

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7399109号
(P7399109)

(45)発行日 令和5年12月15日(2023.12.15)

(24)登録日 令和5年12月7日(2023.12.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 333/68 (2006.01)

C 0 7 D 333/68

C S P

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/381

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 15 (全142頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-565533(P2020-565533)

(86)(22)出願日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(65)公表番号 特表2021-514384(P2021-514384
A)

(43)公表日 令和3年6月10日(2021.6.10)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/053074

(87)国際公開番号 WO2019/154950

(87)国際公開日 令和1年8月15日(2019.8.15)

審査請求日 令和4年2月4日(2022.2.4)

(31)優先権主張番号 18305133.3

(32)優先日 平成30年2月8日(2018.2.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 520299784

ウエヌイグレックオ・ファーマ

フランス・69008・リヨン・アヴニ

ユ・ロクフェレ・60・ビオセラ・1・

バティマン・ベ

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 エリク・メルドラム

スイス・4125・リーエン・リュティ

リング・12

(72)発明者 ブノワ・ドゥ・シャセ

最終頁に続く

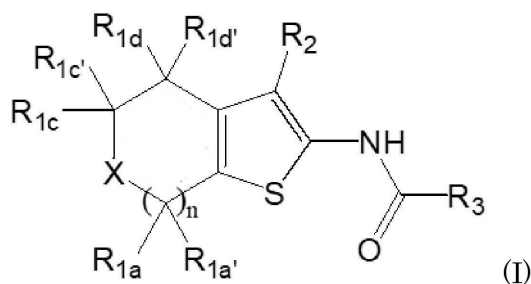
(54)【発明の名称】 縮合チオフェン誘導体及びそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



[式中:]

≫ Xは、以下を表し:

・ -CR_{1b}R_{1b'}単位、

≫ nは、0、1又は2であり;

≫ R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}は、以下を独立して表し:

・ 水素、

・ ハロゲン、

- ・ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、
- ・ (C₁~C₆)アルキルオキシ、
- ・ シアノ、
- ・ 以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているアリール:

- ハロゲン、
 - 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、
 - ヒドロキシ、及び
 - (C₁~C₆)アルキルオキシ;又は
 - ・ シクロアルキルと一緒に形成するR_{1a}及びR_{1a'}、R_{1b}及びR_{1b'}、R_{1c}及びR_{1c'}、並びにR_{1d}及びR_{1d'};又は
 - ・ 架橋カルボシクリルと一緒に形成するR_{1a}若しくはR_{1a'}及びR_{1d}若しくはR_{1d'};
- ここで、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でなく;
- ≫ R₂は、-COOHを表し;
- ≫ R₃は、以下を表す:

- ・ フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル及びピラゾリルからなる群において選択される5~10員環であって、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5~10員環:

- ハロゲン、
- 少なくとも1つのハロゲン又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、
- ヘテロシクロアルキル又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂、
- (C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている、-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル、
- ヒドロキシ、
- ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキルオキシ、-NR₅R₆(R₅及びR₆は独立して水素又は(C₁~C₆)アルキルである)、-NHCOR₇、-NHCO₂R₇(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)及び複素環からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、
- NHCOR₇又は-NHCO₂R₇(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、並びに
- (C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル]

の化合物並びにその立体異性体及び薬学的塩であって;

ただし、式(I)の化合物が、2-[(4-クロロベンゾイルアミノ)-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸でないことを条件とする、化合物並びにその立体異性体及び薬学的塩。

【請求項2】

ウイルス感染症、がん、代謝性疾患、心血管疾患、炎症性障害、及び鉄蓄積疾患/障害からなる群から選択される疾患を処置するための医薬組成物であって、式(I):

10

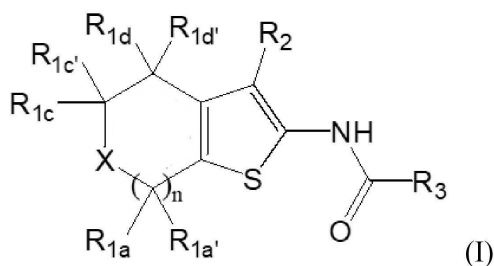
20

30

40

50

【化2】



[式中:]

≫ Xは、以下を表し:

- ・ -CR_{1b}R_{1b'}単位;

≫ nは、0、1又は2であり;

≫ R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}は、以下を独立して表し:

- ・ 水素、
- ・ ハロゲン、
- ・ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、

- ・ (C₁~C₆)アルキルオキシ、

- ・ シアノ、

・ 以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているアリール:

- ハロゲン、

○ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、

- ヒドロキシ、及び

- (C₁~C₆)アルキルオキシ、

・ シクロアルキルと一緒に形成するR_{1a}及びR_{1a'}、R_{1b}及びR_{1b'}、R_{1c}及びR_{1c'}、並びにR_{1d}及びR_{1d'};又は

- ・ 架橋カルボシクリルと一緒に形成するR_{1a}若しくはR_{1a'}及びR_{1d}若しくはR_{1d'};

ここで、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でなく;

≫ R₂は、-COOHを表し;

≫ R₃は、以下を表す:

・ フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル及びピラゾリルからなる群において選択される5~10員環であって、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5~10員環:

- ・ ハロゲン、

・ 少なくとも1つのハロゲン又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、

・ ヘテロシクロアルキル又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂、

・ (C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている、-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル、

- ・ ヒドロキシ、

・ ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキルオキシ、-NR₅R₆(R₅及びR₆は独立して水素又は(C₁~C₆)アルキルである)、-NHCOR₇、-NHCO₂R₇(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)及び複素環からなる群において

10

20

30

40

50

選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- -NHCOR₇又は-NHCO₂R₇(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、並びに
- (C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル]

の化合物並びにその立体異性体及び薬学的塩を含む医薬組成物。

【請求項3】

R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}が、水素、少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、若しくはハロゲンを独立して表し；R_{1a}若しくはR_{1a'}及びR_{1d}若しくはR_{1d'}が、架橋カルボシクリルを一緒に形成し；並びに/又はR_{1a}及びR_{1a'}、R_{1b}及びR_{1b'}、R_{1c}及びR_{1c'}、若しくはR_{1d}及びR_{1d'}が、シクロプロピルを一緒に形成する、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_{1a}=R_{1a'}、R_{1b}=R_{1b'}、R_{1c}=R_{1c'}、及びR_{1d}=R_{1d'}である、請求項1若しくは3に記載の化合物。

【請求項5】

R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される2つの基がメチルを表し、他が水素である、請求項1及び3~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも3つの基、又は少なくとも4つの基がメチルを表し、他が水素である、請求項1及び3~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R_{1b}及びR_{1b'}が、シクロプロピルを一緒に形成し、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}が水素である、請求項1及び3~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R₃が、請求項1に定義されている通りの少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、フェニルを表す、請求項1及び3~7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R₃が、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているフェニルを表す：

- ハロゲン；
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、
- (C₁~C₆)アルキルオキシ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、ピペリジニル及びアゼチジニルからなる群において選択されるヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂ (前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている)、
- -NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル(前記-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている)、
- ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルオキシ、及び複素環からなる群において選択される

少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

並びに

- ヘテロシクロアルキル又はスピロヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている)、並びに

- ヘテロシクロアルキルオキシ

請求項1及び3~8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R₃が、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、又はピラジニルを表す:

- 少なくとも1つのハロゲンによって、又はヘテロシクロアルキルによって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキル、

- ハロゲンからなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル、及び

- ヘテロシクロアルキルオキシ

請求項1及び3~9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

Table A(表1)

10

20

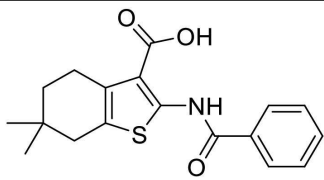
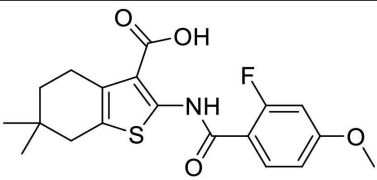
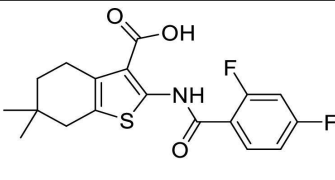
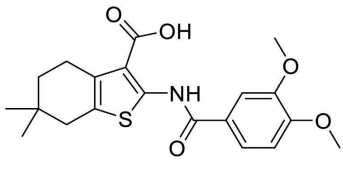
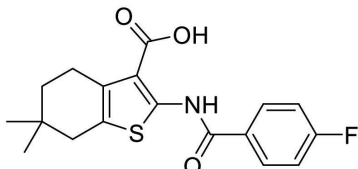
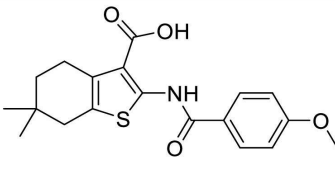
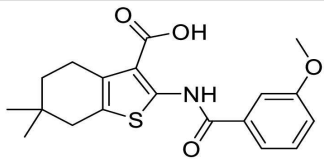
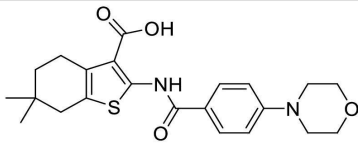
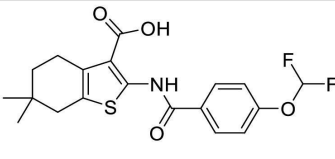
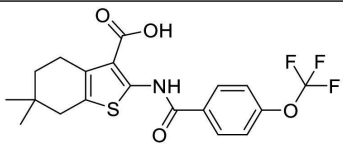
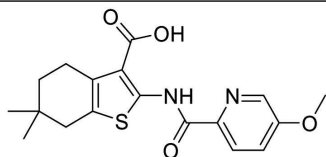
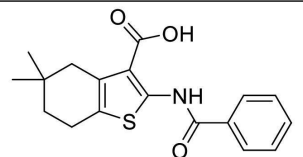
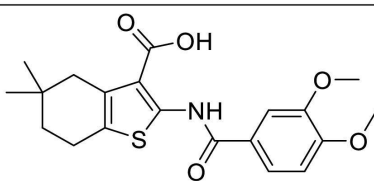
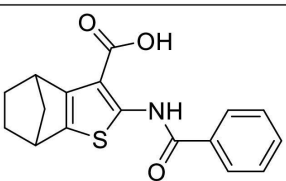
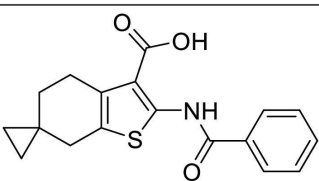
30

40

50

【表 1 A】

Table A:

 化合物番号 15	 化合物番号 16	 化合物番号 17
 化合物番号 18	 化合物番号 19	 化合物番号 20
 化合物番号 21	 化合物番号 22	 化合物番号 23
 化合物番号 24	 化合物番号 25	 化合物番号 26
 化合物番号 27	 化合物番号 28	 化合物番号 29

10

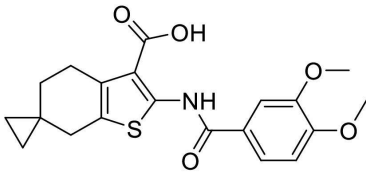
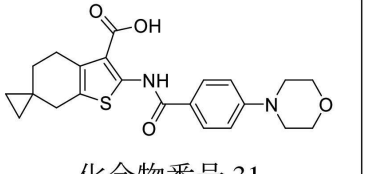
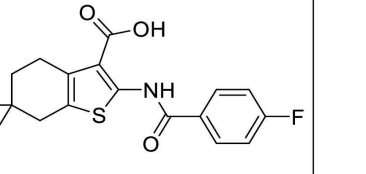
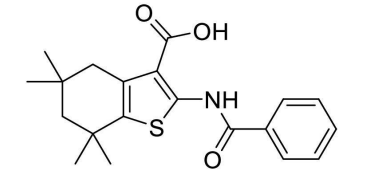
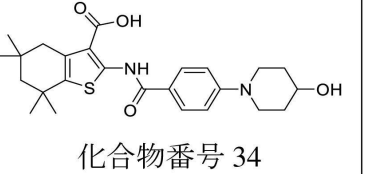
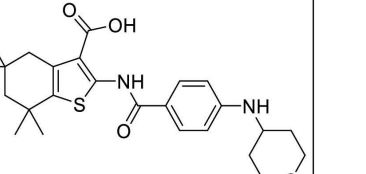
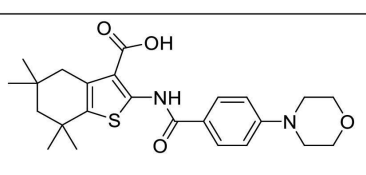
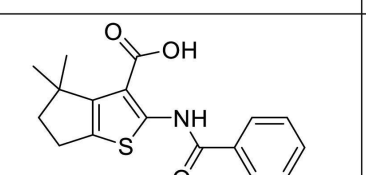
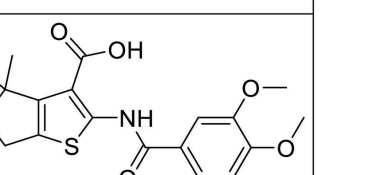
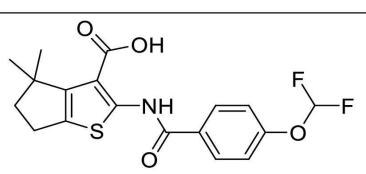
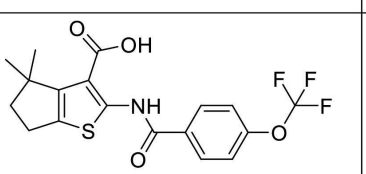
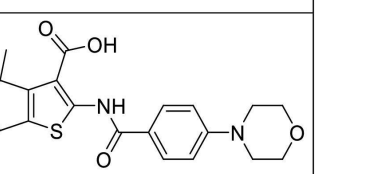
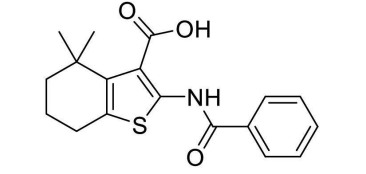
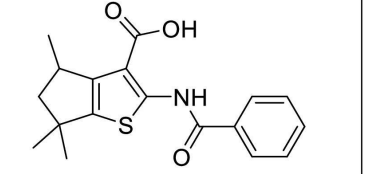
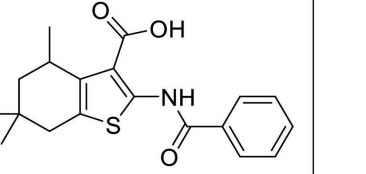
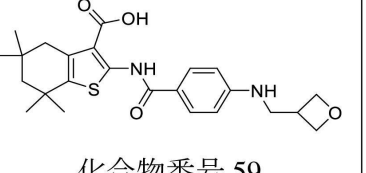
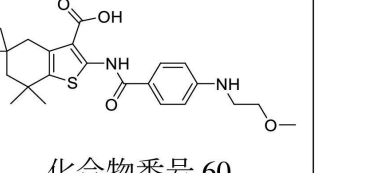
20

30

40

50

【表 1 B】

 化合物番号 30	 化合物番号 31	 化合物番号 32
 化合物番号 33	 化合物番号 34	 化合物番号 35
 化合物番号 36	 化合物番号 37	 化合物番号 38
 化合物番号 39	 化合物番号 40	 化合物番号 41
 化合物番号 42	 化合物番号 43	 化合物番号 44
 化合物番号 58	 化合物番号 59	 化合物番号 60

10

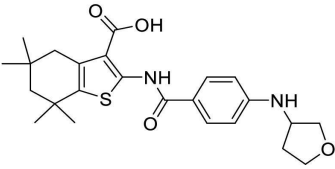
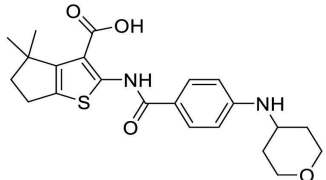
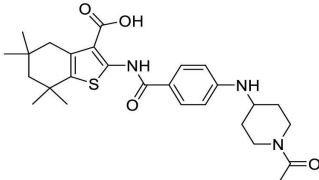
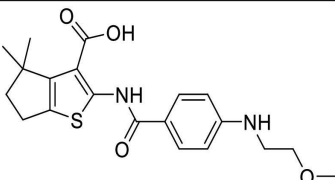
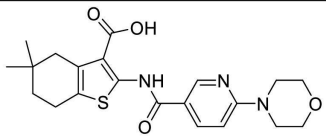
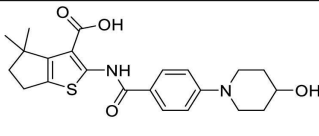
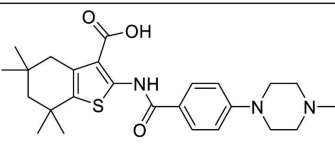
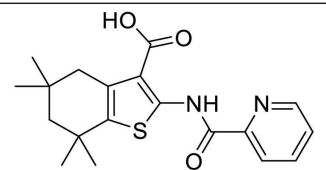
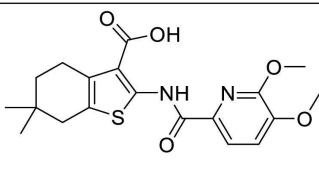
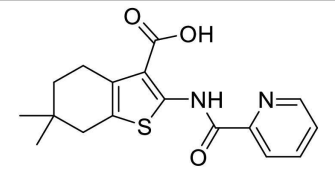
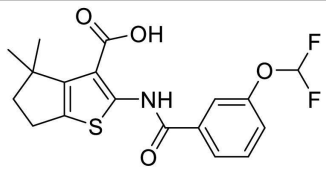
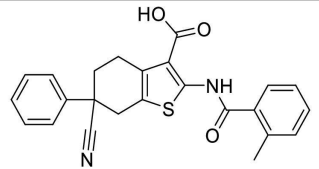
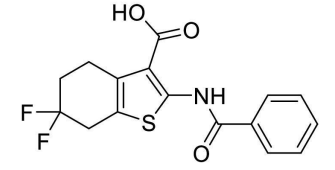
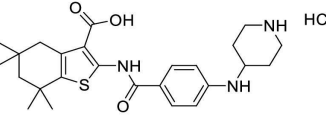
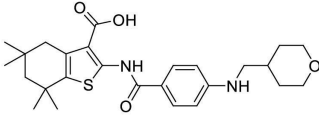
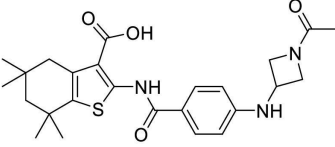
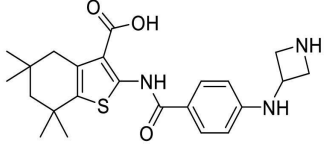
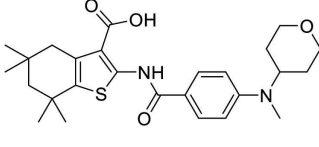
20

30

40

50

【表 1 C】

 化合物番号 61	 化合物番号 62	 化合物番号 63
 化合物番号 64	 化合物番号 65	 化合物番号 78
 化合物番号 80	 化合物番号 90	 化合物番号 94
 化合物番号 96	 化合物番号 98	 化合物番号 105
 化合物番号 117	 化合物番号 131	 化合物番号 132
 化合物番号 133	 化合物番号 134	 化合物番号 135

10

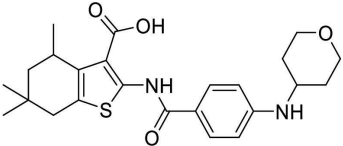
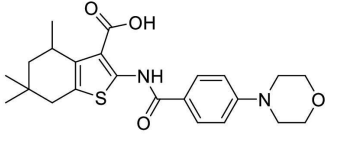
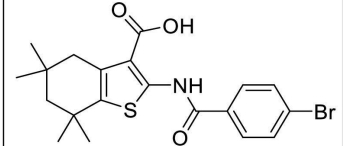
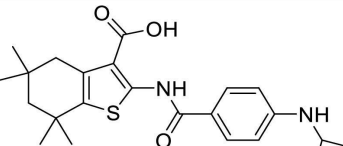
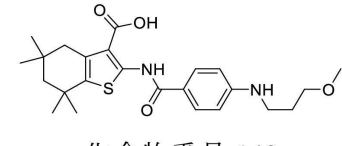
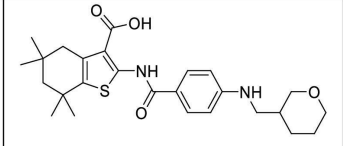
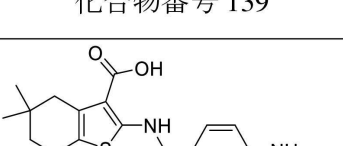
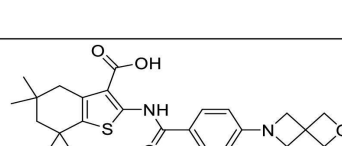
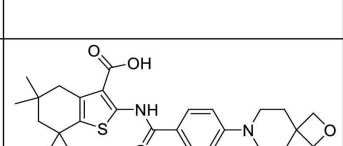
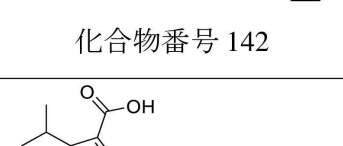
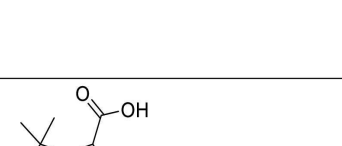
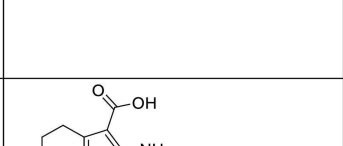
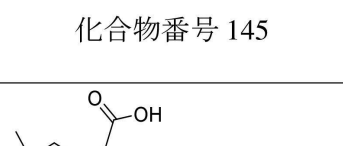
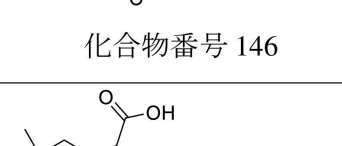
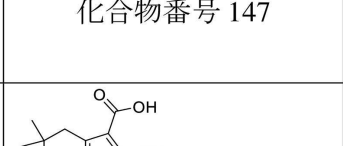
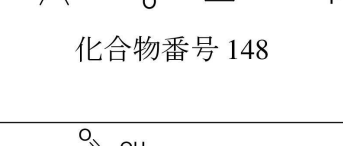
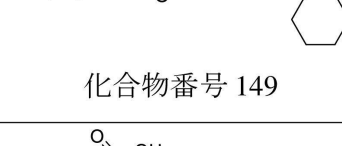
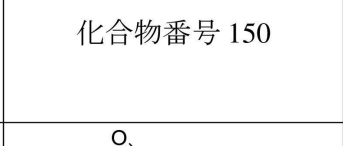
20

30

40

50

【表 1 D】

 化合物番号 136	 化合物番号 137	 化合物番号 138
 化合物番号 139	 化合物番号 140	 化合物番号 141
 化合物番号 142	 化合物番号 143	 化合物番号 144
 化合物番号 145	 化合物番号 146	 化合物番号 147
 化合物番号 148	 化合物番号 149	 化合物番号 150
 化合物番号 152	 化合物番号 153	 化合物番号 154

10

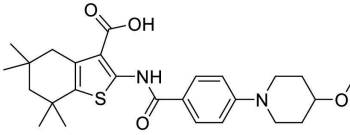
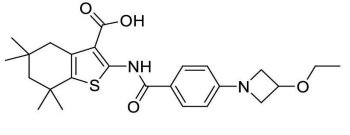
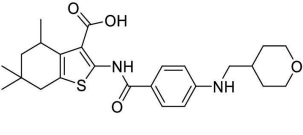
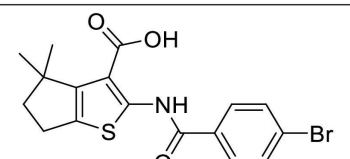
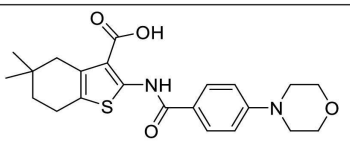
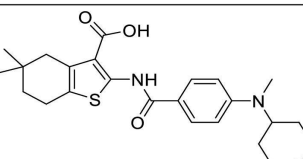
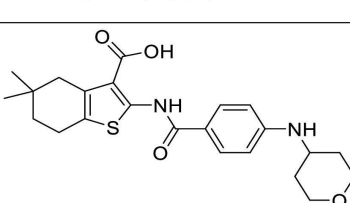
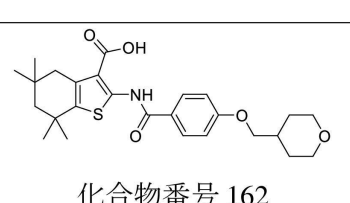
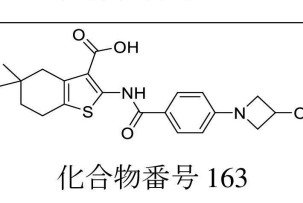
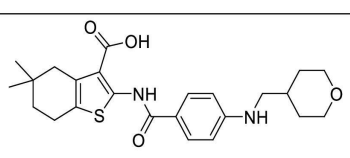
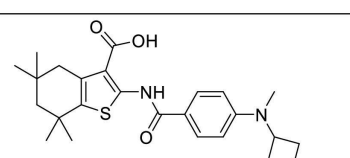
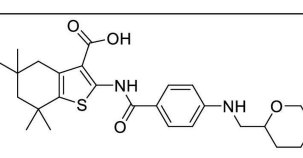
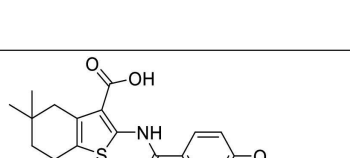
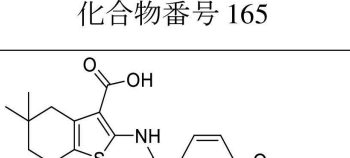
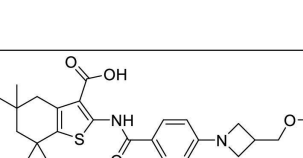
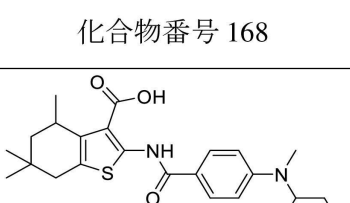
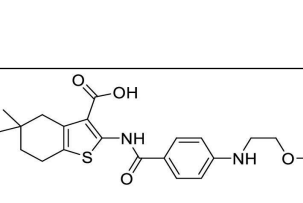
20

30

40

50

【表 1 E】

 化合物番号 155	 化合物番号 156	 化合物番号 157
 化合物番号 158	 化合物番号 159	 化合物番号 160
 化合物番号 161	 化合物番号 162	 化合物番号 163
 化合物番号 164	 化合物番号 165	 化合物番号 166
 化合物番号 167	 化合物番号 168	 化合物番号 169
 化合物番号 170	 化合物番号 171	 化合物番号 173

10

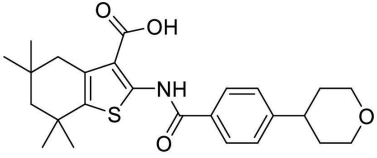
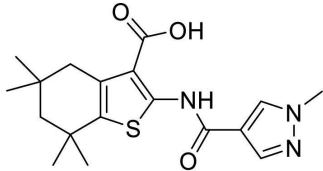
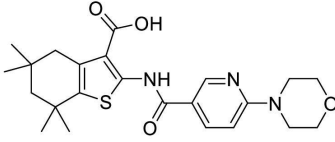
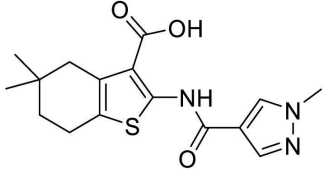
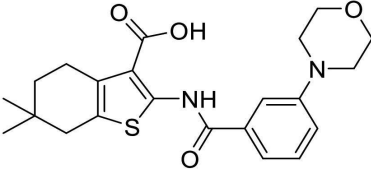
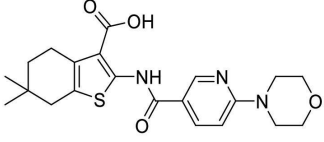
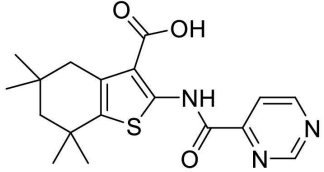
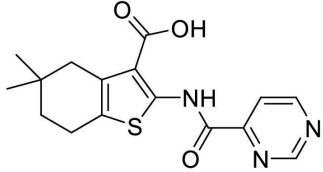
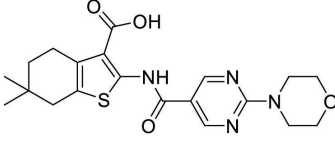
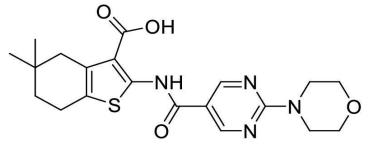
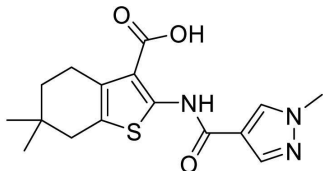
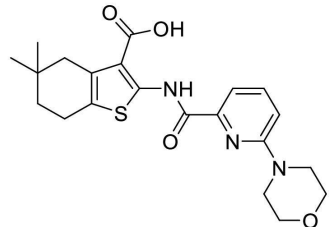
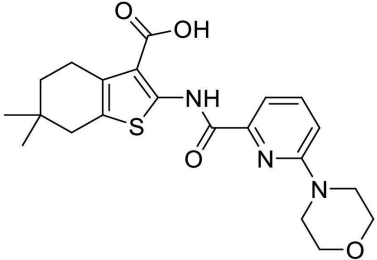
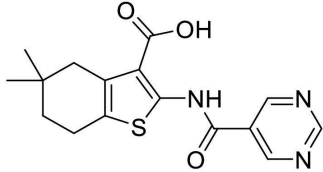
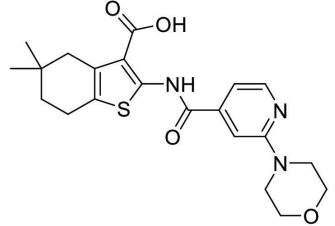
20

30

40

50

【表 1 F】

 化合物番号 174	 化合物番号 176	 化合物番号 201
 化合物番号 202	 化合物番号 203	 化合物番号 204
 化合物番号 205	 化合物番号 206	 化合物番号 208
 化合物番号 209	 化合物番号 212	 化合物番号 213
 化合物番号 219	 化合物番号 220	 化合物番号 221

10

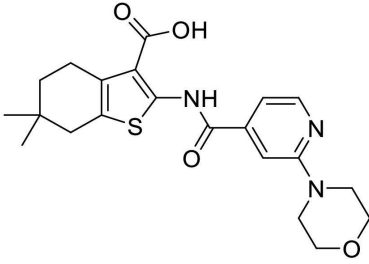
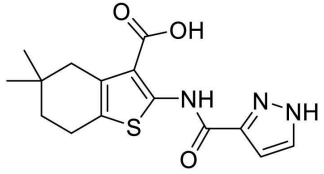
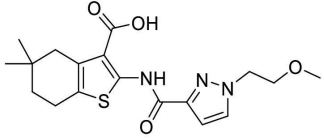
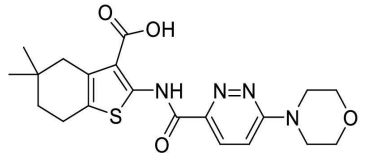
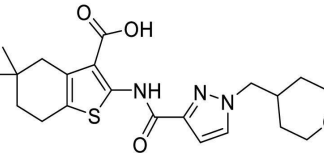
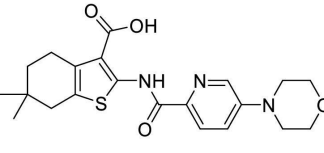
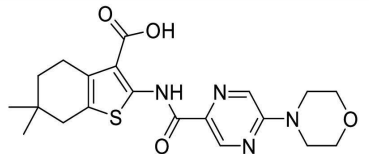
20

30

40

50

【表 1 G】

 化合物番号 22	 化合物番号 225	 化合物番号 226
 化合物番号 227	 化合物番号 228	 化合物番号 229
 化合物番号 230		

10

20

の化合物からなる群において選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 2】

化合物が、請求項3から11のいずれか一項に記載の化合物からなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

老化又は神経変性疾患若しくは障害を処置するための使用のための医薬組成物であって、請求項1及び3から11のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

30

【請求項 1 4】

- ウイルス感染症が、アルファウイルス科、フラビウイルス科、ヘパドナウイルス科、ヘルペスウイルス科、オルトミクソウイルス科、パポバウイルス科、パラミクソウイルス科、ピコルナウイルス科、ポリオーマウイルス科、レオウイルス科、レトロウイルス科、ラブドウイルス科、及びトバモウイルスからなる群から選択されるウイルスによる感染症であり；

- がんが、乳がん、肺がん、特にNSCLC、黒色腫、結腸直腸がん、星状細胞腫がん、肝臓がん、白血病、特に急性骨髄性白血病、胃がん、頭頸部がん、子宮頸がん、膵臓がん及び卵巣がんからなる群から選択され；

40

- 代謝性疾患が、真性糖尿病、インスリン耐性、インスリン欠損症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、グルコース不耐性、肥満症、リポジストロフィー、冠動脈性心疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、低血糖症、高血糖症、ベータ細胞機能障害又は高インスリン血症、ウォルフラム症候群、特にNEETタンパク質からのウォルフラム症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、オルブライト遺伝性骨ジストロフィー、シスチン症、フルクトース不耐性、ウォーカー・ワールブルク症候群、低βリポ蛋白血症、アルストレーム症候群、及び硬変からなる群から選択され；

- 心血管疾患が、心筋損傷、虚血、虚血再灌流損傷及び高血圧症からなる群において選択され；又は

50

- 炎症性疾患又は障害が、クローン病、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、全身性エリテマトーデス、嚢胞性線維症、乾癬、感染性関節炎及び多発性硬化症からなる群から選択され;又は
 - 鉄蓄積障害又は疾患が、フェロポルチン欠損症、HFE突然変異による遺伝性ヘモクロマトーシス及びトランスフェリン受容体2突然変異による遺伝性ヘモクロマトーシスを含めた遺伝性ヘモクロマトーシス、ヘプシジン突然変異による若年性ヘモクロマトーシス及びヘモジュベリン突然変異による若年性ヘモクロマトーシスを含めた若年性ヘモクロマトーシス、アフリカ鉄過剰症、無トランスフェリン血症に続発する鉄過剰症及び無セルロプラスミン血症に続発する鉄過剰症を含めた鉄過剰症、サラセミア、骨髓異形成症候群、先天性赤血球異形成貧血、鎌状赤血球症及び他のヘモグロビン異常症、赤血球酵素欠損症、並びに複数の輸血からなる群から選択される、
- 請求項2または12に記載の医薬組成物。

10

【請求項15】

代謝性疾患又は障害が、糖尿病、アテローム動脈硬化症、肥満症、糖尿病性ニューロパチー、リソソーム蓄積症、重度のインスリン耐性、高インスリン血症、高脂質血症、ラブソ
ン・メンデンホール症候群、妖精症、脂肪萎縮性糖尿病、急性及び慢性の腎機能不全、末
期慢性腎不全、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎盂腎炎、糸球体硬化症、及び脂肪萎縮性糖尿
病、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、グル
コース不耐性、リポジストロフィー、冠動脈性心疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニュー
ロパチー、糖尿病性腎症、低血糖症、高血糖症、ベータ細胞機能障害又は高インスリン血
症、ウォルフラム症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、オルブラ
イト遺伝性骨ジストロフィー、シスチン症、フルクトース不耐性、ウォーカー・ワールブ
ルク症候群、低βリポ蛋白血症、アルストレーム症候群、並びに硬変からなる群から選択
される、請求項2または12に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の分野、特に縮合チオフェン誘導体、並びに感染症、がん、代謝性疾患、心血管疾患、鉄蓄積障害及び炎症性障害等の疾患を処置するためのそれらの使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

ウイルスは、他の生物体の生細胞の内側でのみ複製する小さい感染病原体である。それらは、細菌及び古細菌を含めて、動物及び植物から微生物まで全ての型の生命形態に感染することができる。それらの中で、400種を超えるウイルスは、ヒトにおける疾患の原因であることが知られており、それらの多くは重篤な病態及び最終的に死に至る。特に、HIVは、1年当たりの死亡が1,500,000で、2012年に世界全体で死亡の6番目の主要な原因に分類された(WHO、ファクトシート番号310、2014)。季節性インフルエンザウイルスは、世界人口のおよそ20%に罹患するとともに1年当たり250,000から500,000の死亡を引き起こすインフルエンザの原因である(WHO、ファクトシート番号211、2014)。他の例の中で、B型及びC型肝炎は、合わせて各年約1,400,000の死亡の原因であり、ヒトパピローマウイルスは、世界全体で2番目に最も一般的な女性のがんである子宮頸部がんの原因であり、2012年において270,000の死亡に至る(WHO、ファクトシート、2016)。

40

【0003】

ウイルスは、複製するために宿主細胞内の生命代謝経路を使用するので、それらは、一般に宿主細胞に毒性効果を引き起こす薬物を使用することなく排除することは難しい。ウイルス性疾患に対する最も有効な医学的アプローチは、感染症に対する免疫を提供するためのワクチン接種、及びウイルス複製に選択的に干渉する抗ウイルス薬である。ワクチンは、予防的使用に関して、安定なウイルスに非常に有効である。しかしながら、ワクチンは、すでに感染している患者を処置する際には、使用が限定されてしまう。それらは、急

50

速に変異するウイルス、例えばインフルエンザ(このためにワクチンは毎年最新のものにされる)及びHIVに対して首尾よく配備するのも難しい。抗ウイルス薬は、これらの場合において特に有用であり得る。

【0004】

抗ウイルス薬は、詳細にはウイルス感染症を処置するために使用される薬物療法のクラスである。抗ウイルス薬は、それらの標的病原体を破壊せず、代わりに抗ウイルス薬は、それらの発症を阻害する。抗ウイルス薬は、ウイルス生活環の任意の段階:宿主細胞への付着、宿主細胞中へのウイルス遺伝子及びおそらく酵素の放出、宿主細胞機構を使用するウイルス成分の複製、完全ウイルス粒子中へのウイルス成分の集合、並びに新たな宿主細胞に感染するためのウイルス粒子の放出を標的化することができる。最も一般的な抗ウイルス薬は、ウイルスの複製をブロックするヌクレオシド類似体である。大部分の抗ウイルス薬は、特定のウイルス感染症に使用され、一方、広域スペクトル抗ウイルス薬は、広範囲のウイルスに対して有効である。

【0005】

抗ウイルス薬の開発後間もなく、耐性が出現した。抗ウイルス薬耐性は、特別なウイルスからの関連疾病を防止するのに最小に有効又は完全に非有効のいずれかの処置応答を介する、薬物に対する感受率の減少として定義することができる。抗ウイルス薬耐性は、依然として抗ウイルス治療への主要な障壁であり、というのは、それが、ほとんど全ての特定の及び有効な抗ウイルス薬に対して発達してきたからである。例えば、インフルエンザの処置及び予防に利用可能な抗ウイルス薬の2つの主なグループ: M2阻害剤(アマンタジン及びリマンタジン)及びノイラミニダーゼ阻害剤(オセルタミビル及びザナミビル)がある。インフルエンザ関連の罹患率及び死亡率を低減する際のこれらの薬物の有効性にもかかわらず、薬物耐性の出現は、それらの適用に決定的な限界を課し、耐性形態に対する新たな抗インフルエンザ薬を開発する緊急の必要性をもたらした。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】 J. Pharm. Sci. 1977、66、2

【文献】 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、P. Heinrich Stahl及びCamille G. Wermuth編 2002

【文献】 Holtら、2016、J Cell Sci、129、155~165頁

【文献】 Baiら、2015、Proc Natl Acad Sci USA、112、3698~3703頁

【文献】 Tamirら、2014、Proc Natl Acad Sci USA、111、5177~5182頁

【文献】 Sohnら、2013、Proc Natl Acad Sci USA、110、14676~14681頁

【文献】 Darash-Yahanaら、2016、Proc Natl Acad Sci USA、113、10890~10895頁

【文献】 Tamirら、2015、Biochim Biophys Acta、1853、1294~1315頁

【文献】 Takahashiら、Journal of Pharmacology and experimental therapeutics、2015、352、338~345頁

【文献】 Duら、2015、Cell Biol Int、39、816~823頁

【文献】 Habenerら、2016、PLoS One、11、e0156054

【文献】 Taminelliら、2008、Biochem Biophys Res Commun、365、856~862頁

【文献】 Chenら、2009、Genes Dev、23、1183~1194頁

【文献】 Heら、2016、Sci Rep、6、35205頁

【文献】 Lippincott Williams & Wilkins、2000及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology、J. Swarbrick及びJ. C. Boylan編、1988~1999頁、Marcel Dekker、New York

【文献】 Ber.、1966、99、94~100頁

【文献】 European Journal of Medicinal Chemistry、2016、123、31~47頁

【文献】 J. Med. Chem.、2013、56(24)、10118~10131頁

【文献】 J. Med. Chem., 2016、59(13)、6201～6220頁

【文献】 European Journal of Medicinal Chemistry、2014、76、110～117頁

【文献】 Synthetic Communications、2006、36(22)、3305～3317頁

【文献】 Journal of Heterocyclic Chemistry、2008、45、201～207頁

【文献】 J. Med. Chem., 2005、48(26)、8270～8288頁

【文献】 ACS Medicinal Chemistry Letters、2014、5(1)、84～88頁

【文献】 ACS Medicinal Chemistry Letters、2014、5(11)、1230～1234頁

【文献】 J. Med. Chem., 2014、57(7)、3094～3116頁

【文献】 Gordon, A. J.及びFord, R. A. 「The Chemist's Companion」、1972

【文献】 Palleros, D. R. 「Experimental Organic Chemistry」、2000

【文献】 Still, W. C., Kahn M.及びMitra, A. J. Org. Chem. 1978、43(14)、2923～2925頁

【文献】 Yan, B. 「Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry」 2003

【文献】 Harwood, L. M., Moody, C. J.及びPercy, J. M. 「Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale、第2版」、1999

【文献】 Hockemeyerら、Nat Biotechnol. 2009、27、851～7頁

【文献】 Sanjanaら、Nat Methods. 2014、11、783～4頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、最近、新たな抗ウイルス薬の開発、特に広域スペクトル抗ウイルス薬の強い必要がある。本発明は、これらの及び他の必要を満たすことを模索するものである。

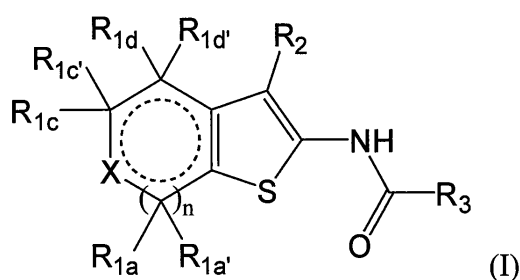
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式(I):

【0009】

【化1】



【0010】

[式中:]

≫ Xは、以下を表し:

・ -CR_{1b}R_{1b'}単位、

≫ nは、0、1又は2であり;

≫ R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}は、以下を独立して表し:

・ 水素、

・ ハロゲン、

・ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、(C₁～C₆)アルキル、

・ (C₁～C₆)アルキルオキシ、

・ シアノ、
 ・ 以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているアリール、

- ハロゲン、
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- ヒドロキシ、及び
- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、或いは
- ・ シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルと一緒に形成する R_{1a} 及び $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ 、並びに R_{1d} 及び $R_{1d'}$ 、又は

・ 架橋カルボシクリルと一緒に形成する R_{1a} 又は $R_{1a'}$ 及び R_{1d} 又は $R_{1d'}$;
 ここで、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でなく;

≫ R_2 は、 $-COOH$ を表し;

≫ R_3 は、以下を表す:

・ 以下からなる群において選択される飽和又は不飽和の5~10員環であって:

- ジオキソールに任意選択により縮合されているアリール、
- ヘテロアリール、
- シクロアルキル、
- ヘテロシクロアルキル、並びに
- 5~10員の架橋カルボシクリル又はヘテロシクリル、

以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5~10員環:

- ハロゲン、
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシによって任意選択により置換されている、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル又は $-N-((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、

- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ又は $-CO-R_4$ (R_4 は水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)によって任意選択により置換されている、 $-NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NH$ -シクロアルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル)-シクロアルキル、

- ヒドロキシ、 $-CO-R_4$ 又は $-CO_2R_4$ (R_4 は水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、
- ハロゲン、好ましくはフッ素、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $-NR_5R_6$ (R_5 及び R_6 は独立して水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、 $-NHCOR_7$ 、 $-NHCO_2R_7$ 、(R_7 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、 $-CO_2R_4$ (R_4 は水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)及び複素環からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、

- $-NHCOR_7$ 又は $-NHCO_2R_7$ (R_7 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、並びに

- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル]

の化合物、並びにその立体異性体及び薬学的塩に関し;

ただし、式(I)の化合物は、2-[(4-クロロベンゾイルアミノ)-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸でないことを条件する。

【0011】

本発明は、感染症、好ましくはウイルス又は細菌感染症、がん、代謝性疾患、心血管疾患、炎症性障害、及び鉄蓄積疾患/障害からなる群から選択される疾患を処置するための使

10

20

30

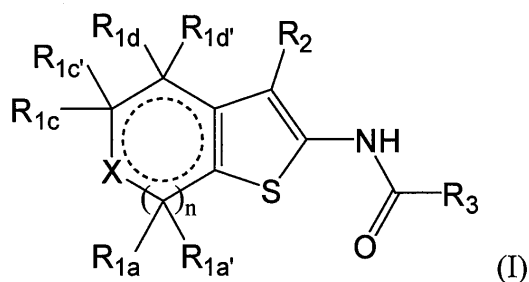
40

50

用のための化合物にも関し、ここで、化合物は、式(I):

【0012】

【化2】



10

【0013】

[式中:]

≫ Xは、以下を表し:

- ・ -CR_{1b}R_{1b'}単位;

≫ nは、0、1又は2であり;

≫ R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}は、以下を独立して表し:

- ・ 水素、
- ・ ハロゲン、
- ・ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキル、
- ・ (C₁~C₆)アルキルオキシ、
- ・ シアノ、
- ・ 以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているアリール:

- ハロゲン、

○ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキル、

- ヒドロキシ、及び

- (C₁~C₆)アルキルオキシ、

・ シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルを一緒に形成するR_{1a}及びR_{1a'}、R_{1b}及びR_{1b'}、R_{1c}及びR_{1c'}、並びにR_{1d}及びR_{1d'};又は

- ・ 架橋カルボシクリルを一緒に形成するR_{1a}若しくはR_{1a'}及びR_{1d}若しくはR_{1d'};

ここで、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でなく;

≫ R₂は、-COOHを表し;

≫ R₃は、以下を表す:

- ・ 以下からなる群において選択される飽和又は不飽和の5~10員環であって:

- ジオキソールに任意選択により縮合されているアリール、
- ヘテロアリール、
- シクロアルキル、
- ヘテロシクロアルキル、及び
- 5~10員の架橋カルボシクリル又はヘテロシクリル、

以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5~10員環:

- ・ ハロゲン、

30

40

50

- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、又は(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂、

- (C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている、-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル、

- ヒドロキシ、-CO-R₄又は-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)、

- ハロゲン、好ましくはフッ素、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキルオキシ、-NR₅R₆(R₅及びR₆は独立して水素又は(C₁~C₆)アルキルである)、-NHCOR₇、-NHCO₂R₇、(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)及び複素環からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- -NHCOR₇又は-NHCO₂R₇(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、並びに

- (C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル]

並びにその立体異性体及び薬学的塩を有する。

【0014】

特別な実施形態において、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}は、水素、(C₁~C₆)アルキル、好ましくは、少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている(C₁~C₃)アルキル、又はハロゲン、好ましくはフッ素を独立して表し; R_{1a}若しくはR_{1a'}及びR_{1d}若しくはR_{1d'}は、架橋カルボシクリルと一緒に形成し;並びに/又はR_{1a}及びR_{1a'}、R_{1b}及びR_{1b'}、R_{1c}及びR_{1c'}、若しくはR_{1d}及びR_{1d'}は、シクロプロピルと一緒に形成する。

【0015】

好ましくは、R_{1a}=R_{1a'}、R_{1b}=R_{1b'}、R_{1c}=R_{1c'}、及びR_{1d}=R_{1d'}である。

【0016】

特別な一実施形態において、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される2つの基は、メチルを表し、他は水素である。

【0017】

第2の特別な実施形態において、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも3つの基、好ましくは4つの基はメチルを表し、他は水素である。

【0018】

第3の特別な実施形態において、R_{1b}及びR_{1b'}は、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルと一緒に形成し、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}は水素である。

【0019】

特に、R₃は、本明細書において定義されている通りの少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル又はピラゾリル、好ましくはフェニルを表す。

【0020】

ある実施形態において、R₃は、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているフェニルを表す:

- ハロゲン、好ましくはフッ素又は臭素;

- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは

10

20

30

40

50

少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキル、

- (C₁~C₆)アルキルオキシ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、ピペリジニル及びアゼチジニルからなる群において選択されるヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキル、好ましくはシクロブチル若しくはシクロヘキシルによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂ (前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄ (R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている)、

- -NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル、好ましくは-NH-テトラヒドロピラニル、-N(CH₃)-テトラヒドロピラニル、-NH-テトラヒドロフラニル、NH-ピペリジニル、-NH-アゼチジニル、-NH-オキセタニル、-NH-シクロヘキシル又は-N(CH₃)-シクロブチル(前記-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄ (R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている)、

- ハロゲン、好ましくはフッ素、(C₁~C₆)アルキルオキシ、及び複素環、好ましくはテトラヒドロピラニル又はオキセタニルからなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、並びに

- ヘテロシクロアルキル、好ましくはモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びアゼチジニル、又はスピロヘテロシクロアルキル、好ましくはオキセタニルとスピロ接続されているピペリジニル(前記ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている)、並びに

- ヘテロシクロアルキルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ。

【0021】

更なる実施形態において、R₃は、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル又はピラジニル、好ましくはピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラゾリルを表す:

- 少なくとも1つのハロゲン、好ましくはフッ素によって、又はヘテロシクロアルキル、好ましくはテトラヒドロピラニルによって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキル、

- ハロゲンからなる群において選択される少なくとも1つの基、好ましくはフッ素によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル、好ましくはモルホリニル、及び

- ヘテロシクロアルキルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ。

【0022】

好ましい実施形態において、式(I)の化合物又は使用のための化合物は、Table A(表1)の化合物からなる群から選択される。

【0023】

本発明の別の目的は、医薬としての使用のための、上記で定義されている通りの式(I)の新たな化合物である。本発明の更なる目的は、上記で定義されている通りの新たな化合物及び許容される医薬賦形剤を含む医薬組成物である。別の更なる特別な実施形態において、本発明は、老化又は神経変性疾患若しくは障害の処置における使用のための本発明の新たな化合物に関する。

【0024】

特別な実施形態において、ウイルス感染症は、アルファウイルス科(Alphaviridae)、フラビウイルス科(Flaviviridae)、ヘパドナウイルス科(Hepadnaviridae)、ヘルペスウイルス科(Herpesviridae)、オルトミクソウイルス科(Orthomyxoviridae)、パポバウイルス

10

20

30

40

50

ス科(Papovaviridae)、パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)、ピコルナウイルス科(Picornaviridae)、ポリオマウイルス科(Polyomaviridae)、レオウイルス科(Reoviridae)、レトロウイルス科(Retroviridae)、ラブドウイルス科(Rhabdoviridae)、及びトバモウイルス(Tobamoviruses)からなる群から選択されるウイルスによる感染症である。

【0025】

更に特別な実施形態において、細菌感染症は、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)、バークホルデリア・セパシア(*Burkholderia cepacia*)、シュードモナス・エルジノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・フルオレッセンス(*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・アシドボランス(*Pseudomonas acidovorans*)、シュードモナス・アルカリゲネス(*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ(*Pseudomonas putida*)、ステノトロホモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*)、エロモナス・ハイドロフィラ(*Aeromonas hydrophila*)、エシェリキア・コリ(*Escherichia coli*)、シトロバクター・フロインディイ(*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィムリウム(*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・ティフィ(*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ(*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティディス(*Salmonella enteritidis*)、シゲラ・ディセンテリエ(*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレキシネリ(*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソネイ(*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ(*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス(*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ(*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセセンス(*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス(*Francisella tularensis*)、モルガネラ・モルガニイ(*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス(*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス(*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンシス(*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ(*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアーティイ(*Providencia stuartii*)、アシネトバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・カルコアセティカス(*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリティカス(*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ(*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペストリス(*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクローシス(*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア(*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パラパータシス(*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザ(*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリティカス(*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリティカス(*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレイ(*Haemophilus ducreyi*)、パストツレラ・マルトシダ(*Pasteurella multocida*)、パストツレラ・ヘモリチカ(*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス(*Branhamella catarrhalis*)、カンピロバクター・フィタス(*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ(*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)、ビブリオ・コレラエ(*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリティカス(*Vibrio parahaemolyticus*)、リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノレア(*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニングティディス(*Neisseria meningitidis*)、キングセラ・デニトリフィカンズ(*Kingella denitrificans*)、キングセラ・インドロゲネス(*Kingella indologenes*)、キングセラ・キング(*Kingella kingae*)、キングセラ・オラリス(*Kingella oralis*)、レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、モラクセラ・ボビス(*Moraxella bovis*)、モラクセラ・カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*)、モラクセラ・ラクナータ(*Moraxella lacunata*)、ガードネセラ・バギナリス(*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス(*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバルス(*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)

10

20

30

40

50

aiotaomicron)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシイ(*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スplanchnicus)、クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)、クロストリジウム・テタニ(*Clostridium tetani*)、マイコバクテリウム種(*Mycobacterium species*)、コリネバクテリウム・ウルセランス(*Corynebacterium ulcerans*)、ストレプトコッカス・アガラクチア(*Streptococcus agalactiae*)、ガードネラ・バグニティス(*Gardnerella vaginitis*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)、フゾバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、ポルフィロモナス・ジンジバリス(*Porphyromonas gingivalis*)、ビブリオ・バルニフィカス(*Vibrio vulnificus*)、クロストリジウム・ボツリヌム(*Clostridium botulinum*)、コリネバクテリウム・ジフテリアエ(*Corynebacterium diphtheriae*)、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス(*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サプロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インターメディウス(*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ヒカス(*Staphylococcus hyicus*)、スタフィロコッカス・ヘモリティカス(*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス(*Staphylococcus hominis*)及びスタフィロコッカス・サッカロリティカス(*Staphylococcus saccharolyticus*)からなる群から選択される細菌による感染症である。

10

20

【0026】

更に特別な実施形態において、がんは、乳がん、肺がん、特にNSCLC、黒色腫、結腸直腸がん、星状細胞腫がん、肝臓がん、白血病、特に急性骨髄性白血病、胃がん、頭頸部がん、子宮頸がん、膵臓がん及び卵巣がんからなる群から選択される。

【0027】

更に特別な実施形態において、代謝性疾患は、真性糖尿病、特にNEETタンパク質からの真性糖尿病、インスリン耐性、インスリン欠損症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、グルコース不耐性、肥満症、リポジストロフィー、冠動脈性心疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、低血糖症、高血糖症、ベータ細胞機能障害又は高インスリン血症、ウォルフラム症候群、特にNEETタンパク質からのウォルフラム症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ビルビン酸脱水素酵素欠損症、オルブライト遺伝性骨ジストロフィー、シスチン症、フルクトース不耐性、ウォーカー・ワールブルク症候群、低βリポ蛋白血症、アルストレーム症候群、及び硬変からなる群から選択される。

30

【0028】

更に特別な実施形態において、心血管疾患は、心筋損傷、虚血、虚血再灌流損傷及び高血圧症からなる群において選択される。

【0029】

追加の特別な実施形態において、炎症性疾患又は障害は、クローン病、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、全身性エリテマトーデス、嚢胞性線維症、乾癬、感染性関節炎及び多発性硬化症からなる群から選択される。

40

【0030】

更に特別な実施形態において、鉄蓄積障害又は疾患は、フェロポルチン欠損症、HFE突然変異による遺伝性ヘモクロマトーシス及びトランスフェリン受容体2突然変異による遺伝性ヘモクロマトーシスを含めた遺伝性ヘモクロマトーシス、ヘプシジン突然変異による若年性ヘモクロマトーシス及びヘモジュベリン突然変異による若年性ヘモクロマトーシスを含めた若年性ヘモクロマトーシス、アフリカ鉄過剰症、無トランスフェリン血症に続発する鉄過剰症及び無セルロプラスミン血症、サラセミアに続発する鉄過剰症を含めた鉄過剰症、骨髄異形成症候群、先天性赤血球異形成貧血、鎌状赤血球症及び他のヘモグロビン異常症、赤血球酵素欠損症、並びに複数の輸血からなる群から選択される。

50

【発明を実施するための形態】

【0031】

定義

本発明によると、下記の用語は、以下の意味を有する：

例えば $C_1 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ 又は $C_2 \sim C_6$ 等の接頭辞を有する、本明細書において記述されている用語は、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ 又は $C_2 \sim C_5$ 等、より低い数の炭素原子を用いて使用することもできる。例えば、 $C_1 \sim C_3$ という用語が使用されるならば、それは、対応する炭化水素鎖が、1個から3個の炭素原子、殊に1個、2個又は3個の炭素原子を含むことができることを意味する。例えば、 $C_1 \sim C_6$ という用語が使用されるならば、それは、対応する炭化水素鎖が、1個から6個の炭素原子、殊に1個、2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を含むことができることを意味する。例えば、 $C_2 \sim C_6$ という用語が使用されるならば、それは、対応する炭化水素鎖が、2個から6個の炭素原子、殊に2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を含むことができることを意味する。

10

【0032】

「アルキル」という用語は、飽和、直鎖状又は分岐鎖状の脂肪族基を指す。「($C_1 \sim C_3$)アルキル」という用語は、より具体的に、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルを意味する。「($C_1 \sim C_6$)アルキル」という用語は、より具体的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシルを意味する。好ましい実施形態において、「アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はtert-ブチル、より好ましくはメチルである。

20

【0033】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む不飽和、直鎖状又は分岐鎖状の脂肪族基を指す。「($C_2 \sim C_6$)アルケニル」という用語は、より具体的に、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、又はヘキセニルを意味する。

【0034】

「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」という用語は、-O-(エーテル)結合によって分子に結合されている、上記に定義されている通りのアルキル基に対応する。 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、及びイソプロピルオキシが挙げられる。 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ及びヘキシルオキシが挙げられる。好ましい実施形態において、「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、メトキシである。

30

【0035】

「シクロアルキル」という用語は、3個から20個の間の炭素原子を含む、飽和又は不飽和の単環式、二環式又は三環式のアルキル基に対応する。それは、縮合、架橋又はスピロ接続されたシクロアルキル基も含む。「シクロアルキル」という用語は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む。「シクロアルキル」という用語は、ビスシクロ[2,2,1]ヘプタニル、ビスシクロ[2,2,2]オクタニル、又はアダマンチル、好ましくはビスシクロ[2,2,2]オクタニル等、5～10員の架橋カルボシクリルを指すこともできる。好ましい実施形態において、「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

40

【0036】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子等、少なくとも1個のヘテロ原子を更に含む、上記に定義されている通りの飽和又は不飽和のシクロアルキル基に対応する。それは、縮合、架橋又はスピロ接続されたヘテロシクロアルキル基も含む。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、以下に限定されないが、3-ジオキサラン、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、アゼチジニル、オキセタニル、ピラゾリニル、ピラニル、チオモルホリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1,4-ジオキサニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、モル

50

ホリニル、1,4-ジチアニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチオフェニルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、7-オキサビシクロ[2,2,1]ヘプタニル等、5～10員の架橋ヘテロシクロリルを指すこともできる。特別な実施形態において、それは、スピロ接続されたヘテロシクロアルキル基又はスピロヘテロシクロアルキル基、例えばアゼチジニル又はピペリジニルとスピロ接続されたオキセタニル等を指すこともできる。好ましい実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、アゼチジニル、オキセタニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びアゼチジニル又はピペリジニルとスピロ接続されたオキセタニルである。

10

【0037】

「アリール」という用語は、6個から12個の炭素原子を有する単環式又は二環式の芳香族炭化水素に対応する。例えば、「アリール」という用語は、フェニル、ビフェニル又はナフチルを含む。好ましい実施形態において、アリールはフェニルである。

【0038】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、5個から14個の間の原子を含むとともに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子等少なくとも1個のヘテロ原子を含む、芳香族の単環式又は多環式基に対応する。こうした単環式及び多環式ヘテロアリール基の例は、以下であり得る：ピリジニル、チアゾリル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、トリアジニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサンチニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イサチニル、ジヒドロピリジニル、ピリミジニル、s-トリアジニル、オキサゾリル、又はチオフラニル。好ましい実施形態において、ヘテロアリール基は、ピリジニル、フラニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びイソオキサゾリルである。

20

30

【0039】

「縮合アリールヘテロシクロアルキル」及び「縮合アリールシクロアルキル」という用語は、上記に定義されている通りのアリールが、少なくとも2つの炭素によって、上記に定義されている通りのヘテロシクロアルキル又はシクロアルキルに結合されている二環式基に対応する。言い換えれば、該アリールは、ヘテロシクロアルキル又はシクロアルキルと炭素結合を共有している。縮合アリールヘテロシクロアルキルは、例えばベンゾジオキソール(ジオキソールに縮合されているフェニル)又はイソベンゾフランである。縮合アリールシクロアルキルは、例えばインダンである。

40

【0040】

「ハロゲン」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素又は臭素に対応する。

【0041】

「少なくとも・・・によって置換されている」という表現は、基が、列挙の1つ又はいくつかの基によって置換されていることを意味する。

【0042】

50

「立体異性体」は、同じ分子式及び配列の結合原子を有するが空間におけるそれらの原子の3D次元配向において異なる異性体化合物である。立体異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、シス-トランス及びE-Z異性体、配座異性体、並びにアノマーが挙げられる。本発明の好ましい実施形態において、立体異性体としては、ジアステレオ異性体及びエナンチオマーが挙げられる。エナンチオマー化合物は、技術者によって知られている任意の精製方法、例えばLC/MS及びキラルHPLC分析方法並びにキラルSFC精製方法を使用してラセミ体化合物から調製することができる。

【0043】

「薬学的塩」は、無機酸塩並びに有機酸塩を含む。適当な無機酸の代表例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸等が挙げられる。適当な有機酸の代表例としては、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。薬学的に無機又は有機の酸付加塩の更なる例としては、J. Pharm. Sci. 1977、66、2に、並びにHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、P. Heinrich Stahl及びCamille G. Wermut編 2002に列挙されている薬学的塩が挙げられる。好ましい実施形態において、塩は、マレイン酸塩、クロルハイドレート、ブロムハイドレート及びメタンスルホン酸塩からなる群から選択される。「薬学的塩」は、無機並びに有機の塩基塩も含む。適当な無機塩基の代表例としては、ナトリウム塩若しくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩若しくはマグネシウム塩、又はアンモニウム塩が挙げられる。有機塩基との適当な塩の代表例としては、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩が挙げられる。好ましい実施形態において、塩は、ナトリウム塩及びカリウム塩からなる群から選択される。

【0044】

本明細書で使用される場合、「処置」、「処置する」又は「処置すること」という用語は、疾患、特に感染症、好ましくはウイルス感染症の治療、防止、予防及び遅延等、患者の健康に関する状態を軽快させることを意図する任意の行為を指す。ある特定の実施形態において、こうした用語は、疾患又はそれに関連する症状の軽快又は根絶を指す。他の実施形態において、この用語は、こうした疾患を有する対象への1種又は複数の治療剤の投与に起因する疾患の伝播又は悪化を最小化することを指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」又は「患者」という用語は、相互交換可能であり、動物を、好ましくは哺乳動物を、いっそう好ましくは成人、小児、新生児及び出生前段階のヒトを含めたヒトを指す。しかしながら、「対象」という用語は、非ヒト動物、特に哺乳動物、例えばとりわけイヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、ヒツジ及び非ヒト霊長類を指すこともできる。

【0046】

「定量」、「量」及び「用量」という用語は、本明細書において相互交換可能に使用され、分子の絶対定量化を指すことができる。

【0047】

本明細書で使用される場合、「有効成分」、「活性成分」及び「医薬活性成分」という用語は同等であり、治療効果を有する医薬組成物の成分を指す。

【0048】

本明細書で使用される場合、「治療効果」という用語は、疾患若しくは障害の出現若しくは発症を防止する若しくは遅延させる又は疾患若しくは障害を治癒する若しくはその効果を減弱させることができる活性成分、又は本発明による医薬組成物によって誘発される効果を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、疾患、特に感染性疾患の有害作用を防止、除去又は低減する活性成分又は医薬組成物の定量を指す。投与されるべき定量

10

20

30

40

50

が、処置されるべき対象、疾患の性質等に従って、当業者によって適応され得ることは明白である。特に、投与の用量及びレジメンは、処置されるべき疾患の性質、段階及び重症度、並びに処置されるべき対象の体重、年齢及び全般的健康、並びに医師の判断の関数であり得る。

【0050】

本明細書で使用される場合、「賦形剤又は薬学的に許容される担体」という用語は、医薬組成物中に存在する活性成分を除く任意の成分を指す。その添加は、最終生成物に対して特別な稠度又は他の物理的若しくは味覚の特性を与えることを狙ったものであり得る。賦形剤又は薬学的に許容される担体は、活性成分との任意の相互作用、特に化学的相互作用を欠いていなければならない。

【0051】

「モジュレーター」という用語は、本明細書で使用される場合、反応をモジュレートする又は望まれない変化を防止するために、別の分子、化学物質又は物質を標的化する、それに添加される、それに適用される又はそれに対して活性である分子、化学物質又は物質を指す。本明細書で使用される場合、「モジュレーター」という用語は、NEETタンパク質によるFe-Sクラスター結合に対する効果を有する任意の分子又は化合物を指す。「モジュレーター」は、本明細書で使用される場合、安定剤又は不安定剤のいずれかであり得る。「安定剤」という用語は、本明細書で使用される場合、NEETタンパク質に結合するFe-Sクラスターを安定化することができる任意の化合物、化学物質、又は物質を指す。特に、安定剤は、鉄(Fe)の解離速度を低減する、又は結合しているFe-Sの放出を遅くする。好ましい実施形態において、本明細書において開示されている通りの本発明の化合物は、それが、50%のFe-Sクラスター結合損失に達するのに必要とされる時間を25%超えて増加させることができる場合に「安定剤」であり得る。「不安定剤」という用語は、本明細書で使用される場合、NEETタンパク質に結合するFe-Sクラスターを不安定化することができる任意の化合物、化学物質、又は物質を指す。特に、不安定剤は、鉄(Fe)の解離速度を増強する。好ましい実施形態において、本明細書において開示されている通りの本発明の化合物は、それが、50%のFe-Sクラスター結合損失に達するのに必要とされる時間を25%超えて減少させることができる場合、「不安定剤」であり得る。モジュレーターの効果は、実施例B3に詳述されているプロトコールによって決定することができる。

【0052】

化合物

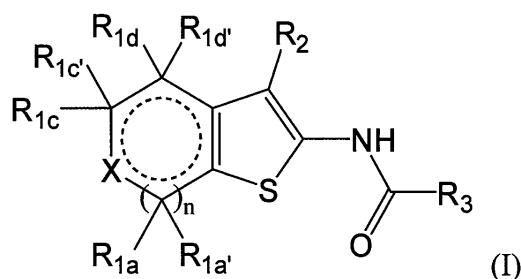
本発明は、治療的関心対象の新たな化合物を提供する。

【0053】

本発明によると、化合物は、以下の式(I):

【0054】

【化3】



【0055】

[式中:

≫ Xは、以下を表し:

- ・ $-CR_{1b}R_{1b'}$ 単位、

≫ nは、0、1又は2であり;

≫ R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は、以下を独立して表す:

- ・ 水素、

- ・ ハロゲン、

・ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、

- ・ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、

- ・ シアノ、

・ 以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているアリール:

- ハロゲン、

○ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、

- ヒドロキシ、及び

- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ;又は

・ シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルと一緒に形成する R_{1a} 及び $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ 、並びに R_{1d} 及び $R_{1d'}$;又は

- ・ 架橋カルボシクリルと一緒に形成する R_{1a} 若しくは $R_{1a'}$ 及び R_{1d} 若しくは $R_{1d'}$;

ここで、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でなく;

≫ R_2 は、 $-COOH$ を表し;

≫ R_3 は、以下を表す:

- ・ 以下からなる群において選択される飽和又は不飽和の5~10員環であって:

- ジオキソールに任意選択により縮合されているアリール、

- ヘテロアリール、

- シクロアルキル、

- ヘテロシクロアルキル、及び

- 5~10員の架橋カルボシクリル又はヘテロシクリル、

以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5~10員環:

- ハロゲン、

- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシによって任意選択により置換されている、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル又は $-N-((C_1 \sim C_6)$ アルキル)₂、

- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ又は $-CO-R_4$ (R_4 は水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)によって任意選択により置換されている、 $-NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NH$ -シクロアルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル)-シクロアルキル、

- ヒドロキシ、 $-CO-R_4$ 又は $-CO_2R_4$ (R_4 は水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、

- ハロゲン、好ましくはフッ素、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $-NR_5R_6$ (R_5 及び R_6 は独立して水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、 $-NHCOR_7$ 、 $a-NHCO_2R_7$ 、(R_7 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、 $-CO_2R_4$ (R_4 は水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)及び複素環からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、

- $-NHCOR_7$ 又は $-NHCO_2R_7$ (R_7 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)、並びに

- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキ

10

20

30

40

50

シによって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル]

並びにその立体異性体及び薬学的塩を有し;

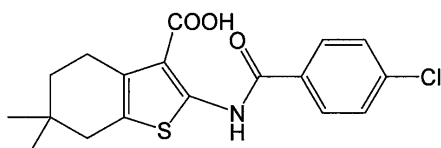
ただし、式(I)の化合物は、2-[(4-クロロベンゾイルアミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸でないことを条件とする。

【0056】

化合物-[(4-クロロベンゾイルアミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸は、以下の式を有する:

【0057】

【化4】

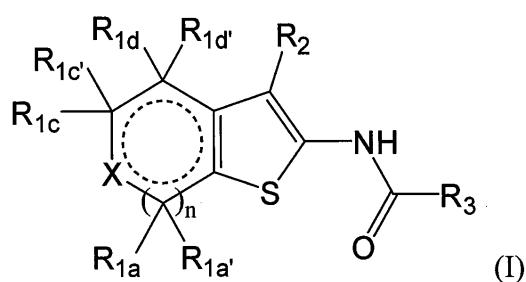


【0058】

実施例によって例示されている通り、本発明者らは、式(I)の化合物について抗ウイルス効果を実証した。したがって、該化合物は、抗ウイルス薬として、即ち、ウイルス感染症を処置するのに有用であり得る。該化合物は、細菌感染症、がん、代謝性疾患、心血管疾患、鉄蓄積障害又は炎症性障害を処置するのににも有用であり得る。したがって、本発明は、本発明による使用のための化合物に関し、前記化合物は、式(I):

【0059】

【化5】



【0060】

[式中:

≫ Xは、以下を表し:

・ $-CR_{1b}R_{1b'}$ 単位、

≫ nは、0、1又は2であり;

≫ R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は、以下を独立して表し:

・ 水素、

・ ハロゲン、

・ 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、($C_1 \sim C_6$)アルキル、

・ ($C_1 \sim C_6$)アルキルオキシ、

・ シアノ、
 ・ 以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているアリール、

- ハロゲン、
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、
- ヒドロキシ、
- (C₁~C₆)アルキルオキシ、
- ・ シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルと一緒に形成するR_{1a}及びR_{1a'}、R_{1b}及びR_{1b'}、R_{1c}及びR_{1c'}、並びにR_{1d}及びR_{1d'}；又は

・ 架橋カルボシクリルと一緒に形成するR_{1a}若しくはR_{1a'}及びR_{1d}若しくはR_{1d'}；
 ここで、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でなく；

≫ R₂は、-COOHを表し；

≫ R₃は、以下を表す：

・ 以下からなる群において選択される飽和又は不飽和の5~10員環であって：

- ジオキソールに任意選択により縮合されているアリール、
- ヘテロアリール、
- シクロアルキル、
- ヘテロシクロアルキル、及び
- 5~10員の架橋カルボシクリル又はヘテロシクリル、

以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5~10員環：

- ハロゲン、
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、又は(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂、

- (C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている、-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル、

- ヒドロキシ、-CO-R₄又は-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)、
- ハロゲン、好ましくはフッ素、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキルオキシ、-NR₅R₆(R₅及びR₆は独立して水素又は(C₁~C₆)アルキルである)、-NHCOR₇、-NHCO₂R₇、(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)及び複素環からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- -NHCOR₇又は-NHCO₂R₇(R₇は(C₁~C₆)アルキルである)、並びに
- (C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル]

並びにその立体異性体及び薬学的塩を有する。

【0061】

本発明によると、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でない。これは、全てのR_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}が水素である又はR_{1a}、R_{1a'}、R_{1b}、R_{1b'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}及びR_{1d'}のただ1つが本明細書において定義されている通りであり、他が水素である式(I)の化合物を除

10

20

30

40

50

外する。したがって、特別な態様において、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 、 $R_{1d'}$ の中で選択される少なくとも2つ、3つ又は4つの基は、水素でない。

【0062】

好ましくは、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は、水素、又は少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、好ましくは($C_1 \sim C_3$)アルキル、いっそうより特にメチル(例えば、トリフルオロメチル)を独立して表す。

【0063】

より好ましくは、式(I)の化合物は、 $R_{1a}=R_{1a'}$ 、 $R_{1b}=R_{1b'}$ 、 $R_{1c}=R_{1c'}$ 、及び $R_{1d}=R_{1d'}$ を有する。

【0064】

特別な実施形態において、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される2つの基は、水素、又は少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、好ましくは($C_1 \sim C_3$)アルキル、いっそうより特にメチルを独立して表す。好ましくは、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される2つの基はメチルを表し、他は水素である。好ましい実施形態において、 n が1又は2である場合、好ましくは n が1である場合、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ はメチルを表し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素を表す。更に好ましい実施形態において、 n が1又は2である場合、好ましくは n が1である場合、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ はメチルを表し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素を表す。更に好ましい実施形態において、 n が1又は2である場合、好ましくは n が1である場合、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ はメチルを表し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ は水素を表す。更に好ましい実施形態において、 n が0である場合、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ はメチルを表し、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ は水素を表す。

【0065】

更に特別な実施形態において、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される少なくとも3つの基、好ましくは3つ又は4つの基は、水素、又は少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、好ましくは($C_1 \sim C_3$)アルキルを独立して表す。

【0066】

好ましい実施形態において、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される3つの基は、水素、又は少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、好ましくは($C_1 \sim C_3$)アルキルを独立して表す。好ましくは R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される3つの基はメチルを表し、他は水素である。好ましい実施形態において、 n が1又は2である場合、好ましくは n が1である場合、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ はメチルを表し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ は水素を表し、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の一方はメチルを表し、他方は水素を表す。好ましい実施形態において、 n が0である場合、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ はメチルを表し、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ は水素を表し、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の一方はメチルを表し、他方は水素を表す。

【0067】

更に好ましい実施形態において、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される4つの基は、水素、又は少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、好ましくは($C_1 \sim C_3$)アルキルを独立して表す。好ましくは R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される4つの基はメチルを表し、他は水素である。好ましい実施形態において、 n が1又は2である場合、好ましくは n が1である場合、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ はメチルを表し、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素を表す。

【0068】

更に特別な実施形態において、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ はシクロプロピルを一緒に形成し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素である。好ましい実施形態において、 n が1である場合、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ はシクロプロピルを一緒に形成し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素である。

【0069】

更に特別な実施形態において、 n が1である場合、 R_{1a} 又は $R_{1a'}$ 及び R_{1d} 又は $R_{1d'}$ は架橋カルボシクリルを一緒に形成し、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 及び $R_{1c'}$ は、好ましくは水素である。本発明の更に特別な実施形態において、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素、又は任意選択により置換されているアリールを独立して表し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1b} 、 $R_{1b'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ の中で選択される少なくとも2つの基は、水素でない。アリール、好ましくはフェニルは、ハロゲン、少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ、及び($C_1 \sim C_6$)アルキルオキシからなる群において選択される少なくとも1つの基によって置換され得る。好ましい実施形態において、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ の一方はフェニルであり、他方はシアノであり、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素である。更に好ましい実施形態において、 R_{1b} 及び $R_{1b'}$ はフッ素を表し、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 及び $R_{1d'}$ は水素である。

【0070】

本発明によると、 R_2 は $-COOH$ を表す。

【0071】

R_2 が、以下を表し：

- ・ $-CO_2R_4$ (R_4 は($C_1 \sim C_6$)アルキルである)；又は

- ・ アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群において選択される飽和又は不飽和の5～10員環であって、ヒドロキシ、ハロゲン、又は少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキルによって任意選択により置換されている5～10員環、

n 、 R_{1a} 、 $R_{1a'}$ 、 R_{1c} 、 $R_{1c'}$ 、 R_{1d} 、 $R_{1d'}$ 及び R_3 が、本明細書において定義されているものである、

任意の特別な実施形態における上に記載されている通りの式(I)の化合物も本明細書に記載されている。

【0072】

一実施形態において、5～10員環は、カルボキシル基の(バイオ)アイソスターであるように選択される。

【0073】

好ましい実施形態において、 R_2 は、ヘテロアリール、好ましくはテトラゾリル、ヒドロキシによって任意選択により置換されているアリール、好ましくはヒドロキシによって置換されているフェニル、又は $-CO_2R_4$ (R_4 は水素又は($C_1 \sim C_6$)アルキル、好ましくはエチルである)を表す。より好ましい実施形態において、 R_2 は、 $-CO_2R_4$ (R_4 は水素である)、即ち $-COOH$ を表す。

【0074】

本発明によると、式(I)の化合物及び使用のための化合物は、以下を表す R_3 を有し：

- ・ 以下からなる群において選択される飽和又は不飽和の5～10員環：

- ジオキソールに任意選択により縮合されているアリール、
- ヘテロアリール、
- シクロアルキル、
- ヘテロシクロアルキル、及び
- 5～10員の架橋カルボシクリル又はヘテロシクリル、

以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている5～10員環:

- ハロゲン、
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキル、又は(C₁～C₆)アルキルオキシ、
- ヘテロシクロアルキル又は(C₁～C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁～C₆)アルキル又は-N-((C₁～C₆)アルキル)₂、
- (C₁～C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁～C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている、-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁～C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁～C₆)アルキル)-シクロアルキル、
- ヒドロキシ、-CO-R₄又は-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁～C₆)アルキルである)、
- ハロゲン、好ましくはフッ素、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキルオキシ、-NR₅R₆(R₅及びR₆は独立して水素又は(C₁～C₆)アルキルである)、-NHCOR₇、-NHCO₂R₇、(R₇は(C₁～C₆)アルキルである)、-CO₂R₄(R₄は水素又は(C₁～C₆)アルキルである)及び複素環からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁～C₆)アルキルオキシ、
- -NHCOR₇又は-NHCO₂R₇(R₇は(C₁～C₆)アルキルである)、並びに
- (C₁～C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁～C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルによって任意選択により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はスピロヘテロシクロアルキル、

n、R_{1a}、R_{1a'}、R_{1c}、R_{1c'}、R_{1d}、R_{1d'}及びR₂は、本明細書において定義されている通りである。

【0075】

特別な実施形態において、R₃は、上記に定義されている通りの少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル又はピラゾリル、好ましくはフェニルを表す。

【0076】

好ましい実施形態において、R₃は、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されているフェニルを表す:

- ハロゲン、好ましくはフッ素又は臭素;
- 少なくとも1つのハロゲンによって任意選択により置換されている、好ましくは少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されている、(C₁～C₆)アルキル、
- (C₁～C₆)アルキルオキシ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、ピペリジニル及びアゼチジニルからなる群において選択されるヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキル、好ましくはシクロブチル若しくはシクロヘキシルによって任意選択により置換されている、-NH-(C₁～C₆)アルキル、-N-((C₁～C₆)アルキル)₂ (前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、(C₁～C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁～C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている)、
- -NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁～C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁～C₆)アルキル)-シクロアルキル、好ましくは-NH-テトラヒドロピラニル、-N(CH₃)-テトラヒドロピラニル、-NH-テトラヒドロフラニル、NH-ピペリジニル、-NH-アゼチジニル、-NH-オキセタニル、-NH-シクロヘキシル若しくは-N(CH₃)-シクロブチル(前記-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁～C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル又は-N((C₁～C₆)アルキル)-シクロアルキルは、(C₁～C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁～C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている)、
- ハロゲン、好ましくはフッ素、(C₁～C₆)アルキルオキシ、及び複素環、好ましくは

はテトラヒドロピラニル又はオキセテニルからなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、(C₁~C₆)アルキルオキシ、

- ヘテロシクロアルキル、好ましくはモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びアゼチジニル、又はスピロヘテロシクロアルキル、好ましくはオキセタニルとスピロ接続されたピペリジニル(前記ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキルは、(C₁~C₆)アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルによって任意選択により置換されている)、並びに

- ヘテロシクロアルキルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ。

【0077】

好ましい実施形態において、R₃は、フェニル、即ち非置換フェニルである。

【0078】

更に好ましい実施形態において、R₃は、ハロゲン、好ましくは塩素、フッ素又は臭素、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ(-O-(CH₂)₂-OCH₃)によって又はヒドロキシ(-O-(CH₂)₂-OH)によって置換されているエトキシ、及び-NHCOR₇(R₇はメチルである)からなる群において選択される少なくとも1つの基によって置換されているフェニルである。

【0079】

更に好ましい実施形態において、R₃は、複素環、好ましくはアゼチジニル、オキセタニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル若しくはアゼチジニル、又はオキセタニルとスピロ接続されているピペリジニルによって置換されているフェニルであり、前記複素環は、メトキシ、ハロゲン、好ましくはフッ素によって任意選択により置換されているメトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、メチルによって任意選択により置換されている。

【0080】

更に好ましい実施形態において、R₃は、ヘテロシクロアルキル又は(C₁~C₆)アルキルオキシによって任意選択により置換されている-NH-(C₁~C₆)アルキル又は-N-((C₁~C₆)アルキル)₂、好ましくは-NH-CH₂-アゼチジニル、-NH-CH₂-オキセタニル、-NH-(CH₂)₂-OCH₃、-NH-(CH₂)₃-OCH₃、-NH-CH₂-テトラヒドロピラニル、-N(CH₃)-CH₂-テトラヒドロピラニル及び-N(CH₃)-(CH₂)₂-OCH₃によって置換されているフェニルである。

【0081】

更に好ましい実施形態において、R₃は、(C₁~C₆)アルキルオキシ又は-CO-R₄(R₄は水素又は(C₁~C₆)アルキルである)によって任意選択により置換されている、-NH-ヘテロシクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)-シクロアルキル又は-N((C₁~C₆)アルキル)-ヘテロシクロアルキル、好ましくは-NH-テトラヒドロピラニル、-NH-テトラヒドロフラニル、-NH-オキセタニル、-CO-CH₃によって任意選択により置換されている-NH-ピペリジニル、-CO-CH₃によって任意選択により置換されている-NH-アゼチジニル、-CO-CH₃によって任意選択により置換されている-N(CH₃)-アゼチジニル、-N(CH₃)-テトラヒドロピラニル、及び-NH-シクロヘキシルによって置換されているフェニルである。

【0082】

更に好ましい実施形態において、R₃は、-NHCO₂R₇、(R₇はメチルである)、-NR₅R₆(R₅及びR₆は水素である)、-CO₂R₄(R₄はメチルである)及び複素環、好ましくはテトラヒドロピラニル又はオキセタニルからなる群において選択される基によって置換されている(C₁~C₆)アルキルオキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ又はペントキシによって置換されているフェニルである。

【0083】

更に好ましい実施形態において、R₃は、ヘテロシクロアルキルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシによって置換されているフェニルである。

【0084】

10

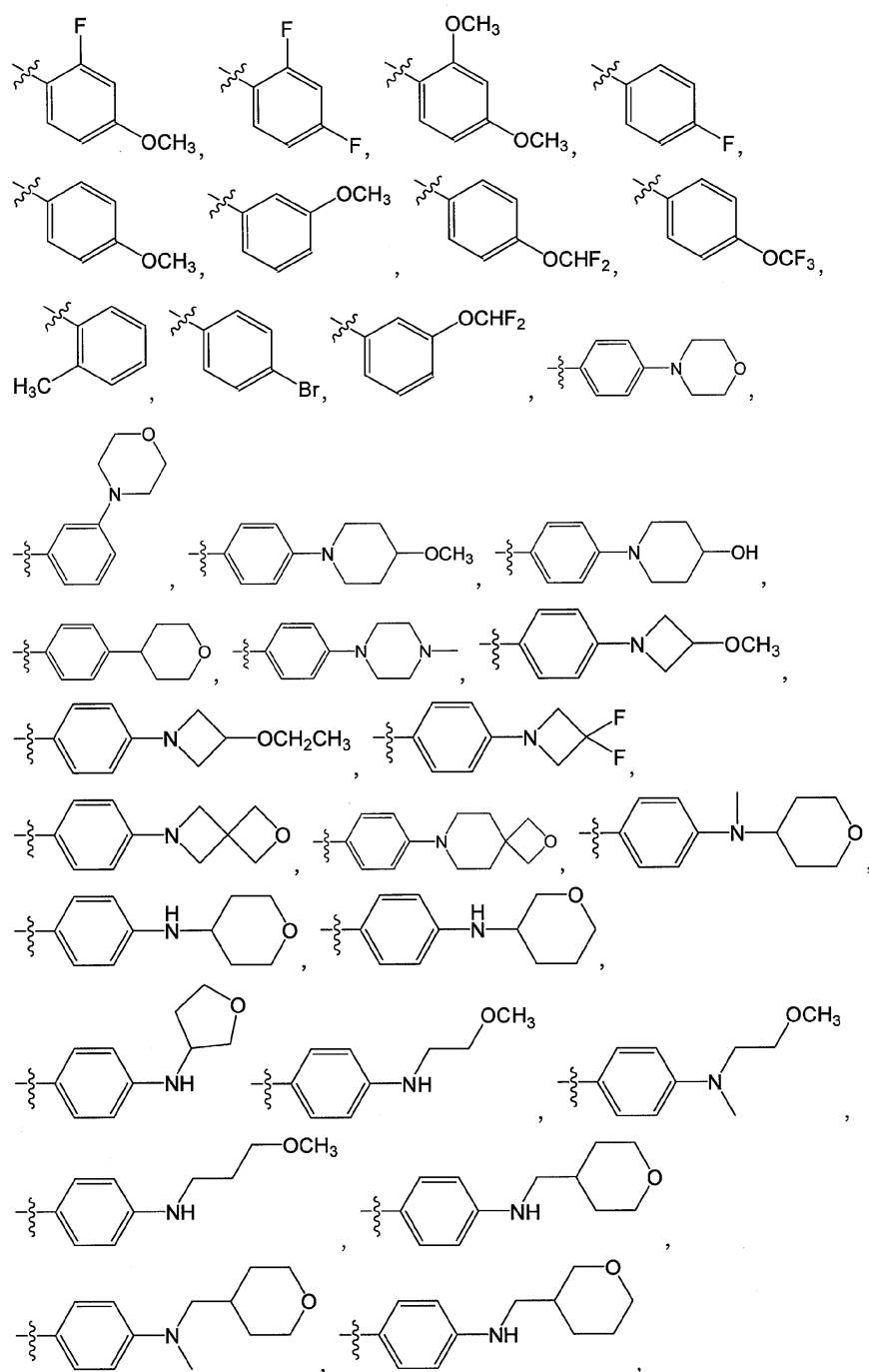
20

30

40

50

より好ましい実施形態において、 R_3 は、以下からなる群において選択される基である：
 【0085】
 【化6-1】



10

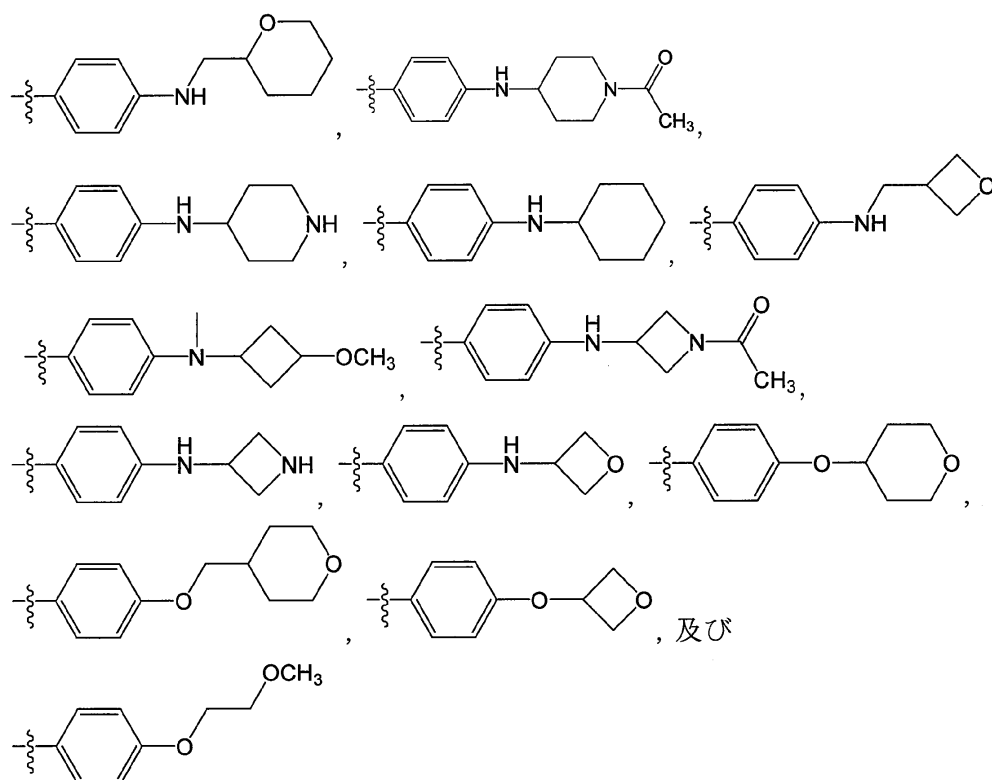
20

30

40

50

【化6-2】



10

20

【0086】

更に特別な実施形態において、 R_3 は、少なくとも1つのフッ素によって任意選択により置換されているジオキソール、好ましくはベンゾ[1,3]ジオキソールに縮合されているアールである。

【0087】

更に特別な実施形態において、 R_3 は、ヘテロアリール、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル又はピラジニル、好ましくはピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラゾリルであり、前記ヘテロアリールは、上記に定義されている通りの少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている。

【0088】

好ましい実施形態において、 R_3 は、以下からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル又はピラジニル、好ましくはピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラゾリルを表す：

- 少なくとも1つのハロゲン、好ましくはフッ素によって又はヘテロシクロアルキル、好ましくはテトラヒドロピラニルによって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- ハロゲン、好ましくはフッ素からなる群において選択される少なくとも1つの基によって任意選択により置換されている、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、
- ヘテロシクロアルキル、好ましくはモルホリニル、並びに
- ヘテロシクロアルキルオキシ、好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ。

【0089】

更に好ましい実施形態において、 R_3 は、非置換のピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラゾリルを表す。

【0090】

30

40

50

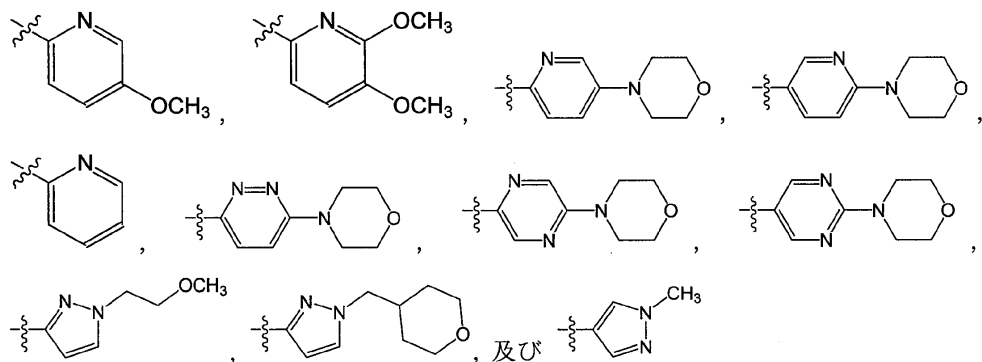
更に好ましい実施形態において、 R_3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、好ましくはメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、好ましくはメトキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシによって置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、好ましくは $-(CH_2)_2-OCH_3$ 、テトラヒドロピラニル及び $-CH_2-$ テトラヒドロピラニルからなる群において選択される少なくとも1つの基によって置換されている、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラゾリルを表す。

【0091】

より好ましい実施形態において、 R_3 は、以下からなる群において選択される基である：

【0092】

【化7】



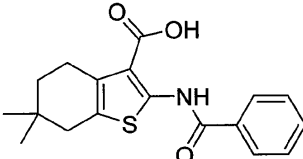
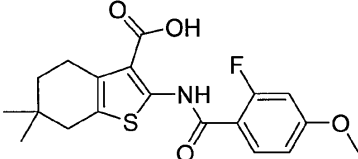
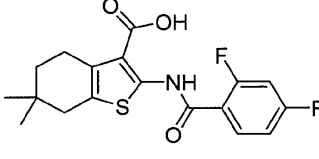
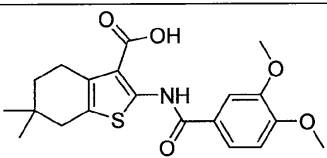
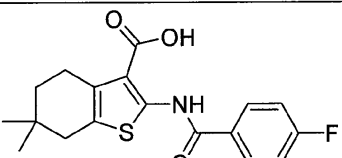
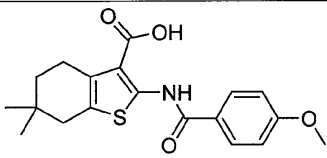
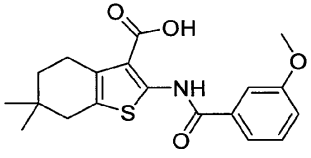
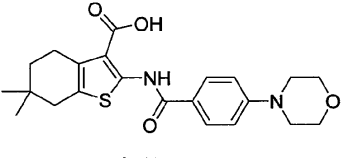
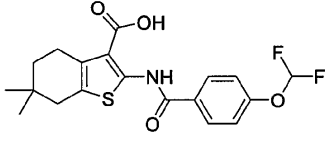
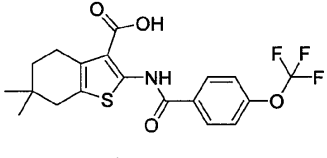
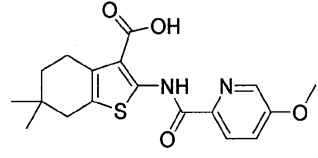
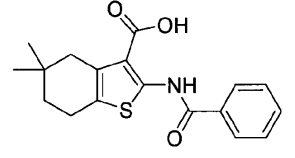
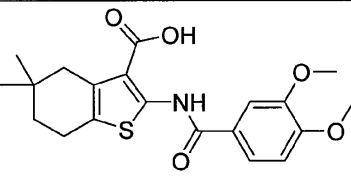
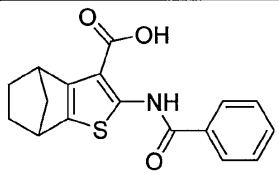
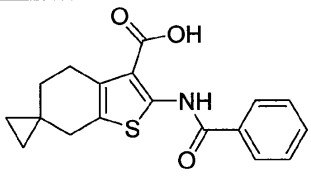
【0093】

より好ましい実施形態において、本発明による式(I)の化合物及び使用のための化合物は、下記のTable A(表1)の化合物からなる群において選択される：

【0094】

【表 1 A】

Table A:

 化合物番号 15	 化合物番号 16	 化合物番号 17
 化合物番号 18	 化合物番号 19	 化合物番号 20
 化合物番号 21	 化合物番号 22	 化合物番号 23
 化合物番号 24	 化合物番号 25	 化合物番号 26
 化合物番号 27	 化合物番号 28	 化合物番号 29

【 0 0 9 5 】

10

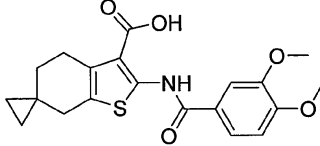
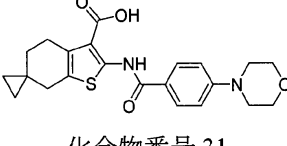
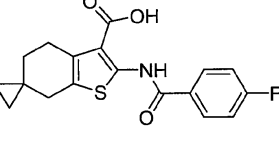
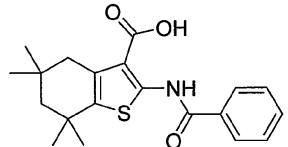
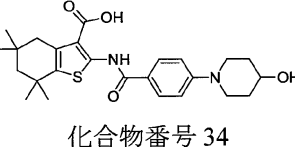
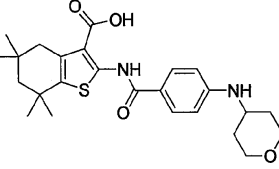
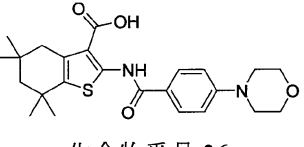
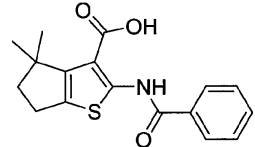
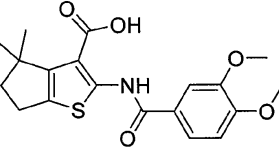
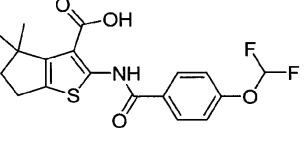
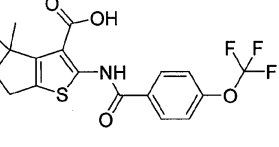
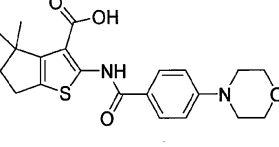
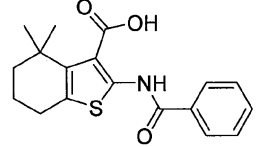
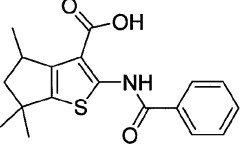
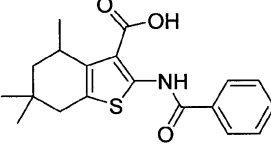
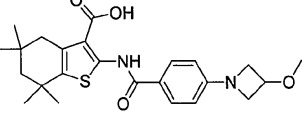
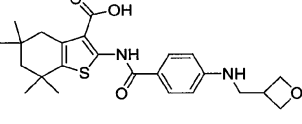
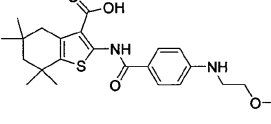
20

30

40

50

【表 1 B】

 化合物番号 30	 化合物番号 31	 化合物番号 32
 化合物番号 33	 化合物番号 34	 化合物番号 35
 化合物番号 36	 化合物番号 37	 化合物番号 38
 化合物番号 39	 化合物番号 40	 化合物番号 41
 化合物番号 42	 化合物番号 43	 化合物番号 44
 化合物番号 58	 化合物番号 59	 化合物番号 60

【 0 0 9 6 】

10

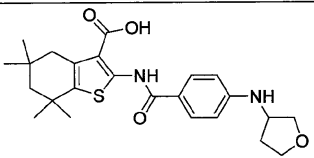
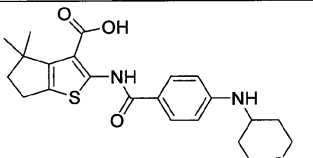
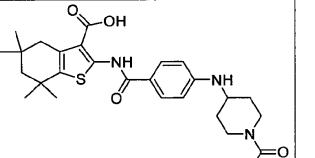
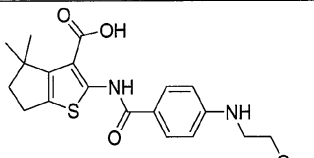
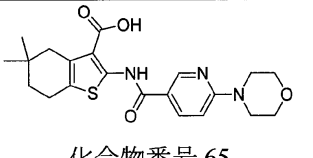
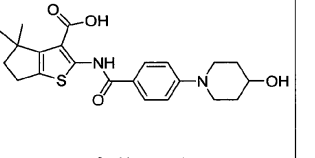
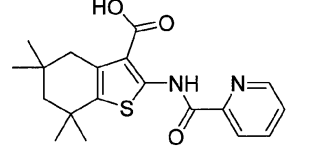
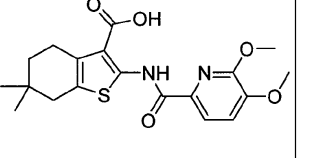
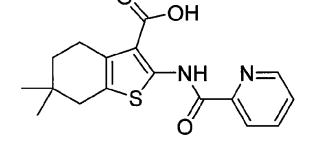
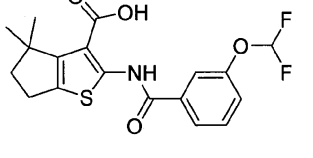
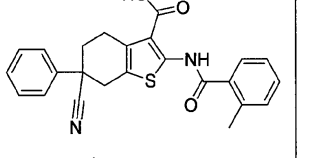
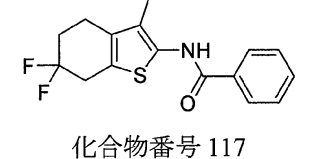
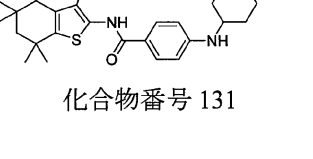
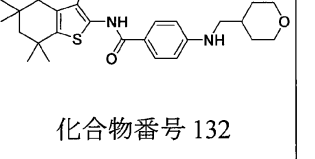
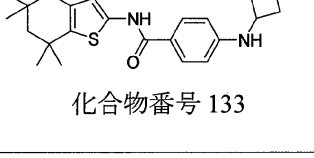
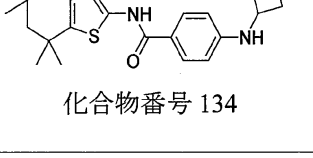
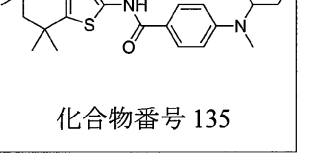
20

30

40

50

【表 1 C】

 化合物番号 61	 化合物番号 62	 化合物番号 63
 化合物番号 64	 化合物番号 65	 化合物番号 78
 化合物番号 80	 化合物番号 90	 化合物番号 94
 化合物番号 96	 化合物番号 98	 化合物番号 105
 化合物番号 117	 化合物番号 131	 化合物番号 132
 化合物番号 133	 化合物番号 134	 化合物番号 135

【 0 0 9 7 】

10

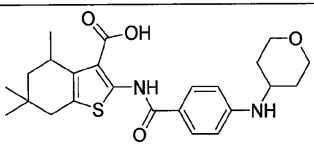
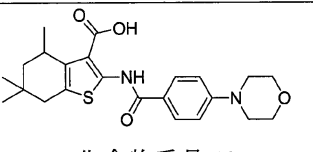
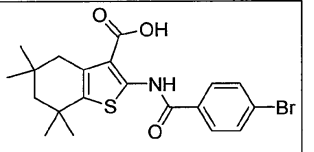
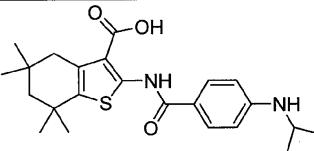
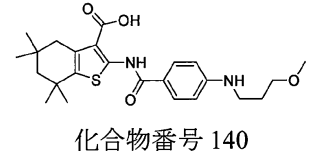
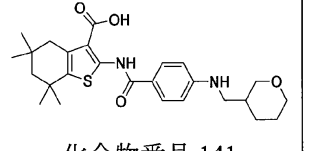
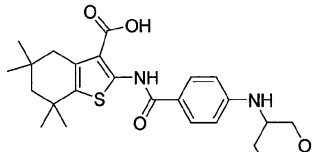
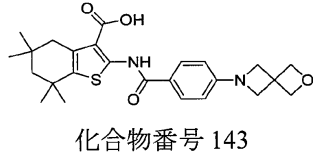
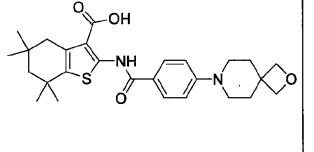
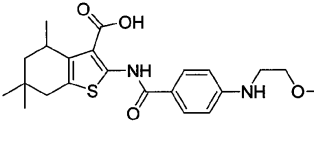
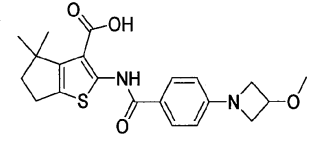
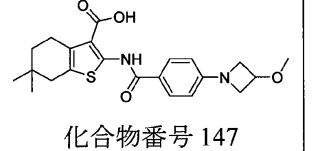
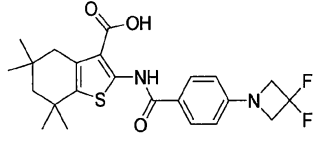
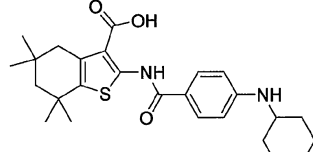
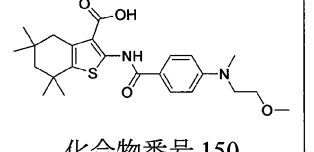
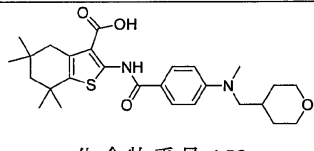
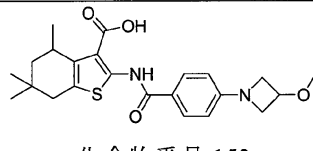
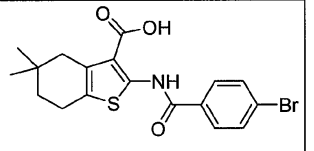
20

30

40

50

【表 1 D】

 化合物番号 136	 化合物番号 137	 化合物番号 138
 化合物番号 139	 化合物番号 140	 化合物番号 141
 化合物番号 142	 化合物番号 143	 化合物番号 144
 化合物番号 145	 化合物番号 146	 化合物番号 147
 化合物番号 148	 化合物番号 149	 化合物番号 150
 化合物番号 152	 化合物番号 153	 化合物番号 154

【 0 0 9 8 】

10

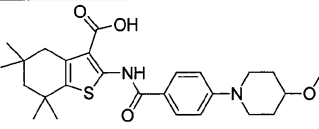
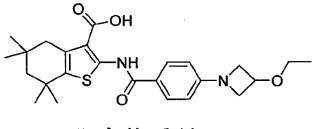
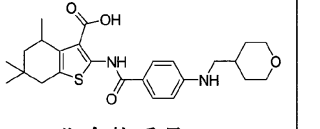
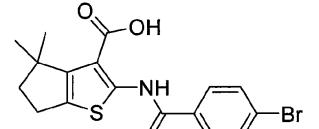
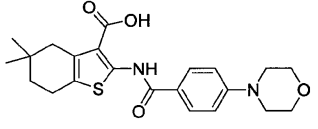
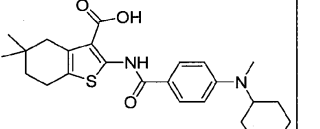
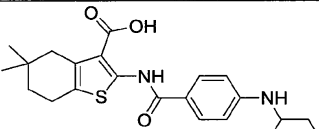
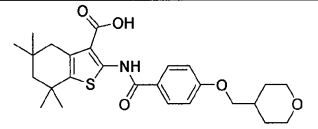
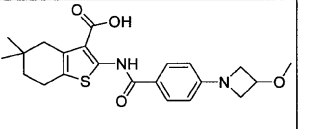
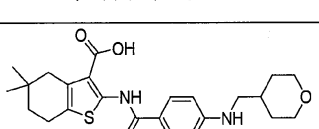
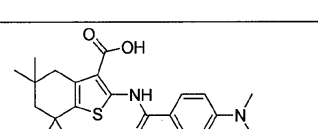
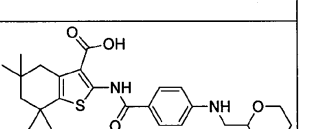
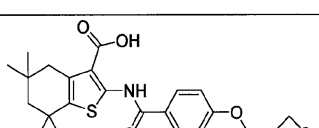
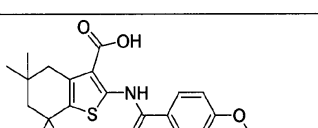
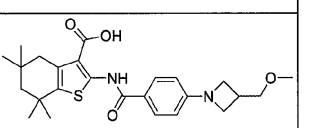
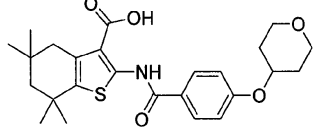
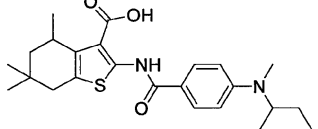
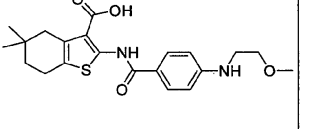
20

30

40

50

【表 1 E】

 化合物番号 155	 化合物番号 156	 化合物番号 157
 化合物番号 158	 化合物番号 159	 化合物番号 160
 化合物番号 161	 化合物番号 162	 化合物番号 163
 化合物番号 164	 化合物番号 165	 化合物番号 166
 化合物番号 167	 化合物番号 168	 化合物番号 169
 化合物番号 170	 化合物番号 171	 化合物番号 173

【 0 0 9 9 】

10

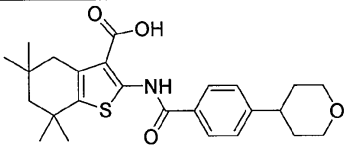
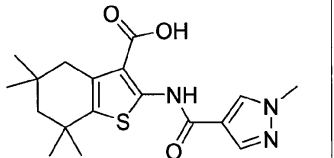
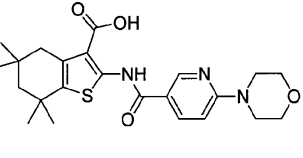
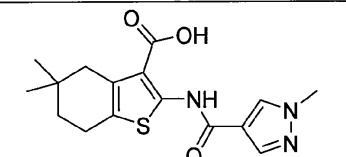
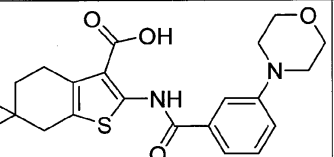
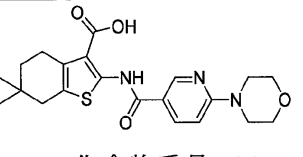
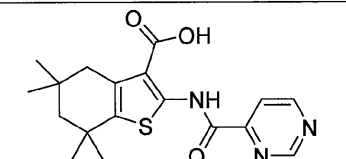
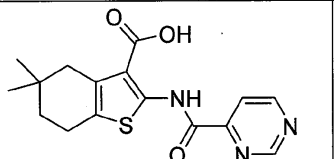
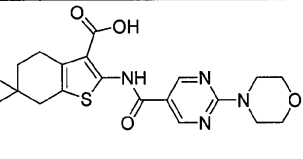
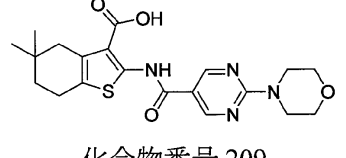
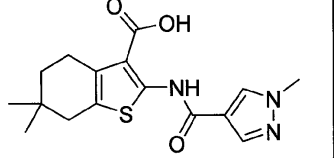
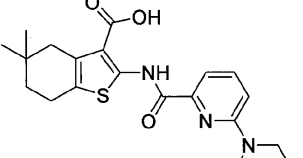
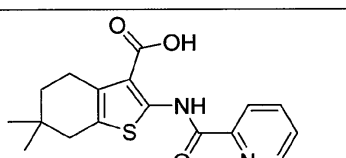
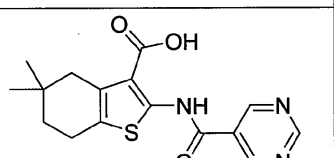
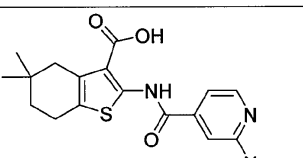
20

30

40

50

【表 1 F】

 化合物番号 174	 化合物番号 176	 化合物番号 201
 化合物番号 202	 化合物番号 203	 化合物番号 204
 化合物番号 205	 化合物番号 206	 化合物番号 208
 化合物番号 209	 化合物番号 212	 化合物番号 213
 化合物番号 219	 化合物番号 220	 化合物番号 221

【 0 1 0 0 】

10

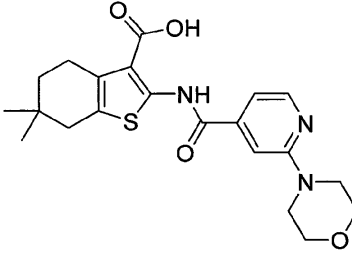
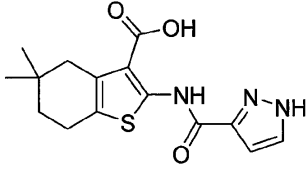
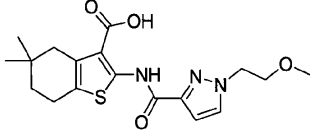
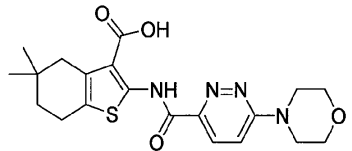
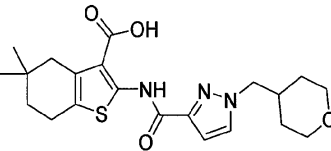
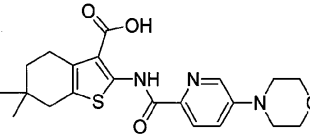
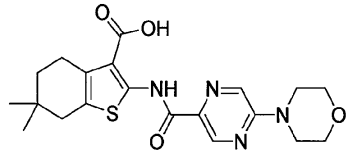
20

30

40

50

【表 1 G】

 化合物番号 22	 化合物番号 225	 化合物番号 226
 化合物番号 227	 化合物番号 228	 化合物番号 229
 化合物番号 230		

【0101】

化合物の治療的使用

本発明は、本発明による新たな化合物を含む医薬又は獣医学的組成物に関する。好ましくは、医薬組成物は、薬学的に又は獣医学的に許容される担体又は賦形剤を更に含む。本発明は、薬物としての、本発明による新たな化合物の使用に関する。本発明は、対象における疾患を処置するための方法に関し、ここで、本発明による新たな化合物の治療有効量が、それを必要とする前記対象に投与される。本発明は、医薬の製造のための、本発明による新たな化合物の使用にも関する。

【0102】

加えて、本発明は、対象における感染性疾患、好ましくはウイルス性疾患を処置するための方法に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、感染性疾患、好ましくはウイルス性疾患を患う前記対象に投与される。本発明は、抗感染剤、好ましくは抗ウイルス剤としての、本発明による化合物の使用に関する。本発明は、感染性疾患、好ましくはウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、感染性疾患、好ましくはウイルス感染症の処置における使用のための、本発明による化合物に関する。

【0103】

本発明は、対象におけるがんを処置するための方法に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、がんを患う前記対象に投与される。本発明は、抗腫瘍剤としての本発明による化合物の使用に関する。本発明は、がんの処置のための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、がんの処置における使用のための、本発明による化合物に関する。

【0104】

本発明は、対象における代謝障害又は疾患を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、代謝障害又は疾患を患う前記対象に投与される。本発明は、代謝障害又は疾患の処置のための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、代謝障害又は疾患の処置における使用のための、本発明による化合物に関する。

【0105】

本発明は、対象における心血管疾患を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、心血管疾患を患う前記対象に投与される。本発明は、心血管疾患の処置のための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、心血管疾患の処置における使用のための、本発明による化合物に関する。

10

【0106】

本発明は、対象における炎症性疾患又は障害を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、炎症性疾患又は障害を患う前記対象に投与される。本発明は、炎症性疾患又は障害の処置のための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、炎症性疾患又は障害の処置における使用のための、本発明による化合物に関する。

【0107】

本発明は、本発明による化合物を含む植物衛生組成物、好ましくは本発明による新たな化合物にも関する。それは、植物衛生剤としての、本発明による化合物、好ましくは本発明による新たな化合物の使用にも関する。それによって、本発明による化合物。それは、本発明による化合物、好ましくは本発明による新たな化合物の効果的量と植物を接触させることを含む、感染症、殊にウイルスによる感染症に対して植物を処理するための方法に更に関する。

20

【0108】

本発明は、対象における老化又は神経変性疾患若しくは障害を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による新たな化合物の治療有効量が、老化又は神経変性疾患若しくは障害を患う前記対象に投与される。本発明は、老化又は神経変性疾患若しくは障害の処置のための医薬の製造のための、本発明による新たな化合物の使用にも関する。本発明は、老化又は神経変性疾患若しくは障害の処置における使用のための、本発明による新たな化合物に関する。

30

【0109】

抗ウイルス剤

本発明は、抗ウイルス剤としての、本発明による化合物の使用に関する。本発明は、ウイルス感染症の処置における使用のための本発明の化合物、ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための本発明の化合物の使用、及び本発明による化合物の治療有効量を対象に投与することを含む、対象におけるウイルス感染症を処置するための方法にも関する。

【0110】

本発明は、殊にウイルス感染症を研究するための研究調査ツールとしての本発明の化合物の使用にも関する。それは、細胞、組織又は対象におけるウイルス感染をブロックするための方法に更に関する。

40

【0111】

ウイルス剤は、DNAウイルス又はRNAウイルスであり得る。ウイルス剤は、アルファウイルス科、フラビウイルス科、ヘパドナウイルス科、ヘルペスウイルス科、オルトミクソウイルス科、パポバウイルス科、パラミクソウイルス科、ピコルナウイルス科、ポリオーマウイルス科、レオウイルス科、レトロウイルス科、ラブドウイルス科、及びトバモウイルスからなる群から選択することができる。

【0112】

一実施形態において、アルファウイルス科は、バーマ森林ウイルス(Barmah Forest virus)、ミデルブルグウイルス(Middelburg virus)、ヌドウムウイルス(Ndumu virus)、ベバルウイルス(Bebaru virus)、チクングニアウイルス(Chikungunya virus)、マヤロ

50

ウイルス(Mayaro virus)、オニョンニョンウイルス(O'nyong'nyong virus)、ロスリバーウイルス(Ross River virus)、セムリキ森林ウイルス(Semliki Forest virus)、シンドビスウイルス(Sindbis virus)、ウナウイルス(Una virus)、東部ウマ脳炎ウイルス(Eastern equine encephalitis virus)、トナテウイルス(Tonate virus)、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(Venezuelan equine encephalitis virus)、カバソウウイルス(Cabassou virus)、エバグレーズウイルス(Everglades virus)、モッソダスペドラスウイルス(Mosso das Pedras virus)、ムカンボウイルス(Mucambo virus)、パルマナウイルス(Parana virus)、ピクスナウイルス(Pixuna virus)、リオネグロウイルス(Rio Negro virus)、トロカラウイルス(Trocar virus)、アウラウイルス(Aura virus)、ババンキウイルス(Babanki virus)、キジラガチウイルス(Kyzylagach virus)、オケルボウイルス(Ockelbo virus)、ワタロアウイルス(Whataroa virus)、睡眠病ウイルス(Sleeping disease virus)、サケ膵臓病ウイルス(Samon pancreatic disease virus)、ミナミゾウアザラシウイルス(Southern elephant seal virus)、及び西部ウマ脳炎ウイルス(Western equine encephalitis virus)からなる群から選択され;好ましくはバーマ森林ウイルス、チクングニアウイルス、マヤロウイルス、オニョンニョンウイルス、ロスリバーウイルス、セムリキ森林ウイルス、シンドビスウイルス、ウナウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、トナテウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス及び西部ウマ脳炎ウイルスからなる群から選択される。

【0113】

一実施形態において、フラビウイルス科は、デングウイルス、C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus)、日本脳炎ウイルス(Japanese encephalitis virus)、ウエストナイルウイルス(West Nile virus)、黄熱病ウイルス、ジカウイルス(Zika virus)、ダニ媒介性脳炎ウイルス(Tick-borne encephalitis virus)、キャサヌール森林病ウイルス(Kyasanur forest disease virus)、マレー渓谷脳炎ウイルス(Murray Valley encephalitis virus)、及びセントルイス脳炎ウイルス(Saint Louis encephalitis virus)からなる群から選択される。

【0114】

一実施形態において、ヘパドナウイルス科は、B型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus)からなる群から選択される。

【0115】

一実施形態において、ヘルペスウイルス科は、単純ヘルペスウイルス1(Herpes Simplex virus 1)(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2(Herpes Simplex virus 2)(HSV-2)、水痘帯状疱疹ウイルス(Varicella zoster virus)(VZV)、エプスタイン・バールウイルス(Epstein-Barr virus)(EBV)、サイトメガロウイルス(Cytomegalovirus)(CMV)、ロゼオロウイルス(Roseolovirus)(HHV-6A及び6B)、HHV-7、及びカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus)(KSHV)からなる群から選択される。

【0116】

一実施形態において、オルトミクソウイルス科は、インフルエンザウイルス(Influenza virus)A、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスC、イサウイルス(Isavirus)、トゴトウイルス(Thogotovirus)及びクアランジャウイルス(Quarantavirus)からなる群から選択され、好ましくはインフルエンザウイルスA及びインフルエンザウイルスBからなる群から選択される。一実施形態において、インフルエンザウイルスAは、H1N1、H1N2、H2N2、H3N1、H3N2、H3N8、H5N1、H5N2、H5N3、H5N8、H5N9、H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N7、H7N9、H9N2及びH10N7からなるサブタイプから選択される。

【0117】

一実施形態において、パポバウイルス科は、パピローマウイルス(Papillomavirus)(HPV)及びポリオーマウイルス(Polyomavirus)、殊にシミアンウイルス40(Simian virus 40)、メルケル細胞ポリオーマウイルス(Merkel cell polyomavirus)、トリコディスプレジア・スピヌローザポリオーマウイルス(Trichodysplasia spinulosa polyomavirus)、BKポリオーマウイルス、JCポリオーマウイルス及びヒトポリオーマウイルス7からなる群

から選択される。

【0118】

一実施形態において、パラミクソウイルス科は、ルブラウイルス(Rubulavirus)、モルビリウイルス(Morbillivirus)、ニューモウイルス(Pneumovirus)、メタニューモウイルス(Metapneumovirus)、アブラウイルス(Avulavirus)、フェルラウイルス(Ferlavirus)、ヘニパウイルス(Henipavirus)及びレスピロウイルス(Respirovirus)からなる群から選択される。特別な実施形態において、パラミクソウイルス科は、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス(HPIV)、殊にHPIV-1、HPIV-2、HPIV-3又はHPIV-4、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、特にヒト呼吸器合胞体ウイルス(Human respiratory syncytial virus)(HRSV)、イヌジステンパーウイルス、アザラシジステンパーウイルス、クジラモルビリウイルス、ニューカッスル病ウイルス(Newcastle disease virus)、牛痘ウイルス、ヘンドラウイルス(Hendra virus)及びニパウイルス(Nipah virus)である。

10

【0119】

一実施形態において、ピコルナウイルス科は、アフトウイルス(Aphthovirus)、アクアマウイルス(Aquamavirus)、アビヘパトウイルス(Avihepatovirus)、カルジオウイルス(Cardiovirus)、コサウイルス(Cosavirus)、ディシピウイルス(Dicpivirus)、エンテロウイルス(Enterovirus)、エルボウイルス(Erbovirus)、ヘパトウイルス(Hepatovirus)、コブウイルス(Kobuvirus)、メグリウイルス(Megrivirus)、パレコウイルス(Parechovirus)、ピセウイルス(Piscevirus)、ライノウイルス(Rhinovirus)、サリウイルス(Salivirus)、サペロウイルス(Sapelovirus)、セネカウイルス(Senecavirus)、テッシュョウウイルス(Techovirus)及びトレモウイルス(Tremovirus)からなる群から選択される。特別な実施形態において、ピコルナウイルス科は、ライノウイルス、例えばライノウイルスA、ライノウイルスB又はライノウイルスCである。

20

【0120】

一実施形態において、レトロウイルス科は、アルファレトロウイルス(Alpharetrovirus);殊にトリ白血病ウイルス(Avian leukosis virus)及びラウス肉腫ウイルス(Rous sarcoma virus);ベータレトロウイルス(Betaretrovirus)、殊にマウス乳房腫瘍ウイルス(Mouse mammary tumour virus);ガンマレトロウイルス(Gammaretrovirus)、殊にマウス白血病ウイルス(Murine leukemia virus)及びネコ白血病ウイルス(Feline leukemia virus);デルタレトロウイルス(Deltaretrovirus)、殊にウシ白血病ウイルス(Bovine leukemia virus)及びヒトT細胞白血病ウイルス(Human T-lymphotropic virus);イプシロンレトロウイルス(Epsilonretrovirus)、殊にウォールアイ皮膚肉腫ウイルス(Walleye dermal sarcoma virus);レンチウイルス(Lentivirus)、殊にヒト免疫不全ウイルス1(Human immunodeficiency virus 1)及びサル、ネコ免疫不全ウイルス(Simian, Feline immunodeficiency viruses);スプーマウイルス(Spumavirus)、殊にサル泡沫状ウイルス(Simian foamy virus)からなる群から選択される。

30

【0121】

一実施形態において、ラブドウイルス科は、ベジクロウイルス、殊に水泡性口内炎ウイルス、リッサウイルス、狂犬病ウイルス、エフェメロウイルス(Ephemerovirus)、ノビラブドウイルス、サイトラブドウイルス及びヌクレオラブドウイルスからなる群から選択される。

40

【0122】

好ましい一実施形態において、本発明によるウイルス剤は、ヘルペスウイルス科、例えば水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタイン・バー(EB)ウイルス、1型の単純ヘルペスウイルス(HSV-1)、カポジ肉腫ヘルペスウイルス(KSHV)、マウスγ-HV68ウイルス(γ-MHV68)、又はヒトサイトメガロウイルス(HCMV);ヘパドナウイルス科、例えば肝炎ウイルスB(HBV);パポバウイルス科、例えばヒトパピローマウイルス16型(HPV16);パルボウイルス科、例えばヒトパルボウイルスB19;ポリオーマウイルス科、例えばシミアンウイルス40;レトロウイルス科、例えばヒト免疫不全ウイルス1(HIV-1)、又はサル免疫不全ウ

50

イルス1型(SIV 1);オルトミクソウイルス科、例えばA型インフルエンザウイルス;フラビウイルス科、例えばデングウイルス、又はC型肝炎ウイルス;ピコルナウイルス科、例えばポリオウイルス、コクサツキウイルスB3(CVB3)、又はコクサツキウイルスB4(CVB4);レオウイルス科、例えば口タウイルス;アルファウイルス科、例えばシンドビスウイルス;トバモウイルス、例えばタバコモザイクウイルス;ラブドウイルス科、例えば水疱性口内炎ウイルスで構成される群から選択される。より好ましくは、本発明によるウイルス剤は、インフルエンザウイルスである。なお好ましくは、本発明によるウイルス剤は、インフルエンザウイルスA又はB、いっそう好ましくはインフルエンザウイルスAである。

【0123】

別の好ましい実施形態において、本発明によるウイルス剤は、典型的な抗ウイルス薬に対する抗ウイルス耐性を呈する。「抗ウイルス耐性」、「抗ウイルス剤耐性」又は「抗ウイルス薬耐性」という用語は、本明細書で使用される場合、同等であり、ウイルスを処置するために以前に使用された抗ウイルス剤の効果に抵抗するウイルスの能力を指す。抗ウイルス耐性は、特別なウイルスからの関連した疾病を防止するのに最小に有効又は完全に非有効のいずれかの処置応答を介する薬物への感受性の減少によって定義することができる。

10

【0124】

一実施形態において、本発明の化合物は、別の抗ウイルス薬、例えば及び非網羅的に、ノイラミニダーゼ阻害剤、M2阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン(免疫系モジュレーターインターフェロンアルファ-2a及びペグ化インターフェロンアルファ-2a(ペガシス)及びインターフェロンアルファ-2b(ViraferonPeg ou IntronA))、抗ウイルスワクチン、抗原ポリペプチド、又はウイルス抗原ポリペプチドを対象とする中和抗体からなる群から選択される薬剤との組合せで使用することができる。

20

【0125】

抗細菌剤

本発明は、抗細菌剤としての本発明による化合物の使用に関する。本発明は、細菌感染症の処置における使用のための本発明の化合物、細菌感染症の処置のための医薬の製造のための本発明の化合物の使用、及び本発明による化合物の治療有効量を対象に投与することを含む、対象における細菌感染症を処置するための方法にも関する。

【0126】

30

細菌は、グラム陰性及びグラム陽性細菌、好ましくは感染性細菌であり得る。こうしたグラム陽性細菌としては、以下に限定されないが、パストツレラ種、ブドウ球菌種、及びストレプトコッカス種が挙げられる。

【0127】

細菌の具体例としては、以下に限定されないが、ヘリコバクター・ピロリ、バークホルデリア・セパシア、シュードモナス・エルジノーサ、シュードモナス・フルオレッセンス、シュードモナス・アシドボランス、シュードモナス・アルカリゲネス、シュードモナス・プチダ、ステノトロホモナス・マルトフィリア、エロモナス・ハイドロフィラ、エシェリキア・コリ、シトロバクター・フロインディイ、サルモネラ・チフィウム、サルモネラ・ティフィ、サルモネラ・パラチフィ、サルモネラ・エンテリティディス、シゲラ・ディセンテリエ、シゲラ・フレキシネリ、シゲラ・ソネイ、エンテロバクター・クロアカ、エンテロバクター・アエロゲネス、クレブシエラ・ニューモニエ、クレブシエラ・オキシトカ、セラチア・マルセセンス、フランシセラ・ツラレンシス、モルガネラ・モルガニイ、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、プロビデンシア・アルカリファシエンス、プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・スチュアーティイ、アシネトバクター・バウマンニ、アシネトバクター・カルコアセティカス、アシネトバクター・ヘモリティカス、エルシニア・エンテロコリチカ、エルシニア・ペスチス、エルシニア・シュードツベルクローシス、エルシニア・インターメディア、ボルデテラ・パラパータシス、ボルデテラ・ブロンキセプチカ、ヘモフィルス・パラインフルエンザ、ヘモフィルス・ヘモリティカス、ヘモフィルス・パラヘモリティカス、ヘモフィルス・デュークレイ、パス

40

50

ツレラ・マルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカ、ブランハメラ・カタラーリス、カンピロバクター・フィタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、ビブリオ・コレラエ、ビブリオ・パラヘモリティカス、リステリア・モノサイトゲネス、ナイセリア・ゴノレア、ナイセリア・メニンギティディス、キングセラ・デニトリフィカンス、キングセラ・インドロゲネス、キングセラ・キング、キングセラ・オラリス、レジオネラ・ニューモフィラ、モラクセラ・ボビス、モラクセラ・カタラーリス、モラクセラ・ラクナータ、ガードネセラ・バギナリス、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ディスタソニス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・オバルス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、バクテロイデス・スプランクニカス、クロストリジウム・ディフィシル、クロストリジウム・テタニ、マイコバクテリウム種、コリネバクテリウム・ウルセランス、ストレプトコッカス・アガラクチア、ガードネセラ・バギニティス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、エンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・フェシウム、フゾバクテリウム・ヌクレアタム、ポルフィロモナス・ジンジバリス、ビブリオ・バルニフィカス、クロストリジウム・ボツリヌム、コリネバクテリウム・ジフテリアエ、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミティス、スタフィロコッカス・サブロフィチカス、スタフィロコッカス・インターメディウス、スタフィロコッカス・ヒカス、スタフィロコッカス・ヘモリティカス、スタフィロコッカス・ホミニス又はスタフィロコッカス・サッカロリティカスが挙げられる。

【0128】

特別な実施形態において、細菌はマイコバクテリウムであり、例えばマイコバクテリウム種は、マイコバクテリウム・アフリカヌム(*M. africanum*)、マイコバクテリウム・ボビス(*M. bovis*)、マイコバクテリウム・ボビスBCG、マイコバクテリウム・カネッティ(*M. canetti*)、マイコバクテリウム・カブラエ(*M. caprae*)、マイコバクテリウム・ミクロティ(*M. microti*)、マイコバクテリウム・ムンギ(*M. mungi*)、マイコバクテリウム・オリギス(*M. orygis*)、マイコバクテリウム・ピニペディイ(*M. pinnipedii*)、マイコバクテリウム・スリカタエ(*M. suricattae*)、マイコバクテリウム・ツベルクローシス(*M. tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム(*M. avium*)、マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシス(*M. avium paratuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム・シルバティカム(*M. avium silvaticum*)、マイコバクテリウム・アビウム「ホミニシウス(*hominissuis*)」、マイコバクテリウム・コロンビエンセ(*M. colombiense*)、マイコバクテリウム・インディクス・プラニ(*M. indicus pranii*)、マイコバクテリウム・アジアティカム(*M. asiaticum*)、マイコバクテリウム・ゴルドナエ(*M. gordonae*)、マイコバクテリウム・ガストリ(*M. gastri*)及びマイコバクテリウム・カンサシ(*M. kansasii*)、マイコバクテリウム・ヒベルニアエ(*M. hiberniae*)、マイコバクテリウム・ノンクロモゲンカム(*M. nonchromogenicum*)、マイコバクテリウム・テラエ(*M. terrae*)、マイコバクテリウム・トリビアレ(*M. triviale*)、マイコバクテリウム・ウルセランス(*M. ulcerans*)、マイコバクテリウム・シュードショットシイ(*M. pseudoshottsii*)、マイコバクテリウム・ショットシイ(*M. shottsii*)、マイコバクテリウム・トリプレックス(*M. triplex*)、マイコバクテリウム・ゲナベンス(*M. genavense*)、マイコバクテリウム・フロレンティナム(*M. florentinum*)、マイコバクテリウム・レンティフラブム(*M. lentiflavum*)、マイコバクテリウム・パルストレ(*M. palustre*)、マイコバクテリウム・クビカエ(*M. kubicae*)、マイコバクテリウム・パラスクロフラセウム(*M. parascrofulaceum*)、マイコバクテリウム・ハイデルベルゲンス(*M. heidelbergense*)、マイコバクテリウム・インテルジェクタム(*M. interjectum*)、マイコバクテリウム・シミアエ(*M. simiae*)、マイコバクテリウム・ボヘミカム(*M. bohemicum*)、マイコバクテリウム・ボトニエンセ(*M. botniense*)、マイコバクテリウム・ブランデリ(*M. branderi*)、マイコバクテリウム・セラツム(*M. celatum*)、マイコバクテリウム・チマエラ(*M. chimaera*)、マイコバクテリウム・コンスピキウム(*M. conspicuum*)、マイコバクテリウム・クッキー(*M. cookie*)、マイコバクテリウム・ドリクム(*M. doricum*)、マイコバクテリウム・ファルシノゲネス(*M. farcino*)

genes)、マイコバクテリウム・ヘモフィルム(*M. haemophilum*)、マイコバクテリウム・ヘケスホルネンセ(*M. heckeshornense*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ(*M. intracellular*)、マイコバクテリウム・ラクス(*M. lacus*)、マイコバクテリウム・レプラエ(*M. leprae*)、マイコバクテリウム・レプラエムリウム(*M. lepraemurium*)、マイコバクテリウム・レプロマトシス(*M. lepromatosis*)、マイコバクテリウム・リフランドイイ(*M. liflandii*)、マイコバクテリウム・マルモエンス(*M. malmoense*)、マイコバクテリウム・マリヌム(*M. marinum*)、マイコバクテリウム・モナセンズ(*M. monacense*)、マイコバクテリウム・モンテフィオレンス(*M. montefiorensense*)、マイコバクテリウム・ムラーレ(*M. murale*)、マイコバクテリウム・ネブラスケンス(*M. nebraskense*)、マイコバクテリウム・サスカチュワネンズ(*M. saskatchewanense*)、マイコバクテリウム・スクロフラセウム(*M. scrofulaceum*)、マイコバクテリウム・シモイデイ(*M. shimoid ei*)、マイコバクテリウム・ツルガイ(*M. szulgai*)、マイコバクテリウム・ツシアエ(*M. tusciae*)、マイコバクテリウム・ゼノピ(*M. xenopi*)、マイコバクテリウム・ヨンゴネンセ(*M. yongonense*)、マイコバクテリウム・インテルメディウム(*M. intermedium*)、マイコバクテリウム・アブセサス(*M. abscessus*)、マイコバクテリウム・ケロナー(*M. chelonae*)、マイコバクテリウム・ボルレッティイ(*M. bolletii*)、マイコバクテリウム・フォーチュイタム(*M. fortuitum*)、マイコバクテリウム・フォーチュイタム亜種アセタミドリチカム(*Acetamidolyticum*)、マイコバクテリウム・ボエニッキイ(*M. boenickei*)、マイコバクテリウム・ペレグリナム(*M. peregrinum*)、マイコバクテリウム・ポルシナム(*M. porcinum*)、マイコバクテリウム・セネガレンス(*M. senegalense*)、マイコバクテリウム・セプチカム(*M. septicum*)、マイコバクテリウム・ニューオルLEANセンズ(*M. neworleansense*)、マイコバクテリウム・ハウストネンセ(*M. houstonense*)、マイコバクテリウム・ムコゲニカム(*M. mucogenicum*)、マイコバクテリウム・マゲリテンス(*M. mageritense*)、マイコバクテリウム・ブリスバネンセ(*M. brisbanense*)、マイコバクテリウム・コスメチカム(*M. cosmeticum*)、マイコバクテリウム・パラフォルトウイタム(*M. parafortuitum*)、マイコバクテリウム・オーストロアフリカーナム(*M. austroafricanum*)、マイコバクテリウム・ディエルンホフェリ(*M. diernhoferi*)、マイコバクテリウム・ホドレリ(*M. hodleri*)、マイコバクテリウム・ネオオーラム(*M. neoaurum*)、マイコバクテリウム・フレデリクスバーゲンス(*M. frederiksbergense*)、マイコバクテリウム・オーラム(*M. aurum*)、マイコバクテリウム・バッカエ(*M. vaccae*)、マイコバクテリウム・チタエ(*M. chitae*)、マイコバクテリウム・ファラックス(*M. fallax*)、マイコバクテリウム・コンフルエンティス(*M. confluentis*)、マイコバクテリウム・フラベッセンス(*M. flavescens*)、マイコバクテリウム・マダガスカリエンズ(*M. madagascariense*)、マイコバクテリウム・フレイ(*M. phlei*)、マイコバクテリウム・スメグマチス(*M. smegmatis*)、マイコバクテリウム・ゴオディエ(*M. goodii*)、マイコバクテリウム・ウォリンスキ(*M. wolinskyi*)、マイコバクテリウム・サーモレジスティバイル(*M. thermoresistibile*)、マイコバクテリウム・ガディウム(*M. gadium*)、マイコバクテリウム・コモセンズ(*M. komossense*)、マイコバクテリウム・オブエンズ(*M. obuense*)、マイコバクテリウム・スファグニ(*M. sphagni*)、マイコバクテリウム・アグリ(*M. agri*)、マイコバクテリウム・アイチエンズ(*M. aichiense*)、マイコバクテリウム・アルベイ(*M. alvei*)、マイコバクテリウム・アルペンセ(*M. arupense*)、マイコバクテリウム・ブルマエ(*M. brumae*)、マイコバクテリウム・カナリアセンズ(*M. canariasense*)、マイコバクテリウム・チュブエンセ(*M. chubuense*)、マイコバクテリウム・コンセプショネンズ(*M. conceptionense*)、マイコバクテリウム・デュバリイ(*M. duvalii*)、マイコバクテリウム・エレファンティス(*M. elephantis*)、マイコバクテリウム・ギルバム(*M. gilvum*)、マイコバクテリウム・ハッシアカム(*M. hassiacum*)、マイコバクテリウム・ホルサティカム(*M. holsaticum*)、マイコバクテリウム・イムノゲナム(*M. immunogenum*)、マイコバクテリウム・マシリエンズ(*M. massiliense*)、マイコバクテリウム・モリオカエンズ(*M. moriokaense*)、マイコバクテリウム・サイクロトレランス(*M. psychrotolerans*)、マイコバクテリウム・ピレニボランズ(*M. pyrenivorans*)、マイコバクテリウム・バンバアレニイ(*M. vanbaal*)

10

20

30

40

50

enii)、マイコバクテリウム・プルベリス(*M. pulveris*)、マイコバクテリウム・アロシエンセ(*M. arosiense*)、マイコバクテリウム・オーバネンス(*M. aubagnense*)、マイコバクテリウム・カブラエ、マイコバクテリウム・(*M. chlorophenolicum*)、マイコバクテリウム・(*M. fluoroanthenvorans*)、マイコバクテリウム・クロロフェノリカム(*M. kumamotonense*)、マイコバクテリウム・ノボカストレンセ(*M. novocastrense*)、マイコバクテリウム・パルメンセ(*M. parmense*)、マイコバクテリウム・フォカイウム(*M. phocaicum*)、マイコバクテリウム・ポリフェラエ(*M. poriferae*)、マイコバクテリウム・ローデシアエ(*M. rhodesiae*)、マイコバクテリウム・セオウレンス(*M. seoulense*)及びマイコバクテリウム・トーカイエンス(*M. tokaiense*)、好ましくはマイコバクテリウム・ツベルクローシス、マイコバクテリウム・レブラエ又はマイコバクテリウム・ウルセランスからなる群から選択される。

10

【0129】

別の好ましい実施形態において、本発明による細菌は、典型的な抗細菌薬に対する耐性を呈する。「抗細菌耐性」、「抗細菌剤耐性」又は「抗細菌薬耐性」という用語は、本明細書で使用される場合、同等であり、細菌を処置するために以前に使用された抗細菌剤の効果に抵抗する細菌の能力を指す。抗細菌耐性は、特別な細菌からの関連した疾病を防止するのに最小に有効又は完全に非有効のいずれかの処置応答を介する薬物への感受性の減少によって定義することができる。

【0130】

一実施形態において、本発明の化合物は、別の抗細菌薬との組合せで使用することができる。

20

【0131】

NEETタンパク質モジュレーター

本発明の化合物は、NEETタンパク質をモジュレートすることができる。特に、該化合物は、NEETタンパク質安定剤であり得る。代替として、該化合物は、NEETタンパク質不安定剤であり得る。

【0132】

NEETタンパク質ファミリーは、CISD1、CISD2及びCISD3遺伝子によってコードされる3つのクラスのタンパク質を含む。

【0133】

CISD1遺伝子は、タンパク質mitoNEETをコードする。それは以前は、C10orf70又はZCD1又はMDS029と呼ばれていた。このタンパク質をコードする遺伝子は、データベースGeneCards GCID GC10P058269;HGNC:30880;Entrez Gene:55847;及びUniGene:Hs.370102に記載されている。該タンパク質は、UniProtKBに:Q9NZ45の下で記載されている。mitoNEETのアミノ酸及びヌクレオチド参照配列は、それぞれGenPept及びGenbankにNP_060934.1及びNM_018464.4の下で開示されている。

30

【0134】

CISD2遺伝子は、タンパク質NAF-1 (栄養欠乏オートファジー因子-1)をコードする。それは以前はWFS2又はZCD2と呼ばれていたが、今はMiner1、ERIS(小胞体膜間の小さいタンパク質)及びmitoNEET関連1とも呼ばれる。このタンパク質をコードする遺伝子は、データベースGeneCards GCID GC04P102868;HGNC:24212;Entrez Gene:493856;並びにUniGene:Hs.444955及びHs.745013に記載されている。タンパク質は、UniProtKBに:Q8N5K1の下で記載されている。NAF-1のアミノ酸及びヌクレオチド参照配列は、それぞれGenPept及びGenbankにNP_001008389.1及びNM_001008388.4の下で開示されている。

40

【0135】

CISD3遺伝子は、タンパク質Miner2をコードする。それは、mitoNEET-関連タンパク質2又はミトコンドリアマトリックス局在化ミトコンドリア内NEETタンパク質(MiNT)とも呼ばれる。このタンパク質をコードする遺伝子は、データベースGeneCards GCID GC17P038730;HGNC:27578;Entrez Gene:284106;及びUniGene:Hs.713595に記載さ

50

れている。タンパク質は、UniProtKBにID P0C7P0の下で記載されている。Miner2のアミノ酸及びヌクレオチド参照配列は、それぞれGenPept及びGenbankにNP_001129970.1及びNM_001136498.1の下で開示されている。NEETタンパク質は、ヒトの健康及び疾患にとって重要である。例えば、それらは、腫瘍学(Holtら、2016、J Cell Sci、129、155～165頁;Baiら、2015、Proc Natl Acad Sci USA、112、3698～3703頁;Tamirら、2014、Proc Natl Acad Sci USA、111、5177～5182頁;Sohnら、2013、Proc Natl Acad Sci USA、110、14676～14681頁;Darash-Yahanaら、2016、Proc Natl Acad Sci USA、113、10890～10895頁)、殊にアポトーシス及びオートファジーに;代謝障害及び疾患(Tamirら、2015、Biochim Biophys Acta、1853、1294～1315頁;Takahashiら、Journal of Pharmacology and experimental therapeutics、2015、352、338～345頁)、心血管疾患(Duら、2015、Cell Biol Int、39、816～823頁;Habenerら、2016、PLoS One、11、e0156054);炎症性疾患及び障害(Taminelliら、2008、Biochem Biophys Res Commun、365、856～862頁);鉄蓄積障害(REF);老化(Chenら、2009、Genes Dev、23、1183～1194頁)並びに神経変性疾患又は障害(Heら、2016、Sci Rep、6、35205頁)に関与する。研究は、細胞性鉄、カルシウム及びROS恒常性の調節におけるmitoNEET及びNAF-1の役割、並びに決定的なプロセス、例えばがん細胞増殖及び腫瘍成長、肥満症及び糖尿病における脂質及びグルコース恒常性、オートファジーの制御、マウスにおける長寿並びに植物における老化におけるNEETタンパク質の鍵となる役割を実証した(Tamirら、2015、Biochim Biophys Acta、1853、1294～1315頁)。NEETタンパク質の異常な調節は、結果的に、複数の健康に関する状態をもたらすことが見出された。例えば、NAF-1のミスプライシングは、ウォルフラム症候群2を引き起こす。NAF-1は、その上、がん及び老化におけるオートファジーの調節に機能的に連結されている。

【0136】

がん

本発明の化合物は、腫瘍細胞を死滅させることができる。加えて、本発明の化合物は、NEETタンパク質をモジュレートすることもできる(Holtら、2016、J Cell Sci、129、155～165頁;Baiら、2015、Proc Natl Acad Sci USA、112、3698～3703頁;Tamirら、2014、Proc Natl Acad Sci USA、111、5177～5182頁;Sohnら、2013、Proc Natl Acad Sci USA、110、14676～14681頁;Darash-Yahanaら、2016、Proc Natl Acad Sci USA、113、10890～10895頁)。NEETタンパク質は、がん生物学におけるアポトーシス/オートファジーの調節に関与する。したがって、本発明は、抗腫瘍剤としての本発明の化合物の使用に関する。本発明は、がんを処置するための使用のための本発明の化合物、がんを処置するための医薬の製造のための本発明の化合物の使用、及び本発明の化合物の有効量を対象に投与することを含む、対象におけるがんを処置するための方法にも関する。

【0137】

一態様において、がんは、固形腫瘍又は造血がんであり得る。例えば、がんは、骨がん、胃腸がん、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、結腸直腸がん、食道がん、中咽頭がん、喉頭がん、唾液腺癌、甲状腺がん、肺がん、頭部又は頸部のがん、皮膚がん、扁平上皮がん、黒色腫、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜癌、外陰がん、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、内分泌系のがん、軟組織の肉腫、膀胱がん、腎臓がん、神経膠芽腫、並びに中枢神経系、リンパ腫及び白血病のがんの様々な型からなる群から選択することができる。好ましい実施形態において、がんは、乳がん、特にトリプルネガティブ乳がん、前立腺がん及び卵巣がんである。特別な一実施形態において、がんは乳がんである。

【0138】

任意選択により、がんを処置するために使用される本発明の化合物は、mitoNEET及び/又はNAF-1のモジュレーターである。一態様において、化合物は、mitoNEETのモジュレーターである。別の態様において、化合物は、NAF-1のモジュレーターである。更なる態様において、化合物は、mitoNEET及びNAF-1のモジュレーターである。

【0139】

この態様において、本発明の化合物は、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法又は化学療法と組み合わせることができ、全て当業者によってよく知られている。

【0140】

代謝障害及び疾患

NEETタンパク質は、代謝障害及び疾患に関与する(Tamirら、2015、*Biochim Biophys Acta*、1853、1294～1315頁)。したがって、本発明は、対象における代謝障害又は疾患を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、代謝障害及び疾患を患う前記対象に投与される。本発明は、代謝障害又は疾患の処置のための医薬の製造のための本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、代謝障害又は疾患の処置における使用のための本発明による化合物に関する。

10

【0141】

代謝障害及び疾患は、真性糖尿病、インスリン耐性、インスリン欠損症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、グルコース不耐性、肥満症、リポジストロフィー、冠動脈性心疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、低血糖症、高血糖症、ベータ細胞機能障害又は高インスリン血症、ウォルフラム症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、オルブライト遺伝性骨ジストロフィー、シスチン症、フルクトース不耐性、ウォーカー・ワールブルク症候群、低 β リポ蛋白血症、アルストレーム症候群及び硬変からなる群において選択することができる。

20

【0142】

一態様において、代謝性疾患又は障害は、糖尿病、特に糖尿病I型又は糖尿病II型、アテローム動脈硬化症、肥満症、糖尿病性ニューロパチー、リソソーム蓄積症、重度のインスリン耐性、高インスリン血症、高脂質血症、ラブソン・メンデンホール症候群、妖精症、脂肪萎縮性糖尿病、急性及び慢性の腎機能不全、末期慢性腎不全、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎盂腎炎、糸球体硬化症、及び脂肪萎縮性糖尿病、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、グルコース不耐性、リポジストロフィー、冠動脈性心疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、低血糖症、高血糖症、ベータ細胞機能障害又は高インスリン血症、ウォルフラム症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、オルブライト遺伝性骨ジストロフィー、シスチン症、フルクトース不耐性、ウォーカー・ワールブルク症候群、低 β リポ蛋白血症、アルストレーム症候群、並びに硬変からなる群から選択することができる。

30

【0143】

別の態様において、代謝性疾患又は障害は、アクチベーター欠損症/GM2ガングリオシドーシス、アルファ-マンノシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠損症、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシス、ゴーシェ病(I型、II型及びIII型)、GM1ガングリオシドーシス、(幼児、幼児後期/若年及び成人/慢性を含める)、ハンター症候群(MPS II)、ムコリピドーシスII、幼児遊離シアル酸蓄積症(ISSD)、若年性ヘキササミニダーゼA欠損症、クラッペ病、リソソーム酸リパーゼ欠損症、異染性白質ジストロフィー、ハーラー症候群、シャイエ症候群、ハーラー-シャイエ症候群、サンフィリポ症候群、モルキオA型及びB型、マロトー・ラミー、スライ症候群、ムコリピドーシス、多重サルフェート欠損症、ニーマン・ピック病、神経セロイドリポフスチン症、CLN6疾患、ヤンスキー・ピールショースキー病、濃化異骨症、サンドホフ病、シンドラー病、並びにテイ・サックス又はウォルマン病からなる群から選択することができる。

40

【0144】

好ましい実施形態において、代謝障害及び疾患は、真性糖尿病、インスリン耐性、肥満症及びウォルフラム症候群からなる群において選択することができる。

【0145】

任意選択により、代謝性疾患又は障害を処置するために使用される本発明の化合物は、

50

mitoNEET、NAF-1及び/又はMiNTのモジュレーターである。特に、それは、NEETタンパク質の組合せ、例えばmitoNEET及びNAF-1、mitoNEET及びMiNT、NAF-1及びMiNT又はmitoNEET、NAF-1及びMiNTのモジュレーターであり得る。代替として、それは、mitoNEET、NAF-1又はMiNTのモジュレーターであり得る。

【0146】

本発明の化合物は、代謝性疾患又は障害の処置における使用で知られている他の薬物と組み合わせることができる。

【0147】

心血管疾患

NEETタンパク質は、心血管疾患及び障害に関与することが開示された(Duら、2015、Cell Biol Int、39、816～823頁;Habenerら、2016、PLoS One、11、e0156054;Tamirら、2015、Biochim Biophys Acta、1853、1294～1315頁)。したがって、本発明は、対象における心血管疾患を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による化合物の治療有効量が、心血管疾患を患う前記対象に投与される。本発明は、心血管疾患の処置のための医薬の製造のための本発明による化合物の使用にも関する。本発明は、心血管疾患の処置における使用のための本発明による化合物に関する。

【0148】

一態様において、心血管疾患は、心筋損傷、虚血、虚血再灌流損傷及び高血圧症からなる群から選択される。一実施形態において、心血管疾患は心筋損傷である。

【0149】

任意選択により、心血管疾患を処置するために使用される本発明の化合物は、mitoNEET及び/又はNAF-1のモジュレーターである。一態様において、化合物は、mitoNEETのモジュレーターである。別の態様において、化合物は、NAF-1のモジュレーターである。更なる態様において、化合物は、mitoNEET及びNAF-1のモジュレーターである。

【0150】

本発明の化合物は、心血管疾患又は障害の処置における使用で知られている他の薬物と組み合わせることができる。

【0151】

炎症性疾患

NEETタンパク質は、炎症に関与することが開示された(Tamirら、2015、Biochim Biophys Acta、1853、1294～1315頁)。

【0152】

一態様において、炎症性疾患又は障害は、クローン病、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、全身性エリテマトーデス、嚢胞性線維症、乾癬、感染性関節炎及び多発性硬化症からなる群から選択することができる。

【0153】

任意選択により、炎症性疾患又は障害を処置するために使用される本発明の化合物は、mitoNEETのモジュレーターである。

【0154】

特別な一実施形態において、炎症性疾患又は障害は嚢胞性線維症である(Taminelliら、2008、Biochem Biophys Res Commun、365、856～862頁)。任意選択により、嚢胞性線維症を処置するために使用される本発明の化合物は、mitoNEETのモジュレーターである。

【0155】

本発明の化合物は、炎症性疾患又は障害の処置における使用で知られている他の薬物と組み合わせることができる。

【0156】

鉄蓄積障害

NEETタンパク質は、鉄ホメオスタシスに関与する。本発明の化合物は、鉄に結合するNEETタンパク質を、例えばこの結合を安定化及び不安定化することによってモジュレート

10

20

30

40

50

することができる。

【0157】

したがって、本発明は、鉄蓄積障害を処置するための使用のための本発明の化合物、鉄蓄積障害を処置するための医薬の製造のための本発明の化合物の使用、及び本発明の化合物の有効量を対象に投与することを含む、対象における鉄蓄積障害を処置するための方法に関する。

【0158】

鉄蓄積障害又は疾患は、鉄欠損症に又は鉄過剰症に関連し得る。

【0159】

鉄蓄積障害又は疾患としては、以下に限定されないが、フェロポルチン欠損症、HFE突然変異による遺伝性ヘモクロマトーシス及びトランスフェリン受容体2突然変異による遺伝性ヘモクロマトーシスを含めた遺伝性ヘモクロマトーシス、ヘプシジン突然変異による若年性ヘモクロマトーシス及びヘモジュベリン突然変異による若年性ヘモクロマトーシスを含めた若年性ヘモクロマトーシス、アフリカ鉄過剰症、無トランスフェリン血症に続発する鉄過剰症及び無セルロプラスミン血症に続発する鉄過剰症を含めた鉄過剰症、サラセミア、骨髄異形成症候群、先天性赤血球異形成貧血、鎌状赤血球症及び他のヘモグロビン異常症、赤血球酵素欠損症、並びに複数の輸血が挙げられる。

【0160】

老化及び神経変性疾患

NEETタンパク質は、老化(Chenら、2009、Genes Dev、23、1183～1194頁)に並びに神経変性疾患及び障害(Heら、2016、Sci Rep、6、35205頁)に関与することが知られている。したがって、本発明の化合物、特に本発明の新たな化合物は、老化、又は神経変性疾患若しくは障害の処置のために使用することができる。したがって、本発明は、対象における老化又は神経変性疾患若しくは障害を処置するための方法に関し、ここで、本発明による化合物、好ましくは新たな化合物の治療有効量が、老化又は神経変性疾患若しくは障害を患う前記対象に投与される。本発明は、老化又は神経変性疾患若しくは障害の処置のための医薬の製造のための本発明による化合物、好ましくは新たな化合物の使用にも関する。本発明は、老化又は神経変性疾患若しくは障害の処置における使用のための本発明による化合物、好ましくは新たな化合物に関する。

【0161】

一実施形態において、本発明の化合物は、老化を処置する又は老化傷害を処置若しくは防止するために使用される。任意選択により、老化を処置するために使用される本発明の化合物は、NAF-1のモジュレーターである。

【0162】

別の実施形態において、本発明の化合物は、神経変性疾患又は障害を処置するために使用される。神経変性疾患は、副腎白質ジストロフィー、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病、ウシ海綿状脳症、カナバン病、脳性麻痺、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディー病、クラッペ病、レビー小体認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョセフ病、多系統萎縮症、多発性硬化症、ナルコレプシー、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合変性症、シュピールマイアー・フォクト・シェーグレン・バッテン病、脊髄小脳変性症、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄ろう及び中毒性脳症からなる群から選択することができる。好ましくは、神経変性疾患又は障害は、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病及び筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択することができる。

【0163】

神経変性疾患又は障害は、中枢神経系(CNS)損傷も含む。

【0164】

任意選択により、神経変性疾患又は障害を処置するために使用される本発明の化合物は、mitoNEETのモジュレーターである。

【0165】

本発明の化合物は、神経変性疾患又は障害の処置における使用で知られている他の薬物と組み合わせることができる。

【0166】

医薬組成物

本発明は、本発明の化合物、好ましくは本発明の新たな化合物を含む医薬組成物にも関する。組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を更に含む。

【0167】

特別な実施形態において、本発明による医薬組成物は、好ましくは抗ウイルス剤、抗がん剤、抗生物質、又は代謝性疾患、心血管疾患、炎症性疾患、老化、筋肉疾患、神経変性疾患若しくは鉄蓄積障害を処置することを狙った分子で構成される群から選択される、少なくとも別の活性成分を更に含む。好ましくは、他の活性成分は抗ウイルス剤である。より好ましくは、他の活性成分は、インフルエンザウイルス、好ましくはA型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス剤である。

【0168】

特別な実施形態において、本発明による医薬組成物は、抗ウイルス剤、例えば及び非網羅的に、ノイラミニダーゼ阻害剤、M2阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン(免疫系モジュレーターインターフェロンアルファ-2a及びペグ化インターフェロンアルファ-2a(ペガシス)及びインターフェロンアルファ-2b(ViraferonPeg ou Introna))、抗ウイルスワクチン、抗原性ポリペプチド、又はウイルス抗原ポリペプチドを対象とする中和抗体からなる群から選択される薬剤を更に含む。

【0169】

本発明は、疾患の処置における使用のための本発明の医薬組成物にも関する。本発明は、対象における疾患を処置するための医薬の製造のための、本発明による医薬組成物の使用にも関する。本発明は、対象における疾患を処置するための方法に更に関し、ここで、本発明による薬学的組成物の治療有効量が、前記疾患を患う前記対象に投与される。

【0170】

本発明による対象は、動物、好ましくは哺乳動物、いっそうより好ましくはヒトである。しかしながら、「対象」という用語は、とりわけ、処置を必要とする非ヒト動物、特に哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ロバ、ウサギ、クロアシイタチ、スナネズミ、ハムスター、チンチラ、ラット、マウス、モルモット及び非ヒト霊長類を指すこともできる。

【0171】

本発明によるヒト対象は、出生前段階のヒト、新生児、小児、幼児、青年又は成人であってよい。

【0172】

好ましい実施形態において、対象は、疾患を診断されている。好ましくは、対象は、ウイルス感染症、細菌感染症、がん、代謝性疾患又は障害、心血管疾患又は障害、炎症性疾患又は障害、鉄蓄積障害、老化、及び神経変性疾患又は障害で構成される群から選択される疾患を診断されている。これらの疾患の診断法は、当業者によってよく知られている。

【0173】

本発明による化合物又は本発明による医薬組成物は、任意の従来の投与経路によって投与することができる。特に、本発明の化合物又は医薬組成物は、局所的、経腸的、経口、非経口、鼻腔内、静脈内、動脈内、筋肉内、腫瘍内、皮下又は眼球内の投与等によって投与することができる。

【0174】

特に、本発明による化合物又は本発明による医薬組成物は、局所的、経腸的、経口、非

10

20

30

40

50

経口、鼻腔内、静脈内、動脈内、筋肉内、腫瘍内、皮下又は眼球内の投与等のために製剤化することができる。

【0175】

好ましくは、本発明による化合物又は本発明による医薬組成物は、経腸又は非経口の投与経路によって投与される。非経口的に投与される場合、本発明による化合物又は本発明による医薬組成物は、好ましくは、静脈内投与経路によって投与される。経腸的に投与される場合、本発明による化合物又は本発明による医薬組成物は、好ましくは、経口投与経路によって投与される。

【0176】

該分子を含む医薬組成物は、当業者によって知られている標準的な薬務(Lippincott Williams & Wilkins、2000及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology、J. Swarbrick及びJ. C. Boylan編、1988～1999、Marcel Dekker、New York)に従って製剤化される。

【0177】

経口投与のため、該組成物は、従来の経口剤形、例えば錠剤、カプセル、粉末、顆粒、並びに液体調製物、例えばシロップ、エリキシル及び濃縮滴に製剤化することができる。非毒性固体担体又は希釈液が使用され得、例えば、医薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、マグネシウム、カーボネート等が挙げられる。圧縮錠剤のため、粉末化材料に密着品質を付与する薬剤である結合剤も必要である。例えば、デンプン、ゼラチン、糖、例えばラクトース又はデキストロース、及び天然又は合成ガムは、結合剤として使用することができる。錠剤の破碎を容易にするため、崩壊剤も錠剤中に必要である。崩壊剤としては、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム及び架橋ポリマーが挙げられる。更に、製造プロセスにおいて表面への錠剤材料の接着を防止するため、及び製造中の粉末材料の流動特徴を改善するため、滑沢剤及び流動促進剤も錠剤中に含まれる。コロイド状二酸化ケイ素は、流動促進剤として最も一般的に使用され、タルク又はステアリン酸等の化合物は、滑沢剤として最も一般的に使用される。

【0178】

経皮投与のため、該組成物は、軟膏、クリーム又はゲル形態に製剤化することができ、適切な浸透剤又は界面活性剤は、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド及びジメチルホルムアミド等、浸透を容易にするために使用され得る。

【0179】

経粘膜投与のため、経鼻スプレー、直腸又は腔坐剤が使用され得る。活性化合物は、当技術分野において知られている方法によって公知の坐剤基剤のいずれかに組み込むことができる。こうした基剤の例としては、カカオ脂、ポリエチレングリコール(カルボワックス)、モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン、及び融点又は溶解速度を修飾するための他の適合性のある材料とのこれらの混合物が挙げられる。

【0180】

本発明による医薬組成物は、投与時実質的に直ちに又は投与後の任意の所定の時間若しくは時間期間に、活性薬物を放出するように製剤化することができる。

【0181】

好ましくは、本発明による化合物又は本発明による医薬組成物を用いる処置は、疾患の診断の1カ月以内、好ましくは1週以内に開始する。最も好ましい実施形態において、処置は診断日に開始する。

【0182】

本発明による化合物又は本発明による医薬組成物は、単一用量として又は複数用量で投与することができる。

【0183】

好ましくは、該処置は、定期的に、好ましくは毎日から毎月の間、より好ましくは毎日から2週毎の間、より好ましくは毎日から毎週の間投与され、いっそうより好ましくは、

10

20

30

40

50

処置は毎日投与される。特別な実施形態において、処置は、1日数回、好ましくは1日2回又は3回、いっそうより好ましくは1日3回投与される。

【0184】

本発明による化合物又は本発明による医薬組成物を用いる処置の持続期間は、好ましくは1日から20週の間、より好ましくは1日から10週の間、なおより好ましくは1日から4週の間、いっそうより好ましくは1日から2週の間に含まれる。特別な実施形態において、処置の持続期間は、約1週である。代替として、処置は、疾患が持続する限り続けることができる。

【0185】

投与されるべき本発明による化合物の又は本発明による医薬組成物の量は、当業者によってよく知られている標準的手順によって決定されなければならない。治療有効量が患者に投与されるように適切な投与量を決定するため、患者の生理的データ(例えば、年齢、サイズ及び体重)及び投与経路が考慮されなければならない。

【0186】

好ましい実施形態において、本発明による化合物の又は本発明による医薬組成物の各投与のための総化合物用量は、0.00001gから1gの間、好ましくは0.01mgから10mgの間に含まれる。

【0187】

本発明による化合物の医薬組成物の形態、投与経路及び投与の用量、又は本発明による医薬組成物は、疾患の型及び重症度、並びに患者、特にその年齢、体重、性別、及び全身の状態に従って、当業者によって調整することができる。

【0188】

キット及びキットの使用

本発明は、がん、感染性疾患、特にウイルス性疾患、代謝性疾患又は障害、心血管疾患又は障害、炎症性疾患、鉄蓄積障害、老化及び神経変性疾患からなる群から選択される疾患の処置のため、好ましくは抗ウイルス剤、抗がん剤、抗アポトーシス剤、抗オートファジー剤、オートファジー誘発剤、抗生物質、抗寄生中剤、抗真菌剤、又は神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、肝臓疾患、老化、筋肉疾患若しくは代謝性疾患を処置することを狙った分子で構成される群から選択される少なくとも別の活性成分との本発明の化合物の併用にも関する。

【0189】

本発明は、特にがん、感染性疾患、特にウイルス性疾患、代謝性疾患又は障害、心血管疾患又は障害、炎症性疾患、鉄蓄積障害、老化及び神経変性疾患からなる群から選択される疾患の処置のための使用のための、同時、別々又は順次使用のための組合せ調製物として、本発明の化合物及び別の活性成分を含む生成物にも関する。好ましくは、他の活性成分は、抗ウイルス剤、抗がん剤、抗アポトーシス剤、抗オートファジー剤、オートファジー誘発剤、抗生物質、抗寄生中剤、抗真菌剤、又はがん、感染性疾患、特にウイルス性疾患、代謝性疾患若しくは障害、心血管疾患若しくは障害、炎症性疾患、鉄蓄積障害、老化及び神経変性疾患を処置することを狙った分子で構成される群から選択される。好ましくは、他の活性成分は抗ウイルス剤である。

【0190】

本発明の更なる態様及び利点は、例示的であるとともに限定していないとみなされるべきである以下の実施例に記載されるであろう。

【実施例】

【0191】

(実施例A)

化学

略語

Aq 水性

brs ブロードシングレット

10

20

30

40

50

CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
d	ダブルレット	
DAD	ダイオードアレイ検出器	
DCM	ジクロロメタン(塩化メチレン)	
dd	ダブルレットのダブルレット	
ddd	ダブルレットのダブルレットのダブルレット	
ddt	トリプレットのダブルレットのダブルレット	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
dq	カルテットのダブルレット	
dt	トリプレットのダブルレット	
EtOAc	酢酸エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
g	グラム(単数又は複数)	
h	時間(単数又は複数)	
HCl	塩酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
i-PrOH	イソプロパノール	20
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法	
LiOH	水酸化リチウム	
m	マルチプレット	
M	モル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メチルアルコール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
min	分(単数又は複数)	
mmol	ミリモル	
MHz	メガヘルツ	30
MS	質量分析法	
N	ノルマル	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NMR	核磁気共鳴	
p	パラ	
PDA	フォトダイオードアレイ	
PG	保護基	
ppm	百万分の一	40
q	カルテット	
quin	クインテット	
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー	
R _t	保持時間	
RT	室温	
s	シングレット	
t	トリプレット	
td	ダブルレットのトリプレット	
tdd	ダブルレットのダブルレットのトリプレット	
tert-	第3級	50

THF テトラヒドロフラン

tt トリプレットのトリプレット

【0192】

一般の合成スキーム

本発明の化合物は、スキームI～Vに例示されている合成変換を使用して調製することができる。出発材料は市販されている、又は本明細書に記載されている手順によって、文献手順によって、若しくは有機化学の分野の当業者によく知られているであろう手順によって調製することができる。明記されていない限り、全ての水溶液は飽和されている。

【0193】

二環式骨格上に及びベンズアミド上に様々な置換を含有する本発明の2-[(ベンゾイル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸及び2-[(ベンゾイル)アミノ]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸化合物を調製するための方法は、スキームI～IIに例示されている。スキームI、工程aにおいて、2-アミノチオフェン-3-カルボキシレート骨格3は、市販されている、又は硫黄及び適当な塩基を使用する3成分反応において、市販されている環状ケトン1及びシアノアセテート2から合成することができる。Gewald反応(Ber., 1966, 99, 94～100頁に記載されている通り)と呼ばれるこの反応は、例えば調製番号1、調製番号3及び調製番号6に記載されている以下の手順の1つを使用して、又は当業者に知られている方法(例えば、European Journal of Medicinal Chemistry、2016, 123, 31～47頁)によって実施することで、2-アミノチオフェン-3-カルボキシレート化合物3を得ることができる。2-アミノチオフェン-3-カルボキシレート3は、スキームI、工程bに記載されている通りに、実施例番号1に記載されているもの等の条件を使用して又は当業者に知られている方法(例えば、J. Med. Chem., 2013, 56(24), 10118～10131頁)によって、置換塩化ベンゾイルと反応することで、2-(ベンズアミド)チオフェン-3-カルボキシレート誘導体4を与えることができる。塩化アシルは、市販されている、又は例えば調製番号2及び実施例番号11に記載されている通りに、若しくは当業者に知られている方法(例えば、J. Med. Chem., 2016, 59(13), 6201～6220頁)によって合成することができる。スキームI、工程bにおいて、2-アミノチオフェン-3-カルボキシレート3は、カップリング試薬、例えば2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド(向山試薬とも呼ばれる)の存在下で、実施例番号41に記載されている通りに、又は当業者に知られている方法(例えば、European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 76, 110～117頁)によって、置換安息香酸と反応することで、2-(ベンズアミド)チオフェン-3-カルボキシレート誘導体4を与えることもできる。スキームI、工程cにおいて、2-(ベンズアミド)チオフェン-3-カルボキシレート誘導体4のエステルは、実施例番号1及び実施例番号8に記載されているもの等の条件を使用して、又は当業者に知られている方法(例えば、J. Med. Chem., 2013, 56(24), 10118～10131頁)によって、2-(ベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸5に加水分解することができる。

【0194】

10

20

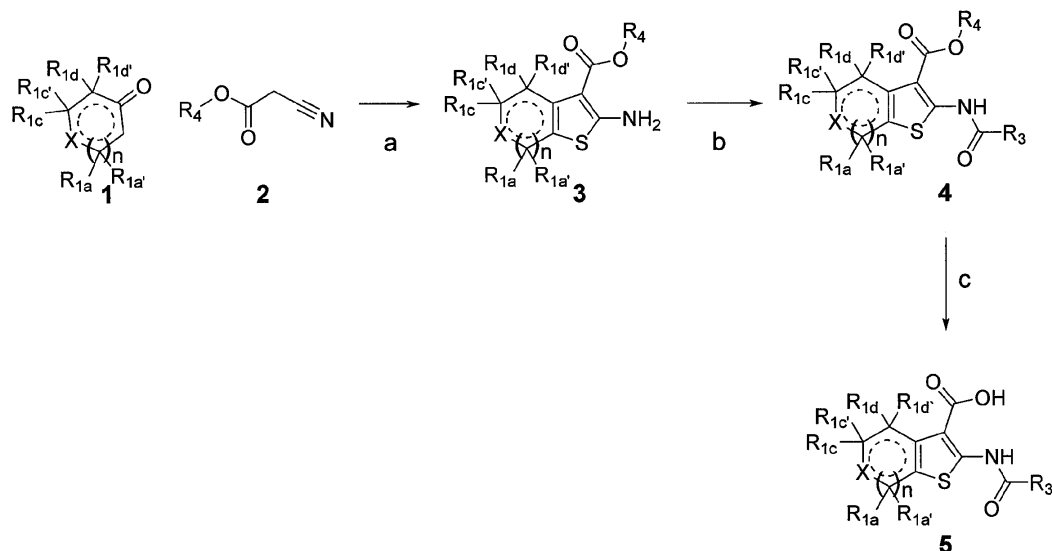
30

40

50

【化 8】

スキーム I:



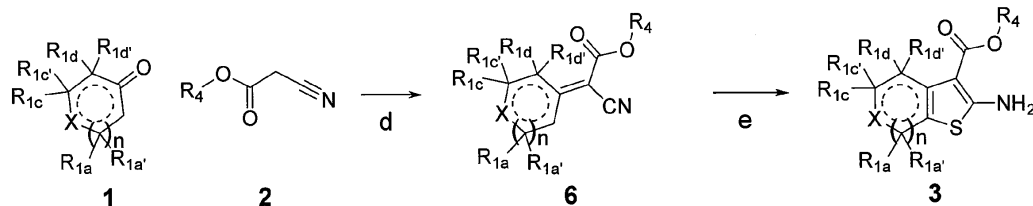
【0195】

スキームIIにおいて、2-アミノチオフエン-3-カルボキシレート誘導体3を調製するための代替方法が報告されている。スキームII、工程dにおいて、2-シアノ-2-(シクロペンチリデン)アセテート及び2-シアノ-2-(シクロヘキシリデン)アセテート化合物6は、市販されているシアノアセテート2及び環状ケトン1から、酢酸アンモニウムを使用して、調製番号8及び調製番号11に記載されている通りに、又は当業者に知られている方法(例えば、Synthetic Communications、2006、36(22)、3305～3317頁)によって、合成することができる。この反応は、一般に、Knoevenagel縮合として当業者によって知られている。スキームII、工程eにおいて、2-シアノ-2-(シクロペンチリデン)アセテート及び2-シアノ-2-(シクロヘキシリデン)アセテート化合物6は、調製番号8及び調製番号11に記載されている通りに又は当業者に知られている方法(例えば、J. Med. Chem.、2005、48(26)、8270～8288頁)によって、硫黄及び塩基と反応することで、2-アミノチオフエン3を与えることができる。

【0196】

【化 9】

スキーム II:



【0197】

スキームIに図示されている通りの一般構造4の化合物は、スキームIIIに記載されている通りの合成において後に修飾することができる。2-アミノチオフエン3は、スキームIII、工程bに記載されている通りに、例えばスキームI、工程bに記載されている同様の条件を

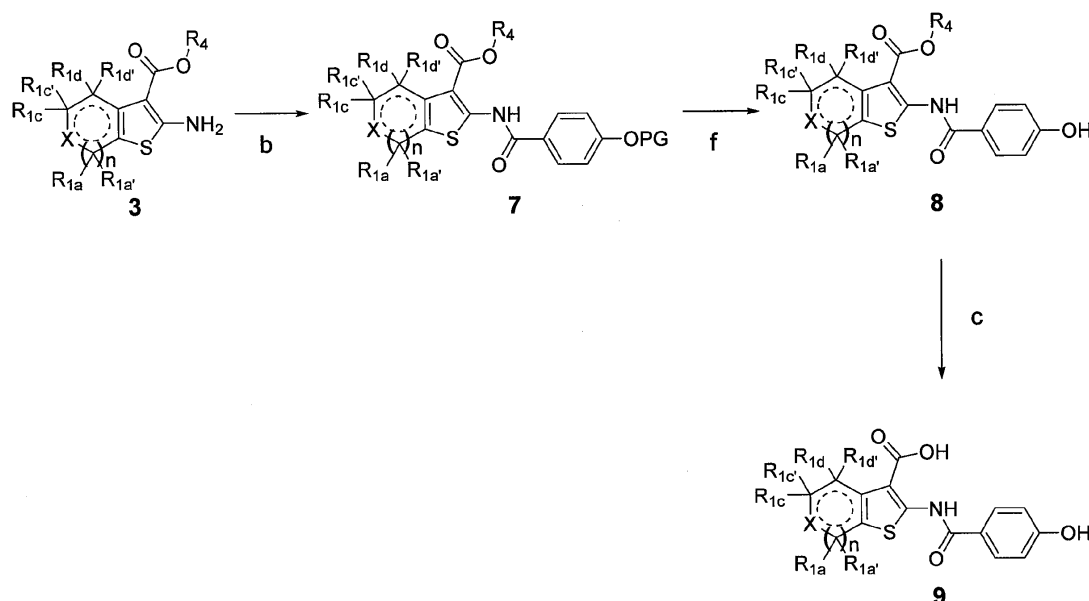
使用して、O-保護塩化ベンゾイルと反応することができる。適当な保護基は、例えば調製番号15に示されている通り、アセトキシであってよい。スキームIII、工程fにおいて、適当な保護基(PG)は、例えば調製番号15に記載されているもの等の適切な条件を使用して、又は当業者に知られている方法(例えば、ACS Medicinal Chemistry Letters、2014、5(1)、84~88頁)によって切断することで、2-(4-ヒドロキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレートエステル誘導体8を得ることができる。スキームIII、工程cにおいて、2-(4-ヒドロキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレート誘導体8のエステルは、スキームI、工程cに記載されているもの等の条件を使用して、2-(4-ヒドロキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボン酸9に加水分解することができる。

【0198】

【化10】

10

スキーム III:



20

30

【0199】

スキームIV、工程gは、求電子試薬と反応することで一般構造10のエーテルを与えることができる2-(4-ヒドロキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレートエステル誘導体8の更なる修飾を示す。この変換は、例えば実施例番号77において概説されている通りに記載されている、又は当業者に知られている方法(例えば、ACS Medicinal Chemistry Letters、2014、5(11)、1230~1234頁)によって達成することができる。スキームIV、工程cにおいて、2-(ベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレート誘導体10のエステルは、スキームI、工程cに記載されているもの等の条件を使用して、2-(ベンズアミド)チオフエン-3-カルボン酸11に加水分解することができる。

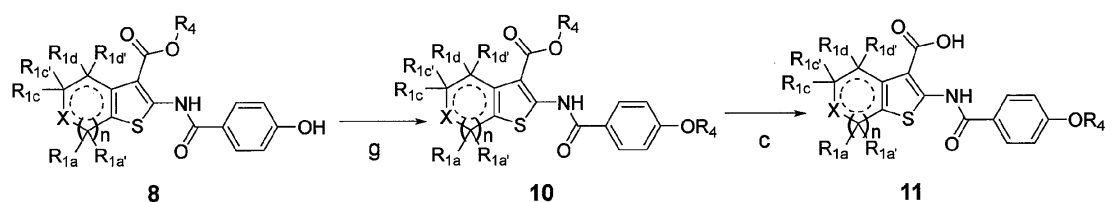
40

【0200】

50

【化 1 1】

スキーム IV:



10

【0201】

スキームVにおいて、2-アミノチオフエン-3-カルボキシレート骨格3の更なる誘導体化が報告されている。スキームV、工程bにおいて、2-アミノチオフエン-3-カルボキシレート3は、パラジウム触媒反応のための適当な脱離基Xを含有する塩化ベンゾイル、例えばハロゲン化物と反応することで、2-(ベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレート誘導体12を与えることができる。典型的な手順は、スキームI、工程bに、及び調製番号7に記載されている。スキームV、工程hにおいて、2-(ハロベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレート誘導体12は、適当なパラジウム触媒を使用して、例えば実施例番号20に記載されている通りに、又は当業者に知られている方法(例えば、J. Med. Chem.、2014、57(7)、3094～3116頁)によって、アミンと反応することで、2-(アミノベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレート誘導体13を与えることができる。スキームV、工程cにおいて、2-(アミノベンズアミド)チオフエン-3-カルボキシレート誘導体13のエステルは、スキームI、工程cに記載されているもの等の条件を使用して、2-(アミノベンズアミド)チオフエン-3-カルボン酸14に加水分解することができる。

20

【0202】

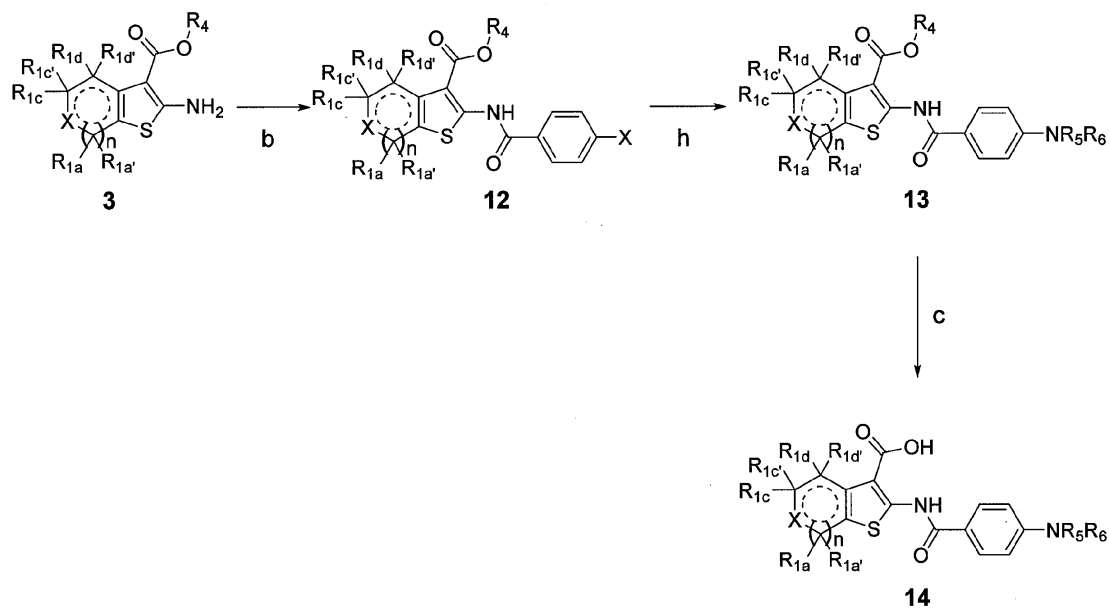
30

40

50

【化 1 2】

スキーム V:



【0203】

分析方法

分析データは、下記の手順内に、一般的手順の例示に、又は実施例の表に含まれている。別段に明記されていない限り、全ての ^1H NMRデータを、5mmのQNPプローブが備えられているBruker Avance 400MHz上に又はBruker Avance III 400MHz、5mmのBBFOプラスプローブ機器上に収集し、化学シフトは、百万分の一(ppm)で示されている。Waters ZQ Mass SpectrometerにカップリングされたAcquity UPLC(バイナリポンプ/PDA検出器)、又はQuattro Micro Mass Spectrometerにカップリングされた若しくはWaters DAD+Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MSにカップリングされたAcquity i-Class(クォータナリポンプ/PDA検出器)上で、LC/MSを行った。LC/MSデータは、Table 1(表2)に提供されている方法番号を使用して、LC/MS条件に参照される。

【0204】

【表 2 A】

Table 1. LC/MS 分析方法

方法	条件
A	LC/MS分析条件:カラム:ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m、100×2.1mm、40℃で維持。移動相:水(0.1%ギ酸)中のMeCN(0.1%ギ酸)、6分以内で5%から95%;流量:0.4ml/分;波長:200～500nmのDAD。 ZQ Mass Spectrometer
B	LC/MS分析条件:カラム:Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m、100×2.1mmのプラスガードカートリッジ、40℃で維持。移動相:水(10mM重炭酸アンモニウムとともに)中のMeCN、6分以内で5%から95%;流量:0.5ml/分;波長:210～400nmのDAD。Waters DAD+Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS
C	LC/MS分析条件:カラム:Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m100×2.1mmのプラスガードカートリッジ、40℃で維持。移動相:水(0.1%ギ酸)中のMeCN(0.1%ギ酸)、6分以内で5%から95%;流量:0.5ml/分;波長:210～400nmのDAD。Waters DAD+Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS
D	LC/MS分析条件:カラム:ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m、100×2.1mm、40℃で維持。移動相:水(0.1%ギ酸)中のMeCN(0.1%ギ酸)、6分以内で5%から95%;流量:0.4ml/分;波長:200～500nmのDAD。 Quattro Micro Mass Spectrometer
E	LC/MS分析条件:カラム:Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m、100×2.1mmのプラスガードカートリッジ、温度を維持。移動相:水(0.1%ギ酸)中のMeCN(0.1%ギ酸)、8分以内で5%から95%;流量:0.4ml/分;波長:210～400nmのDAD。Waters DAD+Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS

【0205】

10

20

30

40

50

【表 2 B】

F	LC/MS分析条件:カラム:Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m、100×2.1mmのプラスガードカートリッジ、温度を維持。移動相:水(10mM重炭酸アンモニウムとともに)中のMeCN、8分以内で5%から 95%; 流量 :0.4ml/ 分 ; 波 長 :210 ～ 400nm の DAD 。 Waters DAD+Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS
---	---

10

【 0 2 0 6 】

精製方法

一般的手順について、中間体及び最終化合物は、任意の技法又は当業者に知られている技法の組合せによって精製することができる。限定していない一部の例としては、固相(即ち、シリカゲル、アルミナ等)、及び所望の化合物を溶出する溶媒(又は溶媒、即ちヘプタン、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水等の組合せ)を用いるフラッシュクロマトグラフィー;Agilent Technologies 1260 Infinity精製システム及びAgilent 6120シリーズSingle Quadrupole Mass Spectrometer上で行われるRP-HPLC精製(一部の非限定的な条件についてTable 2(表3)を参照されたい);適切な溶媒(即ち、MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOAc、トルエン等)又は溶媒の組合せ(即ち、EtOAc/ヘプタン、EtOAc/MeOH等)からの再結晶化;溶媒の組合せ(即ち、DMF/水、DMSO/DCM、EtOAc/ヘプタン等)からの析出;適切な溶媒(即ち、EtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、i-PrOH、n-PrOH等)を用いる研和;液体中に化合物を溶解させること、及び適切に非混和な液体(即ち、DCM/水、EtOAc/水、DCM/飽和NaHCO₃、EtOAc/飽和NaHCO₃、DCM/10% HCl水溶液、EtOAc/10% HCl水溶液等)で洗浄することによる抽出;蒸留(即ち、単蒸留、分留、クーゲルロール蒸留等)が挙げられる。これらの技法の記載は、以下の文献に見出すことができる:Gordon, A. J.及びFord, R. A. 「The Chemist's Companion」、1972;Palleros, D. R. 「Experimental Organic Chemistry」、2000;Still, W. C.、Kahn M.及びMittra, A. J. Org. Chem. 1978、43(14)、2923～2925頁;Yan, B. 「Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry」2003;Harwood, L. M.、Moody, C. J.及びPercy, J. M. 「Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale、第2版」、1999。

20

30

【 0 2 0 7 】

40

50

【表 3】

Table 2. RP-HPLC 精製方法

方法	条件
1	RP-HPLC精製条件:カラムXSELECT CSH Prep C18 19×250mm、5 μ m。移動相:水(0.1% HCOOH)中のMeCN、流量:20ml/分;波長:210～260nmのDAD。試料をDMSO(+任意選択のギ酸及び水)中に注入、10%から95% MeCNの22分非線形勾配、特定のフォーカス勾配を中心とする
2	RP-HPLC精製条件:カラムWaters Sunfire C18 150×19mm、10 μ m。移動相:水(0.1%NH ₄ CO ₃)中のMeCN、流量:20ml/分;波長:210～400nmのDAD。試料をDMSO中に注入、5%から80% MeCNの25分非線形勾配、特定のフォーカス勾配を中心とする

【0208】

調製及び例

全ての出発材料は、化学名の後に別段に注記されていない限り、Sigma-Aldrich社(Fluka及びDiscovery CPRを含める)又はAcros社から市販されている。示されている試薬/反応物名称は、市販の瓶に名付けられている通り、又はIUPAC慣例若しくはChemDraw 16.0によって生じされる通りである。本明細書において注記されている特定の条件及び試薬のいずれも、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでなく、例示的な目的のために提供されている。

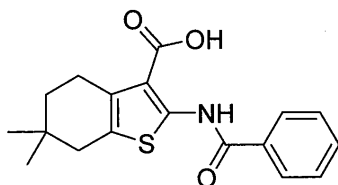
【0209】

(実施例番号1)

2-ベンズアミド-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号15)

【0210】

【化13】



【0211】

DCM(5.0ml)中のメチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1、200mg、0.84mmol)の溶液に、DIPEA(CAS:7087-68-5、220 μ l、1.25mmol)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4、120 μ l、1.00mmo

l)を添加した。反応混合物をRTで終夜撹拌した。結果として得られた混合物をDCM及び水で希釈した。2つの相を分離させた。有機層を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をTHF(4.0ml)及びMeOH(2.0ml)中に溶解した。溶液に、LiOH水溶液(CAS:1310-66-3、2.0M、1.7ml、3.36mmol)を添加した。反応混合物を50℃で2時間撹拌した。混合物をRTに冷却させ、1N HCl水溶液で酸性化した。反応混合物を次いでEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。RP-HPLCによる精製(Table 2(表3)、方法1)で、2-ベンズアミド-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸を淡黄色の固体として得た(71mg、収率26%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.31 (br s, 1H), 12.48 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 2.76 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.53分; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

10

【0212】

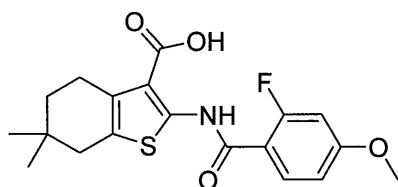
(実施例番号2)

2-[(2-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号16)

【0213】

【化14】

20



【0214】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び2-フルオロ-4-メトキシベンゾイルクロリド(CAS:321-24-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率44%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.23 (br s, 1H), 12.36 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.75 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.49 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.61分; MS m/z: 378 [M+H]⁺.

30

【0215】

(実施例番号3)

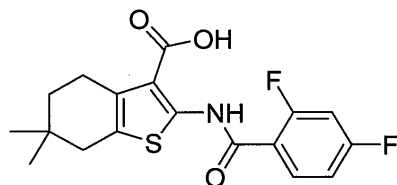
2-[(2,4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号17)

【0216】

40

50

【化 1 5】



10

【0 2 1 7】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び2,4-フルオロベンゾイルクロリド(CAS:72482-64-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率37%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.29 (br s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.54 (dq, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 2.76 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.65分; MS m/z: 366 [M+H]⁺.

【0 2 1 8】

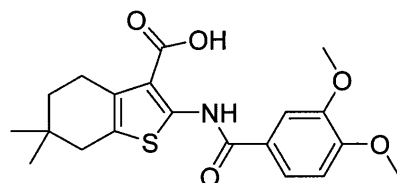
20

(実施例番号4)

2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号18)

【0 2 1 9】

【化 1 6】



30

【0 2 2 0】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(CAS:3535-37-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率56%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.34 (br s, 1H), 12.36 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.75 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.31分; MS m/z: 390 [M+H]⁺.

40

【0 2 2 1】

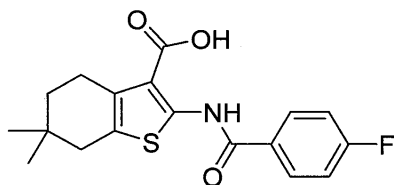
(実施例番号5)

2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号19)

【0 2 2 2】

50

【化 17】



10

【0223】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び4-フルオロベンゾイルクロリド(CAS:403-43-0)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率47%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.34 (br s, 1H), 12.37 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.60分; MS m/z: 348 [M+H]⁺.

20

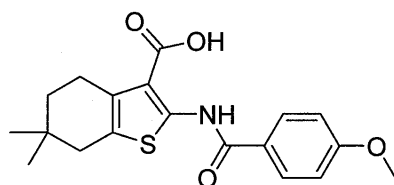
【0224】

(実施例番号6)

2-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号20)

【0225】

【化 18】



30

【0226】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び4-メトキシベンゾイルクロリド(CAS:100-07-2)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率47%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.28 (br s, 1H), 12.35 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.50分; MS m/z: 360 [M+H]⁺.

40

【0227】

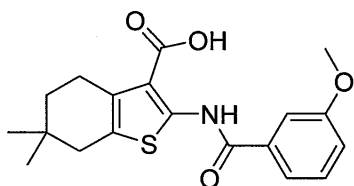
(実施例番号7)

2-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号21)

【0228】

50

【化19】



10

【0229】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び3-メトキシベンゾイルクロリド(CAS:1711-05-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率52%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (br s, 1H), 12.38 (s, 1H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.58分; MS m/z: 360 [M+H]⁺.

20

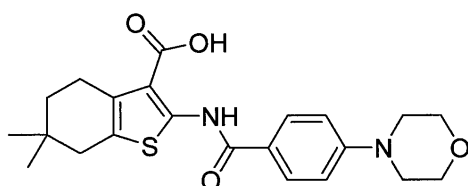
【0230】

(実施例番号8)

6,6-ジメチル-2-[(4-モルホリノベンゾイル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号22)

【0231】

【化20】



30

【0232】

THF(1.6ml)及びMeOH(1.6ml)中のメチル6,6-ジメチル-2-(4-モルホリノベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号2、90mg、0.21mmol)の溶液に、LiOH水溶液(CAS:1310-66-3、1M、1.0ml、1.05mmol)を添加した。反応混合物を50℃で5時間攪拌した。混合物をRTに冷却させた。反応物を1N HCl水溶液とDCMとの間で分配した。2つの相を分離させた。水性相をDCM(×2)で抽出した。合わせた有機層を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOHで研和することで、6,6-ジメチル-2-[(4-モルホリノベンゾイル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸を黄色の固体として得た(51mg、収率59%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 11.96 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 4H), 3.32 - 3.29 (m, 4H), 2.87 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.57 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.79分; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

40

【0233】

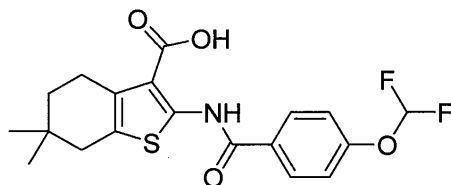
(実施例番号9)

50

2-[[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号23)

【0234】

【化21】



10

【0235】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド(CAS:57320-63-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率41%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.61 - 7.24 (m, 3H), 2.78 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.52 (t, J=6.2 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.87分; MS m/z: 396 [M+H]⁺.

20

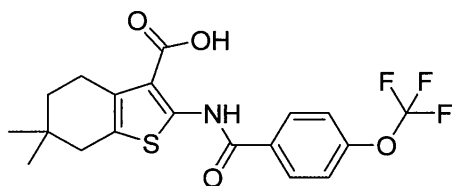
【0236】

(実施例番号10)

6,6-ジメチル-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号24)

【0237】

【化22】



30

【0238】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド(CAS:36823-88-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率39%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.38 (br s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.56 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.00分; MS m/z: 414 [M+H]⁺.

40

【0239】

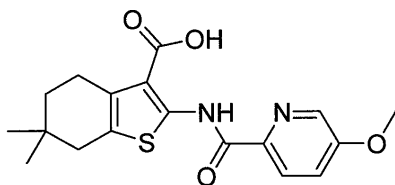
(実施例番号11)

2-[(5-メトキシピリジン-2-カルボニル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号25)

50

【0240】

【化23】



10

【0241】

トルエン(4.0ml)及びDMF(0.01ml)中の5-メトキシピコリン酸(CAS:29082-92-6、166mg、1.09mmol)の懸濁液に、塩化オキサリル(CAS:79-37-8、109 μ l、1.25mmol)を添加した。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。反応物をRTに冷却させた。揮発分を真空中で除去し、残渣をDCM(4ml)中に溶解した。メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1、200mg、0.84mmol)及びDIPEA(CAS:7087-68-5、190 μ l、1.09mmol)を反応混合物に添加した。反応物をRTで終夜攪拌した。結果として得られた混合物をDCMで希釈し、有機相を0.1N HCl水溶液で洗浄した。有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をTHF(6.0ml)及びメタノール(2.0ml)中に溶解し、LiOH水溶液(CAS:1310-66-3、2M、1.68ml、3.34mmol)を添加した。反応混合物を50℃で終夜攪拌した。追加のアリコートのLiOH水溶液(2M、0.84ml、1.67mmol)を添加し、反応混合物を60℃で追加で7時間加熱した。混合物をRTに冷却させ、1N HCl水溶液で酸性化した。沈殿物を濾過し、回収された固体をRP-HPLCによる精製(Table 2(表3)、方法1)で、2-[(5-メトキシピリジン-2-カルボニル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸を黄色の固体として得た(35mg、収率12%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.11 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.9, 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.32分; MS m/z: 361 [M+H]⁺.

20

30

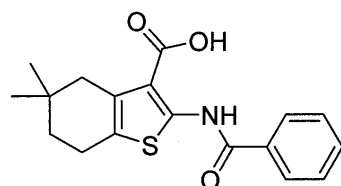
【0242】

(実施例番号12)

2-ベンズアミド-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号26)

【0243】

【化24】



40

【0244】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び塩化ベンゾイル(C

50

AS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率45%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.33 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.54 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.46分; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

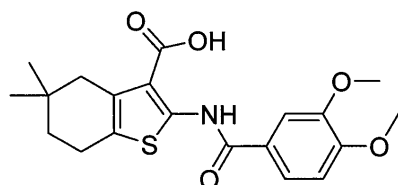
【0245】

(実施例番号13)

2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号27)

【0246】

【化25】



【0247】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(CAS:3535-37-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率46%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.54 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.25分; MS m/z: 390 [M+H]⁺.

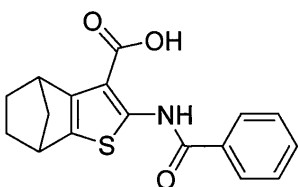
【0248】

(実施例番号14)

2-ベンズアミド-4,5,6,7-テトラヒドロ-4,7-メタノベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号28)

【0249】

【化26】



【0250】

エタノール(14ml)中のノルカンファー(CAS:497-38-1、1000mg、9.08mmol)、エチルシアノアセテート(CAS:105-56-6、1.1ml、9.99mmol)、モルホリン(CAS:110-91-8、1.96ml、22.7mmol)及び硫黄(CAS:7704-34-9、320mg、9.99mmol)の溶液を、50°Cで48時間攪拌した。反応混合物をRTに冷却させ、揮発分を減圧下で除去した。残渣

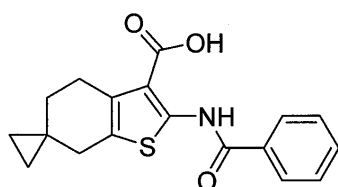
を水とEtOAcとの間で分配し、2つの相を分離させた。水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~40%のEtOAcで溶出)で、エチル2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-4,7-メタノベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを得た(150mg、収率7%)。次いで、実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-4,7-メタノベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料としてを使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.26 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.00分; MS m/z: 314 [M+H]⁺.
【0251】

(実施例番号15)

2-ベンズアミドスピロ[5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボン酸(化合物番号29)

【0252】

【化27】



【0253】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート(調製番号4)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率26%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.05 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 2.96 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.62 (t, J=6.2 Hz, 2H), 0.47 - 0.45 (m, 4H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.24分; MS m/z: 328 [M+H]⁺.

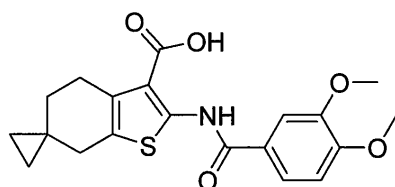
【0254】

(実施例番号16)

2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]スピロ[5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボン酸(化合物番号30)

【0255】

【化28】



10

20

30

40

50

【0256】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート(調製番号4)及び3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(CAS:3535-37-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.34 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.53 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.43 - 0.36 (m, 4H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.08分; MS m/z: 388 [M+H]⁺.

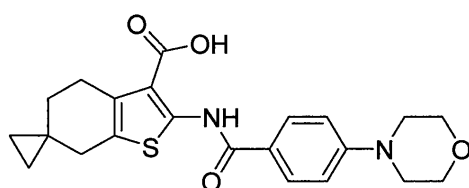
【0257】

(実施例番号17)

2-[(4-モルホリノベンゾイル)アミノ]スピロ[5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボン酸(化合物番号31)

【0258】

【化29】



【0259】

実施例番号8に記載されている手順に従って、メチル2-(4-モルホリノベンズアミド)-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート(調製番号5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率34%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.01 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 4H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 2.93 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.61 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.46 - 0.43 (m, 4H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.66分; MS m/z: 413 [M+H]⁺.

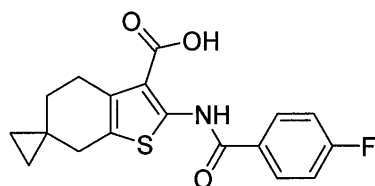
【0260】

(実施例番号18)

2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]スピロ[5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボン酸(化合物番号32)

【0261】

【化30】



【0262】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ

[ベンゾ[b]チオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート(調製番号4)及び4-フルオロベンゾイルクロリド(CAS:403-43-0)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率21%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.06 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.21 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.63 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 4H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.77分; MS m/z: 346 [M+H]⁺.

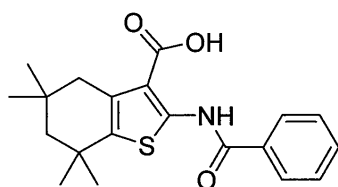
【0263】

(実施例番号19)

2-ベンズアミド-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号33)

【0264】

【化31】



【0265】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率56%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.37 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.00 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.88分; MS m/z: 358 [M+H]⁺.

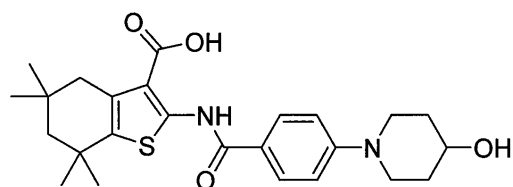
【0266】

(実施例番号20)

2-[[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号34)

【0267】

【化32】



【0268】

エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7、100mg、0.22mmol)、ピペリジン-4-イルアセテート塩酸塩(CAS:81270-37-3、63mg、0.32mmol)、RuPhos Pd G2(CAS:1375325-68-0、33mg、0.04mmol)及びCs₂CO₃(CAS:534-17-8、175mg、0.54mmol)

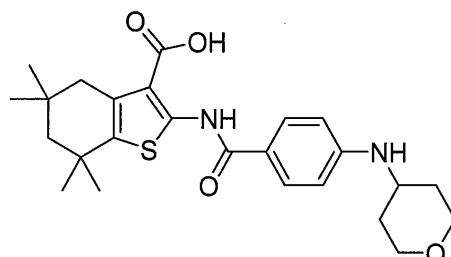
を、ジオキサン(3.0ml)中に懸濁させた。反応混合物を窒素で5分間脱ガスした。反応物を70℃で終夜加熱し、次いで、RTに冷却させた。反応物をDCMで希釈した。有機相を水で洗浄し、相分離器に通過させた。溶媒を減圧下で除去することで、エチル2-(4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)ベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(116mg、収量)。エチル2-(4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)ベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(116mg、0.22mmol)を、THF(3.0ml)及びMeOH(3.0ml)中に溶解した。LiOH水溶液(CAS:1310-66-3、1M、60mg、1.43mmol)を添加した。反応混合物を35℃で終夜撹拌した。混合物をRTに冷却させた。揮発分を真空中で除去し、残渣を1N HCl水溶液でpH約3に酸性化した。沈殿物を濾過し、固体をRP-HPLCによる精製(Table 2(表3)、方法2)で、2-[[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸をオフホワイトの固体として得た(8mg、収率8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.71 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 3H), 3.03 (t, J=11.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.78分; MS m/z: 457 [M+H]⁺.
【0269】

(実施例番号21)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号35)

【0270】

【化33】



【0271】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び4-アミノテトラヒドロピラン(CAS:38041-19-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率29%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.47 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.49 (t, J=11.0 Hz, 2H, 水ピークにより一部不明確), 2.63 (s, 2H), 1.94 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.88分; MS m/z: 457 [M+H]⁺.

【0272】

(実施例番号22)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(モルホリノベンゾイル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号36)

【0273】

10

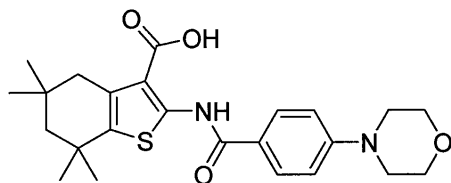
20

30

40

50

【化 3 4】



10

【 0 2 7 4】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びモルホリン(CAS:110-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.76 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.80 (dd, J=4.1, 4.1 Hz, 4H), 3.35 - 3.33 (m, 4H, 水ピークにより一部不明確), 2.65 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.94分; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

20

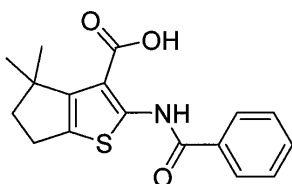
【 0 2 7 5】

(実施例番号23)

2-ベンズアミド-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号37)

【 0 2 7 6】

【化 3 5】



30

【 0 2 7 7】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号8)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率35%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.20 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.60 (tt, J=1.5, 7.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.74分; MS m/z: 316 [M+H]⁺.

40

【 0 2 7 8】

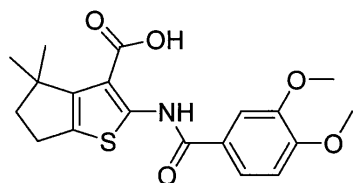
(実施例番号24)

2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号38)

【 0 2 7 9】

50

【化 3 6】



10

【0 2 8 0】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号8)及び3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(CAS:3535-37-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率69%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.16 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.66分; MS m/z: 376 [M+H]⁺。

【0 2 8 1】

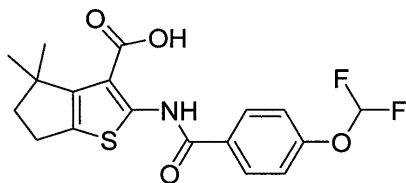
(実施例番号25)

2-[[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号39)

20

【0 2 8 2】

【化 3 7】



30

【0 2 8 3】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号8)及び4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド(CAS:57320-63-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率35%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.95 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.59 - 7.21 (m, 4H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.19 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.87分; MS m/z: 382 [M+H]⁺。

40

【0 2 8 4】

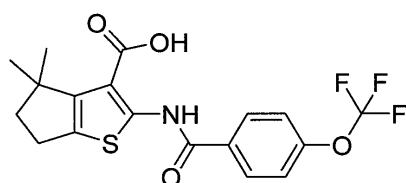
(実施例番号26)

4,4-ジメチル-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号40)

【0 2 8 5】

50

【化 3 8】



10

【 0 2 8 6】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号8)及び4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド(CAS:36823-88-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率29%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 14.00 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.38 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.97分; MS m/z: 400 [M+H]⁺.

【 0 2 8 7】

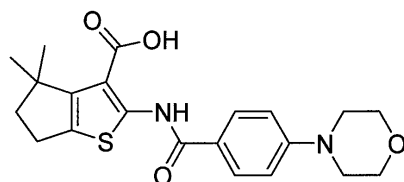
(実施例番号27)

4,4-ジメチル-2-[(4-モルホリノベンゾイル)アミノ]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号41)

20

【 0 2 8 8】

【化 3 9】



30

【 0 2 8 9】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号9)及びモルホリン(CAS:110-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率19%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.45 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 4H), 3.37 - 3.33 (m, 4H, 水ピークにより一部隠れている), 2.84 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.25 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.81分; MS m/z: 401 [M+H]⁺.

40

【 0 2 9 0】

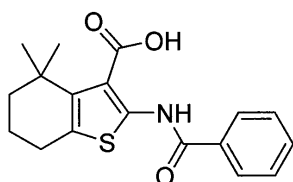
(実施例番号28)

2-ベンズアミド-4,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号42)

【 0 2 9 1】

50

【化 4 0】



【 0 2 9 2】

エタノール(3.5ml)中の2,2-ジメチルシクロヘキサノン(CAS:1193-47-1、0.33ml、2.38mmol)、メチルシアノアセテート(CAS:105-34-0、210μl、2.38mmol)及び硫黄(CAS:7704-34-9、76mg、2.38mmol)の攪拌溶液に、モルホリン(CAS:110-91-8、210μl、2.38mmol)を添加した。反応混合物を50℃で48時間及び75℃で更に24時間加熱した。反応混合物をRTに冷却させた。反応物をEtOAc及び飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。水性相をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機相を0.5N HCl水溶液で洗浄し、相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~30%のEtOAcで溶出)で、エチル2-ベンズアミド-4,4-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(黄色の油として得た(40mg、収率9%)。次いで、実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率4%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.35 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 2.65 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.76分; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

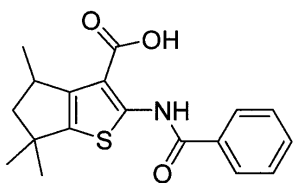
【 0 2 9 3】

(実施例番号29)

2-ベンズアミド-4,6,6-トリメチル-4,5-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号43)

【 0 2 9 4】

【化 4 1】



【 0 2 9 5】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号10)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率44%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.40 (br s, 1H), 12.32 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 1H, 水ピークにより一部不明確), 2.55 - 2.47 (m, 1H, DMSOピークにより一部不明確), 1.88 (dd, J=2.7, 12.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R

$t = 2.85$ 分; MS m/z : 330 $[M+H]^+$.

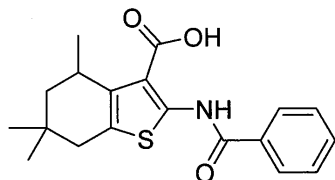
【0296】

(実施例番号30)

2-ベンズアミド-4,6,6-トリメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号44)

【0297】

【化42】



10

【0298】

実施例番号1に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号11)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率3%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.17$ (br s, 2H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 3H), 1.75 - 1.71 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 2.86$ 分; MS m/z : 344 $[M+H]^+$.

20

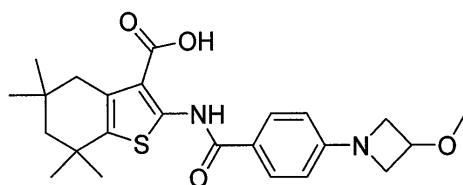
【0299】

(実施例番号31)

2-[[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号58)

【0300】

【化43】



30

【0301】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3-メトキシアゼチジン(CAS:110925-17-2)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率21%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 12.65$ (br s, 1H), 7.78 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.79 (dd, $J=3.7, 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。 LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 3.03$ 分; MS m/z : 443 $[M+H]^+$.

40

【0302】

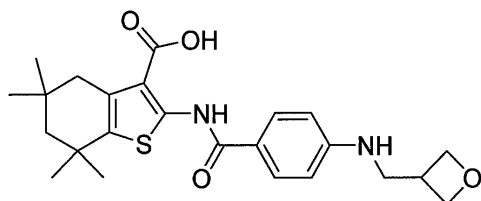
(実施例番号32)

50

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(オキセタン-3-イルメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号59)

【0303】

【化44】



10

【0304】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)エタン-1-オン(CAS:6246-05-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.24 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.7, 8.7 Hz, 3H), 4.76 - 4.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 2H), 3.46 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.94分; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

20

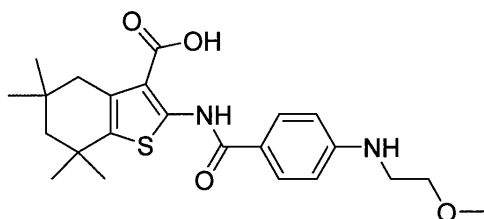
【0305】

(実施例番号33)

2-[[4-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号60)

【0306】

【化45】



30

【0307】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び2-メトキシエチルアミン(CAS:109-85-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率23%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.19 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.62 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 5H), 2.59 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 3.88分; MS m/z: 431 [M+H]⁺.

40

【0308】

(実施例番号34)

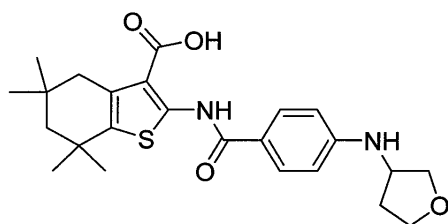
5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,

50

6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号61)

【0309】

【化46】



10

【0310】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3-アミノテトラヒドロフラン(CAS:88675-24-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率42%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.17 (br s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 3H), 3.57 (dd, J=3.5, 8.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.23 (ddd, J=7.3, 12.6, 15.1 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.89分; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

20

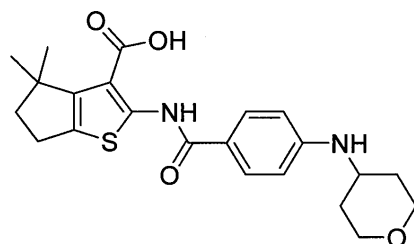
【0311】

(実施例番号35)

4,4-ジメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号62)

【0312】

【化47】



30

【0313】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号9)及び4-アミノテトラヒドロピラン(CAS:38041-19-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率45%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.37 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.50 (dd, J=11.0, 11.0 Hz, 2H), 2.82 (dd, J=6.4, 6.4 Hz, 2H), 2.24 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.79分; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

40

【0314】

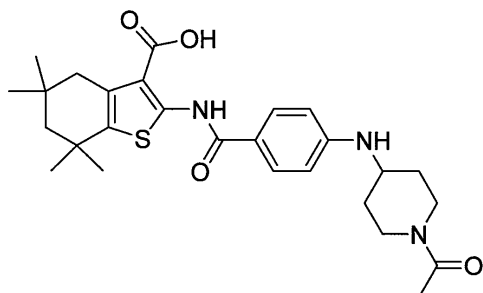
50

(実施例番号36)

2-[[4-[(1-アセチル-4-ピペリジル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号63)

【0315】

【化48】



10

【0316】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び1-アセチルピペリジン-4-アミン(CAS:160357-94-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.29 (br s, 1H), 12.47 (br s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.24 (dd, J=11.2, 11.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=11.2, 11.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (dd, J=14.5, 19.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.44 - 1.21 (m, 8H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 3.72 分; MS m/z: 498 [M+H]⁺.

20

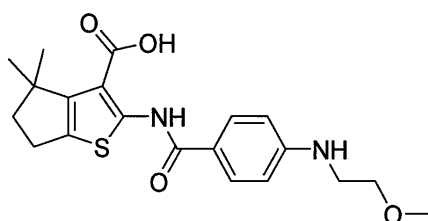
【0317】

(実施例番号37)

2-[[4-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号64)

【0318】

【化49】



40

【0319】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号9)及び2-メトキシエチルアミン(CAS:109-85-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率41%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.08 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.65 (dd, J=5.1, 5.1 Hz,

50

2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.82 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.26 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 2つの交換可能なプロトンは認められず. LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.77分; MS m/z: 389 [M+H]⁺.

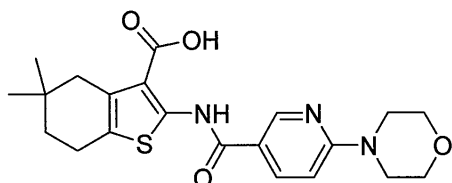
【0320】

(実施例番号38)

5,5-ジメチル-2-[(6-モルホリノピリジン-3-カルボニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号65)

【0321】

【化50】



10

【0322】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び6-モルホリノニコチン酸(CAS:120800-52-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率13%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.32 (br s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.73分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

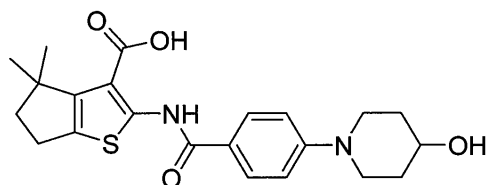
【0323】

(実施例番号39)

2-[[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ベンゾイル]アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号78)

【0324】

【化51】



40

【0325】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号9)及び4-アセトキシ-ピペリジン塩酸塩(CAS:94886-04-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率20%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.32 (br s, 1H), 12.37 (br s, 1H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 2H), 1.24 (s, 6H). L

50

C/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 2.78$ 分, MS m/z : 415 $[M+H]^+$.

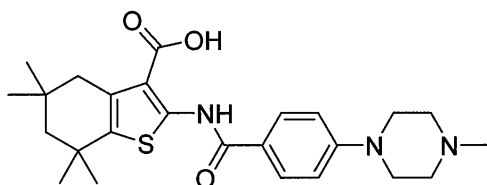
【0326】

(実施例番号40)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号80)

【0327】

【化52】



10

【0328】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び1-メチルピペリジン(CAS: 109-01-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率29%)。 ^1H NMR (Pyr- d_5 , 400MHz): $\delta = 13.21$ (s, 1H), 8.24 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 2.95$ 分, MS m/z : 456 $[M+H]^+$.

20

【0329】

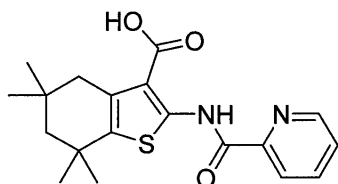
(実施例番号41)

5,5,7,7-テトラメチル-2-(ピリジン-2-カルボニルアミノ)-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号90)

30

【0330】

【化53】



40

【0331】

DCM(4.0ml)中のエチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6、147mg、0.55mmol)の攪拌溶液に、2-ピコリン酸(CAS:98-98-6、81mg、0.66mmol)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(CAS:14338-32-0、281mg、1.10mmol)及びトリエチルアミン(CAS:121-44-8、0.17ml、1.21mmol)を添加した。反応混合物を40℃で24時間加熱した。反応物をDCMと飽和 NaHCO_3 水溶液との間で分配し、2つの相を分離させた。水性相をDCM($\times 2$)で更に抽出した。合わせた有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~20%のEtOAcで溶出)

50

で、エチル5,5,7,7-テトラメチル-2-(ピコリンアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(121mg、収率59%)。THF(2.5ml)及びMeOH(2.5ml)中のエチル5,5,7,7-テトラメチル-2-(ピコリンアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(121mg、0.31mmol)の溶液に、LiOH水溶液(CAS:1310-66-3、1M、1.57ml、1.57mmol)を添加した。反応混合物を50℃で20時間及び次いで40℃で更に72時間攪拌した。反応物をRTに冷却させ、1N HCl水溶液で酸性化した。反応混合物をDCM(×2)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をRP-HPLCによる精製(Table 2(表3)、方法1)で、5,5,7,7-テトラメチル-2-(ピリジン-2-カルボニルアミノ)-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸を黄色の固体として得た(35mg、収率31%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.21 (br s, 2H), 8.81 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.05 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.91分, MS m/z: 359 [M+H]⁺.

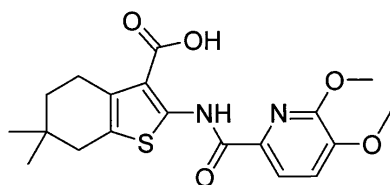
【0332】

(実施例番号42)

2-[(5,6-ジメトキシピリジン-2-カルボニル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号94)

【0333】

【化54】



【0334】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び5,6-ジメトキシピコリン酸(CAS:324028-89-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率21%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.69 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.49 (t, J=6.1 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法D) R_t = 5.33分, MS m/z: 391 [M+H]⁺.

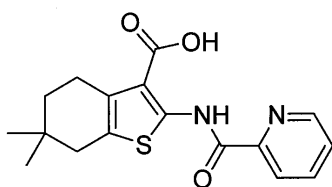
【0335】

(実施例番号43)

6,6-ジメチル-2-(ピリジン-2-カルボニルアミノ)-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号96)

【0336】

【化55】



10

20

30

40

50

【0337】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び2-ピコリン酸(CAS:98-98-6)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率41%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.05 (br s, 2H), 8.77 - 8.74 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.10 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J=1.2, 4.8, 7.5 Hz, 1H), 2.77 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.51 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法D) R_t = 5.22分, MS m/z: 331 [M+H]⁺.

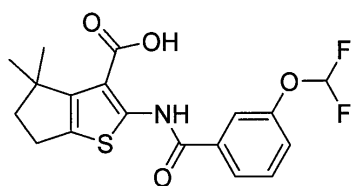
【0338】

(実施例番号44)

2-[[3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号98)

【0339】

【化56】



【0340】

実施例番号11に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号8)及び3-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(CAS:4837-19-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率11%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.23 (br s, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.48 (dd, J=2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=73.6 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.78分, MS m/z: 380 [M-H]⁻.

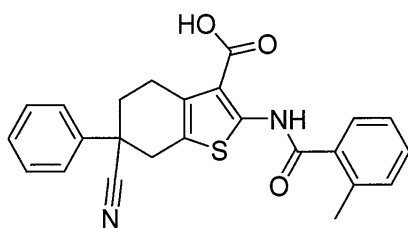
【0341】

(実施例番号45)

6-シアノ-2-[(2-メチルベンゾイル)アミノ]-6-フェニル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号105)

【0342】

【化57】



【0343】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6-シアノ-6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(これは、それ自体、調製番

号1に従って、4-シアノ-4-フェニルシクロヘキサノン(CAS:25115-74-6)を出発材料として使用して調製された)及びo-トルオイルクロリド(CAS:933-88-0)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率22%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.48 (br s, 1H), 11.92 (br s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 2H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.16分, MS m/z: 417 [M+H]⁺.

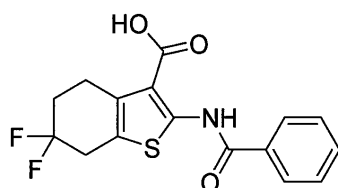
【0344】

(実施例番号46)

2-ベンズアミド-6,6-ジフルオロ-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号117)

【0345】

【化58】



【0346】

実施例番号1に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(これは、それ自体、調製番号1に従って、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン(CAS:22515-18-0)を出発材料として使用して調製された)及び塩化ベンゾイル(CAS:98-88-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率19%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.55 (br s, 1H), 12.44 (br s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.01 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H). LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 4.67分, MS m/z: 338 [M+H]⁺.

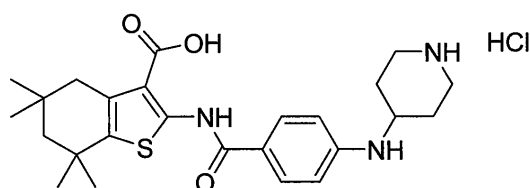
【0347】

(実施例番号47)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸塩酸塩(化合物番号131)

【0348】

【化59】



【0349】

エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[

b)チオフエン-3-カルボキシレート(調製番号7、250mg、0.54mmol)、4-アミノ-1-Boc-ピペリジン(CAS:87120-72-7、162mg、0.81mmol)、RuPhos Pd G2(CAS:1375325-68-0、84mg、0.11mmol)及びCs₂CO₃(CAS:534-17-8、263mg、0.81mmol)を、ジオキサン(5.0ml)中に懸濁させた。反応混合物を窒素で5分間脱ガスした。反応混合物を80℃で終夜加熱し、次いで、RTに冷却させた。反応物をDCMで希釈した。混合物をCelite(登録商標)のパッドに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~30%のEtOAcで溶出)で、tert-ブチル4-((4-((3-(エトキシカルボニル)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得て(193mg、収率61%)、これをTHF(2.5ml)及びMeOH(2.5ml)中に溶解した。溶液に、LiOH水溶液(CAS:1310-66-3、1M、69mg、1.65mmol)を添加した。反応混合物を45℃で終夜撹拌した。混合物をRTに冷却させた。反応物をDCM及び1N HCl水溶液で希釈した。2つの相を分離させ、水性相をDCM(×2)で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。MeOHからの研和で、2-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン-3-カルボン酸を黄色の固体として得た(149mg、収率81%)。残渣をDCM(0.3ml)及びMeOH(0.9ml)中に溶解し、次いで、ジオキサン中の4N HCl溶液(CAS:7647-01-0、0.9ml)を添加した。反応混合物をRTで1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をRP-HPLCによって精製した(Table 2(表3)、方法1)。残渣(50mg、0.11mmol)をMeOH(0.5ml)及びDCM(0.2ml)中に溶解し、次いで、ジオキサン中の4N HCl溶液(CAS:7647-01-0、0.9ml)を添加した。反応混合物をRTで90分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、化合物をMeOHで研和することで、5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフエン-3-カルボン酸塩酸塩をオフホワイトの固体として得た(50mg、収率18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.19 (br s, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.05 - 3.04 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.10 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.02 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.07分; MS m/z: 456 [M+H]⁺.

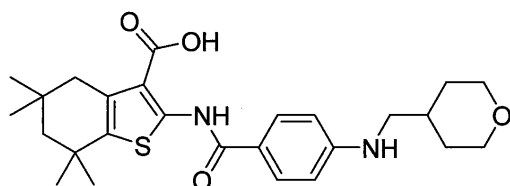
【0350】

(実施例番号48)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフエン-3-カルボン酸(化合物番号132)

【0351】

【化60】



【0352】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びテトラヒドロピラン-4-イルメタンアミン(CAS:130290-79-8)を出発材料として

使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率10%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.39 (br s, 1H), 12.65 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.68 (dd, J=4.9, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=2.5, 11.1 Hz, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.05 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.71 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.02分; MS m/z: 471 [M+H]⁺.

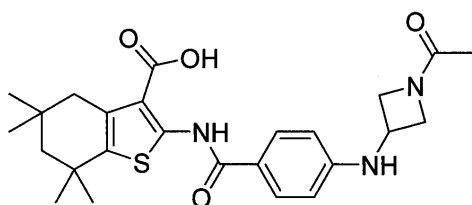
【0353】

(実施例番号49)

2-[[4-[(1-アセチルアゼチジン-3-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフエン-3-カルボン酸(化合物番号133)

【0354】

【化61】



【0355】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)エタン-1-オン(CAS:1137870-15-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率7%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (br s, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.52 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.93 (dd, J=4.4, 8.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=4.3, 9.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.62分; MS m/z: 470 [M+H]⁺.

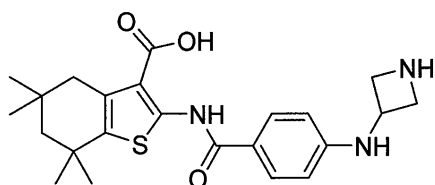
【0356】

(実施例番号50)

2-ベンズアミド-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフエン-3-カルボン酸(化合物番号134)

【0357】

【化62】



【0358】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)エタン-1-オン(CAS:1137870-15-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 14.57 (br s, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.59 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=8.5, 8.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 2つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.03分; MS m/z: 428 [M+H]⁺.

【0359】

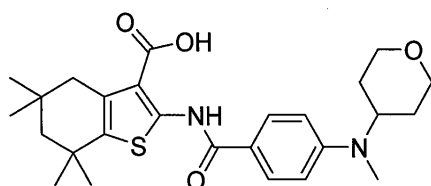
10

(実施例番号51)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-[メチル(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号135)

【0360】

【化63】



20

【0361】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びN-メチル-4-アミノテトラヒドロピラン(CAS:220641-87-2)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率16%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.17 (br s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.08 (ddd, J=3.9, 7.7, 15.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=4.1, 11.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, J=10.2, 11.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.08分; MS m/z: 471 [M+H]⁺.

30

【0362】

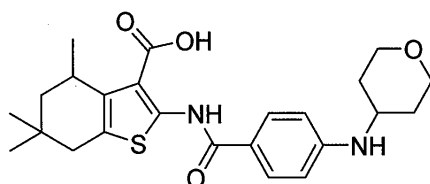
(実施例番号52)

4,6,6-トリメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号136)

【0363】

【化64】

40



【0364】

50

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号12)及び4-アミノテトラヒドロピラン(CAS: 38041-19-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率40%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=3.4, 7.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.49 (dd, J=10.7, 10.7 Hz, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.37 (d, J=15.7 Hz, 1H), 1.93 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.6 Hz, 4H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 2つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.93分; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

10

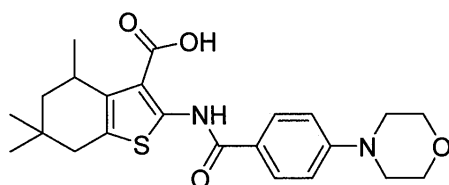
【0365】

(実施例番号53)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(4-ピペリジルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号137)

【0366】

【化65】



20

【0367】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号12)及びモルホリン(CAS:110-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率46%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.39 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.37 - 3.32 (m, 4H, 水ピークにより一部不明確), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 1H, DMSOピークにより一部不明確), 2.39 (d, J=15.7 Hz, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.85分; MS m/z: 429 [M+H]⁺.

30

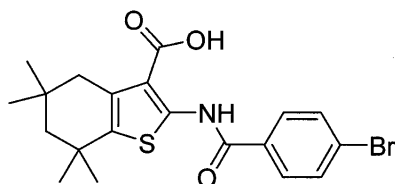
【0368】

(実施例番号54)

2-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号138)

【0369】

【化66】



40

50

【0370】

実施例番号8に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率47%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.35 (br s, 1H), 12.43 (br s, 1H), 7.85 (d, J=2.8 Hz, 4H), 2.60 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.06分; MS m/z: 436 [M+H]⁺.

【0371】

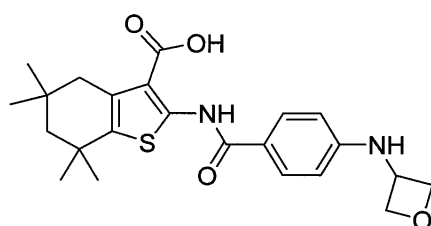
(実施例番号55)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(オキセタン-3-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号139)

10

【0372】

【化67】



20

【0373】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3-アミノオキセタン(CAS:21635-88-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率32%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.43 (br s, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.92 (dd, J=6.4, 6.4 Hz, 2H), 4.69 (dd, J=6.3, 12.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.98分; MS m/z: 429 [M+H]⁺.

30

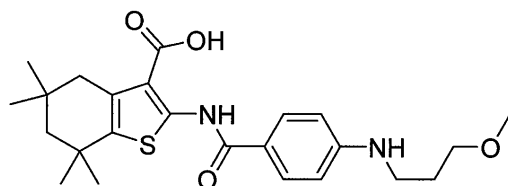
【0374】

(実施例番号56)

2-[[4-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号140)

【0375】

【化68】



40

【0376】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)

50

号7)及び3-メトキシプロピルアミン(CAS:5332-73-0)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率15%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.34 (br s, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.35 (br s, 1H), 6.70 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.54 (br s, 1H), 3.44 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.06分; MS m/z: 445 [M+H]⁺.

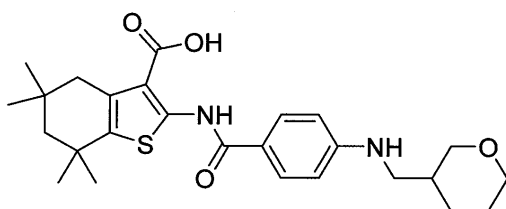
【0377】

(実施例番号57)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-3-イルメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号141)

【0378】

【化69】



【0379】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びテトラヒドロピラン-3-イルメタンアミン(CAS:7179-99-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.30 (br s, 1H), 12.37 (br s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.37 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.03 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.89 (dd, J=11.5, 11.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.96分; MS m/z: 471 [M+H]⁺.

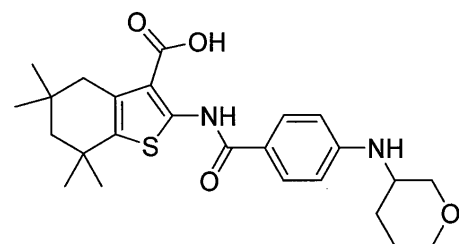
【0380】

(実施例番号58)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-3-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号142)

【0381】

【化70】



【0382】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン塩酸塩(CAS:120811-32-7)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.30 (br s, 1H), 12.37 (br s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.06分; MS m/z: 457 [M+H]⁺.

【0383】

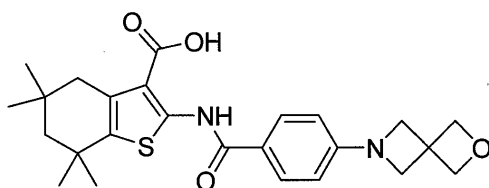
10

(実施例番号59)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号143)

【0384】

【化71】



20

【0385】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(CAS:174-78-7)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率41%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.26 (br s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.91分; MS m/z: 455 [M+H]⁺.

30

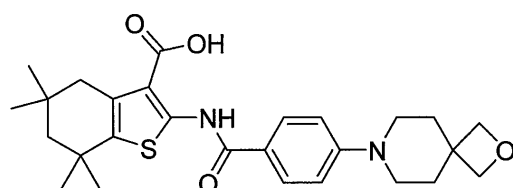
【0386】

(実施例番号60)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号144)

【0387】

【化72】



40

【0388】

50

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン(CAS:241820-91-7)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率53%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.27 (br s, 1H), 12.35 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 3.36 (m, 4H, 水ピークにより一部不明確), 2.63 (s, 2H), 1.90 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.07分; MS m/z: 483 [M+H]⁺.

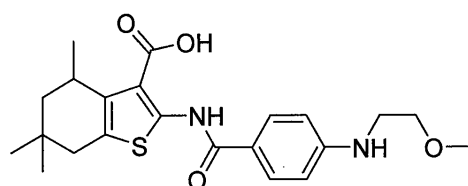
【0389】

(実施例番号81)

2-[[4-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6,6-トリメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号145)

【0390】

【化73】



【0391】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号12)及び2-メトキシエチルアミン(CAS109-85-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率47%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.34 (br s, 1H), 12.10 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=5.4, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 5H, 水ピークにより一部不明確), 3.15 (m, 1H), 2.50 (d, J=16.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J=15.4 Hz, 1H), 1.78 (dd, J=6.9, 13.0 Hz, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.80分; MS m/z: 417 [M+H]⁺.

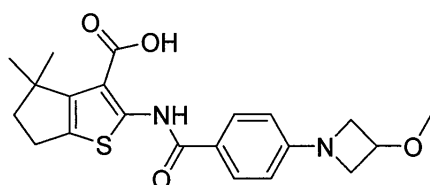
【0392】

(実施例番号62)

2-[[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号146)

【0393】

【化74】



10

20

30

40

50

【0394】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号9)及び3-メトキシアゼチジン塩酸塩(CAS:148644-09-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率63%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.42 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.81 (dd, J=3.8, 8.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.83 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.24 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.94分; MS m/z: 401 [M+H]⁺.

【0395】

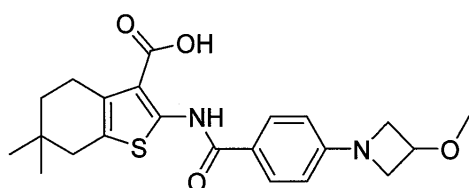
10

(実施例番号63)

2-[[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-6,6-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号147)

【0396】

【化75】



20

【0397】

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号13)及び3-メトキシアゼチジン塩酸塩(CAS:148644-09-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率73%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 7.78 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.80 (dd, J=3.8, 8.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.54 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H), 2つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.97分; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

30

【0398】

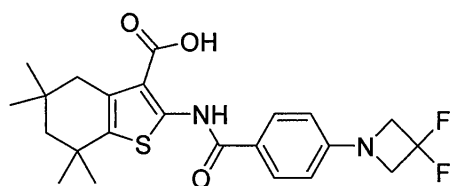
(実施例番号64)

2-[[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号148)

【0399】

【化76】

40



50

【0400】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(CAS:288315-03-7)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率39%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 7.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.47 (dd, J=12.3, 12.3 Hz, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 2つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 4.01分; MS m/z: 449 [M+H]⁺.

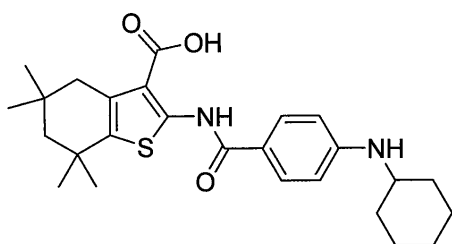
【0401】

(実施例番号65)

2-[[4-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号149)

【0402】

【化77】



【0403】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びシクロヘキシルアミン(CAS:108-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率11%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.16 (br s, 1H), 12.22 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.50 - 6.49 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H, 水ピークにより一部不明確), 2.62 (s, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.30 - 1.19 (m, 4H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.27分; MS m/z: 455 [M+H]⁺.

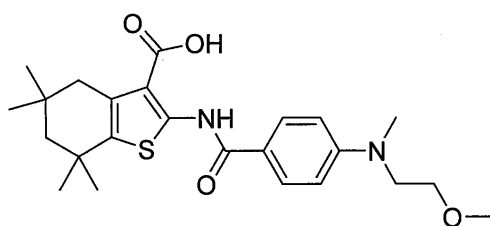
【0404】

(実施例番号66)

2-[[4-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号150)

【0405】

【化78】



10

20

30

40

50

【0406】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び(2-メトキシエチル)メチルアミン(CAS:38256-93-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率44%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.19 (br s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.61 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.99 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.11分; MS m/z: 445 [M+H]⁺.

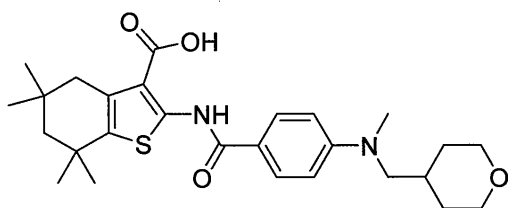
【0407】

(実施例番号67)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-[メチル(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号152)

【0408】

【化79】



【0409】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びメチル-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミン(CAS:439081-52-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率3%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.20 (br s, 1H), 12.28 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.38 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 4H), 1.35 (s, 8H), 1.05 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.15分; MS m/z: 485 [M+H]⁺.

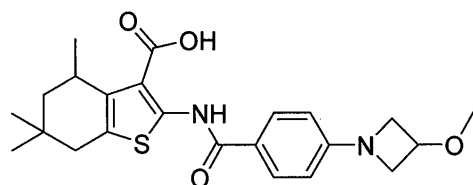
【0410】

(実施例番号68)

2-[[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-4,6,6-トリメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号153)

【0411】

【化80】



10

20

30

40

50

【0412】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号12)及び3-メトキシアゼチジン塩酸塩(CAS:148644-09-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率38%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.09 (br s, 1H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.25 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.19 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 3.79 (dd, J=3.8, 8.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.50 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.37 (d, J=15.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.04分; MS m/z: 429 [M+H]⁺.

10

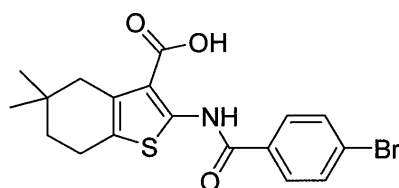
【0413】

(実施例番号69)

2-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号154)

【0414】

【化81】



20

【0415】

実施例番号8に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率37%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (br s, 1H), 12.42 (br s, 1H), 7.85 (s, 4H), 2.67 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.55 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.07分; MS m/z: 408 [M+H]⁺.

30

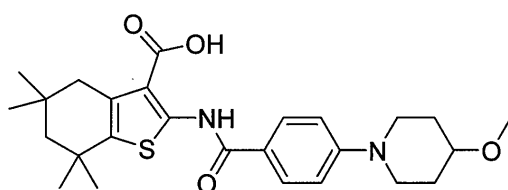
【0416】

(実施例番号70)

2-[4-(4-メトキシ-1-ピペリジル)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号155)

【0417】

【化82】



40

【0418】

50

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び4-メトキシピペリジン(CAS:4045-24-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率68%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.27 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H), 7.77 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.12分; MS m/z: 471 [M+H]⁺.

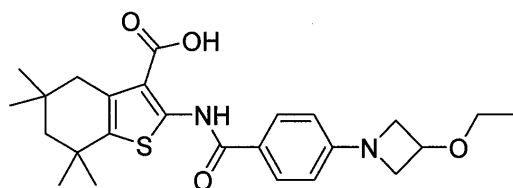
【0419】

(実施例番号71)

2-[[4-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号156)

【0420】

【化83】



【0421】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3-エトキシアゼチジン塩酸塩(CAS:88536-21-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率53%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.27 (br s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.79 (dd, J=3.9, 8.5 Hz, 2H), 3.51 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.20 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.15分; MS m/z: 457 [M+H]⁺.

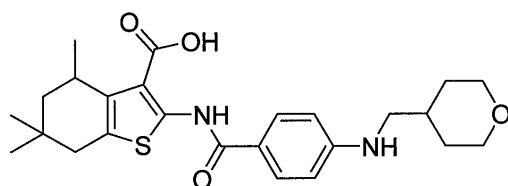
【0422】

(実施例番号72)

4,6,6-トリメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号157)

【0423】

【化84】



【0424】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号12)及びテトラヒドロピラン-4-イルメタンアミン(CAS:130290-79-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 12.22 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.32 (t, J=11.7 Hz, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.05 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 2H), 2.50 (d, J=16.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J=15.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 4H), 1.31 - 1.21 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.15分; MS m/z: 457 [M+H]⁺.

10

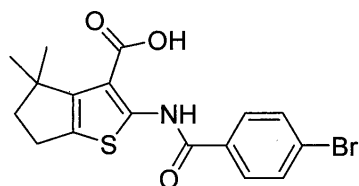
【0425】

(実施例番号73)

2-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸(化合物番号158)

【0426】

【化85】



20

【0427】

実施例番号8に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率35%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 13.08 (s, 1H), 7.89 (s, 4H), 2.85 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 2H), 2.24 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.01分; MS m/z: 394 [M+H]⁺.

30

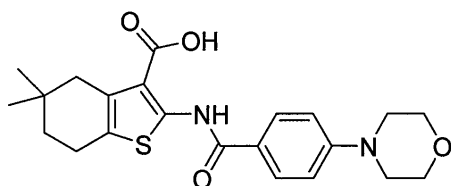
【0428】

(実施例番号74)

5,5-ジメチル-2-[(4-モルホリノベンゾイル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号159)

【0429】

【化86】



40

【0430】

50

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)及びモルホリン(CAS:110-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率50%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.28 (br s, 1H), 12.37 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 4H, 水ピークにより一部不明確), 2.69 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.58 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.95分; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

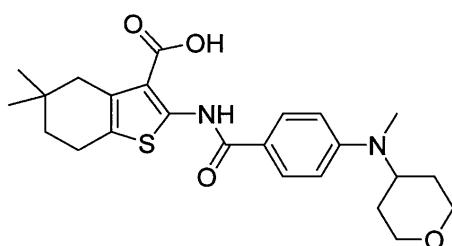
【0431】

(実施例番号75)

5,5-ジメチル-2-[[4-[メチル(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号160)

【0432】

【化87】



【0433】

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)及びN-メチルテトラヒドロピラン-4-アミン(CAS:220641-87-2)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率31%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.24 (br s, 1H), 12.30 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J=3.6, 10.9 Hz, 2H), 3.55 (t, J=11.4 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.69 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.85 (dq, J=4.2, 11.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.58 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.00分; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

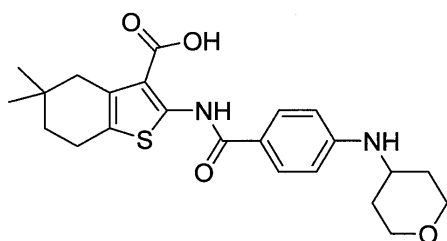
【0434】

(実施例番号76)

5,5-ジメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号161)

【0435】

【化88】



10

20

30

40

50

【0436】

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)及び4-アミノテトラヒドロピラン(CAS:38041-19-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率25%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.19 (br s, 1H), 12.26 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.49 (t, J=10.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.95 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.58 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.02 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.94分; MS m/z: 429 [M+H]⁺.

10

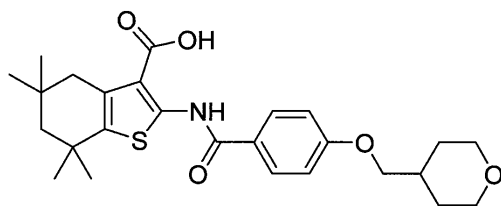
【0437】

(実施例番号77)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号162)

【0438】

【化89】



20

【0439】

THF(3.0ml)中のエチル2-(4-ヒドロキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号15、200mg、0.50mmol)の攪拌溶液に、0℃で、4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラン(CAS:14774-37-9、58mg、0.50mmol)及びトリフェニルホスフィン(CAS:603-35-0、157mg、0.60mmol)を添加した。これには、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(CAS:2446-83-5、120μl、0.60mmol)の添加が続いた。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、終夜RTに加温させた。反応物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。2つの相を分離させた。水性相をDCMで抽出し、合わせた有機相を相分離器に通過させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcで研和し、固体を真空中で乾燥させることで、エチル5,5,7,7-テトラメチル-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを白色の固体として得た(183mg、収率73%)。次いで、実施例番号8に記載されている手順に従って、エチル5,5,7,7-テトラメチル-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベン

30

40

【0440】

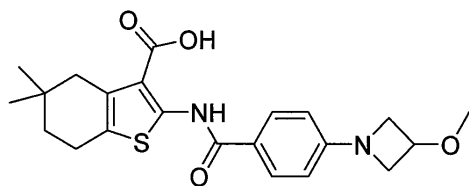
(実施例番号78)

2-[[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号163)

50

【0441】

【化90】



10

【0442】

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)及び3-メトキシアゼチジン塩酸塩(CAS:148644-09-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率59%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.25 (br s, 1H), 12.32 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.21 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.81 (dd, J=3.8, 8.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.68 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.58 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.96分; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

20

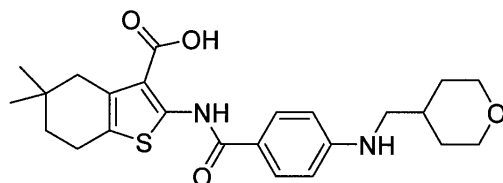
【0443】

(実施例番号79)

5,5-ジメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号164)

【0444】

【化91】



30

【0445】

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)及びテトラヒドロピラン-4-イルメタンアミン(CAS:130290-79-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率39%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.19 (br s, 1H), 12.25 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 3H), 3.91 (dd, J=2.9, 11.2 Hz, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 3.06 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.86 (br s, 1H), 1.73 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.57 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.27 (ddt, J=3.9, 12.0, 12.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.89分; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

40

【0446】

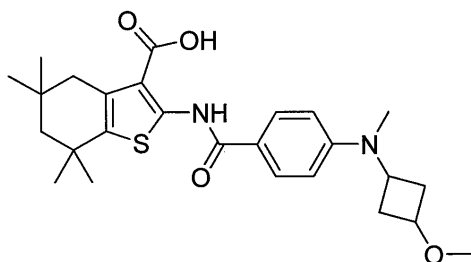
(実施例番号80)

2-[[4-[(3-メトキシシクロブチル)-メチル-アミノ]ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号165)

【0447】

50

【化 9 2】



10

【 0 4 4 8 】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3-メトキシ-N-メチルシクロブタン-1-アミン(CAS:1520446-07-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率25%、比2:1を有する異性体の混合物として単離)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.25 (br s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 0.3 H, 副異性体), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.69 (tt, J=6.9, 6.7 Hz, 0.7H, 主異性体), 3.24 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.16分; MS m/z: 471 [M+H]⁺.

20

【 0 4 4 9 】

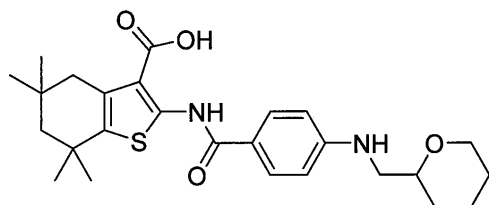
(実施例番号81)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(テトラヒドロピラン-2-イルメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号166)

【 0 4 5 0 】

【化 9 3】

30



40

【 0 4 5 1 】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及びテトラヒドロピラン-2-イルメチルアミン(CAS:6628-83-7)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率55%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.10 (br s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.66 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.71 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.60

50

(s, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 7H), 1.04 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 3.16$ 分; MS m/z : 471 $[M+H]^+$.

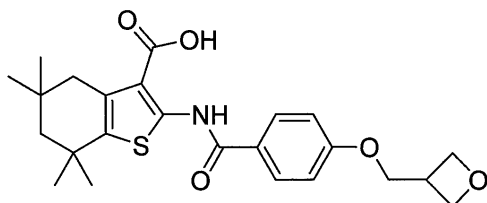
【0452】

(実施例番号82)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[[4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号167)

【0453】

【化94】



【0454】

実施例番号77に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ヒドロキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号15)及びオキセタン-3-メタノール(CAS:6246-06-6)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率57%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): $\delta = 13.35$ (br s, 1H), 12.42 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.06 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 3.09$ 分; MS m/z : 444 $[M+H]^+$.

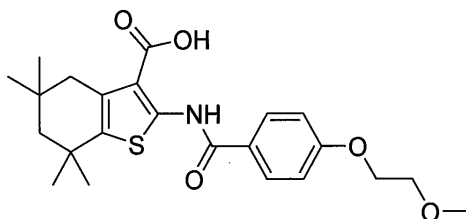
【0455】

(実施例番号83)

2-[[4-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号168)

【0456】

【化95】



【0457】

実施例番号77に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ヒドロキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号15)及び2-メトキシエタノール(CAS:109-86-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率58%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 12.10$ (

s, 1H), 7.94 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず. LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 3.15$ 分; MS m/z: 432 [M+H]⁺.

【0458】

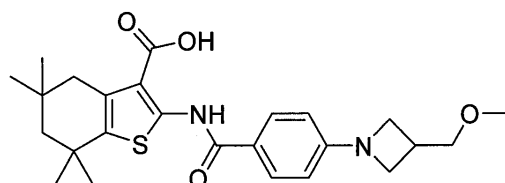
(実施例番号84)

2-[[4-[3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル]ベンゾイル]アミノ]-5,5,7,7-テトラメチル-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号169)

【0459】

【化96】

10



20

【0460】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7)及び3-(メトキシメチル)アゼチジン塩酸塩(CAS:942400-33-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率59%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.45 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.24 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.92 (dd, J=5.6, 7.6 Hz, 2H), 3.78 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.23 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) $R_t = 3.14$ 分; MS m/z: 457 [M+H]⁺.

【0461】

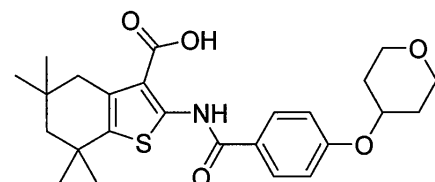
30

(実施例番号85)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルオキシベンゾイル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号170)

【0462】

【化97】



40

【0463】

実施例番号77に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ヒドロキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号15)及びテトラヒドロピラン-4-オール(CAS:2081-44-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率37%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400

50

MHz): δ = 13.00 (s, 1H), 7.86 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J =8.7 Hz, 2H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.87 (td, J =4.4, 11.4 Hz, 2H), 3.52 (ddd, J =2.4, 9.5, 11.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.63 (tdd, J =4.6, 13.1, 13.1 Hz, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず. LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 3.14分; MS m/z : 458 $[M+H]^+$.

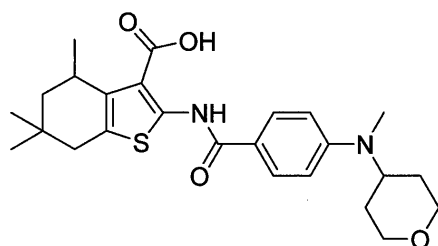
【0464】

(実施例番号86)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルオキシベンゾイル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号171)

【0465】

【化98】



【0466】

実施例番号20に記載されている手順に従って、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号12)及びN-メチルテトラヒドロピラン-4-アミン(CAS:220641-87-2)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率22%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 12.40 (s, 1H), 7.78 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J =8.9 Hz, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.99 (dd, J =3.3, 10.9 Hz, 2H), 3.54 (t, J =11.7 Hz, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.50 (d, J =15.1 Hz, 1H), 2.38 (d, J =15.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.64 (d, J =11.5 Hz, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1つの交換可能なプロトンは認められず. LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.96分; MS m/z : 457 $[M+H]^+$.

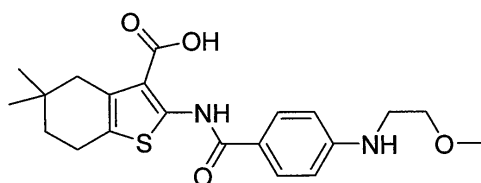
【0467】

(実施例番号87)

2-[[4-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号173)

【0468】

【化99】



【0469】

実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-

ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号14)及び2-メトキシエタンアミン(CAS:109-85-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率29%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.19 (br s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.67 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.56 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 2.68 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.57 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.73分; MS m/z: 403 [M+H]⁺.

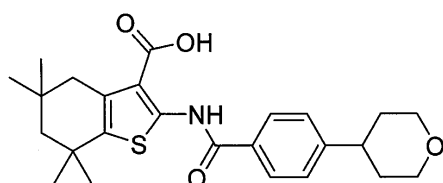
【0470】

(実施例番号88)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルベンゾイル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号174)

【0471】

【化100】



【0472】

反応容器に、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号7、247mg、0.53mmol)、テトラヒドロピラン-4-エニルピナコールボラン(CAS:287944-16-5、167mg、0.80mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(CAS:14221-01-3、123mg、0.11mmol)、Cs₂CO₃(CAS:534-17-8、260mg、0.80mmol)を投入し、1,4-ジオキサン(4.0ml)及び水(1.0ml)中で溶媒和した。反応物を窒素で5分間脱ガスし、RTで攪拌するように設定した。混合物を次に、90℃で16時間加熱した。反応物をRTに冷却させ、EtOAcとブラインとの間で分配した。2つの相を分離させた。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~40%のEtOAcで溶出)で、エチル2-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た(207mg、収率85%)。残渣をEtOAc(5.0ml)及びメタノール(1.0ml)中に溶解し、溶液を窒素で5分間脱ガスした後に、パラジウム炭素(5.0%、450mg)を添加した。反応物を排気し、水素で充填した。混合物を次いで、RTで大気水素下にて16時間攪拌した。反応物を排気し、窒素で充填した。混合物をCelite(登録商標)のパッドに通して濾過し、これをEtOAc/MeOH(1:1)で洗浄した。溶媒を減圧下で除去することで、エチル5,5,7,7-テトラメチル-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを白色の固体として得た(135mg、収率65%)。次いで、実施例番号8に記載されている手順に従って、エチル5,5,7,7-テトラメチル-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率33%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (br s, 1H), 12.42 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.02 (d, J=10.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.05 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 4.09分; MS m/z: 442 [M+H]⁺.

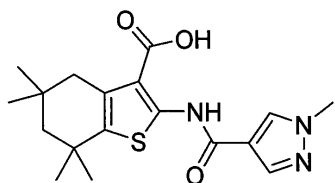
【0473】

(実施例番号89)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号176)

【0474】

【化101】



10

【0475】

実施例番号11に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6)及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(CAS:5952-92-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率23%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.51 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.00 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.77分; MS m/z: 362 [M+H]⁺.

20

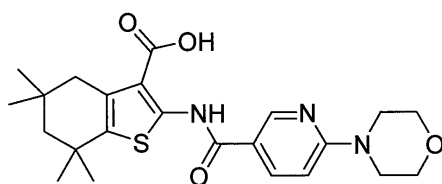
【0476】

(実施例番号90)

5,5,7,7-テトラメチル-2-[(6-モルホリノピリジン-3-カルボニル)アミノ]-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号201)

【0477】

【化102】



30

【0478】

実施例番号11に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6)及び6-モルホリノピリジン-3-カルボン酸(CAS:120800-52-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率47%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.37 (br s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 8H), 2.65 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.06 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.87分; MS m/z: 444 [M+H]⁺.

40

【0479】

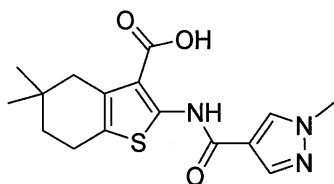
(実施例番号91)

5,5-ジメチル-2-[(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号202)

【0480】

50

【化 1 0 3】



10

【 0 4 8 1】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(CAS:5952-92-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.12 (br s, 1H), 12.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.53 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.61分; MS m/z: 334 [M+H]⁺.

【 0 4 8 2】

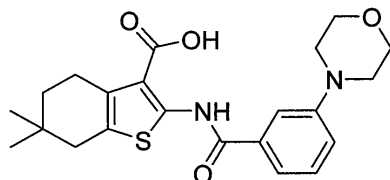
(実施例番号92)

20

6,6-ジメチル-2-[(3-モルホリノベンゾイル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号203)

【 0 4 8 3】

【化 1 0 4】



30

【 0 4 8 4】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び3-モルホリノ安息香酸(CAS:215309-00-5)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率14%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.36 (br s, 1H), 12.39 (s, 1H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 4H), 2.78 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.51 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.82分; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

40

【 0 4 8 5】

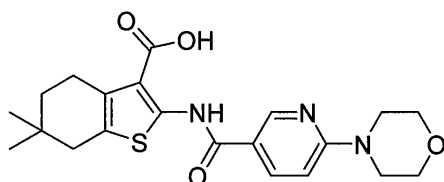
(実施例番号93)

6,6-ジメチル-2-[(6-モルホリノピリジン-3-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号204)

【 0 4 8 6】

50

【化 1 0 5】



【 0 4 8 7】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び6-モルホリノピリジン-3-カルボン酸(CAS:120800-52-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 14.38 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.73 (br s, 4H), 3.62 (br s, 4H), 2.87 (br s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.01 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.69分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

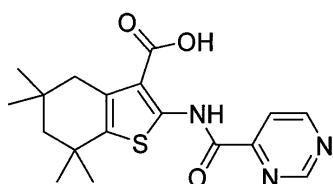
【 0 4 8 8】

(実施例番号94)

5,5,7,7-テトラメチル-2-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)-4,6-ジヒドロベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号205)

【 0 4 8 9】

【化 1 0 6】



【 0 4 9 0】

実施例番号11に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6)及びピリミジン-4-カルボン酸(CAS:31462-59-6)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率29%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.59 (br s, 1H), 9.44 (d, J=1.4 Hz, 1H), 9.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=1.4, 5.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.76分; MS m/z: 360 [M+H]⁺.

【 0 4 9 1】

(実施例番号95)

5,5-ジメチル-2-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号206)

【 0 4 9 2】

10

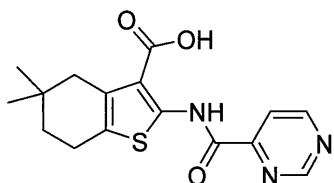
20

30

40

50

【化107】



10

【0493】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及びピリミジン-4-カルボン酸(CAS:31462-59-6)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 14.04 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 2.60 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.45 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.55分; MS m/z: 332 [M+H]⁺.

【0494】

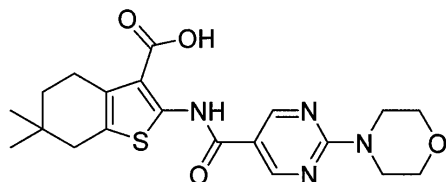
(実施例番号96)

6,6-ジメチル-2-[(2-モルホリノピリミジン-5-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号208)

20

【0495】

【化108】



30

【0496】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び2-モルホリノピリミジン-5-カルボン酸(CAS:253315-05-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.50 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.71 - 3.65 (m, 4H), 2.81 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.49 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.75分; MS m/z: 417 [M+H]⁺.

40

【0497】

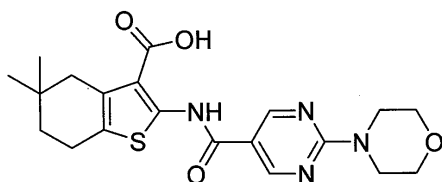
(実施例番号97)

5,5-ジメチル-2-[(2-モルホリノピリミジン-5-カルボニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号209)

【0498】

50

【化109】



10

【0499】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び2-モルホリノピリミジン-5-カルボン酸(CAS:253315-05-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率13%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.29 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 4H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.55 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.82分; MS m/z: 417 [M+H]⁺.

【0500】

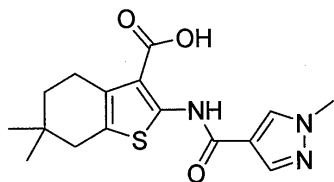
(実施例番号98)

6,6-ジメチル-2-[(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号212)

20

【0501】

【化110】



30

【0502】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(CAS:5952-92-1)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率41%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.18 (br s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.43分; MS m/z: 334 [M+H]⁺.

40

【0503】

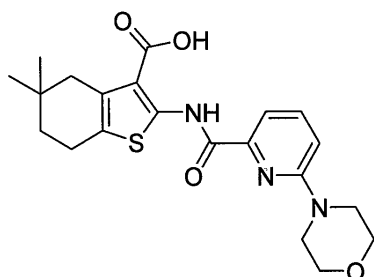
(実施例番号99)

5,5-ジメチル-2-[(6-モルホリノピリジン-2-カルボニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号213)

【0504】

50

【化 1 1 1】



10

【0 5 0 5】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び6-モルホリノピリジン-2-カルボン酸(CAS554405-17-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率40%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.20 (br s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.2, 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 4H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.96 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法D) R_t = 5.52分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

20

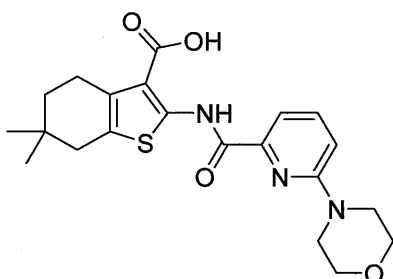
【0 5 0 6】

(実施例番号100)

6,6-ジメチル-2-[(6-モルホリノピリジン-2-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号219)

【0 5 0 7】

【化 1 1 2】



30

【0 5 0 8】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び6-モルホリノピリジン-2-カルボン酸(CAS554405-17-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率97%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.37 (br s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.2, 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 4H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 2.78 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.96 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法A) R_t = 5.68分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

40

【0 5 0 9】

(実施例番号101)

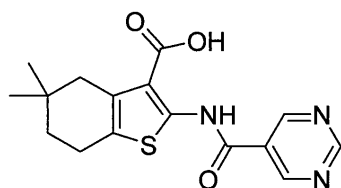
5,5-ジメチル-2-(ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-

50

3-カルボン酸(化合物番号220)

【0510】

【化113】



10

【0511】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及びピリミジン-5-カルボン酸(CAS:4595-61-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率70%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.42 (br s, 1H), 12.32 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法D) R_t = 4.59分; MS m/z: 332 [M+H]⁺.

【0512】

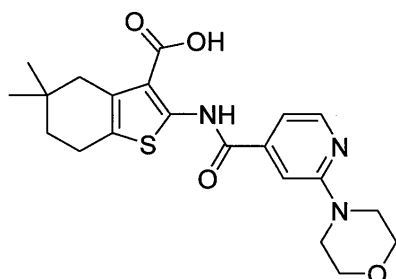
20

(実施例番号102)

5,5-ジメチル-2-[(2-モルホリノピリジン-4-カルボニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号221)

【0513】

【化114】



30

【0514】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び2-モルホリノピリジン-4-カルボン酸(CAS:295349-64-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率16%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.52 (br s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.59 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.67分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

40

【0515】

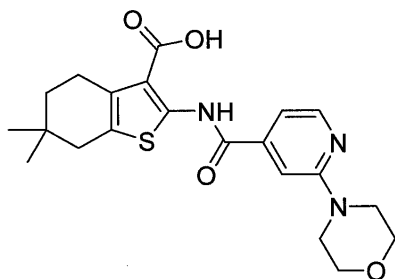
(実施例番号103)

6,6-ジメチル-2-[(2-モルホリノピリジン-4-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号222)

【0516】

50

【化 1 1 5】



10

【0 5 1 7】

実施例番号11に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び2-モルホリノピリジン-4-カルボン酸(CAS:295349-64-3)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率5%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.29 (br s, 1H), 8.35 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 4H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 2.86 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.57 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法D) R_t = 5.16分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

20

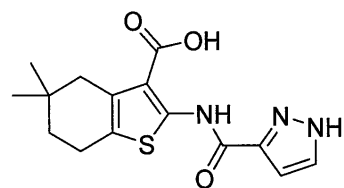
【0 5 1 8】

(実施例番号104)

5,5-ジメチル-2-(1H-ピラゾール-3-カルボニルアミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号225)

【0 5 1 9】

【化 1 1 6】



30

【0 5 2 0】

DCM(4.0ml)中のメチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3、200mg、0.84mmol)の攪拌溶液に、1H-ピラゾール-3-カルボン酸(CAS:1621-91-6、141mg、1.25mmol)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(CAS:14338-32-0、256mg、1.00mmol)、DMAP(CAS:1122-58-3、51mg、0.42mmol)及びトリエチルアミン(CAS:121-44-8、0.35ml、2.51mmol)を添加した。反応混合物を40℃で72時間加熱した。反応物をRTに冷却させた。混合物をEtOAcとブラインとの間で分配した。2つの相を分離させ、有機相をMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~50%のEtOAcで溶出)で、メチル5,5-ジメチル-2-(1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを黄色の油として得た(140mg、収率50%)。次いで、実施例番号8に記載されている手順に従って、メチル5,5-ジメチル-2-(1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ

40

50

[b]チオフェン-3-カルボキシレートを出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率26%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.67 (br s, 1H), 13.23 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 4H), 1.56 (t, J=5.9 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.44分; MS m/z: 320 [M+H]⁺.

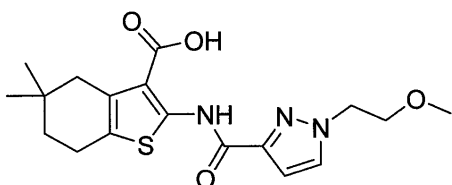
【0521】

(実施例番号105)

2-[[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-カルボニル]アミノ]-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号226)

【0522】

【化117】



【0523】

実施例番号104に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び1-(2-メトキシエチル)1H-ピラゾール-3-カルボン酸(CAS:936249-32-0)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率49%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.95 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 4H), 1.56 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。LC/MS (Table 1, 方法C) R_t = 3.58分; MS m/z: 378 [M+H]⁺.

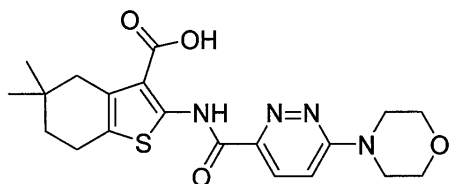
【0524】

(実施例番号106)

5,5-ジメチル-2-[(6-モルホリノピリダジン-3-カルボニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号227)

【0525】

【化118】



【0526】

実施例番号104に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び6-モルホリン-4-イルピリダジン-3-カルボン酸(CAS:914637-36-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率24%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.24 (br s, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.9 Hz, 1H)

, 3.81 (s, 8H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.59 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.77分; MS m/z: 417 [M+H]⁺.

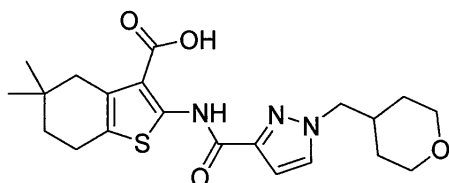
【0527】

(実施例番号107)

5,5-ジメチル-2-[[1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピラゾール-3-カルボニル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号228)

【0528】

【化119】



10

【0529】

アセトニトリル(5.0ml)中のエチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(CAS:5932-27-4、260mg、1.86mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(CAS:534-17-8、604mg、1.86mmol)及び4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(CAS:125552-89-8、365mg、2.04mmol)を添加した。反応混合物をRTで終夜撹拌した。反応物をDCMと水との間で分配した。2つの相を分離させ、有機相を相分離器に通過させた。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(DCM中0~60%のEtOAcで溶出)で、エチル1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た(220mg、収率50%)。MeOH(3.0ml)中のエチル1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(220mg、0.93mmol)の溶液を2N NaOH水溶液(CAS:1310-73-2、1.2ml、2.40mmol)で処理した。反応混合物をRTで20時間撹拌した。反応物をpH約3に2M HCl水溶液で酸性化し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcで研和することで、1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を得た(194mg、収量)。次いで、実施例番号104に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(白色の固体、収率6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.23 (br s, 1H), 12.52 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.84 (dd, J=2.6, 11.6 Hz, 2H), 3.27 (dt, J=1.7, 11.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.55 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法B) R_t = 2.8分; MS m/z: 418 [M+H]⁺.

20

30

40

【0530】

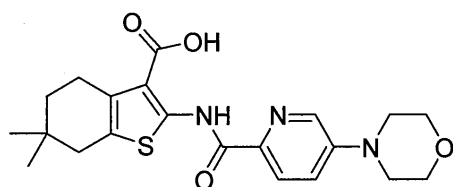
(実施例番号108)

6,6-ジメチル-2-[(5-モルホリノピリジン-2-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号229)

【0531】

50

【化120】



【0532】

DMF(10.0ml)中のメチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1、300mg、1.25mmol)の攪拌溶液に、5-ブロモピリジン-2-カルボン酸(CAS:30766-11-1、380mg、1.88mmol)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(CAS:14338-32-0、512mg、2.01mmol)、DMAP(CAS:1122-58-3、46mg、0.38mmol)及びトリエチルアミン(CAS:121-44-8、0.52ml、3.76mmol)を添加した。反応混合物を40℃で24時間加熱した。反応物をRTに冷却させた。混合物をDCMと1N HCl水溶液との間で分配した。2つの相を分離させ、水性相をDCMで抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、相分離器に通過させた。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中0~100%のEtOAcで溶出)で、メチル2-(5-ブロモピコリンアミド)-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを淡黄色の固体として得た(517mg、収率97%)。次いで、実施例番号20に記載されている手順に従って、メチル2-(5-ブロモピコリンアミド)-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート及びモルホリン(CAS:110-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(オフホワイトの固体、収率10%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.03 (br s, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.8, 8.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.40 (t, J=4.7 Hz, 4H), 2.78 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.51 (t, J=6.1 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法E) R_t = 5.5分; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

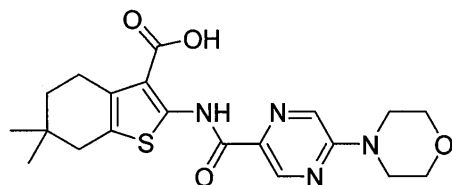
【0533】

(実施例番号109)

6,6-ジメチル-2-[(5-モルホリノピラジン-2-カルボニル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-4H-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(化合物番号230)

【0534】

【化121】



【0535】

次いで、実施例番号108に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)、5-ブロモ-2-ピラジincarボン酸(CAS:876161-05-6)及びモルホリン(CAS:110-91-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率23%)。¹H NMR (DMSO-d₆,

400MHz): δ = 13.12 (br s, 1H), 12.71 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 3.79 (s, 8H), 2.81 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.54 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.03 (s, 6H). LC/MS (Table 1, 方法F) R_t = 3.36分; MS m/z : 417 $[M+H]^+$.

【0536】

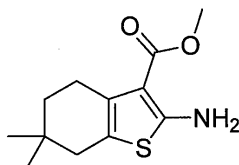
調製番号1

メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0537】

【化122】

10



【0538】

反応容器に、4,4-ジメチルシクロヘキサノン(CAS:4255-62-3、5.00g、39.6mmol)、メチルシアノアセテート(CAS:105-34-0、3.8ml、43.6mmol)、ジエチルアミン(CAS:109-89-7、2.0ml、19.8mmol)及び硫黄(CAS:7704-34-9、1.52g、47.5mmol)を投入した。反応物をメタノール(25ml)中で溶媒和し、RTで攪拌するよう設定した。反応混合物を室温で60時間攪拌した。揮発分を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(イソヘキサン中0~20%のEtOAcで溶出)、これでメチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを淡黄色の固体として得た(7.22g、収率76%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 5.92 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.48 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

20

【0539】

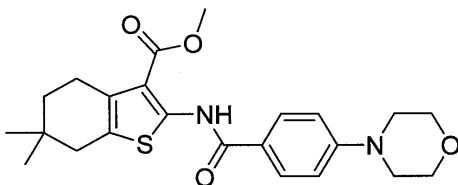
30

調製番号2

メチル6,6-ジメチル-2-(4-モルホリノベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0540】

【化123】



40

【0541】

DCM(5ml)中の4-モルホリノ安息香酸(CAS:7470-38-4、104mg、0.50mmol)の攪拌懸濁液に、RTで、触媒DMF(3 μ l、0.033mmol)及び塩化オキサリル(CAS:79-37-8、52 μ l、0.60mmol)を添加した。反応混合物をRTで90分間攪拌した。DCM(5ml)中のメチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1、80mg、0.33mmol)及びDIPEA(CAS:7087-68-5、170 μ l、1.00mmol)

50

)の溶液を、反応物に添加した。反応物をRTで終夜撹拌した。反応物を次に、DCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配し、2つの相を分離させた。水性相をDCM(×2)で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソ-ヘキサン中0~50%のDCMで溶出)で、メチル6,6-ジメチル-2-(4-モルホリノベンズアミド)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを得た(90mg、収率63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.16 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (t, J=4.8 Hz, 4H), 3.30 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.06 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.01 (s, 6H).

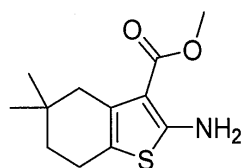
【0542】

調製番号3

メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0543】

【化124】



【0544】

反応容器に、3,3-ジメチルシクロヘキサノン(CAS:2979-19-3、1.00ml、7.20mmol)、メチルシアノアセテート(CAS:105-34-0、0.70ml、7.92mmol)、ジエチルアミン(CAS:109-89-7、370μl、3.60mmol)及び硫黄(CAS:7704-34-9、277mg、8.64mmol)を投入した。反応物をメタノール(10ml)中で溶媒和し、RTで撹拌するように設定した。反応物をRTで48時間撹拌した。反応物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配し、2つの相を分離させた。水性相をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(イソ-ヘキサン中0~20%のEtOAcで溶出)、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た(588mg、収率34%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 5.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.53 - 2.47 (m, 4H), 1.55 - 1.50 (m, 2H, 水ピークにより一部隠れている), 0.98 (s, 6H).

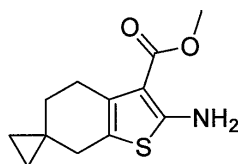
【0545】

調製番号4

メチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート

【0546】

【化125】



【0547】

調製番号3に記載されている手順に従って、スピロ[2.5]オクタン-6-オン(CAS:15811-21-9)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(220mg、収率29%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 6.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J=1.8 Hz, 2H), 1.69 (t, J=6.6 Hz, 2H), 0.42 - 0.36 (m, 4H).

【0548】

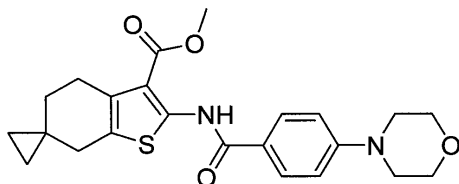
調製番号5

メチル2-(4-ホルホルノベンズアミド)-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-6, 1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート

【0549】

【化126】

10



【0550】

調製番号2に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-6,1'-シクロプロパン]-3-カルボキシレート(調製番号4)及び4-(4-ホルホルニル)安息香酸を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(収率61%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.17 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.85 (m, 4H), 3.33 - 3.28 (m, 4H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 0.44 (s, 4H).

20

【0551】

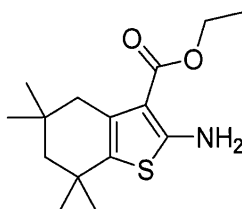
調製番号6

エチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0552】

【化127】

30



40

【0553】

反応容器に、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(CAS:14376-79-5、0.56ml、3.20mmol)、エチルシアノアセテート(CAS:105-56-6、370 μ l、3.52mmol)、ホルホルリン(CAS:110-91-8、310 μ l、3.52mmol)及び硫黄(CAS:7704-34-9、121mg、3.78mmol)を投入した。反応物をエタノール(20ml)中で溶媒和し、RTで攪拌するように設定した。反応物を次に、60℃で6時間加熱した。反応物をRTに冷却させ、EtOAcと1N HCl水溶液との間で分配した。2つの相を分離させ、有機相を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中20%のEtOAcで溶出)で、エチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを得た

50

(340mg、収率38%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 5.93 (s, 2H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.02 (s, 6H).

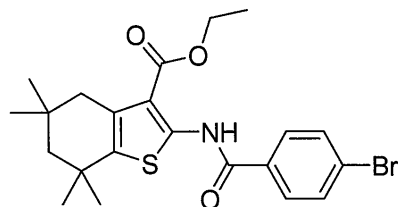
【0554】

調製番号7

エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0555】

【化128】



【0556】

DCM(30ml)中のエチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6、600mg、2.13mmol)の攪拌反応に、RTで、DIPEA(CAS:7087-68-5、0.74ml、4.26mmol)、続いて4-ブロモベンゾイルクロリド(CAS:586-75-4、934mg、4.26mmol)を添加した。反応混合物をRTで終夜攪拌した。反応物をDCMと飽和 NaHCO_3 水溶液との間で分配した。2つの相を分離させた。水性相をDCM($\times 2$)で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソ-ヘキサン中0~20%のEtOAcで溶出)で、エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを白色の固体として得た(298mg、収率31%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 12.40 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

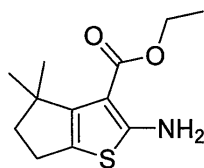
【0557】

調製番号8

エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0558】

【化129】



【0559】

工程A.エチル2-シアノ-2-(2,2-ジメチルシクロペンチリデン)アセテート

【0560】

10

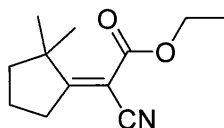
20

30

40

50

【化 1 3 0】



【 0 5 6 1】

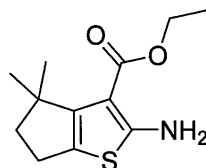
トルエン(10ml)中の2,2-ジメチルシクロペンタノン(CAS:4541-32-6、0.56ml、4.46mmol)の攪拌反応に、RTで、エチルシアノアセテート(CAS:105-56-6、0.47ml、4.46mmol)、酢酸アンモニウム(CAS:631-61-8、241mg、3.12mmol)及び酢酸(0.3ml)を添加した。反応混合物を還流で終夜加熱した。反応物をRTに冷却させた。混合物をEtOAcとブラインとの間で分配した。2つの相を分離させた。有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製(イソヘキサン中20%のEtOAcで溶出)で、エチル2-シアノ-2-(2,2-ジメチルシクロペンチリデン)アセテートを無色の油として得た(703mg、収率76%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.10 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【 0 5 6 2】

工程B.エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【 0 5 6 3】

【化 1 3 1】



【 0 5 6 4】

エタノール(10ml)中のエチル2-シアノ-2-(2,2-ジメチルシクロペンチリデン)アセテート(調製番号8、工程A、200mg、0.97mmol)及び硫黄(CAS:7704-34-9、34mg、1.06mmol)の攪拌反応に、ジエチルアミン(CAS:109-89-7、50μl、0.48mmol)を添加した。反応混合物を50℃で150分間加熱した。反応物をRTに冷却させた。混合物をEtOAcで希釈し、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(イソヘキサン中20%のEtOAcで溶出)、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た(227mg、収率98%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 5.98 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H).

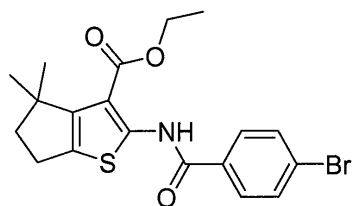
【 0 5 6 5】

調製番号9

エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0566】

【化132】



10

【0567】

調製番号7に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,4-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号8、工程B)及び4-ブロモベンゾイルクロリド(CAS:586-75-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(収率85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.44 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.44 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H).

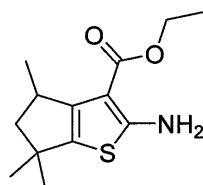
【0568】

調製番号10

エチル2-アミノ-4,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0569】

【化133】



30

【0570】

調製番号6に記載されている手順に従って、2,4,4-トリメチルシクロペンタン-1-オン(CAS:4694-12-6)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の固体、収率21%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 5.90 (s, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.41 (dd, J=8.8, 12.8 Hz, 1H), 1.78 (dd, J=2.6, 12.7 Hz, 1H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).

【0571】

調製番号11

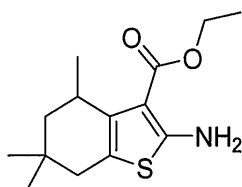
エチル2-アミノ-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0572】

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 5 7 3】

調製番号8に記載されている手順に従って、2,4,4-トリメチルシクロヘキサン-1-オン(CAS:2230-70-8)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(黄色の油、収率65%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 5.82 (s, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.03 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=1.6, 15.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J=15.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.51 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

【0 5 7 4】

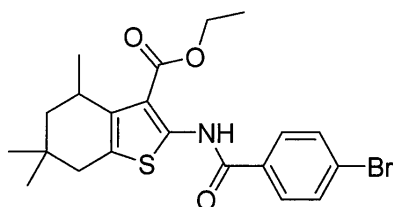
調製番号12

エチル2-(4-ブロモベンズアミド)-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

20

【0 5 7 5】

【化 1 3 5】



30

【0 5 7 6】

調製番号7に記載されている手順に従って、エチル2-アミノ-4,6,6-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号11)及び4-ブロモベンゾイルクロリド(CAS:586-75-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(淡黄色の固体、収率64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.21 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.52 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.38 (d, J=16.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

40

【0 5 7 7】

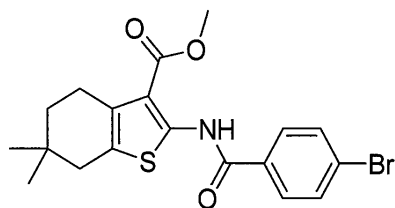
調製番号13

メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0 5 7 8】

50

【化 1 3 6】



10

【0 5 7 9】

調製番号7に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号1)及び4-ブロモベンゾイルクロリド(CAS:586-75-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(収率100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.30 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.58 - 1.55 (m, 2H, 水ピークにより一部不明確), 1.01 (s, 6H)。

【0 5 8 0】

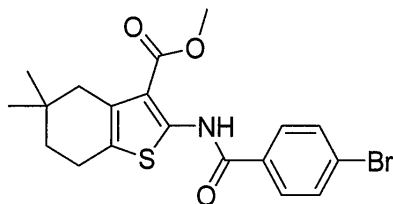
調製番号14

メチル2-(4-ブロモベンズアミド)-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

20

【0 5 8 1】

【化 1 3 7】



30

【0 5 8 2】

調製番号7に記載されている手順に従って、メチル2-アミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号3)及び4-ブロモベンゾイルクロリド(CAS:586-75-4)を出発材料として使用して、標題化合物を合成した(収率99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.32 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.59 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H)。

【0 5 8 3】

40

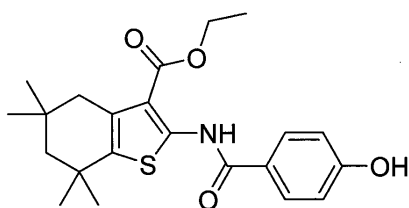
調製番号15

エチル2-(4-ヒドロキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート

【0 5 8 4】

50

【化 1 3 8】



【0 5 8 5】

DCM(50ml)中のエチル2-アミノ-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(調製番号6、1.00g、3.55mmol)の攪拌反応に、DIPEA(CAS:7087-68-5、3.1ml、17.8mmol)、続いて4-(アセトキシ)ベンゾイルクロリド(CAS:27914-73-4、1.41g、7.11mmol)を添加した。反応物をRTで終夜攪拌した。反応物を次にDCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。2つの相を分離させた。水性相をDCM(×3)で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通過させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOH(×2)で研和した。固体を回収し、真空中で乾燥させることで、エチル2-(4-アセトキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た(1.22g、収率77%)。エチル2-(4-アセトキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレート(900mg)をDCM(30ml)中に溶解し、次いで、メタノールのアンモニア溶液(CAS:67-56-1、2.0M、7.2ml、14.4mmol)を添加した。反応混合物をRTで20時間攪拌した。別のアリコートのメタノールのアンモニア溶液(CAS:7664-41-7、7.0M、1ml)を添加し、反応混合物をRTで更に72時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOH(×2)で研和することで、エチル2-(4-ヒドロキシベンズアミド)-5,5,7,7-テトラメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシレートを白色の固体として得た(766mg、収率94%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 12.26 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1つの交換可能なプロトンは認められず。

【0 5 8 6】

(実施例B)

生物学

(実施B1)

抗ウイルス効果

(実施B1-A)

インフルエンザ

本発明の化合物の抗ウイルス効果を、H1N1(A型インフルエンザ/NewCaledonia/20/99)に感染したA549細胞株で試験した。IC₅₀は、以下のTable 1(表4)に報告されている。結果は、本発明の化合物が抗ウイルス効果を呈することを示している。

【0 5 8 7】

10

20

30

40

50

【表 4】

Table 1:

化合物	IC50 (μM)	化合物	IC50 (μM)	化合物	IC50 (μM)
#58	0.0009	#59	0.01	#60	0.01
#35	0.0168	#61	0.0279	#33	0.0346
#36	0.0401	#27	0.04	#18	0.05
#62	0.05	#16	0.0438	#21	0.0558
#15	0.06	#30	0.07	#20	0.074
#63	0.08	#23	0.08	#26	0.0849
#29	0.09	#44	0.09	#64	0.09
#25	0.09	#31	0.1	#41	0.1049
#19	0.11	#34	0.1131	#22	0.12
#40	0.23	#32	0.16	#24	0.16
#17	0.26	#42	0.1924	#37	0.1957
#39	0.2766	#43	0.28	#78	0.29
#38	0.3387	#80	0.31	#90	0.6
#94	0.66	#96	0.8	#98	0.8
#105	1.077	#28	1.27	#117	1.9003
#131	0.35	#132	0.0017	#133	0.75
#134	0.56	#135	0.0061	#136	0.012
#137	0.035	#138	0.0088	#139	0.011
#140	0.0034	#141	0.0033	#142	0.0064
#143	0.16	#144	0.035	#145	0.032
#146	0.083	#147	0.0111	#148	0.0026
#149	0.0071	#150	0.0039	#152	0.0005
#153	0.014	#154	0.03	#155	0.01
#156	0.002	#157	0.005	#158	0.32
#159	0.018	#160	0.006	#161	0.015
#162	0.039	#163	0.018	#164	0.016
#165	0.0117	#166	0.0067	#167	0.1084
#168	0.0232	#169	0.0155	#170	0.035
#171	0.0063	#65	0.2	#173	0.024
#174	0.039	#202	0.9	#176	0.46
#201	0.15	#205	0.74	#203	0.13
#204	0.26	#209	0.82	#208	0.74
#219	0.51	#212	0.9	#213	0.61
#222	0.051	#221	0.38	#227	1.39
#225	0.11	#226	0.82	#230	0.42
#228	0.9	#229	0.37		

【0588】

材料及び方法

ヒトA549細胞(96ウェルプレート中80,000細胞/ウェル)をある範囲の濃度の試験分子で処理し、直ちに、0.25 μg/mlのTPCKトリプシン(Sigma社)が補充されたDMEM/1%ペニシリン/ストレプトマイシン中0.1のMOIで、H1N1A/NewCaledonia/20/99ウイルス(臨床分離株)に感染させ、37℃で5%のCO2中にてインキュベートした。感染の48h後、上清(25 μl)を回収し、96ウェル黒色平底プレートに移し、Ca⁺⁺/Mg⁺⁺を有する25 μlのPBS(Thermo Fisher社)及び50 μlの2'-(4-メチルウンベリフェリル)-α-D-N-アセチルノイラミン酸ナトリウム塩水和物ストック溶液(20 μM、MUNANA、Sigma社)と混合した

。プレートを1h、37℃でインキュベートして、100 µlの停止溶液(グリシン0.1M、pH10.7/25%エタノール)を添加することによって反応を停止させる。MUNANA加水分解(4-MU)によって放出された蛍光生成物の量を、それぞれ365及び450nmの励起及び発光波長でTecan分光光度計にて測定した。

【0589】

(実施例B1-B)

ウエストナイルウイルス、デング及びジカ

化合物番号18を他のウイルスで試験した。結果はTable 4(表7)に示されている。NEETタンパク質モジュレーターは、他のウイルス、例えばウエストナイルウイルス、デング及びジカを高い効率で阻害することができる。

【0590】

【表5】

Table 2

ウイルス	IC50 (µM)
ウエストナイルウイルス	2.5
デング	5
ジカ	3

【0591】

材料&方法

アッセイを以下の菌株/血清型で行った:

- DENV血清型2菌株ニューギニアC
- ZIKV菌株MR766
- WNV菌株New-York 99

【0592】

1×10⁵のHuh7細胞をDENV、ZIKV又はWNVに、1細胞当たり0.1pfuのMOIで、試験化合物の存在下で感染させた。感染の2時間後、種菌を除去し、細胞を2回PBS 1×で洗浄した。試験化合物を含有する新鮮な培地を添加した。上清を感染の48h後に収集し、0.45 µmの細孔膜を通して濾過し、プラークアッセイのために直接使用した。

【0593】

プラークアッセイ

VeroE6細胞を系列希釈のウイルス上清で感染させた。感染の2時間後、1.5%のカルボキシメチルセルロース(Sigma-Aldrich社)を含有する血清不含MEM培地(Gibco、Life Technologies社)によって、種菌を置き換えた。感染後の異なる日(WNVは3日目、ZIKVは4日目、DENVは7日目)に、細胞をホルムアルデヒドの添加によって5%の最終濃度に固定した。細胞をクリスタルバイオレット溶液(H2O中1%のクリスタルバイオレット、10%のエタノール)で、30分間室温で染色し、H2Oで広範囲に濯いだ。対応する希釈係数を考慮して、感染力価を算出した。

【0594】

(実施例B2)

抗腫瘍効果

結果

5つの異なる細胞株、即ち、それぞれ肺大細胞癌、乳腺癌、多発性骨髄腫、前立腺腺癌及び子宮肉腫であるLXFL 1121、MAXF 401、MMXF L-636、PRXF PC-3M及びUXF

1138に対する本発明の化合物について細胞毒性を試験した。
IC50は、以下のTable 3(表6)に提供されている。

【0595】

【表6】

Table 3:

絶対 IC50 (μM)	化合物					
細胞株	#22	#35	#58	#60	#36	#37
LXFL 1121	0,546	1,071	1,77	2,117	2,329	24,739
MAXF 401	0,539	1,215	1,032	1,127	2,043	11,294
MMXF L-363	1,311	2,081	1,122	1,014	1,72	13,895
PRXF PC-3M	0,705	0,702	0,888	1,017	1,114	9,666
UXF 1138	0,332	0,743	0,819	0,851	0,988	9,421

10

【0596】

したがって、該化合物は、腫瘍細胞に対して細胞毒性を有し、がんを処置するために使用することができる。

20

【0597】

材料及び方法

化合物取扱い

試験化合物の作業用ストック溶液をDMSO中にて33mM又は8.25mMの濃度で調製し、小アリコートに-20℃で貯蔵した。実験の各日に、作業用ストック溶液の凍結アリコートを解凍し、処置の前及び最中に室温で貯蔵した。

【0598】

全ての液体取扱い工程は、Tecan Freedom EVO 200プラットフォームを使用して行った。最初に、33mM DMSO作業用ストック溶液の系列2倍希釈をDMSO中で行った。DMSO希釈液を次いで、中間希釈プレートにおいて細胞培養培地中に1:22で希釈した。最終的に、中間希釈プレートから採取した10μlを140μl/ウェルの最終アッセイプレートに移した。したがって、DMSO系列希釈液を細胞培養培地で1:330に希釈し、アッセイにおけるDMSO濃度は0.3%v/vであった。

30

【0599】

腫瘍細胞株

この研究において使用される細胞株を固形腫瘍から、並びに血液悪性腫瘍から誘導した。

【0600】

細胞株を週1回又は2回日常的に継代し、最大20継代までの間、培養中で維持した。10%(v/v)ウシ胎児血清(Sigma社、Taufkirchen、Germany)及び0.05mg/mLのゲンタマイシン(Life Technologies社、Karlsruhe、Germany)が補充されたRPMI 1640培地(25mM HEPES、L-グルタミンを有する、#FG1385、Biochrom社、Berlin、Germany)において、5%のCO₂を有する加湿雰囲気中37℃で、大部分の細胞株を増殖させた。

40

【0601】

ヨウ化プロピジウムベースの単層アッセイ

修飾されたヨウ化プロピジウム(PI)ベースの単層アッセイを使用することで、化合物の抗がん活性を判定した。簡潔には、細胞を対数期培養から収集し、カウントし、96ウェル平底マイクロタイタープレートにおいて、細胞株の増殖率に依存して4,000から40,000細胞/ウェルの細胞密度で平板培養した。各細胞株についての個々の播種密度は、処置期間の全体又は少なくとも大部分にわたって指数関数的増殖条件を確実にする。24hの回復期間後、細胞が指数関数的増殖を再開するのを可能にするため、10μlの培養培地(6対照ウ

50

エル/細胞株/プレート)又は試験化合物を有する培養培地を添加した。化合物を最大25 μ M又は100 μ Mまで2連にて2倍ずつ増加させた10の濃度で適用し、処置を4日間続けた。処置の4日後、細胞を次に200 μ lのPBSで洗浄することで死細胞及びデブリを除去し、次いで、7 μ g/mlヨウ化プロピジウム(PI)及び0.1%(v/v)トリトンX-100を含有する溶液200 μ lを添加した。室温で1~2時間のインキュベーション期間後、Enspire Multimode Plate Reader(励起 λ =530nm、発光 λ =620nm)を使用して蛍光(FU)を測定することで、付着された生細胞の量を定量化した。

【0602】

データ評価

以下の品質管理基準を満たしたならば、アッセイを完全に評価可能と考えた:

- アッセイプレート内で算出されたZ'因子 ≥ 0.5
- 対照/バックグラウンド比 > 3.0
- 増殖対照ウェルにおける変動の係数 $\leq 30\%$

【0603】

処置ウェルにおける平均シグナルと未処置対照の平均シグナルとの比較によって得られた蛍光シグナルの百分率の点から(試験-対-対照値、T/C値[%]によって表されている)、薬物効果を表した:

【0604】

【数1】

$$\frac{T}{C} [\%] = \frac{\text{平均蛍光シグナル}_{\text{処置群}}}{\text{平均蛍光シグナル}_{\text{対照群}}} \cdot 100$$

【0605】

報告されたIC値は、T/C=50%を達成する試験化合物の濃度を反映している。算出は、パラメータ非線形曲線フィットによって行った。

【0606】

(実施例B3)

NEETタンパク質のモジュレーター

ヒトCISD1、CISD2及びCISD3遺伝子によってコードされるNEETタンパク質に対する、本発明の化合物によるモジュレーター効果を試験し、下記に報告した。特に、NEETタンパク質の生化学的機能は、精製NEETタンパク質のFe-Sクラスター結合の安定性によって測定される。

【0607】

NEETタンパク質のFe-Sクラスター結合能は、16アミノ酸のストレッチにおける4アミノ酸(3つのシステイン及び1つのヒスチジン)の連携によることが知られている。NEETタンパク質のFe-Sクラスターの不安定性は環境に感受性であるので、クラスター安定性測定は、NEETタンパク質と小分子及び化合物との相互作用の尺度の1つである。NEETタンパク質/2Fe-2Sクラスター安定性は、時間の経過によるその特徴458nmピーク(酸化2Fe-2Sクラスターの特徴)の吸光度における減衰をモニタリングすることによって判定することができる。各NEETタンパク質(mitoNEET、NAF-1及びMiner2)を、本発明による化合物の非存在又は存在下でのそのFe-S結合について試験した(下記のTable 4(表7)を参照されたい)。クラスター放出の速度(結合しているFe-Sクラスターの50%損失を達成するための、分における時間)を、各タンパク質単独に対して本発明の化合物の1つの存在下での各NEETタンパク質(1:3のタンパク質:化合物モル比で)について比較した。

【0608】

pH6で、全ての3つのNEETタンパク質(mitoNEET、NAF-1及びMiner2)は、分光光度計を使用して時間をかけて波長458nmでの吸光度の減少によって測定することができる結合Fe-Sクラスターの損失の特徴速度を有する。したがって、ビス-トリス緩衝液(100mM ビス-トリスpH6、100mM NaCl)をpH6で使用して、DMSO (ブランク試料:ビス-トリス緩衝液pH6、66 μ M DMSO)、DMSO及び3つのNEETタンパク質の1つ(対照試料:ビス-トリス緩衝液pH6、66 μ M DMSO、20 μ Mの精製NEETタンパク質)、又はDMSO、3つのNEETタンパク質の1つ及び本発明の化合物(試験試料:ビス-トリス緩衝液pH6、66 μ M DMSO、20 μ M精製NEETタンパク質、60 μ M本発明の化合物)のいずれかを希釈した。

【0609】

本発明の化合物の有無におけるビス-トリス緩衝液中に希釈されたDMSOを含有する反応ミックスを調製した。精製NEETタンパク質は、反応ミックスに添加された最後の成分であり、これを次いで、96ウェルプレートにおける4つの反復試料にアリコートした。波長458nmでの吸光度を、蛍光光度計を用いて37°Cで5分間隔にて測定した。CISD2遺伝子産物(NAF-1)についてのアッセイ実行時間は、CISD1遺伝子産物(mitoNEET)及びCISD3遺伝子産物(Miner2)の両方ともに500分及び180分であった。

【0610】

時間モニタリングに加えて、NEETタンパク質への残留の結合Fe-Sクラスターを、各試験試料についての分光分析法アッセイの最終ポイントで測定し対照試料データと比較した(Table 4(表7)の括弧の中)。この残留結合は、時間ゼロでの吸光度458nmと実験の終わりの吸光度458nmとの間の示差百分率によって測定され(即ち、上述に記載されている通りそれぞれ500分又は180分)、Fe-Sクラスターをまだ結合できるNEETタンパク質の百分率を示す。

【0611】

10

20

30

40

50

【表 7】

Table 4:

化合物	結合クラスター(吸光度 458nm)の 50%損失を達成するための時間(分 における)、(括弧の中のビヒクル対 照試料データ)			実験の最後で結合していた残留のクラ スター(時間ゼロでの百分率吸光度 458nm)(ビヒクル対照試料データは括 弧の中)		
	CISD1 遺伝 子産物 (mitoNEET)	CISD2 遺 伝子産物 (NAF-1)	CISD3 遺 伝子産物 (Miner2)	CISD1 遺伝 子産物 (mitoNEET)	CISD2 遺 伝子産物 (NAF-1)	CISD3 遺伝 子産物 (DMSO 11%)
#147	75 (80)	85 (310)	60 (60)	11% (16%)	5% (3%)	10% (11%)
#132	90 (80)	210 (310)	180 分間で 50%損失を 達成しな い(60)	19% (16%)	19% (3%)	50% (11%)
#20	65 (80)	300 (310)	35 (60)	0% (16%)	4% (3%)	9% (11%)
#18	180 分間で 50%損失を 達成しない (80)	425 (310)	180 分間で 50%損失を 達成しな い(60)	62% (16%)	42% (3%)	70% (11%)
#136	75 (80)	325 (310)	45 (60)	2% (16%)	5% (3%)	10% (11%)
#35	85 (80)	220 (310)	50 (60)	26% (16%)	13% (3%)	20% (11%)
#60	100 (80)	120 (310)	90 (60)	35% (16%)	12% (3%)	38% (11%)
#135	100 (80)	160 (310)	80	24% (16%)	16% (3%)	20% (11%)
#138	180 分間で 50%損失を 達成しない (80)	435 (210)	180 分間で 50%損失を 達成しな い(60)	53% (16%)	30% (3%)	66% (11%)
#58	100 (80)	280 (310)	125 (60)	36% (16%)	39% (3%)	44% (11%)
#36	98 (80)	210 (210)	80 (60)	36 % (16%)	30% (3%)	39% (11%)
#37	85 (80)	280 (210)	75 (60)	23% (16%)	3% (3%)	37% (11%)

【0612】

吸光度の分析は、各試験試料及び各対照試料(Table 4(表7)の括弧の中)について結合Fe-Sクラスターの50%損失が達せられる(即ち、458nmでの50%吸光度減少)時間が決定されるのを可能にする。データを次いで比較して、本発明の化合物がNEETタンパク質/Fe-Sクラスター結合を安定化又は不安定化するかどうかを決定する。

【0613】

不安定剤は、結合Fe-Sクラスターの放出を増強する(即ち、50%のFe-Sクラスター結合損失に達するのに必要とされる時間を、対照試料と比較して試験試料について25%超減少させる)。Table 4(表7)によって例示されている通り、試験された濃度で、CISD2遺伝子産物(NAF-1)の不安定剤は、化合物番号147、132、35、60及び135である。CISD3遺伝子産物(Miner2)の不安定剤は、化合物番号20及び136である。

【0614】

NEETタンパク質によるFe-Sクラスター結合の安定剤は、結合Fe-Sの放出を遅くする(即ち、50%のFe-Sクラスター結合損失に達するのに必要とされる時間を、対照試料と比較して試験試料について25%超増加させる)。Table 4(表7)によって例示されている通り、試験された濃度で、CISD1遺伝子産物(mitoNEET)の安定剤は、化合物番号18、60、135、138及び58である。CISD2遺伝子産物(NAF-1)の安定剤は、化合物番号138である。CISD3遺伝子産物(Miner2)の安定剤は、化合物番号132、18、60、135、138、58、36及び37である。

【0615】

Table 4(表7)(第2部:「実験の最後に結合していた残留のクラスター」)によって報告されている通り、安定剤は、NEETタンパク質によるFe-Sクラスター放出を防止することができ、分光分析法実験の終わりに、結合していた残留のクラスターは30%から78%の範囲であり、Fe-Sクラスターの30%から78%が、実験の終わりに、アッセイにおける総タンパク質に依然として結合していることを意味する。

【0616】

(実施例B4)

化合物は、TNF α 刺激に応答してNF κ B活性化を阻害する

本発明の化合物を、NF κ Bを阻害するそれらの能力について試験した。結果は、以下の表に示されている。

【0617】

【表8】

Table 5

化合物	NF κ B EC50 (μ M)
# 15	0.15
# 33	0.40
# 36	0.2
# 132	0.04
# 164	0.09
# 16	0.15
# 62	0.38

【0618】

材料及び方法

・ NF κ Bレポーター細胞株の構築

AAVS1ゲノム配列が隣接されたNanoLuciferaseレポーター遺伝子上流で5つのNF κ B応答エレメントをクローニングすることによって、NF κ Bレポーターコンストラクトを構築した。

【0619】

NFKB-NLUC-F及びNFKB-NLUC-Rプライマーを使用してpNL3.2-NF κ B-Nluc (Promega社)から、NanoLuciferase及びSV40後期ポリ(A)シグナルに融合されたNF κ B応答エレメントを増幅させ、Sal1によって消化されたAAVS1 SA-2A-puro-pAドナープラスミド(Hockemeyerら、Nat Biotechnol. 2009、27、851~7頁)にInfusion (TaKaRa社)によって挿入した。BsmB1によって消化されたpLentiCRISPR v2-blast (Sanjanaら、Nat Methods. 2014、11、783~4頁)にAAVS1-T2Aハイブリダイズ化プライマーを挿入することによって、ヒトAAVS1(T2標的配列)を標的化するためのガイドRNA (gRNA)を発現するpCRISPR AAVS1-T2を構築した。

【0620】

オリゴヌクレオチド配列**NFKB-NLUC-F: ggctctatggGTCGACGGCCTAACTGGCCGGTACC (配列番号1)****NFKB-NLUC-R: agcttagtactGTCGACGATCAGCGGAAGAGCGCCCA (配列番号2)****AAVS1-T2A-1 CACCGGGGGCCACTAGGGACAGGAT (配列番号3)****AAVS1-T2A-2 AAACATCCTGTCCCTAGTGGCCCCC (配列番号4)****【0621】**

A549細胞を5日間選択されたプラスミド及びピューロマイシンによってトランスフェクトした($1 \mu\text{g mL}^{-1}$)。次いで、限定希釈することによってクローンを得て、TNF α 依存性 NFKB-NanoLuciferase誘発を最大化するために選択した。

【0622】**・ NFKBレポーターアッセイ**

10%FBSを含めたDMEMを用いて終夜の間96ウェルプレート上に、レポーター細胞を播種した。試験化合物を変動する濃度で添加した。細胞を次いで、DMEM+10% FBS中の4 ng/mlのTNF α (Peprotech社、ref E251)で処理した。NanoGloルシフェラーゼアッセイ (Promega社)を6時間後に実施した。Spark 20M蛍光光度計(Tecan社)を使用して、発光を測定した。値を未処置細胞において測定された発光に正規化した。

【配列表】**0007399109000001.app**

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/397(2006.01)	A 6 1 K	31/397
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107
A 6 1 K	31/438(2006.01)	A 6 1 K	31/438
A 6 1 K	31/415(2006.01)	A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	3/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/12
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/06
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
C 0 7 D	333/50 (2006.01)	C 0 7 D	333/50
C 0 7 D	333/52 (2006.01)	C 0 7 D	333/52

フランス・6 9 0 0 4・リヨン・リュ・デュモン・ドウルヴィル・2

(72)発明者 ピーター・マシン

イギリス・SW1 6・3 H P・ロンドン・ストリーサム・ストリーサム・コモン・ノース・3 1

(72)発明者 ロバータ・ラナーロ

イギリス・CB1 0・1 X L・ケンブリッジ・チェスターフォード・リサーチ・パーク・チャールズ・リバー

(72)発明者 カラム・マクラウド

イギリス・CM1 9・5 T R・エセックス・ハーロウ・スパイア・グリーン・センター・6-9・チャールズ・リバー

(72)発明者 キャリーヌ・ファビエンヌ・マラグ

イギリス・CB1 0・1 X L・ケンブリッジ・チェスターフォード・リサーチ・パーク・チャールズ・リバー

- (72)発明者 ニコラ・プロワジー
イギリス・CM19・5TR・ハーロウ・スパイア・グリーン・センター・6-9・チャールズ・リバー
- (72)発明者 デイヴィッド・リチャード・ヴィージー
イギリス・CM19・5TR・エセックス・ハーロウ・スパイア・グリーン・センター・6-9・チャールズ・リバー
- (72)発明者 ポール・コリン・マイケル・ウィンシップ
イギリス・CB10・1XL・ケンブリッジ・チェスターフォード・リサーチ・パーク・チャールズ・リバー
- (72)発明者 マーク・チェンバーズ
イギリス・CB10・1XL・エセックス・サフロン・ウォルデン・チェスターフォード・リサーチ・パーク・ロビンソン・ビルディング・チャールズ・リバー・ディスカバリー・リサーチ・サービシズ・ユーカー・リミテッド
- 審査官 高橋 直子
- (56)参考文献 特開2014-169257 (JP, A)
米国特許出願公開第2004/0171603 (US, A1)
国際公開第2005/023818 (WO, A2)
国際公開第2010/088414 (WO, A2)
特表2008-517061 (JP, A)
PINKERTON; ET AL, SYNTHESIS AND SAR OF THIOPHENE CONTAINING KINESIN SPINDLE PROTEIN (KSP) INHIBITORS, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, NL, 2007年07月, VOL:17, NR:13, PAGE(S):3562 - 3569, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.076>
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 333/68
C07D 333/50
A61K 31/381
C07D 333/52
C07D 409/12
C07D 401/12
A61K 31/5377
A61K 31/4439
A61K 31/397
C07D 491/107
A61K 31/438
A61K 31/415
A61K 31/506
A61P 31/00
A61P 31/12
A61P 31/04
A61P 35/00
A61P 3/00
A61P 9/00
A61P 29/00
A61P 3/12
A61P 25/00
A61P 25/28
A61P 31/14
A61P 31/22
A61P 31/16

A 6 1 P 3 1 / 2 0
A 6 1 P 3 1 / 0 6
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 3 / 0 6
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 3 / 0 4
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 5 / 0 2
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 2
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 7 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)