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製物としてtert-ブチル5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフト[2,3-b]チオフェン-2-カルボキシレート(65.0mg、102%)を得た。この粗製物を精製することなく次の工程で使用した。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.43-4.46 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 9H)

(g) 5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフト[2,3-b]チオフェン-2-カルボン酸の合成

tert-ブチル5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフト[2,3-b]チオフェン-2-カルボキシレート(65.0mg、0.18ミリモル)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5ml)中溶液に、TFA(0.5ml、6.53ミリモル)を添加した。この反応混合物を24で30分間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中0.1%ギ酸： $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1%ギ酸)により精製して、白色の非晶質として5-(メチルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフト[2,3-b]チオフェン-2-カルボン酸(30.0mg、55%)を得た。

10

【0135】

LC/MS ESI (-): 309 (M-1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.80-4.82 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 1H)

20

中間体11) 4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸の合成

(a) 4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレートの合成

4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート(50.0mg、0.15ミリモル)のTHF(1.0ml)/ $\text{CH}_3\text{CN}$ (1.0ml)中懸濁液に、NaH(30.6mg、0.77ミリモル)を添加した。1時間後、 $\text{CH}_3\text{I}$ (0.1ml、1.53ミリモル)を添加し、この反応混合物を3日間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中0.1%ギ酸： $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの非晶質として4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート(29.0mg、56%)を得た。

30

【0136】

LC/MS ESI (+): 341 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)

40

(b) 4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸の合成

4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート(27.0mg、0.08ミリモル)のTHF(529.0 $\mu\text{l}$ )/ $\text{H}_2\text{O}$ (264.0 $\mu\text{l}$ )中懸濁液に、LiOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (33.3mg、0.79ミリモル)を添加した。この反応混合物を60で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中0.1%ギ酸： $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1%ギ酸)により精製して、白色の非晶質として4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸(20.0mg、77%)を得た。

50

## 【 0 1 3 7 】

LC/MS ESI (-): 325 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.47-4.52 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.81 (s, 3H)

中間体 1 2 ) 5 - (メチルスルホニル) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] イソクロメン - 2 - カルボン酸の合成

( a ) メチル 2 - プロモ - 4 - (プロモメチル) ベンゾエートの合成

2 - プロモ - 4 - メチルベンゾエート ( 4 . 6 g、20 . 08 ミリモル ) を無水 1 , 2 - ジクロロエタン ( 60 . 0 m l ) に溶解させ、N - プロモスクシンイミド ( 4 . 3 g、24 . 10 ミリモル ) および A I B N ( 0 . 3 g、2 . 01 ミリモル ) を室温で添加した。この混合物を 90 で 1 時間還流させ、続いて、室温に冷却し、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 18 - シリカゲル、C H<sub>3</sub> C N 中 0 . 1 % ギ酸 : H<sub>2</sub> O 中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、無色の液体としてメチル 2 - プロモ - 4 - (プロモメチル) ベンゾエート ( 3 . 0 g、48 % ) を得た。

10

## 【 0 1 3 8 】

LC/MS ESI (+): 309 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.69 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.38 (dd, 1H, J=8.0, 1.6Hz), 4.42 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

20

( b ) メチル 2 - プロモ - 4 - ( ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) メチル ) ベンゾエートの合成

グリコールアルデヒドジエチルアセタール ( 1 . 6 m l、12 . 14 ミリモル ) を無水 T H F ( 50 . 0 m l ) に溶解させ、N a H ( 0 . 5 g、13 . 25 ミリモル ) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌した。T H F ( 50 . 0 m l ) 中メチル 2 - プロモ - 4 - (プロモメチル) ベンゾエート ( 3 . 4 g、11 . 04 ミリモル ) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 3 時間攪拌し、E t O A c で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、n - H e x : E t O A c = 9 : 1 ) により精製して、無色の液体としてメチル 2 - プロモ - 4 - ( ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) メチル ) ベンゾエート ( 1 . 7 g、42 % ) を得た。

30

## 【 0 1 3 9 】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.66 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.31-7.34 (m, 1H), 4.67 (t, 1H, J=10.4, 5.2Hz), 4.59 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 4H), 1.23 (t, 6H, J=14.0, 6.8Hz)

( c ) 4 - ( ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) メチル ) - 2 - (メチルチオ) 安息香酸の合成

メチル 2 - プロモ - 4 - ( ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) メチル ) ベンゾエート ( 480 . 0 m g、1 . 33 ミリモル ) を D M F ( 4 . 0 m l ) に溶解させ、ナトリウムメタンチオラート ( 466 m g、6 . 64 ミリモル ) を室温で添加した。この混合物を 80 で 15 時間攪拌し、続いて、室温に冷却し、E t O A c で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 18 - シリカゲル、C H<sub>3</sub> C N 中 0 . 1 % ギ酸 : H<sub>2</sub> O 中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、無色の液体として 4 - ( ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) メチル ) - 2 - (メチルチオ) 安息香酸 ( 380 . 0 m g、91 % ) を得た。

40

## 【 0 1 4 0 】

LC/MS ESI (-): 313 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.10 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.30 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H, J=8.0, 0.8Hz), 4.70 (t, 1H, J=10.4, 5.2Hz), 4.65 (s, 2H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.24 (t, 6H, J=14.0, 6.8Hz)

50

(d) (4 - ((2, 2 - ジエトキシエトキシ)メチル) - 2 - (メチルチオ)フェニル)メタノールの合成

4 - ((2, 2 - ジエトキシエトキシ)メチル) - 2 - (メチルチオ)安息香酸 (380.0 mg、1.21ミリモル)をTHF (12.0 ml)に溶解させ、LiAlH<sub>4</sub>のTHF中1.0 M溶液 (1.2 ml、1.20ミリモル)を室温で添加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oを0 で添加した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18 - シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸 : H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、無色の液体として(4 - ((2, 2 - ジエトキシエトキシ)メチル) - 2 - (メチルチオ)フェニル)メタノール (280.0 mg、77%)を得た。

【0141】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.34 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.26 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 4.75 (brs, 2H), 4.66 (t, 1H, J=10.4, 5.2Hz), 4.58 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (brs, 1H), 1.22 (t, 6H, J=14.0, 7.2Hz)

(e) (4 - (メチルスルホニル) - 7 - (メチルチオ)イソクロマン - 6 - イル)メタノールの合成

メタン sulfonic acid ナトリウム (285.0 mg、2.80ミリモル)をTFA (7.5 ml)に溶解させ、室温で30分間攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml)中(4 - ((2, 2 - ジエトキシエトキシ)メチル) - 2 - (メチルチオ)フェニル)メタノール (280.0 mg、0.93ミリモル)を室温でゆっくりと添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。この混合物をTHF (4.0 ml) / MeOH (1.0 ml) / H<sub>2</sub>O (1.0 ml)に溶解させ、LiOH·H<sub>2</sub>O (223.0 mg、932.00ミリモル)を室温で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、無色の液体として(4 - (メチルスルホニル) - 7 - (メチルチオ)イソクロマン - 6 - イル)メタノール (208.0 mg、77%)を得た。

【0142】

LC/MS ESI (-): 287 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.66 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.86-4.91 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 3H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.87-3.88 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

(f) 4 - (メチルスルホニル) - 7 - (メチルチオ)イソクロマン - 6 - カルバルデヒドの合成

(4 - (メチルスルホニル) - 7 - (メチルチオ)イソクロマン - 6 - イル)メタノール (208.0 mg、0.72ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 ml)に溶解させ、Dess - Martinペルヨージナン (398.0 mg、0.94ミリモル)を室温で添加した。この混合物を室温で30分間混合し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n - Hex : EtOAc = 1 : 1)により精製して、無色の液体として4 - (メチルスルホニル) - 7 - (メチルチオ)イソクロマン - 6 - カルバルデヒド (150.0 mg、72%)を得た。

【0143】

LC/MS ESI (+): 287 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.93-4.97 (m, 2H), 4.80-4.84 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.94-3.95 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

(g) 5 - (メチルスルホニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6H - チエノ [3, 2 - g] イソクロメン - 2 - カルボン酸の合成

4 - (メチルスルホニル) - 7 - (メチルチオ)イソクロマン - 6 - カルバルデヒド (

10

20

30

40

50

150.0 mg、0.52ミリモル)、酸化マグネシウム(21.1 mg、0.52ミリモル)および2-クロロ酢酸(990.0 mg、10.48ミリモル)の混合物を110で16時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の固体として5-(メチルスルホニル)-5,8-ジヒドロ-6H-チエノ[3,2-g]イソクロメン-2-カルボン酸(50.0 mg、30%)を得た。

## 【0144】

LC/MS ESI (-): 311 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.91-5.08 (m, 3H), 4.07-4.11 (m, 2H), 2.66 (s, 3H) 10

中間体13) 4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸の合成

(a) 7-クロロ-4-フルオロ-6-メチル-4-(メチルスルホニル)クロマンの合成

7-クロロ-6-メチル-4-(メチルスルホニル)クロマン(850.0 mg、3.26ミリモル)をTHF(30.0 mL)に溶解させ、LDA(2.6 mL、3.91ミリモル)を-78でゆっくりと添加し、0.5時間攪拌した。NFS(2.3 g、7.17ミリモル)を添加し、続いて、-78で3時間攪拌した。反応をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、この反応混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-Hex:EtOAc=85:15)により精製して、白色の固体として7-クロロ-4-フルオロ-6-メチル-4-(メチルスルホニル)クロマン(600.0 mg、66%)を得た。 20

## 【0145】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.53 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H)

(b) 6-(プロモメチル)-7-クロロ-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)クロマンの合成 30

7-クロロ-4-フルオロ-6-メチル-4-(メチルスルホニル)クロマン(500.0 mg、1.79ミリモル)を使用すること以外は、中間体8-cの合成手順を繰り返して、6-(プロモメチル)-7-クロロ-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)クロマン(520.0 mg、81%)を得た。

## 【0146】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.75 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.67-4.68 (m, 1H), 4.56 (q, 2H, J=10.4, 21.1Hz), 4.35-4.41 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H)

(c) 6-(プロモメチル)-7-クロロ-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)クロマンの合成 40

6-(プロモメチル)-7-クロロ-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)クロマン(400.0 mg、1.11ミリモル)を使用すること以外は、中間体8-dの合成手順を繰り返して、7-クロロ-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)クロマン-6-カルバルデヒド(225.0 mg、68%)を得た。

## 【0147】

LC/MS ESI (+): 293 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 1H)

(d) 4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[ 50

## 3, 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) クロマン - 6 - カルバルデヒド (210.0 mg、0.71ミリモル) を無水DMF (7.1 mL) に溶解させ、メチル 2 - メルカプトアセテート (114.0 mg、1.07ミリモル) および  $Cs_2CO_3$  (514.0 mg、1.57ミリモル) を添加し、続いて、80 で2時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18 - シリカゲル、 $CH_3CN$  中 0.1% ギ酸 :  $H_2O$  中 0.1% ギ酸) により精製して、黄色の固体として 4 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3, 2 - g] クロメン - 7 - カルボン酸 (72.0 mg、30%) を得た。

10

【0148】

LC/MS ESI (-): 329 (M-1)

$^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ ): 13.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 2H), 2.95-2.97 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 2H)

中間体 14) 8, 8 - ジフルオロ - 5 - (メチルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフト [2, 3 - b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) 7 - クロロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オンの合成

6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (700.0 mg、2.71ミリモル) の無水酢酸 (5114.0  $\mu$ L、54.0ミリモル) 中溶液に、酸化クロム (VI) (812.0 mg、8.12ミリモル) を 0 で添加した。この反応混合物を 0 で2時間攪拌した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18 - シリカゲル、 $CH_3CN$  中 0.1% ギ酸 :  $H_2O$  中 0.1% ギ酸) により精製して、白色の非晶質として 7 - クロロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (430.0 mg、58%) を得た。

20

【0149】

LC/MS ESI (+): 273 (M+1)

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 8.12 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)

30

(b) 7 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンの合成

7 - クロロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (430.0 mg、1.58ミリモル) のDAST (2.0 mL、15.14ミリモル) 中懸濁液を 65 で一晩攪拌した。この反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18 - シリカゲル、 $CH_3CN$  中 0.1% ギ酸 :  $H_2O$  中 0.1% ギ酸) により精製して、白色の非晶質として 7 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (186.0 mg、40%) を得た。

40

【0150】

LC/MS ESI (-): 293 (M-1)

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.35 (m, 1H)

(c) 6 - (プロモメチル) - 7 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンの合成

7 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (150.0 mg、0.51ミリモル) および N - プロモスクシンイミド (109.0 mg、0.61ミリモル) の 1, 2 - ジクロロエタン (2545.0  $\mu$ L) 中溶液に、AIBN (8.4 mg、0.05ミリモル) を添加した。こ

50

の反応混合物を 80 で 1 時間攪拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、n - H e x : E t O A c = 5 : 1）により精製して、白色の非晶質として 6 - （プロモメチル） - 7 - クロロ - 1 , 1 - ジフルオロ - 4 - （メチルスルホニル） - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン（105 . 0 m g、55 %）を得た。

## 【 0 1 5 1 】

LC/MS ESI (-): 371 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (s, 2H), 4.55-4.64 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 1H)

(d) 3 - クロロ - 5 , 5 - ジフルオロ - 8 - （メチルスルホニル） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルバルデヒドの合成

6 - （プロモメチル） - 7 - クロロ - 1 , 1 - ジフルオロ - 4 - （メチルスルホニル） - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン（105 . 0 m g、0 . 28ミリモル）、N - メチルモルホリン - N - オキシド（49 . 4 m g、0 . 42ミリモル）およびモレキュラーシーブ（4）の CH<sub>3</sub>CN（2 . 8 m l）中懸濁液を 25 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（C18 - シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN 中 0 . 1 %ギ酸 : H<sub>2</sub>O 中 0 . 1 %ギ酸）により精製して、薄茶色の非晶質として 3 - クロロ - 5 , 5 - ジフルオロ - 8 - （メチルスルホニル） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルバルデヒド（60 . 0 m g、69 %）を得た。

## 【 0 1 5 2 】

LC/MS ESI (-): 307 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.49 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H)

(e) 8 , 8 - ジフルオロ - 5 - （メチルスルホニル） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

3 - クロロ - 5 , 5 - ジフルオロ - 8 - （メチルスルホニル） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルバルデヒド（58 . 0 m g、0 . 19ミリモル）および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（122 . 0 m g、0 . 38ミリモル）の DMF（939 . 0 μ l）中溶液に、チオグリコール酸メチル（18 . 5 μ l、0 . 21ミリモル）を添加した。この反応混合物を 80 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 60 に冷却し、LiOH・H<sub>2</sub>O（79 . 0 m g、1 . 88ミリモル）を添加し、1 時間攪拌した。この反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（C18 - シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN 中 0 . 1 %ギ酸 : H<sub>2</sub>O 中 0 . 1 %ギ酸）により精製して、オフホワイトの非晶質として 8 , 8 - ジフルオロ - 5 - （メチルスルホニル） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボン酸（33 . 0 m g、51 %）を得た。

## 【 0 1 5 3 】

LC/MS ESI (-): 345 (M-1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMS-d<sub>6</sub>): 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 2H)

中間体 15) 4 - （1H - ピラゾール - 1 - イル） - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

(a) 3 - （3 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ）プロパン酸の合成

2 - クロロ - 4 - （3 , 3 - ジエトキシプロポキシ） - 1 - メチルベンゼン（3 . 0 g、11 . 00ミリモル）の THF（27 . 5 m l） / H<sub>2</sub>O（27 . 5 m l）中溶液に、オキソン（Oxone）（10 . 1 g、33 . 00ミリモル）を添加した。この反応混合物を 25 で一晩攪拌し、濾過した。濾液を EtOAc で抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、白色の非晶質として 3 - （3 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ）プロパン酸（2 . 4 g、100 %）を得た。

## 【 0 1 5 4 】

LC/MS ESI (-): 213 (M-1)

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.11 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.92 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.73 (dd, 1H,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ ), 4.21 (t, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.84 (t, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.29 (s, 3H)

(b) 7-クロロ-6-メチルクロマン-4-オンの合成

3-(3-クロロ-4-メチルフェノキシ)プロパン酸(2.4g、10.95ミリモル)をトリフルオロメタンスルホン酸(4.8ml、54.70ミリモル)に溶解させ、この反応混合物を2.5時間攪拌した。氷片をゆっくりと添加し、得られた混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中0.1%ギ酸： $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1%ギ酸)により精製して、白色の非晶質として7-クロロ-6-メチルクロマン-4-オン(795.0mg、37%)を得た。

10

【0155】

LC/MS ESI (+): 197 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.74 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.52 (t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.84 (t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.32 (s, 3H)

(c) 6-(プロモメチル)-7-クロロクロマン-4-オンの合成

7-クロロ-6-メチルクロマン-4-オン(950.0mg、4.83ミリモル)を使用すること以外は、中間体8-cの合成手順を繰り返して、アイボリーの固体として6-(プロモメチル)-7-クロロクロマン-4-オン(1.4g、87%)を得た。

20

【0156】

LC/MS ESI (+): 275 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.97 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.54-4.58 (m, 4H), 2.82 (t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ )

(d) 7-クロロ-4-オキソクロマン-6-カルバルデヒドの合成

6-(プロモメチル)-7-クロロクロマン-4-オン(1.3g、4.72ミリモル)を使用すること以外は、中間体8-dの合成手順を繰り返して、白色の固体として7-クロロ-4-オキソクロマン-6-カルバルデヒド(660.0mg、66%)を得た。

【0157】

LC/MS ESI (+): 211 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.64 (t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.87 (t, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ )

30

(e) メチル4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレートの合成

7-クロロ-4-オキソクロマン-6-カルバルデヒド(660.0mg、3.13ミリモル)を使用すること以外は、中間体8-dの合成手順を繰り返して、オフホワイトの固体として4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート(580.0mg、71%)を得た。

【0158】

LC/MS ESI (+): 263 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.59 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.87 (s, 3H), 2.87 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ )

40

(f) メチル4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレートの合成

メチル4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート(810.0mg、3.09ミリモル)のEtOH(15.0ml)中溶液に、 $\text{NaBH}_4$ (140.0mg、3.71ミリモル)を添加した。この反応混合物を26で2時間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$ を添加し、不溶性の白色の固体を濾過して、白色の固体としてメチル4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート(665.0mg、81%)を得た。

【0159】

50

LC/MS ESI (+): 265 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H)

(g) メチル 4 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 4 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 200 . 0 mg、0 . 76 ミリモル ) のトルエン ( 3784 . 0  $\mu$  l ) 中溶液に、 $\text{SOCl}_2$  ( 110 . 0  $\mu$  l、1 . 51 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 60 で 2 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮して、精製することなく白色の非晶質としてメチル 4 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 210 . 0 mg、98% ) を得た。

10

【 0 1 6 0 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.72 (t, 1H, J=3.4Hz), 4.36-4.46 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H)

(h) メチル 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 4 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 80 . 0 mg、0 . 28 ミリモル )、ピラゾール ( 57 . 8 mg、0 . 85 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 117 . 0 mg、0 . 85 ミリモル ) の DMA ( 2829 . 0  $\mu$  l ) 中溶液を 60 で 1 時間、次いで、80 で攪拌した。1 時間後、この反応混合物を 100 で 1 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C18 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0 . 1% ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0 . 1% ギ酸 ) により精製して、白色の非晶質としてメチル 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 26 . 0 mg、29% ) を得た。

20

【 0 1 6 1 】

LC/MS ESI (+): 315 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J=2.1Hz), 6.25-6.26 (m, 1H), 5.72 (t, 1H, J=5.1Hz), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H)

30

(i) 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

メチル 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 25 . 0 mg、0 . 08 ミリモル ) の THF ( 530 . 0  $\mu$  l ) /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 265 . 0  $\mu$  l ) 中懸濁液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ( 33 . 4 mg、0 . 78 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 60 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。1 N -  $\text{HCl}$  を添加し、不溶性の白色の固体を濾過して、白色の固体として 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸 ( 17 . 0 mg、71% ) を得た。

40

【 0 1 6 2 】

LC/MS ESI (-): 299 (M-1)

中間体 16 ) 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

2 - ピロリジノン ( 64 . 5  $\mu$  l、0 . 85 ミリモル ) の DMA ( 4 . 2 ml ) 中溶液に、 $\text{NaH}$  ( 33 . 9 mg、0 . 85 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 100 で 30 分間攪拌した。メチル 4 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 120 . 0 mg、0 . 42 ミリモル ) を添加し、1

50

時間攪拌した。この反応混合物を80℃に冷却した。LiOH・H<sub>2</sub>O (53.4 mg、1.27ミリモル)を添加し、1時間攪拌した。この反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸：H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の非晶質として4-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸 (13.0 mg、10%)を得た。

## 【0163】

LC/MS ESI (+): 318 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMS-d<sub>6</sub>): 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.41-5.45 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 3H)

中間体17) 4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸の合成

(a) メチル4-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレートの合成

メチル4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート (210.0 mg、0.79ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.9 mL)に溶解させ、PBr<sub>3</sub> (323.0 mg、1.19ミリモル)を添加した。室温で2時間攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル4-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレートの粗製固体化合物 (250.0 mg、95%)を得た。

## 【0164】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.05-6.06 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39-2.45 (m, 2H)

(b) メチル4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレートの合成

メチル4-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート (300.0 mg、0.91ミリモル)をDMA (9.1 mL)に溶解させ、NaCN (90.0 mg、1.83ミリモル)を室温で添加した。この混合物を60℃で2時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸：H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、オフホワイトの固体としてメチル4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート (39.0 mg、15%)を得た。

## 【0165】

LC/MS ESI (+): 274 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.68 (t, 1H, J=6.0Hz), 4.31 (t, 2H, J=5.2Hz), 3.87 (s, 3H), 2.29-2.39 (m, 2H)

(c) 4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボン酸の合成

メチル4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート (39.0 mg、0.14ミリモル)をTHF/H<sub>2</sub>O (1.5 mL、3/1 v/v)に溶解させ、LiOH・H<sub>2</sub>O (17.9 mg、0.43ミリモル)を添加した。室温で15時間攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸：H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の固体としてメチル4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキシレート (17.0 mg、46%)を得た。

## 【0166】

LC/MS ESI (+): 260 (M+1)

50

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.3 (br, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.60 (t, 1H, J=6.0Hz), 4.22 (t, 2H, J=5.2 Hz), 2.20-2.26 (m, 2H)

中間体 18) 4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

( a ) メチル 4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレートの合成

メチル 4 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 95 . 0 m g 、 0 . 29 ミリモル ) を DMA ( 2 . 9 m L ) に溶解させた。この混合物を 60 で 3 時間攪拌し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、n - H e x : E t O A c = 6 : 1 ) により精製して、白色の固体としてメチル 4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 50 . 0 m g 、 60 % ) を得た。

【 0 1 6 7 】

LC/MS ESI (+): 290 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.77 (t, 1H, J=4.1 Hz), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.10-2.23 (m, 2H)

( b ) 4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸の合成

メチル 4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキシレート ( 15 . 0 m g 、 0 . 05 ミリモル ) を THF / H<sub>2</sub>O ( 0 . 5 m L 、 3 / 1 v / v ) に溶解させ、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 21 . 7 m g 、 0 . 52 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 60 15 時間攪拌し、1 N HCl ( 3 . 0 m L ) を添加し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として 4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸 ( 10 . 0 m g 、 70 % ) を得た。

【 0 1 6 8 】

LC/MS ESI (-): 274 (M-1)

例 1 ) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミドの合成

( a ) 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - アミンの合成

2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - アミン ( 3 . 0 g 、 18 . 40 ミリモル ) および 4 - クロロフェノール ( 4 . 7 g 、 36 , 80 ミリモル ) をスルホラン ( 96 . 0 m L ) に溶解させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 5 . 1 g 、 36 . 80 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 160 で 24 時間攪拌し、室温に冷却し、H<sub>2</sub>O を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物を 1 N NaOH 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C18 - シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN 中 0 . 1 % ギ酸 : H<sub>2</sub>O 中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、白色の固体として 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - アミン ( 2 . 5 g 、 53 % ) を得た。

【 0 1 6 9 】

LC/MS ESI (+): 255 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.45 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.55 (brs, 2H), 6.31 (d, 1H, J=1.6Hz), 5.93 (d, 1H, J=1.6Hz)

( b ) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミドの合成

1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボン酸 ( 190 . 0 m g 、 0 . 61 ミリモル ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 . 1 m L ) に溶解させ、DMF ( 1 . 2 μ L 、 0 . 01 ミ

10

20

30

40

50

リモル)および(COCl)<sub>2</sub>(51.6 μL、0.61ミリモル)を添加した。この反応混合物を25で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボニルクロリドを得た。この残留物に、2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-アミン(155.0mg、0.61ミリモル)および1,4-ジオキサソ(2.0mL)を添加し、この反応混合物を80で15時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の固体としてN-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド(166.0mg、50%)を得た。

10

【0170】

LC/MS ESI (+): 550 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.87 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.45 (dd, 2H, J=8.8, 2.1Hz), 7.22 (s, 1H), 7.18 (dd, 2H, J=8.8, 2.1Hz), 4.29 (t, 2H, J=4.9Hz), 3.82 (t, 2H, J=4.6Hz), 3.11 (s, 3H)

例2~例14の化合物を、例1の合成経路によって合成し、これらの化合物のデータを以下のとおり列挙する。

【0171】

【表2-1】

20

[表2]

例	化合物	分析データ
2	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3,3-ジメチル-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 578 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.68 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)

30

【0172】

【表 2 - 2】

3	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ[3', 2':4, 5]ベンゾ[1, 2-b][1, 4]オキサゼピン-8-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 564 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.33 (s, 1H, J=1.2Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.15-4.17 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.08-2.10 (m, 2H)
4	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-8, 8-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 576 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.32 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J=8.7Hz), 3.79 (t, 2H, J=5.7Hz), 3.12 (s, 3H), 1.85 (t, 2H, J=5.7Hz), 1.37 (s, 6H)
5	tert-ブチル7-((2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)カルバモイル)-1-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-g]キノキサリン-4(1H)-カルボキシレート	LC/MS ESI (+): 679 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.93 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.60 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.24 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.79-3.80 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)
6	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(メチルスルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノリン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.28 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.75 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.06 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, J=6.5Hz), 1.95-1.99 (m, 2H)
7	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-メチル-1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ[2, 3-g]キノキサリン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.81 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, J=8.7Hz), 3.79 (t, 2H, J=5.3Hz), 3.53 (t, 2H, J=5.3Hz), 3.04 (d, 6H, J=2.6Hz)
8	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 549 (M+1). <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.31 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.9Hz), 4.82 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.53-2.69 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H).

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

【表 2 - 3】

9	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロチエノ[3', 2':4, 5]ベンゾ[1, 2-b]オキサセピン-8-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 4.78 (t, 1H, J=5.4Hz), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.04-2.04 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 1H)	
10	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(メチルスルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフト[2, 3-b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.0 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.31 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.9Hz), 4.76-4.79 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 1H)	10
11	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.94 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.3Hz), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.84 (s, 3H)	20
12	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(メチルスルホニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-g]イソクロメン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 549 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):δ 10.96 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, J=0.8Hz), 7.18-7.22 (m, 2H), 4.96 (d, 1H, J=15.6Hz), 4.82 (d, 1H, J=15.6Hz), 4.60 (d, 1H, J=12.8Hz), 4.48 (s, 1H), 4.03 (dd, 1H, J=12.8, 3.6Hz), 2.63 (s, 3H)	
13	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.92 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H)	30
14	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-8, 8-ジフルオロ-5-(メチルスルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフト[2, 3-b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 581 (M-1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.31 (d, 1H, J=0.7Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.9Hz), 4.91 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 2H)	40

## 【 0 1 7 4 】

例 15) N-(2-クロロ-6-(p-トリルオキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-7-カルボキサミドの合成

(a) 2-クロロ-6-(p-トリルオキシ)ピリジン-4-アミンの合成

2, 6-ジクロロピリジン-4-アミン(200.0mg、1.23ミリモル)のスルホラン(4090.0μl)中溶液に、p-クレゾール(265.0mg、2.45ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(339.0mg、2.45ミリモル)を添加した。この反応混合

物を160 で30時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を1N-NaOHおよびブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製し、ACN/エーテル/Hexで固化させて、薄茶色の非晶質として2-クロロ-6-(p-トリルオキシ)ピリジン-4-アミン(160, 0mg、56%)を得た。

【0175】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.17 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.30 (d, 1H, J=1.7Hz), 5.81 (d, 1H, J=1.7Hz), 4.22 (brs, 2H), 2.35 (s, 3H)

(b) N-(2-クロロ-6-(p-トリルオキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミドの合成

10

2-クロロ-6-(p-トリルオキシ)ピリジン-4-アミン(41.3mg、0.18ミリモル)を使用すること以外は、例1-bの合成手順を繰り返して、白色の非晶質としてN-(2-クロロ-6-(p-トリルオキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド(51.0mg、60%)を得た。

【0176】

LC/MS ESI (+): 529 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.21 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.81 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.32-2.34 (m, 4H)

20

例16~例42の化合物を、例15の合成経路によって合成し、これらの化合物のデータを以下のとおり列挙する。

【0177】

【表3 - 1】

【表3】

例	化合物	分析データ
16	N-(2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 583 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J=1.2Hz), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.35-2.36 (m, 1H)
17	N-(2-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 583 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 4.82-4.83 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 1H)
18	N-(2-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 583 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, J=1.2Hz), 7.59 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J=2.0Hz), 7.44 (d, 2H, J=2.0Hz), 7.37 (s, 1H), 4.82-4.84 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 1H)
19	N-(2-クロロ-6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J=10.3Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J=10.3Hz), 4.83-4.85 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 1H)
20	N-(2-クロロ-6-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.92 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.25-7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, J=8.6, 2.8Hz), 4.82 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 4H)
21	N-(2-クロロ-6-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J=8.6, 2.6Hz), 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.81 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 3 - 2】

22	N-(2-クロロ-6-(4-メトキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 545 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, <i>J</i> =1.2Hz), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> =1.2Hz), 7.14 (d, 2H, <i>J</i> =9.0Hz), 7.01 (d, 2H, <i>J</i> =9.0Hz), 4.81 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H)	
23	N-(2-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.90 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, <i>J</i> =10.4, 2.4Hz), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)	10
24	N-(2-クロロ-6-(3,4-ジクロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 585 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.88 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> =2.7Hz), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 2.7Hz), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)	20
25	N-(2-クロロ-6-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 549 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.87 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (t, 1H, <i>J</i> =8.1Hz), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, <i>J</i> =1.3Hz), 7.12-7.15 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)	
26	N-(2-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 533 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.84 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 5H), 4.74-4.76 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)	30
27	N-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.87 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, <i>J</i> =0.8Hz), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 2H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H)	40

【 0 1 7 9 】

【表 3 - 3】

28	N-(2-クロロ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 599 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.95 (brs, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.33-7.36 (m, 3H), 4.81-4.82 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H)
29	N-(2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 599 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.96 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, <i>J</i> =1.2Hz), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> =0.8Hz), 7.26-7.32 (m, 3H), 4.81-4.82 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H)
30	N-(2-クロロ-6-(3-クロロ-5-メトキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 580 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.87 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 6.74-6.75 (m, 1H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.29-2.32 (m, 1H)
31	N-(2-クロロ-6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 566 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.90 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.29-2.32 (m, 1H)
32	N-(2-クロロ-6-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.86 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)

10

20

30

【 0 1 8 0 】

【表 3 - 4】

33	N-(2-クロロ-6-(m-トリルオキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 529 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.83 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J=7.6Hz), 6.95 (s, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H)	
34	N-(2-クロロ-6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 551 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.94 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H)	10
35	N-(2-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 10.99 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J=6.9, 2.6Hz), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 1H)	20
36	N-(2-クロロ-6-(3-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 11.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.59 (s, 1H), 7.55 (td, 1H, J=8.4, 1.6Hz), 7.47 (s, 1H), 7.15 (td, 1H, J=9.2, 1.6Hz), 7.34 (td, 1H, J=8.4, 2.8Hz), 4.82-4.83 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 1H)	30
37	N-(2-クロロ-6-(5-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 561 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.28 (m, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)	
38	N-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-メチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.86 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.74-4.76 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H)	40

【表 3 - 5】

39	N-(2-クロロ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 583 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.90 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.72 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)
40	N-(2-クロロ-6-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 599 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.91 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H)
41	N-(2-クロロ-6-(2-フルオロ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.14-7.24 (m, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)
42	N-(2-クロロ-6-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 579 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.81 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.14 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J=8.4, 2.3Hz), 4.73-4.74 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H)

10

20

## 【0182】

例 43 および例 44) rac - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミドから ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミドおよび ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミドの分離

例 8 で得られた N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミドのラセミ化合物 ( 100 . 0 mg 、 0 . 18 ミリモル ) を、分取 HPLC ( Daicel Chiralpak IA、ジクロロメタン/エタノール = 9

8 / 2、10 . 0 mL / 分、254 nm、35 ) により ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ( 45 . 0 mg 、 45 % ) および ( R ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ( 44 . 0 mg 、 44 % ) に分離した。

30

40

## 【0183】

例 43 ) S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド

50

LC/MS ESI (+): 549 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.80Hz), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8.80Hz), 4.82 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H).

HPLC: Daicel Chiralpak IA、0.46cm I.D. × 15cm L、ジクロロメタン/エタノール = 98/2、1.0mL/分、254nm、35、  
t<sub>R</sub> = 3.08分。

【0184】

例44) (R)-N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド

10

LC/MS ESI (+): 549 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.79Hz), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J=8.79Hz), 4.82 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H).

HPLC: Daicel Chiralpak IA、0.46cm I.D. × 15cm L、ジクロロメタン/エタノール = 98/2、1.0mL/分、254nm、35、  
t<sub>R</sub> = 3.95分。

20

【0185】

例45～例49の化合物を、例43および44の合成経路によって合成し、これらの化合物のデータを以下のとおり列挙する。

【0186】

【表4】

[表4]

例	化合物	分析データ
45	(S)-N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.97 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, J=8.7Hz), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H)
46	(R)-N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-フルオロ-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 567 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.91 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, J=8.7Hz), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H)
47	(S)-N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.94 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.3Hz), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.84 (s, 3H)
48	(R)-N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-メチル-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 563 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.94 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.3Hz), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.84 (s, 3H)
49	(S)-N-(2-クロロ-6-(3-クロロ-5-メトキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 580 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.86 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 1H)

10

20

30

## 【0187】

例50) N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-7-カルボキサミドの合成

40

tert-ブチル7-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)カルバモイル)-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-4(1H)-カルボキシレート(7.0mg、10.78μmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(108.0μl)に溶解させ、TFA(300μl、3.89ミリモル)を20で添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(C18-シリカゲル、CH<sub>3</sub>CN中0.1%ギ酸:H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の非晶質としてN-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-g]キノキサリン-7-カルボキサミド(2.5mg、42%)を得た

50

。

## 【 0 1 8 8 】

例 5 1 ) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボキサミド ( 2 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 ミリモル ) の無水酢酸 ( 1 . 0 m L 、 1 0 . 5 8 ミリモル ) 中溶液に、酸化クロム ( V I ) ( 1 1 . 0 m g 、 0 . 1 1 ミリモル ) を 0 で添加した。この反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィ ( C 1 8 - シリカゲル、C H <sub>3</sub> C N 中 0 . 1 % ギ酸 : H <sub>2</sub> O 中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、白色の非晶質として N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - b ] チオフェン - 2 - カルボキサミド ( 5 . 0 m g 、 2 4 % ) を得た。

10

## 【 0 1 8 9 】

LC/MS ESI (+): 561 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.33 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.99 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.79-2.83 (m, 1H), 2.61-2.67 (m, 2H)

20

例 5 2 ) N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミドの合成

4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボン酸 ( 1 7 . 0 m g 、 0 . 0 6 ミリモル ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 3 m L ) 中溶液に、( C O C l ) <sub>2</sub> ( 9 . 6 μ l 、 0 . 1 1 ミリモル ) および D M F ( 0 . 4 μ l 、 5 . 6 6 μ モル ) を添加した。この反応混合物を 4 0 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボニルクロリドを得た。残留物に、2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - アミン ( 2 8 . 9 m g 、 0 . 1 1 ミリモル ) および 1 , 4 - ジオキサソ ( 0 . 3 m l ) を添加した。この反応混合物を 8 0 で一晩攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィ ( C 1 8 - シリカゲル、C H <sub>3</sub> C N 中 0 . 1 % ギ酸 : H <sub>2</sub> O 中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、白色の非晶質として N - ( 2 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 3 , 2 - g ] クロメン - 7 - カルボキサミド ( 2 1 . 0 m g 、 6 9 % ) を得た。

30

## 【 0 1 9 0 】

LC/MS ESI (+): 537 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.77 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 6.23-6.25 (m, 1H), 5.80 (t, 1H, J=6.2Hz), 4.27-4.3 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 2H)

40

例 5 3 ~ 例 5 5 の化合物を例 5 2 の合成経路によって合成し、これらの化合物のデータを以下のとおり列挙する。

## 【 0 1 9 1 】

【表5】

[表5]

例	化合物	分析データ
53	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 554 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.93 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 3H), 5.43-5.47 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 3H)
54	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-4-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 496 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.89 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 4.57-4.60 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H)
55	4-アジド-N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-g]クロメン-7-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 512 (M+1) <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.96 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, 8.8Hz), 5.09 (t, 1H, <i>J</i> =3.9Hz), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H)

10

20

## 【0192】

例56) N-(3-クロロ-5-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3',2':4,5]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-7-カルボキサミドの合成

(a) 1-クロロ-3-ニトロ-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンの合成  
1-ブロモ-3-クロロ-5-ニトロベンゼン(7.2g、30.59ミリモル)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(5.1g、30.59ミリモル)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.7g、91.76ミリモル)のDME(120.0mL)/H<sub>2</sub>O(30.0mL)中懸濁液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.8g、1.53ミリモル)を添加した。この反応混合物を一晩還流させた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.7g、0.61ミリモル)をさらに添加し、4時間攪拌した。室温に冷却後、この反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をNH-シリカカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ)により精製して、粗製の黄色の油として1-クロロ-3-ニトロ-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼン(6.3g)を得た。

30

## 【0193】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.19 (t, 1H, *J*=1.7Hz), 8.11 (t, 1H, *J*=1.8Hz), 7.74 (t, 1H, *J*=1.7Hz), 5.30 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)

(b) 1-(2-プロモプロパン-2-イル)-3-クロロ-5-ニトロベンゼンの合成

1-クロロ-3-ニトロ-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼン(6.3g、22.14ミリモル)のEt<sub>2</sub>O(100.0mL)中溶液に、ACN中33重量% HBr(38.8mL、221.38ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で2日間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を氷浴下で添加し、得られた混合物をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。有機抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、

40

50

n - H e x : E t O A c = 1 9 : 1 ) により精製して、アイボリーの固体として1 - ( 2 - プロモプロパン - 2 - イル ) - 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゼン ( 5 . 3 g 、 2 工程で 6 2 % ) を得た。

【 0 1 9 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.34 (t, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.13 (t, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.26 (t, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 2.21 (s, 6H)

( c ) 1 - クロロ - 3 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 5 - ニトロベンゼンの合成

1 - ( 2 - プロモプロパン - 2 - イル ) - 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゼン ( 2 . 0 g 、 7 . 1 8 ミリモル ) およびクロロベンゼン ( 1 0 . 9 mL 、 0 . 1 1 モル ) を 1 , 2 - ジクロロエタン ( 7 0 . 0 mL ) に溶解させ、 $\text{AlCl}_3$  ( 2 . 9 g 、 2 1 . 5 4 ミリモル ) を添加した。この反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  を添加し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー ( C 1 8 - シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0 . 1 % ギ酸 :  $\text{H}_2\text{O}$  中 0 . 1 % ギ酸 ) により精製して、黄色の油として 1 - クロロ - 3 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 5 - ニトロベンゼン ( 1 . 9 5 g 、 8 8 % ) を得た。

10

【 0 1 9 5 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.06 (t, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.99 (t, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.47 (t, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.29 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.12 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 1.70 (s, 6H)

20

( d ) 3 - クロロ - 5 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) アニリンの合成

1 - クロロ - 3 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 5 - ニトロベンゼン ( 1 . 9 5 g 、 6 . 2 8 ミリモル ) を  $\text{MeOH} / \text{THF} / \text{H}_2\text{O}$  ( 6 5 . 0 mL 、 1 0 / 2 / 1 v / v ) に溶解させ、 $\text{Zn}$  ( 6 . 1 7 mg 、 9 4 . 3 ミリモル ) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 1 . 6 8 g 、 3 1 . 4 ミリモル ) を室温で添加した。この反応混合物を 4 0 で 9 0 分間超音波処理し、室温に冷却し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( アミンシリカゲル、n - H e x : E t O A c = 9 : 1 ) により精製して、黄色の油として 3 - クロロ - 5 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) アニリン ( 1 . 4 9 g 、 8 5 % ) を得た。

30

【 0 1 9 6 】

LC/MS ESI (+): 280 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.22 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.60 (t, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.50 (t, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 6.32 (t, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 3.64 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)

( e ) N - ( 3 - クロロ - 5 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミドの合成

3 - クロロ - 5 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) アニリン ( 1 2 . 1 mg 、 0 . 0 4 ミリモル ) を使用すること以外は、例 1 - b の合成手順を繰り返して、白色の固体として N - ( 3 - クロロ - 5 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - カルボキサミド ( 1 2 . 8 mg 、 7 7 % ) を得た。

40

【 0 1 9 7 】

LC/MS ESI (+): 575 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (t, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.39 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.28 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.03 (m, 1H), 4.37 (t, 2H,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 3.91 (t, 2H,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.19 (s, 3H), 1.66 (s, 6H).

50

## 実験例

実験は、上記例で調製した化合物について以下に示すとおりに行った。

実験例 1) レポーター遺伝子アッセイによる STAT3 および STAT1 活性の阻害に関する実験

### 1-1) STAT3 活性の阻害に関する実験

安定に作動する STAT3 プロモーターを含む、ヒト前立腺がん細胞株 (LNCaP 安定細胞株; プラスミド pSTAT3-TA-luc) を、10% ウシ胎児血清 (FBS) (カタログ番号 SH30396、Thermo Scientific) および 150 μg/mL G-418 溶液 (カタログ番号 04727894001、Roche) を含有する RPMI 1640 培地 (カタログ番号 11875、Life Technologies) で培養した。LNCaP 安定細胞株を使用するレポーター遺伝子アッセイを、G-418 溶液なしで 3% DCC-FBS を含有する RPMI 1640 培地で行った。LNCaP 安定細胞を各ウェル中 30,000 個細胞 / 50 μL で 2 つの白色 96 ウェルプレートに播種した。細胞を、5% CO<sub>2</sub> 下 37 °C で 24 時間培養し、次いで、様々な濃度に希釈した例に列挙した化合物で処理した。その後、IL-6 を各ウェルに最終濃度 10 ng/mL で加えた。化合物および IL-6 による処理の完了後、細胞を 5% CO<sub>2</sub> 下 37 °C で 24 時間培養した。プレートを顕微鏡下で観察し、薬物沈殿および特定の所見を調査および記録した。

10

### 【0198】

ルシフェラーゼアッセイおよび細胞生存率アッセイをそれぞれ 2 つのプレート的一方で行った。ルシフェラーゼアッセイについて、96 ウェルプレート中液体培地を除去し、次いで、各ウェルに 20 μL の受動的細胞溶解緩衝液を添加した。プレートを 30 分間振とう後、各ウェルのルシフェラーゼ活性を、ルシフェラーゼアッセイシステム (カタログ番号 E1501、Promega) を使用して PHERAstar (商標) マイクロプレートリーダー (BMG LABTECH) で測定した。細胞生存率アッセイについて、96 ウェルプレートを室温で 30 分間置き、20 μL / ウェルの CellTiter-Glo 溶液 (カタログ番号 G7573、Promega) を添加し、10 分振とうして、PHERAstar (商標) マイクロプレートリーダー (BMG LABTECH) を用いて例に列挙した化合物により生じた細胞毒性を測定した。0.1% DMSO および刺激なしのウェルを陰性対照として使用し、0.1% DMSO および刺激有りのウェルを陽性対照として使用した。

20

30

### 【0199】

### 1-2) STAT1 活性の阻害に関する実験

安定に作動する STAT1 プロモーターを含む、ヒト骨肉腫細胞株 (U2OS 安定細胞株; pGL4-STAT1-TA-luc) を、10% ウシ胎児血清 (FBS) (カタログ番号 SH30396、Thermo Scientific) および 1000 μg/mL G-418 溶液 (カタログ番号 04727894001、Roche) を含有する McCoy 5' A 培地 (カタログ番号 16600、Life Technologies) で培養した。U2OS 安定細胞株を使用するレポーター遺伝子アッセイを、G-418 溶液なしで 10% FBS を含有する McCoy 5' A 培地で行った。U2OS 安定細胞を、各ウェル中 25,000 個細胞 / 50 μL で 2 つの白色 96 ウェルプレートに播種した。細胞を 5% CO<sub>2</sub> 下 37 °C で 24 時間培養し、次いで、様々な濃度に希釈した例に列挙した化合物で処理した。その後、IFN-γ を各ウェルに最終濃度 50 ng/mL で添加した。化合物および IFN-γ による処理の完了後、細胞を 5% CO<sub>2</sub> 下 37 °C で 8 時間培養した。プレートを顕微鏡下で観察し、薬物沈殿および特定の所見を調査および記録した。

40

### 【0200】

ルシフェラーゼアッセイおよび細胞生存率アッセイをそれぞれ 2 つのプレート的一方で行った。ルシフェラーゼアッセイについて、96 ウェルプレート中液体培地を除去し、次いで、各ウェルに 20 μL の受動的細胞溶解緩衝液を添加した。プレートを 30 分間振と

50

う後、各ウェルのルシフェラーゼ活性を、ルシフェラーゼアッセイシステム（カタログ番号E1501、Promega）を使用してPHERAstar（商標）マイクロプレートリーダー（BMGLABTECH）で測定した。細胞生存率アッセイに関して、96ウェルプレート室温で30分間置き、20 $\mu$ /ウェルのCellTiter-Glo溶液（カタログ番号G7573、Promega）を添加し、10分振とうして、PHERAstar（商標）マイクロプレートリーダー（BMGLABTECH）を用いて例に列挙した化合物により生じた細胞毒性を測定した。0.1%DMCOおよび刺激なしのウェルを陰性対照として使用し、0.1%DMSOおよび刺激有りのウェルを陽性対照として使用した。

【0201】

STAT3およびSTAT1レポーター遺伝子アッセイによって得た、STAT3およびSTAT1の二量体化に対する例に列挙した化合物の阻害効果に関する評価の結果を、以下の表6に示す。

【0202】

【表 6】

[表6]

例	IC <sub>50</sub> (μM) pSTAT3	IC <sub>50</sub> (μM) pSTAT1	例	IC <sub>50</sub> (μM) pSTAT3	IC <sub>50</sub> (μM) pSTAT1
1	0.0026	>50	2	0.17	>50
3	0.01	>50	4	0.93	>50
5	0.76	>50	6	0.0030	>50
7	0.012	>50	8	0.024	>50
9	0.029	>50	10	0.0026	>50
11	0.0060	>50	12	0.0030	>50
13	0.0081	>50	14	0.029	>50
15	0.018	>50	16	0.0051	>50
17	0.0039	>50	18	0.015	>50
19	0.0084	>50	20	0.010	>50
21	0.011	>50	22	0.030	>50
23	0.0063	>50	24	0.0062	>50
25	0.011	>50	26	0.0073	>50
27	0.0078	>50	28	0.0051	>50
29	0.0059	>50	30	0.02	>50
31	0.008	>50	32	0.016	>50
33	0.0098	>50	34	0.0064	>50
35	0.010	>50	36	0.014	>50
37	0.0062	>50	38	0.0088	>50
39	0.014	>50	40	0.0087	>50
41	0.011	>50	42	0.023	>50
43	0.018	>50	44	1.5	>50
45	0.0039	>50	46	0.14	>50
47	0.0045	>50	48	0.15	>50
49	0.0066	>50	50	0.0082	>50
51	0.10	>50	52	0.10	>50
53	5.2	>50	54	0.18	16.6
55	0.039	17.9	56	0.0028	>50

10

20

30

40

50

## 【0203】

表 6 に示すとおりに、本発明による化合物は、STAT3 タンパク質の活性に対して優れた阻害効果を示したが、STAT1 タンパク質の活性に対しては阻害効果をほとんど示さなかった。

## 【0204】

## 実験例 2) 細胞増殖阻害アッセイ

がん細胞の増殖に対する本発明の化合物の阻害効果を以下に示すとおりに評価した。胃がん細胞株 (NCI-N87) および乳がん細胞株 (MDA-MB-468) を含むがん細胞株を、各供給者により提供されたプロトコル下で培養した。Tali (商標) Image-based Cytometer (Life Technologies) を使用して細胞の正確な数を計数することによって、実験で使用される各型の細胞を 96 ウェル

プレートで継代培養した。96ウェルプレート中、NCI-N87を5,000個細胞/ウェルで用い；ならびにMDA-MB-468を10,000個細胞/ウェルで用いた。様々な濃度に希釈した例に列挙した化合物で細胞を処理した。化合物処理の完了後、NCI-N87細胞を5%CO<sub>2</sub>下37℃で96時間培養し、MDA-MB-468細胞を空气中37℃で96時間培養した。その後、細胞を顕微鏡下で観察し、薬物沈殿および特定の所見を調査および記録した。次いで、96ウェルプレートを室温で30分間置き、20μL/ウェルのCellTiter-Glo溶液（カタログ番号G7573、Promega）を添加し、10分間振とうし、続いて、供給者の一般ルミノメータプロトコルに従ってPHERAstar（商標）マイクロプレートリーダー（BMGLABTECH）を使用して測定にかけた。細胞播種なしで培養液だけを添加したウェルを陰性対照として使用し、培養液が例に列挙した化合物の代わりに0.1%DMSOを含有するウェルを陽性対照として使用した。

10

## 【0205】

がん細胞の増殖に対する例で調製した化合物の阻害効果の結果を、以下の表7～表8に示す。

## 【0206】

## 【表7】

[表7]

例	IC <sub>50</sub> (μM) NCI-N87	例	IC <sub>50</sub> (μM) NCI-N87	例	IC <sub>50</sub> (μM) NCI-N87	例	IC <sub>50</sub> (μM) NCI-N87
1	0.0083	2	1.2	3	0.045	4	4.1
5	0.72	6	0.0055	7	0.027	8	0.031
9	0.067	10	0.0060	11	0.01	12	0.0018
13	0.025	14	0.16	15	0.035	16	0.021
17	0.011	18	0.020	19	0.0061	20	0.0094
21	0.018	22	0.071	23	0.0056	24	0.0038
25	0.010	26	0.0072	27	0.0049	28	0.0056
29	0.0046	30	0.025	31	0.009	32	0.031
33	0.024	34	0.0092	37	0.0095	40	0.023
41	0.021	42	0.024	43	0.015	44	1.8
45	0.0056	46	0.56	47	0.0064	48	0.79
49	0.018	50	0.0091	51	0.20	52	0.40
53	4.4	54	0.32	55	1.2	56	0.019

20

30

## 【0207】

【表 8】

[表8]

例	IC <sub>50</sub> (μM) MDA-MB-468	例	IC <sub>50</sub> (μM) MDA-MB-468	例	IC <sub>50</sub> (μM) MDA-MB-468	例	IC <sub>50</sub> (μM) MDA-MB-468
7	0.0065	8	0.0032	9	0.023	10	0.0019
11	0.0052	12	0.0028	13	0.0066	14	0.026
15	0.0089	16	0.0039	17	0.0023	18	0.0043
19	0.0025	20	0.0024	21	0.0051	22	0.017
23	0.0028	24	0.0024	25	0.0049	26	0.0046
27	0.0029	28	0.0020	29	0.0029	30	0.0085
31	0.0022	32	0.0089	33	0.0093	34	0.0023
37	0.0047	40	0.0086	41	0.012	42	0.0078
43	0.0029	44	0.086	45	0.0025	46	>0.10
47	0.0017	48	>0.10	49	0.0059	51	0.050
52	0.12	53	0.71	54	0.075	55	0.078



10

【 0 2 0 8 】

表 7 ~ 表 8 に示すように、本発明による化合物は、様々な種類のがん細胞の増殖に対して優れた阻害効果を示した。

20

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2015/012926
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 333/52(2006.01)i, C07D 495/04(2006.01)i, A61K 31/381(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 333/52; A61K 31/4178; C07D 487/04; A61K 31/4155; C07D 417/04; A61K 31/428; A61K 31/4439; C07D 333/56; C07D 277/46; C07D 263/56; C07D 401/10; C07D 401/14; C07D 413/00; C07D 495/04; A61K 31/381; A61P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & STN (Registry, Caplus) & Google & Keyword: STAT, STAT3, carboxamide, thienobenzooxazine, benzooxazepine, thienoquinoline, thienochromene, cancer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008-124000 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16 October 2008 See abstract; formula (III); page 14, line 6-page 16, line 3; page 203; page 211, Table 1; claims 1, 44-45 and 51-52.	1-16
X	US 2012-0251491 A1 (ROSENBLUM, STUART B. et al.) 04 October 2012 See abstract; formula (I); compounds 34 and 39-41; claims 1 and 17-20.	1-16
X	US 2009-0264405 A1 (ALI, AMJAD et al.) 22 October 2009 See abstract; formula (I); paragraph [0142]; example 494; claims 1 and 16-17.	1-16
X	US 6057335 A (FUKAMI, TAKEHIRO et al.) 02 May 2000 See abstract; examples 27, 30 and 49; claims 1, 10 and 14-16.	1-16
X	WO 2013-096060 A1 (NOVARTIS AG.) 27 June 2013 See abstract; example 67; formula (I); claims 1 and 5.	1-16
A	WO 02-100852 A1 (GENESOFIT INC.) 19 December 2002 See abstract; compounds Ib-63 and Ib-73; paragraphs [0139]; claims 1 and 20-21; Figures 6-7.	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 June 2016 (29.06.2016)		Date of mailing of the international search report 29 June 2016 (29.06.2016)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KIM, Dong Seok  Telephone No. +82-42-481-5405

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. <b>PCT/KR2015/012926</b>
---

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 17 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/012926

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BURLI, ROLAND W. et al., "DNA binding ligands targeting drug-resistant Gram-positive bacteria. Part 1: Internal benzimidazole derivatives", <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> 2004, Vol. 14, No. 5, pages 1253-1257 See abstract; compound 20; and Table 2.	1-16
A	KHEDKAR, SANTOSH A. et al., "CoMFA study of distamycin analogs binding to the minor-groove of DNA: a unified model for broad-spectrum activity", <i>J. Mol. Model.</i> , 2007, Vol. 13, No. 10, pages 1099-1108 See abstract; compounds 18 and 43; and Table 1.	1-16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2015/012926**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008-124000 A2	16/10/2008	WO 2008-124000 A3	02/04/2009
US 2012-0251491 A1	04/10/2012	AU 2010-249080 A1 CA 2760205 A1 EP 2430015 A1 EP 2430015 B1 JP 2012-526834 A US 9139569 B2 WO 2010-132538 A1	18/11/2010 18/11/2010 21/03/2012 17/06/2015 01/11/2012 22/09/2015 18/11/2010
US 2009-0264405 A1	22/10/2009	AT 533485 T AU 2006-325294 A1 AU 2006-325294 B2 CA 2627722 A1 EP 1954287 A2 EP 1954287 A4 EP 1954287 B1 EP 1954287 B2 JP 2009-516649 A JP 5301999 B2 US 8334290 B2 WO 2007-070173 A2 WO 2007-070173 A3	15/12/2011 21/06/2007 11/10/2012 21/06/2007 13/08/2008 05/05/2010 16/11/2011 24/02/2016 23/04/2009 25/09/2013 18/12/2012 21/06/2007 07/05/2009
US 6057335 A	02/05/2000	CA 2274592 A1 CA 2274592 C EP 0945438 A1 EP 0945438 B1 WO 98-25907 A1	18/06/1998 13/03/2007 29/09/1999 05/03/2003 18/06/1998
WO 2013-096060 A1	27/06/2013	AU 2012-355624 A1 CA 2859876 A1 CN 104125953 A EA 201491260 A1 EP 2794592 A1 JP 2015-503519 A KR 10-2014-0107574 A MX 2014007731 A US 2014-0357633 A1	27/06/2013 27/06/2013 29/10/2014 28/11/2014 29/10/2014 02/02/2015 04/09/2014 12/01/2015 04/12/2014
WO 02-100852 A1	19/12/2002	AU 2002-312371 A8 CA 2450625 A1 CA 2450628 A1 EP 1401817 A1 EP 1470119 A1 EP 1470119 A4 JP 2005-505507 A JP 2005-505508 A US 2003-0236198 A1	23/12/2002 19/12/2002 19/12/2002 31/03/2004 27/10/2004 19/10/2005 24/02/2005 24/02/2005 25/12/2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2015/012926**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2004-0142971 A1	22/07/2004
		US 2006-0069034 A1	30/03/2006
		US 2006-0116326 A1	01/06/2006
		US 2008-0200465 A1	21/08/2008
		US 2009-0247513 A1	01/10/2009
		US 2011-0178074 A1	21/07/2011
		US 6825228 B2	30/11/2004
		US 7329765 B2	12/02/2008
		US 7348427 B2	25/03/2008
		WO 02-100832 A1	19/12/2002
		WO 02-101007 A2	19/12/2002
		WO 02-101073 A2	19/12/2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4743 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 1
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4743	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 17/06	
	A 6 1 P 1/16	
	A 6 1 P 1/04	

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

(74) 代理人 100179062

弁理士 井上 正

(74) 代理人 100189913

弁理士 鶴飼 健

(74) 代理人 100199565

弁理士 飯野 茂

(72) 発明者 バク、チャン・ヘ

大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - ロ、2066、シーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内

(72) 発明者 リ、サン・ヒ

大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - ロ、2066、シーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内

(72) 発明者 イム、ジュンファン

大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - ロ、2066、シ

- ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内  
 (72)発明者 リ、ソン・オク  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 キム、ジュンソク  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 バク、ホン・キュ  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 ユン、ジェ・フン  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 コ、クワン・ソク  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 キム、ヘ・ジュン  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 キム、ビュンホ  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 キム、ミ・スン  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 コン、ミンジュン  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
- (72)発明者 モン、ヒュン・ジョ  
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - 口、2066、シ  
 ーアンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC94 DD12 EE01  
 4C071 AA01 AA08 BB01 CC01 CC02 CC11 CC21 EE13 FF05 FF06  
 FF16 FF18 GG01 HH01 HH11 HH17 HH19 HH28 JJ01 JJ05  
 LL01  
 4C072 AA01 AA07 BB02 BB06 CC01 CC11 CC16 EE07 EE09 FF19  
 GG07 GG09 HH02 HH07 UU01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 CB22 CB29 CB31 GA04 GA08 MA01  
 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA89 ZA96  
 ZB01 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC35 ZC41