

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-505091

(P2007-505091A)

(43) 公表日 平成19年3月8日(2007.3.8)

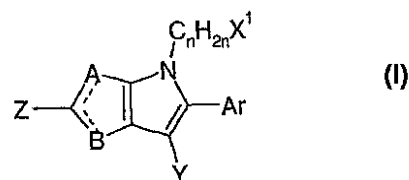
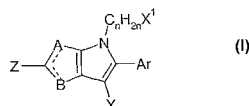
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 3	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	C O 7 D 495/04 C S P	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-525884 (P2006-525884)	(71) 出願人	501209427
(86) (22) 出願日	平成16年9月7日(2004.9.7)		イステイチユート・デイ・リチエルケ・デ
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月2日(2006.5.2)		イ・ピオロジア・モレコラーレ・ピ・アン
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/003838		ジエレッツテイ・エツセ・ピー・アー
(87) 国際公開番号	W02005/023819		イタリア国、イー〇〇〇4〇・ポメツイア
(87) 国際公開日	平成17年3月17日(2005.3.17)		、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3〇
(31) 優先権主張番号	0321003.6		・6〇〇
(32) 優先日	平成15年9月9日(2003.9.9)	(74) 代理人	100062007
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス薬としてのチエノピロール

(57) 【要約】

本発明は、C型肝炎感染の予防および治療に有用な、
式(I)



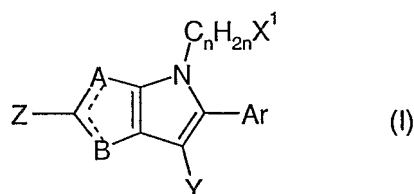
(式中、A、B、Y、Ar、n、ZおよびX¹は、本明細書中で定義するとおりである。)のチエノピロール化合物およびこれらの医薬適合性の塩に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、

A および B のうちの一方は、S であり、他方は、 $C - C_t H_{2t} X^2$ であり、点線は、 $C - C_t H_{2t} X^2$ で始まる結合を示し；

Y は、環原子数 3 から 8 の非芳香族環であり、これは、二重結合を含有していてもよく、O、S、SO、SO₂ または NH 部分を含有していてもよく、および炭素原子数 2 以下の 1 もしくは 2 個のアルキル基によって、または 1 から 3 個のフッ素原子によって場合により置換されていてもよく；

Ar は、少なくとも 1 個の芳香族環を含有する部分であり、および 5、6、8、9 または 10 個の環原子を有し、これらの原子のうちの 0 から 4 個は、N、O または S ヘテロ原子であってもよく (O または S であるのは、これらのうち多くとも 1 個であり、N が存在する場合には、この N - オキシドであってもよい。)；この部分は、基 Q¹、Q² または Q³ によって場合により置換されていてもよく、この場合、Q¹ は、ヒドロキシ基；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子；C₁₋₆ アルキル；5 個以下のフッ素原子によってもしくは C₄₋₁₀ アリールによって置換されている C₁₋₆ アルキル；C₁₋₆ アルコキシル；5 個以下のフッ素原子によって置換されている C₁₋₆ アルコキシル；C₂₋₆ アルケニルもしくはアルキニル；ニトロ；ニトリル；C(O)H；カルボキシル；エステル化されているカルボキシ (この場合、エステル化する部分は、5 個以下のフッ素原子によって場合により置換されている 4 個以下の炭素原子を有する。)；C₄₋₁₀ アリール；OR^a；SR^a；(CH₂)₀₋₄ NR^a₂；CONR^a₂；NR^b COR^a；SO₂ R^a；SO₂ NR^a₂ または NR^b SO₂ R^a (これらの式中、R^a は、C₁₋₆ アルキル、(CH₂)₀₋₄ C₄₋₁₀ アリールまたは (CH₂)₀₋₄ NR^b₂ であり、R^b は、水素、C₁₋₆ アルキルまたは C₄₋₁₀ アリールである。)であり、

20

30

Q² は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり、

Q³ は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり；または

Ar は、ヒドロキシ、ハロゲンまたは C₁₋₆ アルキルによって場合により置換されている (CH₂)₀₋₃ C₃₋₈ シクロアルキルであり；

n は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

40

t は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

Z は、He t¹ であるか、水素；フッ素；塩素もしくは臭素原子；C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニルもしくはアルキニル；C₁₋₆ アルコキシ；5 個以下のフッ素原子によって置換されている C₁₋₆ アルキルもしくはアルコキシ；ニトリル；カルボキシ；C₁₋₆ アルコキシカルボニル；カルボキシもしくは C₁₋₆ アルコキシカルボニル基によって置換されている C₁₋₆ アルキルもしくは C₂₋₆ アルケニル；P(O)(OR^c)₂ (この式中、R^c は、水素または C₁₋₆ アルキルである。)；または SO₂ NR¹ R² もしくは CONR¹ R² 基 (これらの式中、R¹ は、水素、C₁₋₆ アルキル、SO₂ R³ または COR³ であり；R² は、水素、ヒドロキシまたは C₁₋₆ アルキルであるか、R¹ および R² は、アルキレン結合して、5 または 6 員環を形成し；ならびに R³ は、

50

5 個以下のフッ素原子、または Ar^1 基の定義の範囲内から独立して選択される基によって、場合により置換されている C_{1-6} アルキルである。) であり；

R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CH_2)_0-3$ C_{3-8} シクロアルキル（これらは、水素、カルボキシまたはアミノで場合により置換されている。）から選択されるか、

R^{12} 、 R^{13} およびこれらが結合している窒素原子は、環原子数 4 から 7 のヘテロ脂肪族環を形成し、この環は、O もしくは S から選択される 1、2 もしくは 3 個の追加のヘテロ原子、または基 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ もしくは NR^{14} （この式中、 R^{14} は、水素または C_{1-6} である。）を場合により含有し；

Het^1 は、N、O、S ヘテロ原子から選択することができる（O または S であるのは、このうち少なくとも 1 個である。）1、2、3 または 4 個の環原子を有し、 C_{1-6} アルキルまたはヒドロキシもしくはこの互変異性体から選択される 1 または 2 個の基によって置換されていてよい 5 または 6 員芳香族環であり、または 2 - ヒドロキシ - シクロブテン - 3, 4 - ジオンであり；

X^1 および X^2 は、 Het^2 ；水素；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子；ニトリル；ヒドロキシ；基 Ar^1 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-4} アルケニルもしくはアルキニル； C_{1-6} アルコキシ；5 個以下のフッ素原子によって、もしくは C_{1-4} アルコキシによって、もしくはヒドロキシによって、もしくはヒドロキシおよび $NR^6 R^7$ によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくはアルコキシ；カルボキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル；カルボキシもしくは C_{1-6} アルコキシカルボニル基によって置換されている C_{2-6} アルケニル； $-S-(C_{1-6} \text{ アルキル})$ ； $SO_2 NR^4 R^5$ ； $CONR^4 R^5$ または $NR^6 R^7$ 基から独立して選択され；

Het^2 は、二重結合を含有していてもよく、環原子のうちの 1、2、3 または 4 個を N、O、S、 SO または SO_2 部分から選択することができる 3 から 8 員非芳香族環であり、この環は、 Ar^1 、 A^1 、 $-C_{1-6}$ アルキル Ar^1 、 $-C_{1-6}$ アルキル A^1 、 $S(O)_2 C_{1-4}$ アルキル、オキソもしくはヒドロキシまたはこれらの互変異性体から選択される 1、2、3 個の基によって場合により置換されていてよく；

Ar^1 は、少なくとも 1 個の芳香族環を含有する部分であり、および 5、6、8、9 または 10 個の環原子を有し、これらの原子のうちの 0 から 4 個は、N、O または S ヘテロ原子であってもよく（O または S であるのは、これらのうち多くとも 1 個であり、N が存在する場合には、この N - オキシドであってもよい。）；この芳香族環は、基 $Q^{1'}$ 、 $Q^{2'}$ または $Q^{3'}$ によって場合により置換されていてよく、この場合、

$Q^{1'}$ は、ヒドロキシ基もしくはこの互変異性体；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子； C_{1-6} アルキル；5 個以下のフッ素原子によってもしくは C_{4-10} アリールによって置換されている C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ；5 個以下のフッ素原子によって置換されている C_{1-6} アルコキシ； C_{2-6} アルケニルもしくはアルキニル；ニトロ；ニトリル；カルボキシ；エステル化されているカルボキシ（この場合、エステル化する部分は、5 個以下のフッ素原子によって場合により置換されている 4 個以下の炭素原子を有する。）； C_{4-10} アリール； OR^a ； SR^a ； NR^a_2 ； $CONR^a_2$ ； $NR^b COR^a$ ； $SO_2 R^a$ ； $SO_2 NR^a_2$ または $NR^b SO_2 R^a$ （これらの式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{4-10} アリールであり、 R^b は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{4-10} アリールである。）であり、

$Q^{2'}$ は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり、

$Q^{3'}$ は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり；

A^1 は、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-4} アルコキシもしくは 5 個以下のフッ素原子によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル；または二重結合を含有していてもよく、O、S、 SO 、 SO_2 もしくは NH 部分を含有していてもよく、炭素原子数 3 以下の 1 個または 2 個のアルキルも

10

20

30

40

50

しくはアルコキシ基によって、または 1 から 3 個のフッ素もしくは塩素原子によって、または 1 もしくは 2 個のオキシ基、ヒドロキシ基もしくはこれらの互変異性体によって場合により置換されていてもよい環原子数 3 から 8 の非芳香族環であり；

R^4 および R^5 は、独立して、水素；基 Ar^1 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；1 から 3 個のフッ素原子、 OR^8 、 $NR^8 R^9$ 、 $CO_2 H$ 、 Ar^1 または A^1 基によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル基であるか； R^4 および R^5 は、一緒になって、環原子数 3 から 8 の非芳香族環を形成し、この環は、二重結合を含有していてもよく、環原子のうちの 1、2 または 3 個は、N、O、S、SO または SO_2 部分から選択することができ、およびこの環は、オキシ； Ar^1 ； A^1 ； $-C_{1-6}$ アルキル Ar^1 ； $-C_{1-6}$ アルキル A^1 ； $(CH_2)_0-3 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ または環原子数 5 から 6 のさらなる環（この環原子のうちの 1、2 または 3 個は、N、O、S から選択することができ、このさらなる環は、1 から 3 個のフッ素原子、 OR^8 、 $NR^8 R^9$ または $CO_2 H$ 基によって置換されている C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよい。）によって置換されていてもよく； R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^9 は、水素；ヒドロキシ、カルボキシ、アミノによって場合により置換されている C_{1-6} アルキル；モノ C_{1-6} アルキル；またはジ C_{1-6} アルキル（この場合のアルキル基は、一緒になって、5 または 6 員不飽和環を形成していてもよく、この環は、O、S、NH または NCH_3 基を含有していてもよい。）であり；

R^6 および R^7 は、独立して、水素； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル； $(CH_2)_0-3 C_{3-8}$ シクロアルキル；または 1 から 3 個のフッ素原子、 OR^8 、 $NR^8 R^9$ 、 $CO_2 H$ 、 Ar^1 または A^1 によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル基；または $COAr^1$ または $SO_2 NR^8 R^9$ または $(CO)_2 NR^8 R^9$ 基である。）

の化合物またはこの医薬適合性の塩。

【請求項 2】

A が、 $C - C_t H_{2t} X^2$ であり、B が、S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が、S であり、B が、 $C - C_t H_{2t} X^2$ である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

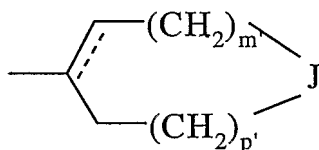
【請求項 4】

Ar が、請求項 1 において定義したように Q^1 、 Q^2 または Q^3 によって場合により置換されている、フェニル、ナフチル、インドリル、テトラヒドロナフチル、ピリジルもしくはこの N - オキシド、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリダゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チオジアゾリルまたはキノニルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

Y が、

【化 2】



（式中、 $m' + p'$ は、0、1、2、3 または 4、好ましくは 1 または 2 であり、点線は、場合によって存在する結合を表し、および J は、 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 または NH である。）であり、上の式のこの基は、1 または 2 個のメチル基またはフッ素原子によって場合により置換されていてもよい、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

Z が、 $C(O)OR^{10}$ または $C(O)NR^{10}R^{11}$ (これらの式中、 R^{10} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルである。) である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

n が、0、1 または 2 である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

t が、0、1 または 2 である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

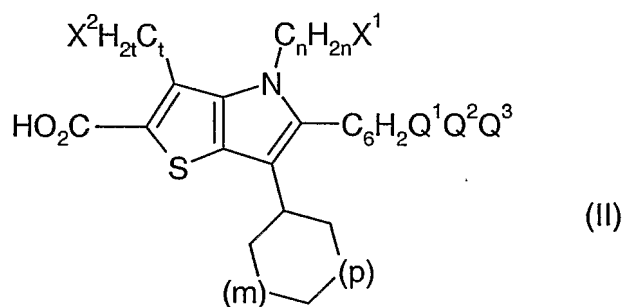
【請求項 9】

X^1 が、水素、メトキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 $C(OH)HCH_2NH(C_{1-6}$ アルキル) であり、または (i) 少なくとも 1 個の芳香族環を含有し、5、6、8、9 もしくは 10 個の環原子を有する部分 (前記環原子のうちの 4 個以下は、O、N もしくは S から選択され得、このうちの 1 個以下が、O もしくは S であってもよく、N が存在する場合にはこの N - オキシドであり得、ならびに前記環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-10} アリール、 C_{4-10} アリール C_{1-6} アルキル、フッ素もしくは塩素によって置換されていてもよい。) ; (ii) 環原子数 3 から 8 の非芳香族環 (前記環原子のうちの 4 個以下は、O、N もしくは S から選択され得、ならびに前記環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、オキソ、ヒドロキシもしくはこれらの互変異性体から選択される 1 もしくはそれ以上の基によって置換されていてもよい。) 、(iii) $CONR^4R^5$ 、もしくは (iv) NR^6R^7 であり、この場合の R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 において定義したとおりである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (II) :

【化 3】



30

(式中、

m + p は、0、1、2、3 または 4 であり ; n は、0、1 または 2 であり ; t は、0、1 または 2 であり ;

Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、請求項 1 において定義したとおりであり ; ならびに

X^1 および X^2 は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} アルコキシメチル、 $C(OH)HCH_2NH(C_{1-6}$ アルキル) ; または

(i) 少なくとも 1 個の芳香族環を含有し、5、6、8、9 もしくは 10 個の環原子を有する部分 (これらの環原子のうちの 0 から 4 個は、N、O もしくは S ヘテロ原子から選択され、O もしくは S であるのは、このうち多くとも 1 個であり、N が存在する場合にはこの N - オキシドであり得、ならびにこの基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-10} アリール、 C_{4-10} アリール C_{1-6} アルキル、フッ素もしくは塩素から選択される 1 または 2 個の基によって場合により置換されていてもよい。) ; または

(ii) 二重結合を含有していてもよい、環原子数 3 から 8、好ましくは 3、5 または 6 の非芳香族環 (前記環原子のうちの 4 個以下は、O、S または N 原子であってもよく、ならびに前記環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、オキソ、ヒドロキシもしくはこれらの互変異性体から選択される 1、2 もしくは 3 個の基によって場合により置換されていてもよい。) ; または

50

(i i i) CONR^4R^5 ; または

(i v) NR^6R^7

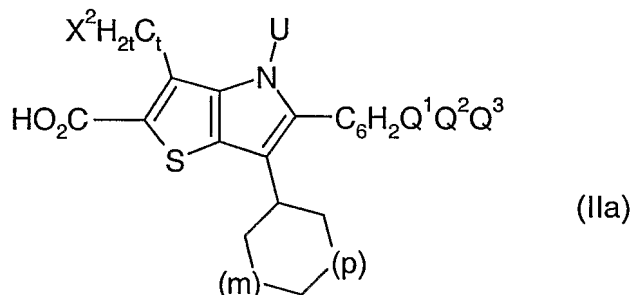
から独立して選択され、この場合の R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 において定義したとおりである。)

の、請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩。

【請求項 1 1】

式 (I I a) :

【化 4】



10

(式中、

$m + p$ は、0、1、2、3 または 4 であり； t は、0、1 または 2 であり； U は、水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} アルコキシメチルまたは $\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) であり；

20

Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、請求項 1 において定義したとおりであり；ならびに

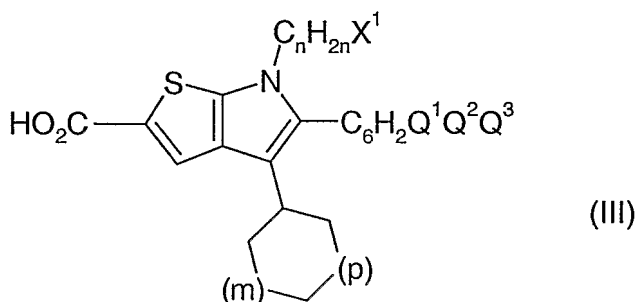
X^1 は、水素、ヒドロキシ、モルホリニルまたは NR^6R^7 であり、この場合の R^6 および R^7 は、請求項 1 において定義したとおりである。)

の、請求項 1 0 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩。

【請求項 1 2】

式 (I I I) :

【化 5】



30

(式中、 $m + p$ 、 n 、 X^1 、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、請求項 1 において定義したとおりである。)

の、請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩。

40

【請求項 1 3】

6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリニル - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

トリフルオロ酢酸 3 - { [[(2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル) アセチル] (メチル) アミノ] メチル } - 1 - メチルピペリジニウム；

50

4 - ベンジル - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

トリフルオロ酢酸 3 - [(2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル) メチル] ピリジニウム ;

トリフルオロ酢酸 1 - [2 - (2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル) エチル] ピロリジニウム ;

6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロペンチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

トリフルオロ酢酸 [2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 3 - イル] - N - [(1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 3 - チエニル) メチル] メタナミニウム ;

3 - [(ベンジルアミノ) メチル] - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル -) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - ベンジル - 4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソブチルアミノ) メチル] - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - N - メチル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボキサミド ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - N - (エチルスルホニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボキサミド ;

6 - シクロヘキシル - 5 - (3 - フリル) - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

4 - シクロヘキシル - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - オキシ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) エチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [2 - オキシ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) エチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロ

10

20

30

40

50

ール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピル
ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 ,
2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - { 2 - [(ジメチルア
ミノ) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 -
b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - { 2 - [メチル (1 - メチル
ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピ
ロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - { メチル [(1 - メチ
ルピペリジン - 3 - イル) メチル] アミノ } - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 ,
2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 ,
2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル
- 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) -
2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イ
ル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリ
ン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボ
ン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル
- 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - ホルミルフェニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イ
ル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホ
リン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カル
ボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (4
- ホルミルフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (3
- ホルミルフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - { 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - 4 - [2
- (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2
- カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (3
- フリル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (6
- メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン
酸 ;

6 - シクロヘキシル - 5 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 4
- [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロー
ル - 2 - カルボン酸 ;

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (3
- メトキシフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

3 - { [ベンジル (メチル) アミノ] メチル } - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシ
メチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 10

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - { [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] メチル } - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 20

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 3 - { [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] メチル } - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 30

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソプロピルアミノ) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 40

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソブチルアミノ) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

4 - シクロヘキシル - 6 - (2 - {メチル [(1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル] アミノ } - 2 - オキシエチル) - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; および

これらの医薬適合性の塩

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

治療に使用するための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物またはこの医 50

薬適合性の塩。

【請求項 15】

人間または動物において C 型肝炎ウイルスによる感染を治療または予防するための薬物の製造における請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩の使用。

【請求項 16】

請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩を医薬適合性担体とともに含む医薬組成物。

【請求項 17】

抗ウイルス薬などのウイルス感染を治療するための 1 つまたはそれ以上の他の薬剤、または、または - インターフェロンなどの免疫調節剤をさらに含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 18】

C 型肝炎ウイルスポリメラーゼを阻害する、および / または C 型肝炎ウイルスに起因する疾病を治療もしくは予防する方法であって、請求項 16 もしくは 17 に記載の医薬組成物または請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物もしくはこの医薬適合性の塩の治療または予防有効量を前記状態に罹患している人間または動物（好ましくは哺乳動物）被験者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 19】

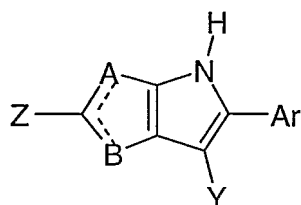
請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩の少なくとも 1 つを、1 つまたはそれ以上の医薬適合性のアジュバント、希釈剤もしくは担体および / または 1 つまたはそれ以上の他の治療もしくは予防活性薬と混合することを含む、医薬組成物の製造方法。

20

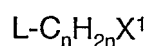
【請求項 20】

式 (IV) の化合物と式 (V) の化合物：

【化 6】



(IV)



(V)

30

(これらの式中、A、B、Z、Ar、 X^1 、n および Y は、請求項 1 において定義したとおりであり、L は、良好な脱離基である。)

の反応を含む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物を製造するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、チエノピロール化合物、これらを含む医薬組成物、ならびに C 型肝炎感染の予防および治療におけるこれらの使用、ならびにこうした化合物および組成物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

C 型肝炎 (HCV) は、ウイルス感染の原因の一つである。HCV 感染に対する十分な治療はまだないが、哺乳動物、特に人間ではこの RNA ポリメラーゼの阻害が有益であろうと考えられている。国際特許出願国際公開公報第 01/47883 号、同第 02/04425 号、同第 03/000254 号、同第 03/007945 号、同第 03/0101

50

40号、同第03/010141号および同第03/026587号は、HCVポリメラーゼの阻害剤候補として縮合環化合物を提案しており、HCVポリメラーゼ阻害特性を有する何千ものベンズイミダゾールおよびインドール誘導体候補を説明している。しかし、これらの特許出願は、いずれのチエノピロールの製造も記載しておらず、また、合理的に説明していない。特開平第04-356029号および同第04-179949号、ならびにIndian J. Chem. 1979, 17B, 163; J. Chem. Soc., Perkins trans. 1 1977, 2436およびZhurnal Organicheskogo, 1976, 12, 1574は、様々なチエノピロールを開示しているが、C型肝炎の治療薬に関するものはない。

【発明の開示】

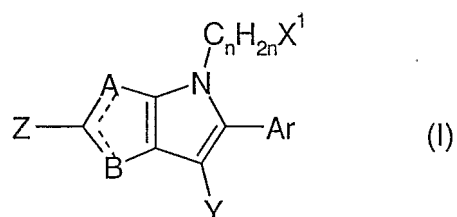
10

【0003】

本発明は、式(I)：

【0004】

【化7】



20

(式中、

AおよびBのうちの一方は、Sであり、他方は、 $C - C_t H_{2t} X^2$ であり、点線は、 $C - C_t H_{2t} X^2$ で始まる結合を示し；

Yは、環原子数3から8の非芳香族環であり、これは、二重結合を含有していてもよく、O、S、SO、SO₂またはNH部分を含有していてもよく、および炭素原子数2以下の1もしくは2個のアルキル基によって、または1から3個のフッ素原子によって場合により置換されていてもよく；

Arは、少なくとも1個の芳香族環を含有する部分であり、および5、6、8、9または10個の環原子を有し、これらの原子のうちの0から4個は、N、OまたはSヘテロ原子であってもよく(OまたはSであるのは、これらのうち多くとも1個であり、Nが存在する場合には、このN-オキシドであってもよい。)；この部分は、基Q¹、Q²またはQ³によって場合により置換されていてもよく、この場合、Q¹は、ヒドロキシ基；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子；C₁₋₆アルキル；5個以下のフッ素原子によってもしくはC₄₋₁₀アリールによって置換されているC₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシル；5個以下のフッ素原子によって置換されているC₁₋₆アルコキシル；C₂₋₆アルケニルもしくはアルキニル；ニトロ；ニトリル；C(O)H；カルボキシル；エステル化されているカルボキシ(この場合、エステル化する部分は、5個以下のフッ素原子によって場合により置換されている4個以下の炭素原子を有する。)；C₄₋₁₀アリール；OR^a；SR^a；(CH₂)₀₋₄NR^a₂；CONR^a₂；NR^bCOR^a；SO₂R^a；SO₂NR^a₂またはNR^bSO₂R^a(これらの式中、R^aは、C₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₄C₄₋₁₀アリールまたは(CH₂)₀₋₄NR^b₂であり、R^bは、水素、C₁₋₆アルキルまたはC₄₋₁₀アリールである。)であり、

40

Q²は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり、

Q³は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり；または

Arは、ヒドロキシ、ハロゲンまたはC₁₋₆アルキルによって場合により置換されている(CH₂)₀₋₃C₃₋₈シクロアルキルであり；

nは、0、1、2、3、4、5または6であり；

50

t は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

Z は、 Het^1 であるか、水素；フッ素；塩素もしくは臭素原子； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニルもしくはアルキニル； C_{1-6} アルコキシ；5 個以下のフッ素原子によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくはアルコキシ；ニトリル；カルボキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル；カルボキシもしくは C_{1-6} アルコキシカルボニル基によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル； $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$ （この式中、 R^c は、水素または C_{1-6} アルキルである。）；または $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 CONR^1R^2 または $\text{CONR}^1\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^3$ 基（これらの式中、 R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 SO_2R^3 または COR^3 であり； R^2 は、水素、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルであるか、 R^1 および R^2 は、アルキレン結合して、5 または 6 員環を形成し；ならびに R^3 は、5 個以下のフッ素原子、または Ar^1 基の定義の範囲内から独立して選択される基によって、場合により置換されている C_{1-6} アルキルである。）であり；

10

R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(\text{CH}_2)_0-3$ C_{3-8} シクロアルキル（これらは、水素、カルボキシまたはアミノで場合により置換されている。）から選択されるか、

R^{12} 、 R^{13} およびこれらが結合している窒素原子は、環原子数 4 から 7 のヘテロ脂肪族環を形成し、この環は、O もしくは S から選択される 1、2 もしくは 3 個の追加のヘテロ原子、または基 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ または NR^{14} （この式中、 R^{14} は、水素または C_{1-6} である。）を場合により含有し；

20

Het^1 は、N、O、S ヘテロ原子から選択することができる（O または S であるのは、このうち少なくとも 1 個である。）1、2、3 または 4 個の環原子を有し、 C_{1-6} アルキルまたはヒドロキシもしくはこの互変異性体から選択される 1 または 2 個の基によって置換されていてよい 5 または 6 員芳香族環であり、または 2 - ヒドロキシ - シクロブテン - 3、4 - ジオンであり；

X^1 および X^2 は、 Het^2 ；水素；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子；ニトリル；ヒドロキシ；基 Ar^1 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-4} アルケニルもしくはアルキニル； C_{1-6} アルコキシ；5 個以下のフッ素原子によって、もしくは C_{1-4} アルコキシによって、もしくはヒドロキシによって、もしくはヒドロキシおよび NR^6R^7 によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくはアルコキシ；カルボキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル；カルボキシもしくは C_{1-6} アルコキシカルボニル基によって置換されている C_{2-6} アルケニル； $-\text{S}-$ (C_{1-6} アルキル)； $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ； CONR^4R^5 または NR^6R^7 基から独立して選択され；

30

Het^2 は、二重結合を含有していてもよく、環原子のうちの 1、2、3 または 4 個を N、O、S、 SO または SO_2 部分から選択することができる 3 から 8 員非芳香族環であり、この環は、 Ar^1 、 A^1 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル Ar^1 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル A^1 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、オキソもしくはヒドロキシまたはこれらの互変異性体から選択される 1、2、3 個の基によって場合により置換されていてよく；

Ar^1 は、少なくとも 1 個の芳香族環を含有する部分であり、および 5、6、8、9 または 10 個の環原子を有し、これらの原子のうちの 0 から 4 個は、N、O または S ヘテロ原子であってもよく（O または S であるのは、これらのうち多くとも 1 個であり、N が存在する場合には、この N - オキシドであってもよい。）；この芳香族環は、基 $\text{Q}^{1'}$ 、 $\text{Q}^{2'}$ または $\text{Q}^{3'}$ によって場合により置換されていてよく、この場合、

40

$\text{Q}^{1'}$ は、ヒドロキシ基もしくはこの互変異性体；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子； C_{1-6} アルキル；5 個以下のフッ素原子によってもしくは C_{4-10} アリールによって置換されている C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ；5 個以下のフッ素原子によって置換されている C_{1-6} アルコキシ； C_{2-6} アルケニルもしくはアルキニル；ニトロ；ニトリル；カルボキシル；エステル化されているカルボキシ（この場合、エステル化する部分は、5 個以下のフッ素原子によって場合により置換されている 4 個以下の炭素原子を有する。）； C_{4-10} アリール； OR^a ； SR^a ； NR^a_2 ； CONR^a_2

50

; $\text{NR}^b \text{COR}^a$; $\text{SO}_2 \text{R}^a$; $\text{SO}_2 \text{NR}^a$ または $\text{NR}^b \text{SO}_2 \text{R}^a$ (これらの式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{4-10} アリールであり、 R^b は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{4-10} アリールである。) であり、

$\text{Q}^{2'}$ は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり、

$\text{Q}^{3'}$ は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ基であり、

A^1 は、 C_{1-6} アルキル; C_{2-6} アルケニル; C_{1-6} アルコキシ; C_{1-4} アルコキシもしくは 5 個以下のフッ素原子によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル; または二重結合を含有していてもよく、O、S、 SO 、 SO_2 もしくは NH 部分を含有していてもよく、炭素原子数 3 以下の 1 個または 2 個のアルキルもしくはアルコキシ基によって、または 1 から 3 個のフッ素もしくは塩素原子によって、または 1 もしくは 2 個のオキソ基、ヒドロキシ基もしくはこれらの互変異性体によって場合により置換されていてもよい環原子数 3 から 8 の非芳香族環であり、

R^4 および R^5 は、独立して、水素; 基 Ar^1 ; C_{1-6} アルキル; C_{2-6} アルケニル; 1 から 3 個のフッ素原子、 OR^8 、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 Ar^1 または A^1 基によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル基であるか; R^4 および R^5 は、一緒になって、環原子数 3 から 8 の非芳香族環を形成し、この環は、二重結合を含有していてもよく、環原子のうちの 1、2 または 3 個は、N、O、S、 SO または SO_2 部分から選択することができ、およびこの環は、オキソ; Ar^1 ; A^1 ; $-\text{C}_{1-6}$ アルキル Ar^1 ; $-\text{C}_{1-6}$ アルキル A^1 ; $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{N}(\text{C}_{1-4} \text{アルキル})_2$ または環原子数 5 から 6 のさらなる環 (この環原子のうちの 1、2 または 3 個は、N、O、S から選択することができ、このさらなる環は、1 から 3 個のフッ素原子、 OR^8 、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ または $\text{CO}_2 \text{H}$ 基によって置換されている C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよい。) によって置換されていてもよく; R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^9 は、水素; ヒドロキシ、カルボキシ、アミノによって場合により置換されている C_{1-6} アルキル; モノ C_{1-6} アルキル; またはジ C_{1-6} アルキル (この場合のアルキル基は、一緒になって、5 または 6 員不飽和環を形成していてもよく、この環は、O、S、NH または NCH_3 基を含有していてもよい。) であり、

R^6 および R^7 は、独立して、水素; C_{1-6} アルキル; C_{2-6} アルケニル; $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{C}_{3-8}$ シクロアルキル; または 1 から 3 個のフッ素原子、 OR^8 、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 Ar^1 または A^1 によって置換されている C_{1-6} アルキルもしくは C_{2-6} アルケニル基; または COAr^1 または $\text{SO}_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ または $(\text{CO})_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ 基である。) 30

の化合物またはこれらの医薬適合性の塩を提供する。

【0005】

基 $\text{C}_n \text{H}_{2n}$ または $\text{C}_t \text{H}_{2t}$ は、直鎖であってもよいし、分枝鎖であってもよく、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ またはこれらに類する直鎖もしくは分枝鎖ブチル、ペンチルもしくはヘキシル基である。最も適切には、 $\text{C}_n \text{H}_{2n}$ または $\text{C}_t \text{H}_{2t}$ 基は、 $-\text{CH}_2-$ 基である。 40

【0006】

ここで用いる場合の C_{1-6} アルキルは、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピルまたは直鎖もしくは分枝鎖ブチル、ペンチルもしくはヘキシル基を意味する。特に適切な C_{1-6} アルキル基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチル基である。好適なアルキル基は、エチル、メチルおよび 2-プロピル基である。メチル基が、好ましいアルキル基である。

【0007】

最も適切には、5 個のフッ素原子によって置換されている C_{1-6} アルキル基は、 CF_3 、 CHF_2 および / または CF_2 部分を含むであろう。好適なフルオロアルキル基は、 50

CF_3 、 CH_2F および CF_2CF_3 基である。 CF_3 基が、好ましいフルオロアルキル基である。

【0008】

ここで用いる場合の C_{2-6} アルケニルは、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$ または直鎖もしくは分枝鎖ペンチルもしくはヘキシル基を意味する。

【0009】

ここで用いる場合の C_{2-6} アルキニルは、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$ または直鎖もしくは分枝鎖ヘキセニル基を意味する。

10

【0010】

ここで用いる場合の C_{1-6} アルコキシおよびフッ素化 C_{1-6} アルコキシは、例えば好ましい基が OCH_3 、 OCF_3 および OCHF_2 基を含むため、上で説明したアルキルおよびフルオロアルキル基と類似している。

【0011】

ここで用いる場合の C_{4-10} アリールは、フェニルまたはナフチルを意味する。フェニル基が、好ましいアリール基である。

【0012】

1つの実施態様において、Aは、 $\text{C}-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{X}^2$ であり、Bは、Sである。もう1つの実施態様において、Aは、Sであり、Bは、 $\text{C}-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{X}^2$ である。

20

【0013】

Ar または Ar^1 部分は、単独の芳香族環を含有していてもよいし、さらなる芳香族または非芳香族環と縮合している1個の芳香族環であってもよい。

【0014】

Ar は、適切には、フェニル、ナフチル、インドリル、テトラヒドロナフチル、ピリジルもしくはこのN-オキシド、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリダゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チオジアゾリルまたはキノニルであり、これらのいずれもが、本明細書において前で定義した Q^1 、 Q^2 または Q^3 によって場合により置換されていてもよい。

【0015】

また、Ar は、ヒドロキシ、ハロゲン、メチルまたはエチルによって場合により置換されている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

30

【0016】

好適には、Ar は、フェニル、ピリジル、フリル、オキサゾリルもしくはチエニル基、または式 $\text{C}_6\text{H}_2\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Q}^3$ の基である。1つの特に好適なAr基は、フェニル基である。

【0017】

他の特に好適なAr基は、式 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Q}^1\text{Q}^2$ の、場合により置換されているフェニル基であり、これらのうちフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシフェニル、ジフルオロフェニル、メチルフェニル、ベンジルオキシフェニル、ホルミルフェニル、メトキシクロロフェニル、ジメチルアミノメチルフェニル、ジメチルアミノエトキシフェニルなどが、好ましい。好ましくは、Ar は、フェニル、フルオロフェニルまたはクロロフェニルであり、このうちクロロフェニルが、特に適切である。とりわけ好適なAr基には、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニルおよびピリド-2-イルが挙げられる。

40

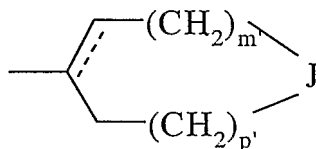
【0018】

特に適する基Yには、式：

【0019】

50

【化 8】



(式中、 $m' + p'$ は、0、1、2、3または4、好ましくは1または2であり、点線は、場合によって存在する結合を表し、およびJは、 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 またはNHである。)であり、上の式のこの基は、1または2個のメチル基またはフッ素原子によって場合により置換されていてもよい

10

の基が挙げられる。

【0020】

好適な基Yには、環員数5または6のシクロアルキルおよびシクロアルケニル基が挙げられる。好ましい基Yには、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基が挙げられる。シクロヘキシルは、特に好ましい基である。

【0021】

好ましくは、Zは、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ または $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり、これらの式中の R^{10} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキルである。さらに好ましくは、Zは、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ または $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_2$ 、 CH_3 である。最も好ましくは、Zは、 CO_2H である。

20

【0022】

好ましくは、nは、0、1または2である。さらに好ましくは、nは、1である。

【0023】

好ましくは、tは、0、1または2である。さらに好ましくは、tは、0または1である。

【0024】

X^1 の好適な値は、水素、メトキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 $\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ であり、または(i)少なくとも1個の芳香族環を含有し、5、6、8、9もしくは10個の環原子を有する部分(前記環原子のうちの4個以下は、O、NもしくはSから選択され得、このうちの1個以下が、OもしくはSであってよく、Nが存在する場合にはこのN-オキシドであり得、ならびに前記環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-10} アリール、 C_{4-10} アリール C_{1-6} アルキル、フッ素もしくは塩素によって置換されていてもよい。)、(ii)環原子数3から8の非芳香族環(前記環原子のうちの4個以下は、O、NもしくはSから選択され得、ならびに前記環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、オキソ、ヒドロキシもしくはこれらの互変異性体から選択される1もしくはそれ以上の基によって置換されていてもよい。)、(iii) CONR^4R^5 、もしくは(iv) NR^6R^7 であり、この場合の R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記において定義したとおりである。

30

40

【0025】

場合により置換されている5または6員芳香族環の好適な値には、フェニル、ピリジルまたはこのN-オキシド、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリダゾリル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チオジアゾリルまたはイミダゾリルが挙げられる。特に好適な基には、場合により置換されているフェニル、イミダゾリル、ピリジルまたはこのN-オキシド、トリアゾリルおよびオキサゾリルが挙げられる。

【0026】

好適な5または6員芳香族環には、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフ

50

エニル、4-クロロフェニル、イミダゾ-1-イル、1-ベンジルイミダゾ-2-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、N-オキシドピリド-4-イル、5-メチル-1,2,4-トリアゾ-3-イル、1-メチル-1,2,4-トリアゾ-3-イルおよび2-メチルオキサゾ-4-イルが挙げられる。

【0027】

場合により置換されている8、9または10員芳香族環の好適な値には、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1,2-b]チアゾールおよびイミダゾ[1,2-a]ピリジンが挙げられる。イミダゾ[1,2-b]チアゾールおよびイミダゾ[1,2-a]ピリジン基は、好ましい基である。

10

【0028】

好ましくは、非芳香族環は、飽和されているか、一飽和されている。

【0029】

場合により置換されている3から8員非芳香族環の好適な値には、オキシラン、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピラゾリニル、オキサリジニル、テトラヒドロチアジアゾリル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゾシクロヘキシルおよびジアザシクロヘキセニルが挙げられる。特に好適な基には、場合により置換されているオキシラン、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピラゾリニル、オキサリジニル、テトラヒドロチアジアゾリル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルが挙げられる。

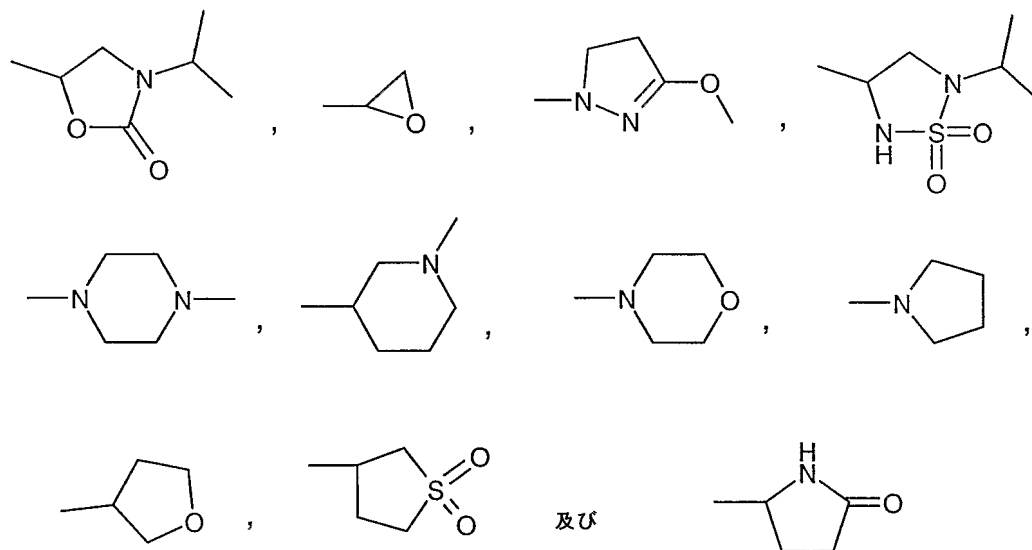
20

【0030】

3から8員の非芳香族環には、

【0031】

【化9】



30

40

が挙げられる。

【0032】

好ましくは、 R^4 および R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル A^{r1} または $-C_{1-6}$ アルキル A^1 から独立して選択されるか、 R^4 と R^5 が一緒になって、原子数5または6の非芳香族環を形成し、この環は、二重結合を含んでもよく、環原子のうちの1または2個は、N、OまたはSから選択することができ、およびこの環は、オキソまたは A^1 によって場合により置換されていてもよい。

【0033】

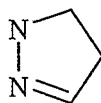
さらに好ましくは、 R^4 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^5 は、水素、 C_{1-6}

50

-₆ アルキル、N - オキシドピリジル C₁ -₆ アルキル、C₁ -₆ アルキルピペリジル C₀ -₆ アルキルまたは C₁ -₆ アルキルピロリジニルであるか；R⁴ と R⁵ が一緒になって、ピペラジニル、モルホリニルまたは

【 0 0 3 4 】

【 化 1 0 】



から選択される、場合により置換されている環を形成する。こうした環の場合による置換基には、C₁ -₆ アルキル、C₁ -₆ アルコキシ、C₂ -₆ アルケニル、オキソ、(CH₂)₀ -₃ N(C₁ -₄ アルキル)₂ またはピロリジニルが挙げられ、これらのうち、メチルおよび OCH₃ が、好ましい。

10

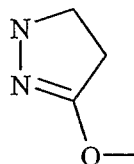
【 0 0 3 5 】

好適には、R⁴ は、水素またはメチルであり、R⁵ は、水素、メチル、N - オキシドピリド - 4 - イルメチル、1 - メチルピペリジン - 3 - イルメチルまたは 1 - メチルピペリジン - 4 - イルであるか；R⁴ と R⁵ が一緒になって、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、モルホリニル、4 - ピロリジニル - ピペラジン - 1 - イル、ジメチルアミノメチル - 2 - モルホリン - 4 - イルまたは

【 0 0 3 6 】

【 化 1 1 】

20



から選択される環を形成する。

【 0 0 3 7 】

X² の好適な値には、水素、ヒドロキシまたは NR⁶ R⁷ が挙げられ、この場合の R⁶ および R⁷ は、本明細書において前で定義したとおりであるか、モルホリニルまたはピペラジニルから選択される、場合により置換されている非芳香族環である。こうした環の場合による置換基には、C₁ -₆ アルキル、C₁ -₆ アルコキシ、C₂ -₆ アルケニル、オキソ、ヒドロキシまたはこれらの互変異性体が挙げられ、これらのうち、メチル OCH₃ およびオキソが好ましい。

30

【 0 0 3 8 】

また、R⁶、R⁷ およびこれらが結合している窒素原子は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルまたはイソインドリニル環を形成し、この環は、C₁ -₄ アルキルまたは S(O)₂ C₁ -₄ アルキルによって場合により置換されている。

【 0 0 3 9 】

好ましくは、R⁶ および R⁷ は、水素、C₁ -₆ アルキル、-C₁ -₆ アルキル Ar¹、-C₁ -₆ アルキル A¹、-CO - フェニル、-SO₂ N(C₁ -₆ アルキル)₂ または -(CO)₂ N(C₁ -₆ アルキル)₂ から独立して選択される。

40

【 0 0 4 0 】

さらに好ましくは、R⁶ は、水素または C₁ -₆ アルキルであり、R⁷ は C₁ -₆ アルキル；-CO - フェニル；-SO₂ N(C₁ -₆ アルキル)₂；-(CO)₂ N(C₁ -₆ アルキル)₂；またはフェニル、ピリジルもしくはこの N - オキシドによって、またはトリアゾリル、テトラヒドロチオフェニルもしくはピロリジニルから選択される、場合により置換されている環によって、置換されている C₁ -₆ アルキルである。こうした環の場合による置換基には、1 個または 2 個の C₁ -₂ アルキル、C₁ -₂ アルコキシ、フッ

50

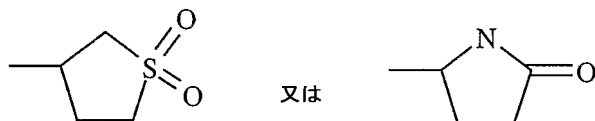
素、塩素、オキソまたはヒドロキシが挙げられ、これらのうち、メチル、 OCH_3 およびオキソが好ましい。

【0041】

好適には、 X^2 は、水素、ヒドロキシ、モルホリニルまたは NR^6R^7 であり、この場合の R^6 は、水素またはメチルであり、 R^7 は、メチル；ブチル； $-\text{CO}-$ フェニル； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ； $-(\text{CO})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；または（シクロプロピル、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-4-イル、N-オキシドピリド-4-イル、5-メチル-1,2,4-トリアゾ-3-イル、

【0042】

【化12】



10

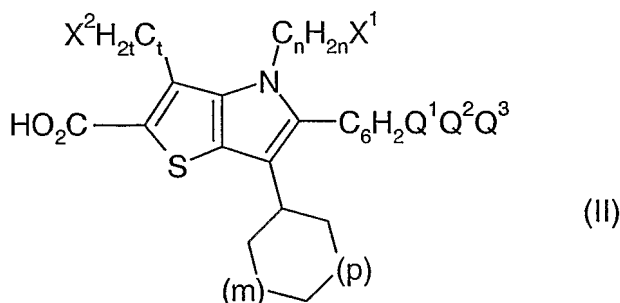
から選択される環によって置換されている。)メチルである。

【0043】

本発明のある特に適する化合物は、式(II)：

【0044】

【化13】



(II)

20

30

(式中、

$m + p$ は、0、1、2、3、4であり、好適には1または2であり、好ましくは2であり；

n は、0、1または2であり、好ましくは1であり；

t は、0、1または2であり、好ましくは1であり；

Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、式(I)に関連して定義したとおりであり；

X^1 および X^2 は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} アルコキシメチル、 $\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ ；または

(i) 少なくとも1個の芳香族環を含有し、5、6、8、9もしくは10個の環原子を有する部分（これらの環原子のうちの0から4個は、N、OもしくはSヘテロ原子から選択され、OもしくはSであるのは、このうち多くとも1個であり、Nが存在する場合にはこのN-オキシドであり得、ならびにこの基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-10} アリール、 C_{4-10} アリール C_{1-6} アルキル、フッ素もしくは塩素から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい。）；または

40

(ii) 二重結合を含有していてもよい、環原子数3から8、好ましくは3、5または6の非芳香族環（前記環原子のうちの4個以下は、O、SまたはN原子であってもよく、ならびに前記環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、オキソ、ヒドロキシもしくはこれらの互変異性体から選択される1、2もしくは3個の基によって場合により置換されていてもよい。）；または

(iii) CONR^4R^5 ；または

50

(i v) $\text{NR}^6 \text{R}^7$

から独立して選択され、この場合の R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、本明細書において定義したとおりである。))

によって表される化合物、またはこれらの医薬適合性の塩である。

【 0 0 4 5 】

1つの実施態様において、 X^2 は、水素、ヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシメチルを表し、 X^1 は、水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} アルコキシメチル、 $\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ または (i)、(i i)、(i i i) または (i v) を表す。

【 0 0 4 6 】

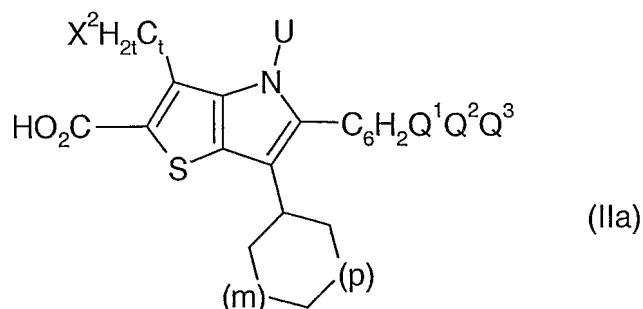
適切には、 X^1 は、基 (i) である。適切には、 X^1 は、基 (i i) である。適切には、 X^1 は、基 (i i i) である。適切には、 X^1 は、基 (i v) である。

【 0 0 4 7 】

本発明の一定の特に適する化合物は、式 (I I a) :

【 0 0 4 8 】

【 化 1 4 】



10

20

(式中、

$m + p$ は、0、1、2、3、4 であり、好適には 1 または 2 であり、好ましくは 2 であり；

t は、0、1 または 2 であり、好ましくは 1 であり；

U は、水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} アルコキシメチルまたは $\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ であり；

Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、式 (I) に関連して定義したとおりであり；ならびに

X^2 は、水素、ヒドロキシ、モルホリニルまたは $\text{NR}^6 \text{R}^7$ であり、この場合の R^6 および R^7 は、本明細書において前に定義したとおりである。))

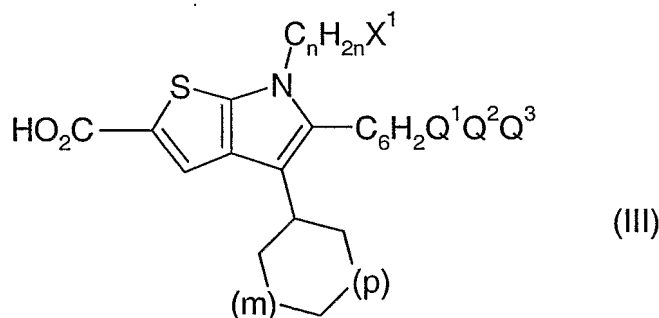
によって表される化合物、またはこれらの医薬適合性の塩である。

【 0 0 4 9 】

本発明の一定の特に好ましい化合物は、式 (I I I) :

【 0 0 5 0 】

【 化 1 5 】



40

(式中、 $m + p$ 、 n 、 X^1 、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、式 (I)、(I I) または (I I I)

50

a) に関連して定義したとおりである。)

によって表される化合物、またはこれらの医薬適合性の塩である。

【0051】

式(III)の化合物において、好適には、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、各々水素であり； $m + p$ の好適な値は、1または2であり； n の好適な値は、0または1であり；ならびに X^1 の好適な値は、少なくとも1個の芳香族環を含有する部分であり、5、6、8、9もしくは10個の環原子を有し、これらの環原子のうちの0から4個は、N、OもしくはSヘテロ原子から選択することができ(OもしくはSであるのは、このうち多くとも1個であり、Nが存在する場合にはこのN-オキシドであってよい。)、およびこの基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-10} アリール、 C_{4-10} アリール C_{1-6} アルキル、フッ素もしくは塩素によって場合により置換されていてもよい。適切には、 X^1 は、フェニル基である。

【0052】

式(II)、(IIa)および(III)の他の適切な化合物において、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、独立して、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシルまたはトリフルオロメチルである。式(II)、(IIa)および(III)の一定の適切な化合物において、 Q^1 および Q^2 は、各々水素であり、 Q^3 は、水素、フッ素または塩素である。

【0053】

本発明の範囲内の具体的な化合物には、

6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

6-シクロヘキシル-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

6-シクロヘキシル-4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

トリフルオロ酢酸3-{[[(2-カルボキシ-6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル)アセチル](メチル)アミノ]メチル}-1-メチルピペリジニウム；

4-ベンジル-6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

トリフルオロ酢酸3-[(2-カルボキシ-6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル)メチル]ピリジニウム；

トリフルオロ酢酸1-[2-(2-カルボキシ-6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル)エチル]ピロリジニウム；

6-シクロヘキシル-4-メチル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

6-シクロペンチル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

トリフルオロ酢酸[2-カルボキシ-6-シクロヘキシル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル]-N-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)メチル]メタナミニウム；

3-[(ベンジルアミノ)メチル]-6-シクロヘキシル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

6-シクロヘキシル-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシル-)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシル-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸；

6-ベンジル-4-シクロヘキシル-5-フェニル-6H-チエノ[2,3-b]ピロ

ール - 2 - カルボン酸メチル；

およびこれらの医薬適合性の塩が挙げられる。

【0054】

本発明の範囲内のさらなる具体的な化合物には、

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソブチルアミノ) メチル] - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸； 10

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - N - メチル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボキサミド；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - N - (エチルスルホニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボキサミド；

6 - シクロヘキシル - 5 - (3 - フリル) - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸； 20

6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

4 - シクロヘキシル - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

およびこれらの医薬適合性の塩が挙げられる。

【0055】

本発明の範囲内の追加の具体的な化合物には、

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - オキシ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) エチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸； 30

6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [2 - オキシ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) エチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - { 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸； 40

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - { 2 - [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - オキシエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - { メチル [(1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル] アミノ } - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸；

5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル 50

- 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) -
- 2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イ
- ル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリ
- ン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボ
- ン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル
- 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 10
- 6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - ホルミルフェニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イ
- ル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホ
- リン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カル
- ボン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (4
- ホルミルフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (3
- ホルミルフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 5 - { 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - 4 - [2 20
- (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2
- カルボン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (3
- フリル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (6
- メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン
- 酸 ;
- 6 - シクロヘキシル - 5 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 4
- [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロー
- ル - 2 - カルボン酸 ; 30
- 6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - (3
- メトキシフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 3 - { [ベンジル (メチル) アミノ] メチル } - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシ
- メチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - (ピロリジン -
- 1 - イルメチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - [(4 - メチル
- ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン
- 酸 ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 40
- イソインドール - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール
- 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - { [4 - (メチ
- ルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール
- 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 3 - { [(ピリジン
- 4 - イルメチル) アミノ] メチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カル
- ボン酸 ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(ジメチルアミノ) メチル
-] - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 50

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 10

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 3 - { [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] メチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 20

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソプロピルアミノ) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソブチルアミノ) メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ;

4 - シクロヘキシル - 6 - (2 - { メチル [(1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル] アミノ } - 2 - オキシエチル) - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 ; 30

およびこれらの医薬適合性の塩が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

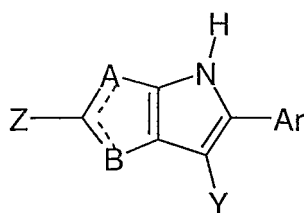
式 (I) の化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはアンモニウム塩または医薬適合性有機塩基との塩などの医薬適合性の塩の形態で存在することができる。式 (I) の化合物が、塩基性の基も含有する場合、この化合物は、両性イオン性であり得、または塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p - トルエン硫酸およびこれらに類する酸などの医薬適合性の酸との塩の形態であり得る。

【 0 0 5 7 】

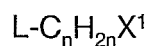
本発明は、式 (I) の化合物およびこれらの塩の製造方法を提供し、この方法は、式 (I V) の化合物および (V) の化合物 :

【 0 0 5 8 】

【 化 1 6 】



(IV)



(V)

(これらの式中、A、B、Z、Ar、 X^1 、nおよびYは、式(I)において定義したとおりであり、Lは、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネート、トリイエンスルホネート、トリフレートなどのような良好な脱離基である。)

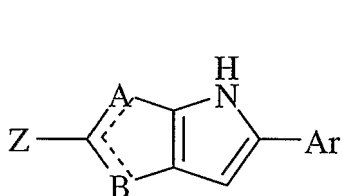
の反応を含む。

【0059】

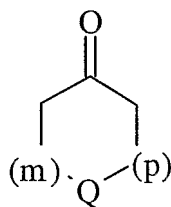
式(IV)の化合物は、式(VI)の対応化合物と式(VII)の化合物：

【0060】

【化17】



(VI)



(VII)

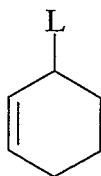
(式中、Qは、 CH_2 、NH、OまたはSであり、 $m + p$ は、1または2である。)を反応させ、次いで、還元することによって製造することができる。

【0061】

代替合成では、式(IV)の化合物は、式(VI)の化合物と式(VIII)の化合物：

【0062】

【化18】



(VIII)

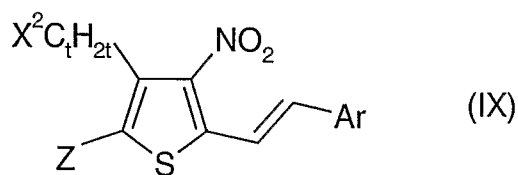
(式中、Lは、上で定義したとおりである。)を反応させることによって製造することができる。

【0063】

Aが $C_tH_{2t}X^2$ であり、BがSである式(VI)の化合物は、式(IX)：

【0064】

【化19】



(IX)

の対応化合物と $(EtO)_3P$ の環化反応によって製造することができる。

【0065】

式(IX)の化合物は、 $ArCHO$ との反応により、式(X)：

【0066】

10

20

30

40

【化 2 0】



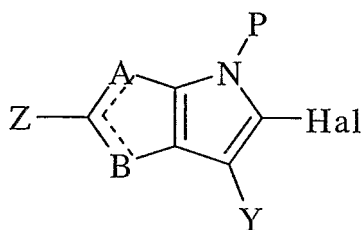
の対応化合物から作ることができる。

【0067】

代替方法では、式 (I V) の化合物は、遷移金属媒介カップリング反応で、または関連 10
合成手順を使用して、 $\text{ArB}(\text{OH})_2$ または ArSnBu_3 と反応させることにより、
式 (X I) :

【0068】

【化 2 1】



(XI)

20

(式中、P は、Boc 基など (しかし、これに限定されない。) の保護基であり、Hal は、好ましくは臭素またはヨウ素である。)

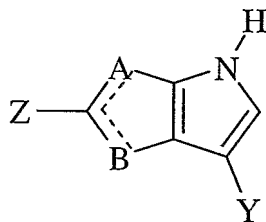
の対応化合物から製造することができる。この遷移金属は、好ましくはパラジウムである。

【0069】

式 (X I) の化合物は、Boc 基など (しかし、これに限定されない。) の適切な保護 30
基と反応させ、次いで、NBS または NIIH と反応させることにより、式 (X I I) :

【0070】

【化 2 2】



(XII)

40

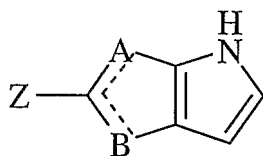
の対応化合物から製造することができる。

【0071】

式 (X I I) の化合物は、式 (X I I I) :

【0072】

【化 2 3】



(XIII)

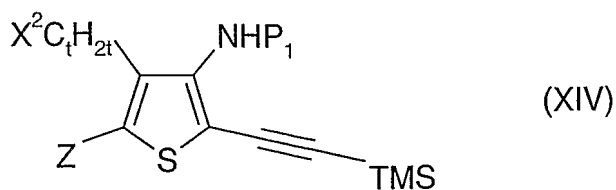
の対応化合物と式 (V I I) の化合物を反応させ、次いで、還元することによって製造することができる。 10

【0 0 7 3】

加えて、B が S であり、A が $C_t H_{2t} X_2$ である式 (X I I I) の化合物は、式 (X I V) :

【0 0 7 4】

【化 2 4】



(XIV)

20

(式中、 P_1 は、Boc、 CH_3CO または CF_3CO 基など (しかし、これらに限定されない。) の保護基である。)

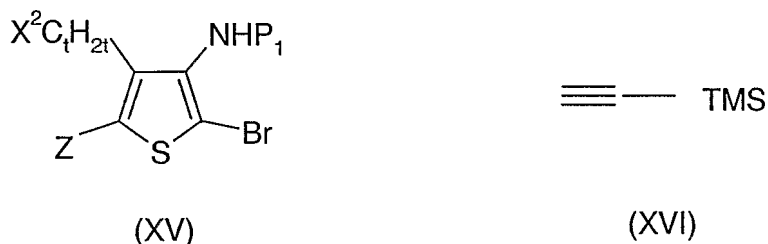
の対応化合物と Bu_4NF を反応させることにより製造することができる。

【0 0 7 5】

式 (X I V) の化合物は、Sonogashira カップリング条件下で式 (X V) の化合物および (X V I) の化合物 :

【0 0 7 6】

【化 2 5】



(XV)

(XVI)

30

(式中、 P_1 は、上で定義したとおりである。)

から製造することができる。

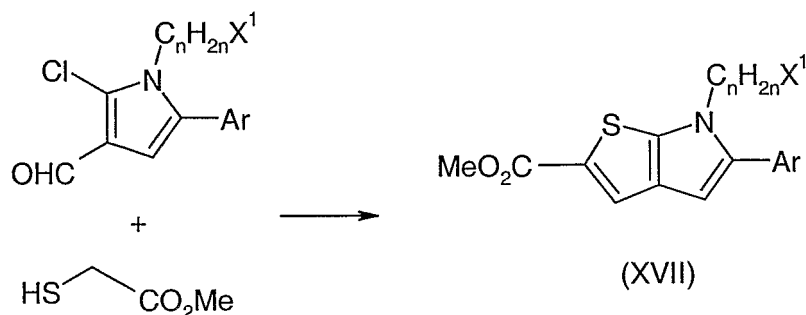
【0 0 7 7】

40

代替合成では、式 (X V I I) の化合物は、次の反応図式 :

【0 0 7 8】

【化 2 6】



10

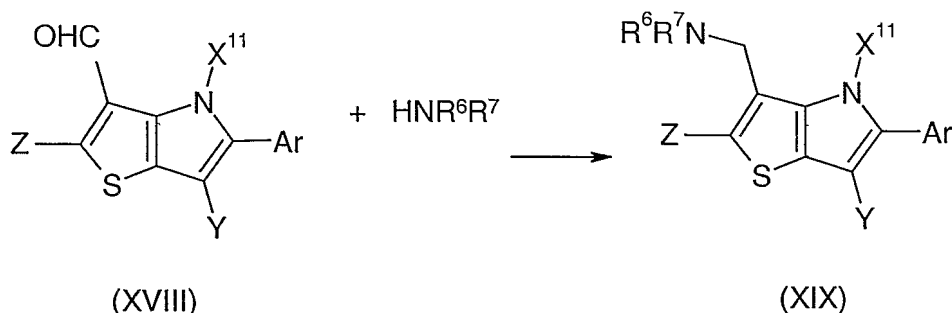
によって製造することができ、続いてこれを本明細書において前で説明したような式 (V I I) の化合物と反応させ、この後、このカルボン酸エステル誘導体を加水分解してもよい。

【0079】

代替合成では、式 (X I X) の化合物は、次の還元アミノ化反応：

【0080】

【化 2 7】



20

(式中、Z、Ar、Y、R⁶ および R⁷ は、式 (I) において定義したとおりであり、X¹¹ は、メトキシメチルなど (しかし、これに限定されない。) の適する保護基である。)

によって製造することができる。

30

【0081】

R⁷ が水素である式 (X I X) の化合物は、アミノ化、スルホニル化または関連プロセスによりさらに加工することができる。

【0082】

式 (X V I I I) の化合物は、A が C - H であり、B が S である式 (I V) の対応化合物をメトキシメチルなど (しかし、これに限定されない。) の適する保護基で保護し、この後、メタレーションおよびホルミル化することにより合成することができる。

【0083】

本明細書に記載するすべての反応において、反応中にマスキングを必要とするいずれの反応基も、従来どおりの手法で保護することができ、次いで、この保護基を除去することができる。例えば、式 (I) の所望の化合物が、CO₂H 基を含有する場合には、式 (I V) の化合物は、CO₂CH₃ 基を含有していてもよく、得られた式 (I) の化合物を、従来どおりの手法で、例えばメタノール水溶液中の水酸化ナトリウムまたは D C M 中の B B r₃ で加水分解して、カルボキシレートまたはこのナトリウム塩を含有する化合物を生じさせることができる。

40

【0084】

式 (I) から (I I I) の化合物は、H C V ポリメラーゼの阻害に使用することができ、このため、H C V 感染の治療または予防に使用することができる薬物の製造に使用することができる。

【0085】

50

従って、本発明は、本明細書において前で説明したような式 (I) の化合物またはこの医薬適合性の塩を医薬適合性担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【0086】

本発明は、医薬適合性担体と会合している本発明の化合物を1つまたはそれ以上を含む医薬組成物も提供する。好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下もしくは直腸内投与用の、または吸入法もしくは通気法により投与するための、錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、滅菌注射液もしくは懸濁液、計量エアロゾルもしくは液体スプレー剤、滴剤、アンプル、自己注射装置または座剤などの単位剤形である。錠剤などの固体組成物を製造するには、主活性成分を医薬用担体、例えば従来どおりの錠剤形成成分（トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはゴムなど）、および他の医薬用希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物またはこの医薬適合性の塩の均質混合物を含有する固体予備調合組成物を作る。これらの予備調合組成物を均質と呼ぶ場合、これは、活性成分が、この組成物全体にわたって均等に分散されていて、この組成物を錠剤、ピルおよびカプセルなどの均一に有効な単位剤形に容易に小分けすることができることを意味する。この後、この固体予備調合組成物は、本発明の活性成分を0.1から約500mg含有する、上に記載したタイプの単位剤形に小分けする。典型的な単位剤形は、1から100mg、例えば1、2、5、10、25、50または100mgの活性成分を含有する。本新規組成物の錠剤またはピルは、被覆することができ、またはそうではなく配合して、持続作用の利点をもたらす剤形を生じさせることができる。

【0087】

経口投与用にまたは注射による投与用に取り入れることができる本発明の新規組成物の液体剤形には、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性または油性懸濁液、および食用油、例えば綿実油、ごま油、ヤシ油もしくは落花生油との着香乳剤、ならびにエリキシルおよび類似の医薬用ビヒクルが挙げられる。水性懸濁液に適する分散または懸濁化剤には、合成および天然ゴム、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、アルジネート、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが挙げられる。

【0088】

C型肝炎に起因する感染の治療において、適する投薬レベルは、1日につき約0.01から250mg/kg、好ましくは1日につき約0.05から100mg/kg、およびとりわけ1日につき約0.05から5mg/kgである。本化合物は、1日につき1から4回の投与計画で投与することができる。最も適切には、投与は、前に示したような単位剤形を使用する経口投与である。

【0089】

さらなる側面において、本発明は、C型肝炎ウイルスによる感染の治療用および予防用薬物の製造における式 (I) の化合物またはこの医薬適合性の塩の使用を提供する。最も適切には、この薬物は、本明細書において前で示したような経口投与に適合する単位剤形である。

【0090】

もう1つの側面において、本発明は、哺乳動物、好ましくは人間においてC型肝炎ウイルスによる感染を治療または予防するための式 (I) の化合物またはこの医薬適合性の塩の使用を提供する。最も適切には、この治療は、本明細書において前で示したような単位剤形の経口投与によって行われる。

【0091】

合成製剤についての文献において有用な参照には、Srinivasanら, Synthesis, 1973, 313; Freter, J. Org. Chem., 1975, 40, 2525; Olesenら, J. Heterocyclic Chem., 1995, 32, 1641; および Wensboら, Tetrahedron Lett., 1993, 26, 2823; および Carpenterら, Tetrahedron Let

t. , 1985, 26, 1777が挙げられる。

【0092】

以下の実施例は、本発明の実例となるものである。

【0093】

本発明の化合物を、酵素阻害アッセイ（実施例 i））および細胞ベースのサブゲノム複製アッセイ（実施例 i i）で説明するもの）において、HCV RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（NS5B）に対する阻害活性について試験した。これら化合物は、一般に、前記酵素アッセイにおいて5 μM未満のIC₅₀および前記細胞ベースアッセイにおいて50 μM未満のEC₅₀を有する。

【0094】

i) インビトロHCV NS5B 酵素阻害アッセイ

国際公開公報第96/37619号には、組換えHCV RdRpの、この酵素をコードする組換えバキュロウイルスに感染した昆虫細胞からの生産が記載されている。RNAをテンプレートとして使用して、この精製酵素がインビトロRNAポリメラーゼ活性を有することを証明した。この参照には、ポリ（A）およびオリゴ（U）をプライマーまたはヘテロポリマーテンプレートとして使用する重合アッセイが記載されている。トリチウム化UTPまたはNTPの組み込みは、酸不溶性放射活性を測定することによって定量される。本発明は、このアッセイを利用して、HCV RdRpの阻害剤としての上で説明した様々な化合物をスクリーニングした。

【0095】

放射活性UMPの組み込みは、次のように測定した。20 mM トリス / HCl (pH 7.5)、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、50 mM NaCl、0.03% N-オクチルグルコシド、1 μCi [³H]-UTP (40 Ci / mmol、NEN)、10 μM UTPおよび10 μg / mL ポリ（A）または5 μM NTPおよび5 μg / mL ヘテロポリマーテンプレートを含有する緩衝液中で、標準反応（50 μL）を行った。ポリ（A）テンプレートに作用するように、オリゴ（U）₁₂（1 μg / mL、GenSet）をこのアッセイにおけるプライマーとして添加した。最終NS5B酵素濃度は、5 nMであった。組合せ順序は、1）化合物、2）酵素、3）テンプレート / プライマー、4）NTPであった。22 °Cで1時間インキュベートした後、50 μLの20% TCAの添加により反応を停止させ、サンプルをDE81フィルタにかけた。1 M Na₂HPO₄ / NaH₂PO₄ (pH 7.0)を含有する5% TCAでフィルタを徹底的に洗浄し、水ですすぎ、この後、エタノールですすいで、空気乾燥させ、フィルタに結合した放射活性をシンチレーションカウンタで測定した。様々な濃度の上述の各化合物の存在下でこの反応を行い、式：

$$\text{残留活性} \% = 100 / (1 + [I] / IC_{50})^S$$

（式中、[I]は、阻害剤濃度であり、「s」は、阻害曲線の勾配である。）

を利用して、IC₅₀値を決定することができた。

【0096】

i i) 細胞ベースのHCV複製アッセイ

サブゲノムHCVレプリコンを安定して維持している細胞クローンを、Lohmannら（1999）が説明したI₃₇₇ neo / NS3-3' / wt (EMBL-ゲンバンク番号AJ242652)と同一のRNAレプリコンでHuh-7細胞をトランスフェクトし、次いで、硫酸ネオマイシン（G418）で選択することによって得た。（De Francesco, Raffaele; Migliaccio, Giovanni; Paolessa, Giacomo. Hepatitis C virus replicons and replicon enhanced cells. PCT国際出願国際公開公報第0259321 A2 20020801により記載されているような）抗NS3モノクローナル抗体10E5 / 24を使用して96ウエルマイクロタイタプレートで直接行うELISAアッセイ（Cell-ELISA）によってNS3蛋白の発現を測定することにより、ウイルス複製をモニターした。細胞を、96ウエルプレートに、最終量0

10

20

30

40

50

．1 mLのDMEM / 10 % FCS中、1ウエルあたり細胞数 10^4 の密度で接種した。プレートから2時間後、3倍濃度の阻害剤を含有する50 μ LのDMEM / 10 % FCSを添加し、細胞を96時間インキュベートし、この後、10分間、氷冷イソプロパノールで固定した。各条件を二重に試験し、平均吸収値を計算に使用した。細胞をPBSで2回洗浄し、PBS中5 % 脱脂粉乳 + 0.1 % Triton X100 + 0.02 % SDS (PBST) でブロックし、次いで、Milk / PBSTで希釈した10 E5 / 24モノクローナル抗体とともに一晚、4 でインキュベートした。PBSTで5回洗浄した後、細胞を、アルカリホスファターゼとコンジュゲートしたFc特異的抗マウスIgG (Sigma) (Milk / PBSTで希釈したもの) とともに室温で3時間インキュベートした。再び上のおり洗浄した後、p - ニトロフェニルリン酸二ナトリウム基質 (Sigma) で反応を顕色化し、405 / 620 nmでの吸収を折々に読み取った。計算には、阻害剤なしでインキュベートしたサンプルが、1と1.5の間を含む吸収値を有した場合のデータセットを使用した。NS3の発現を50 % 低下させる阻害剤濃度 (IC₅₀) を、Hill方程式へのデータの当てはめにより計算した：

$$\text{阻害率} = 1 - (A_i - b) / (A_0 - b) = [I]^n / ([I]^n + IC_{50})$$

(式中、

- A_i = 指示阻害剤濃度を補足したHBI10細胞の吸収値
- A₀ = 阻害剤なしでインキュベートしたHBI10細胞の吸収値
- b = 同じマイクロタイタプレートに同じ密度でプレートし、阻害剤なしでインキュベートしたHu h - 7細胞の吸収値
- n = Hill係数)。

【0097】

iii) 一般手順

すべての溶媒は、市場の供給源 (Fluka, puriss.) から入手し、さらに精製せずに使用した。常用の脱保護およびカップリング段階を除き、反応は、オープンで乾燥させた (110) ガラス器具類中、窒素雰囲気下で行った。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、(乾燥剤を濾過した後)、減圧下で動作するロータリーエバポレータを用いて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーは、出版物に掲載されている手順 (W. C. Stillら, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) に従ってシリカゲルを用いて、または予め充填されたカラムを利用する市販のフラッシュクロマトグラフィーシステム (Biotage corporation and Jones Flashmaster) を用いて行った。

【0098】

試薬は、通常は市場の供給業者から直接入手した (供給されたままで使用した。) が、限られた数の化合物は、社内コレクションからのものを利用した。後者の場合、試薬は、科学文献に報告されているか、当業者には周知である、常用の合成段階を使用して容易に入手することができる。

【0099】

¹H nmrスペクトルは、(報告) 周波数300 MHzと600 MHzの間で動作するBruker AMシリーズのスペクトロメータを用いて報告した。交換不能プロトン (および可視の場合には交換可能プロトン) に対応するシグナルの化学シフト () は、テトラメチルシランに対する百万分率 (ppm) で報告し、残留溶媒ピークをレファレンスとして使用して測定する。シグナルは、次の順序で作表する：多重度 (s, 一重項; d, 二重項; t, 三重項; q, 四重項; m, 多重項; br, 幅広; およびこれらの組合せ) ; 結合定数 (複数を含む) (単位: ヘルツ) ; プロトン数。質量スペクトル (MS) データは、負 (ES⁻) または正 (ES⁺) のイオン化モードでPerkin Elmer API 100を用いて得、結果は、親イオンのみについての電荷に対する質量の比 (m/z) として報告する。分取スケールのHPLC分離は、Waters 486吸収検出器を装備したWaters Delta Prep 4000分離モジュールを用いて、またはUV1000吸収検出器を装備したThermoquest P4000を用いて

行った。すべての場合、化合物は、15 mL / 分と25 mL / 分の間の流量を用いて水とアセトニトリル（両方とも0.1% TFAを含有する）の線形濃度勾配で溶離した。

【0100】

実施例、図式および表には、以下の略記を用いている：

DMF：ジメチルホルムアミド；DCM：ジクロロメタン；DMSO：ジメチルスルホキシド；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；MeOH：メタノール；EtOH：エタノール；AcOEt：酢酸エチル；MeCN：アセトニトリル；Et₂O：ジエチルエーテル；DME：1, 2 - ジメトキシエタン；DCE：1, 2 - ジクロロエタン；HCl：塩化水素；NaOH：水酸化ナトリウム；NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム；Na₂CO₃：炭酸ナトリウム；K₂CO₃：炭酸カリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；in：分；h：時間（複数を含む）；eq.：当量（複数を含む）；wt：重量；RT：室温；TLC：薄層クロマトグラフィー；RP-HPLC：逆相高圧液体クロマトグラフィー；DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；Et₃N：トリエチルアミン；DMAP：ジメチルアミノピリジン；TMEDA：N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン；DBU：1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン；HATU：ヘキサフルオロリン酸O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム；TPAP：過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム；BEMP：2 - t - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチルペルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン；NBS：N - ブロモスクシンイミド；POCl₃：オキサ塩化リン；TosMIC：(p - トリルスルホニル)メチルイソシアニド；BBr₃：三臭化ホウ素；NaH：水素化ナトリウム；Boc₂O：二炭酸ジ - t - ブチル；s - BuLi：s - ブチリリチウム；n - Bu₄NF：フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム；p - TsOH：p - トルエンスルホン酸；MeI：ヨードメタン；CDI：1, 1 - カルボニルジイミダゾール；LiCl：塩化リチウム；ZnCl₂：塩化亜鉛；CuI：ヨウ化銅（I）；P(t - Bu)₃：トリ - t - ブチルホスフィン；Pd(PPh₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)；Pd(PPhCN)₂Cl₂：ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)；PdCl₂(PPh₃)₂：ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)；PdCl₂(dppf)₂：ジクロロ[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)；Pd₂(dba)₃：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)；NaBH₃CN：シアノ水素化ホウ素ナトリウム。

【実施例1】

【0101】

6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸

段階1：5 - メチル - 4 - ニトロチオフエン - 2 - カルボン酸メチル

メタノール中の5 - メチル - 4 - ニトロチオフエン - 2 - カルボン酸の溶液(0.5 M)を硫酸(3.5当量)で処理した。この反応混合物を加熱して48時間還流させた。冷却後、溶媒を蒸発させることにより残留物を得、これをAcOEtに溶解し、水を添加した。有機相を分離し、水性層をAcOEtで抽出した。併せた有機相をNaHCO₃水溶液(飽和溶液)およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮して、表題化合物(69%)を固体として得た。

【0102】

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, 300 K) 2.84(s, 3H), 3.91(s, 3H), 8.20(s, 1H)；MS(ES⁺) m/z 202(M + H)⁺。

【0103】

段階2：4 - ニトロ - 5 - [(E) - 2 - フェニルエチニル]チオフエン - 2 - カルボン酸メチル

MeOH中の5 - メチル - 4 - ニトロチオフエン - 2 - カルボン酸メチルの溶液(0.33 M)をベンズアルデヒド(1.5当量)で処理した。この反応混合物を加熱して還流

させ、透明な溶液になったら触媒量のピロリジン（0.01当量）を添加した。還流下で18時間後、追加のピロリジン（0.01当量）を添加した。この反応物を加熱して40時間還流させた。冷却後、溶媒を蒸発させることにより残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：9 AcOEt / 石油エーテル）によって精製して、表題化合物（67%）を固体として生じさせた。

【0104】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 , 300 K） 3.94（s, 3H）, 7.32（d, $J = 16.2\text{ Hz}$, 1H）, 7.4 - 7.5（m, 3H）, 7.59（d, $J = 7.13\text{ Hz}$, 2H）, 8.12（d, $J = 16.2\text{ Hz}$, 1H）, 8.22（s, 1H）; MS（ ES^+ ） m/z 290（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

10

【0105】

段階3：5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル亜リン酸トリエチル中の4 - ニトロ - 5 - [(E) - 2 - フェニルエチニル]チオフェン - 2 - カルボン酸メチルの溶液（1M）を加熱して28時間還流させた。冷却後、溶媒の一部を高真空（2 mbar、水浴60）下で蒸発させ、この後、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：4 アセトン / トルエン）によって精製して、表題化合物（32%）を固体として生じさせた。

【0106】

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K） 3.86（s, 3H）, 7.01（s, 1H）, 7.34（t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H）, 7.49（t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H）, 7.71（s, 1H）, 7.82（d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H）, 12.08（s, 1H）; MS（ ES^+ ） m/z 258（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

20

【0107】

段階4：6 - シクロヘクス - 1 - エン - 1 - イル - 5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル

酢酸中の5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0.2M）を無水酢酸（10当量）、シクロヘキサノン（10当量）および85%リン酸（2.3当量）で処理した。この混合物を80で3時間加熱し、この後、氷冷水酸化アンモニウムに注入した。この生成物をAcOEtで抽出し、併せた有機層をHCl（1N）、 NaHCO_3 水溶液（飽和溶液）およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：4 AcOEt / 石油エーテル）によって精製して、表題化合物（69%）を固体として生じさせた。

30

【0108】

^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 , 300 K） 1.67（m, 4H）, 2.18（m, 4H）, 3.89（s, 3H）, 5.95（m, 1H）, 7.39（m, 3H）, 7.53（m, 2H）, 7.67（s, 1H）, 8.25（bs, 1H）; MS（ ES^+ ） m/z 338（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

【0109】

段階5：6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル

40

0でTFA中の6 - シクロヘキシル - 1 - エン - 1 - イル - 5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0.1M）をトリエチルシラン（1.5当量）で処理した。この反応混合物を0で1時間攪拌し、この後、溶媒を蒸発させて、表題化合物（95%）を固体として得た。

【0110】

^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 , 300 K） 1.34（m, 3H）, 1.85（m, 7H）, 2.84（m, 1H）, 3.90（s, 3H）, 7.39（m, 1H）, 7.46（m, 4H）, 7.68（s, 1H）, 8.18（bs, 1H）; MS（ ES^+ ） m/z 340（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

50

【0111】

段階6：6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸

THF/MeOH(1:1)中の6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.07M)をNaOH水溶液(2N溶液、1.5当量)で処理した。この混合物を加熱して90分間還流させ、この後、濃縮し、HCl(6N)水溶液で酸性化して、AcOEtで抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮して、表題化合物(93%)を固体として得た。

【0112】

^1H NMR(600MHz, DMSO- d_6 , 300K) 1.2-1.4(m, 3H), 1.6-1.9(m, 7H), 2.4-2.8(t, $J=11.6\text{ Hz}$, 1H), 7.2-7.3(m, 1H), 7.4-7.5(m, 4H), 7.6(s, 1H), 12.80(bs, 1H); MS(ES $^+$) m/z 326(M+H) $^+$ 。 10

【実施例2】

【0113】

6-シクロヘキシル-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸

段階1：4-(2-t-ブトキシ-2-オキソエチル)-6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチル

DMF中の6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.5M)をNaH(2当量、鉱物油中の60%分散液)で処理し、この懸濁液を室温で30分間攪拌し、この後、プロモ酢酸t-ブチル(3当量)を添加した。この反応混合物を50で1時間25分加熱し、この後、AcOEtで希釈し、塩化アンモニウム(飽和溶液)を添加した。水性相を分離し、AcOEtで抽出した。併せた有機相をHCl水溶液(1N)、NaHCO₃水溶液(飽和溶液)およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:8 AcOEt/石油エーテル)によって精製して、表題化合物(95%)を固体として生じさせた。 20

【0114】

^1H NMR(300MHz, CDCl₃, 300K) 1.1-1.2(m, 3H), 1.33(s, 9H), 1.6-1.8(m, 7H), 2.46(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.39(s, 2H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.30-7.40(m, 3H), 7.60(s, 1H); MS(ES $^+$) m/z 454(M+H) $^+$ 。 30

【0115】

段階2：[6-シクロヘキシル-2-(メトキシカルボニル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル]酢酸

DCM/TFA(1:1)中の4-(2-t-ブトキシ-2-オキソエチル)-6-シクロヘキシル-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.1M)を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させることによって表題化合物(100%)を固体として得た。 40

【0116】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6 , 300K) 1.1-1.2(m, 3H), 1.5-1.7(m, 7H), 2.39(t, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 4.68(s, 2H), 7.28(d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.90(s, 1H); MS(ES $^+$) m/z 398(M+H) $^+$ 。 。

【0117】

段階3：6-シクロヘキシル-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸 50

D M F 中の 6 - シクロヘキシル - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル] 酢酸の溶液 (0 . 0 8 M) を D I E A (3 当量)、ジメチルアミン (1 . 1 当量) および H A T U (1 . 1 当量) で処理した。この混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、この後、A c O E t で希釈し、N a H C O ₃ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これを D C M に溶解した。得られた溶液 (0 . 0 8 M) を B B r ₃ (D C M 中の 1 M 溶液、3 当量) で処理し、この混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。H C l 水溶液 (1 N) でこの溶液の反応を停止させ、溶媒を蒸発させて残留物を得、これを R P - H P L C (条件 : W a t e r s X - T E R R A M S C 1 8、1 0 マイクロメートル、1 9 x 1 5 0 m m ; 流量 : 1 8 m L / 分 ; 勾配 : A : H ₂ O + 0 . 0 5 % T F A ; B : M e C N + 0 . 0 5 % T F A ; 2 分にわたって 8 0 % A アイソクラティック、2 分間で 7 0 % A への直線勾配、2 分間で 6 0 % A への直線勾配、2 分間で 5 0 % A への直線勾配、6 分にわたってアイソクラティック、2 分間で 4 5 % A への直線勾配、2 分にわたってアイソクラティック、この後、1 分間で 3 5 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (5 1 %) を固体として生じさせた。

【 0 1 1 8 】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 3 0 0 K) 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 6 - 1 . 9 (m , 7 H) , 2 . 4 7 (m , 1 H) , 2 . 8 2 (s , 3 H) , 2 . 8 9 (s , 3 H) , 4 . 8 3 (s , 2 H) , 7 . 3 - 7 . 4 (m , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 6 (m , 3 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 4 1 1 (M + H) ⁺。

【 実施例 3 】

【 0 1 1 9 】

6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 (段階 3) について上で説明した手順に従って、D M F 中の [6 - シクロヘキシル - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル] 酢酸の溶液 (0 . 0 8 M) をモルホリン (1 . 1 当量)、D I E A (3 当量) および H A T U (1 . 1 当量) で処理し、この後、D C M 中の得られた残留物の溶液 (0 . 1 M) を B B r ₃ (D C M 中の 1 M 溶液、3 当量) で処理することによって残留物を得、これを R P - H P L C (条件 : W a t e r s X - T E R R A M S C 1 8、5 マイクロメートル、1 9 x 1 5 0 m m ; 流量 : 1 7 m L / 分 ; 勾配 : A : H ₂ O + 0 . 0 5 % T F A ; B : M e C N + 0 . 0 5 % T F A ; 4 分にわたって 6 0 % A アイソクラティック、2 分間で 5 0 % A への直線勾配、2 分間で 4 0 % への直線勾配、この後、2 分にわたってアイソクラティック、2 分間で 3 5 % A への直線勾配、1 分にわたってアイソクラティック、この後、3 0 % A への直線勾配、1 分にわたってアイソクラティック、この後、3 分間で 0 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (4 3 %) を固体として生じさせた。

【 0 1 2 0 】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 3 0 0 K) 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 5 - 1 . 7 (m , 7 H) , 2 . 4 5 (m , 1 H) , 3 . 3 - 3 . 5 (m , 8 H) , 4 . 8 5 (s , 2 H) , 7 . 3 - 7 . 4 (m , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 3 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 1 2 . 7 (b s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 4 5 3 (M + H) ⁺。

【 実施例 4 】

【 0 1 2 1 】

トリフルオロ酢酸 3 - { [[(2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル) アセチル] (メチル) アミノ] メチル } - 1 - メチルピペリジニウム

6 - シクロヘキシル - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - フェ

ニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 (段階 8) について上で説明した手順に従って、DMF 中の [6 - シクロヘキシル - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル] 酢酸の溶液 (0 . 1 M) を 1 - N - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メタナミン (1 . 1 当量) 、 D I E A (3 当量) および H A T U (1 . 1 当量) で処理し、続いて、DCM 中の得られた残留物の溶液 (0 . 1 M) を B B r ₃ (D C M 中の 1 M 溶液、3 当量) で処理することによって残留物を得、これを R P - H P L C (条件 : W a t e r s X - T E R R A M S C 1 8 、 5 マイクロメートル、19 x 150 mm ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : A : H₂O + 0 . 05 % T F A ; B : M e C N + 0 . 05 % T F A ; 2 分にわたって 95 % A アイソクラティック、1 分間で 93 % A への直線勾配、2 分間で 90 % への直線勾配、2 分間で 85 % A への直線勾配、3 分間で 75 % A への直線勾配、2 分間で 50 % A への直線勾配、2 分間で 30 % A への直線勾配、2 分間で 0 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (57 %) を固体として生じさせた。

10

20

30

【 0 1 2 2 】

¹ H NMR (600 MHz , ピリジン - d₅ , 300 K) 2 回転異性体 4 . 6 : 1^{*} , 0 . 8 - 0 . 9^{*} , 0 . 9 - 1 . 0 (m , 1 H) , 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 4 - 1 . 42^{*} , 1 . 45 - 1 . 5 (m , 1 H) , 1 . 5 - 1 . 6 (m , 1 H) , 1 . 6 - 1 . 7 (m , 3 H) , 1 . 8 - 1 . 95 (m , 5 H) , 2 . 0 - 2 . 1^{*} , 2 . 15 - 2 . 22^{*} , 2 . 25 - 2 . 3^{*} , 2 . 35 - 2 . 5 (m , 3 H) , 2 . 70 (s , 3 H) , 2 . 7 - 2 . 8 (m , 1 H) , 2 . 83 (s , 3 H) , 2 . 89^{*} , 2 . 95 - 3 . 05 (m , 1 H) , 3 . 15 - 3 . 25^{*} , 3 . 25 - 3 . 30 (m , 1 H) , 3 . 35 - 3 . 45 (m , 1 H) , 3 . 6 - 3 . 65 (m , 1 H) , 5 . 02 (d d , J₁ = 6 . 6 Hz , J₂ = 17 . 2 Hz , 2 H) , 5 . 03 - 5 . 04^{*} , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 6 (m , 2 H) , 7 . 6 - 7 . 7 (m , 2 H) , 8 . 27^{*} , 8 . 34 (s , 1 H) ; ¹³ C NMR (600 MHz , ピリジン - d₅ , 300 K) 2 回転異性体 23 . 10 , 26 . 25 , 26 . 79 , 33 . 43 , 33 . 68^{*} , 33 . 76 , 34 . 21 , 36 . 05 , 44 . 01 , 47 . 75 , 48 . 01^{*} , 50 . 56 , 51 . 62^{*} , 54 . 44 , 55 . 31^{*} , 57 . 73 , 117 . 50 , 117 . 67^{*} , 121 . 21 , 127 . 01 , 128 . 85 , 129 . 10 , 131 . 02 , 131 . 16^{*} , 132 . 36 , 132 . 81 , 138 . 81 , 140 . 66 , 166 . 17 , 167 . 67^{*} , 168 . 39 ; M S (E S⁺) m / z 510 (M + H)⁺。

【 実施例 5 】

【 0 1 2 3 】

4 - ベンジル - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

0 で DMF 中の 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 15 M) を NaH (3 . 5 当量、鉱物油中の 60 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、この後、臭化ベンジル (2 . 5 当量) で処理した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、この後、Et₂O および水で希釈し、この後、層を分離して、水性相を AcOEt で抽出した。併せた有機相を乾燥させ、濃縮することによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 10 MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物 (22 %) を固体として生じさせた。

40

【 0 1 2 4 】

¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆ , 300 K) 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 6 - 1 . 8 (m , 7 H) , 2 . 49 (m , 1 H) , 5 . 20 (s , 2 H) , 6 . 9 - 7 . 0 (m , 2 H) , 7 . 2 - 7 . 3 (m , 3 H) , 7 . 3 - 7 . 4 (m , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 6 (m , 4 H) ; M S (E S⁺) m / z 416 (M + H)⁺。

【 実施例 6 】

【 0 1 2 5 】

50

トリフルオロ酢酸 3 - [(2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル) メチル] ピリジニウム

0 で DMF 中の 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 1 M) を NaH (8 当量、鉱物油中の 60 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、この後、塩酸 3 - (クロロメチル) ピリジン (4 当量) で処理した。この反応混合物を 1 時間、80 に加熱し、室温で 18 時間放置し、この後、塩化アンモニウム (飽和溶液) で反応を停止させ、AcOEt で抽出した。併せた有機相を乾燥させ、濃縮することによって残留物を得、これを MeOH に溶解した。得られた溶液 (0 . 06 M) を NaOH 水溶液 (2 N 溶液、17 当量) で処理し、この後、この混合物を加熱して 2 時間還流させた。冷却後、混合物を濃縮し、残留物を、RP - HPLC (条件 : Waters X - TERRA MS C18、5 マイクロメートル、19 x 150 mm ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : A : H₂O + 0 . 05 % TFA ; B : MeCN + 0 . 05 % TFA ; 1 分にわたって 90 % A アイソクラティック、3 分間で 0 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (38 %) を固体として生じさせた。

10

【 0 1 2 6 】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆ , 300 K) 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 6 - 1 . 8 (m , 7 H) , 2 . 4 - 2 . 5 (m , 1 H) , 5 . 37 (s , 2 H) , 7 . 3 - 7 . 6 (m , 7 H) , 7 . 87 (s , 1 H) , 8 . 20 (s , 1 H) , 8 . 55 (d , J = 4 . 71 Hz , 1 H) ; MS (ES⁺) m / z 418 (M + H)⁺。

20

【 実施例 7 】

【 0 1 2 7 】

トリフルオロ酢酸 1 - [2 - (2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル) エチル] ピロリジニウム

0 で DMF 中の 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 1 M) を NaH (1 . 5 当量、鉱物油中の 60 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、この後、1 - (2 - クロロエチル) ピロリジン (3 当量) で処理した。この混合物を 16 時間、80 に加熱し、この後、塩化アンモニウム (飽和溶液) で反応を停止させ、NaOH 水溶液 (1 N) で塩基性化し、AcOEt で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (5 : 95 MeOH / DCM) によって精製して、6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルを固体として生じさせ、これを MeOH に溶解した。得られた溶液 (0 . 06 M) を NaOH 水溶液 (2 N 溶液、16 当量) で処理し、この後、この混合物を加熱して 2 時間還流させた。冷却後、混合物を濃縮し、残留物を、RP - HPLC (条件 : Waters X - TERRA MS C18、5 マイクロメートル、10 x 100 mm ; 流量 : 5 mL / 分 ; 勾配 : A : H₂O + 0 . 05 % TFA ; B : MeCN + 0 . 05 % TFA ; 2 分にわたって 60 % A アイソクラティック、3 分間で 60 % A への直線勾配、2 分間で 50 % A への直線勾配、この後、3 分間で 40 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (62 %) を固体として生じさせた。

30

40

【 0 1 2 8 】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆ , 300 K) 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 5 - 1 . 8 (m , 9 H) , 1 . 9 - 2 . 0 (m , 2 H) , 2 . 4 (t , J = 1 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 8 - 3 . 0 (m , 2 H) , 3 . 3 - 3 . 4 (m , 4 H) , 4 . 2 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 2 H) , 7 . 5 - 7 . 6 (m , 3 H) , 8 . 0 (s , 1 H) , 9 . 6 (bs , 1 H) ; MS (ES⁺) m / z 423 (M + H)⁺。

【 実施例 8 】

【 0 1 2 9 】

50

6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

0 で T H F 中の 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 1 M) を N a H (4 当量、鉱物油中の 6 0 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 3 0 分間攪拌し、この後、硫酸ジメチル (3 当量) で処理した。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、この後、水で反応を停止させ、A c O E t で抽出した。併せた有機相を N a H C O ₃ 水溶液 (飽和溶液) で洗浄し、この後、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これを M e O H に溶解した。得られた溶液 (0 . 1 3 M) を N a O H 水溶液 (2 N 溶液、8 当量) で処理し、この後、この混合物を加熱して 2 時間還流させた。冷却後、混合物を濃縮し、残留物を、R P - H P L C (条件 : W a t e r s X - T E R R A M S C 1 8、5 マイクロメートル、1 9 x 1 5 0 m m ; 流量 : 1 8 m L / 分 ; 勾配 : A : H ₂ O + 0 . 0 5 % T F A ; B : M e C N + 0 . 0 5 % T F A ; 2 分間で 9 5 % A から 9 0 % A への直線勾配、2 分間で 6 0 % A への直線勾配、2 分間で 4 0 % A への直線勾配、2 分間で 3 0 % A への直線勾配、2 分間で 0 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (4 2 %) を固体として生じさせた。

10

【 0 1 3 0 】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 3 0 0 K) 1 . 1 - 1 . 3 (m , 3 H) , 1 . 5 - 1 . 8 (m , 7 H) , 2 . 4 - 2 . 5 (m , 1 H) , 3 . 5 9 (s , 3 H) , 7 . 4 - 7 . 6 (m , 5 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 3 4 0 (M + H) ⁺ 。

20

【 実施例 9 】

【 0 1 3 1 】

6 - シクロペンチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

段階 1 : 6 - シクロペンチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル (実施例 1、段階 4 および 5) について上で説明した手順に従って、5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルについての溶液 (0 . 1 M) を無水酢酸 (1 0 当量)、シクロペンタノン (1 0 当量) および 8 5 % リン酸 (8 当量) で処理し、この後、T F A 中の得られた残留物の溶液 (0 . 1 M) をトリエチルシラン (1 . 5 当量) で処理することによって、粗製物質を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 4 A c O E t / 石油エーテル) によって精製することにより、表題化合物 (2 3 %) を固体として生じさせた。

30

【 0 1 3 2 】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ , 3 0 0 K) 1 . 6 - 2 . 0 (m , 8 H) , 3 . 2 - 3 . 3 (m , 1 H) , 3 . 9 0 (s , 3 H) , 7 . 3 - 7 . 5 (m , 5 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (b s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 3 2 6 (M + H) ⁺ 。

40

【 0 1 3 3 】

段階 2 : 6 - シクロペンチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

T H F / M e O H (1 : 1) 中の 6 - シクロペンチル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 0 1 5 M) を N a O H 水溶液 (2 N 溶液、2 0 当量) で処理し、この混合物を加熱して 4 5 分間還流させた。冷却後、混合物を濃縮し、この後、残留物を水で希釈し、H C l 水溶液 (1 N) で p H 2 から 3 に酸性化して、A c O E t で抽出した。併せた有機相を乾燥させ、濃縮して残留物を得、これを R P - H P L C (条件 : W a t e r s X - T E R R A M S C 1 8、1 0 マイクロメートル、1 9 x 1 5 0 m m ; 流量 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : A : H ₂ O + 0 . 0 5 % T

50

F A ; B : M e C N + 0 . 0 5 % T F A ; 2 分 に わ た っ て 9 0 % A ア イ ソ ク ラ テ ィ ッ ク 、
この後、9 分 間 で 1 0 % A へ の 直 線 勾 配) に よ っ て 精 製 し て 、 表 題 化 合 物 (7 3 %) を 固
体 として 生 じ さ せ た。

【 0 1 3 4 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6 , 3 0 0 K) 1 . 6 - 1 . 7 (m , 2
H) , 1 . 7 - 1 . 9 (m , 4 H) , 1 . 9 - 2 . 0 (m , 2 H) , 3 . 2 - 3 . 3 (m
 , 1 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 6 (m , 4 H) , 7 . 6 2 (s ,
1 H) , 1 1 . 5 7 (s , 1 H) , 1 2 . 6 2 (b s , 1 H) ; M S (E S $^+$) m / z 3
1 2 (M + H) $^+$ 。

【 実 施 例 1 0 】

10

【 0 1 3 5 】

トリフルオロ酢酸 [2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) -
5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 3 - イル] - N - [(1 , 1 - ジ
オキシドテトラヒドロ - 3 - チエニル) メチル] メタナミニウム

段階 1 : 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ
[3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

0 で D M F 中 の 6 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピ
ロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 2 5 M) を N a H (1 . 5 当量、鉍物油中の
6 0 % 分散液) で処理し、この懸濁液を 0 で 6 0 分間攪拌し、この後、これをクロロメ
チルメチルエーテル (5 当量) で処理した。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、この後、
氷 / 水 で 反 応 を 停 止 さ せ 、 A c O E t で 抽 出 し た 。 併 せ た 有 機 相 を ブ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 乾
燥 せ せ た 。 減 圧 下 で 溶 媒 を 蒸 発 さ せ る こ と に よ っ て 残 留 物 を 得 、 こ れ を シ リ カ ゲ ル で の フ
ラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 2 アセトン / トルエン) に よ っ て 精 製 し て 、 表 題
化 合 物 (9 2 %) を 油 として 生 じ さ せ た 。

20

【 0 1 3 6 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l $_3$, 3 0 0 K) 1 . 2 - 1 . 3 (m , 3 H)
 , 1 . 6 - 1 . 8 (s , 7 H) , 2 . 5 - 2 . 6 (m , 1 H) , 3 . 2 3 (s , 3 H) ,
3 . 9 1 (s , 3 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 5 H) , 7 . 8 0
(s , 1 H) ; M S (E S $^+$) m / z 3 8 4 (M + H) $^+$ 。

【 0 1 3 7 】

30

段階 2 : 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ
[3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

T H F / M e O H (1 : 1) 中 の 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 -
フェニル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 1
M) を N a O H 水 溶 液 (1 N 溶 液 、 5 当 量) で 処 理 し た 。 こ の 混 合 物 を 室 温 で 2 1 時 間 攪
拌 し 、 こ の 後 、 濃 縮 し 、 H C l 水 溶 液 (1 N) で p H 4 から 5 に 酸 性 化 し て 、 A c O E t
で 抽 出 し た 。 併 せ た 有 機 相 を 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し て 、 残 留 物 を 得 、 こ れ を M e C N / E t $_2$
O (2 0 : 1) と 研 和 し 、 濾 過 し て 、 表 題 化 合 物 (9 3 %) を 固 体 として 生 じ さ せ た 。

【 0 1 3 8 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6 , 3 0 0 K) 1 . 2 - 1 . 3 (m , 3
H) , 1 . 6 - 1 . 8 (m , 7 H) , 2 . 4 - 2 . 5 (m , 1 H) , 3 . 1 6 (s , 3 H)
 , 5 . 2 7 (s , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 6 (m , 5 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 1 2
 . 8 0 (b s , 1 H) ; M S (E S $^+$) m / z 3 7 0 (M + H) $^+$ 。

40

【 0 1 3 9 】

段階 3 : 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル
- 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

T H F 中 の 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4 H - チエ
ノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸の溶液 (0 . 2 M) を 、 - 7 8 で T H F 中
の s - B u L i (3 当量) および T M E D A (3 当量) の溶液 (0 . 6 M) に 一 滴 ず つ 添
加 し た 。 - 7 8 で 5 分 後 、 こ の 得 ら れ た 溶 液 を D M F (1 0 当量) で 処 理 し 、 放 置 し て

50

- 10 まで温めた。この混合物を水で反応停止させ、HCl水溶液(0.1N)に注入し、AcOEtで抽出した。併せた有機相を乾燥させ、濃縮して、表題化合物(85%)を固体として得、これをこのまま使用した。

【0140】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) 1.2-1.3(m, 3H), 1.6-1.8(m, 7H), 2.4-2.5(m, 1H), 2.92(s, 3H), 5.45(s, 2H), 7.4-7.5(m, 2H), 7.5-7.6(m, 3H), 10.73(s, 1H); MS(ES⁺) m/z 398(M+H)⁺。

【0141】

段階4: トリフルオロ酢酸[2-カルボキシ-6-シクロヘキシル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル]-N-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)メチル]メタナミニウム 10

室温で1,2-ジクロロエタン中の6-シクロヘキシル-3-ホルミル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸の溶液(0.03M)を、[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)メチル]アミン(1.2当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.5当量)で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌し、この後、NaHCO₃水溶液(飽和溶液)で反応停止させ、リン酸緩衝液(pH5.5)で希釈し、AcOEtで抽出した。併せた有機相を乾燥させ、蒸発させて、残留物を得、これをRP-HPLC(条件: Waters X-TERRA MS C18、10マイクロメートル、19x150mm; 流量: 20 mL/分; 勾配: A: H₂O+0.05% TFA; B: MeCN+0.05% TFA; 2分にわたって90%Aアイソクラティック、この後、9分間で10%Aへの直線勾配)によって精製して、表題化合物(32%)を固体として生じさせた。 20

【0142】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) 1.18-1.26(m, 3H), 1.55-1.76(m, 7H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.36-2.46(m, 2H), 2.81-2.87(m, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.08-3.16(m, 1H), 3.24-3.41(m, 4H), 4.61(bq, J=6.4Hz, 2H), 5.26(d, J=11.2Hz, 1H), 5.30(d, J=11.2Hz, 1H), 7.38-7.62(m, 5H), 8.86(bs, 1H), 13.5(bs, 1H); MS(ES⁺) m/z 531(M+H)⁺。 30

【実施例11】

【0143】

3-[(ベンジルアミノ)メチル]-6-シクロヘキシル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸
トリフルオロ酢酸[2-カルボキシ-6-シクロヘキシル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル]-N-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)メチル]メタナミニウム(段階4)について上で説明した手順に従って、1,2-ジクロロエタン中の6-シクロヘキシル-3-ホルミル-4-(メトキシメチル)-5-フェニル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸の溶液(0.02M)をベンジルアミン(1.2当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.5当量)で処理することによって、残留物を得、これをRP-HPLC(条件: Waters X-TERRA MS C18、10マイクロメートル、19x150mm; 流量: 20 mL/分; 勾配: A: H₂O+0.05% TFA; B: MeCN+0.05% TFA; 2分にわたって90%Aアイソクラティック、この後、9分間で10%Aへの直線勾配)によって精製して、表題化合物(39%)をこのTFA塩として生じさせた。 40

【0144】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) 1.2-1.3(m, 3 50

H), 1.6 - 1.8 (m, 7H), 2.38 - 2.46 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 4.30 (bs, 2H), 4.50 (bs, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.35 - 7.58 (m, 10H), 10.2 (bs, 1H), 13.6 (bs, 1H); MS (ES⁺) m/z 589 (M+H)⁺。

【実施例 12】

【0145】

6 - シクロヘキシル - 3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2-b]ピロール - 2 - カルボン酸

トリフルオロ酢酸[2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2-b]ピロール - 3 - イル] - N - [(1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 3 - チエニル)メチル]メタナミニウム(段階4)について上で説明した手順に従って、1, 2 - ジクロロエタン中の6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 - (メトキシメチル) - 5 - フェニル - 4H - チエノ[3, 2-b]ピロール - 2 - カルボン酸の溶液(0.03M)をジメチルアミン(THF中の2M溶液、1.2当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.5当量)で処理することによって、残留物を得、これをTHFに溶解した。得られた溶液(0.1M)をHClの水溶液(1N、8当量)で処理し、この混合物を26時間、60 に加熱した。冷却後、混合物を濃縮して、残留物を得、これをRP - HPLC(条件: Waters X - TERRA MS C18、10マイクロメートル、19 x 150mm; 流量: 20mL/分; 勾配: A: H₂O + 0.05% TFA; B: MeCN + 0.05% TFA; 2分にわたって90% Aアイソクラティック、この後、9分間で10% Aへの直線勾配)によって精製して、表題化合物(29%)をこのTFA塩として生じさせた。

【0146】

¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆, 300K) 1.2 - 1.4 (m, 3H), 1.6 - 1.9 (m, 7H), 2.8 (bs, 7H), 4.64 (s, 2H), 7.4 - 7.6 (m, 5H), 10.1 (bs, 1H), 11.70 (s, 1H), 13.4 (bs, 1H); MS (ES⁺) m/z 383 (M+H)⁺。

【実施例 13】

【0147】

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - [(イソブチルアミノ)メチル] - 4 - {2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル)(メチル)アミノ] - 2 - オキシエチル} - 4H - チエノ[3, 2-b]ピロール - 2 - カルボン酸

段階1: 5 - [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)ビニル]4 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸メチル

MeOH中の5 - メチル - 4 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸メチル(実施例1、段階1において説明したとおり調製したもの)の溶液(1.74M)を4 - クロロベンズアルデヒド(1.5当量)で処理した。この反応混合物を加熱して還流させ、これが透明な溶液になったら触媒量のピロリジン(0.10当量)を添加した。この反応混合物を加熱して一晚還流させた。冷却後、溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これを石油エーテル/Et₂Oと研和し、濾過して、表題化合物(67%)を固体として生じさせた。

【0148】

¹H NMR (400MHz, アセトン - d₆, 300K) 3.94 (s, 3H), 7.50 - 7.59 (m, 3H), 7.74 - 7.79 (m, 2H), 8.09 - 8.12 (m, 2H)。

【0149】

段階2: 5 - (4 - クロロフェニル) - 4H - チエノ[3, 2-b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル

トリエチルホスフィン中の5 - [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)ビニル]4 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸メチルの溶液(1M)を加熱して20時間還流させた。

冷却後、溶媒の一部を高真空（2 m b a r、水浴 6 0 ）下で蒸発させ、この後、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：2 0 アセトン／トルエン）によって精製した。多少のリン不純物を伴う表題化合物を含有する画分を濃縮して残留物を得、これを A c O E t / 石油エーテル（1：9）と研和し、濾過して、表題化合物（1 6 %）を固体として生じさせた。

【0 1 5 0】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ , 3 0 0 K) 3 . 8 8 (s , 3 H) , 6 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 4 9 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (b s , 1 H) 。

【0 1 5 1】

段階 3：5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 1 - エン - 1 - イル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

酢酸中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0 . 2 M）を無水酢酸（2 . 5 当量）、シクロヘキサノン（1 0 当量）および 8 5 % リン酸（2 . 1 当量）で処理した。この混合物を 3 . 5 日間、8 0 に加熱した。冷却後、これを氷冷水酸化アンモニウムに注入した。この生成物を A c O E t で抽出し、併せた有機層を H C l 水溶液（1 N）、N a H C O ₃ 水溶液（飽和溶液）およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：9 から 1：4 A c O E t / 石油エーテル）によって精製することにより、表題化合物（9 1 %）を固体として生じさせた。

【0 1 5 2】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃ , 3 0 0 K) 1 . 6 6 (m , 4 H) 2 . 1 5 (m , 4 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) , 5 . 9 1 (b s , 1 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 4 4 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (b s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 3 7 2 , 3 7 4 (M + H) ⁺ 。

【0 1 5 3】

段階 4：5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

0 で T F A 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 1 - エン - 1 - イル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0 . 1 1 M）をトリエチルシラン（1 . 5 当量）で処理した。この反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、この後、溶媒を蒸発させて、表題化合物（9 9 %）を固体として得た。

【0 1 5 4】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ , 3 0 0 K) 1 . 3 2 (m , 3 H) , 1 . 8 5 (m , 7 H) , 2 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 4 3 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (b s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 3 7 4 , 3 7 6 (M + H) ⁺ 。

【0 1 5 5】

段階 5：5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

D M F 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0 . 2 0 M）を 0 で、N a H（1 . 5 当量、鉱物油中の 6 0 % 溶液）で処理し、この懸濁液を室温で 4 5 分間攪拌し、この後、再び 0 に冷却し、クロロメチルメチルエーテル（5 当量）で処理した。この反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、この後、0 に冷却し、N a H C O ₃ 水溶液（飽和溶液）で反応を停止させ、A c O E t で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：9 アセトン／トルエン）によって精製して、5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル（1 0 0 %）を生じさせた。この化合物を T H F /

10

20

30

40

50

MeOH (2 : 3) に溶解し、得られた溶液 (0.08 M) を室温で、NaOH 水溶液 (2 N 溶液、5 当量) で処理した。この混合物を 85 で 1.5 時間加熱した。冷却後、この反応混合物を濃縮し、HCl 水溶液 (1 N) で酸性化し、AcOEt で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させることにより、表題化合物 (96%) を固体として生じさせた。

【0156】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.17 - 1.21 (m, 3 H), 1.60 - 1.74 (m, 7 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 5.23 (s, 2 H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 12.80 (bs, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 404, 406 (M + H) $^+$ 。 10

【0157】

段階 6 : 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 - (メトキシメチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

THF 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (メトキシメチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸の溶液 (0.27 M) を、-78 で THF (50 mL) 中の $n\text{-BuLi}$ (3 当量) および TMEDA (3 当量) の溶液に一滴ずつ添加した。この反応混合物を -78 で 1.5 時間攪拌し、この後、得られた溶液を DMF (10 当量) で処理した。この混合物を -78 で 2 時間攪拌し、この後、 NH_4Cl 水溶液 (飽和溶液) で反応を停止させ、AcOEt で迅速に希釈し、HCl 水溶液 (1 N) に注入した。水性層を分離し、AcOEt で抽出した。併せた有機相を乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残留物をトルエンとの共蒸発により共沸乾燥させることによって粗製物質を得、これを DMF に溶解した。得られた溶液 (0.22 M) を K_2CO_3 (1.5 当量) および MeI (5 当量) で処理した。この混合物を室温で一晩攪拌し、この後、AcOEt で希釈し、水およびブラインで洗浄した。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を生じさせ、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 9 AcOEt / 石油エーテルおよび AcOEt) によって精製して、表題化合物 (72%) を固体として生じさせた。 20

【0158】

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6 , 300 K) 1.26 - 1.32 (m, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 7 H), 2.55 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 10.76 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 468, 470 (M + H) $^+$ 。 30

【0159】

段階 7 : 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

ジオキサン / HCl 水溶液 (6 N) (1 : 1) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 - (メトキシメチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0.11 M) にマイクロ波を照射しながら 10 分間、130 で加熱した。AcOEt で希釈後、得られた溶液を固体 NaHCO_3 で塩基性化し、AcOEt で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製物質を Et_2O / 石油エーテル (1 : 9) と研和して、表題化合物 (70%) を固体として生じさせた。 40

【0160】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.26 - 1.32 (m, 3 H), 1.60 - 1.80 (m, 7 H), 2.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.52 - 7.55 (m, 4 H), 10.62 (s, 1 H), 11.84 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 402, 404 (M + H) $^+$ 。

【0161】

段階 8 : 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

トルエン中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル、エチレングリコール (10 当量) および触媒量の p - T s O H の溶液 (0 . 15 M) を 3 時間還流させた (D e a n - S t a r k) 。室温に冷却後、固体 N a H C O ₃ を添加し、この混合物を A c O E t および水で希釈した。層を分離し、水性層を A c O E t で抽出した。併せた有機相を乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を生じさせ、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 3 A c O E t / 石油エーテル) によって精製して、表題化合物 (89 %) を黄色の固体として生じさせた。

10

【 0 1 6 2 】

¹ H N M R (400 M H z , C D C l ₃ , 300 K) 1 . 26 - 1 . 32 (m , 3 H) , 1 . 65 - 1 . 80 (m , 7 H) , 2 . 72 (m , 1 H) , 3 . 88 (s , 3 H) , 4 . 10 - 4 . 17 (m , 4 H) , 6 . 53 (s , 1 H) , 7 . 36 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 42 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 8 . 49 (s , 1 H) ; M S (E S ⁺) m / z 446 , 448 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 6 3 】

段階 9 : [5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 2 - (メトキシカルボニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル] 酢酸

20

0 で D M F 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0 . 23 M) を N a H (2 当量、鉱物油中の 60 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、この後、プロモ酢酸 t - ブチル (4 当量) を添加した。この反応混合物を 50 で 3 . 5 時間加熱し、この後、N H ₄ C l 水溶液 (飽和溶液) の添加により反応を停止させ、E t ₂ O で希釈した。水性相を分離し、E t ₂ O で抽出した。併せた有機相を H C l 水溶液 (1 N) 、N a H C O ₃ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 19 から 1 : 1 A c O E t / 石油エーテル) によって精製して、4 - (2 - t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルを生じさせた。この化合物を D C M に溶解し、得られた溶液 (0 . 1 M) を T F A (16 当量) で処理した。この反応物を室温で 3 時間攪拌し、この後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 99 から 1 : 19 M e O H / D C M) によって精製して、表題化合物 (55 %) を生じさせた。

30

【 0 1 6 4 】

¹ H N M R (400 M H z , C D C l ₃ , 300 K) 1 . 20 - 1 . 25 (m , 3 H) , 1 . 63 - 1 . 75 (m , 7 H) , 2 . 35 (m , 1 H) , 3 . 92 (s , 3 H) , 4 . 90 (b s , 2 H) , 7 . 22 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 41 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 10 . 68 (s , 1 H) 。

40

【 0 1 6 5 】

段階 10 : 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

D M F 中の [5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 2 - (メトキシカルボニル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 4 - イル] 酢酸の溶液 (0 . 13 M) を、D I E A (3 当量) 、H A T U (1 . 5 当量) 、および D M F 中の 1 - イソプロピル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (1 . 5 当量) の溶液 (0 . 5 M) で処理した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。N a H C O ₃ 水溶液 (飽和溶液)

50

で反応を停止させ、AcOEtで抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。減圧下で蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：49 Et₃N/AcOEt）によって精製して、表題化合物（62%）を固体として生じさせた。

【0166】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, 300 K）3回転異性体 2：1．5
：1^{*}, 81．00（bs, 6H）, 1．17 - 1．23（m, 3H）, 1．50 -
1．74（m, 8H）, 2．00（m, 1H）, 2．10 - 2．50（m, 5H）, 2．
50（m, 1H）, 2．73 - 2．86（m, 1H）, 2．73*^{*}, 2．79*^{*}, 2．
89（s, 3H）, 3．90（s, 3H）, 4．85*^{*}, 4．95, 5．10*（m, 10
2H）, 7．29 - 7．32（m, 2H）, 7．57 - 7．59（m, 2H）, 10．5
3（s, 1H）; MS（ES⁺）m/z 584, 586（M+H）⁺。

10

【0167】

段階11：5 - （4 - クロロフェニル） - 6 - シクロヘキシル - 3 - [（イソブチルアミノ）メチル] - 4 - {2 - [（1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル）（メチル）アミノ] - 2 - オキソエチル} - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸

MeOH中の5 - （4 - クロロフェニル） - 6 - シクロヘキシル - 3 - ホルミル - 4 - {2 - [（1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル）（メチル）アミノ] - 2 - オキソエチル} - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0．08 M）をイソブチルアミン（6当量）で処理し、室温で15分間攪拌した。ZnCl₂（1．2当量）およびNaBH₃CN（2．5当量）を添加した後、HClメタノール溶液（1．25 M溶液）でpHを5に調整し、この後、この反応混合物を室温で2．5日間攪拌した。HCl水溶液（6 N）で反応を停止させた後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をNaHCO₃水溶液（飽和溶液）で処理し、この混合物をDCMで抽出した。併せた有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させることによって粗製物質を得、これをMeOH/THF（2：1）に溶解した。得られた溶液（0．05 M）をKOH水溶液（1 N溶液、3当量）で処理し、3時間、50℃に加熱した。冷却後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をRP - HPLC（条件：Waters X - TERRA MS C18、5マイクロメートル、19 x 150 mm；流量：20 mL / 分；勾配：A：H₂O + 0．1% TFA；B：MeCN + 0．1% TFA；1分にわたって90% Aアイソクラティック、4分間で50% Aへの直線勾配、1分間で40% Aへの直線勾配、1分にわたって40% Aアイソクラティック、1分間で30% Aへの直線勾配、2分にわたって30% Aアイソクラティック、5分間で0% Aへの直線勾配）によって精製して、表題化合物（31%）をこのTFA塩として生じさせた。

20

30

【0168】

¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆, 300 K）回転異性体の混合物, 0
．96 - 0．99（m, 6H）, 1．13 - 1．16（m, 9H）, 1．54 - 1．74
（m, 8H）, 2．35 - 2．42（m, 1H）, 2．77*^{*}, 2．80（s, 3H）,
2．81（m, 1H）, 2．89 - 2．96（m, 2H）, 3．00 - 3．10（m, 1
H）, 3．28 - 3．50（m, 3H）, 3．55 - 3．60, 3．60 - 3．67*^{*}（
m, 1H）, 4．37 - 4．46（m, 2H）, 4．83 - 4．98（m, 3H）, 7．
26（d, J = 8．3 Hz, 2H）, 7．63（d, J = 8．3 Hz, 2H）, 8．51
（bs, 2H）, 9．80, 9．88*^{*}, 10．16*^{*}（s, 1H）; MS（ES⁺）
m/z 627, 629（M+H）⁺。

40

【実施例14】

【0169】

5 - （4 - クロロフェニル） - 6 - シクロヘキシル -) - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸

段階1：4 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸エチル

硝酸 / 硫酸（1：2．5）の溶液を、-10℃で硫酸中の2 - チオフェンカルボン酸エ

50

チルの攪拌溶液（2.7 M）に一滴ずつ添加した。さらに半時間攪拌した後、この反応混合物を氷水に注入した。生じた沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（96%）を1:1の4-ニトロ位置異性体と5-ニトロ位置異性体の混合物として得た。

【0170】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.3 - 1.4 (m, 6 H), 4.3 - 4.4 (m, 4 H), 7.84 (d, $J = 4.21$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J = 4.20$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H), 9.08 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 202 (M + H) $^+$ 。

【0171】

段階2: 4-(アセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸エチル

10

酢酸/無水酢酸（8:1）の混合物中の前記化合物の溶液（0.3 M）を粒状鉄（3.5 当量）で処理し、この後、この混合物を18時間、90 に加熱した。冷却後、氷で反応を停止させ、セライトのパッドに通して濾過し、AcOEtで洗浄した。濾液をNaHCO₃水溶液（飽和溶液）およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって、表題化合物（86%）を1:1の4-アセチルアミノ位置異性体と5-アセチルアミノ位置異性体の混合物として生じさせ、これを次の段階でこのまま使用した。

【0172】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.3 - 1.4 (m, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 4.24 - 4.35 (m, 4 H), 6.69 (d, $J = 4.20$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 4.20$ Hz, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 10.44 (bs, 1 H), 11.65 (bs, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 214 (M + H) $^+$ 。

20

【0173】

段階3: 4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチル

DCM中の4-(アセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸エチルの溶液（0.2 M）をBoc₂O（1.2 当量）、Et₃N（1.5 当量）およびDMAP（0.1 当量）で処理した。この溶液を室温で24時間攪拌した。溶媒を一部蒸発させ、この後、残留物をAcOEtで希釈し、HCl水溶液（1 N）、NaHCO₃水溶液（飽和溶液）およびブラインで順次洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ、この後、濃縮して、油を得、これをEtOHに溶解した。得られた溶液（0.2 M）をヒドラジン水溶液（1.5 当量、35%溶液）で処理し、この後、加熱して3時間還流させた。冷却後、溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをAcOEtに溶解し、この後、HCl水溶液（1 N）、NaHCO₃水溶液（飽和溶液）およびブラインで順次洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ、この後、濃縮して、表題化合物（66%）を1:1の4-(t-ブトキシカルボニル)アミノ位置異性体と5-(t-ブトキシカルボニル)アミノ位置異性体の混合物として生じさせ、これを次の段階でこのまま使用した。

30

【0174】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.28 - 1.35 (m, 6 H), 1.51 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 4.24 - 4.34 (m, 4 H), 6.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 9.82 (bs, 1 H), 11.01 (bs, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 272 (M + H) $^+$ 。

40

【0175】

段階4: 5-ブロモ-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチル

DCM中の4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチルの溶液（0.2 M）を0 に冷却し、NBS（1.1 当量）で処理し、この後、0 で30分間攪拌した。この混合物をNa₂S₂O₃水溶液（飽和溶液）で反応停止させ、

50

AcOEtで抽出した。有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（飽和溶液）およびブラインで洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：12 AcOEt / 石油エーテル）によって精製して、表題化合物（48%）を固体として生じさせた。

【0176】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) 1.32 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 4.32 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 9.13 (bs, 1H); MS (ES^+) m/z 350, 352 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

4-プロモ-5-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチル(47%)を伴う。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) 1.29 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 4.26 (q, $J = 7.20$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 10.31 (bs, 1H); MS (ES^+) m/z 350, 352 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0177】

段階5：4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[(トリメチルシリル)エチニル]チオフェン-2-カルボン酸エチル

THF中の5-プロモ-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチルの溶液(0.1 M)をトリメチルシリルアセチレン(1.3当量)、 Et_3N (1.5当量)、 CuI (0.04当量)および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.01当量)で処理した。この溶液を50℃で3時間加熱した。冷却後、セライトのパッドに通して濾過し、AcOEtで洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、この後、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1：19 AcOEt / 石油エーテル)によって精製して、表題化合物(70%)を固体として生じさせた。

【0178】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) 0.28 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 4.33 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 9.29 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 368 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0179】

段階6：4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-カルボン酸エチル

THF中の4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[(トリメチルシリル)エチニル]チオフェン-2-カルボン酸エチルの溶液(0.3 M)を $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (2当量)で処理した。この混合物を、120℃で20分間、マイクロ波装置内で照射した。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1：3 AcOEt / 石油エーテル)によって精製して、表題化合物(94%)を固体として生じさせた。

【0180】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) 1.33 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 4.30 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 6.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 11.52 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 196 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0181】

段階7：6-シクロヘクス-1-エン-1-イル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-カルボン酸

EtOH中の4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-カルボン酸エチルの溶液(0.25 M)をシクロヘキサノン(2当量)およびナトリウムエトキシド(2.05当量)で処理し、この後、加熱して4時間還流させた。冷却後、HCl水溶液(6 N)で酸性化し、沈殿を濾過し、乾燥させることによって、表題化合物(98%)を固体として生じさせた。

10

20

30

40

50

【0182】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.7 - 1.8 (m, 4 H), 2.2 - 2.5 (m, 4 H), 5.85 (bs, 1 H), 7.39 (d, $J = 2.66$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 11.45 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 248 (M + H) $^+$ 。

【0183】

段階8: 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 MeOH / AcOEt (2 : 1) 中の 6 - シクロヘクス - 1 - エン - 1 - イル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸の溶液 (0.1 M) を、20% Pd(OH) $_2$ / C (10 重量%) で処理した。得られた懸濁液を 18 時間、45 psi の水素のもとで攪拌し、この後、窒素でパージし、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物 (98%) を固体として生じさせた。

10

【0184】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.2 - 2.2 (m, 10 H), 2.61 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 2.21$ Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 11.18 (s, 1 H), 12.63 (bs, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 250 (M + H) $^+$ 。

【0185】

段階9: 4 - (t - ブトキシカルボニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

20

DCM 中の 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸の溶液 (0.2 M) を Boc $_2$ O (1.1 当量)、Et $_3$ N (1.1 当量) および DMAP (0.1 当量) で処理した。この溶液を室温で 24 時間攪拌した。この混合物を AcOEt で希釈し、この後、HCl 水溶液 (1 N)、NaHCO $_3$ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して、固体を得、これを MeOH に溶解した。得られた溶液 (0.2 M) を 0 に冷却し、この後、トリメチルシリルジアゾメタン (5 当量) で処理した。反応物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 5 AcOEt / 石油エーテル) によって精製して、表題化合物 (63%) を固体として生じさせた。

30

【0186】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.2 - 2.2 (m, 10 H), 1.62 (s, 9 H), 2.61 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H)。

【0187】

段階10: 5 - ブロモ - 4 - (t - ブトキシカルボニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

DCM 中の 4 - (t - ブトキシカルボニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液 (0.1 M) を 0 に冷却し、NBS (1.1 当量) で処理し、この後、これを放置して室温に温めた。Na $_2$ S $_2$ O $_3$ 水溶液 (飽和溶液) で反応を停止させ、AcOEt で抽出した。有機層を Na $_2$ S $_2$ O $_3$ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮することによって、表題化合物 (98%) を固体として生じさせた。

40

【0188】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.2 - 1.8 (m, 10 H), 1.66 (s, 9 H), 2.74 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 7.87 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 443, 445 (M + H) $^+$ 。

【0189】

段階11: 4 - (t - ブトキシカルボニル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

50

EtOH/トルエン(1:1)中の5-ブromo-4-(t-ブトキシカルボニル)-6-シクロヘキシル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.1M)を4-クロロフェニルボロン酸(1.3当量)およびLiCl(2当量)で処理した。Na₂CO₃水溶液(2N、2.5当量)を添加し、この溶液を脱気し、この後、Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を添加した。この混合物を18時間、80 に加熱し、この後、冷却し、AcOEtで希釈した。有機相を、水、HCl水溶液(1N)およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮することによって、残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:9 AcOEt/石油エーテル)によって精製して、表題化合物(69%)を固体として生じさせた。

【0190】

10

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 300K) 1.3-1.8(m, 10H), 1.32(s, 9H), 3.89(s, 3H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(d, J=8.2Hz, 2H), 8.02(s, 1H); MS(ES⁺) m/z 475, 477(M+H)⁺。

【0191】

段階12: 5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸

DCM/TFA(1:1)中の4-(t-ブトキシカルボニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.5M)を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させることによって固体を得、これをMeOHに溶解した。得られた溶液(0.1N)をNaOH水溶液(1N溶液、12当量)で処理した。この混合物を加熱して3時間還流させ、この後、濃縮し、HCl水溶液(1N)でpH1に酸性化し、この水溶液をMeCNで希釈し、RP-HPLC(条件: Waters X-TERRA MS C18、5マイクロメートル、19x150mm; 流量: 15mL/分; 勾配: A:H₂O+0.05%TFA; B:MeCN+0.05%TFA; 2分にわたって60%Aアイソクラティック、この後、10分間で0%Aへの直線勾配)によって精製して、表題化合物(53%)を固体として生じさせた。

20

【0192】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) 1.25-1.36(m, 4H), 1.62-1.79(m, 6H), 2.78(m, 1H), 7.50-7.58(m, 5H), 11.60(s, 1H); MS(ES⁺) m/z 360, 362(M+H)⁺。

30

【実施例15】

【0193】

5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシル-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸

DCM/TFA(1:1)中の4-(t-ブトキシカルボニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.5M)を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させることによって固体を得、これをDMFに溶解した。得られた溶液(0.1N)を0 に冷却し、NaH(2当量、鉱物油中の60%分散液)で処理した。この混合物を室温で30分間攪拌し、この後、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(3当量)で処理し、1時間、50 に加熱した。冷却後、これをAcOEtで希釈し、この後、HCl水溶液(1N)、NaHCO₃水溶液(飽和溶液)、水およびブラインで順次洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ、この後、濃縮して、固体を得、これをDCMに溶解した。得られた溶液(0.1M)にBBr₃(3当量)を一滴ずつ添加して処理し、この後、室温で1時間攪拌した。追加量のBBr₃(3当量)で処理した後、この混合物を室温で18時間攪拌し、この後、減圧下で濃縮し、残留物をRP-HPLC(条件: Waters X-TERRA MS C18、10マイクロメートル、19x150mm; 流量: 20mL/分; 勾配: A:H

40

50

2 O + 0.05% TFA; B: MeCN + 0.05% TFA; 2分にわたって60% A アイソクラティック、この後、8分間で0% Aへの直線勾配)によって精製して、表題化合物(49%)を固体として生じさせた。

【0194】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.2 - 1.4 (m, 3 H), 1.5 - 1.8 (m, 7 H), 2.4 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.06$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 8.06$ Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 445, 447 (M + H) $^+$ 。

【実施例16】

【0195】

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル
 段階1: 4 - (2 - t - ブトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル
 DMF中の5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル(実施例13、段階4において説明したとおり調製したもの)の溶液(0.2 M)をNaH(2当量、鉱物油中の60%分散液)で処理し、この懸濁液を室温で30分間攪拌し、この後、プロモ酢酸t - ブチル(3当量)を添加した。この反応混合物を50 で2時間加熱し、この後、冷却し、AcOEtで希釈した。有機相をHCl水溶液(1 N)、NaHCO₃水溶液(飽和溶液)およびブラインで順次洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:9 AcOEt / 石油エーテル)によって精製して、表題化合物(93%)を生じさせた。

【0196】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.15 - 1.30 (m, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 1.56 - 1.82 (m, 7 H), 2.48 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 489, 491 (M + H) $^+$ 。

【0197】

段階2: [5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 4 - イル]酢酸
 DCM/TFA(1:1)中の4 - (2 - t - ブトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - シクロヘキシル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液(0.04 M)を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させることによって表題化合物(94%)を固体として生じさせた。

【0198】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.15 - 1.30 (m, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 7 H), 2.60 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.96 (s, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.16 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 432, 434 (M + H) $^+$ 。

【0199】

段階3: 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸メチル

室温でDMF中の[5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 2 - (メトキシカルボニル) - 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 4 - イル]酢酸の溶液(0.05 M)を、モルホリン(2当量)、DIEA(2.5当量)およびHATU(2.5当量

10

20

30

40

50

）で処理した。この混合物を室温で8時間攪拌し、この後、これをDCMで希釈し、HCl水溶液（1N）、NaHCO₃水溶液（飽和溶液）で順次洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをRP-HPLC（条件：Waters X-TERRA MS C18、10マイクロメートル、19×150mm；流量：20mL/分；勾配：A：H₂O+0.05%TFA；B：MeCN+0.05%TFA；2分にわたって90%Aアイソクラティック、この後、9分間で10%Aへの直線勾配）によって精製して、表題化合物（51%）を固体として生じさせた。

【0200】

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，300K） 1.1-1.3（m，3H），1.5-1.8（m，7H），2.43（m，1H），3.3-3.6（m，8H），3.83（s，3H），4.90（s，2H），7.32（d，J=8.0Hz，2H），7.59（d，J=8.0Hz，2H），7.90（s，1H）；MS（ES⁺）m/z 501，503（M+H）⁺。

10

【実施例17】

【0201】

5-（4-クロロフェニル）-6-シクロヘキシル-4-（2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル）-4H-チエノ[3，2-b]ピロール-2-カルボン酸

5-（4-クロロフェニル）-6-シクロヘキシル-4-（2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル）-4H-チエノ[3，2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液（0.1M）をBBr₃（4当量）で処理し、この混合物を室温で攪拌した。1時間後、追加量のBBr₃（2当量）を添加し、この混合物を室温で1時間攪拌し、この後、HCl水溶液（1N）で反応を停止させ、AcOEtで抽出した。併せた有機相を乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させて、残留物を得、これをRP-HPLC（条件：Waters X-TERRA MS C18、10マイクロメートル、19×150mm；流量：20mL/分；勾配：A：H₂O+0.05%TFA；B：MeCN+0.05%TFA；2分にわたって90%Aアイソクラティック、この後、9分間で10%Aへの直線勾配）によって精製して、表題化合物（47%）を固体として生じさせた。

20

【0202】

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，300K） 1.1-1.3（m，3H），1.5-1.8（m，7H），2.44（m，1H），3.3-3.7（m，8H），4.88（s，2H），7.32（d，J=11.2Hz，2H），7.59（d，J=11.2Hz，2H），7.79（s，1H）；MS（ES⁺）m/z 487，489（M+H）⁺。

30

【実施例18】

【0203】

5-（4-クロロフェニル）-6-シクロヘキシル-N-メチル-4-（2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル）-4H-チエノ[3，2-b]ピロール-2-カルボキサミド

室温でDCM中の5-（4-クロロフェニル）-6-シクロヘキシル-4-（2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル）-4H-チエノ[3，2-b]ピロール-2-カルボン酸の溶液（0.02M）を、メチルアミン（THF中の2N溶液、1.5当量）、DIEA（3当量）およびHATU（2当量）で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌し、この後、これをDMCで希釈し、HCl水溶液（0.1N）、NaHCO₃水溶液（飽和溶液）で順次洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをRP-HPLC（条件：Waters X-TERRA MS C18、10マイクロメートル、19×100mm；流量：20mL/分；勾配：A：H₂O+0.05%TFA；B：MeCN+0.05%TFA；1分にわたって50%Aアイソクラティック、この後、9分間で20%Aへの直線勾配）によって精製して、表題化合物（74%）を固体として生じさせた。

40

【0204】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.1 - 1.3 (m, 3 H), 1.5 - 1.8 (m, 7 H), 2.44 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.3 - 3.6 (m, 8 H), 4.79 (s, 2 H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 8.26 (bs, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 500, 502 (M+H) $^+$ 。

【実施例 19】

【0205】

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - N - (エチルスルホニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボキサミド

10

室温で THF 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸の溶液 (0.15 M) を、CDI (1.1 当量) および DMAP (1.1 当量) で処理した。室温で 1 時間攪拌した後、エタンスルホンアミド (2 当量) および DBU (2 当量) を添加した。この混合物を加熱して 5 時間還流させ、その後、冷却し、AcOEt で希釈した。有機相を HCl 水溶液 (0.1 N) で洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これを RP - HPLC (条件: Waters X - TERRA MS C18、10 マイクロメートル、19 x 100 mm; 流量: 20 mL / 分; 勾配: A: H₂O + 0.05 % TFA; B: MeCN + 0.05 % TFA; 1 分にわたって 50 % A アイソクラティック、その後、9 分間で 20 % A への直線勾配) によ

20

【0206】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.1 - 1.3 (m, 7 H), 1.5 - 1.8 (m, 8 H), 2.44 (m, 1 H), 3.4 - 3.6 (m, 8 H), 4.83 (s, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 11.91 (bs, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 578, 580 (M+H) $^+$ 。

【実施例 20】

【0207】

6 - シクロヘキシル - 5 - (3 - フリル) - 4 - {2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

30

段階 1: 5 - ブロモ - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 t - ブチル

THF 中の 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 (実施例 14、段階 8 において説明したとおり調製したもの) の溶液 (0.2 M) を N, N' - ジイソプロピルイミドカルバミン酸 t - ブチル (2 当量) で処理した。この反応混合物を加熱して 1 時間還流させた。冷却後、この混合物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、AcOEt で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させることによって残留物を得、これを DCM に溶解した。得られた溶液 (0.2 M) を 0 に冷却し、NBS (1 当量) で

40

処理した。この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、Na₂S₂O₃ 水溶液 (飽和溶液) で反応を停止させ、AcOEt で抽出した。併せた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって表題化合物 (37 %) を固体として生じさせた。

【0208】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.45 - 1.80 (m, 4 H), 1.73 (s, 9 H), 1.85 - 2.05 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 12.29 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 385, 387 (M+H) $^+$ 。

【0209】

50

段階 2 : 6 - シクロヘキシル - 5 - (3 - フリル) - 4 - { 2 - [(1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

DMF 中の 5 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 t - ブチルの溶液 (0 . 5 M) を NaH (2 当量、鉱物油中の 60 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、この後、プロモ酢酸メチル (3 当量) を添加した。この反応混合物を 50 で 1 時間加熱し、冷却した後、これを AcOEt で希釈し、HCl 水溶液 (1 M) を添加した。水性相を分離し、AcOEt で抽出した。併せた有機相を HCl 水溶液 (0 . 1 N)、NaHCO₃ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物 10
を得、これを DME に溶解した。得られた溶液 (0 . 2 M) を 3 - フリルボロン酸 (1 . 5 当量) および Na₂CO₃ 水溶液 (1 M 溶液、2 当量) で処理し、この混合物を脱気し、PdCl₂ (dppf)₂ (0 . 05 当量) を添加した。この反応物をアルゴン雰囲気 20
下で 5 時間、80 に加熱した。冷却後、反応物を HCl 水溶液 (1 N) で処理し、AcOEt で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 9 AcOEt / 石油エーテル) によって精製することにより、6 - シクロヘキシル - 5 - (3 - フリル) - 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸 t - ブチルを生じさせ、これを MeOH に溶解した。得られた溶液 (0 . 1 M) を NaOH 水溶液 (2 N 溶液、6 当量) で処理した。この反応 20
混合物を加熱して 2 時間還流させた。冷却後、この反応物を濃縮し、HCl 水溶液 (6 N) で pH 1 に酸性化した。この酸性層を AcOEt で抽出し、併せた有機相を HCl (1 M) およびブラインで洗浄し、この後、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これを DCM に溶解した。得られた溶液 (0 . 1 M) を DIEA (2 . 5 当量)、1 - イソプロピル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (1 . 1 当量) および HATU (1 . 5 当量) で処理した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、この後、これを AcOEt で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これを HCl 30
メタノール溶液 (1 . 2 M 溶液、25 当量) で処理した。得られた溶液 (0 . 1 M) を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させることによって残留物を得、これを RP - HPLC (条件 : Waters X - TERRA MS C18、5 マイクロメートル、19 x 150 mm ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : A : H₂O + 0 . 05 % TFA ; B : MeCN + 0 . 1 % TFA ; 10 分間で 95 % A から 5 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (14 %) をこの TFA 塩として生じさせた。

【 0 2 1 0 】

¹H NMR (500 MHz , ピリジン - d₅ , 300 K) 回転異性体の混合物 , 1 . 05 - 1 . 15 (m , 7 H) , 1 . 15 - 1 . 25 (m , 3 H) , 1 . 50 - 1 . 75 (m , 3 H) , 1 . 75 - 1 . 95 , 2 . 00 - 2 . 15 * (m , 5 H) , 2 . 80 (m , 4 H) , 2 . 90 - 3 . 10 (m , 4 H) , 3 . 10 - 3 . 30 (m , 2 H) , 5 . 09 , 5 . 10 - 5 . 40 * (s および m , 2 H) , 6 . 76 (s , 1 H) , 7 . 79 (s , 1 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 8 . 25 (s , 1 H) ; MS (ES⁺) m / z 500 (M + H)⁺。

【 実施例 2 1 】

【 0 2 1 1 】

6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

DMF 中の 6 - シクロヘキシル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸の溶液 (0 . 5 M) を K₂CO₃ (2 当量) および MeI (4 当量) で処理した。この反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。AcOEt で希釈後、これを水、ブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッ 50

シュクロマトグラフィー（１：４　ＡｃＯＥｔ／石油エーテル）によって精製することにより、６－シクロヘキシル－４－メチル－４Ｈ－チエノ〔３，２－ｂ〕ピロール－２－カルボン酸メチルを生じさせ、これをＤＣＥに溶解した。ＰＯＣｌ₃（１．４当量）を窒素雰囲気下でフラスコに注ぎ入れて０　に冷却した。ＤＭＦ（１．２当量）を添加し、得られた油を室温で６時間攪拌し、この後、再び０　に冷却した。この冷油に、ＤＣＭ中の前に調製した溶液（０．０２Ｍ）を添加した。１２時間攪拌した後、この反応混合物をＮａ₂ＣＯ₃水溶液（３０％溶液）で処理し、ＡｃＯＥｔで抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることによって粗製物質を得、これを乾燥ＭｅＯＨに溶解した。得られた溶液（０．１Ｍ）をＫ₂ＣＯ₃（１当量）およびＴｏｓＭＩＣ（１当量）で処理した。この反応混合物を加熱して１２時間還流させ、この後冷却し、水で希釈した。水性相をこれをＡｃＯＥｔで抽出した。併せた有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させた。真空下で濃縮した後、得られた粗製物質をＭｅＯＨに溶解した。得られた溶液（０．１Ｍ）をＮａＯＨ水溶液（２Ｎ溶液、４当量）で処理した。この反応混合物を１時間、８０　に加熱した。冷却後、この反応物をＨＣｌ水溶液（３Ｍ）でｐＨ２に酸性化することによって沈殿を生じさせ、これを濾過し、最小量のＤＭＳＯに溶解し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（条件：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－ＴＥＲＲＡ　ＭＳ　Ｃ１８、５マイクロメートル、１９×１５０ｍｍ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：Ａ：Ｈ₂Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ；Ｂ：ＭｅＣＮ＋０．０５％ＴＦＡ；１０分間で９５％Ａから５％Ａへの直線勾配）によって精製して、表題化合物（３％）を固体として生じさせた。

10

20

30

40

50

【０２１２】

¹Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆，３００Ｋ）　１．２－１．８（ｍ，１０Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ⁺）ｍ／ｚ　３３１（Ｍ＋Ｈ）⁺。

【実施例２２】

【０２１３】

６－ベンジル－４－シクロヘキシル－５－フェニル－６Ｈ－チエノ〔２，３－ｂ〕ピロール－２－カルボン酸メチル

段階１：２－シアノ－４－オキソ－４－フェニルブタン酸メチル

ＴＨＦ中の臭化フェナシルの溶液（１Ｍ）を、室温でＴＨＦ中のシアノ酢酸メチル（１．１当量）およびＤＩＥＡ（２．４当量）の溶液（５．５Ｍ）に一滴ずつ添加した。得られた溶液を室温で２０時間攪拌し、この後、この混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、油を得、これを少しのＨＣｌ水溶液（１Ｎ）で処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮することによって表題化合物（９７％）を油として得た。これは、冷蔵庫での保管時に固化した。

【０２１４】

¹Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃，３００Ｋ）　３．５８（ｄｄ，Ｊ₁＝１８．１Ｈｚ，Ｊ₂＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ₁＝１８．１Ｈｚ，Ｊ₂＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１８（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ⁺）ｍ／ｚ　２１８（Ｍ＋Ｈ）⁺。

【０２１５】

段階２：２－クロロ－５－フェニル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸メチル

室温でクロロホルム／Ｅｔ₂Ｏ（１：１）中の２－シアノ－３－オキソ－３－フェニルプロパン酸メチルの溶液（０．０５Ｍ）を調製した。この後、ＴＬＣ（１：４　ＡｃＯＥｔ／石油エーテル）が出発原料の不在を示すまで、この溶液中で塩化水素ガスをバブリングした。ガスを導入している間は、冷却しながら反応温度を３０　未満に保った。この混合物を濾過し、濾液を水で数回洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（１：４　ＡｃＯＥｔ／石油エーテル）によって精製して、表題化合物（４０％）を固体として生じさせた。

【０２１６】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) 3.87 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 8.67 (bs, 1H); MS (ESI⁺) m/z 234, 236 ($M + H$)⁺.

【0217】

段階3：1-ベンジル-2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

0 でDMF中の2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルの溶液(7M)をNaH(1.2当量、鉱物油中の60%分散液)で処理し、この懸濁液を室温で30分間攪拌し、この後、これを臭化ベンジル(1.2当量)で処理した。この反応混合物を室温で90分間攪拌し、この後、水に注入し、AcOEtで抽出した。併せた有機相を水で洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:8 AcOEt/石油エーテル)によって精製して、表題化合物(71%)を固体として生じさせた。

【0218】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) 3.86 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 326, 328 ($M + H$)⁺.

【0219】

段階4：(1-ベンジル-2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メタノール

-78 でDCM中の1-ベンジル-2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルの溶液(0.24M)をジイソブチルアルミニウムヒドリド(DCM中の1M溶液、2.5当量)で処理した。得られた溶液を-78 で2時間攪拌し、この後、これを0 に温め、MeOHで反応停止させた。ロシエル溶液(10重量%酒石酸カリウムナトリウム)を添加し、この混合物を室温で1時間(二相が出現するまで)攪拌した。この混合物をDCMで抽出し、併せた有機相をブラインで処理し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって表題化合物(90%)を油として生じさせた。

【0220】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) 4.61 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 298, 300 ($M + H$)⁺.

【0221】

段階5：1-ベンジル-2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

0 でDCM中の(1-ベンジル-2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メタノールの溶液(0.1M)を酸化N-メチルモルホリン(1.5当量)およびTPAP(0.05当量)で処理した。この混合物を室温で1時間攪拌し、この後、これをシリカゲルのパッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。併せた有機相を濃縮することによって、表題化合物(77%)を油として生じさせた。

【0222】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) 5.22 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 8H), 9.93 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 296, 298 ($M + H$)⁺.

【0223】

段階6：6-ベンジル-5-フェニル-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-2-カルボン酸メチル

0 でTHF中の1-ベンジル-2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒドの溶液(1.1M)をチオグリコール酸メチル(1.5当量)、およびカリウムt-ブトキシド(2.5当量)の溶液(2M)で処理した。この混合物を0 で2時間攪拌し、この後、室温で40時間攪拌した。水で反応を停止させ、塩化アンモニウム水

10

20

30

40

50

溶液（飽和溶液）の添加によりpHを中性値に変えた。この混合物をAcOEtで抽出し、併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：30 アセトン/トルエン）によって精製して、表題化合物（38%）を固体として生じさせた。

【0224】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) 3.87 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 8H), 7.83 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 348 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0225】

段階7：6 - ベンジル - 4 - シクロヘクス - 1 - エン - 1 - イル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

酢酸中の6 - ベンジル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0.2 M）を無水酢酸（10当量）、シクロヘキサノン（10当量）および85%リン酸（2.3当量）で処理した。この混合物を80 で3時間加熱し、この後、氷冷水酸化アンモニウムに注入した。この生成物をAcOEtで抽出し、併せた有機相をHCl水溶液（1 N）、 NaHCO_3 水溶液（飽和溶液）およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：30 アセトン/トルエン）によって精製することにより、表題化合物（95%）を固体として生じさせた。

【0226】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) 1.5 - 1.6 (m, 4H), 1.9 - 2.1 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.0 - 7.1 (m, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 8H), 7.91 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 428 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0227】

段階8：6 - ベンジル - 4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

0 でTFA中の6 - ベンジル - 4 - シクロヘクス - 1 - エン - 1 - イル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルの溶液（0.7 M）をトリエチルシラン（1.5当量）で処理した。この混合物を0 で1時間処理し、この後、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（1：30 アセトン/トルエン）によって精製することにより、6 - ベンジル - 4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸メチルを固体として生じさせ、これをTHF / MeOH（1：1）に溶解した。得られた溶液（0.04 M）をKOH水溶液（1 N溶液、4当量）で処理し、この混合物を4時間、80 に加熱した。冷却後、この混合物を濃縮し、この後、得られた残留物を水で希釈し、塩化アンモニウム水溶液（飽和溶液）の添加によりpHを中性値に変えた。この混合物を濃縮して残留物を得、これをRP - HPLC（条件：Waters X - TERRA MS C18、10マイクロメートル、10 x 150 mm；流量：20 mL / 分；勾配：A： H_2O + 0.05% TFA；B：MeCN + 0.05% TFA；2分にわたって50% Aアイソクラティック、この後、10分間で0% Aへの直線勾配）によって精製して、表題化合物（58%）を固体として生じさせた。

【0228】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) 1.1 - 1.4 (m, 3H), 1.6 - 1.9 (m, 7H), 2.42 (bt, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.0 - 7.1 (m, 2H), 7.2 - 7.6 (m, 8H), 7.83 (s, 1H), 12.63 (bs, 1H); MS (ES^+) m/z 416 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【実施例23】

【0229】

10

20

30

40

50

4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

段階 1 : 5 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (フェニルエチニル) チオフェン - 2 - カルボン酸エチル

乾燥させ、セブタムキャップをしたバイアルに $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (0 . 0 3 当量) および CuI (0 . 0 2 当量) を添加し、この後、これをアルゴンパージして、4 - ブロモ - 5 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチル (実施例 1 4 、段階 4 において説明したとおり調製したもの) (ジオキサン中の 1 M 溶液) 、 DIEA (1 . 2 当量) 、 $\text{P}(\text{t} - \text{Bu})_3$ (0 . 0 6 当量、ジオキサン中の 0 . 8 M 溶液) およびフェニルアセチレン (1 . 2 当量) を充填した。この反応物を一晩、室温で攪拌し、 AcOEt で希釈し、シリカゲルの小さなパッドに通して濾過した。濾液を濃縮することにより残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 5 AcOEt / 石油エーテル) によって精製して、表題化合物 (9 6 %) を固体として生じさせた。

10

【 0 2 3 0 】

^1H NMR (3 0 0 MHz , $\text{DMSO} - d_6$, 3 0 0 K) 1 . 2 8 (t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 5 2 (s , 9 H) , 4 . 2 5 (q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m , 3 H) , 7 . 5 6 - 7 . 6 6 (m , 3 H) , 1 0 . 9 1 (s , 1 H) ; $\text{MS}(\text{ES}^+)$ m/z 3 7 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 3 1 】

20

段階 2 : 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - t - ブチル 2 - エチル

無水 THF 中の 5 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (フェニルエチニル) チオフェン - 2 - カルボン酸エチルの溶液 (0 . 2 M) を炭酸カリウム (2 当量) で処理した。この混合物をアルゴンでパージし、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 0 1 当量) および $\text{P}(\text{t} - \text{Bu})_3$ (0 . 0 6 当量、ジオキサン中の 0 . 8 M 溶液) を添加した。この反応物をアルゴン雰囲気下で一晩、80 に加熱した。冷却後、反応物を HCl 水溶液 (1 N) で酸性化し、 AcOEt で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させることによって残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 4 AcOEt / 石油エーテル) によって精製して、表題化合物 (6 6 %) を固体として生じさせた。

30

【 0 2 3 2 】

^1H NMR (3 0 0 MHz , $\text{DMSO} - d_6$, 3 0 0 K) 1 . 3 2 (t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) , 4 . 3 1 (q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 5 0 (m , 5 H) , 8 . 0 4 (s , 1 H) ; $\text{MS}(\text{ES}^+)$ m/z 3 7 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 3 3 】

段階 3 : 4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸エチル

酢酸中の 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - t - ブチル 2 - エチルの溶液 (0 . 2 M) を無水酢酸 (2 . 5 当量) 、シクロヘキサノン (1 0 当量) および 8 5 % リン酸 (2 . 3 当量) で処理した。この混合物を一晩、80 に加熱し、この後、これを氷冷水酸化アンモニウムに注入した。この生成物を AcOEt で抽出し、併せた有機相を HCl 水溶液 (1 N) 、 NaHCO_3 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、濃縮した。この粗製物質を TFA に溶解し、0 に冷却した。得られた溶液 (0 . 1 M) をトリエチルシラン (2 当量) で処理し、0 で 1 時間攪拌し、この後、溶媒を蒸発させて残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 9 AcOEt / 石油エーテル) によって精製して、表題化合物 (5 8 %) を固体として生じさせた。

40

【 0 2 3 4 】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.20 - 1.41 (m, 6 H), 1.65 - 1.85 (m, 7 H), 2.75 (m, 1 H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 4 H), 7.91 (s, 1 H), 11.72 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 354 (M + H)⁺。

【0235】

段階4：4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

THF / MeOH (1 : 1) 中の4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸エチルの溶液 (0.07 M) を NaOH 水溶液 (2 N 溶液、4 当量) で処理した。この混合物を加熱して、6 時間還流させた。冷却後、この反応物を濃縮し、HCl 水溶液 (6 N) で pH 1 に酸性化した。得られた混合物を DMSO に溶解し、RP - HPLC (条件: Waters X - TERRA MS C18、5 マイクロメートル、19 x 150 mm; 流量: 20 mL / 分; 勾配: A : H₂O + 0.1 % TFA; B : MeCN + 0.1 % TFA; 10 分間で 95 % A から 5 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (54 %) を固体として生じさせた。

【0236】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.29 - 1.38 (m, 4 H), 1.69 - 1.80 (m, 6 H), 2.76 (m, 1 H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 4 H), 7.82 (s, 1 H), 11.63 (s, 1 H); MS (ES⁺) 77 m/z 326 (M + H)⁺。

【実施例24】

【0237】

4 - シクロヘキシル - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸

DMF 中の4 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 2 - カルボン酸エチルの溶液 (0.5 M) を NaH (2 当量、鉱物油中の 60 % 分散液) で処理し、この懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、この後、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセトアミド (3 当量) を添加した。この反応混合物を 50 で 1 時間 25 分加熱した。冷却後、これを AcOEt で希釈し、HCl 水溶液 (1 M) を添加した。水性相を分離し、AcOEt で抽出した。併せた有機相を HCl 水溶液 (1 N)、NaHCO₃ 水溶液 (飽和溶液) およびブラインで順次洗浄し、この後、乾燥させ、蒸発させた。残留物を THF / MeOH (1 : 1) に溶解した。得られた溶液 (0.07 M) を NaOH (2 N、6 当量) で処理した。この反応混合物を加熱して一晩還流させた。冷却後、この反応物を濃縮し、HCl 水溶液 (3 N) で pH 1 に酸性化した。得られた混合物を DMSO で希釈し、RP - HPLC (条件: Waters X - TERRA MS C18、5 マイクロメートル、19 x 150 mm; 流量: 20 mL / 分; 勾配: A : H₂O + 0.05 % TFA; B : MeCN + 0.05 % TFA; 10 分間で 95 % A から 5 % A への直線勾配) によって精製して、表題化合物 (27 %) を固体として生じさせた。

【0238】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) 1.17 - 1.32 (m, 4 H), 1.63 - 1.75 (m, 6 H), 2.41 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 3 H), 7.84 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 411 (M + H)⁺。

【0239】

10

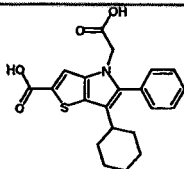
20

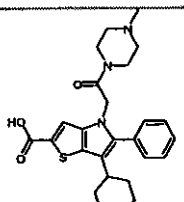
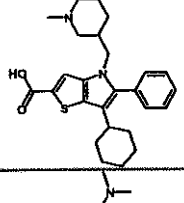
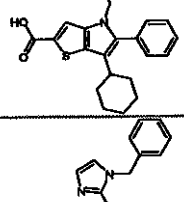
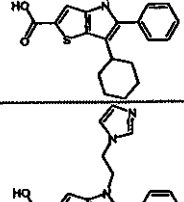
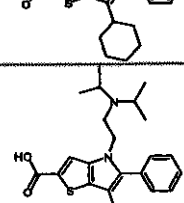
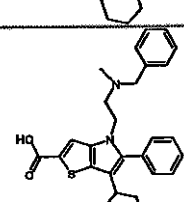
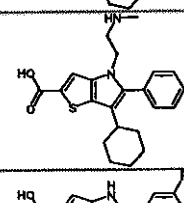
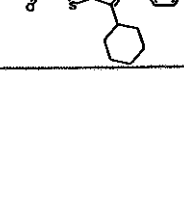

30

40

【表 1】

表1. 追加実施例 (N-置換チロ[3, 2-b]ピロリド-4-ル)

番号	構造	分子量[M+H] ⁺
101		384

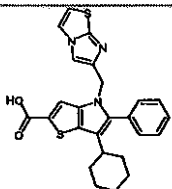
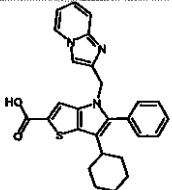
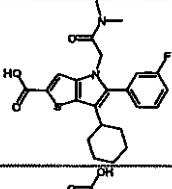
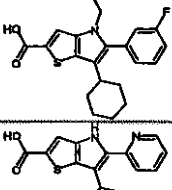
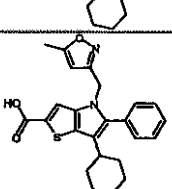
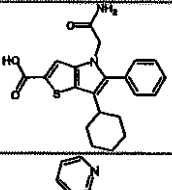
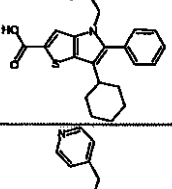
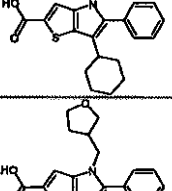
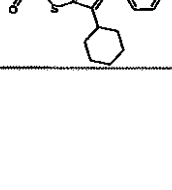

102		466
103		437
104		397
105		496
106		420
107		453
108		473
109		383
110		344

10

20

30

40

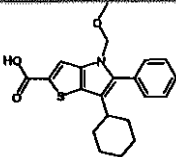
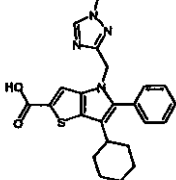
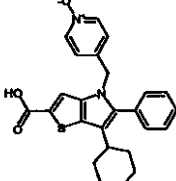
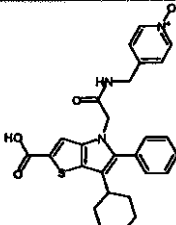
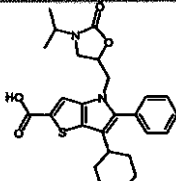
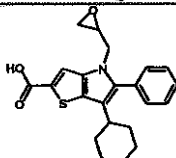
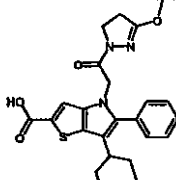
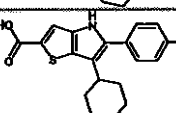
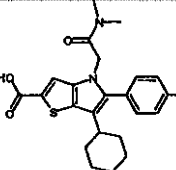
111		462
112		457
113		429
114		402
115		327
116		421
117		383
118		417
119		417
120		410

10

20

30

40

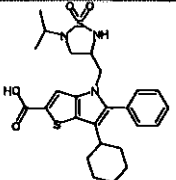
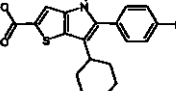
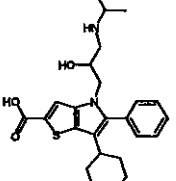
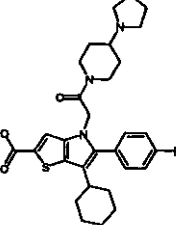
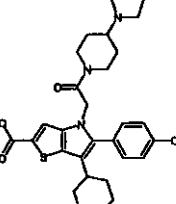
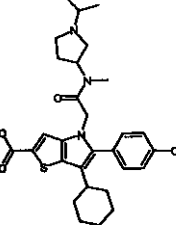
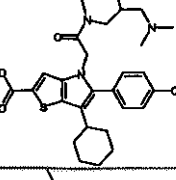
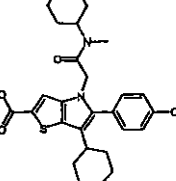
121		370
122		421
123		433
124		490
125		467
126		382
127		466
128		344
129		429

10

20

30

40

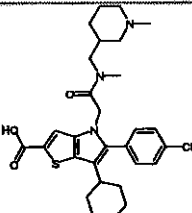
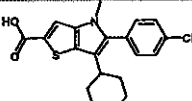
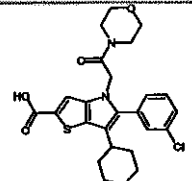
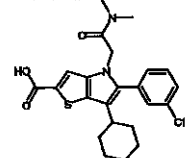
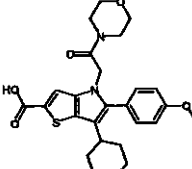
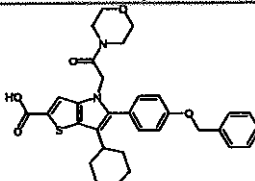
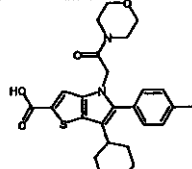
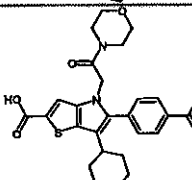
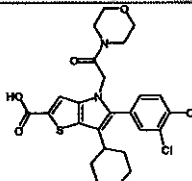
130		502
131		356
132		441
133		539, 541
134		556, 558
135		543, 545
136		546, 548
137		529, 531

10

20

30

40

138		544, 546
139		374, 376
140		488, 490
141		445, 447
142		483
143		559
144		467
145		481
146		518, 520

10

20

30

40

147		439
148		439
149		469
150		401
151		442
152		498
153		441

10

20

30

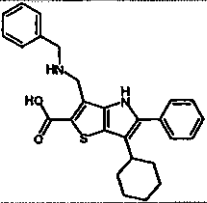
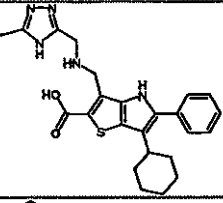
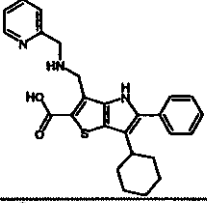
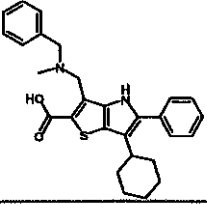
【 0 2 4 0 】

【 表 2 】

表2. 追加実施例 (C-3置換71/[3,2-b]t⁺ D-M)

番号	構造	分子量[M+H] ⁺
201		425

40

202		445
203		450
204		446
205		459

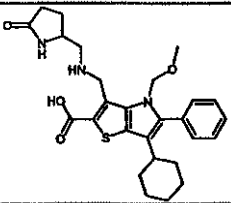
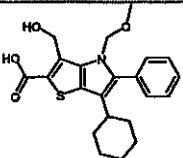
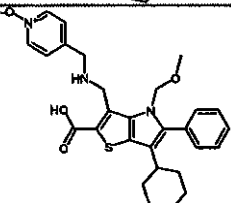
10

20

【 0 2 4 1 】

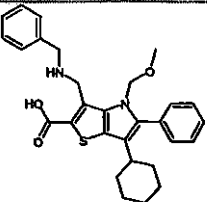
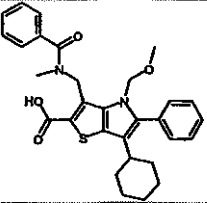
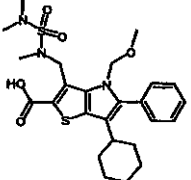
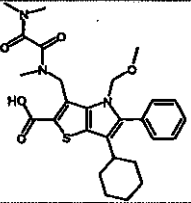
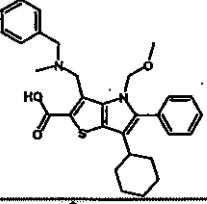
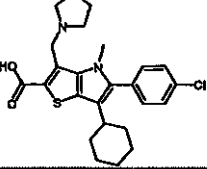
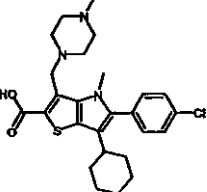
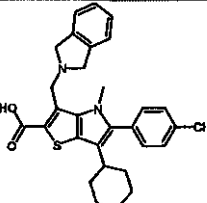
【 表 3 】

表3. 追加実施例(C-3, N-二置換イ/[3, 2-b]ピロリル)

番号	構造	分子イオン[M+H] ⁺
301		496
302		400
303		506

30

40

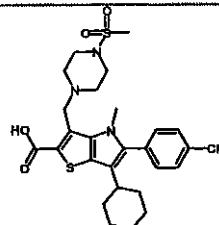
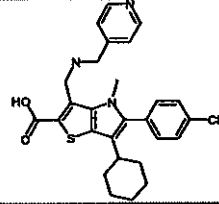
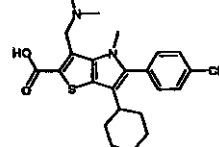
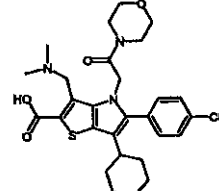
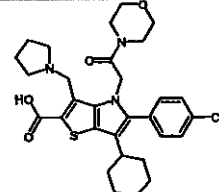
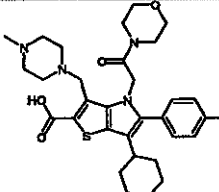
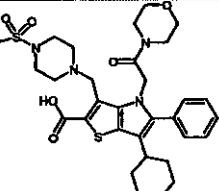
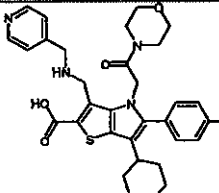
304		489
305		517
306		520
307		512
308		503
309		457, 459
310		486, 488
311		505, 507

10

20

30

40

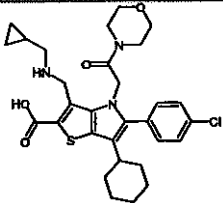
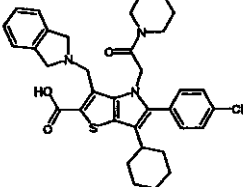
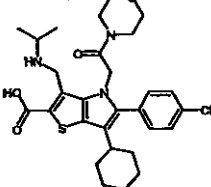
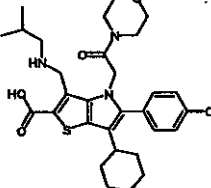
312		550, 552
313		494, 496
314		431, 433
315		544, 546
316		570, 572
317		599, 601
318		663, 665
319		607, 607

10

20

30

40

320		570, 572
321		618, 620
322		558, 560
323		572, 574

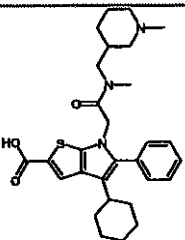
10

20

【 0 2 4 2 】

【 表 4 】

表4. 追加実施例 (N-置換フェニル/[2,3-b]ピロリド-1)

番号	構造	分子量[M+H] ⁺
401		509

30

【 国際調査報告 】

60651260059



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter al Application No
 PC1/GB2004/003838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D495/04 C07D519/00 A61K31/407 A61K31/429 A61K31/437 A61P31/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 706 810 A (BRABANDER HERBERT JOSEPH ET AL) 19 December 1972 (1972-12-19) column 1; examples	1-20
A	DATABASE WPI Week 1973 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1973-59402u XP002310340 & SU 367 098 A (GLUS S ORDZHONIKIDZE) 23 January 1973 (1973-01-23) abstract -/--	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
13 December 2004		30/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fazzi, R

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. Appl. No.
PCT/GB2004/003838

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 1977 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1977-28625y XP002310341 & SU 478 833 A (GLUS ORDZHONIKIDZE CHEM-PHARM.) 30 July 1975 (1975-07-30) abstract -----	1-20
A	JP 04 179949 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 26 June 1992 (1992-06-26) cited in the application page 397; example 19 -----	1-20
A	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN & JP 1992 179949 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 1992 abstract	1-20
A	COLBURN ET AL.: "Condensed Thiophen Ring Systems. Part 20. Synthesis of 5-Arylthieno'3,2!pyrroles and 5-arylthieno'3,2-clpyrazoles" J. CHEM. SOC., PERKINS TRANS. 1, 1977, pages 2436-2441, XP009040972 cited in the application page 2437 -----	1-20
A	GEETHA ET AL.: "Synthesis of Some Substituted 4H-Thieno'3,2-b!pyrroles" INDIAN J. CHEM., vol. 17, no. b, 1979, pages 163-164, XP009040971 cited in the application the whole document -----	1-20

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/003838**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out; specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB2004/003838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3706810	A	19-12-1972	NONE	
SU 367098	A	23-01-1973	SU 367098 A1	23-01-1973
SU 478833	A	30-07-1975	SU 478833 A1	30-07-1975
JP 04179949	A	26-06-1992	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アテンニ, バルバラ

イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ボメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 フエルナンド, ホセ・イグナチオ・マーテイン

イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ボメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 マランコナ, サビーナ

イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ボメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ナルエシ, フランク

イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ボメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 オントリア・オントリア, ヘスス・マリア

イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ボメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ローリー, マイケル

イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ボメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD04 EE13 FF03 GG01 HH28 JJ01

JJ04 JJ07 JJ08 KK01 LL01

4C072 MM06

4C084 AA02 AA03 BA44 DA22 DA23 DA24 MA02 NA05 NA14 ZB072

ZB331 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB27 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14

ZB33 ZC75