

(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2017-537111

(P2017-537111A)

(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)
C07D 209/42 (2006.01)	C07D 209/42	4C023
C07D 333/38 (2006.01)	C07D 333/38 CSP	4C050
A61K 31/381 (2006.01)	A61K 31/381	4C063
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04 I05A	4C065
A61K 31/4365 (2006.01)	A61K 31/4365	4C071
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-529772 (P2017-529772)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月30日(2015.11.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月5日(2017.7.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2015/012920
 (87) 国際公開番号 W02016/089060
 (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)

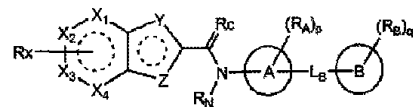
(71) 出願人 514078818
 シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラト
 リーズ
 C&C RESEARCH LABORA
 TORIES
 大韓民国440-746キョンギド、スウ
 オンシ、チャンアング、ソプロ2066番
 、ソングンガン・ユニバーシティ、ディ
 アールシー
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (74) 代理人 100153051
 弁理士 河野 直樹

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。



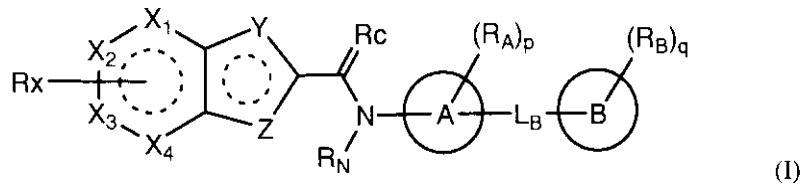
(I)

【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

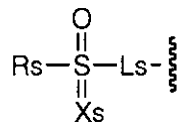
[式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の 1 つは、 $-C(-R_x) =$ であり、その他は、それぞれ独立して、 $-C(-R_{x'}) =$ または $-N =$ 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；

R_x は、

【化 2】



20

であり；

X_s は、 $=O$ または $=NH$ であり；

L_s は、 $-C(-R_{s'})(-R_{s''})-$ または $-N(-R_{s'})-$ 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、アミノ C_{1-6} アルキルもしくは 5 員 ~ 10 員ヘテロシクリルであるか、または R_s は、 $R_{s'}$ に連結されて、鎖を形成し；

$R_{s'}$ および $R_{s''}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、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} アルキルもしくはジ C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキルであるか、または $R_{s'}$ および $R_{s''}$ は、一緒に連結されて、鎖を形成するか、もしくは $R_{s'}$ は、 R_s に連結されて、鎖を形成し；

30

$R_{x'}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

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、水素もしくは C_{1-6} アルキルであるか、または R_N は、 R_A に連結されて、鎖を形成し；

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、鎖を形成し；

40

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るか、または R_A は、 R_N に連結されて、鎖を

50

形成し；

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} シクルコアルキルオキシ、 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；

前記鎖のそれぞれは、独立して、飽和または不飽和 C_{2-10} 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少なくとも1個のヘテロ基を前記鎖中に含まないかまたは含み、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個で置換されている)であり；

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]。

【請求項2】

X_2 および X_3 の一方が、-C(R_x)=であり、他方が、-C(-R_x')=または-N=であり；

X_1 および X_4 が、それぞれ独立して、-C(-R_x')=または-N=であり；

YおよびZの一方が、-S-または-NH-であり、他方が、-CH=であり；

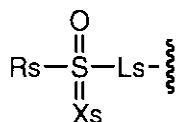
R_xおよびR_x'が、請求項1で定義されたのと同じである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_xが、

【化3】



であり；

X_sが、=Oまたは=NHであり；

L_sが、-C(-R_s')(-R_s'')-または-N(-R_s')-であり；

R_sが、 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} アルキルもしくは5員~6員ヘテロシクリルであるか、またはR_sが、R_s'に連結されて、鎖を形成し；

R_s'およびR_s''が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンもしくは C_{1-6} アルキルであるか、またはR_s'およびR_s''が、一緒に連結されて、鎖を形成するか、もしくはR_s'が、R_sに連結されて、鎖を形成し；

R_x'が、それぞれ独立して、水素またはハロゲンであり；

前記鎖のそれぞれは、独立して、飽和または不飽和 C_{2-7} 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個のヘテロ原子を含まないかまたは含む)である、

、

10

20

30

40

50

請求項 2 に記載の化合物。

【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；

R_B が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 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 および X_4 が、 $- CH =$ であり；

X_2 が、 $- C (- R_x) =$ であり；

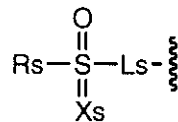
X_3 が、 $- N =$ または $- C (- R_x') -$ であり；

Y が、 $- C =$ であり；

Z が、 $- S -$ であり；

R_x が、

【化 4】



であり；

L_s が、 $- C (- CH_3) (- CH_3) -$ であり；

R_s が、 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、アミノ C_{1-6} アルキル、または O、N および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ~ 10 員ヘテロシクリルであり；

R_x' が、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルキルスルホニルであり；

R_c が、 $= O$ であり；

R_n が、水素である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

X_1 、 X_3 および X_4 が、 $- CH =$ であり；

X_2 が、 $- C (- R_x) =$ であり；

Y が、 $- C =$ であり；

Z が、 $- S -$ であり；

R_x が、

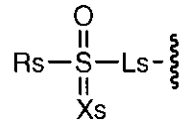
10

20

30

40

【化5】



であり；

Lsが、-C(-Rs')(-Rs'')-であり；

Xsが、=Oまたは=NHであり；

Rsが、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル-C₁₋₆アルキル、C₂₋₇アルケニル、アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、またはO、NおよびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員~10員ヘテロシクリルであり；

Rs'およびRs''が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、カルバモイル-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキルもしくはジC₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキルであるか、またはRs'およびRs''が、一緒に連結されて、鎖を形成し、ここで、前記鎖は、飽和または不飽和C₂₋₁₀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少なくとも1個のヘテロ基を含まないかまたは含み、無置換であるかまたはハロゲン、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個で置換されている)であり；

Rcが、=Oであり；

R_Nが、水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

X₁、X₃およびX₄が、-CH=であり；

X₂が、-C(-Rx)=であり；

Yが、-C=であり；

Zが、-S-であり；

Rxが、請求項1で定義されたのと同じであり；

Rcが、=Oであり；

R_Nが、水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

X₁、X₂およびX₄が、-CH=であり；

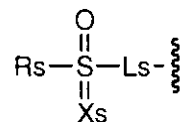
X₃が、-C(-Rx)=であり；

Yが、-C=であり；

Zが、-S-または-NH-であり；

Rxが、

【化6】



であり；

Xsが、=Oであり；

Lsが、-C(-CH₃)(-CH₃)-であり；

Rsが、メチルであり；

Rcが、=Oであり；

R_Nが、水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、

- 1) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 2) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - プロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 3) N - (3 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 10
- 4) N - (3 - ブロモ - 5 - (2 - (3 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 5) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 6) N - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 20
- 7) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 8) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 9) N - (3 - ブロモ - 5 - (2 - (3 - イソプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 10) N - (3 - (2 - (3 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - クロロフェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 11) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - イソブトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 12) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 40
- 13) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 14) N - (3 - (2 - (3 - (アリルオキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - クロロフェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 15) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - シクロプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) 50

-) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 16) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - イソプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 17) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 18) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 10
- 19) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 20) N - (3 - プロモ - 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 21) 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) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 22) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 20
- 23) 6 - クロロ - 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 24) 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) - 5 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 25) 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) - 5 - (フルオロ (メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 26) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 27) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 28) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (5 - イソプロピルチオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 40
- 29) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 30) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (2 - メトキシチオフェン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 31) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 32) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) プロパン 50

- 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ
[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 33) 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) - 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b]チオフェン
- 2 - カルボキサミド ;
- 34) 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) - 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 35) 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) - 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール 10
- 2 - カルボキサミド ;
- 36) 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) - 5 - ((5 - メチルスルホンイミドイル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン
- 2 - カルボキサミド ;
- 37) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル
- 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン -
2 - カルボキサミド ;
- 38) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル
) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2
- カルボキサミド ; 20
- 39) N - (3 - ブロモ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 40) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
- 41) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 42) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 43) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 44) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 45) 6 - クロロ - N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 46) N - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 40
- 47) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 48) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 49) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド 50

;

50) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

51) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

52) N - (3 - クロロ - 5 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

53) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

54) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

55) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - メトキシフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

56) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

57) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

58) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

59) N - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

60) N - (3 - クロロ - 5 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル)オキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

61) N - (3 - クロロ - 5 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

62) N - (2 - クロロ - 6 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

63) N - (6 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

64) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

65) N - (2 - クロロ - 6 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド;

66) N - (4 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 2 - イル) - 5

10

20

30

40

50

- (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

67) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

68) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

69) N - (2 - ブロモ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

70) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

71) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

72) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

73) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

74) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

75) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

76) N - (6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

77) N - (2 - (4 - クロロフェノキシ) - 6 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

78) N - (2 - (ピシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタ - 5 - エン - 2 - イルオキシ) - 6 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

79) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

80) N - (2 - クロロ - 6 - (3 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

81) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

82) N - (2 - クロロ - 6 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 83) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 84) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 85) N - (2 - クロロ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 86) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロベンジル)オキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 10
- 87) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 88) N - (1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル)プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 89) N - (3 - (2 - (4 - クロロフェニル)プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 20
- 90) N - (2 - クロロ - 6 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 91) N - (4 - クロロ - 6 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 92) N - (3 - クロロ - 5 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 93) tert - ブチル (2 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - (5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド)フェノキシ)エチル)カルバメート ;
- 94) N - (3 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 95) N - (5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 96) (8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 4H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) (5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル)メタノン ; 40
- 97) N - (3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 98) N - (3 - クロロ - 5 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 99) N - (3 - クロロ - 5 - ((4 - クロロフェニル)(メチル)アミノ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 50

2 - カルボキサミド ;

100) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

101) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

102) N - (2 - クロロ - 6 - ((オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

103) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;

104) N - (2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

105) N - (2 - (4 - (t e r t - ブチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

106) N - (2 - クロロ - 6 - (オクタヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

107) N - (2 - クロロ - 6 - (7 - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

108) N - (2 - クロロ - 6 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

109) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

110) N - (2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

111) N - (2 - クロロ - 6 - ((1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

112) N - (2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

113) N - (2 - クロロ - 6 - ((3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

114) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

115) N - (2 - クロロ - 6 - ((2 - メチルチオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

116) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 3 - イル

10

20

30

40

50

) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

117) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

118) メチル 3 - ((6 - クロロ - 4 - (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) ピリジン - 2 - イル) オキシ) イソオキサゾール - 5 - カルボキシレート ;

119) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

120) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチオフェン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; および

121) N - (2 - クロロ - 6 - ((2 - クロロチオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - 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 10】

S T A T3 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 ~ 9 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 11】

前記 S T A T3 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 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 S T A T3 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 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

S T A T3 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 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

哺乳動物における S T A T3 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 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物を前記哺乳動物に投与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、S T A T タンパク質、特に S T A T3 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 (S T A T) 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。S T A T タンパク質の 7 つのサ

10

20

30

40

50

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 *et al.*, *Nature*, 1998, 394; Vinkermeyer *et al.*, *Science*, 1998, 279; Chen *et 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- γ 、INF- β 、IL-10などは、クラスII受容体に結合する(Schindler *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 1995, 64; Novick *et al.*, *Cell*, 1994, 77; Ho *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関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-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(Myc、サイクリンD1/D2、Bcl-xL、Mcl1、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 et 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)。

10

20

【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のものと同じ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)。

30

【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である。さらに、S3I-201(Siddiquee 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.*

40

50

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。

【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】

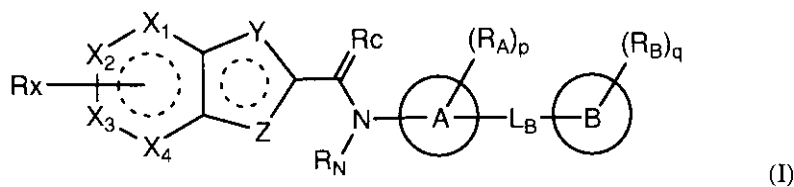
本発明の別の目的は、STAT3タンパク質の活性化と関連する疾患の予防または処置のための、ヘテロ環式誘導体の使用を提供することである。

【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】



【0011】

[式中、

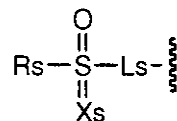
X₁、X₂、X₃およびX₄の1つは、-C(-R_x)=であり、その他は、それぞれ独立して、-C(-R_x')=または-N=であり；

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；

R_xは、

【0012】

【化2】



【0013】

であり；

X_sは、=Oまたは=NHであり；

L_sは、-C(-R_s')(-R_s'')-または-N(-R_s')-であり；

R_sは、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル-C₁₋₆アルキル、C₂₋₇アルケニル、アミノ、アミノC₁₋₆アルキルもしくは5員~10員ヘテロシクリルであるか、またはR_sは、R_s'に連結されて、鎖を形成し；

R_s'およびR_s''は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、カルバモイル-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキルもしくはジC₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキルであるか、またはR_s'およびR_s''は、一緒に連結されて、鎖を形成するか、もしくはR_s'は、R_sに連結されて、鎖を形成し；

R_x'は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、またはC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

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C₃₋₁₀炭素環または5員~12員ヘテロ環であり；

R_cは、=O、=NH、=N(-C₁₋₆アルキル)、または=N(-OH)であり；

R_Nは、水素もしくはC₁₋₆アルキルであるか、またはR_Nは、R_Aに連結されて、鎖を

10

20

30

40

50

形成し；

L_B は、 $- [C (- R_L) (- R_L')]_m -$ 、 $- [C (- R_L) (- R_L')]_n - O -$ 、 $- O -$ 、 $- NH -$ 、 $- N (C_{1-6} \text{アルキル}) -$ 、 $- S (= O)_2 -$ 、 $- C (= O) -$ 、または $- C (= CH_2) -$ であり、ここで、 m は、 $0 \sim 3$ の整数であり、 n は、 $1 \sim 3$ 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、鎖を形成し；

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るか、または R_A は、 R_N に連結されて、鎖を形成し；

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、 $0 \sim 4$ 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、 $0 \sim 4$ 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；

前記鎖のそれぞれは、独立して、飽和または不飽和 C_{2-10} 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少なくとも1個のヘテロ基を鎖中に含まないかまたは含み、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個で置換されている)であり；

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]。

【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、STAT3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、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。

【 0 0 1 7 】

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。

【 本発明の詳細な説明 】

【 0 0 1 8 】

本発明は、ここで以下に詳細にさらに説明される。

【 0 0 1 9 】

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。

10

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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。

【 0 0 2 2 】

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。

20

【 0 0 2 3 】

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、「C₃ ~ 20 炭素環」、「C₃ ~ 20 カルボシクリル」、「C₃ ~ 20 シクロアルキル」、および「C₃ ~ 20 アリール」として示される。

【 0 0 2 4 】

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。

30

【 0 0 2 5 】

用語「ヘテロ原子」は、N、O および S から選択されてもよい。

【 0 0 2 6 】

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」、「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。

40

【 0 0 2 7 】

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 C₂ ~ 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 - C H₂ - C H = C H - ; または - O - 、 - N H - 、 - 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 C₂ ~ 10 炭化水素鎖、例えば、- C H₂ - O - C H₂ - 、 - C H₂ - O - C H₂ - O

50

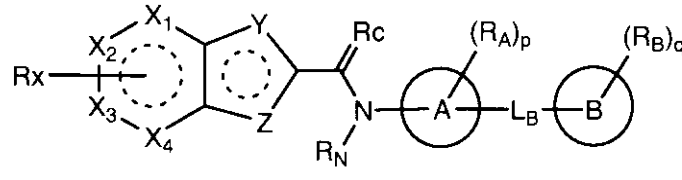
-CH₂-、-CH₂-CH=CH-NH-および-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₂-O-を指す。鎖は、ハロゲン、C₁-₆アルキルおよびC₁-₆アルコキシからなる群から選択される少なくとも1個で置換されていてもよい。

【0028】

本発明の1つの側面によれば、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：

【0029】

【化3】



(I)

10

【0030】

[式中、

X₁、X₂、X₃およびX₄の1つは、-C(-R_x)=であり、その他は、それぞれ独立して、-C(-R_x')=または-N=であり；

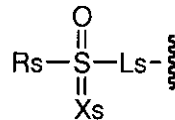
YおよびZの一方は、-S-または-NH-であり、他方は、-CH=または-N=であり；

20

R_xは、

【0031】

【化4】



【0032】

であり；

X_sは、=Oまたは=NHであり；

30

L_sは、-C(-R_s')(-R_s'')-または-N(-R_s')-であり；

R_sは、C₁-₆アルキル、ハロC₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ-C₁-₆アルキル、C₁-₆アルキルカルボニル-C₁-₆アルキル、C₂-₇アルケニル、アミノ、アミノC₁-₆アルキルもしくは5員~10員ヘテロシクリルであるか、またはR_sは、R_s'に連結されて、鎖を形成し；

R_s'およびR_s''は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁-₆アルキル、カルバモイル-C₁-₆アルキル、C₁-₆アルキルアミノ-C₁-₆アルキルもしくはジC₁-₆アルキルアミノ-C₁-₆アルキルであるか、またはR_s'およびR_s''は、一緒に連結されて、鎖を形成するか、もしくはR_s'は、R_sに連結されて、鎖を形成し；

R_x'は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁-₆アルコキシ、ハロC₁-₆アルコキシ、またはC₁-₆アルキルスルホニルであり；

40

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C₃-₁₀炭素環または5員~12員ヘテロ環であり；

R_cは、=O、=NH、=N(-C₁-₆アルキル)、または=N(-OH)であり；

R_Nは、水素もしくはC₁-₆アルキルであるか、またはR_Nは、R_Aに連結されて、鎖を形成し；

L_Bは、-[C(-R_L)(-R_L')]_m-、-[C(-R_L)(-R_L')]_n-O-、-O-、-NH-、-N(C₁-₆アルキル)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、または-C(=CH₂)-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、ハロゲンまたはC

50

$1 \sim 6$ 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、鎖を形成し；

R_A は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、シアノ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、シアノ $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノカルボニル、 $C_{2 \sim 8}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシカルボニルアミノ - $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1 \sim 6}$ アルコキシまたは 3 員 ~ 6 員ヘテロシクリルであるか、または R_A は、 R_N に連結されて、鎖を形成し；

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、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、シアノ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、シアノ $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3 \sim 8}$ シクルコアルキルオキシ、 $C_{2 \sim 8}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 8}$ アルケニルオキシ、 $C_{2 \sim 8}$ アルキニル、 $C_{2 \sim 8}$ アルキニルオキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ - $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ジ $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ - $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、カルバモイル - $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 6}$ 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 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル、5 員 ~ 10 員ヘテロシクリル - $C_{1 \sim 6}$ 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；

前記鎖のそれぞれは、独立して、飽和または不飽和 $C_{2 \sim 10}$ 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少なくとも 1 個のヘテロ基を鎖中に含まないかまたは含み、無置換であるかまたはハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 6}$ アルコキシからなる群から選択される少なくとも 1 個で置換されている) であり；

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]。

【 0 0 3 3 】

式 (I) の化合物の好ましい態様において、

X_2 および X_3 の一方は、- C (R x) = であり、他方は、- C (- R x ') = または - N = であり；

X_1 および X_4 は、それぞれ独立して、- C (- R x ') = または - N = であり；

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

R_C 、 R_N 、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。

【 0 0 3 4 】

式 (I) の化合物の好ましい態様において、

X_2 および X_3 の一方は、- C (R x) = であり、他方は、- C (- R x ') = または - N = であり；

X_1 および X_4 は、それぞれ独立して、- C (- R x ') = または - N = であり；

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

R x は、

【 0 0 3 5 】

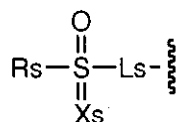
10

20

30

40

【化5】



【0036】

であり；

Xsは、=Oまたは=NHであり；

Lsは、-C(-Rs')(-Rs'')-または-N(-Rs')-であり；

Rsは、C₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルもしくは5員~6員ヘテロシクリルであるか、またはRsは、Rs'に連結されて、鎖を形成し；

10

Rs'およびRs''は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンもしくはC₁~6アルキルであるか、またはRs'およびRs''は、一緒に連結されて、鎖を形成するか、もしくはRs'は、Rsに連結されて、鎖を形成し；

Rx'は、それぞれ独立して、水素またはハロゲンであり；

前記鎖のそれぞれは、独立して、飽和または不飽和C₂~7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個のヘテロ原子を含まないかまたは含む)であり；

R_C、R_N、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

【0037】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

X₂およびX₃の一方は、-C(Rx)=であり、他方は、-C(-Rx')=または-N=であり；

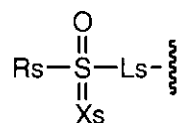
X₁およびX₄は、それぞれ独立して、-C(-Rx')=または-N=であり；

YおよびZの一方は、-S-または-NH-であり、他方は、-CH=であり；

Rxは、

【0038】

【化6】



30

【0039】

であり；

Xsは、=Oまたは=NHであり；

Lsは、-C(-Rs')(-Rs'')-または-N(-Rs')-であり；

Rsは、C₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルもしくは5員~10員ヘテロシクリルであるか、またはRsは、Rs'に連結されて、鎖を形成し；

40

Rs'およびRs''は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンもしくはC₁~6アルキルであるか、またはRs'およびRs''は、一緒に連結されて、鎖を形成するか、もしくはRs'は、Rsに連結されて、鎖を形成し；

Rx'は、それぞれ独立して、水素またはハロゲンであり；

前記鎖のそれぞれは、独立して、飽和または不飽和C₂~7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個のヘテロ原子を含まないかまたは含む)であり；

R_CおよびR_Nは、式(I)において上で定義されたのと同じであり；

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

50

;

Bは、単環式または二環式の飽和または不飽和C₆₋₁₀炭素環または5員~10員ヘテロ環であり；

L_Bは、-[C(-R_L)(-R_L')]_m-、-O-、-NH-、または-N(C₁₋₆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C₁₋₆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、C₂₋₅アルキレンを形成し；

R_Aは、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₆アルコキシ、アミノC₁₋₆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、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキルオキシ、C₂₋₆アルケニルオキシ、C₂₋₆アルキニルオキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₃₋₁₀カルボシクリル-オキシ、または3員~10員ヘテロシクリル-C₁₋₃アルコキシであり；

10

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。

【0040】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

X₁およびX₄は、-CH=であり；

X₂は、-C(-R_X)=であり；

X₃は、-N=または-C(-R_X')-であり；

20

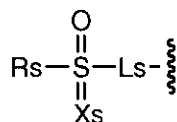
Yは、-C=であり；

Zは、-S-であり；

R_Xは、

【0041】

【化7】



【0042】

30

であり；

L_Sは、-C(-CH₃)(-CH₃)-であり；

R_Sは、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニルC₁₋₆アルキル、C₂₋₇アルケニル、アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、またはO、NおよびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員~10員ヘテロシクリルであり；

R_X'は、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、またはC₁₋₆アルキルスルホニルであり；

R_Cは、=Oであり；

R_Nは、水素であり；

40

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。

【0043】

式(I)の化合物の好ましい態様において、

X₁、X₃およびX₄は、-CH=であり；

X₂は、-C(-R_X)=であり；

Yは、-C=であり；

Zは、-S-であり；

R_Xは、

【0044】

50

であり；

X s は、= O であり；

L s は、- C (- C H₃) (- C H₃) - であり；

R s は、メチルであり；

R c は、= O であり；

R_N は、水素であり；

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。

【 0 0 5 0 】

式 (I) の化合物の好ましい態様において、A が 5 員ヘテロ環である場合、m は、1 ~ 3 の整数である。5 員ヘテロ環は、好ましくは、無置換であるかまたはハロゲン、C₁₋₁₀ アルキルおよびハロ C₁₋₁₀ アルキルからなる群から選択される少なくとも 1 個で置換されている 5 員芳香族環である。5 員ヘテロ環は、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む。

10

【 0 0 5 1 】

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 - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

20

2) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - プロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

3) N - (3 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

4) N - (3 - プロモ - 5 - (2 - (3 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

30

5) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

6) N - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

7) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

40

8) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

9) N - (3 - プロモ - 5 - (2 - (3 - イソプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

10) N - (3 - (2 - (3 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - クロロフェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

50

- 11) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - イソプトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 12) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 13) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 10
- 14) N - (3 - (2 - (3 - (アリルオキシ) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - クロロフェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 15) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - シクロプロボキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 16) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - イソプロボキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 17) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 20
- 18) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 19) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 20) N - (3 - プロモ - 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 21) 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) - 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 22) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 23) 6 - クロロ - 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; 40
- 24) 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) - 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 25) 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) - 5 - (フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 26) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 27) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル)プロパン
- 50

- 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ
[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 28) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (5 - イソプロピルチオフェン - 2 - イル)プロ
パン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)
ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 29) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル)プロパ
ン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベン
ゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 30) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (2 - メトキシチオフェン - 3 - イル)プロパ
ン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベン
ゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 31) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロ
パン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベン
ゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 32) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル)プロパン
- 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ
[b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 33) 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) - 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b]チオフェン
- 2 - カルボキサミド ;
- 34) 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) - 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 35) 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) - 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール
- 2 - カルボキサミド ;
- 36) 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) - 5 - ((5 - メチルスルホンイミドイル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン
- 2 - カルボキサミド ;
- 37) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニ
ル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン -
2 - カルボキサミド ;
- 38) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル
) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2
- カルボキサミド ;
- 39) N - (3 - ブロモ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 - (メ
チルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド
;
- 40) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 6 - (2 - (メ
チルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;
- 41) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - ((メチ
ルスルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 42) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - (((ト
リフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド
;
- 43) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル) - 5 - (2 -
(メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミ
ド ;
- 44) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - 6 - フルオロ
- 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 -

10

20

30

40

50

カルボキサミド；

45) 6 - クロロ - N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

46) N - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

47) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

48) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

49) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

50) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

51) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

52) N - (3 - クロロ - 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

53) N - (3 - クロロ - 5 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

54) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

55) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

56) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

57) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (2 - メトキシエチル) スルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

58) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 6 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

59) N - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

60) N - (3 - クロロ - 5 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

61) N - (3 - クロロ - 5 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

ル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

62) N - (2 - クロロ - 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

63) N - (6 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

64) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

65) N - (2 - クロロ - 6 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

66) N - (4 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

67) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

68) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

69) N - (2 - ブロモ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

70) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

71) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

72) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

73) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

74) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

75) N - (2 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

76) N - (6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

77) N - (2 - (4 - クロロフェノキシ) - 6 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 78) N - (2 - (ピシクロ [2.2.1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イルオキシ) - 6 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 79) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 80) N - (2 - クロロ - 6 - (3 - クロロフェノキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 81) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド; 10
- 82) N - (2 - クロロ - 6 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 83) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 84) 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) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド; 20
- 85) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 86) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 87) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド; 30
- 88) N - (1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 89) N - (3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 90) N - (2 - クロロ - 6 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 91) N - (4 - クロロ - 6 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド; 40
- 92) N - (3 - クロロ - 5 - ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
- 93) tert - ブチル (2 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) フェノキシ) エチル) カルバメート;
- 94) N - (3 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 50

- カルボキサミド ;
- 95) N - (5 - クロロ - 2 ' , 4 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 96) (8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メタノン ;
- 97) N - (3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 98) N - (3 - クロロ - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 99) N - (3 - クロロ - 5 - ((4 - クロロフェニル) (メチル) アミノ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 100) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 101) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 102) N - (2 - クロロ - 6 - ((オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 103) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- 104) N - (2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 105) N - (2 - (4 - (t e r t - ブチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 106) N - (2 - クロロ - 6 - (オクタヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 107) N - (2 - クロロ - 6 - (7 - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 108) N - (2 - クロロ - 6 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 109) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 110) N - (2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- 111) N - (2 - クロロ - 6 - ((1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール -

4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

112) N - (2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

113) N - (2 - クロロ - 6 - ((3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

114) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

115) N - (2 - クロロ - 6 - ((2 - メチルチオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

116) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

117) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

118) メチル 3 - ((6 - クロロ - 4 - (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) ピリジン - 2 - イル) オキシ) イソオキサゾール - 5 - カルボキシレート ;

119) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

120) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチオフェン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド ; および

121) N - (2 - クロロ - 6 - ((2 - クロロチオフェン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - 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。

【0052】

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。

【0053】

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

10

20

30

40

50

(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。

【0054】

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-ジオキサソランに溶解させ、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。

【0055】

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。

10

【0056】

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。

【0057】

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。

20

【0058】

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。

【0059】

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。

30

【0060】

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。

【0061】

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。

40

【0062】

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

50

性成分としてそれを含む組成物を提供する。

【0063】

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。

【0064】

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。

10

【0065】

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、バニラフレーバーなどが含まれてもよい。

20

【0066】

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。

【0067】

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、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。

30

【0068】

本発明の化合物は、好ましくは、70kg体重を有する成人対象に基づいて、0.1~2,000mg/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。

【0069】

[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。

40

【0070】

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：

【0071】

【表 1 - 1】

【表 1】

略称	正式な名称
AlCl ₃	塩化アルミニウム
AcOH	酢酸
AIBN	2, 2' -アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)
BINAP	2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1' -ビナフチル
BBr ₃	三臭化ホウ素
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。

10

【 0 0 7 2 】

【表 1 - 2】

<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -ブチルリチウム	
<i>tert</i> -BuLi	<i>tert</i> -ブチルリチウム	
<i>tert</i> -BuOH	<i>tert</i> -ブチルアルコール	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
CHCl ₃	クロロホルム	
CHBr ₃	ブロモホルム	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	10
CH ₃ I	ヨウ化メチル	
(COCl) ₂	塩化オキサリル	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
CuI	ヨウ化銅(I)	
Cu ₂ O	酸化銅(I)	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン	
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート	
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	20
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- <i>d</i> ₆	ジメチルスルホキシド- <i>d</i> ₆	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エチルアルコール	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HBr	臭化水素	30
HCl	塩化水素	
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -ヘキサン	
H ₂ O	水	
H ₂ O ₂	過酸化水素	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
LiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム	
LiOH·H ₂ O	水酸化リチウム、一水和物	
MeOH	メチルアルコール	40
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaHSO ₄	硫酸水素ナトリウム	
NaH ₂ PO ₄	リン酸二水素ナトリウム	

【 0 0 7 3 】

【表 1 - 3】

NaIO ₄	過ヨウ素酸ナトリウム
NaN ₃	アジ化ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NaOMe	ナトリウムメトキシド
NaO <i>t</i> -Bu	ナトリウム <i>tert</i> -ブトキシド
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
Pd(<i>dba</i>) ₂	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)
PCl ₃	三塩化リン
PCl ₅	五塩化リン
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
RuCl ₃ ·H ₂ O	塩化ルテニウム(III)水和物
SOCl ₂	塩化チオニル
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
TiCl ₄	四塩化チタン
TFA	トリフルオロ酢酸
XPhos	4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン
Zn	亜鉛
ZnBr ₂	臭化亜鉛
ZnCl ₂	塩化亜鉛

10

20

【0074】

中間体 1) 6-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸の合成

(a) 1-(プロモメチル)-2, 4-ジフルオロ-5-メチルベンゼンの合成

パラホルムアルデヒド(247.0mg、7.81ミリモル)をHBrのAcOH中33%溶液(4.0mL)に溶解させ、2, 4-ジフルオロ-1-メチルベンゼン(1.0g、7.81ミリモル)およびZnBr₂(880.0mg、3.91ミリモル)を添加した。この反応混合物を120℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、飽和NaHCO₃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Na₂SO₄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1-(プロモメチル)-2, 4-ジフルオロ-5-メチルベンゼン(1.1g、64%)を得た。

30

【0075】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.20 (t, 1H, J=8.4Hz), 6.77 (t, 1H, J=9.5Hz), 4.46 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)

40

(b) 1, 5-ジフルオロ-2-メチル-4-((メチルスルホニル)メチル)ベンゼンの合成

1-(プロモメチル)-2, 4-ジフルオロ-5-メチルベンゼン(260.0mg、1.18ミリモル)を無水EtOH(6.0mL)に溶解させ、メタンスルフィン酸ナトリウム(120.0mg、1.18ミリモル)を添加した。この反応混合物を2時間還流させ、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をEt₂Oで再結晶化させて、白色の固体として1, 5-ジフルオロ-2-メチル-4-((メチルスルホニル)メチル)ベンゼン(160.0mg、61%)を得た。

【0076】

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.32 (t, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.86 (t, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 4.24 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

(c) 1, 5 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼンの合成

1, 5 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゼン (3 . 4 g、15 . 40ミリモル)を無水DMF (22 . 4 mL)に溶解させ、NaOt - Bu (3 . 7 g、38 . 60ミリモル)および CH_3I (4 . 8 mL、77 . 20ミリモル)を0 で添加した。この反応混合物を0 で攪拌し、 H_2O を添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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、白色の固体として1, 5 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (370 . 0 mg、10%)を得た。

10

【 0 0 7 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.38 (t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 6.75 (t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 2.70-2.81 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, 6H, $J=7.2\text{Hz}$)

(d) 1 - (プロモメチル) - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン

1, 5 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (370 . 0 mg、1 . 49ミリモル)を無水1, 2 - ジクロロエタン (15 . 0 mL)に溶解させ、N - プロモスクシンイミド (265 . 0 mg、1 . 49ミリモル)およびAIBN (25 . 0 mg、0 . 15ミリモル)を添加した。この反応混合物を100 で15時間還流させ、室温に冷却し、 H_2O を添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカカラムクロマトグラフィー ($n - \text{Hex} : \text{EtOAc} = 4 : 1$)により精製して、白色の固体として1 - (プロモメチル) - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (367 . 0 mg、66%)を得た。

20

【 0 0 7 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.60 (t, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88 (dd, 1H, $J=12.4, 9.2\text{Hz}$), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.93 (d, 6H, $J=2.6\text{Hz}$)

(e) 2, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒドの合成

1 - (プロモメチル) - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (367 . 0 mg、1 . 12モル)を無水 CH_3CN (11 . 0 mL)に溶解させ、4 - メチルモルホリンN - オキシド (263 . 0 mg、2 . 24ミリモル)およびモレキュラーシーブ (1 . 0 g)を添加した。この反応混合物を室温で90分間攪拌し、 H_2O を添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 および $n - \text{Hex}$ で再結晶化させて、白色の固体として2, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒド (200 . 0 mg、66%)を得た。

30

40

【 0 0 7 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 10.16 (s, 1H), 8.07 (t, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (dd, 1H, $J=12.6, 10.6\text{Hz}$), 2.90 (s, 3H), 1.87 (d, 6H, $J=2.5\text{Hz}$)

(f) メチル6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート

2, 4 - ジフルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒド (170 . 0 mg、0 . 65ミリモル)を無水DMF (11 . 0 mL)に溶解させ、メチル2 - メルカプトアセテート (58 . 0 μL 、0 . 65ミリモル)および K_2CO_3 (179 . 6 mg、1 . 30ミリモル)を添加した。この反応混合物を80 で5時間攪拌し、室温に冷却し、 H_2O を添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をライ

50

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、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc}=1:1$ ）により精製して、白色の固体としてメチル 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (165 . 0 mg、77%) を得た。

【 0 0 8 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.08 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.00 (d, 6H, $J=2.6\text{Hz}$)

(g) 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

メチル 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (165 . 0 mg、0 . 50 ミリモル) を THF (3 . 4 mL) および H_2O (1 . 6 mL) に溶解させ、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (210 . 0 mg、4 . 99 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_2O 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_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 および $n\text{-Hex}$ で再結晶化させて、白色の固体として 6 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸 (150 . 0 mg、定量的) を得た。

【 0 0 8 1 】

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

中間体 2) 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) メチル 5 - メチルベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料として 2 - フルオロ - 5 - メチルベンズアルデヒド (300 . 0 mg、2 . 17 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - メチルベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (164 . 0 mg、37%) を得た。

【 0 0 8 2 】

LC/MS (ESI+): 207 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.99 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, $J=8.3, 1.3\text{Hz}$), 3.94 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

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

出発原料としてメチル 5 - メチルベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (100 . 0 mg、0 . 49 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、メチル 5 - (プロモメチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (46 . 5 mg、34%) を得た。

【 0 0 8 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)

(c) メチル 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料としてメチル 5 - (プロモメチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (45 . 0 mg、0 . 16 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - b の合成手順を繰り返して、メチル 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (45 . 0 mg、定量的) を得た。

【 0 0 8 4 】

LC/MS (ESI+): 285 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.07 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

10

20

30

40

50

(d) 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (45 . 0 m g、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、5 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (39 . 3 m g、90%) を得た。

【 0085 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.50 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=8.5Hz), 4.62 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)

中間体 3) 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) メチル 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)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 - (プロモメチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (263 . 0 m g、0 . 92 ミリモル) およびトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (216 . 0 m g、1 . 38 ミリモル) をプロピオニトリル (4 . 6 m L) に溶解させた。この反応混合物を 16 時間還流させ、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 = 4 : 1) により精製して、白色の固体としてメチル 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (171 . 8 m g、55%) を得た。

【 0086 】

LC/MS (ESI+): 339 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.08 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J=8.5, 1.6Hz), 4.61 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

(b) 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (210 . 0 m g、0 . 62 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、精製することなく 5 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (151 . 8 m g) を得た。

【 0087 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.62 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J=8.5, 1.6Hz), 5.41 (s, 2H)

中間体 4) 5 - (フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) 2 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1 - ニトロベンゼンの合成

出発原料として 4 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 1 - ニトロベンゼン (2 . 0 g、8 . 69 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - b の合成手順を繰り返して、2 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1 - ニトロベンゼン (1 . 7 g、86%) を得た。

【 0088 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.02 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.40-7.42 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

(b) 4 - (フルオロ(メチルスルホニル)メチル) - 2 - メチル - 1 - ニトロベンゼンの合成

2 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1 - ニトロベンゼン (760 . 0 m g、3 . 32 ミリモル) および N - フルオロ - N - (フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド (2 . 1 g、6 . 64 ミリモル) を無水 T H F (16 . 6 m L) に溶解させ、n - B u L i の n - H e x 中 1 . 6 M 溶液 (4 . 2 m L、6 . 64 ミリモル) を - 78

10

20

30

40

50

でゆっくりと滴下した。この反応混合物を9時間攪拌し、 H_2O を室温で添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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、茶色の固体として4-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-2-メチル-1-ニトロベンゼン(175.0mg、21%)を得た。

【0089】

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.05 (d, 1H, $J=8.9Hz$), 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.09 (d, 1H, $J=46.8Hz$), 3.04 (d, 3H, $J=1.6Hz$), 2.65 (s, 3H)

(c) 2-(プロモメチル)-4-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-1-ニトロベンゼンの合成

出発原料として4-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-2-メチル-1-ニトロベンゼン(168.0mg、0.68ミリモル)を使用すること以外は、中間体1-dの合成手順を繰り返して、2-(プロモメチル)-4-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-1-ニトロベンゼン(129.5mg)を得た。

【0090】

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.05 (d, 1H, $J=8.9Hz$), 7.95 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, $J=46.8Hz$), 4.84 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)

(d) 5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-2-ニトロベンズアルデヒドの合成

出発原料として2-(プロモメチル)-4-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-1-ニトロベンゼン(127.0mg)を使用すること以外は、中間体1-eの合成手順を繰り返して、5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-2-ニトロベンズアルデヒド(13.5mg、2工程収率:8%)を得た。

【0091】

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 10.44 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=8.5Hz$), 8.13 (d, 1H, $J=1.9Hz$), 7.97 (dd, 1H, $J=8.5, 2.0Hz$), 6.21 (d, 1H, $J=47.0Hz$), 3.10 (d, 3H, $J=1.7Hz$)

(e) メチル5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの合成

出発原料として5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)-2-ニトロベンズアルデヒド(10.0mg、0.04ミリモル)を使用すること以外は、中間体1-fの合成手順を繰り返して、メチル5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(11.0mg、定量的)を得た。

【0092】

LC/MS (ESI+): 303 (M+1)

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, $J=8.6Hz$), 7.63 (dd, 1H, $J=8.5, 1.6Hz$), 6.17 (d, 1H, $J=46.2Hz$), 3.97 (s, 3H), 3.02 (d, 3H, $J=1.4Hz$)

(f) 5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸の合成

出発原料としてメチル5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(11.0mg、0.04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、5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(6.7mg、64%)を得た。

【0093】

^1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 8.23 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, $J=8.5, 1.6Hz$), 6.93 (d, 1H, $J=45.2Hz$), 3.19 (d, 3H, $J=1.2Hz$)

中間体5) 5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸の合成

(a) 2-メチル-4-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1-ニト

10

20

30

40

50

ロベンゼンの合成

出発原料として 2 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1 - ニトロベンゼン (5 0 0 . 0 m g 、 2 . 1 8 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - c の合成手順を繰り返して、2 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 - ニトロベンゼン (3 0 8 . 0 m g 、 5 5 %) を得た。

【 0 0 9 4 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.00 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.62-7.63 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.88 (s, 6H)

(b) 2 - (プロモメチル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 - ニトロベンゼンの合成

10

出発原料として 2 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 - ニトロベンゼン (2 7 0 . 0 m g 、 1 . 0 5 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、2 - (プロモメチル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 - ニトロベンゼン (2 7 2 . 0 m g) を得た。

【 0 0 9 5 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.07 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.84 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.7, 2.2Hz), 4.86 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.91 (s, 6H)

(c) 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - ニトロベンズアルデヒドの合成

出発原料として 2 - (プロモメチル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 - ニトロベンゼン (2 7 0 . 0 m g) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - ニトロベンズアルデヒド (1 3 9 . 0 m g 、 2 工程収率 : 4 9 %) を得た。

20

【 0 0 9 6 】

LC/MS (ESI+): 272 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.46 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.93 (s, 6H)

(d) メチル 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料として 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - ニトロベンズアルデヒド (1 3 7 . 0 m g 、 0 . 5 1 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (1 4 0 . 0 m g 、 8 9 %) を得た。

30

【 0 0 9 7 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.12 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (s, 6H)

(e) 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (1 5 5 . 0 m g 、 0 . 5 0 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、5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (1 1 5 . 0 m g 、 7 8 %) を得た。

40

【 0 0 9 8 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.55 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.8, 1.7Hz), 2.73 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)

中間体 6) 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) 2 - メチル - 4 - (1 - メチルスルホニル)シクロプロピル) - 1 - ニトロベン

50

ゼンの合成

2 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1 - ニトロベンゼン (5 0 0 . 0 m g、2 . 1 8 ミリモル)、1, 2 - ジブロモエタン (0 . 3 m L、3 . 2 7 ミリモル) およびテトラ - n - ブチルアンモニウムプロミド (7 0 . 3 m g、0 . 2 2 ミリモル) をトルエン (2 2 . 0 m L) に溶解させ、1 0 N NaOH水溶液 (0 . 7 m L、6 . 5 4 ミリモル) をゆっくりと添加した。この反応混合物を4 0 で1 6 時間加熱し、H₂O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Na₂SO₄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 = 4 : 1) により精製して、黄色の油として2 - メチル - 4 - (1 - メチルスルホニル)シクロプロピル) - 1 - ニトロベンゼン (9 2 . 0 m g、1 7 %) を得た。

10

【 0 0 9 9 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.00 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.58 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 2H)

(b) 2 - (プロモメチル) - 4 - (1 - メチルスルホニル)シクロプロピル) - 1 - ニトロベンゼンの合成

出発原料として2 - メチル - 4 - (1 - メチルスルホニル)シクロプロピル) - 1 - ニトロベンゼン (9 5 . 0 m g、0 . 3 7 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、2 - (プロモメチル) - 4 - (1 - メチルスルホニル)シクロプロピル) - 1 - ニトロベンゼン (1 0 2 . 0 m g) を得た。

20

【 0 1 0 0 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.05 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.79 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.69 (dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 4.83 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.34-1.37 (m, 2H)

(c) 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル) - 2 - ニトロベンズアルデヒドの合成

出発原料として2 - (プロモメチル) - 4 - (1 - メチルスルホニル)シクロプロピル) - 1 - ニトロベンゼン (1 0 0 . 0 m g) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル) - 2 - ニトロベンズアルデヒド (4 0 . 6 m g、2 工程収率 : 4 1 %) を得た。

30

【 0 1 0 1 】

LC/MS (ESI+): 270 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.43 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.03-8.07 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.35-1.39 (m, 2H)

(d) メチル 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料として5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル) - 2 - ニトロベンズアルデヒド (4 0 . 0 m g、0 . 1 5 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (3 5 . 9 m g、7 8 %) を得た。

40

【 0 1 0 2 】

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.04-8.07 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.90-1.91 (m, 2H), 1.34-1.36 (m, 2H)

(e) 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (3 3 . 0 m g、0 . 1 1 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、5 - (1 - (メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 1 . 9 m g、7 0 %) を得た。

50

【 0 1 0 3 】

LC/MS ESI (+): 297 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.57 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.9Hz), 2.88 (s, 3H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H)

中間体 7) 6 - クロロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ
[b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) エタン - 1 - オンの合成

AlCl₃ (5 . 8 g、43 . 3 ミリモル) を 1 , 2 - ジクロロエタン (34 . 6 mL) に溶解させ、塩化アセチル (3 . 1 mL、43 . 3 ミリモル) を 0 で滴下した。4 - クロロ - 2 - フルオロ - 1 - メチルベンゼン (5 . 0 g、34 . 6 ミリモル) を添加した。この反応混合物を 0 で 1 時間、次いで、60 で 16 時間攪拌した。1 N HCl 水溶液を滴下し、この反応混合物を EtOAc で抽出した。有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 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、黄色の油として 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) エタン - 1 - オン (4 . 9 g、75 %) を得た。

10

【 0 1 0 4 】

LC/MS ESI (+): 187 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.48 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.10 (d, 1H, J=9.1Hz), 2.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

(b) 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 2 - オールの合成

1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) エタン - 1 - オン (4 . 9 g、26 . 00 ミリモル) を THF (260 . 0 mL) に溶解させ、メチルマグネシウムブロミドの Et₂O 中 3 . 0 M 溶液 (26 . 0 mL) を - 8 で滴下した。この反応混合物を 16 時間攪拌し、1 N HCl 水溶液を 0 で滴下して反応をクエンチし、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 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 (アミンシリカゲル、n - Hex : EtOAc = 2 : 1) により精製して、無色の油として 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 2 - オール (4 . 3 g、82 %) 。

20

30

【 0 1 0 5 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.50 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.04 (d, 1H, J=9.1Hz), 2.44 (s, 1H), 2.25 (d, 3H, J=1.7Hz), 1.70 (s, 6H)

(c) 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 2 - チオールの合成

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 2 - オール (4 . 3 g、21 . 40 ミリモル) およびローソン試薬 (5 . 2 g、12 . 80 ミリモル) をトルエン (107 . 0 mL) に溶解させ、H₂O (0 . 5 mL) を添加した。この反応混合物を 50 で 16 時間攪拌し、H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 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 : DCM = 4 : 1) により精製して、淡黄色の油として 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 2 - チオール (2 . 7 g、59 %) を得た。

40

【 0 1 0 6 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.31 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.08 (d, 1H, J=9.1Hz), 2.89 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 6H)

(d) (2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) (メチル) スルファンの合成

50

NaOH (357.0 mg、8.92ミリモル)をEtOH (34.3 mL)に溶解させ、硫酸ジメチル (1.0 mL、10.29ミリモル)を滴下した。2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)プロパン-2-チオール (1.5 g、6.86ミリモル)を添加し、この反応混合物を室温で2時間攪拌し、H₂O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Na₂SO₄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 : DCM = 6 : 1)により精製して、無色の油として (2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)プロパン-2-イル) (メチル)スルファン (1.5 g、93%)を得た。

【0107】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.27 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.08 (d, 1H, J=9.2Hz), 2.25 (d, 3H, J=1.7Hz), 1.81-1.83 (m, 9H)

(e) 1-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼンの合成

(2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)プロパン-2-イル) (メチル)スルファン (1.5 g、6.36ミリモル)をAcOH (31.8 mL)に溶解させ、35重量% H₂O₂水溶液 (6.4 mL)を滴下した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄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 (アミンシリカゲル、n-Hex : EtOAc = 4 : 1)により精製して、白色の固体として1-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼン (1.6 g、95%)を得た。

【0108】

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.55 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.09 (d, 1H, J=9.0Hz), 2.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)

(f) 1-(プロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼンの合成

出発原料として1-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼン (1.7 g、6.35ミリモル)を使用すること以外は、中間体1-dの合成手順を繰り返して、1-(プロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼン (2.2 g)を得た。

【0109】

LC/MS ESI (+): 343 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.77 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.18 (d, 1H, J=9.1Hz), 4.47 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)

(g) 4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンズアルデヒドの合成

出発原料として1-(プロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼン (2.2 g)を使用すること以外は、中間体1-eの合成手順を繰り返して、4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンズアルデヒド (1.0 g、2工程収率: 57%)を得た。

【0110】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.29 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=7.4Hz), 7.34 (d, 1H, J=9.6Hz), 2.78 (s, 3H), 2.09 (s, 6H)

(h) メチル6-クロロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレートの合成

出発原料として4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンズアルデヒド (1.0 g、3.59ミリモル)を使用すること以外は、

中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 6 - クロロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (1 . 1 g、9 1 %) を得た。

【 0 1 1 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.14 (s, 6H)

(i) 6 - クロロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 6 - クロロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (1 . 1 g、3 . 2 6 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、6 - クロロ - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸 (9 9 8 . 0 m g、9 2 %) を得た。

10

【 0 1 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 13.67 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)

中間体 8) 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)チエノ [2 , 3 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸の合成

(a) 2 - (プロモメチル) - 4 - メチル - 5 - ニトロピリジンの合成

出発原料として 2 , 4 - ジメチル - 5 - ニトロピリジン (2 . 5 g、1 6 . 4 3 ミリモル)を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、2 - (プロモメチル) - 4 - メチル - 5 - ニトロピリジン (1 . 1 g、2 8 %) を得た。

20

【 0 1 1 3 】

LC/MS ESI (+): 231 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 9.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

(b) 4 - メチル - 2 - ((メチルスルホニル)メチル) - 5 - ニトロピリジンの合成

出発原料として 2 - (プロモメチル) - 4 - メチル - 5 - ニトロピリジン (1 . 1 g、4 . 7 6 ミリモル)を使用すること以外は、中間体 1 - b の合成手順を繰り返して、4 - メチル - 2 - ((メチルスルホニル)メチル) - 5 - ニトロピリジン (9 8 0 . 0 m g、8 9 %) を得た。

30

【 0 1 1 4 】

LC/MS ESI (+): 231 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 9.15 (s, 1H) 7.50 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

(c) 4 - メチル - 2 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロピリジンの合成

4 - メチル - 2 - ((メチルスルホニル)メチル) - 5 - ニトロピリジン (9 8 0 . 0 m g、4 . 2 5 ミリモル)を無水DMF (2 1 . 2 m L) に溶解させ、6 0 重量% NaH (4 2 6 . 0 m g、1 0 . 6 4 ミリモル)および CH_3I (0 . 8 m L、1 2 . 7 5 ミリモル)を 0 で添加した。この反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、 H_2O を 0 で添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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 = 2 : 1) により精製して、白色の固体として 4 - メチル - 2 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロピリジン (2 9 0 . 0 m g、2 6 %) を得た。

40

【 0 1 1 5 】

LC/MS ESI (+): 259 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 9.14 (s, 1H) 7.65 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.92 (s, 6H)

50

(d) (E) - N, N - ジメチル - 2 - (2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エテン - 1 - アミンの合成

4 - メチル - 2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロピリジン (250 . 0 mg、0 . 97 ミリモル) を無水 DMF (1 . 2 mL) に溶解させ、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 . 3 mL、9 . 68 ミリモル) を添加した。この反応混合物を 1 時間攪拌し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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、赤色の固体として (E) - N, N - ジメチル - 2 - (2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エテン - 1 - アミン (250 . 0 mg、82 %) を得た。

10

【 0 1 1 6 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.93 (s, 1H) 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J=13.2Hz), 5.98 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.05 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)

(e) 2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒドの合成

(E) - N, N - ジメチル - 2 - (2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エテン - 1 - アミン (250 . 0 mg、0 . 80 ミリモル) を THF (4 . 0 mL) および H₂O (4 . 0 mL) に溶解させ、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (512 mg、2 . 39 ミリモル) を添加した。この反応混合物を 40 で 5 時間攪拌し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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、黄色の固体として 2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒド (130 . 0 mg、60 %) を得た。

20

【 0 1 1 7 】

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.55 (s, 1H) 9.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)

(f) メチル 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート の合成

出発原料として 2 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒド (130 . 0 mg、0 . 48 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (110 . 0 mg、74 %) を得た。

30

【 0 1 1 8 】

LC/MS ESI (+): 314 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 9.16 (s, 1H) 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.98 (s, 6H)

(g) 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 の合成

出発原料としてメチル 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (110 . 0 mg、7 . 64 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、5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (100 . 0 mg、95 %) を得た。

40

【 0 1 1 9 】

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

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.37 (s, 1H) 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 2.86 (s,

50

3H), 1.86 (s, 6H)

中間体 9) 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) 2 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゼンの合成

出発原料として 4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロ - 1 - メチルベンゼン (1 . 0 g、4 . 9 2 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - b の合成手順を繰り返して、2 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゼン (8 1 3 . 0 m g、8 2 %) を得た。

【 0 1 2 0 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.23 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.07-7.10 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

(b) 2 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼンの合成

出発原料として 2 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - ((メチルスルホニル)メチル)ベンゼン (8 1 3 . 0 m g、4 . 0 2 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - c の合成手順を繰り返して、2 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (6 2 0 . 0 m g、6 7 %) を得た。

【 0 1 2 1 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.26-7.32 (m, 2H), 7.21 (t, 1H, J=8.4Hz), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(c) 1 - (プロモメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼンの合成

出発原料として 2 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (6 2 0 . 0 m g、2 . 6 9 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、1 - (プロモメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (6 8 0 . 0 m g、7 9 %) を得た。

【 0 1 2 2 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.35-7.46 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

(d) 2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒドの合成

出発原料として 1 - (プロモメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (6 5 0 . 0 m g、2 . 1 0 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒド (3 3 0 . 0 m g、6 4 %) を得た。

【 0 1 2 3 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.23 (s, 1H), 7.88 (t, 1H, J=8.3Hz), 7.60-7.64 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)

(e) メチル 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料として 2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒド (3 5 0 . 0 m g、1 . 4 3 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (2 6 5 . 0 m g、5 9 %) を得た。

【 0 1 2 4 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.6, 1.7Hz), 3.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

10

20

30

40

50

(f) 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (265.0 mg、0.85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、6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸 (230.0 mg、91%)を得た。

【0125】

LC/MS ESI (-): 297 (M-1)

中間体 10) 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボン酸の合成 10

(a) 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールの合成

4 - プロモ - 1 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (1.0 g、5.29ミリモル)を無水 THF (26.0 mL)に溶解させ、n - BuLi の THF 中 1.6 M 溶液 (3.5 mL、5.55ミリモル)およびテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (556.0 mg、5.55ミリモル)を -78 で添加した。この反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 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、白色の固体として 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (800.0 mg、72%)を得た。 20

【0126】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.31 (dd, 1H, J=7.3, 2.2Hz), 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J=8.9Hz), 3.84-3.98 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 3H)

(b) 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - チオールの合成

出発原料として 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (800.0 mg、3.80ミリモル)を使用すること以外は、中間体 7 - c の合成手順を繰り返して、4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - チオール (450.0 mg、52%)を得た。 30

【0127】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.40 (dd, 1H, J=7.4, 2.4Hz), 7.32 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, J=8.9Hz), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 4H)

(c) 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (メチルチオ)テトラヒドロ - 2 H - ピランの合成

出発原料として 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - チオール (450.0 mg、1.99ミリモル)を使用すること以外は、中間体 7 - d の合成手順を繰り返して、4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (メチルチオ)テトラヒドロ - 2 H - ピラン (300.0 mg、63%)を得た。 40

【0128】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.33 (d, 1H, J=7.4Hz), 7.25 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, J=9.0Hz), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 4H), 1.60 (s, 3H)

(d) 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピランの合成

出発原料として 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (メチルチオ)テトラヒドロ - 2 H - ピラン (300.0 mg、1.25ミリモル)を使用すること以外は、 50

中間体 7 - e の合成手順を繰り返して、4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン (300.0 mg、89%) を得た。

【0129】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.39 (dd, 1H, $J=7.0, 2.4\text{Hz}$), 7.33 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.40 (t, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 5H), 2.33 (s, 3H)

(e) 4 - (3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピランの合成

出発原料として 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン (300.0 mg、1.10ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、4 - (3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン (340.0 mg、88%) を得た。

10

【0130】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.59 (dd, 1H, $J=6.9, 2.6\text{Hz}$), 7.50 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 4.54 (s, 2H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 5H)

(f) 2 - フルオロ - 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンズアルデヒドの合成

出発原料として 4 - (3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン (350.0 mg、1.00ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、2 - フルオロ - 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンズアルデヒド (220.0 mg、76%) を得た。

20

【0131】

LC/MS ESI (-): 285 (M-1)

(g) メチル 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料として 2 - フルオロ - 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンズアルデヒド (110.0 mg、0.38ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (124.0 mg、91%) を得た。

30

【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): , 8.06-8.09 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.66 (dd, 1H, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$), 4.03-4.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, $J=11.6\text{Hz}$), 2.56-2.72 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)

(h) 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (124.0 mg、0.35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、5 - (4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (104.0 mg、87%) を得た。

40

【0133】

LC/MS ESI (-): 339 (M-1)

中間体 11) 6 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸の合成

(a) 2 - (3 - プロモ - 4 - メチルフェニル)プロパン - 2 - オールの合成

50

出発原料として 1 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) エタン - 1 - オン (1 . 0 g、4 . 6 9 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 7 - b の合成手順を繰り返して、2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - オール (1 . 0 g、9 6 %) を得た。

【 0 1 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.67 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.31 (dd, 1H, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.20 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 2.38 (s, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (s, 6H)

(b) 2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - チオールの合成

出発原料として 2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - オール (1 . 0 g、4 . 5 0 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 7 - c の合成手順を繰り返して、2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - チオール (1 . 0 g、9 2 %) を得た。

10

【 0 1 3 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.79 (s, 6H)

(c) (2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) (メチル) スルファンの合成

出発原料として 2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - チオール (1 . 0 g、4 . 0 8 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 7 - d の合成手順を繰り返して、(2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) (メチル) スルファン (8 7 2 . 7 m g、8 3 %) を得た。

20

【 0 1 3 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.65 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.36 (dd, 1H, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.37 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)

(d) 2 - ブロモ - 1 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゼンの合成

出発原料として (2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) (メチル) スルファン (8 7 1 . 0 m g、3 . 3 6 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 7 - e の合成手順を繰り返して、2 - ブロモ - 1 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゼン (9 7 3 . 7 m g、定量的) を得た。

30

【 0 1 3 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.76 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(e) 2 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゼンの合成

出発原料として 2 - ブロモ - 1 - メチル - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゼン (9 7 2 . 0 m g、3 . 3 4 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、2 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゼン (8 9 4 . 4 m g、7 2 %) を得た。

40

【 0 1 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.82 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61 (dd, 1H, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.59 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

(f) 2 - ブロモ - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンズアルデヒドの合成

出発原料として 2 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゼン (8 9 0 . 0 m g、2 . 4 1 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、2 - ブロモ - 4 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (4 7 5 . 9 m g、6 5 %) を得た。

【 0 1 3 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 10.36 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H,

50

J=1.8Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.3, 1.2Hz), 2.62 (s, 3H), 1.88 (s, 6H)

(g) メチル(Z)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-プロモ-4-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)フェニル)アクリレートの合成

2-プロモ-4-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンズアルデヒド(441.0mg、1.45ミリモル)、メチル2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート(622.0mg、1.88ミリモル)およびDBU(330.0mg、2.17ミリモル)をCH₂Cl₂(14.5mL)に溶解させた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、H₂Oを添加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄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(アミンシリカゲル、n-Hex:EtOAc=1:1)により精製して、メチル(Z)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-プロモ-4-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)フェニル)アクリレート(570.0mg、77%)を得た。

【0140】

LC/MS ESI (+): 510 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 2H), 6.55 (brs, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(h) メチル6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレートの合成

メチル(Z)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-プロモ-4-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)フェニル)アクリレート(570.0mg、1.12ミリモル)、CuI(42.5mg、0.22ミリモル)、L-プロリン(51.4mg、0.45ミリモル)およびK₂CO₃(463.0mg、3.35ミリモル)を1,4-ジオキサン(5.6mL)に溶解させた。この反応混合物を100で2日間攪拌し、H₂O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Na₂SO₄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(アミンシリカゲル、n-Hex:EtOAc=1:1)により精製して、メチル6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(227.0mg、69%)を得た。

【0141】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.02 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H, J=8.6, 1.8Hz), 7.16 (d, 1H, J=1.5Hz), 3.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)

(i) 6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩の合成

出発原料としてメチル6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(227.0mg、0.77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、6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(170.0mg、79%)を得た。

【0142】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.02 (brs, 1H), 11.82 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J=8.8, 1.6Hz), 7.07 (d, 1H, J=1.6Hz), 2.67 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)

中間体12) 5-(2-((2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸の合成

(a) 2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-オール

の出発原料として1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-オン(1.0g、6.57ミリモル)を使用すること以外は、中間体7-bの合成手順を繰り返して、2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-オール(872.0mg、7

10

20

30

40

50

9%)を得た。

【0143】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.31 (dd, 1H, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$), 7.25 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.57 (s, 6H)

(b) 2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-チオールの合成

出発原料として2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-オール(872.0g、5.18ミリモル)を使用すること以外は、中間体7-cの合成手順を繰り返して、2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-チオール(955.0mg、85%)を得た。

【0144】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.37 (dd, 1H, $J=7.1, 2.3\text{Hz}$), 7.32 (m, 1H), 6.93 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.81 (s, 6H)

(c) (2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)(2-メトキシエチル)スルファンの合成

2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-チオール(400.0mg、2.17ミリモル)を無水DMF(16.3mL)に溶解させ、1-ブロモ-2-メトキシエタン(392.0mg、2.82ミリモル)および Cs_2CO_3 (1.4g、4.34ミリモル)を添加した。この反応混合物を70で5時間攪拌し、室温に冷却し、 H_2O を添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc}=9:1$)により精製して、白色の固体として(2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)(2-メトキシエチル)スルファン(420.0mg、80%)を得た。

【0145】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.34 (dd, 1H, $J=7.4, 2.3\text{Hz}$), 7.29 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.32 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 3.26 (s, 3H), 2.43 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.27 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)

(d) 1-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)-2-メチルベンゼンの合成

出発原料として(2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)(2-メトキシエチル)スルファン(420.0mg、1.73ミリモル)を使用すること以外は、中間体7-eの合成手順を繰り返して、1-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)-2-メチルベンゼン(410.0mg、86%)を得た。

【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.32-7.40 (m, 2H), 7.02 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.64 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 3.29 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(e) 2-(プロモメチル)-1-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼンの合成

出発原料として1-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)-2-メチルベンゼン(410.0mg、1.49ミリモル)を使用すること以外は、中間体1-dの合成手順を繰り返して、2-(プロモメチル)-1-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)ベンゼン(40.0mg、8%)を得た。

【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.65 (dd, 1H, $J=7.0, 2.6\text{Hz}$), 7.58 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 4.52 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.29 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 1.84 (s, 6H)

(f) 2-フルオロ-5-(2-(2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)ベンズアルデヒドの合成

10

20

30

40

50

出発原料として 2 - (プロモメチル) - 1 - フルオロ - 4 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (60.0 mg、0.17 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒド (36.0 mg、74%) を得た。

【0148】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 10.30 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, $J=6.4, 2.7\text{Hz}$), 7.93 (m, 1H), 7.17 (t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 3.62 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.80 (s, 6H)

(g) メチル 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成 10

出発原料として 2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンズアルデヒド (36.0 mg、0.13 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (30.0 mg、67%) を得た。

【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 3.63 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.25 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.93 (s, 6H) 20

(h) 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (30.0 mg、0.08 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、5 - (2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (27.0 mg、94%) を得た。

【0150】

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

中間体 13) 5 - (5 - メチルスルホンイミドイル)メチル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成 30

(a) (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル)スルファンの合成

4 - (プロモメチル) - 1 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (1.0 g、4.92 ミリモル) およびメタンチオール酸ナトリウム (380.0 mg、5.42 ミリモル) を DMF (24.6 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、 H_2O 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_2SO_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、 $n\text{-Hex} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4 : 1$) により精製して、無色の液体として (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル)スルファン (709.0 mg、85%) を得た。

【0151】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.12 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.06 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) 40

(b) (E) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル) - 4 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスフホンアミドの合成

(4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル)スルファン (600.0 mg、3.52 ミリモル)、4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (869.0 mg、4.39 ミリモル) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (1.7 g、5.37 ミリモル) を CH_3CN (35.8 mL) に溶解させた。この反応混合物を 90 で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、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、 $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$) により精製して、(E) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベン 50

ジル) (メチル) - 4 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (606 mg、46%) を得た。

【0152】

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.18 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J=12.8Hz), 4.07 (d, 1H, J=12.8Hz), 2.66 (s, 3H), 2.20 (d, 3H, J=1.9Hz)

(c) N - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

(E) - N - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル) - 4 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (600.0 mg、1.62ミリモル)、RuCl₃ · H₂O (36.5 mg、0.16ミリモル) および NaIO₄ (520.0 mg、2.43ミリモル) を CH₂Cl₂ / H₂O の混合物 (16.3 mL、10 / 3 v / v) に溶解させた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、H₂O を添加し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ 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 (アミンシリカゲル、n - Hex : EtOAc = 1 : 2) により精製して、N - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (546.0 mg、87%) を得た。

10

【0153】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.32 (d, 2H, J=9.0Hz), 8.14 (d, 2H, J=9.0Hz), 7.30 (dd, 1H, J=6.9, 1.9Hz), 7.25 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.31 (d, 3H, J=1.8Hz)

(d) N - ((3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

出発原料として N - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (546.0 mg、1.41ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - d の合成手順を繰り返して、N - ((3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (657.0 mg、定量的) を得た。

20

30

【0154】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.32 (d, 2H, J=9.0Hz), 8.13 (d, 2H, J=9.0Hz), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.13 (s, 3H)

(e) N - ((4 - フルオロ - 3 - ホルミルベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

出発原料として N - ((3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (657.0 mg、1.41ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - e の合成手順を繰り返して、N - ((4 - フルオロ - 3 - ホルミルベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (357.7 mg、63%) を得た。

40

【0155】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.38 (s, 1H), 8.33 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.14 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.92 (dd, 1H, J=6.2, 2.4Hz), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 2H), 3.14 (s, 3H)

(f) メチル 5 - ((S - メチルスルホンイミドイル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料として N - ((4 - フルオロ - 3 - ホルミルベンジル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (306.0 mg、0.77ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 - f の合成手順を繰り返して、メチル 5 - ((S - メチルスルホンイミドイル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボ

50

キシレート (139.0 mg、65%) を得た。

【 0156 】

LC/MS ESI (+): 284 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.08 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H, J=8.5, 1.7Hz), 4.52 (d, 1H, J=13.1Hz), 4.36 (d, 1H, J=13.1Hz), 3.97 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.97 (s, 3H)

(g) 5 - ((S - メチルスルホンイミドイル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - ((S - メチルスルホンイミドイル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (137.0 mg、0.48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、5 - ((S - メチルスルホンイミドイル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (93.4 mg、46%) を得た。

【 0157 】

LC/MS ESI (+): 270 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.04 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, J=8.4, 1.4Hz), 4.55-4.57 (m, 3H), 2.86 (d, 3H, J=3.5Hz)

中間体 14) 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) メチル 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

テトラヒドロチオフェン 1, 1 - ジオキシド (124.0 mg、1.03ミリモル) を無水 THF (7.3 mL) に溶解させ、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF 中 1 M 溶液 (1.5 mL、1.55ミリモル) を - 20 で添加した。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、ZnCl₂ (211.0 mg、1.55ミリモル) を - 20 で添加した。この反応混合物を室温にゆっくりと加温し、メチル 5 - プロモベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (200.0 mg、0.74ミリモル)、Pd (OAc)₂ (8.3 mg、0.04ミリモル) および XPhos (35.2 mg、0.07ミリモル) を添加し、65 で 5 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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、オフホワイトの固体としてメチル 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (60.0 mg、26%) を得た。

【 0158 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.06 (s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 4.30 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.95-3.35 (m, 3H), 2.22-2.58 (m, 3H)

(b) 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (70.0 mg、0.23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、白色固体として 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (60.0 mg、90%) を得た。

【 0159 】

LC/MS ESI (-): 295 (M-1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5Hz), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.50 (m, 1H), 3.17-3.36 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H)

中間体 15) 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル)

ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

(a) メチル 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル)
ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレートの合成

出発原料としてメチル 5 - ブルモベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (95 . 0 m g 、 0 . 3 5 ミリモル) およびテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (6 6 . 0 m g 、 0 . 4 9 ミリモル) を使用すること以外は、中間体 1 4 - a の合成手順を繰り返して、オフホワイトの固体としてメチル 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (2 6 . 0 m g 、 2 3 %) を得た。

【 0 1 6 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.09-3.29 (m, 2H), 1.56-2.59 (m, 6H)

(b) 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸の合成

出発原料としてメチル 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (2 6 . 0 m g 、 0 . 0 8 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 5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 2 . 0 m g 、 8 8 %) を得た。

【 0 1 6 1 】

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

例 1) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゾイルクロリドの合成

3 - クロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (5 . 0 g 、 2 4 . 8 1 ミリモル) を SOCl_2 (1 0 . 0 m L 、 1 3 7 . 0 0 ミリモル) に溶解させ、触媒量の無水 DMF を添加した。この反応混合物を 1 1 0 で 2 時間還流させ、減圧下で濃縮して、精製することなく黄色の液体として 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゾイルクロリド (5 . 3 g 、 定量的) を得た。

【 0 1 6 2 】

(b) (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メタノンの合成

3 - クロロ - 5 - ニトロベンゾイルクロリド (5 . 0 g 、 2 2 . 7 0 ミリモル) を無水 Et_2O (2 3 0 . 0 m L) に溶解させ、(3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロエトキシ) フェニル) ボロン酸 (5 . 4 g 、 2 2 . 7 0 ミリモル) 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1 . 3 g 、 2 . 2 7 ミリモル) 、 PPh_3 (1 . 2 g 、 4 . 5 4 ミリモル) および銅チオフェン - 2 - カルボキシレート (4 . 3 g 、 2 2 . 7 0 ミリモル) を添加した。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、 $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 9 : 1$) により精製して、黄色の油として (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メタノン (4 . 2 g 、 4 1 %) を得た。

【 0 1 6 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)

(c) 1 - クロロ - 3 - (ジクロロ (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メチル) - 5 - ニトロベンゼンの合成

(3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メタノン (4 . 0 g 、 1 0 . 6 5 ミリモル) を 1 , 2 - プロモエタン (1 0 6 . 0 m L) に溶解させ、 PCl_5 (1 1 . 1 g 、 5 3 . 2 4 ミリモル) を添加した。この

10

20

30

40

50

反応混合物を 110 で 24 時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を NaHCO_3 の氷水中溶液に注ぎ入れ、激しく攪拌し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を無水 Na_2SO_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（アミンシリカゲル、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc} = 20:1$ ）により精製して、黄色の油として 1-クロロ-3-(ジクロロ(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-5-ニトロベンゼン(1.4g、30%)を得た。

【0164】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)

(d) 1-クロロ-3-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼンの合成

TiCl_4 の CH_2Cl_2 中 1M 溶液を、ジメチル亜鉛のトルエン中 1.2M 溶液(7.8mL、9.41ミリモル)に -40 で添加し、1時間攪拌した。 CH_2Cl_2 (11.4mL) 中 1-クロロ-3-(ジクロロ(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-5-ニトロベンゼン(1.4g、3.14ミリモル)を -40 でゆっくりと滴下し、この反応混合物を 0 に加温し、18時間攪拌した。 H_2O を添加し、この反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を無水 Na_2SO_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（アミンシリカゲル、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc} = 9:1$ ）により精製して、黄色の固体として 1-クロロ-3-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼン(750.0mg、61%)を得た。

【0165】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.62-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

(e) 3-(2-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノールの合成

1-クロロ-3-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼン(450.0mg、1.15ミリモル)を無水 CH_2Cl_2 (8.0mL) に溶解させ、 BBr_3 の CH_2Cl_2 中 1M 溶液(3.5mL、3.46ミリモル)を 0 でゆっくりと滴下した。この反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、 H_2O を 0 で添加し、 CH_2Cl_2 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、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc} = 3:1$ ）により精製して、無色の油として 3-(2-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール(380.0mg、88%)を得た。

【0166】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 1.69 (s, 6H)

(f) 1-クロロ-3-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼンの合成

3-(2-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール(370.0mg、0.98ミリモル)を無水 DMF (9.8mL) に溶解させ、 K_2CO_3 (406.0mg、2.94ミリモル) およびヨードエタン(158.0mL、1.97ミリモル)を添加した。この反応混合物を 40 で 15 時間攪拌し、 H_2O 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_2SO_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、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc} = 9:1$ ）により精製して、無色の油として 1-クロロ-3-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼン(386mg、97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.60-6.63 (

10

20

30

40

50

m, 3H), 3.98 (q, 2H, J=7.0Hz), 1.69 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, J=7.0Hz)

(g) 3-クロロ-5-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)アニリンの合成

1-クロロ-3-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼン(380.0mg、0.94ミリモル)をMeOH/H₂Oの混合物(10.0mL、9/1v/v)に溶解させ、Zn(616.0mg、9.43ミリモル)およびNH₄Cl(504.0mg、9.43ミリモル)を室温で添加した。この反応混合物を40℃で40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-Hex:EtOAc=1:1)により精製して、白色の固体として3-クロロ-5-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)アニリン(350.0mg、98%)を得た。

【0167】

LC/MS ESI (+): 374 (M+1)

(h) N-(3-クロロ-5-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(38.8mg、0.13ミリモル)、3-クロロ-5-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)アニリン(48.6mg、0.13ミリモル)およびHATU(53.0mg、0.14ミリモル)を無水DMF(1.3mL)に溶解させ、DIPEA(44.0μL、0.24ミリモル)を添加した。この反応混合物を40℃で3時間攪拌し、H₂Oを添加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄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、CH₃CN中0.1%ギ酸:H₂O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の固体としてN-(3-クロロ-5-(2-(3-エトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(35.0mg、41%)を得た。

【0168】

LC/MS ESI (+): 654 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (q, 2H, J=6.9 Hz), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.29 (t, 3H, J=6.9 Hz)

例2~例16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。

【0169】

10

20

30

【表 2 - 1】

[表2]

例	化合物	分析データ
2	N-(3-クロロ-5-(2-(3-プロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 668 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.53 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.93 (t, 2H, <i>J</i> =6.4Hz), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.67-1.73 (m, 2H) 1.64 (s, 6H), 0.96 (t, 3H, <i>J</i> =8.8Hz)
3	N-(3-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 606 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.72 (t, 2H, <i>J</i> =9.6Hz), 7.63 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 6.78 (d, 2H, <i>J</i> =6.4Hz), 6.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
4	N-(3-ブロモ-5-(2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 770 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (t, 1H, <i>J</i> =51.9 Hz), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)

10

20

【 0 1 7 0 】

【表 2 - 2】

5	N-(3-クロロ-5-(2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 724 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.92 (t, 1H, J=1.6Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.56 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (tt, 1H, J=51.6, 3.2Hz), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.69 (s, 6H)	
6	N-(3-メトキシ-5-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 636 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.41 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.71 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.62 (s, 6H)	10
7	N-(3-クロロ-5-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 640 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)	20
8	N-(3-クロロ-5-(2-(3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 739 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.54-3.55 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.43-2.64 (m, 6H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)	
9	N-(3-ブロモ-5-(2-(3-イソプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 712 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.7Hz), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.24 (d, 6H, J=6.0Hz)	30
10	N-(3-(2-(3-(ブタ-2-イン-1-イルオキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-クロロフェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 676 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.91 (t, 1H, J=2.0Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)	40

【 0 1 7 1 】

【表 2 - 3】

11	N-(3-クロロ-5-(2-(3-イソブトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 680 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.90 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.54 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.76 (d, 2H, J=6.4Hz), 2.74 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 0.97 (d, 6H, J=6.8Hz)	
12	N-(3-クロロ-5-(2-(3-(2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 706 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.82-4.88 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.67 (s, 6H)	10
13	N-(3-クロロ-5-(2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 688 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J=8.8, 1.6Hz), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (tt, 1H, J=54.4, 3.6Hz), 4.38 (td, 2H, J=14.4, 3.6Hz), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.67 (s, 6H)	20
14	N-(3-(2-(3-(アリルオキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-5-クロロフェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 664 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (d, 1H, J=18.0Hz), 5.27 (d, 1H, J=9.6Hz), 4.60 (d, 2H, J=5.2Hz), 2.74 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.66 (s, 6H)	
15	N-(3-クロロ-5-(2-(3-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 664 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.55 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 0.65-0.79 (m, 4H)	30
16	N-(3-クロロ-5-(2-(3-イソプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 640 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.03 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.60-4.66 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.24 (d, 6H, J=6.0Hz)	40

【 0 1 7 2】

例 17) N-(3-クロロ-5-(2-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

(a) 1-クロロ-3-(2-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-ニトロベンゼンの合成

1-(2-ブロモプロパン-2-イル)-3-クロロ-5-ニトロベンゼン(30.0 mg、0.11ミリモル)およびアニソール(0.1 mL、1.07ミリモル)を1, 2

10

20

30

40

50

- ジクロロエタン (1 . 1 m L) に溶解させ、 $AlCl_3$ (44 . 0 m g 、 0 . 33 ミリモル) を添加した。この反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、 H_2O を添加し、 CH_2Cl_2 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、黄色固体として 1 - クロロ - 3 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロベンゼン (40 . 0 m g 、 90 %) を得た。

【 0 1 7 3 】

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 6.84 (d, 2H, $J=8.6Hz$), 3.81 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

10

(b) 3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) アニリンの合成

出発原料として 1 - クロロ - 3 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロベンゼン (84 . 2 m g 、 0 . 24 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - g の合成手順を繰り返して、3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) アニリン (20 . 0 m g 、 58 %) を得た。

【 0 1 7 4 】

LC/MS ESI (+): 276 (M+1)

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.14 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 6.81 (d, 2H, $J=8.6Hz$), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)

20

(c) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) アニリン (81 . 0 m g 、 0 . 27 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (40 . 0 m g 、 27 %) を得た。

【 0 1 7 5 】

LC/MS ESI (+): 556 (M+1)

1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 10.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.4Hz$), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, $J=8.4, 1.6Hz$), 7.54 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, $J=8.8Hz$), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, $J=8.8Hz$), 3.74 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)

30

例 18 ~ 例 36 の化合物を、例 17 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 7 6 】

【表 3 - 1】

【表3】

例	化合物	分析データ
18	N-(3-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 544 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.64 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.02(s, 1H), 2.73(s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
19	N-(3-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 562 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> =7.7Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> =13.1Hz), 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H, <i>J</i> =8.7, 5.5Hz), 7.13 (t, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.03 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
20	N-(3-ブロモ-5-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 588 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.56 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
21	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)-5-((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 532 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.4Hz), 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.03 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)
22	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 560 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.88 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, <i>J</i> =8.5, 1.6Hz), 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> =8.5Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.03 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)

10

20

30

【 0 1 7 7 】

【表 3 - 2】

23	6-クロロ-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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 594 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.04 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
24	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)-5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 586 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.03 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 1.64 (s, 6H)
25	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)-5-(フルオロ(メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 550 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.13 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J=45.0Hz), 3.20 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)
26	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 561 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.08 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 1.66 (s, 6H)
27	N-(3-クロロ-5-(2-(5-クロロチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 566 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.90 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, J=8.8, 1.9Hz), 7.63 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J=3.9Hz), 6.86 (d, 1H, J=3.9Hz), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.71 (s, 6H)
28	N-(3-クロロ-5-(2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 574 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.67 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J=3.4Hz), 6.67 (d, 1H, J=3.3Hz), 3.08 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.22 (d, 6H, J=6.8Hz)

10

20

30

【 0 1 7 8 】

【表 3 - 3】

29	N-(3-クロロ-5-(2-(5-メトキシチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 562 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.64 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J=3.8Hz), 6.10 (d, 1H, J=3.8Hz), 3.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.66 (d, 6H)	
30	N-(3-クロロ-5-(2-(2-メトキシチオフェン-3-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 562 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.84 (t, 1H, J=1.6Hz), 7.75 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.55 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.80 (d, 2H, J=2.0Hz), 3.63 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.62 (s, 6H)	10
31	N-(3-クロロ-5-(2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 529 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.50 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.10 (m, 1H), 5.94 (t, 1H, J=1.6Hz), 3.09 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.61 (s, 6H)	20
32	N-(3-クロロ-5-(2-(4-メチルチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 546 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J=8.4, 1.6Hz), 7.64 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 6H)	
33	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)-5-(1-(メチルスルホニル)シクロプロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 558 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.87 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H, J=8.2, 1.4Hz), 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.37-1.40 (m, 2H)	30
34	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)-5-(4-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 602 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.04 (s, 1H), 3.91 (d, 2H, J=10.8Hz), 3.20 (t, 2H, J=11.8Hz), 2.73 (d, 2H, J=12.7Hz), 2.65 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, J=12.0Hz), 1.64 (s, 6H)	40

【 0 1 7 9 】

【表 3 - 4】

35	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)-6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 543 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.28 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
36	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)-5-((S-メチルスルホンイミドイル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 531 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.04 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H, J=8.4, 1.6Hz), 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.27 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.03 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)

10

【 0 1 8 0 】

例 3 7) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 1 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンゼンの合成

1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゼン (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 8 4 ミリモル) 、 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノール (2 2 0 . 0 m g 、 1 . 6 9 ミリモル) 、 C u I (8 0 . 6 m g 、 0 . 4 2 ミリモル) 、 N , N - ジメチルグリシン (8 7 . 2 m g 、 0 . 4 2 ミリモル) および C s ₂ C O ₃ (8 2 6 . 9 m g 、 2 . 5 3 ミリモル) を無水 1 , 4 - ジオキサン (5 . 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を 1 2 0 で 1 5 時間攪拌し、室温に冷却し、H₂O 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 ₂ S O 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 - H e x) により精製して、黄色の油として 1 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンゼン (1 6 0 , 0 m g 、 6 1 %) を得た。

20

【 0 1 8 1 】

¹H-NMR (400MHz, C D C l ₃) : 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 0 (m , 3 H) , 7 . 0 9 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z)

(b) 3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) アニリンの合成
出発原料として 1 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンゼン (1 6 0 . 0 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - g の合成手順を繰り返して、3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) アニリン (1 3 0 . 0 m g 、 7 9 %) を得た。

30

【 0 1 8 2 】

LC/MS ESI (+): 304 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, C D C l ₃) : 7 . 3 1 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z) , 6 . 9 5 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z) , 6 . 4 1 (s , 1 H) , 6 . 3 4 (s , 1 H) , 6 . 1 6 (s , 1 H) , 3 . 7 6 (b r s , 2 H)

(c) N - (3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 3 - クロロ - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) アニリン (1 3 0 . 0 m g 、 0 . 4 2 ミリモル) および 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (1 5 0 . 0 m g 、 0 . 5 5 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h 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 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキ

40

50

サミド (75.0 mg、47%) を得た。

【0183】

LC/MS ESI (+): 584 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.74 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.40 (t, 1H, J=1.8 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.96 (t, 1H, J=1.8 Hz), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)

例38～例61の化合物を、例37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。

【0184】

【表4-1】

【表4】

例	化合物	分析データ
38	N-(3-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 568 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J=1.5Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.8, 1.8Hz), 7.47 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.05 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
39	N-(3-ブロモ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 576 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.04 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
40	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 517 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.90 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.89 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)

【0185】

10

20

30

【表 4 - 2】

41	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-((メチルスルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 506 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.3Hz), 8.03 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.92 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.93 (s, 3H)	
42	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-((トリフルオロメチル)スルホニル)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 560 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.35 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.92 (m, 1H), 5.41 (s, 2H)	10
43	N-(3-クロロ-5-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 518 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.72 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.20-7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	
44	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-6-フルオロ-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> =7.6Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> =13.1Hz), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 6.93 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.92 (s, 6H)	20
45	6-クロロ-N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 568 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.34 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.93 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (s, 6H)	
46	N-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-メトキシフェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 530 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.53 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.04 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	30
47	N-(3-クロロ-5-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> =1.6Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.81 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.8Hz), 7.44 (m, 1H), 7.32 (dt, 1H, <i>J</i> =8.6, 2.0Hz), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	40

【 0 1 8 6 】

【表 4 - 3】

48	N-(3-クロロ-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 584 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.78 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 7.44 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)	
49	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 534 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.91 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	10
50	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.91 (brs, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.96 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)	
51	N-(3-クロロ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.71 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> =1.6Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	20
52	N-(3-クロロ-5-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	
53	N-(3-クロロ-5-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.57-6.61 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	30
54	N-(3-クロロ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> =1.4Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 1.8Hz), 7.66 (t, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, <i>J</i> =10.4, 2.7Hz), 6.99-7.04 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	

【 0 1 8 7 】

【表 4 - 4】

55	N-(3-クロロ-5-(2-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 564 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.09 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.79 (t, 1H, J=1.8H), 7.74 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 7.39 (t, 1H, J=1.9H), 6.96 (t, 1H, J=1.9H), 6.91 (t, 1H, J=1.9H), 6.77 (t, 1H, J=1.9H), 6.70 (t, 1H, J=2.1H), 3.79 (s, 3H), 2.72 (s, 3H) 1.84 (s, 6H)	
56	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 576 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=9.1Hz), 7.51 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.93 (s, 1H), 3.91 (d, 2H, J=9.7Hz), 3.20 (t, 2H, J=11.7Hz), 2.74 (d, 2H, J=13.3Hz), 2.65 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, J=12.3Hz)	10
57	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-((2-メトキシエチル)スルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 578 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.93 (s, 1H), 3.49 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.11-3.14 (m, 5H), 1.85 (s, 6H)	20
58	N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 534 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.30-8.33 (s, 2H), 8.02 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.51 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.92 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)	
59	N-(3-(アゼチジン-1-イル)-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 555 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.08 (d, 2H, J=9.2Hz), 6.76-6.78 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.82 (t, 4H, J=6.4Hz), 2.74 (s, 3H), 2.33-2.34 (m, 2H), 1.85 (s, 6H)	30
60	N-(3-クロロ-5-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.33-8.37 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	
61	N-(3-クロロ-5-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=2.6Hz), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.03 (dd, 1H, J=8.7, 2.7Hz), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.09 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	40

【 0 1 8 8 】

例 6 2) N - (2 - クロロ - 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 2 - クロロ - 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - アニリンの合成

2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - アミン (200 . 0 m g、1 . 22 ミリモル) および 3, 5 - ジクロロフェノール (400 . 0 m g、2 . 45 ミリモル) をスルホラン (6 . 1 m L) に溶解させ、 K_2CO_3 (339 . 0 m g、2 . 45 ミリモル) を添加した。この反応混合物を 160 で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、 H_2O 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 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、白色の固体として 2 - クロロ - 6 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - アニリン (121 . 0 m g、34 %) を得た。

【 0189 】

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

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J=1.8Hz), 6.63 (brs, 2H), 6.35 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.00 (d, 1H, J=1.6Hz)

(b) N - (2 - クロロ - 6 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (50 . 0 m g、0 . 16 ミリモル) を CH_2Cl_2 (1 . 6 m L) に溶解させ、DMF (1 . 2 μ L、0 . 01 ミリモル) および $(COCl)_2$ (16 . 1 μ L、0 . 18 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、5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニルクロリドを得た。この残留物に、2 - クロロ - 6 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - アニリン (50 . 9 m g、0 . 17 ミリモル) およびピリジン (550 . 0 μ L) を添加し、30 で 16 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_3CN 中 0 . 1 % ギ酸 : H_2O 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 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (62 . 0 m g、65 %) を得た。

【 0190 】

LC/MS ESI (+): 569 (M+1)

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): 11.14 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=2.8 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 7.71 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.56 (t, 1H, J=1.8Hz), 7.44 (d, 2H, J=1.8Hz), 7.39 (d, 1H, J=1.4Hz), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

例 63 ~ 例 86 の化合物を例 62 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。

【 0191 】

10

20

30

【表5 - 1】

【表5】

例	化合物	分析データ
63	N-(6-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.33 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.94 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
64	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.10 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.79 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
65	N-(2-クロロ-6-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.18 (brs, 1H), 8.39-8.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.83 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
66	N-(4-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 8.04 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 1.6Hz), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.28 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.93 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
67	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 569 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.86 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.79 (dd, 1H, <i>J</i> =8.4, 2.0Hz), 7.73 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)

10

20

30

【 0 1 9 2 】

【表 5 - 2】

68	N-(2-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 519 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.14 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.68 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.27-7.35 (m, 5H), 2.76 (s, 3H) 1.87 (s, 6H)	
69	N-(2-ブromo-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (-): 577 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.83 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.54 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8.8Hz), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)	10
70	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 565 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.15 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.69 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.30 (d, 1H, J=1.4Hz), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	
71	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 553 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.08 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J=6.3, 2.9Hz), 7.52 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.33(d, 1H, J=1.4Hz), 7.27 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	20
72	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 553 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.18 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H, J=10.2, 2.7Hz), 7.37 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	
73	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	C/MS ESI (+): 533 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.5Hz), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J=8.9Hz), 4.55 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 2H)	30
74	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.5Hz), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J=8.9Hz), 4.60 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 1.67-2.41 (m, 6H)	40

【 0 1 9 3 】

【表 5 - 3】

75	N-(2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.11 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 2.75 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
76	N-(6-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.00 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =10.2Hz), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.33 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
77	N-(2-(4-クロロフェノキシ)-6-フルオロピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 519 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.4Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> =8.4Hz), 7.54 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.21 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
78	N-(2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプター5-エン-2-イルオキシ)-6-クロロピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 517 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.77 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.41 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (d, 1H, <i>J</i> =13.0Hz)
79	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 537 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.80 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.69 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 2.75 (s, 3H) 1.86 (s, 6H)
80	N-(2-クロロ-6-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.08 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.69 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.61 (s, 1H), 7.43 (t, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 2.67 (s, 3H), 1.89 (s, 6H)

10

20

30

【 0 1 9 4 】

【表 5 - 4】

81	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 585 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.7, 1.6Hz), 7.62 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.32 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	
82	N-(2-クロロ-6-(3,4-ジクロロフェノキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 569 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.7, 1.6Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.53 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.32 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.3 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.21 (dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 2.67 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	10
83	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 553 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.7, 1.6Hz), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.8Hz), 2.67 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)	20
84	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)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 585 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)	
85	N-(2-クロロ-6-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.68 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J=8.8Hz), 2.62 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	30
86	N-(2-クロロ-6-((4-クロロベンジル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 549 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.70 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)	

【 0 1 9 5 】

例 87) N-(3-クロロ-5-(2-(3-(プロパ-1-イン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

(a) 3-(2-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネートの合成

3-(2-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル (100.0 mg, 0.27 mmol) を CH₂Cl₂ (2.7 mL) に溶解させ、ピリジン (109.0 μL, 1.35 mmol) および Tf₂O (45.0 μL, 0.27 mmol) を 0 でゆっくりと滴下した。この反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、H₂O を添加し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄

10

20

30

40

50

し、無水 Na_2SO_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、 $n\text{-Hex}:\text{EtOAc}=9:1$ ）により精製して、無色の液体として 3 - (2 - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (120.0 mg、88%) を得た。

【0196】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.13 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.99 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.45 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.04 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 1.75 (s, 6H)

(b) 1 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼンの合成

10

3 - (2 - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)プロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (280.0 mg、0.55ミリモル) を無水 DMF (5.5 mL) に溶解させ、1 - (トリメチルシリル) - 1 - プロピン (123.0 μL 、0.83ミリモル)、Pd(PPh_3)₄ (64.0 mg、0.06ミリモル)、CuI (21.0 mg、0.11ミリモル) および DIPEA (480.0 μL 、2.75ミリモル) を室温で添加した。この反応混合物を 90 で 15 時間攪拌し、室温に冷却し、 H_2O を添加し、 CH_2Cl_2 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、 $n\text{-Hex}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=4:1$ ）により精製して、無色の液体として 1 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (120.0 mg、55%) を得た。

20

【0197】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.08 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.99 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.46 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

(c) 3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)アニリンの合成

出発原料として 1 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)ベンゼン (120.0 mg、0.32ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - g の合成手順を繰り返して、3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)アニリン (93.0 mg、84%) を得た。

30

【0198】

LC/MS ESI (+): 368 (M+1)

(d) N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)アニリン (55.0 mg、0.15ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、N - (3 - クロロ - 5 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (23.5 mg、33%) を得た。

40

【0199】

LC/MS ESI (+): 648 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.19-7.22 (m

50

, 3H), 7.07 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)

例 88) N - (1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリルの合成
2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (500 . 0 mg、2 . 52 ミリモル) を THF (10 . 0 mL) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (490 . 0 mg、3 . 02 ミリモル) を添加し、2 時間攪拌した。この反応混合物に、CH₃CN (0 . 2 mL、8 . 31 ミリモル) を溶解させ、n - BuLi の THF 中 1 . 6 M 溶液 (4 . 7 mL、7 . 56 ミリモル) を - 78 でゆっくりと滴下し、1 時間攪拌することによって調製した溶液 (10 . 0 mL) を添加した。得られた混合物を - 78 で 2 時間攪拌し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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 : CH₂Cl₂ = 1 : 2) により精製して、オフホワイトの油として 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (333 . 0 mg、59 %) を得た。

【 0200 】

LC/MS ESI (-): 220 (M-1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.38 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.30 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)

(b) 1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの合成

tert - ブチルヒドラジנקロリド (463 . 0 mg、3 . 72 ミリモル) を EtOH (1 . 9 mL) に溶解させ、NaOH (119 . 0 g、2 . 97 ミリモル) を添加した。この反応混合物に、EtOH (1 . 0 mL) 中 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (330 . 0 mg、1 . 49 ミリモル) を滴下した。この反応混合物を 80 で 12 時間攪拌し、H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ 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 (アミンシリカゲル、n - Hex : EtOAc = 1 : 1) により精製して、白色の固体として 1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (130 . 0 mg、30 %) を得た。

【 0201 】

LC/MS ESI (+): 292 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.25 (d, 2H, J=9.2Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.8Hz), 5.24 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.59 (s, 6H)

(c) N - (1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (100 . 0 mg、0 . 34 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、N - (1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (78 . 0 mg、40 %) を得た。

【 0202 】

LC/MS ESI (+): 572 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.30-7.35 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.57 (s, 9H).

例 89) N - (3 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ

ール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]
チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

N - (1 - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル)プロパン - 2 -
イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2
- イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド (30.0 mg、0.05ミリモ
ル)をギ酸 (4.0 mL)に溶解させた。この反応混合物を 80 で12時間攪拌し、減
圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液 (pH = 9)で塩基性化し、EtOAcで抽出し
た。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄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、CH₃CN中0.1%ギ酸：
H₂O中0.1%ギ酸)により精製して、白色の固体としてN - (3 - (2 - (4 - クロ
ロフェニル)プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - (メチ
ルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド (1
7.0 mg、67%)を得た。

【0203】

LC/MS ESI (+): 516 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.30 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13
(s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.38 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.
29 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.50 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.67 (s, 6H)

例90および例91) N - (2 - クロロ - 6 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオ
ロメトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチ
ルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミドおよ
びN - (4 - クロロ - 6 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニ
ル)プロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロ
パン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 4, 6 - ジクロロ - N - メトキシ - N - メチルイソニコチンアミドの合成

4, 6 - ジクロロイソニコチン酸 (3.0 g、15.6ミリモル)を無水CH₂Cl₂ (100.0 mL)に溶解させ、(COCl)₂ (2.1 mL、23.40ミリモル)およ
び無水DMFを触媒量で滴下し、続いて、0 で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧
下で1時間乾燥させ、残留物を無水CH₂Cl₂ (100.0 mL)に溶解させ、N, O -
ジメチルヒドロキシアミン (4.6 g、46.80ミリモル)およびピリジン (7.5 mL、93.60ミリモル)を0 で添加した。この反応混合物を0 で1時間攪拌し、H
₂Oを添加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄
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 (アミンシリカゲル、n - Hex : EtOAc = 1 : 4)により精製して、白色の固体として4, 6
- ジクロロ - N - メトキシ - N - メチルイソニコチンアミド (3.5 g、83%)を得た
。

【0204】

LC/MS ESI (+): 235 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.56 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s
, 3H)

(b) (4, 6 - ジクロロピリジン - 2 - イル) (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロ
メトキシ)フェニル)メタノンの合成

1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (5.0 g、18
.45ミリモル)をTHF (90.0 mL)に溶解させ、tert - BuLiのペンタン
中1.7 M溶液 (11.4 mL、19.30ミリモル)を - 78 で滴下し、1時間攪拌
した。THF (10.0 mL)中4, 6 - ジクロロ - N - メトキシ - N - メチルイソニコ
チンアミド (3.5 g、14.88ミリモル)をゆっくりと添加し、この反応混合物を0
で2時間攪拌し、H₂O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Na₂SO₄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 (アミンシリカゲル、n - Hex : CH₂Cl₂ = 1 : 10)により精製して、

10

20

30

40

50

黄色の固体として(4, 6-ジクロロピリジン-2-イル)(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン(2.4 g、44%)を得た。

【0205】

LC/MS ESI (+): 366 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)

(c) 2, 4-ジクロロ-6-(ジクロロ(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)ピリジンの合成

出発原料として(4, 6-ジクロロピリジン-2-イル)(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン(2.4 g、6.55ミリモル)を使用すること以外は、例1-cの合成手順を繰り返して、2, 4-ジクロロ-6-(ジクロロ(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)ピリジン(2.1 g、76%)を得た。

【0206】

LC/MS ESI (+): 420 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.76 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)

(d) 2, 4-ジクロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジンの合成

出発原料として2, 4-ジクロロ-6-(ジクロロ(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)ピリジン(2.1 g、4.98ミリモル)を使用すること以外は、例1-dの合成手順を繰り返して、オフホワイトの油として2, 4-ジクロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン(1.3 g、69%)を得た。

【0207】

LC/MS ESI (+): 380 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)

(e) 2-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-4-アミンの合成および(f) 4-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

2, 4-ジクロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン(50.0 mg、0.13ミリモル)、NaN₃(17.0 mg、0.26ミリモル)、Cu₂O(18.7 mg、0.131ミリモル)およびL-プロリン(19.5 mg、0.17ミリモル)を無水DMSO(1.0 mL)に溶解させた。この反応混合物を100 で12時間攪拌し、室温に冷却し、H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を無水Na₂SO₄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(アミンシリカゲル、n-Hex:EtOAc=9:1)により精製して、オフホワイトの油として2-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-4-アミン(14.0 mg、30%)および4-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-2-アミン(4.0 mg、8%)を得た。

【0208】

(e) LC/MS ESI (+): 361 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J=1.2Hz), 6.14 (d, 1H, J=1.2Hz), 4.13 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)

(f) LC/MS ESI (+): 361 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 6.72 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.48 (s,

1H), 6.32 (s, 1H), 4.43 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)

(g) N-(2-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

出発原料として2-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-4-アミン(38.0mg、0.11ミリモル)を使用すること以外は、例1-hの合成手順を繰り返して、白色の固体としてN-(2-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(20.0mg、30%)を得た。

【0209】

LC/MS ESI (+): 641 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.56 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)

(h) N-(4-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

出発原料として4-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-2-アミン(20.0mg、0.06ミリモル)を使用すること以外は、例1-hの合成手順を繰り返して、白色の固体としてN-(4-クロロ-6-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(12.0mg、34%)を得た。

【0210】

LC/MS ESI (+): 641 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.09 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.74 (s, 6H)

例92) N-(3-クロロ-5-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

(a) 4-(3-プロモ-5-クロロフェノキシ)-2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの合成

1-プロモ-3-クロロ-5-ニトロベンゼン(200.0mg、0.42ミリモル)を無水DMF(2.1mL)に溶解させ、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オール(66.0mg、0.42ミリモル)および60重量%NaH(50.4mg、1.26ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、H₂O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Na₂SO₄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(アミンシリカゲル、n-Hex:EtOAc=9:1)により精製して、オフホワイトの油として4-(3-プロモ-5-クロロフェノキシ)-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(160.0mg、54%)を得た。

【0211】

LC/MS ESI (+): 346 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.60 (m,

1H), 2.02-2.06 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 14H)

(b) 3 - クロロ - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) アニリンの合成

出発原料として 4 - (3 - ブロモ - 5 - クロロフェノキシ) - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン (3 4 . 0 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) を使用すること以外は、例 9 1 - e の合成手順を繰り返して、3 - クロロ - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) アニリン (1 6 . 0 m g 、 5 8 %) を得た。

【 0 2 1 2 】

LC/MS ESI (+): 283 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 6.31 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 14H)

(c) N - (3 - クロロ - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 3 - クロロ - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) アニリン (1 6 . 0 m g 、 0 . 0 6 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、白色固体として N - (3 - クロロ - 5 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (9 . 0 m g 、 2 8 %) を得た。

【 0 2 1 3 】

LC/MS ESI (+): 563 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.68 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 1.88 (dd, 2H, J=12.4, 4.0Hz), 1.79 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.07-1.10 (m, 2H), 1.02 (s, 6H)

例 9 3) t e r t - ブチル (2 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

(a) 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼンの合成

出発原料として 1 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (5 0 0 . 0 m g 、 1 . 7 1 ミリモル) を使用すること以外は、例 4 0 - a の合成手順を繰り返して、1 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (4 0 0 . 0 m g 、 6 6 %) を得た。

【 0 2 1 4 】

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.48 (t, 1H, J=2.2Hz), 7.37 (t, 1H, J=2.1Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.83 (t, 1H, J=2.1Hz), 3.87 (s, 3H)

(b) 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - ニトロフェノールの合成

出発原料として 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (3 9 6 . 0 m g 、 1 . 4 2 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - e の合成手順を繰り返して、3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - ニトロフェノール (3 0 7 . 0 m g 、 8 2 %) を得た。

【 0 2 1 5 】

LC/MS ESI (+): 266 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.39 (t, 1H, J=2.2Hz), 7.35 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.33 (t, 1H, J=2.1Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.74 (t, 1H, J=2.2Hz)

(c) t e r t - ブチル (2 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - ニトロフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - ニトロフェノール (2 9 7 . 0 m g 、 1 . 1 1 ミ

10

20

30

40

50

リモル)を無水DMF(10.0mL)に溶解させ、 K_2CO_3 (231.0mg、1.68ミリモル)を添加し、室温で10分間攪拌し、tert-ブチル(2-プロモエチル)カルバメート(300.0mg、1.34ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、 H_2O を添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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=6:1)により精製して、tert-ブチル(2-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-ニトロフェノキシ)エチル)カルバメート(435.0mg、95%)を得た。

【0216】

LC/MS ESI (+): 409 (M+1)

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.44 (t, 1H, J=2.1Hz), 7.37 (t, 1H, J=2.1Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.79 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.90 (brs, 1H), 4.04 (t, 2H, J=5.1Hz), 3.51-3.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

(d) tert-ブチル(2-(3-アミノ-5-(4-クロロフェノキシ)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

出発原料としてtert-ブチル(2-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-ニトロフェノキシ)エチル)カルバメート(425.0mg、1.04ミリモル)を使用すること以外は、例1-gの合成手順を繰り返して、tert-ブチル(2-(3-アミノ-5-(4-クロロフェノキシ)フェノキシ)エチル)カルバメート(360.0mg、92%)を得た。

【0217】

LC/MS ESI (+): 379 (M+1)

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.28 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.96 (d, 2H, J=8.9Hz), 5.98 (t, 1H, J=2.0Hz), 5.91-5.94 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.73 (brs, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

(e) tert-ブチル(2-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-(5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

出発原料としてtert-ブチル(2-(3-アミノ-5-(4-クロロフェノキシ)フェノキシ)エチル)カルバメート(211.0mg、0.56ミリモル)を使用すること以外は、例1-hの合成手順を繰り返して、白色固体としてtert-ブチル(2-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-(5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)フェノキシ)エチル)カルバメート(360.0mg、98%)を得た。

【0218】

LC/MS ESI (+): 682 (M+Na)

1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 10.53 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.02-7.04 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)

例94) N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

tert-ブチル(2-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-(5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)フェノキシ)エチル)カルバメート(187.0mg、0.28ミリモル)を無水 CH_2Cl_2 (3.0mL)に溶解させ、TFA(220.0 μ L、2.84ミリモル)を0で添加した。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ を添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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、 CH_2Cl_2 :Me

10

20

30

40

50

O H = 20 : 1) により精製して、白色の固体として N - (3 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (81.0 mg、51%) を得た。

【 0 2 1 9 】

LC/MS ESI (+): 559 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.54 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.50 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.32 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.04 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.90-3.94 (t, 2H, J=5.6Hz), 2.87-2.90 (t, 2H, J=5.6Hz), 2.51 (s, 3H), 2.00 (brs, 2H), 1.85 (s, 6H)

10

例 9 5) N - (5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 3' - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - 5' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニルの合成

1 - プロモ - 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゼン (1.0 g、4.23 ミリモル)、(2, 4 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (0.7 g、4.23 ミリモル)、Pd (PPh₃)₄ (490.0 mg、0.42 ミリモル) および Na₂CO₃ (1.4 g、12.70 ミリモル) を DME / H₂O の混合物 (42.0 mL、4 / 1 v / v) に添加した。この反応混合物を 90 ° で 3 時間攪拌し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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、白色の固体として 3' - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - 5' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル (1.1 g、96%) を得た。

20

【 0 2 2 0 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H)

(b) 5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - アミンの合成

出発原料として 3' - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - 5' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル (1.1 g、4.08 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - g の合成手順を繰り返して、5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - アミン (830.0 mg、85%) を得た。

30

【 0 2 2 1 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.33-7.37 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 3H), 6.68 (m, 2H), 3.81 (brs, 2H)

(c) N - (5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - アミン (40.0 mg、0.17 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、N - (5 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (30.8 mg、41%) を得た。

40

【 0 2 2 2 】

LC/MS ESI (+): 492 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.06 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)

例 9 6) (8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ベン

50

ゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メタノンの合成

(a) 6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジンの合成

2 - アミノ - 4 - プロモ - 6 - クロロフェノール (100 . 0 m g 、 0 . 45 ミリモル) 、 ジブromoエタン (0 . 1 m L 、 1 . 12 ミリモル) および K_2CO_3 (186 . 0 m g 、 1 . 35 ミリモル) を無水 DMF (1 . 5 m L) に溶解させた。この反応混合物を 125 で 15 時間攪拌し、 H_2O を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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 = 3 : 1) により精製して、白色の固体として 6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン (70 . 0 m g 、 63 %) を得た。

10

【 0223 】

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

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): 6.84 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.97 (brs, 1H)

(b) 8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジンの合成

6 - プロモ - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン (60 . 0 m g 、 0 . 24 ミリモル) 、 4 - クロロフェノール (62 m g 、 0 . 48 ミリモル) 、 CuI (23 . 0 m g 、 0 . 12 ミリモル) 、 N , N - ジメチルグリシン (24 . 9 m g 、 0 . 24 ミリモル) および Cs_2CO_3 (236 . 0 m g 、 0 . 72 ミリモル) を無水 1 , 4 - ジオキサン (2 . 4 m L) に添加した。この反応混合物を 120 で 15 時間攪拌し、 H_2O を添加し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、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、8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン (42 . 0 m g 、 42 %) を得た。

20

【 0224 】

LC/MS ESI (+): 296 (M+1)

(c) (8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メタノンの合成

出発原料として 8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン (20 . 0 m g 、 0 . 07 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、白色の固体として (8 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) (5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メタノン (13 . 0 m g 、 33 %) を得た。

30

【 0225 】

LC/MS ESI (+): 576 (M+1)

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.02-7.09 (m, 4H), 6.79 (d, 2H, J=8.3Hz), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

例 97) N - (3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) (4 - クロロフェニル) メタノンの合成
3 - クロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (2 . 0 g 、 9 . 92 ミリモル) および DMF (0 . 1 m L 、 0 . 99 ミリモル) を $SOCl_2$ (3 . 6 m L 、 49 . 60 ミリモル) に溶解さ

40

50

せた。この反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3 - クロロ - 5 - ニトロベンゾイルクロリドを得た。残留物をクロロベンゼン (20.0 mL) に溶解させ、 $AlCl_3$ (4.0 g、29.80 ミリモル) を 0 °C で添加し、50 °C で 5 時間攪拌した。 H_2O を 0 °C で添加し、この反応混合物を EtOAc で抽出した。有機抽出物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $n-Hex : DCM = 4 : 1$) により精製して、黄色の固体として (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) (4 - クロロフェニル) メタノン (2.8 g、96%) を得た。

【0226】

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.46 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, $J=8.5Hz$), 7.54 (d, 2H, $J=8.5Hz$)

(b) 1 - クロロ - 3 - (1 - (4 - クロロフェニル) ビニル) - 5 - ニトロベンゼンの合成

プロモ (メチル) トリフェニルホスホラン (5.3 g、19.10 ミリモル) を THF (25.0 mL) に溶解させ、 $n-BuLi$ の $n-Hex$ 中 1.6 M 溶液 (12.0 mL、19.10 ミリモル) を 0 °C で滴下し、30 分間攪拌した。この反応混合物を (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) (4 - クロロフェニル) メタノン (2.8 g、9.56 ミリモル) の THF (8.0 mL) 中溶液に 0 °C でゆっくりと添加した。この反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、 H_2O 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_2SO_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、 $n-Hex : DCM = 4 : 1$) により精製して、着色固体 (color solid) として 1 - クロロ - 3 - (1 - (4 - クロロフェニル) ビニル) - 5 - ニトロベンゼン (1.8 g、65%) を得た。

【0227】

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.18 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 7.22 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 5.63 (s, 1H), 5.60 (s, 1H)

(c) 1 - クロロ - 3 - (2, 2 - ジプロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 5 - ニトロベンゼンの合成

1 - クロロ - 3 - (1 - (4 - クロロフェニル) ビニル) - 5 - ニトロベンゼン (1.8 g、6.19 ミリモル)、 $CHBr_3$ (735 μL 、8.42 ミリモル) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (254.0 mg、1.11 ミリモル) を 1, 2 - ジクロロエタン (6.2 mL) に溶解させ、 H_2O (9.4 mL) 中 $NaOH$ (9.4 g、235 ミリモル) を添加した。この反応混合物を 40 °C で 16 時間攪拌し、 H_2O 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_2SO_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、 $n-Hex : DCM = 4 : 1$) により精製して、黄色の油として 1 - クロロ - 3 - (2, 2 - ジプロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 5 - ニトロベンゼン (2.2 g、75%) を得た。

【0228】

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 7.35 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 2.50-2.55 (m, 2H)

(d) 3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) アニリンの合成

出発原料として 1 - クロロ - 3 - (2, 2 - ジプロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 5 - ニトロベンゼン (2.2 g、4.61 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - g の合成手順を繰り返して、黄色の油として 3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル) アニリン (1.2 g、95%) を得た。

【0229】

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

^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.24 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 7.15 (d, 2H, $J=8.4Hz$), 6.56

(s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.66 (brs, 2H), 1.20-1.28 (m, 4H)

(e) N - (3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として 3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル)アニリン (46.7 mg、0.17 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - h の合成手順を繰り返して、N - (3 - クロロ - 5 - (1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (44.1 mg、47%) を得た。

【0230】

LC/MS ESI (+): 558 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.84 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 7.54 (m, 1H), 7.38 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.02 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.30-1.32 (m, 4H)

例 98) N - (3 - クロロ - 5 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) N - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ジフルオロアニリンの合成
1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゼン (100.0 mg、0.42 ミリモル)、2, 4 - ジフルオロアニリン (35.6 μL、0.35 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (18.3 mg、0.02 ミリモル)、BINAP (21.9 mg、0.04 ミリモル) および NaOt - Bu (47.5 mg、0.49 ミリモル) を無水トルエン (3.5 mL) に添加した。この反応混合物を 150 W のマイクロ波中 110 °C で 30 分間反応させた。この反応混合物を室温に冷却し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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、黄色の固体として N - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ジフルオロアニリン (76.6 mg、76%) を得た。

【0231】

LC/MS ESI (+): 285 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 5.79 (s, 1H)

(b) N - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - メチルアニリンの合成

N - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ジフルオロアニリン (167.1 mg、0.59 ミリモル) を DMF (6.0 mL) に溶解させ、60 重量% NaH (35.2 mg、0.88 ミリモル) および CH₃I (73.1 μL、1.17 ミリモル) を 0 °C で添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、H₂O 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 Na₂SO₄ 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、黄色の固体として N - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - メチルアニリン (172.4 mg、98%) を得た。

【0232】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.58 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.31 (s, 3H)

(c) 5 - クロロ - N¹ - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルベンゼン - 1, 3 - ジアミンの合成

出発原料として N - (3 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - メチルアニリン (172.4 mg、0.58 ミリモル) を使用すること以外は、例 1 - g

10

20

30

40

50

の合成手順を繰り返して、赤色の油として5 - クロロ - N¹ - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルベンゼン - 1, 3 - ジアミン (148.4 mg、96%) を得た。

【0233】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.22 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.60 (brs, 2H), 3.18 (s, 3H)

(d) N - (3 - クロロ - 5 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として5 - クロロ - N¹ - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルベンゼン - 1, 3 - ジアミン (35.6 mg、0.13ミリモル) を使用すること以外は、例1 - h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 - ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ) フェニル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (57.2 mg、79%) を得た。

【0234】

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

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.73 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

例99および例100からの化合物を、例98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。

【0235】

【表6】

[表6]

例	化合物	分析データ
99	N-(3-クロロ-5-((4-クロロフェニル)(メチル)アミノ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.7, 1.4Hz), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.73 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
100	N-(2-クロロ-6-((4-クロロフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.09 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.33 (d, 1H, J=1.3Hz), 6.88 (d, 1H, J=1.3Hz), 3.36 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

【0236】

例101) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

(a) 4 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - オールの合成

2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - アミン (1.0 g、6.13ミリモル) を tert - BuOH (30.7 mL) に溶解させ、KOH (516.0 mg、9.20ミリモル) を添加した。この反応混合物を150 で15時間攪拌し、H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。水層を1N HCl水溶液で酸性化し、次いで、EtOAcで抽出した。有機抽出物を無水Na₂SO₄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、MeOH : EtOAc = 1 : 10）により精製して、オフホワイトの固体として4 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - オール（120.0 mg、14%）を得た。

【0237】

LC/MS ESI (+): 145 (M+1)

(b) 4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イルベンゾエートの合成

4 - オキソシクロヘキシルベンゾエート（1.1 g、4.76ミリモル）をトルエン（55.0 mL）に溶解させ、PCl₅（1.3 g、6.05ミリモル）を-40 で添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を無水Na₂SO₄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 = 4 : 1）により精製して、オフホワイトの油として4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イルベンゾエート（850.0 mg、65%）を得た。

10

【0238】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.03 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.57 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.44 (t, 2H, J=7.6Hz), 5.76 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 2.34-2.61 (m, 4H), 2.05-2.10 (m, 2H)

(c) 4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - オールの合成

4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イルベンゾエート（400.0 mg、1.69ミリモル）をMeOH（8.4 mL）に溶解させ、NaOMeのMeOH中0.5 M溶液（3.8 mL、1.86ミリモル）を0 で添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、NaHSO₄およびNaH₂PO₄、緩衝溶液を添加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物を無水Na₂SO₄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、オフホワイトの油として4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - オール（90.0 mg、40%）を得た。

20

【0239】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 5.69 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H)

(d) 2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - アミンの合成

30

4 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - オール（80.0 mg、0.55ミリモル）をTHF（2.0 mL）に溶解させ、2 - 4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - オール（81.0 mg、0.61ミリモル）、DEADのトルエン中2.2 M溶液（377.0 μL、0.83ミリモル）およびPPh₃（189.0 mg、0.72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、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 : 2）により精製して、黄色の油として2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - アミン（51.0 mg、36%）を得た。

【0240】

40

LC/MS ESI (+): 259 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.43-2.51 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 2H)

(e) N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成

出発原料として2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - アミン（40.0 mg、0.15ミリモル）を使用すること以外は、例67 - bの合成手順を繰り返して、N - (2 - クロロ - 6 - ((4 - クロロシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスル

50

ホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(35.0 mg、42%)を得た。

【0241】

LC/MS ESI (+): 539 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.43-2.68 (m, 4H), 2.01-2.03 (m, 2H)

例102) N-(2-クロロ-6-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

(a) オクタヒドロインドリジン-7-オール

ヘキサヒドロインドリジン-7(1H)-オン(220.0 mg、1.58ミリモル)をTHF(12.5 mL)に溶解させ、それにTHF中1.0 M LiAlH₄(3.95 mL、3.95ミリモル)を室温で添加した。この混合物を80℃で30分間攪拌し、水を0℃で添加した。得られた反応混合物をセライトに通して濾過し、CH₂Cl₂で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させて、無色の液体としてオクタヒドロインドリジン-7-オール(220.0 mg、99%)を得た。

【0242】

LC/MS ESI (+): 142 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.63-4.64 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 3H), 1.56-1.79 (m, 5H), 1.25-1.40 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 1H)

(b) 2-クロロ-6-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)オキシ)ピリジン-4-アミンの合成

オクタヒドロインドリジン-7-オール(200.0 mg、1.42ミリモル)および2,6-ジクロロピリジン-4-アミン(462 mg、2.83ミリモル)をスルホラン(7.0 mL)に溶解させ、それに60重量% NaH(113.0 mg、2.83ミリモル)を室温で添加した。この混合物を160℃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Na₂SO₄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、CH₃CN中0.1%ギ酸:H₂O中0.1%ギ酸)により精製して、無色の液体として2-クロロ-6-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)オキシ)ピリジン-4-アミン(200.0 mg、52%)を得た。

【0243】

LC/MS ESI (+): 268 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 6.28 (s, 2H), 6.18 (d, 1H, J=1.6Hz), 5.74-5.76 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.62-1.83 (m, 3H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 1H)

(c) N-(2-クロロ-6-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

出発原料として2-クロロ-6-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)オキシ)ピリジン-4-アミン(50.0 mg、0.19ミリモル)を使用すること以外は、例62-bの合成手順を繰り返して、N-(2-クロロ-6-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(11.1 mg、10%)を得た。

【0244】

LC/MS ESI (+): 548 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.12-8.16 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, J=8.8, 1.6Hz), 7.45 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.20 (d

10

20

30

40

50

, 1H, J=1.2Hz), 4.88-4.94 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.95-1.96 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 6H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.23-1.42 (m, 3H)

例 103) N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシイミドアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

(a) 5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(111.0mg、0.37ミリモル)を CH_2Cl_2 (3.6mL)に溶解させ、 $(\text{COCl})_2$ (50.8mg、0.40ミリモル)およびDMF(触媒)を滴下した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリドを得た。残留物を1,4-ジオキサン(3.7mL)に溶解させ、 NH_3 のMeOH中2N溶液(1.8mL)を滴下した。この反応混合物を室温で40分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー(C18-シリカゲル、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$)により精製して、5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(110.0mg、定量的)を得た。

【0245】

LC/MS ESI (+): 298 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 8.26 (brs, 1H), 8.11 (d, 1H, J=1.7Hz), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.7, 2.0Hz), 7.66 (brs, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)

(b) エチル5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボイミデートの合成

5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(85.0mg、0.29ミリモル)を CH_2Cl_2 (6.0mL)に溶解させ、トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレーートの CH_2Cl_2 中1.0M溶液(109.0mL、0.57ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、 CH_2Cl_2 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。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=9:1$)により精製して、エチル5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボイミデート(63.9mg、69%)を得た。

【0246】

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 9.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=1.5Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.9, 1.8Hz), 4.27 (q, 2H, J=7.1Hz), 2.72 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz)

(c) N-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシイミドアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

エチル5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボイミデート(63.9mg、0.20ミリモル)および3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)アニリン(59.9mg、0.24ミリモル)をDMF(0.4mL)に溶解させ、トリエチルアミン(19.9mg、0.20ミリモル)を滴下した。この反応混合物を60℃で16時間、次いで、100℃で16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_3CN 中0.1%ギ酸: H_2O 中0.1%ギ酸)により精製して、白色の固体としてN-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イ

10

20

30

40

50

ル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (2 . 4 m g、2 %) を得た。

【 0 2 4 7 】

LC/MS ESI (+): 533 (M+1), 遊離型

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.79 (brs, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.49 (d, 2H, J=7.7Hz), 7.26 (brs, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.14 (brs, 1H), 6.96 (brs, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

例 1 0 4) N - (2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成 10

(a) 2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)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 (5 0 . 0 m g、0 . 3 1 ミリモル)およびオクタヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン (7 7 . 6 m g、0 . 6 1 ミリモル)をスルホラン (0 . 5 m L) に溶解させ、続いて、1 5 0 で一晩加熱した。オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン (1 0 0 . 0 m g、0 . 8 0 ミリモル)をさらに添加した。この反応混合物を 1 5 0 で 1 日間追加的に攪拌し、次いで、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 a₂S O₄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、C H₂C l₂ : M e O H = 7 : 1) により精製して、淡黄色の非晶質として 2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)ピリジン - 4 - アミン (6 6 . 0 m g、8 5 %) を得た。 20

【 0 2 4 8 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 6.00 (s, 1H), 5.71 (s, 1H) 4.31 (d, 1H, J=11.9Hz), 4.07 (d, 1H, J=12.2Hz), 4.02 (s, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 1H)

(b) N - (2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミドの合成 30

2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)ピリジン - 4 - アミン (6 2 . 0 m g、0 . 2 5 ミリモル)を使用すること以外は、例 6 2 - b の合成手順を繰り返して、N - (2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル)プロパン - 2 - イル)ベンゾ [b]チオフェン - 2 - カルボキサミド (2 8 . 4 m g、2 2 %) を得た。

【 0 2 4 9 】

LC/MS ESI (+): 533 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 7.22 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (d, 1H, J=11.1Hz), 4.08 (d, 1H, J=12.4Hz), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 8H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 1H) 40

例 1 0 5 ~ 例 1 0 8 の化合物を例 1 0 4 の合成経路によって合成し、これらの化合物の結果を以下のとおり列挙する。

【 0 2 5 0 】

【表7】

[表7]

例	化合物	分析データ
105	N-(2-(4-(tert-ブチル)ピペリジン-1-イル)-6-クロロピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 10.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.24 (d, 2H, J=12.8Hz), 2.74-2.79 (m, 5H), 1.85 (s, 6H), 1.74 (d, 2H, J=11.2Hz), 1.14-1.26 (m, 3H), 0.85 (s, 9H)
106	N-(2-クロロ-6-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 10.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.8, 1.6Hz), 7.16 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.04 (d, 1H, J=12.4Hz), 3.92 (d, 1H, J=11.6Hz), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.81 (dd, 2H, J=5.6, 0.8Hz), 2.74 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.12-2.13 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 8H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.25-1.30 (m, 3H)
107	N-(2-クロロ-6-(7-エチル-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-2-イル)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 561 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 10.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 4H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, 3H, J=7.2Hz)
108	N-(2-クロロ-6-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 546 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 10.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.78 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.24 (d, 1H, J=12.4Hz), 4.04 (d, 1H, J=12.4Hz), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 3H), 1.10-1.21 (m, 3H), 0.97-1.04 (m, 3H)

10

20

30

40

50

【0251】

例109) N-(2-クロロ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの合成

(a) 4-プロモ-2, 6-ジクロロピリジン1-オキシドの合成

4-プロモ-2, 6-ジクロロピリジン(5.0g、22.04mL)をTFA(23.8mL、309.00ミリモル)に溶解させ、H₂O₂(4.8mL、55.10ミリモル)を室温で添加した。この混合物を100で攪拌しながら14時間還流させ、続いて、室温に冷却し、濾過した。濾液をEtOAcで抽出した。有機抽出物を1N NaOHで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させて、黄色の固体として4-プロモ-2, 6-ジクロロピリジン1-オキシド(2.7g、49%)を得た。

【 0 2 5 2 】

LC/MS ESI (+): 244 (M+1)

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.61 (s, 2H)(b) 4 - プロモ - 2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ)
ピリジン 1 - オキシドの合成

4 - プロモ - 2 , 6 - ジクロロピリジン 1 - オキシド (1 1 2 . 0 m g 、 0 . 4 6 ミリ
モル) を DMF (4 . 0 m l) に溶解させ、 5 - メチルチアゾール - 2 - オール (5 3 .
0 m g 、 0 . 4 6 ミリモル) 、 Cs_2CO_3 (3 0 0 . 0 m g 、 0 . 9 2 ミリモル) を室温
で添加した。この混合物を 4 0 で 2 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 ($\text{C}18$ - 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 - プロモ - 2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾ
ール - 2 - イル) オキシ) ピリジン 1 - オキシド (5 0 . 0 m g 、 3 3 %) を得た。

10

【 0 2 5 3 】

LC/MS ESI (+): 321 (M+1)

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 6.77-6
.78 (m, 1H), 2.02 (d, 3H, $J=1.6\text{Hz}$)(c) 2 - ((4 - プロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) - 5 - メチルチ
アゾールの合成

4 - プロモ - 2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジ
ン 1 - オキシド (4 0 . 0 m g 、 0 . 1 2 ミリモル) を CHCl_3 (1 . 2 m l) に溶解
させ、それに PCl_3 (3 3 . 0 μl 、 0 . 3 7 ミリモル) を 0 で添加した。この混合
物を室温で 6 時間攪拌し、 EtOAc で抽出した。有機抽出物を 1 N NaOH で洗浄し
、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させて、アイボリーの固体として 2 - ((4 -
プロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) - 5 - メチルチアゾール (3 5 . 0 m
g 、 9 2 %) を得た。

20

【 0 2 5 4 】

LC/MS ESI (+): 305 (M+1)

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.21 (s, 3
H)(d) 2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4
- アミンの合成

2 - ((4 - プロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) 5 - メチルチアゾール
(3 0 . 0 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) を DMSO (1 . 0 m l) に溶解させ、 Cu_2O (1 6 . 9 m g 、 0 . 1 2 ミリモル) 、
アジ化ナトリウム (1 2 . 8 m g 、 0 . 2 0 ミリモル) を室温で添加した。この混合物を 1 0 0 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_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 ($\text{C}18$ - 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、オフホワイトの固体として 2 - クロロ - 6 - ((5
- メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - アミン (4 . 0 m g 、 1 6 %)
を得た。

30

40

【 0 2 5 5 】

LC/MS ESI (+): 242 (M+1)

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.48 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 6.42 (d,
1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.44 (brs, 2H), 2.18 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$)(e) N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジ
ン - 4 - イル) - 5 - (2 - (メチルスルホニル) プロパン - 2 - イル) ベンゾ [b] チ
オフエン - 2 - カルボキサミドの合成

2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - アミ
ン (4 . 0 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) を使用すること以外は、例 6 2 - b の合成手順を繰
り返して、白色の固体として N - (2 - クロロ - 6 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イ

50

ル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(1.1mg、13%)を得た。

【0256】

LC/MS ESI (+): 522 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.33 (brs, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.00 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.8, 1.6Hz), 7.48 (d, 1H, J=1.2Hz), 2.74 (s, 3H), 2.22 (d, 3H, J=0.8Hz), 1.86 (s, 6H)

例110~例121の化合物を例109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。

【0257】

10

【表8-1】

【表8】

例	化合物	分析データ
110	N-(2-クロロ-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 505 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.18 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.78 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 7.72 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.49 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.45 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.09 (d, 1H, J=2.0Hz), 3.65 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

20

【0258】

【表 8 - 2】

111	N-(2-クロロ-6-((1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 533 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.05 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)	
112	N-(2-クロロ-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 505 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.08 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, <i>J</i> =1.6Hz), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 2.0Hz), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> =1.2Hz), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, <i>J</i> =0.8Hz) 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)	10
113	N-(2-クロロ-6-((3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 520 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.15 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.80 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)	20
114	N-(2-クロロ-6-((5-メチルチオフェン-3-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 521 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.10 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.69 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)	
115	N-(2-クロロ-6-((2-メチルチオフェン-3-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 521 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.08 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.79 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, <i>J</i> =5.4Hz), 7.27 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, <i>J</i> =5.4Hz), 2.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)	30
116	N-(2-クロロ-6-((4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 520 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.21 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.80 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.76 (s, 3H)	40

【 0 2 5 9 】

【表 8 - 3】

117	N-(2-クロロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 575 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.14 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.81 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
118	メチル3-((6-クロロ-4-(5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)オキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシレート	LC/MS ESI (+): 550 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.20 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.71 (brs, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)
119	N-(2-クロロ-6-((4-メチルチアゾール-2-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 522 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.63 (brs, 1H), 11.08 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.14 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.85 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
120	N-(2-クロロ-6-((5-メチルチオフェン-2-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 521 (M+3) ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 11.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=9.7Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
121	N-(2-クロロ-6-((2-クロロチオフェン-3-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	LC/MS ESI (+): 540 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.20 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.80 (d, 1H, J=9.6Hz), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.39 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J=6.0Hz), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

10

20

30

【 0 2 6 0 】

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 S T A T 3 および S T A T 1 活性の阻害に関する実験

1 - 1) S T A T 3 活性の阻害に関する実験

安定に作動する S T A T 3 プロモーターを含む、ヒト前立腺がん細胞株 (L N C a P 安定細胞株 ; プラスミド p S T A T 3 - T A - l u c) を、10% ウシ胎児血清 (F B S) (カタログ番号 S H 3 0 3 9 6 、 T h e r m o S c i e n t i f i c) および 150 μ g / m L G - 4 1 8 溶液 (カタログ番号 0 4 7 2 7 8 9 4 0 0 1 、 R o c h e) を含有する R P M I 1 6 4 0 培地 (カタログ番号 1 1 8 7 5 、 L i f e T e c h n o l o g i e s) で培養した。L N C a P 安定細胞株を使用するレポーター遺伝子アッセイを、G - 4 1 8 溶液なしで 3 % D C C - F B S を含有する R P M I 1 6 4 0 培地で行った。L N C a P 安定細胞を各ウェル中 30,000 個細胞 / 50 μ L で 2 つの白色 96 ウェルプレートに播種した。細胞を、5% C O₂ 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、I L - 6 を各ウェルに最終濃度 10 n g / m L で加えた。化合物および I L - 6 による処理の完了後、細胞を 5% C O₂ 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

40

50

よび記録した。

【0261】

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 μ L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 μ /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

10

20

30

40

【0262】

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 μ g/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 μ Lで2つの白色96ウェルプレートに播種した。細胞を5%CO₂下37 $^{\circ}$ 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50ng/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%CO₂下37 $^{\circ}$ 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。

【0263】

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 μ L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関して、96ウェルプレートを室温で30分間置き、20 μ /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

【0264】

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9に示す。

【0265】

【表 9 - 1】

[表9]

例	IC ₅₀ (μM) pSTAT3	IC ₅₀ (μM) pSTAT1	例	IC ₅₀ (μM) pSTAT3	IC ₅₀ (μM) pSTAT1
1	0.0076	>50	2	0.008	>50
3	0.0098	>50	4	0.0091	>50
5	0.028	>50	6	0.019	>50
7	0.0088	>50	8	0.061	>50
9	0.00065	>50	10	0.018	>50
11	0.0021	>50	12	0.0020	>50
13	0.01	>50	14	0.0083	>50
15	0.0057	>50	16	0.0057	>50
17	0.045	>50	18	0.031	>50
19	0.029	>50	20	0.067	>50
21	0.11	>50	22	0.015	>50
23	0.084	>50	24	0.90	>50
25	0.034	>50	26	0.065	>50
27	0.075	>50	28	0.0085	>50
29	0.0041	>50	30	0.0013	>50
31	0.0025	>50	32	0.010	>50
33	0.054	>50	34	8.7	>50
35	0.1	>50	36	0.064	42.1
37	0.015	>50	38	0.018	>50
39	0.0089	>50	40	0.21	>50
41	0.16	>50	42	1.25	>50
43	0.023	>50	44	0.019	>50
45	0.078	>50	46	0.054	>50
47	0.022	>50	48	0.014	>50
49	0.019	>50	50	0.078	>50

10

20

30

【 0 2 6 6 】

【表 9 - 2】

51	0.022	>50	52	0.025	>50
53	0.033	>50	54	0.014	>50
55	0.0022	>50	56	3.3	>50
57	0.027	>50	58	0.86	>50
59	0.31	>50	60	0.12	>50
61	0.08	>50	62	0.020	>50
63	0.034	>50	64	0.021	>50
65	0.079	>50	66	0.18	>50
67	0.0084	>50	68	0.011	>50
69	0.010	>50	70	0.024	>50
71	0.011	>50	72	0.01	>50
73	0.13	>50	74	0.12	>50
75	0.24	>50	76	0.39	3.1
77	0.10	>50	78	0.050	>50
79	0.041	>50	80	0.04	>50
81	0.0050	>50	82	0.0058	>50
83	0.0082	>50	84	0.0065	>50
85	0.11	>50	86	0.089	>50
87	0.0097	>50	88	>10	>50
89	0.14	>50	90	0.011	>50
91	0.0051	>50	92	5.5	9.6
93	0.072	>50	94	5.2	13.3
95	0.028	35.7	96	0.19	>50
97	0.025	>50	98	0.031	>50
99	0.11	>50	100	0.07	>50
101	0.0093	>50	102	2.1	14.5
103	0.18	>50	104	1.4	8.7
105	0.049	>50	106	0.43	8.5
107	>10	33.5	108	0.085	>50
109	0.46	>50	110	0.53	44.8
111	1.3	>50	112	0.32	18.9
113	0.18	>50	114	0.063	>50
115	0.019	>50	116	0.20	>50
117	0.028	>50	118	6.0	8.6
119	2.8	12.8	120	0.078	39.6
121	0.027	>50			

10

20

30

40

【0267】

表 9 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。

【0268】

50

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。前立腺がん細胞株 (LNCaP、DU-145)、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。薬物で処理したとき、10 ng/mL の IL-6 で補充した培地を LNCaP、前立腺がん細胞株に対して使用した。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、DU-145 を 3,000 個細胞/ウェルで用い; NCI-N87 を 5,000 個細胞/ウェルで用い; ならびに LNCaP および 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、LNCaP、DU-145、NCI-N87 細胞を 5% CO₂ 下 37 °C で 96 時間培養し、MDA-MB-468 細胞を空气中 37 °C 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、20 μL/ウェルの Cell Titer - 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 (BMG LABTECH) 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

20

【0269】

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 10 ~ 表 13 に示す。

【0270】

【表 10】

[表10]

例	IC ₅₀ (μM) LNCap	例	IC ₅₀ (μM) LNCap	例	IC ₅₀ (μM) LNCap	例	IC ₅₀ (μM) LNCap
16	0.0022	17	0.080	18	0.056	19	0.043
21	0.040	22	0.024	23	0.80	24	>1.1
25	0.072	27	0.029	33	0.030	34	>1.1
37	0.01	38	0.0083	41	0.12	42	>1.1
43	0.032	44	0.039	45	0.53	46	0.11
47	0.02	48	0.01	49	0.019	51	0.031
52	0.022	53	0.037	54	0.029	56	>1.1
58	0.24	63	0.046	64	0.013	66	0.26
67	0.047	88	>1.1	89	0.24	92	>1.1
93	0.26	94	>1.1	95	0.023	97	0.028
98	0.031	99	0.14	100	0.14		

30

40

【0271】

【表 1 1】

[表11]

例	IC ₅₀ (μM) DU-145	例	IC ₅₀ (μM) DU-145	例	IC ₅₀ (μM) DU-145	例	IC ₅₀ (μM) DU-145
16	0.0018	17	0.039	18	0.023	19	0.022
21	0.017	22	0.014	23	0.04	24	>1.1
25	0.066	27	0.024	33	0.023	34	>1.1
37	0.0071	38	0.0053	41	0.063	42	>1.1
43	0.011	44	0.019	45	0.037	46	0.07
47	0.016	48	0.008	49	0.013	51	0.0082
52	0.015	53	0.02	54	0.0059	56	>1.1
58	0.11	63	0.032	64	0.0057	66	0.17
67	0.0053	88	>1.1	89	0.11	92	>1.1
93	0.1	94	>1.1	95	0.013	97	0.016
98	0.0066	99	0.046	100	0.026		

10

【 0 2 7 2】

【表 1 2】

[表12]

例	IC ₅₀ (μM) NCI-N87	例	IC ₅₀ (μM) NCI-N87	例	IC ₅₀ (μM) NCI-N87	例	IC ₅₀ (μM) NCI-N87
9	0.02	10	0.01	11	0.011	12	0.025
13	0.028	14	0.010	15	0.0093	31	0.24
32	0.076	36	0.25	39	0.031	57	0.2
62	0.034	64	0.034	67	0.021	68	0.03
69	0.015	70	0.057	71	0.020	72	0.021
73	0.45	74	0.61	77	0.052	78	0.2
79	0.043	80	0.069	81	0.033	82	0.035
83	0.020	84	0.020	86	0.15	96	1.5
101	0.068	103	1.3	104	1.7	105	0.087
106	1.8	107	5.5	108	0.13	109	1.7
110	1.2	111	2.4	112	1	113	0.27
114	0.13	115	0.14	116	0.91	117	0.037
119	7.8	120	0.12	121	0.15		

30

【 0 2 7 3】

40

【表 1 3】

[表13]

例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468	例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468	例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468	例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468
64	0.0065	71	0.0056	72	0.0040	79	0.0074
80	0.0084	81	0.0038	82	0.0041	83	0.0052
84	0.0026	86	0.024	109	0.068	115	0.021
116	0.062	117	0.0053	119	>0.1	120	0.026
121	0.027						

10

【 0 2 7 4】

表 1 0 ~ 表 1 3 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。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2015/012920
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
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. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 333/52; A61K 31/7056; A61K 31/404; A01N 43/66; C07D 417/04; A61K 31/445; A61K 47/42; C07D 43/14; C07D 277/46; C07D 209/42; C07D 401/12; C07D 413/00; A61K 31/53; 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. Keywords: STAT, STAT3, benzothiophene, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
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; pages 200-201; page 211, Table 1; claims 1, 44-45 and 51-52.	1-13
X	US 2014-0072630 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 13 March 2014 See abstract; formulas (I), (IIa); compound 263, paragraphs [0109]-[0137], [0267]-[0268]; page 59, left column, 3rd compound; Tables 4-5; and claims 1-6.	1-13
X	Chemical Abstract compounds, STN Express. See RN 1223805-43-3 (Entered STN: 16 May 2010), RN 1223767-12-1 (Entered STN: 16 May 2010), RN 928747-36-8 (Entered STN: 30 March 2007), and RN 928737-85-3 (Entered STN: 30 March 2007)	1-13
X	US 5210090 A (DESAI, BIPINCHANDRA N. et al.) 11 May 1993 See abstract; examples 93-94; and claims 1-9.	1-13
X	WO 2010-144404 A1 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 16 December 2010 See abstract; compounds 263 and 265; pages 76-78; claims 1-6.	1-13
<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. PCT/KR2015/012920

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.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 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/KR2015/012920

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005-0143422 A1 (LEVIN, JEREMY IAN et al.) 30 June 2005 See abstract; formula (1); examples 36, 37-39, 41, 64-65 and 69-73; claims 1-20 and 33.	1-13
X	WO 2004-018461 A2 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 04 March 2004 See abstract; example 32; paragraph [0376]; and claims 1-9.	1-13
PX	WO 2014-196793 A1 (C&C RESEARCH LABORATORIES) 11 December 2014 See abstract; Tables 1-37; and claims 1-16.	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/012920

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 2014-0072630 A1	13/03/2014	AU 2010-286670 A1 AU 2010-286670 B2 BR 112012004149 A2 CA 2772301 A1 CN 102573832 A CN 102573832 B CR 20120115 A EP 2470173 A1 EP 2470173 A4 EP 2470173 B1 IL 218316 D0 IN 2018-DEN2012 A JP 2013-503174 A KR 10-2012-0053052 A MX 2012-002460 A NZ 598588 A RU 2012111235 A RU 2561055 C2 SG 178873 A1 UA 110196 C2 US 2013-045240 A1 WO 2011-025838 A1	29/03/2012 21/04/2016 22/03/2016 03/03/2011 11/07/2012 22/07/2015 04/09/2012 04/07/2012 19/06/2013 27/04/2016 30/04/2012 31/07/2015 31/01/2013 24/05/2012 08/05/2012 30/05/2014 10/10/2013 20/08/2015 27/04/2012 10/12/2015 21/02/2013 03/03/2011
US 5210090 A	11/05/1993	EP 0416581 A1 JP 03-169860 A US 05028616 A US 05098915 A	13/03/1991 23/07/1991 02/07/1991 24/03/1992
WO 2010-144404 A1	16/12/2010	AU 2010-258974 A1 CA 2765047 A1 CN 102573487 A EP 2440054 A1 EP 2440054 A4 IL 216826D0 JP 2012-529518 A KR 10-2012-0026611 A US 2012-0277233 A1	16/12/2010 16/12/2010 11/07/2012 18/04/2012 12/12/2012 29/02/2012 22/11/2012 19/03/2012 01/11/2012
US 2005-0143422 A1	30/06/2005	AR 046859 A1 AT 411306 T AU 2003-299789 A1 AU 2004-200247 A1 BR 0318640 A CA 2548518 A1 CN 1623537 A CR 8418 A EC SP066637 A	28/12/2005 15/10/2008 14/07/2005 23/06/2005 28/11/2006 07/07/2005 08/06/2005 28/08/2007 25/10/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2015/012920

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1692124 A1	23/08/2006
		EP 1692124 B1	15/10/2008
		IL 159679 D0	20/06/2004
		JP 2007-524567 A	30/08/2007
		KR 10-2006-0093735 A	25/08/2006
		NO 20062649 A	01/09/2006
		PA 8618901A1	25/11/2005
		PE 06692005 A1	02/11/2005
		RU 2006123559 A	10/01/2008
		US 2010-0137298 A1	03/06/2010
		US 7420001 B2	02/09/2008
		WO 2005-061477 A1	07/07/2005
		ZA 200604551 A	26/11/2008
WO 2004-018461 A2	04/03/2004	AU 2003-265382 A1	11/03/2004
		US 2004-142981 A1	22/07/2004
		WO 2004-018461 A3	26/08/2004
WO 2014-196793 A1	11/12/2014	AU 2014-275643 A1	10/12/2015
		CA 2914620 A1	11/12/2014
		CN 105283443 A	27/01/2016
		EP 3004057 A1	13/04/2016
		KR 10-2016-0017039 A	15/02/2016
		TW 201522306 A	16/06/2015
		US 2016-108056 A1	21/04/2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 2 0 4
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 2 0	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

(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

- －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 - ロ、2066、シ
 －アンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
 (72)発明者 キム、ジョンミン
 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
 －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 - ロ、2066、シ
 －アンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内
 (72)発明者 キム、ピュンホ
 大韓民国、16419 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - ク、ソブ - ロ、2066、シ
 －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 - ロ、2066、シ
 －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 - ロ、2066、シ
 －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 - ロ、2066、シ
 －アンドシー・リサーチ・ラボラトリーズ内

F ターム(参考) 4C023 HA02

4C050 AA04 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC94 DD12 DD78 EE01
 4C065 AA03 BB10 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL01 PP12
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13 EE13 FF06 GG04 HH28 JJ01
 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC48 GA04 GA07 GA08 MA01
 MA04 NA14 ZA33 ZA66 ZA89 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZB33
 ZB35 ZC01 ZC35
 4C204 BB01 CB03 DB26 EB02 FB01 GB12