

(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.CI.	F 1	特マコード (参考)
C 07 D 495/04 (2006.01)	C 07 D 495/04	4 C 07 1
A 61 K 31/407 (2006.01)	C 07 D 495/04	4 C 07 2
A 61 K 31/5377 (2006.01)	A 61 K 31/407	4 C 08 4
A 61 K 31/422 (2006.01)	A 61 K 31/5377	4 C 08 6
A 61 K 31/496 (2006.01)	A 61 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

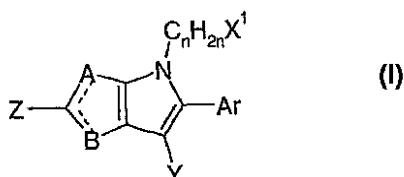
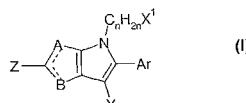
(21) 出願番号	特願2006-525884 (P2006-525884)	(71) 出願人	501209427
(86) (22) 出願日	平成16年9月7日 (2004.9.7)		イステイチュート・ディ・リチエルケ・デ
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月2日 (2006.5.2)		イ・ビオロジア・モレコラーレ・ピ・アン
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/003838		ジエレツティ・エツセ・ピー・アー
(87) 國際公開番号	W02005/023819		イタリー国、イー〇〇〇4〇・ポメツイア
(87) 國際公開日	平成17年3月17日 (2005.3.17)		、ビア・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) 優先権主張國	英國 (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)



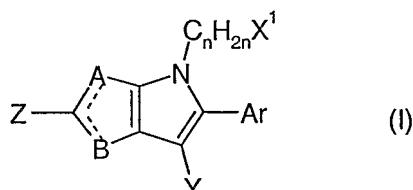
(式中、A、B、Y、Ar、n、ZおよびX<sup>1</sup>は、本明細書中で定義するとおりである。)のチエノピロール化合物およびこれらの医薬適合性の塩に関する。

## 【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<sub>t</sub> H<sub>2t</sub> X<sup>2</sup> であり、点線は、C - C<sub>t</sub> H<sub>2t</sub> X<sup>2</sup> で始まる結合を示す；

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、SO<sub>2</sub> 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 Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> または Q<sup>3</sup> によって場合により置換されていてもよく、この場合、Q<sup>1</sup> は、ヒドロキシ基；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子；C<sub>1-6</sub> アルキル；5 個以下のフッ素原子によってもしくは C<sub>4-10</sub> アリールによって置換されている C<sub>1-6</sub> アルキル；C<sub>1-6</sub> 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 C<sub>1-6</sub> アルコキシル；C<sub>2-6</sub> 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。)；C<sub>4-10</sub> アリール；OR<sup>a</sup>；SR<sup>a</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>NR<sup>a</sup><sub>2</sub>；CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；NR<sup>b</sup>COR<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup><sub>2</sub> または NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> (これらの式中、R<sup>a</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C<sub>4-10</sub> アリールまたは (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub> であり、R<sup>b</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキルまたは C<sub>4-10</sub> アリールである。) であり、

Q<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> 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 C<sub>1-6</sub> アルキルによって場合により置換されている (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C<sub>3-8</sub> 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；

t は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

Z は、He<sup>t</sup><sup>1</sup> であるか、水素；フッ素；塩素もしくは臭素原子；C<sub>1-6</sub> アルキル；C<sub>2-6</sub> アルケニルもしくはアルキニル；C<sub>1-6</sub> 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<sub>1-6</sub> アルキルもしくはアルコキシ；ニトリル；カルボキシ；C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル；カルボキシもしくは C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基によって置換されている C<sub>1-6</sub> アルキルもしくは C<sub>2-6</sub> アルケニル；P(O)(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub> (この式中、R<sup>c</sup> は、水素または C<sub>1-6</sub> アルキルである。)；または SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> もしくは CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 基 (これらの式中、R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> または COR<sup>3</sup> であり；R<sup>2</sup> は、水素、ヒドロキシまたは C<sub>1-6</sub> アルキルであるか、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> は、

40

50

5個以下のフッ素原子、またはAr<sup>1</sup>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。)であり;

R<sup>1</sup><sup>1</sup>、R<sup>1</sup><sup>2</sup>およびR<sup>1</sup><sup>3</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-<sub>3</sub>C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>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<sup>1</sup><sup>2</sup>、R<sup>1</sup><sup>3</sup>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)<sub>2</sub>もしくはNR<sup>1</sup><sup>4</sup>(この式中、R<sup>1</sup><sup>4</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>である。)を場合により含有し;

Het<sup>1</sup>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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もよい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<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は、Het<sup>2</sup>;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<sup>1</sup>;C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル;C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルケニルもしくはアルキニル;C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ;5個以下のフッ素原子によって、もしくはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>6</sup>R<sup>7</sup>によって置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルもしくはアルコキシ;カルボキシ;C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル;カルボキシもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基によって置換されているC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル;-S-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル);SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>またはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基から独立して選択され;

Het<sup>2</sup>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<sub>2</sub>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<sup>1</sup>、A<sup>1</sup>、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルAr<sup>1</sup>、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルA<sup>1</sup>、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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もよく;

Ar<sup>1</sup>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<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>またはQ<sup>3</sup>によって場合により置換されていてもよく、この場合、

Q<sup>1</sup>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル;5個以下のフッ素原子によってもしくはC<sub>4</sub>-<sub>10</sub>アリールによって置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル;C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシル;C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>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<sub>4</sub>-<sub>10</sub>アリール;OR<sup>a</sup>;SR<sup>a</sup>;NR<sup>a</sup><sub>2</sub>;CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>;NR<sup>b</sup>COR<sup>a</sup>;SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup><sub>2</sub>またはNR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>(これらの式中、R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>4</sub>-<sub>10</sub>アリールであり、R<sup>b</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>4</sub>-<sub>10</sub>アリールである。)であり、

Q<sup>2</sup>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<sup>3</sup>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<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル;C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル;C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ;C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>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<sub>2</sub>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<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素；基Ar<sup>1</sup>；C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>2-6</sub>アルケニル；1から3個のフッ素原子、OR<sup>8</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CO<sub>2</sub>H、Ar<sup>1</sup>またはA<sup>1</sup>基によって置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>2-6</sub>アルケニル基であるか；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>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<sub>2</sub>部分から選択することができ、およびこの環は、オキソ；Ar<sup>1</sup>；A<sup>1</sup>；-C<sub>1-6</sub>アルキルAr<sup>1</sup>；-C<sub>1-6</sub>アルキルA<sup>1</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>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<sup>8</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>またはCO<sub>2</sub>H基によって置換されているC<sub>1-6</sub>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<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sup>9</sup>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<sub>1-6</sub>アルキル；モノC<sub>1-6</sub>アルキル；またはジC<sub>1-6</sub>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NC<sub>1-3</sub>基を含有していてもよい。）であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、水素；C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>2-6</sub>アルケニル；(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C<sub>3-8</sub>シクロアルキル；または1から3個のフッ素原子、OR<sup>8</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CO<sub>2</sub>H、Ar<sup>1</sup>またはA<sup>1</sup>によって置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>2-6</sub>アルケニル基；またはCOAr<sup>1</sup>またはSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>または(CO)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>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<sub>t</sub>H<sub>2-t</sub>X<sup>2</sup>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<sub>t</sub>H<sub>2-t</sub>X<sup>2</sup>である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

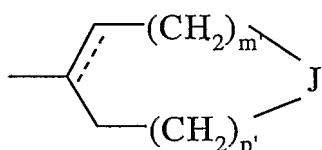
#### 【請求項4】

Arが、請求項1において定義したようにQ<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>またはQ<sup>3</sup>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<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>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、  $C(O)OR^{1\sim 0}$  または  $C(O)NR^{1\sim 0}R^{1\sim 1}$  (これらの式中、  $R^{1\sim 0}$  は、水素または  $C_{1\sim 6}$  アルキルであり、  $R^{1\sim 1}$  は、水素、  $C_{1\sim 6}$  アルキルまたは  $S(O)_2C_{1\sim 6}$  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。

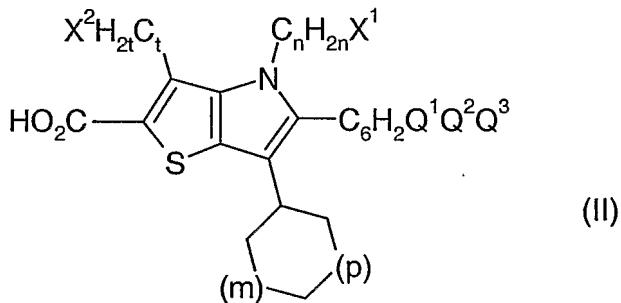
## 【請求項 9】

$X^1$  が、水素、メトキシ、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  アルキル  $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、カルボキシ、 $C(OH)HC_2NH$  ( $C_{1\sim 6}$  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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{4\sim 10}$  アリール、 $C_{4\sim 10}$  アリール  $C_{1\sim 6}$  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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、 $C_{1\sim 6}$  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)  $C(=O)NR^4R^5$ 、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】



(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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシメチル、 $C(OH)HC_2NH$  ( $C_{1\sim 6}$  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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{4\sim 10}$  アリール、 $C_{4\sim 10}$  アリール  $C_{1\sim 6}$  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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  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

10

20

30

40

50

( i i i ) C O N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> ; または  
( i v ) N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>

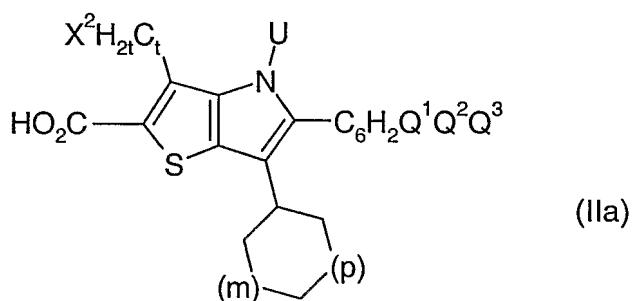
から独立して選択され、この場合の R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、請求項 1 において定義したとおりである。)

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】



(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<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>2</sub> アルコキシメチルまたは C(OH)HCH<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル) であり；

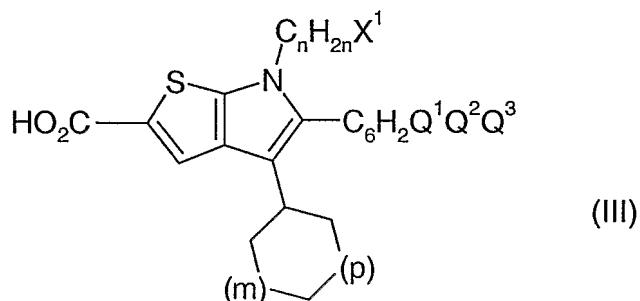
Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> および Q<sup>3</sup> は、請求項 1 において定義したとおりであり；ならびに X<sup>1</sup> は、水素、ヒドロキシ、モルホリニルまたは N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> であり、この場合の R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、請求項 1 において定義したとおりである。)

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】



(式中、m + p、n、X<sup>1</sup>、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> および Q<sup>3</sup> 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 3】

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

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

6 - シクロヘキシリル - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 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 - シクロヘキシリル - 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；

10

20

30

40

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 - オキソエチル ] - 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 - [ ( イソプロピルアミノ ) 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 } - 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 ;

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 ;

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 ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル } - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソ - 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 - オキソ - 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 - オキソエチル } - 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 - オキソエチル ) - 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 - メチルペリジン - 4 - イル ) 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；

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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ] - 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 - オキソエチル ] - 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 - シクロヘキシリ - 4 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 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 - シクロヘキシリ - 4 - メチル - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル] - 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 - シクロヘキシリ - 3 - (1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - 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 - シクロヘキシリ - 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} - 4H - 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 - シクロヘキシリ - 4 - メチル - 3 - {[ (ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]メチル} - 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 - シクロヘキシリ - 3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 4 - メチル - 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 - シクロヘキシリ - 3 - [(ジメチルアミノ)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 - カルボン酸;

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4H - 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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 3 - {[ (ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]メチル} - 4H - 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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 3 - (1, 3 - ジヒドロ - 2H - 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 - シクロヘキシリ - 3 - [(イソプロピルアミノ)メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 4H - 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 - シクロヘキシリ - 3 - [(イソブチルアミノ)メチル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 4H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 2 - カルボン酸;

4 - シクロヘキシリ - 6 - (2 - {[メチル[(1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 5 - フェニル - 6H - 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

## 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。

【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。

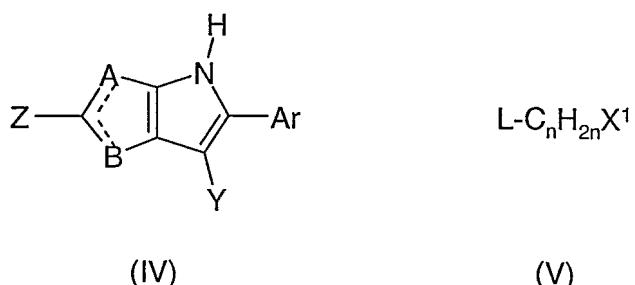
【請求項 19】

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。

【請求項 20】

式(IV)の化合物と式(V)の化合物：

【化 6】



(これらの式中、A、B、Z、Ar、X<sup>1</sup>、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】

【 0 0 0 1 】  
本発明は、チエノピロール化合物、これらを含有する医薬組成物、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

【背景技术】

【 0 0 0 2 】  
C型肝炎（HCV）は、ウイルス感染の原因の一つである。HCV感染に対する充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02/044-35号、同第02/030-354号、同第02/037-045号、同第02/031-011号

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】

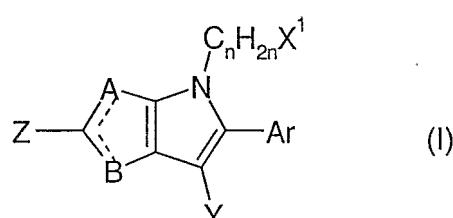
10

## 【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<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>X<sup>2</sup>であり、点線は、C-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>X<sup>2</sup>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、SO<sub>2</sub>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Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>またはQ<sup>3</sup>によって場合により置換されていてもよく、この場合、Q<sup>1</sup>は、ヒドロキシ基；フッ素；塩素；臭素もしくはヨウ素原子；C<sub>1-6</sub>アルキル；5個以下のフッ素原子によってもしくはC<sub>4-10</sub>アリールによって置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルコキシリル；5個以下のフッ素原子によって置換されているC<sub>1-6</sub>アルコキシリル；C<sub>2-6</sub>アルケニルもしくはアルキニル；ニトロ；ニトリル；C(O)H；カルボキシリル；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<sub>4-10</sub>アリール；OR<sup>a</sup>；SR<sup>a</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>NR<sup>a</sup><sub>2</sub>；CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；NR<sup>b</sup>COR<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup><sub>2</sub>またはNR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>(これらの式中、R<sup>a</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C<sub>4-10</sub>アリールまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>であり、R<sup>b</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>4-10</sub>アリールである。)であり、

Q<sup>2</sup>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<sup>3</sup>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C<sub>1-6</sub>アルキルによって場合により置換されている(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C<sub>3-8</sub>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

50

$t$  は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

$Z$  は、 $H e t^1$  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； $P(O)(OR^c)$ （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 $SO_2NR^1R^2$ 、 $CONR^1R^2$  または $CONR^1SO_2NR^{1-2}R^{1-3}$  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 $A^r$  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；

$R^{1-1}$ 、 $R^{1-2}$  および $R^{1-3}$  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、

$R^{1-2}$ 、 $R^{1-3}$  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)<sub>2</sub> または NR<sup>1-4</sup>（この式中、R<sup>1-4</sup> は、水素または C<sub>1-6</sub> である。）を場合により含有し；

$H e t^1$  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もよい 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、 $H e t^2$ ；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  $A^r$ ； $C_{1-6}$  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<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 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-（ $C_{1-6}$  アルキル）； $SO_2NR^4R^5$ ； $CONR^4R^5$  または NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 基から独立して選択され；

$H e t^2$  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<sub>2</sub> 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、A<sup>r</sup>、A<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub> アルキル A<sup>r</sup>、-C<sub>1-6</sub> アルキル A<sup>1</sup>、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 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もよく；

$A^r$  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<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> または Q<sup>3</sup> によって場合により置換されていてもよく、この場合、

Q<sup>1</sup> 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； $C_{1-6}$  アルコキシリル；5 個以下のフッ素原子によって置換されている $C_{1-6}$  アルコキシリル； $C_{2-6}$  アルケニルもしくはアルキニル；ニトロ；ニトリル；カルボキシリル；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<sup>a</sup>；SR<sup>a</sup>；NR<sup>a</sup><sub>2</sub>；CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>

10

20

30

40

50

;  $\text{N R}^b \text{C O R}^a$ ;  $\text{S O}_2 \text{R}^a$ ;  $\text{S O}_2 \text{N R}^a$  または  $\text{N R}^b \text{S O}_2 \text{R}^a$  (これらの式中、 $\text{R}^a$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルまたは  $\text{C}_{4-10}$  アリールであり、 $\text{R}^b$  は、水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルまたは  $\text{C}_{4-10}$  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；

$\text{A}^1$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル;  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル;  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ;  $\text{C}_{1-4}$  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  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくは  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル; または二重結合を含有していてもよく、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S O}$ 、 $\text{S O}_2$  もしくは  $\text{NH}$  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；

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、独立して、水素; 基  $\text{Ar}^1$ ;  $\text{C}_{1-6}$  アルキル;  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル; 1 から 3 個のフッ素原子、 $\text{O R}^8$ 、 $\text{N R}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{C O}_2 \text{H}$ 、 $\text{Ar}^1$  または  $\text{A}^1$  基によって置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくは  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基であるか;  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  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、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S O}$  または  $\text{S O}_2$  部分から選択することができ、およびこの環は、オキソ;  $\text{Ar}^1$ ;  $\text{A}^1$ ; -  $\text{C}_{1-6}$  アルキル  $\text{Ar}^1$ ; -  $\text{C}_{1-6}$  アルキル  $\text{A}^1$ ;  $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{N} (\text{C}_{1-4} \text{アルキル})_2$  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、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  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、 $\text{O R}^8$ 、 $\text{N R}^8 \text{R}^9$  または  $\text{C O}_2 \text{H}$  基によって置換されている  $\text{C}_{1-6}$  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;  $\text{R}^8$  は、水素または  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、 $\text{R}^9$  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  $\text{C}_{1-6}$  アルキル; モノ  $\text{C}_{1-6}$  アルキル; またはジ  $\text{C}_{1-6}$  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、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NH}$  または  $\text{NCH}_3$  基を含有していてもよい。) であり；

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、独立して、水素;  $\text{C}_{1-6}$  アルキル;  $\text{C}_{2-6}$  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、 $\text{O R}^8$ 、 $\text{N R}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{C O}_2 \text{H}$ 、 $\text{Ar}^1$  または  $\text{A}^1$  によって置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくは  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基; または  $\text{COAr}^1$  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。)

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リル基である。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。

#### 【0006】

ここで用いる場合の  $\text{C}_{1-6}$  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リル基を意味する。特に適切な  $\text{C}_{1-6}$  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  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基は、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$  および / または  $\text{CF}_2$  部分を含むであろう。好適なフルオロアルキル基は、

10

20

30

40

50

$C F_3$ 、 $C H_2 F$ および $C F_2 C F_3$ 基である。 $C F_3$ 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 $C_{2\sim6}$ アルケニルは、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)=C(CH_3)$ 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 $C_{2\sim6}$ アルキニルは、 $-CCH$ 、 $-CCCH_3$ 、 $-C(CCH_3)_2$ 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 $C_{1\sim6}$ アルコキシおよびフッ素化 $C_{1\sim6}$ 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 $C_{4\sim10}$ 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、 $C-C_tH_{2-t}X^2$ 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、 $C-C_tH_{2-t}X^2$ である。

20

【0013】

$A_r$ または $A_r^1$ 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】

$A_r$ 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<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>またはQ<sup>3</sup>によって場合により置換されていてもよい。

【0015】

また、 $A_r$ 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、 $A_r$ 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 $C_6H_2Q^1Q^2Q^3$ の基である。1つの特に好適な $A_r$ 基は、フェニル基である。

【0017】

他の特に好適な $A_r$ 基は、式 $C_6H_3Q^1Q^2$ 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、 $A_r$ 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 $A_r$ 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

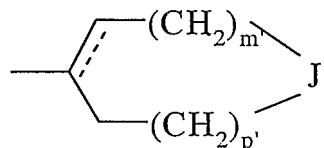
【0018】

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、 $\text{CH}_2$ 、O、S、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ またはN H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  
の基が挙げられる。

10

## 【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、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\sim 0}$ または $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ であり、これらの式中の $R^{1\sim 0}$ は、水素または $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり、 $R^{1\sim 1}$ は、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルまたは $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1\sim 6}$ 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 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3$ である。最も好ましくは、Zは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 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、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $\text{C}(\text{OH})\text{HCCH}_2\text{NH}$ ( $\text{C}_{1\sim 6}$ 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、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{4\sim 10}$ アリール、 $\text{C}_{4\sim 10}$ アリール $\text{C}_{1\sim 6}$ 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、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 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<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、もしくは(iv)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり、この場合のR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、上記において定義したとおりである。

30

## 【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。

40

## 【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】

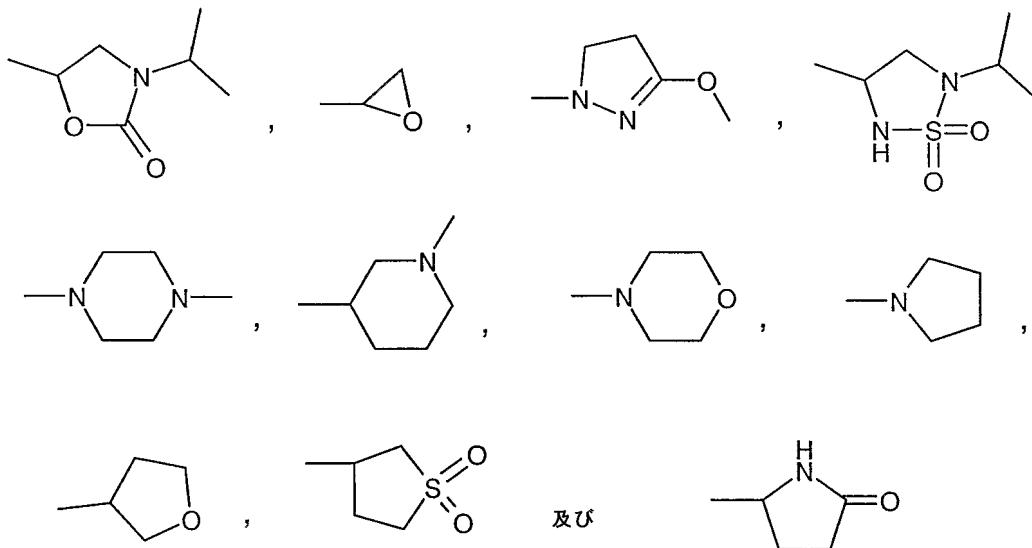
場合により置換されている3から8員非芳香族環の好適な値には、オキシラン、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピラゾリニル、オキサリジニル、テトラヒドロチアジアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサン二ル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゾシクロヘキシルおよびジアザシクロヘキセニルが挙げられる。特に好適な基には、場合により置換されているオキシラン、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピラゾリニル、オキサリジニル、テトラヒドロチアジアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル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】



が挙げられる。

## 【0032】

好ましくは、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキルAr<sup>1</sup>または-C<sub>1-6</sub>アルキルAr<sup>1</sup>から独立して選択されるか、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>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、二重結合を含んでいてもよく、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Ar<sup>1</sup>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<sup>4</sup>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

$C_{1\sim 6}$  アルキル、N-オキシドピリジル  $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  アルキルピペリジル  $C_{0\sim 6}$  アルキルまたは  $C_{1\sim 6}$  アルキルピロリジニルであるか； $R^4$  と  $R^5$  が一緒になって、ピペラジニル、モルホリニルまたは

【0034】

【化10】



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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、オキソ、( $CH_2$ ) $0\sim 3$ N( $C_{1\sim 4}$  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 $OCH_3$  が、好みしい。

10

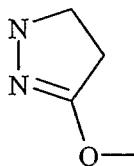
【0035】

好適には、 $R^4$  は、水素またはメチルであり、 $R^5$  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； $R^4$  と  $R^5$  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

20

【0036】

【化11】



から選択される環を形成する。

【0037】

$X^2$  の好適な値には、水素、ヒドロキシまたは $NR^6R^7$  が挙げられ、この場合の $R^6$  および $R^7$  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、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$  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 $OCH_3$  およびオキソが好みしい。

30

【0038】

また、 $R^6$ 、 $R^7$  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、 $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは $S(O)_2C_{1\sim 4}$  アルキルによって場合により置換されている。

40

【0039】

好みしくは、 $R^6$  および $R^7$  は、水素、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $-C_{1\sim 6}$  アルキルAr<sup>1</sup>、 $-C_{1\sim 6}$  アルキルAr<sup>1</sup>、 $-CO$ -フェニル、 $-SO_2N(C_{1\sim 6}$  アルキル) $_2$  または $-CO_2N(C_{1\sim 6}$  アルキル) $_2$  から独立して選択される。

【0040】

さらに好みしくは、 $R^6$  は、水素または $C_{1\sim 6}$  アルキルであり、 $R^7$  は $C_{1\sim 6}$  アルキル； $-CO$ -フェニル； $-SO_2N(C_{1\sim 6}$  アルキル) $_2$ ； $-CO_2N(C_{1\sim 6}$  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 $C_{1\sim 6}$  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 $C_{1\sim 2}$  アルキル、 $C_{1\sim 2}$  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、 $\text{OCH}_3$  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 $\text{NR}^6\text{R}^7$  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；-CO-フェニル；-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；-(CO)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；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。

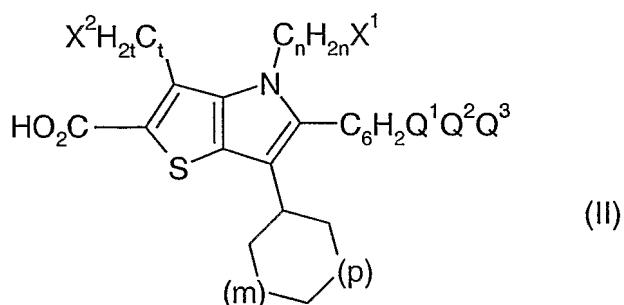
## 【0043】

本発明のある特に適する化合物は、式(II)：

## 【0044】

## 【化13】

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、 $C(\text{OH})\text{HC}\text{H}_2\text{NH}$  ( $C_{1-6}$  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

(iii)  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ；または

40

50

( i v ) N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>

から独立して選択され、この場合の R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> 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。

【0045】

1つの実施態様において、X<sup>2</sup> は、水素、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub>~<sub>2</sub> アルコキシメチルを表し、X<sup>1</sup> は、水素、カルボキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>2</sub> アルコキシメチル、C(OH)HC<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル) または (i)、(ii)、(iii) または (iv) を表す。

【0046】

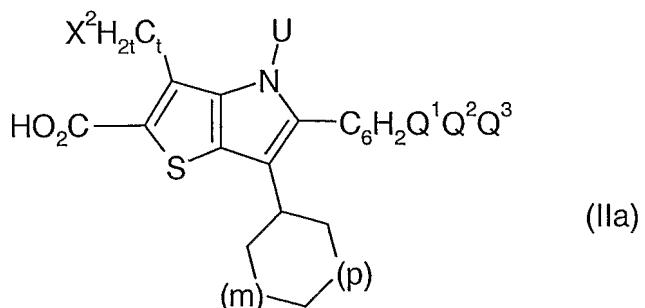
適切には、X<sup>1</sup> は、基(i)である。適切には、X<sup>1</sup> は、基(ii)である。適切には、X<sup>1</sup> は、基(iii)である。適切には、X<sup>1</sup> は、基(iv)である。

【0047】

本発明の一定の特に適する化合物は、式(Illa)：

【0048】

【化14】



(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<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>2</sub> アルコキシメチルまたは C(OH)HC<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル) であり；

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

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

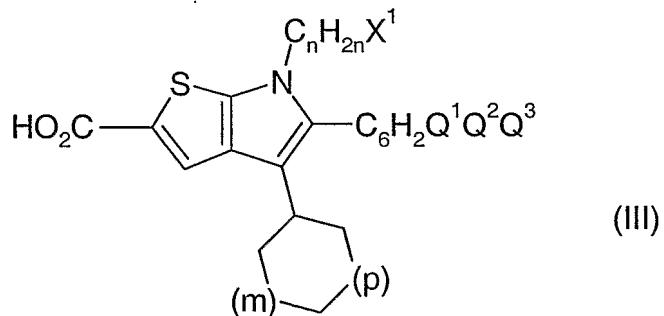
によって表される化合物、またはこれらの医薬適合性の塩である。

【0049】

本発明の一定の特に好ましい化合物は、式(III)：

【0050】

【化15】



(式中、m + p、n、X<sup>1</sup>、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> および Q<sup>3</sup> は、式(I)、(II) または (III) 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(IICI)の化合物において、好適には、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>およびQ<sup>3</sup>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<sup>1</sup>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へ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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>-<sub>10</sub>アリール、C<sub>4</sub>-<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sup>1</sup>は、フェニル基である。10

### 【0052】

式(IIC)、(IICa)および(IICI)の他の適切な化合物において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>およびQ<sup>3</sup>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(IIC)、(IICa)および(IICI)の一定の適切な化合物において、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、各々水素であり、Q<sup>3</sup>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；20

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；

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)-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；30

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；40

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-オキソエチル]-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50

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

10

20

30

40

50

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 3 - [ (ジメチルアミノ)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 1 ピロール - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 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 - オキソエチル ) - 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 - シクロヘキシリ - 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 - オキソエチル ) - 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 - 3 - [ ( イソフチルアミノ ) メチル ] - 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 ;

4 - シクロヘキシル - 6 - ( 2 - { メチル [ ( 1 - メチルヒペリシン - 3 - イル ) メチル ] アミノ } - 2 - オキソエチル ) - 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。

[ 0 0 5 6 ]

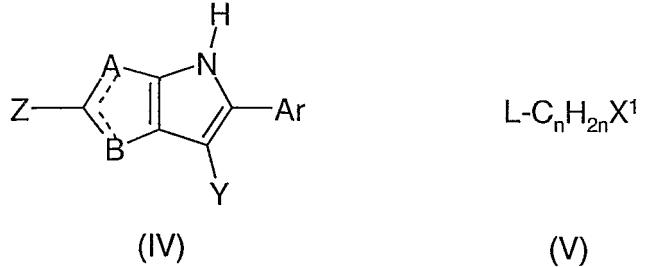
式(Ⅰ)の化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはアンモニウム塩または医薬適合性有機塩基との塩などの医薬適合性の塩の形態で存在することができる。式(Ⅰ)の化合物が、塩基性の基も含有する場合、この化合物は、両性イオン性であり得、または塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸およびこれらに類する酸などの医薬適合性の酸との塩の形態であり得る。

【 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(IV)の化合物および(V)の化合物：

【 0 0 5 8 】

【化 1 6】



(これらの式中、A、B、Z、Ar、X<sup>1</sup>、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、トル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。)

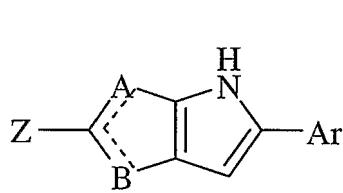
の反応を含む。

【0059】

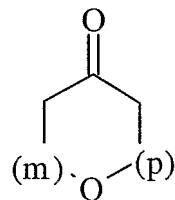
式(IV)の化合物は、式(VI)の対応化合物と式(VII)の化合物：

【0060】

【化17】



(VI)



(VII)

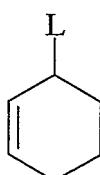
(式中、Qは、CH<sub>2</sub>、NH、OまたはSであり、m+pは、1または2である。)を反応させ、次いで、還元することによって製造することができる。

【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)

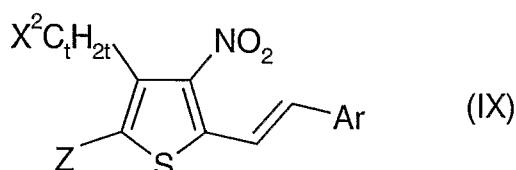
(式中、Lは、上で定義したとおりである。)を反応させることによって製造することができる。

【0063】

AがC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>X<sup>2</sup>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)<sub>3</sub>P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】

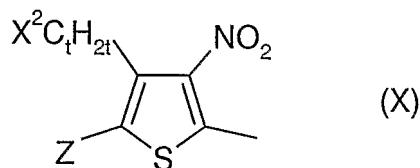
10

20

30

40

【化20】



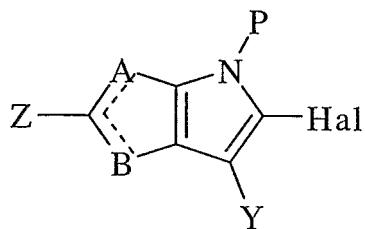
の対応化合物から作ることができる。

【0067】

代替方法では、式(XV)の化合物は、遷移金属媒介カップリング反応で、または関連合成手順を使用して、 $\text{ArB(OH)}_2$  または  $\text{ArSnBu}_3$  と反応させることにより、式(XI)：

【0068】

【化21】



(XI)

(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。)

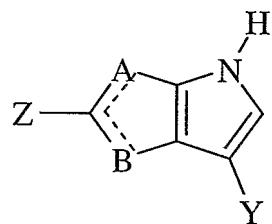
の対応化合物から製造することができる。この遷移金属は、好ましくはパラジウムである。

【0069】

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

【0070】

【化22】



(XII)

の対応化合物から製造することができる。

【0071】

式(XII)の化合物は、式(XIII)：

【0072】

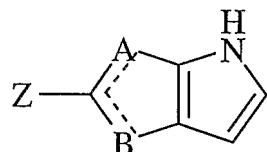
10

20

30

40

【化23】



(XIII)

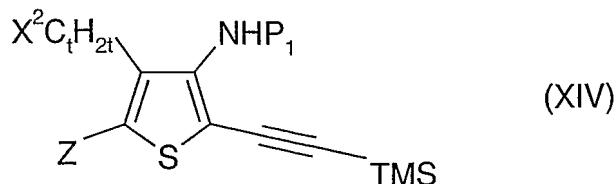
の対応化合物と式(VII)の化合物を反応させ、次いで、還元することによって製造することができる。 10

【0073】

加えて、BがSであり、AがC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>X<sub>2</sub>である式(XIII)の化合物は、式(XIV)：

【0074】

【化24】



20

(式中、P<sub>1</sub>は、Boc、CH<sub>3</sub>COまたはCF<sub>3</sub>CO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<sub>4</sub>NFを反応させることにより製造することができる。

【0075】

式(XIV)の化合物は、Sonogashiraカップリング条件下で式(XV)の化合物および(XVI)の化合物：

【0076】

【化25】

30



(XV)

(XVI)

(式中、P<sub>1</sub>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。

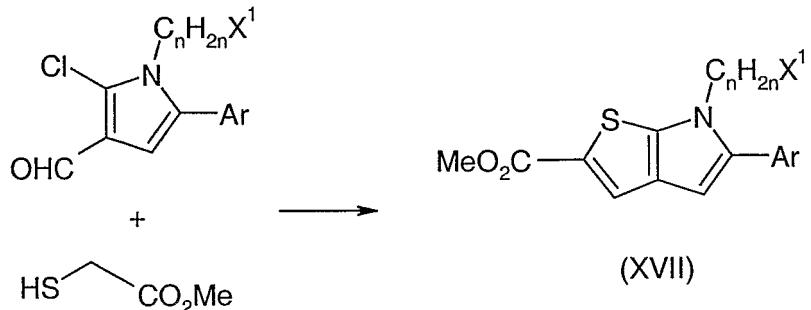
【0077】

40

代替合成では、式(XVII)の化合物は、次の反応図式：

【0078】

【化 2 6】



10

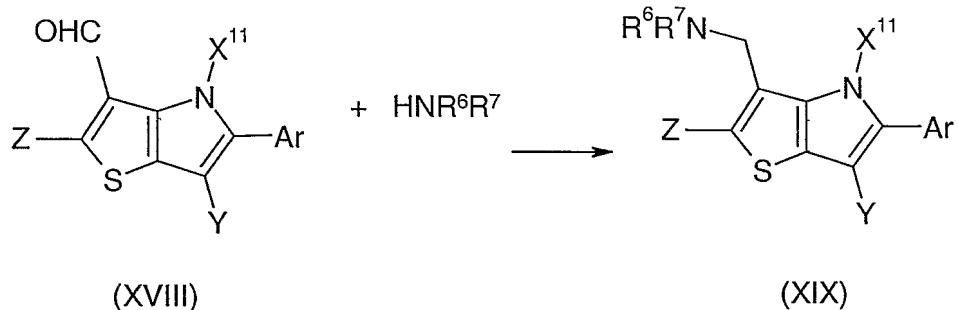
によって製造することができ、続いてこれを本明細書において前で説明したような式(Ⅴ-I)の化合物と反応させ、この後、このカルボン酸エステル誘導体を加水分解してもよい。

【 0 0 7 9 】

代替合成では、式（XIX）の化合物は、次の還元アミノ化反応：

【 0 0 8 0 】

【化 2 7】



20

(式中、Z、Ar、Y、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、式(I)において定義したとおりであり、X<sup>1</sup>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

( 0 0 8 1 )

$R^7$  が水素である式 (XIX) 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。

〔 0 0 8 2 〕

式(XVII)の化合物は、AがC-Hであり、BがSである式(IV)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。

【 0 0 8 3 】

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、CO<sub>2</sub>H基を含有する場合には、式(IV)の化合物は、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>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DCM中のBBr<sub>3</sub>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。

〔 0 0 8 4 〕

式（I）から（III）の化合物は、HCVポリメラーゼの阻害に使用することができ、このため、HCV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。

〔 0 0 8 5 〕

40

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、計量エー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、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。

10

20

30

40

50

#### 【0087】

経口投与用にまたは注射による投与用に取り入れ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、ならびにエリキシリおよび類似の医薬用ビヒクリルが挙げられる。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、アルジネット、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考には、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 . , 1 9 8 5 , 2 6 , 1 7 7 7 が挙げられる。

【 0 0 9 2 】

以下の実施例は、本発明の実例となるものである。

【 0 0 9 3 】

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、H C V R N A 依存性 R N A ポリメラーゼ（N S 5 B ）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  $\mu$  M 未満の I C 5 0 および前記細胞ベースアッセイにおいて 5 0  $\mu$  M 未満の E C 5 0 を有する。

【 0 0 9 4 】

i ) インビトロ H C V N S 5 B 酵素阻害アッセイ

国際公開公報第 9 6 / 3 7 6 1 9 号には、組換え H C V R d R p 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。R N A 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 R N A 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 U T P または N T P 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、H C V R d R p 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。

【 0 0 9 5 】

放射活性 U M P の組み込みは、次のように測定した。2 0 m M トリス / H C l ( p H 7 . 5 ) 、 5 m M M g C l 2 、 1 m M D T T 、 5 0 m M N a C l 、 0 . 0 3 % N - オクチルグルコシド、 1  $\mu$  C i [ <sup>3</sup> H ] - U T P ( 4 0 C i / m m o l 、 N E N ) 、 1 0  $\mu$  M U T P および 1 0  $\mu$  g / m L ポリ（A）または 5  $\mu$  M N T P および 5  $\mu$  g / m L 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 ( 5 0  $\mu$  L ) 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）<sub>1 2</sub> ( 1  $\mu$  g / m L 、 G e n s e t ) 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 N S 5 B 酵素濃度は、 5 n M 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 ) N T P であった。2 2 で 1 時間インキュベートした後、 5 0  $\mu$  L の 2 0 % T C A の添加により反応を停止させ、サンプルを D E 8 1 フィルタにかけた。1 M N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> / N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> ( p H 7 . 0 ) を含有する 5 % T C A 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：

$$\text{残留活性\%} = 1 0 0 / ( 1 + [ I ] / I C _ { 5 0 } ) ^ { s }$$

( 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、 I C <sub>50</sub> 値を決定することができた。

【 0 0 9 6 】

i i ) 細胞ベースの H C V 複製アッセイ

サブゲノム H C V レプリコンを安定して維持している細胞クローンを、 L o h m a n n ら ( 1 9 9 9 ) が説明した I <sub>3 7 7</sub> n e o / N S 3 - 3 ' / w t ( E M B L - ゲンバンク番号 A J 2 4 2 6 5 2 ) と同一の R N A レプリコンで H u h - 7 細胞をトランスフェクトし、次いで、硫酸ネオマイシン ( G 4 1 8 ) で選択することによって得た。 ( D e F r a n c e s c o , R a f f a e l e ; M i g l i a c c i o , G i o v a n n i ; P a o n e s s a , G i a c o m o . H e p a t i t i s C v i r u s r e p l i c o n s a n d r e p l i c o n e n h a n c e d c e l l s . P C T 国際出願国際公開公報第 0 2 5 9 3 2 1 A 2 2 0 0 2 0 8 0 1 により記載されているような ) 抗 N S 3 モノクローナル抗体 1 0 E 5 / 2 4 を使用して 9 6 ウエルマイクロタイプレートで直接行う E L I S A アッセイ ( C e l l - E L I S A ) によって N S 3 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、 9 6 ウエルプレートに、最終量 0

10

20

30

40

50

. 1 mL の D M E M / 10% F C S 中、1 ウエルあたり細胞数  $10^4$  の密度で接種した。ブレーディングから 2 時間後、3 倍濃度の阻害剤を含有する 50  $\mu$ L の D M E M / 10% F C S 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 P B S で 2 回洗浄し、P B S 中 5% 脱脂粉乳 + 0.1% Triton X 100 + 0.02% SDS ( P B S T S ) でブロックし、次いで、M i l k / P B S T S で希釈した 10E5 / 24 モノクローナル抗体とともに一晩、4°でインキュベートした。P B S T S 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 F c 特異的抗マウス IgG ( S i g m a ) ( M i l k / P B S T S 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。再び上のとおり洗浄した後、p - ニトロフェニルリン酸二ナトリウム基質 ( S i g m a ) で反応を顯色化し、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。N S 3 の発現を 50% 低下させる阻害剤濃度 ( I C<sub>50</sub> ) を、H i l l 方程式へのデータの当てはめにより計算した：

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

( 式中、

- A<sub>i</sub> = 指示阻害剤濃度を補足した H B I 10 細胞の吸収値
- A<sub>0</sub> = 阻害剤なしでインキュベートした H B I 10 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 H u h - 7 細胞の吸収値
- n = H i l l 係数 ) 。

#### 【 0 0 9 7 】

i i i ) 一般手順

すべての溶媒は、市場の供給源 ( F l u k a , p u r i s s . ) 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 . S i l l r a , J . O r g . C h e m . 1 9 7 8 , 4 3 , 2 9 2 3 ) 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 ( B i o t a g e c o r p o r a t i o n a n d J o n e s F l a s h m a s t e r ) を用いて行った。

#### 【 0 0 9 8 】

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。

#### 【 0 0 9 9 】

<sup>1</sup> H n m r スペクトルは、( 報告 ) 周波数 3 0 0 M H z と 6 0 0 M H z の間で動作する B r u k e r A M 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 ( p p m ) 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 ; b r , 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 ( M S ) データは、負 ( E S<sup>-</sup> ) または正 ( E S<sup>+</sup> ) のイオン化モードで P e r k i n E l m e r A P I 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 H P L C 分離は、W a t e r s 4 8 6 吸収検出器を装備した W a t e r s D e l t a P r e p 4 0 0 0 分離モジュールを用いて、または U V 1 0 0 0 吸収検出器を装備した T h e r m o q u e s t P 4 0 0 0 を用いて

10

20

20

30

40

50

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：

D M F : ジメチルホルムアミド； D C M : ジクロロメタン； D M S O : ジメチルスルホキシド； T F A : トリフルオロ酢酸； T H F : テトラヒドロフラン； M e O H : メタノール； E t O H : エタノール； A c O E t : 酢酸エチル； M e C N : アセトニトリル； E t<sub>2</sub>O : ジエチルエーテル； D M E : 1, 2 - ジメトキシエタン； D C E : 1, 2 - ジクロロエタン； H C l : 塩化水素； N a O H : 水酸化ナトリウム； N a H C O<sub>3</sub> : 炭酸水素ナトリウム； N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> : 炭酸ナトリウム； K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> : 炭酸カリウム； N a<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>3</sub> : チオ硫酸ナトリウム； i n : 分； h : 時間（複数を含む）； e q . : 当量（複数を含む）； w t : 重量； R T : 室温； T L C : 薄層クロマトグラフィー； R P - H P L C : 逆相高圧液体クロマトグラフィー； D I E A : デイソプロピルエチルアミン； E t<sub>3</sub> N : トリエチルアミン； D M A P : ジメチルアミノピリジン； T M E D A : N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン； D B U : 1, 8 - ディアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン； H A T U : 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； T P A P : 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム； B E M P : 2 - t - プチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチルペルヒドロ - 1, 3, 2 - ディアザホスホリン； N B S : N - プロモスクシンイミド； P O C l<sub>3</sub> : オキサ塩化リン； T o s M I C : (p - トリルスルホニル)メチルイソシアニド； B B r<sup>3</sup> : 三臭化ホウ素； N a H : 水素化ナトリウム； B o c<sub>2</sub> O : 二炭酸ジ-t-ブチル； s - B u L i : s - ブチルリチウム； n - B u<sub>4</sub> N F : フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム； p - T s O H : p - トルエンスルホン酸； M e I : ヨードメタン； C D I : 1, 1 - カルボニルジイミダゾール； L i C l : 塩化リチウム； Z n C l<sub>2</sub> : 塩化亜鉛； C u I : ヨウ化銅(I)； P(t-Bu)<sub>3</sub> : トリ-t-ブチルホスフィン； P d (P P h<sub>3</sub>)<sub>4</sub> : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)； P d (P h C N)<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)； P d C l<sub>2</sub> (P P h<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)； P d C l<sub>2</sub> (d p p f)<sub>2</sub> : 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)； P d<sub>2</sub> (d b a)<sub>3</sub> : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)； N a B H<sub>3</sub> C N : 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 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸メチル

メタノール中の5 - メチル - 4 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸の溶液(0.5M)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A c O E tに溶解し、水を添加した。有機相を分離し、水性層をA c O E tで抽出した。併せた有機相をN a H C O<sub>3</sub>水溶液(飽和溶液)およびブライントで順次洗浄し、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】

<sup>1</sup> H N M R (300 M H z, C D C l<sub>3</sub>, 300 K) 2.84(s, 3 H), 3.91(s, 3 H), 8.20(s, 1 H); M S (E S<sup>+</sup>) m/z 202(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0103】

段階2：4 - 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

M e O H 中の5 - メチル - 4 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸メチルの溶液(0.33M)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

10

20

30

40

50

させ、透明な溶液になつ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】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 3.94 (s, 3H), 7.32 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.13 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>) m/z 290 (M + H)<sup>+</sup>.

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】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 3.86 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.34 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>) m/z 258 (M + H)<sup>+</sup>.

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HC1（1N）、NaHCO<sub>3</sub>水溶液（飽和溶液）およびブライントで順次洗浄し、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】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 338 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【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

0でTFAA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）をトリエチルシリラン（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。

40

## 【0110】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 340 (M + H)<sup>+</sup>.

50

## 【0111】

段階6：6 - 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

T H F / M e O H ( 1 : 1 ) 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 . 0 7 M ) を N a O H 水溶液 ( 2 N 溶液、 1 5 当量) で処理した。この混合物を加熱して 9 0 分間還流させ、この後、濃縮し、 H C l ( 6 N ) 水溶液で酸性化して、 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、この後、乾燥させ、濃縮して、表題化合物 ( 9 3 % ) を固体として得た。

## 【0112】

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

## 【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 - 4 H - 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 - 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 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 . 5 M ) を N a H ( 2 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、プロモ酢酸 t - プチル ( 3 当量) を添加した。この反応混合物を 5 0 °C で 1 時間 2 5 分加熱し、この後、 A c O E t 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、 A c O E t 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<sub>3</sub> 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ョウクロマトグラフィー ( 1 : 8 A c O E t / 石油エーテル ) によって精製して、表題化合物 ( 9 5 % ) を固体として生じさせた。

## 【0114】

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 K ) 1 . 1 - 1 . 2 ( m , 3 H ) , 1 . 3 3 ( s , 9 H ) , 1 . 6 - 1 . 8 ( m , 7 H ) , 2 . 4 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 4 . 3 9 ( s , 2 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 ( m , 2 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 4 0 ( m , 3 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 4 5 4 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【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 - 4 H - チエノ [ 3 , 2 - b ] ピロール - 4 - イル ] 酢酸

D C M / T F A ( 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 - 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 ( 1 0 0 % ) を固体として得た。

## 【0116】

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

## 【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 - 4 H - チエノ [ 3 , 2 - b ] ピロール - 2 - カルボン酸

D M F 中の 6 - シクロヘキシリ - 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 × 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 】

<sup>1</sup> 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 - シクロヘキシリ - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 5 - フェニル - 4 H - チエノ [ 3 , 2 - b ] ピロール - 2 - カルボン酸

6 - シクロヘキシリ - 4 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - オキソエチル ] - 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 - シクロヘキシリ - 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 × 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 】

<sup>1</sup> 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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 4 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - オキソエチル ] - 5 - フエ 50

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、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 . 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、D C M 中の得られた残留物の溶液 ( 0 . 1 M ) を B B r<sub>3</sub> ( 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 × 1 5 0 mm ; 流量 : 2 0 mL / 分 ; 勾配 : A : H<sub>2</sub>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 9 5 % A アイソクラティック、 1 分間で 9 3 % A への直線勾配、 2 分間で 9 0 % への直線勾配、 2 分間で 8 5 % A への直線勾配、 3 分間で 7 5 % A への直線勾配、 2 分間で 5 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 ( 5 7 % ) を固体として生じさせた。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 2 】

<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , ピリジン - d<sub>5</sub> , 3 0 0 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 . 4 2 \* , 1 . 4 5 - 1 . 5 ( m , 1 H ) , 1 . 5 - 1 . 6 ( m , 1 H ) , 1 . 6 - 1 . 7 ( m , 3 H ) , 1 . 8 - 1 . 9 5 ( m , 5 H ) , 2 . 0 - 2 . 1 \* , 2 . 1 5 - 2 . 2 2 \* , 2 . 2 5 - 2 . 3 \* , 2 . 3 5 - 2 . 5 ( m , 3 H ) , 2 . 7 0 ( s , 3 H ) , 2 . 7 - 2 . 8 ( m , 1 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 8 9 \* , 2 . 9 5 - 3 . 0 5 ( m , 1 H ) , 3 . 1 5 - 3 . 2 5 \* , 3 . 2 5 - 3 . 3 0 ( m , 1 H ) , 3 . 3 5 - 3 . 4 5 ( m , 1 H ) , 3 . 6 - 3 . 6 5 ( m , 1 H ) , 5 . 0 2 ( d d , J<sub>1</sub> = 6 5 . 6 H z , J<sub>2</sub> = 1 7 . 2 H z , 2 H ) , 5 . 0 3 - 5 . 0 4 \* , 7 . 4 - 7 . 5 ( m , 1 H ) , 7 . 5 - 7 . 6 ( m , 2 H ) , 7 . 6 - 7 . 7 ( m , 2 H ) , 8 . 2 7 \* , 8 . 3 4 ( s , 1 H ) ; <sup>13</sup> C N M R ( 6 0 0 M H z , ピリジン - d<sub>5</sub> , 3 0 0 K ) 2 回転異性体 2 3 . 1 0 , 2 6 . 2 5 , 2 6 . 7 9 , 3 3 . 4 3 , 3 3 . 6 8 \* , 3 3 . 7 6 , 3 4 . 2 1 , 3 6 . 0 5 , 4 4 . 0 1 , 4 7 . 7 5 , 4 8 . 0 1 \* , 5 0 . 5 6 , 5 1 . 6 2 \* , 5 4 . 4 4 , 5 5 . 3 1 \* , 5 7 . 7 3 , 1 1 7 . 5 0 , 1 1 7 . 6 7 \* , 1 2 1 . 2 1 , 1 2 7 . 0 1 , 1 2 8 . 8 5 , 1 2 9 . 1 0 , 1 3 1 . 0 2 , 1 3 1 . 1 6 \* , 1 3 2 . 3 6 , 1 3 2 . 8 1 , 1 3 8 . 8 1 , 1 4 0 . 6 6 , 1 6 6 . 1 7 , 1 6 7 . 6 7 \* , 1 6 8 . 3 9 ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 5 1 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 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 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 . 1 5 M ) を N a H ( 3 . 5 当量、 鉛物油中の 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、 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、 E t<sub>2</sub>O および水で希釈し、 この後、 層を分離して、 水性相を A c O E t 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 : 1 0 M e O H / D C M ) によって精製して、 表題化合物 ( 2 2 % ) を固体として生じさせた。

## 【 0 1 2 4 】

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

## 【 実施例 6 】

## 【 0 1 2 5 】

トリフルオロ酢酸 3 - [ ( 2 - カルボキシ - 6 - シクロヘキシリ - 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 D M F 中の 6 - シクロヘキシリ - 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 ( 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、 A c O E t 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 M e O H に溶解した。得られた溶液 ( 0 . 06 M ) を N a O H 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、 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 × 150 mm ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : A : H<sub>2</sub>O + 0 . 05 % T F A ; B : M e C N + 0 . 05 % T F A ; 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。

#### 【 0 1 2 6 】

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

#### 【 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 - シクロヘキシリ - 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 D M F 中の 6 - シクロヘキシリ - 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 ( 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、 N a O H 水溶液 ( 1 N ) で塩基性化し、 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。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 M e O H / D C M ) によって精製して、 6 - シクロヘキシリ - 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 M e O H に溶解した。得られた溶液 ( 0 . 06 M ) を N a O H 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、 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、 10 × 100 mm ; 流量 : 5 mL / 分 ; 勾配 : A : H<sub>2</sub>O + 0 . 05 % T F A ; B : M e C N + 0 . 05 % T F A ; 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。

#### 【 0 1 2 8 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 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 H z , 1 H ) , 2 . 8 - 3 . 0 ( m , 2 H ) , 3 . 3 - 3 . 4 ( m , 4 H ) , 4 . 2 ( t , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 4 - 7 . 5 ( m , 2 H ) , 7 . 5 - 7 . 6 ( m , 3 H ) , 8 . 0 ( s , 1 H ) , 9 . 6 ( b s , 1 H ) ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 4 2 3 ( M + H )<sup>+</sup> 。

#### 【 実施例 8 】

#### 【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

6 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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 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、 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 . 13 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、 19 × 150 mm ; 流量 : 18 mL / 分 ; 勾配 : A : H 2 O + 0 . 05 % T F A ; B : M e C N + 0 . 05 % T F A ; 2 分間で 95 % A から 90 % A への直線勾配、 2 分間で 60 % A への直線勾配、 2 分間で 40 % 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 ( 42 % ) を固体として生じさせた。

### 【 0130 】

<sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , 300 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 <sup>+</sup> ) m / z 340 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

### 【 実施例 9 】

### 【 0131 】

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 - シクロヘキシリ - 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 ( 10 当量 ) 、 シクロペンタノン ( 10 当量 ) および 85 % 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 ( 23 % ) を固体として生じさせた。

### 【 0132 】

<sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , C D C l <sub>3</sub> , 300 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 <sup>+</sup> ) m / z 326 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

### 【 0133 】

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 . 015 M ) を N a O H 水溶液 ( 2 N 溶液、 20 当量 ) で処理し、 この混合物を加熱して 45 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 pH 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 、 10 マイクロメートル、 19 × 150 mm ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : A : H 2 O + 0 . 05 % T F A ) 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。

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】

<sup>1</sup> H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 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<sup>+</sup> ) m / z 3 1 2 ( M + H )<sup>+</sup> 。

【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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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、鉛物油中の 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 : 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。

【0 1 3 6】

<sup>1</sup> H N M R (4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> , 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<sup>+</sup> ) m / z 3 8 4 ( M + H )<sup>+</sup> 。

【0 1 3 7】

30

段階 2 : 6 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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 pH 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<sub>2</sub> 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】

<sup>1</sup> H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 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<sup>+</sup> ) m / z 3 7 0 ( M + H )<sup>+</sup> 。

【0 1 3 9】

段階 3 : 6 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 398(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0141】

段階4：トリフルオロ酢酸[2-カルボキシ-6-シクロヘキシリ-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-シクロヘキシリ-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、NaHCO<sub>3</sub>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、19×150mm; 流量: 20mL/分; 勾配:A:H<sub>2</sub>O+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】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 531(M+H)<sup>+</sup>。 30

## 【実施例11】

## 【0143】

3-[(ベンジルアミノ)メチル]-6-シクロヘキシリ-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-シクロヘキシリ-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-シクロヘキシリ-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、19×150mm; 流量: 20mL/分; 勾配:A:H<sub>2</sub>O+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】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 1.2-1.3(m, 3H) 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<sup>+</sup>) m/z 589 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【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 M S C 18、10マイクロメートル、19 × 150 mm; 流量: 20 mL / 分; 勾配: A : H<sub>2</sub>O + 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。  
 10 20

## 【0146】

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 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<sup>+</sup>) m/z 383 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【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 - オキソエチル } - 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晩還流させた。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 / Et<sub>2</sub>O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。  
 30 40

## 【0148】

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>, 300 K) 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。  
 50

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(1:20 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AcOEt/石油エーテル(1:9)と研和し、濾過して、表題化合物(16%)を固体として生じさせた。

## 【0150】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 3.88 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.51 (bs, 1H)。

## 【0151】

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-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-(4-クロロフェニル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.2M)を無水酢酸(2.5当量)、シクロヘキサン(10当量)および85%リン酸(2.1当量)で処理した。この混合物を3.5日間、80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AcOEtで抽出し、併せた有機層をHCl水溶液(1N)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(飽和溶液)およびブライインで順次洗浄し、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 AcOEt/石油エーテル)によって精製することにより、表題化合物(91%)を固体として生じさせた。

10

20

## 【0152】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 1.66 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 5.91 (bs, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H); MS (ES<sup>+</sup>) m/z 372, 374 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0153】

段階4:5-(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

0でTFA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-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.11M)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(99%)を固体として得た。

30

## 【0154】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 1.32 (m, 3H), 1.85 (m, 7H), 2.76 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.09 (bs, 1H); MS (ES<sup>+</sup>) m/z 374, 376 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0155】

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)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸

DMF中の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(0.20M)を0で、NaH(1.5当量、鉱物油中の60%溶液)で処理し、この懸濁液を室温で45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、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(飽和溶液)で反応を停止させ、AcOEtで抽出した。併せた有機相をブライインで洗浄し、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)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチル(100%)を生じさせた。この化合物をTHF/

40

50

M e O H ( 2 : 3 ) に溶解し、得られた溶液 ( 0 . 0 8 M ) を室温で、N a O H 水溶液 ( 2 N 溶液、5 当量) で処理した。この混合物を 85 度で 1 . 5 時間加熱した。冷却後、この反応混合物を濃縮し、H C l 水溶液 ( 1 N ) で酸性化し、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。溶媒を減圧下で蒸発させることにより、表題化合物 ( 9 6 % ) を固体として生じさせた。

## 【 0 1 5 6 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 1 . 1 7 - 1 . 2 1 ( m , 3 H ) , 1 . 6 0 - 1 . 7 4 ( m , 7 H ) , 2 . 4 1 - 2 . 5 0 ( m , 1 H ) , 3 . 1 3 ( s , 3 H ) , 5 . 2 3 ( s , 2 H ) , 7 . 4 5 ( d , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 7 . 5 8 ( d , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 7 . 9 5 ( s , 1 H ) , 1 2 . 8 0 ( b s , 1 H ) ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 4 0 4 , 4 0 6 ( M + H )<sup>+</sup> 。 10

## 【 0 1 5 7 】

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 T H F 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 . 2 7 M ) を、 - 7 8 度 T H F ( 5 0 m L ) 中の n - B u L i ( 3 当量) および T M E D A ( 3 当量) の溶液に一滴ずつ添加した。この反応混合物を - 7 8 度で 1 . 5 時間攪拌し、この後、得られた溶液を D M F ( 1 0 当量) で処理した。この混合物を - 7 8 度で 2 時間攪拌し、この後、N H<sub>4</sub> C l 水溶液 ( 飽和溶液) で反応を停止させ、A c O E t で迅速に希釈し、H C l 水溶液 ( 1 N ) に注入した。水性層を分離し、A c O E t 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 D M F に溶解した。得られた溶液 ( 0 . 2 2 M ) を K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 1 . 5 当量) および M e I ( 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、A c O E t 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 A c O E t / 石油エーテルおよび A c O E t ) によって精製して、表題化合物 ( 7 2 % ) を固体として生じさせた。 20

## 【 0 1 5 8 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , アセトン - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 1 . 2 6 - 1 . 3 2 ( m , 3 H ) , 1 . 6 7 - 1 . 8 0 ( m , 7 H ) , 2 . 5 5 ( m , 1 H ) , 2 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 0 7 ( s , 3 H ) , 5 . 5 2 ( s , 2 H ) , 7 . 5 1 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 5 8 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 1 0 . 7 6 ( s , 1 H ) ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 4 6 8 , 4 7 0 ( M + H )<sup>+</sup> 。 30

## 【 0 1 5 9 】

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 / H C l 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 . 1 1 M ) にマイクロ波を照射しながら 1 0 分間、1 3 0 度で加熱した。A c O E t で希釈後、得られた溶液を固体 N a H C O<sub>3</sub> で塩基性化し、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、減圧下で濃縮した。この粗製物質を E t<sub>2</sub> O / 石油エーテル ( 1 : 9 ) と研和して、表題化合物 ( 7 0 % ) を固体として生じさせた。 40

## 【 0 1 6 0 】

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

## 【 0 1 6 1 】

段階 8 : 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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 . 1 5 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 ( 8 9 % ) を黄色の固体として生じさせた。

#### 【 0 1 6 2 】

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

#### 【 0 1 6 3 】

段階 9 : [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 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

0 で D M F 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 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 . 2 3 M ) を N a H ( 2 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、プロモ酢酸 t - プチル ( 4 当量 ) を添加した。この反応混合物を 5 0 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 : 1 9 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 - プトキシ - 2 - オキソエチル ) - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 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 ( 1 6 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 : 9 9 から 1 : 1 9 M e O H / D C M ) によって精製して、表題化合物 ( 5 5 % ) を生じさせた。

#### 【 0 1 6 4 】

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

#### 【 0 1 6 5 】

段階 1 0 : 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリ - 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 . 1 3 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 )

10

20

30

40

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 Et<sub>3</sub>N/AcOEt)によって精製して、表題化合物(6.2%)を固体として生じさせた。

## 【0166】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 3回転異性体 2:1.5  
<sup>\*</sup>: 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<sup>\*\*</sup>, 2.79<sup>\*</sup>, 2.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.85<sup>\*\*</sup>, 4.95, 5.10<sup>\*</sup> (m, 2H), 7.29 - 7.32 (m, 2H), 7.57 - 7.59 (m, 2H), 10.53 (s, 1H); MS(ES<sup>+</sup>) m/z 584, 586 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0167】

段階1 1:5-(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(0.08M)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。ZnCl<sub>2</sub>(1.2当量)およびNaBH<sub>3</sub>CN(2.5当量)を添加した後、HC1メタノール溶液(1.25M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。HC1水溶液(6N)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NaHCO<sub>3</sub>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(0.05M)をKOH水溶液(1N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、19×150mm; 流量: 20mL/分; 勾配: A: H<sub>2</sub>O + 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分間に50%Aへの直線勾配、1分間に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分間に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分間に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。

## 【0168】

<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K)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<sup>\*</sup>, 2.80 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.28 - 3.50 (m, 3H), 3.55 - 3.60, 3.60 - 3.67<sup>\*</sup> (m, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 4.83 - 4.98 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.51 (bs, 2H), 9.80, 9.88<sup>\*</sup>, 10.16<sup>\*\*</sup> (s, 1H); MS(ES<sup>+</sup>) m/z 627, 629 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【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-カルボン酸エチル

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チル

チルの攪拌溶液(2.7M)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】

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

## 【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  
酢酸/無水酢酸(8:1)の混合物中の前記化合物の溶液(0.3M)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NaHCO<sub>3</sub>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】

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

## 【0173】

段階3:4-[(-ブキシカルボニル)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(0.2M)をBoc<sub>2</sub>O(1.2当量)、Et<sub>3</sub>N(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(1N)、NaHCO<sub>3</sub>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(0.2M)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(1N)、NaHCO<sub>3</sub>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-(-ブキシカルボニル)アミノ位置異性体と5-(-ブキシカルボニル)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。

## 【0174】

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

## 【0175】

段階4:5-ブロモ-4-[(-ブキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチル  
DCM中の4-[(-ブキシカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸エチルの溶液(0.2M)を0℃に冷却し、NB<sub>3</sub>(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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(飽和溶液)で反応停止させ、

10

30

40

50

A c O E t で抽出した。有機相を N a<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>3</sub> 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 A c O E t / 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】

<sup>1</sup>H N M R (300 MHz, D M S O - d<sub>6</sub>, 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); M S (E S<sup>+</sup>) m/z 350, 352 (M + H)<sup>+</sup>; 4 - ブロモ - 5 - [ (t - プトキシカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチル（47%）を伴う。<sup>1</sup>H N M R (400 MHz, D M S O - d<sub>6</sub>, 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); M S (E S<sup>+</sup>) m/z 350, 352 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0177】

段階5：4 - [ (t - プトキシカルボニル) 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

T H F 中の 5 - ブロモ - 4 - [ (t - プトキシカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチルの溶液（0.1M）をトリメチルシリルアセチレン（1.3当量）、E t<sub>3</sub> N（1.5当量）、C u I（0.04当量）およびP d C l<sub>2</sub> (P P h<sub>3</sub>)<sub>2</sub>（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、A c O E t 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 A c O E t / 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】

<sup>1</sup>H N M R (300 MHz, D M S O - d<sub>6</sub>, 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); M S (E S<sup>+</sup>) m/z 368 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0179】

段階6：4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸エチル  
T H F 中の 4 - [ (t - プトキシカルボニル) 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（0.3M）をn - B u<sub>4</sub> N F（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 A c O E t / 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】

<sup>1</sup>H N M R (300 MHz, D M S O - d<sub>6</sub>, 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); M S (E S<sup>+</sup>) m/z 196 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0181】

段階7：6 - 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

E t O H 中の 4 H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 2 - カルボン酸エチルの溶液（0.25M）をシクロヘキサン（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、H C l 水溶液（6N）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】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 248 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0183】

段階8：6-シクロヘキシル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸MeOH/AcOEt(2:1)中の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-カルボン酸の溶液(0.1M)を、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(10重量%)で処理した。得られた懸濁液を18時間、45psiの水素のもとで攪拌し、この後、窒素でバージし、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】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 250 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0185】

段階9：4-(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  
DCM中の6-シクロヘキシル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸の溶液(0.2M)をBoc<sub>2</sub>O(1.1当量)、Et<sub>3</sub>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(1N)、NaHCO<sub>3</sub>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(0.2M)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。  
20  
30

## 【0186】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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-プロモ-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  
DCM中の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<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>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<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>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】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 443, 445 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【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-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-2-カルボン酸メチル  
50

E t O H / トルエン (1 : 1) 中の 5 - プロモ - 4 - ( t - プトキシカルボニル ) - 6 - シクロヘキシリ - 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 4 - クロロフェニルボロン酸 (1 . 3 当量) および L i C l (2 当量) で処理した。N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 水溶液 (2 N、2 . 5 当量) を添加し、この溶液を脱気し、この後、P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> (0 . 1 当量) を添加した。この混合物を 18 時間、80 °C に加熱し、この後、冷却し、A c O E t で希釈した。有機相を、水、H C l 水溶液 (1 N) 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 A c O E t / 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】

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

## 【0191】

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

D C M / T F A (1 : 1) 中の 4 - ( t - プトキシカルボニル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリ - 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 . 5 M) 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M e O H に溶解した。得られた溶液 (0 . 1 N) をN a O H 水溶液 (1 N 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、H C l 水溶液 (1 N) でp H 1 に酸性化し、この水溶液をM e C N で希釈し、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 × 1 5 0 m m ; 流量: 1 5 m L / 分; 勾配: A : H<sub>2</sub> 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 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。

## 【0192】

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

## 【実施例 15】

## 【0193】

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 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

D C M / T F A (1 : 1) 中の 4 - ( t - プトキシカルボニル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリ - 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 . 5 M) 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D M F に溶解した。得られた溶液 (0 . 1 N) を0 °C に冷却し、N a H (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 - デミチルアセトアミド (3 当量) で処理し、1 時間、50 °C に加熱した。冷却後、これをA c O E t で希釈し、この後、H C l 水溶液 (1 N) 、N a H C O<sub>3</sub> 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D C M に溶解した。得られた溶液 (0 . 1 M) にB B r<sub>3</sub> (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B B r<sub>3</sub> (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 × 1 5 0 m m ; 流量: 2 0 m L / 分; 勾配: A : H<sub>2</sub> 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 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。

$\text{O}_2 + 0.05\% \text{TFA}$ ; 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】

$^1\text{H NMR}$  (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,  $J = 8.06\text{ Hz}$ , 2 H), 7.56 (d,  $J = 8.06\text{ Hz}$ , 2 H), 7.77 (s, 1 H); MS (ES $^+$ ) m/z 445, 447 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 【実施例16】

10

#### 【0195】

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリル - 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 - カルボン酸メチル  
段階 1 : 4 - (2 - t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - シクロヘキシリル - 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 - シクロヘキシリル - 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 - プチル(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(1N)、NaHCO<sub>3</sub>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。

20

#### 【0196】

20

$^1\text{H NMR}$  (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,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H), 7.62 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H), 8.02 (s, 1 H); MS (ES $^+$ ) m/z 489, 491 ( $M + H$ ) $^+$ .

30

#### 【0197】

段階2 : [5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリル - 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 - オキソエチル) - 6 - シクロヘキシリル - 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】

40

$^1\text{H NMR}$  (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,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H), 7.80 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 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 - シクロヘキシリル - 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 - シクロヘキシリル - 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)

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)、NaHCO<sub>3</sub>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: H<sub>2</sub>O+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】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 501, 503 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【実施例17】

## 【0201】

5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシリ-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-シクロヘキシリ-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BBr<sub>3</sub>(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BBr<sub>3</sub>(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: H<sub>2</sub>O+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。

## 【0202】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 487, 489 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【実施例18】

## 【0203】

5-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシリ-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-シクロヘキシリ-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)、NaHCO<sub>3</sub>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: H<sub>2</sub>O+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。

## 【0204】

10

20

40

50

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 500, 502 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 19】

## 【0205】

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリル - 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

室温で THF 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - シクロヘキシリル - 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、この後、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 × 100 mm; 流量: 2.0 mL / 分; 勾配: A : H<sub>2</sub>O + 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 (17%) を固体として生じさせた。

## 【0206】

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 578, 580 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 20】

## 【0207】

6 - シクロヘキシリル - 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

段階 1: 5 - プロモ - 6 - シクロヘキシリル - 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 - シクロヘキシリル - 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' - ディ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) で処理した。この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、この後、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (飽和溶液) およびブライントで洗浄し、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】

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 385, 387 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0209】

10

20

30

40

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

D M F 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 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、 プロモ酢酸メチル ( 3 当量 ) を添加した。この反応混合物を 50 °C で 1 時間加熱し、 冷却した後、 これを A c O E t で希釈し、 H C l 水溶液 ( 1 M ) を添加した。水性相を分離し、 A c O E t で抽出した。併せた有機相を H C l 水溶液 ( 0 . 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 D M E 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 N a 2 C O 3 水溶液 ( 1 M 溶液、 2 当量 ) で処理し、 この混合物を脱気し、 P d C l 2 ( d p p f ) 2 ( 0 . 0 5 当量 ) を添加した。この反応物をアルゴン雰囲気下で 5 時間、 80 °C に加熱した。冷却後、 反応物を H C l 水溶液 ( 1 N ) で処理し、 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 A c O E t / 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 M e O H に溶解した。得られた溶液 ( 0 . 1 M ) を N a O H 水溶液 ( 2 N 溶液、 6 当量 ) で処理した。この反応混合物を加熱して 2 時間還流させた。冷却後、 この反応物を濃縮し、 H C l 水溶液 ( 6 N ) で pH 1 に酸性化した。この酸性層を A c O E t で抽出し、 併せた有機相を H C l ( 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 D C M に溶解した。得られた溶液 ( 0 . 1 M ) を D I E A ( 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 H A T U ( 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 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。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 H C l 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 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 × 150 mm ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : A : H 2 O + 0 . 0 5 % T F A ; B : M e C N + 0 . 1 % T F A ; 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 T F A 塩として生じさせた。

### 【 0 2 1 0 】

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , ピリジン - d <sub>5</sub> , 3 0 0 K ) 回転異性体の混合物 , 1 . 0 5 - 1 . 1 5 ( m , 7 H ) , 1 . 1 5 - 1 . 2 5 ( m , 3 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 7 5 ( m , 3 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 9 5 , 2 . 0 0 - 2 . 1 5 \* ( m , 5 H ) , 2 . 8 0 ( m , 4 H ) , 2 . 9 0 - 3 . 1 0 ( m , 4 H ) , 3 . 1 0 - 3 . 3 0 ( m , 2 H ) , 5 . 0 9 , 5 . 1 0 - 5 . 4 0 \* ( s および m , 2 H ) , 6 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 7 9 ( s , 1 H ) , 7 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 2 5 ( s , 1 H ) ; M S ( E S + ) m / z 5 0 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

### 【 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

D M F 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 K <sub>2</sub> C O 3 ( 2 当量 ) および M e I ( 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。 A c O E t 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

10

20

30

40

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-シクロヘキシリ-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。POCl<sub>3</sub>(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Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(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。真空中で濃縮した後、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: H<sub>2</sub>O + 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

## 【0212】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 331(M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例22】

## 【0213】

6-ベンジル-4-シクロヘキシリ-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、濾液を真空中で濃縮して、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】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) 3.58(dd, J<sub>1</sub>=18.1Hz, J<sub>2</sub>=5.5Hz 1H), 3.80(dd, J<sub>1</sub>=18.1Hz, J<sub>2</sub>=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=8.1Hz, 2H); MS(ES<sup>+</sup>) m/z 218(M+H)<sup>+</sup>.

## 【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/Et<sub>2</sub>O(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ーリングした。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】

50

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 (ES<sup>+</sup>) m/z 234, 236 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【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 (7 M) 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】

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 (ES<sup>+</sup>) m/z 326, 328 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【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 (0.24 M) をジイソブチルアルミニウムヒドリド (DCM 中の 1 M 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。ロシェル溶液 (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ൻ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】

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 (ES<sup>+</sup>) m/z 298, 300 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【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 (0.1 M) を酸化 N - メチルモルホリン (1.5 当量) および TPAAP (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】

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 (ES<sup>+</sup>) m/z 296, 298 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【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 (1.1 M) 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 (2 M) 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

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】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) 3.87(s, 3H), 5.21(s, 2H), 6.58(s, 1H), 7.13(d, J=6.6Hz, 2H), 7.2-7.4(m, 8H), 7.83(s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>) m/z 348 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【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-6H-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-6H-チエノ[2,3-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(1N)、NaHCO<sub>3</sub>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】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) 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<sup>+</sup>) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0227】

段階8: 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

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-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-2-カルボン酸メチルの溶液(0.7M)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-6H-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(0.04M)をKOH水溶液(1N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 C 18、10マイクロメートル、10×150mm; 流量: 20mL/分; 勾配: A: H<sub>2</sub>O + 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】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 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<sup>+</sup>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【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 - プトキシカルボニル ) 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、セプタムキャップをしたバイアルに P d ( PhCN )<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub> ( 0 . 0 3 当量 ) および C u I ( 0 . 0 2 当量 ) を添加し、この後、これをアルゴンバージして、4 - ブロモ - 5 - [ ( t - プトキシカルボニル ) アミノ ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチル ( 実施例 14 、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 ) 、 D I E A ( 1 . 2 当量 ) 、 P ( t - Bu )<sub>3</sub> ( 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、 A c O E t 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 A c O E t / 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。

### 【 0 2 3 0 】

<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 1 . 2 8 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) , 1 . 5 2 ( s , 9 H ) , 4 . 2 5 ( q , J = 7 . 1 H z , 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 ) ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 3 7 2 ( M + H )<sup>+</sup> 。

### 【 0 2 3 1 】

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 T H F 中の 5 - [ ( t - プトキシカルボニル ) 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バージし、 P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ( 0 . 0 1 当量 ) および P ( t - Bu )<sub>3</sub> ( 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、 8 0 に加熱した。冷却後、反応物を H C l 水溶液 ( 1 N ) で酸性化し、 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。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 A c O E t / 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。

### 【 0 2 3 2 】

<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 1 . 3 2 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) , 1 . 3 7 ( s , 9 H ) , 4 . 3 1 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 6 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 5 0 ( m , 5 H ) , 8 . 0 4 ( s , 1 H ) ; M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 3 7 2 ( M + H )<sup>+</sup> 。

### 【 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、 8 0 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 A c O E t で抽出し、併せた有機相を H C l 水溶液 ( 1 N ) 、 N a H C O<sub>3</sub> 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 T F A 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 A c O E t / 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。

### 【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z 354 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0235】

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

THF / MeOH (1:1) 中の4-シクロヘキシリル-5-フェニル-6H-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 × 150 mm; 流量: 20 mL/分; 勾配: A: H<sub>2</sub>O + 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。  
10

## 【0236】

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup>) 77 m/z 326 (M + H)<sup>+</sup>.  
20

## 【実施例24】

## 【0237】

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

DMF中の4-シクロヘキシリル-5-フェニル-6H-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)、NaHCO<sub>3</sub>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 × 150 mm; 流量: 20 mL/分; 勾配: A: H<sub>2</sub>O + 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。  
30

## 【0238】

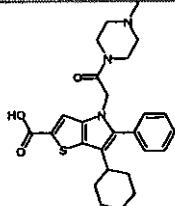
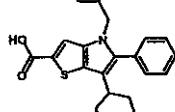
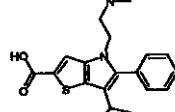
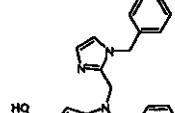
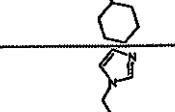
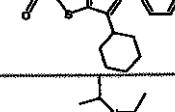
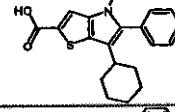
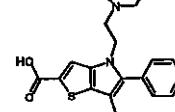
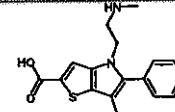
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 1.17 - 1.32 (m, 4 H), 1.63 - 1.75 (m, 6 H), 2.41 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 3 H), 7.84 (s, 1 H); MS (ES<sup>+</sup>) m/z 411 (M + H)<sup>+</sup>.  
40

## 【0239】

【表1】

表1. 追加実施例(N-置換チノ[3, 2-b]ヒドロ-4)

番号	構造	分子イオン[M+H] <sup>+</sup>
101		384

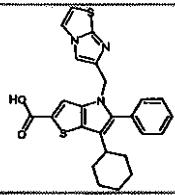
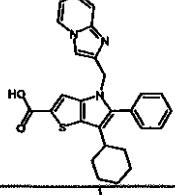
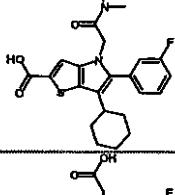
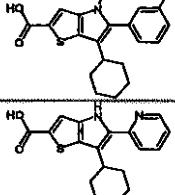
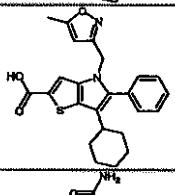
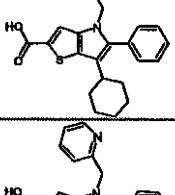
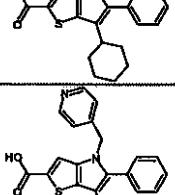
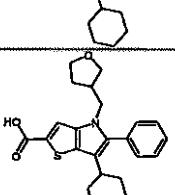
102		466
103		437
104		397
105		496
106		420
107		453
108		473
109		383
110		344

10

20

30

40

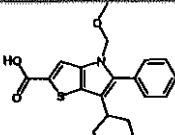
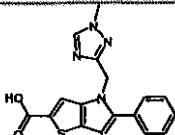
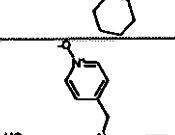
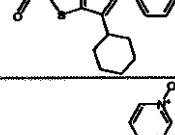
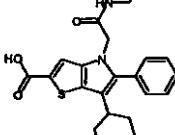
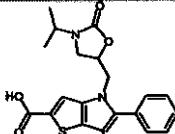
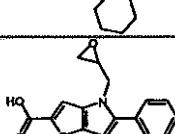
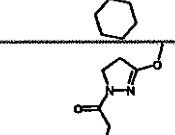
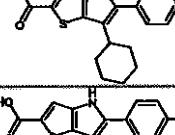
111		462
112		457
113		429
114		402
115		327
116		421
117		383
118		417
119		417
120		410

10

20

30

40

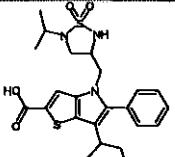
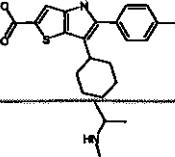
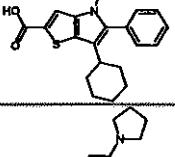
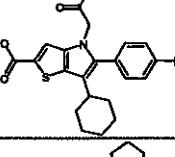
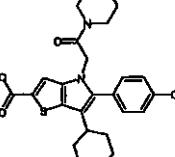
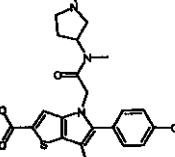
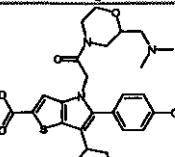
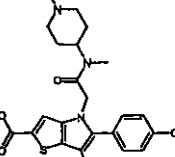
121		370
122		421
123		433
124		490
125		467
126		382
127		466
128		344
129		429

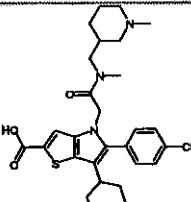
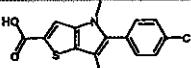
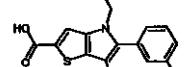
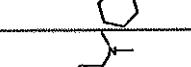
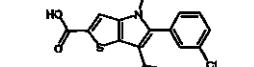
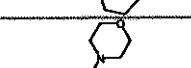
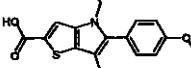
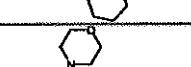
10

20

30

40

130		502	
131		356	
132		441	10
133		539, 541	
134		556, 558	20
135		543, 545	30
136		546, 548	
137		529, 531	40

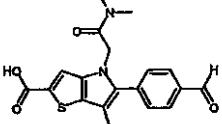
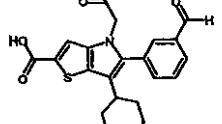
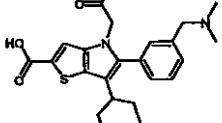
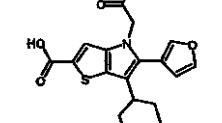
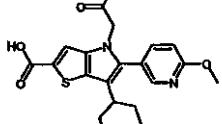
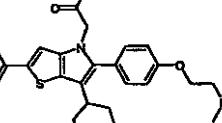
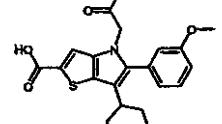
138		544, 546
139		374, 376
140		488, 490
141		445, 447
142		483
143		559
144		467
145		481
146		518, 520

10

20

30

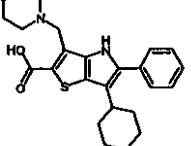
40

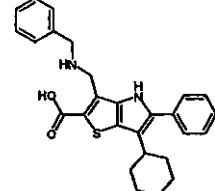
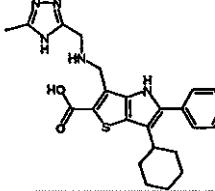
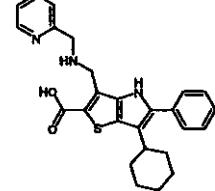
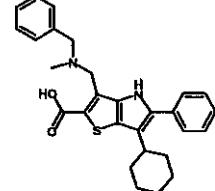
147		439
148		439
149		469
150		401
151		442
152		498
153		441

【 0 2 4 0 】

【表2】

表2. 追加実施例(C-3置換)I/[3, 2-b]ビン-4-

番号	構造	分子イオン $[M+H]^+$
201		425

202		445
203		450
204		446
205		459

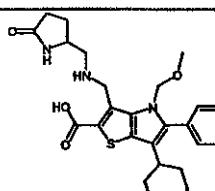
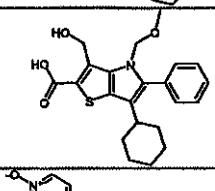
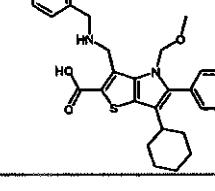
10

20

【0 2 4 1】

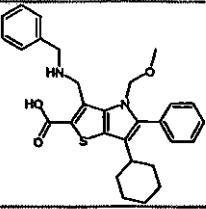
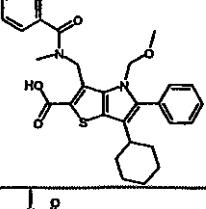
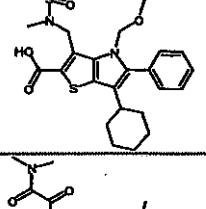
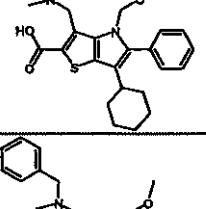
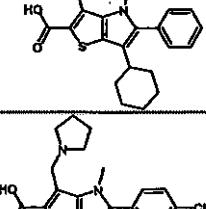
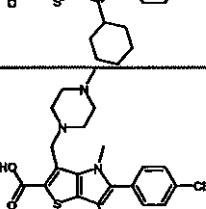
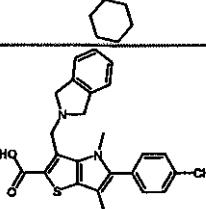
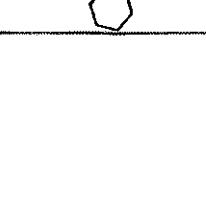
【表3】

表3. 追加実施例(C-3, N-二置換)/[3, 2-b]ヒドロ-4

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

30

40

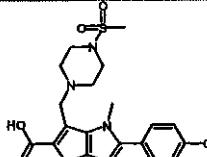
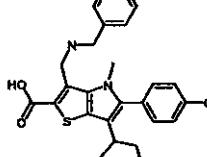
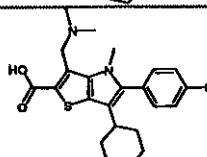
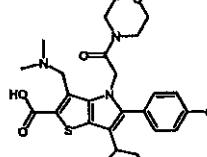
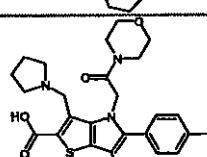
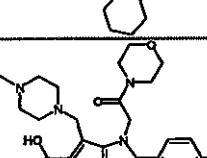
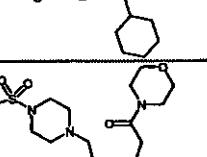
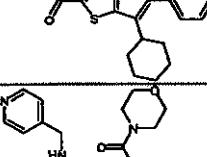
304		489
305		517
306		520
307		512
308		503
309		457, 459
310		486, 488
311		505, 507

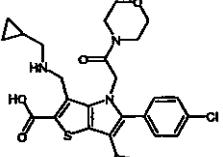
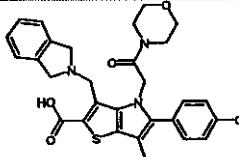
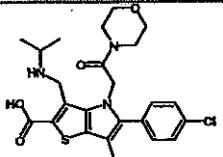
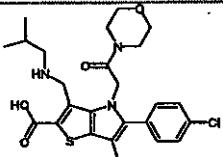
10

20

30

40

312		550, 552	
313		494, 496	10
314		431, 433	
315		544, 546	20
316		570, 572	
317		599, 601	30
318		663, 665	
319		607, 607	40

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

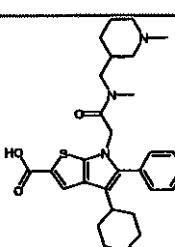
10

20

【0 2 4 2】

【表4】

表4. 追加実施例(N-置換1/[2, 3-b]ヒドロ-1)

番号	構造	分子イオン[M+H] <sup>+</sup>
401		509

30

## 【国際調査報告】

60651260059



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	al Application No
PCT/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 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

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

Data 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.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: 31 651 600 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
---	--------------------

Fazzi, R

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern'l Application 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-c!pyrazoles" 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		

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)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>C 0 7 D 519/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/429 (2006.01)</b>	C 0 7 D 519/00 3 0 1	
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/429	
<b>A 6 1 K 31/4196 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	
<b>A 6 1 K 31/4155 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4196	
<b>A 6 1 K 31/433 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4155	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/433	
<b>A 6 1 K 38/21 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	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,M,A,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  
イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ローマ、ビア・ポンティーナ・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  
イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ローマ、ビア・ポンティーナ・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  
イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ローマ、ビア・ポンティーナ・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  
イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ローマ、ビア・ポンティーナ・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  
イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ローマ、ビア・ポンティーナ・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  
イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ローマ、ビア・ポンティーナ・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

(74)

JP 2007-505091 A 2007.3.8

ZB33 ZC75