

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4926403号
(P4926403)

(45) 発行日 平成24年5月9日 (2012.5.9)

(24) 登録日 平成24年2月17日 (2012.2.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 333/40 (2006.01)

C O 7 D 333/40

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12 C S P

A 6 1 K 31/4535 (2006.01)

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/382 (2006.01)

A 6 1 K 31/382

請求項の数 68 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-557712 (P2004-557712)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月9日 (2003.12.9)
 (65) 公表番号 特表2006-510636 (P2006-510636A)
 (43) 公表日 平成18年3月30日 (2006.3.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2003/001912
 (87) 国際公開番号 W02004/052885
 (87) 国際公開日 平成16年6月24日 (2004.6.24)
 審査請求日 平成18年10月10日 (2006.10.10)
 (31) 優先権主張番号 60/431,964
 (32) 優先日 平成14年12月10日 (2002.12.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505012911
 ヴァイロケム ファーマ インコーポレイ
 テッド
 カナダ国 エイチ7ブイ 4エイ7, ケベ
 ック, ラヴァル, アーモンドーフラッピア
 ブールバード 275
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二

最終頁に続く

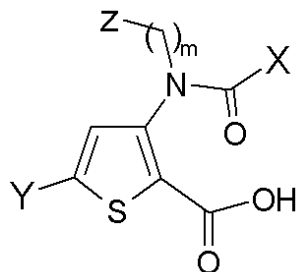
(54) 【発明の名称】 フラビウイルス感染の処置もしくは予防のための化合物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



[式中、

Zは、オキソ、ハロゲン、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-12} アラルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{1-6} アルキルオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノもしくはシアノから独立して選ばれる、一つまたはそれ以上の置換基により置換されているシクロヘキシルであり；

それぞれの場合におけるRf、RgおよびRhは、独立して、Hもしくは C_{1-6} アルキルであり；

Yは、未置換フェニルであるか、またはハロゲン、ニトロ、 SO_2Rf 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、シアノ、およびアジドから独立して選ばれる、一つまたはそれ以上の置換基により置換されているフェニルであり；

Xは、未置換であるか、または C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシから独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されているシクロヘキシルであり；

mは0である]

の化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

10

Zが、ハロゲン、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-12} アラルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{1-6} アルキルオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ またはシアノから独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されているシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Zがヒドロキシシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Zが4-ヒドロキシシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

20

Xが C_{1-6} アルキルにより置換されているシクロヘキシルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

Xが C_{1-3} アルキルにより置換されているシクロヘキシルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Xが4-メチルシクロヘキシルもしくは2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

Xが4-メチルシクロヘキシルである、請求項7に記載の化合物。

30

【請求項9】

Yが、未置換フェニルであるか、またはハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシおよびシアノから独立して選ばれる、一つまたはそれ以上の置換基により置換されているフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

Yが、一つまたはそれ以上のハロゲンにより置換されているフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

Yが、一つまたはそれ以上の C_{1-6} アルキルオキシにより置換されているフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項12】

Yが、一つまたはそれ以上のメチルオキシにより置換されているフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

Yが、一つまたはそれ以上の C_{1-6} アルキルにより置換されているフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

Yが、一つまたはそれ以上のメチルにより置換されているフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

50

Yがフェニルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

Zが、オキソーシクロヘキシル、ヒドロキシシクロヘキシル、ヒドロキシミノシクロヘキシル、メトキシミノシクロヘキシル、メトキシシクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシル、またはヒドロキシメチルシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

Yが、フェニル、Fにより置換されているフェニル、Clにより置換されているフェニル、メトキシにより置換されているフェニル、シアノにより置換されているフェニル、Fにより二置換されているフェニル、またはアセチルにより二置換されているフェニルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項18】

Xが、メチルシクロヘキシル、またはフルオロメチルシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

Yが、フェニル、Fにより置換されているフェニル、Clにより置換されているフェニル、メトキシにより置換されているフェニル、シアノにより置換されているフェニル、Fにより二置換されているフェニル、またはアセチルにより二置換されているフェニルである、請求項16に記載の化合物。

20

【請求項20】

Xが、メチルシクロヘキシル、またはフルオロメチルシクロヘキシルである、請求項16に記載の化合物。

【請求項21】

Xが、メチルシクロヘキシル、またはフルオロメチルシクロヘキシルである、請求項19に記載の化合物。

【請求項22】

Zが、ヒドロキシシクロヘキシル、ヒドロキシミノシクロヘキシル、メトキシミノシクロヘキシル、メトキシシクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシル、またはヒドロキシメチルシクロヘキシルである、請求項21に記載の化合物。

30

【請求項23】

Yが、フェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-シアノフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、または4-アセチルフェニルである、請求項17に記載の化合物。

【請求項24】

Xが、4-メチルシクロヘキシル、または1-フルオロ-4-メチルシクロヘキシルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項25】

該化合物が、

3-[(4-メチルシクロヘキサニルカルボニル)-(4-オキソーシクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

40

3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサニルカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

3-[(4-ヒドロキシミノシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサニルカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

3-[(4-メトキシミノシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサニルカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

3-[(4-メトキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサニルカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

5-(4-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサニルカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

50

5-(3-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(4-メトキシフェニル)-チオフエン-2-カルボン酸；

5-(4-シアノフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

3-[(4-カルボキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

5-(4-アセチルフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

3-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；および

それらの薬学的に許容される塩

から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

【請求項26】

該化合物が、3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソシクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

該化合物が、3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項28】

該化合物が、3-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項27に記載の化合物。

【請求項29】

該化合物が、3-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項27に記載の化合物。

【請求項30】

該化合物が、3-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(trans-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項27に記載の化合物。

【請求項31】

該化合物が、3-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(trans-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項27に記載の化合物。

【請求項32】

該化合物が、3-[(4-ヒドロキシイミノシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項33】

該化合物が、3-[(4-メトキシイミノシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキ

10

20

30

40

50

サンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項34】

該化合物が、3ー[(4ーメトキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項35】

該化合物が、5ー(4ーフルオローフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

10

【請求項36】

該化合物が、5ー(3ーフルオローフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項37】

該化合物が、5ー(4ークロロフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項38】

該化合物が、3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ー(4ーメトキシフェニル)ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

20

【請求項39】

該化合物が、5ー(4ーシアノフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項40】

該化合物が、3ー[(4ーカルボキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

30

【請求項41】

該化合物が、5ー(3,4ージフルオローフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項42】

該化合物が、5ー(4ーアセチルフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項43】

該化合物が、3ー[(4ーヒドロキシー4ーメチルーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

40

【請求項44】

該化合物が、3ー[(3ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の化合物。

【請求項45】

該化合物が、アミノに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつアミノに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該アミノに対してtrans位である、請求項25に記載の化合物。

50

【請求項 4 6】

該化合物が、アミノに結合している、3 位置換シクロヘキシル基または 4 位置換シクロヘキシル基を有する、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

該化合物が、アミノに結合している 4-ヒドロキシーシクロヘキシル基を有する、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

該化合物が、アミノに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつアミノに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該アミノに対して *c i s* 位である、請求項 2 5 に記載の化合物。

10

【請求項 4 9】

該化合物が、アミノに結合している、3 位置換シクロヘキシル基または 4 位置換シクロヘキシル基を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

該化合物が、アミノに結合している 4-ヒドロキシーシクロヘキシル基を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

該化合物が、カルボニルに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつカルボニルに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該カルボニルに対して *t r a n s* 位である、請求項 4 5 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

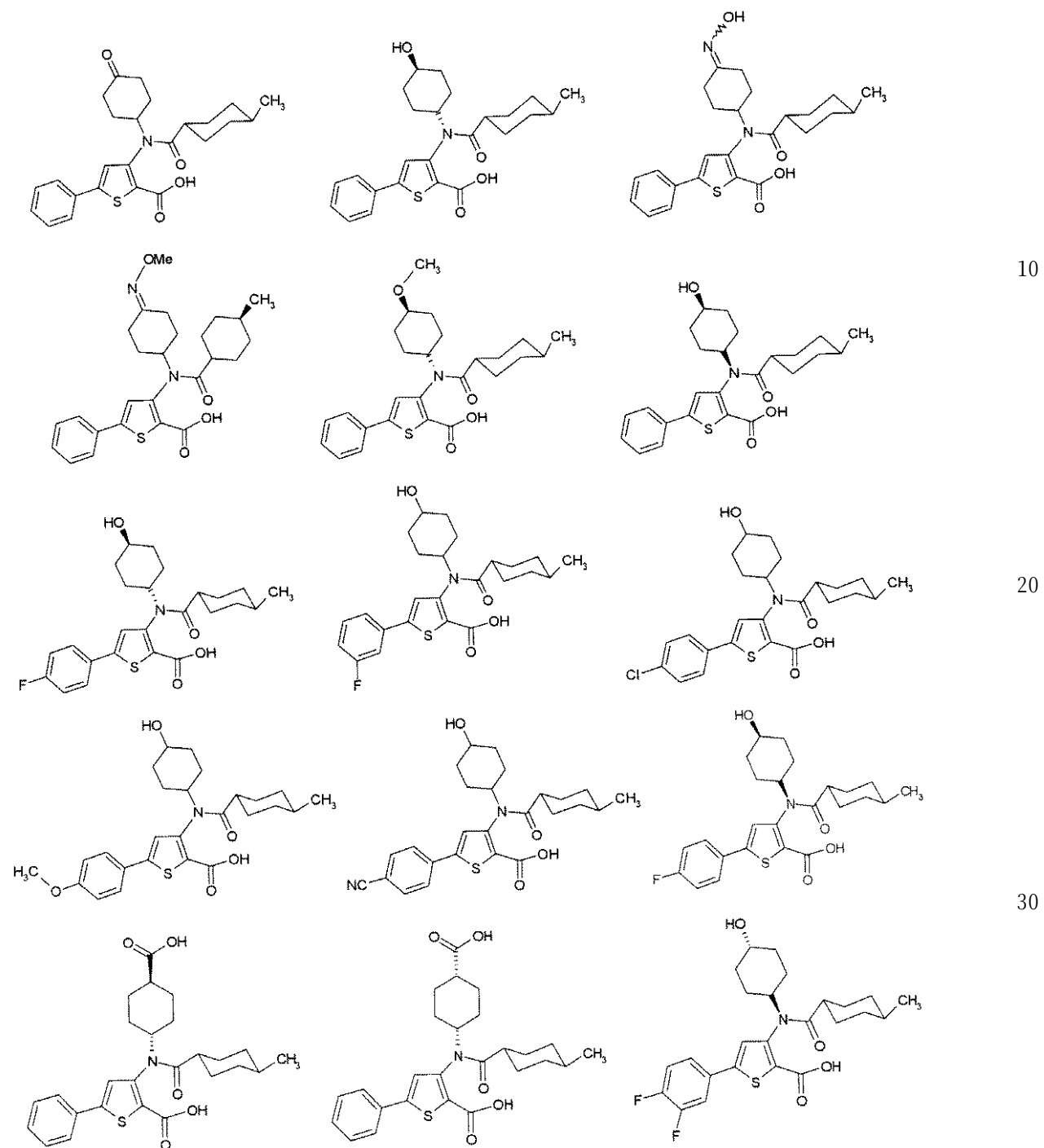
【請求項 5 2】

該化合物が、カルボニルに結合している 4-ヒドロキシーシクロヘキシル基を有する、請求項 5 1 に記載の化合物。

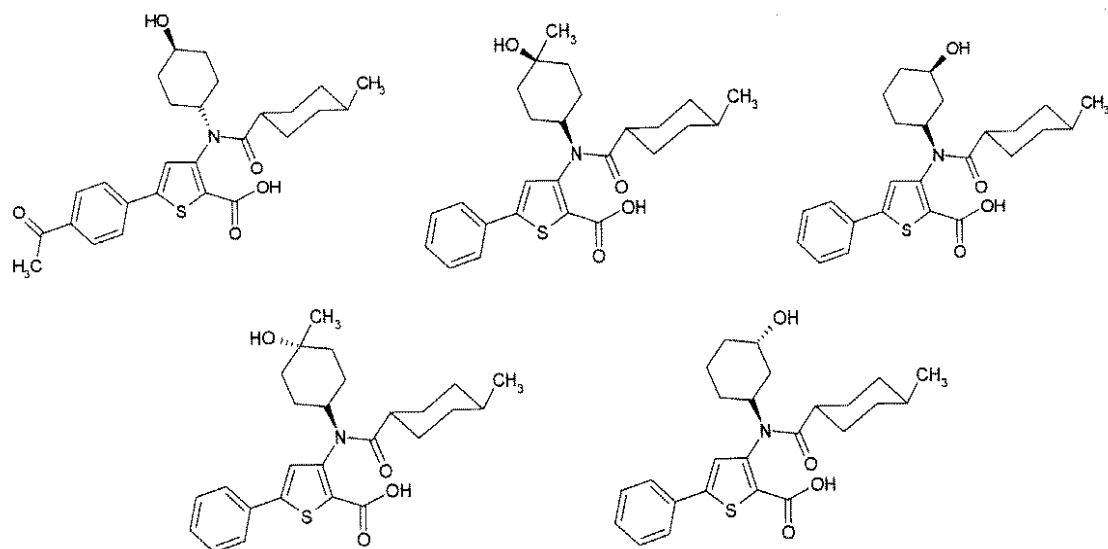
【請求項 5 3】

該化合物が、下記：

【化 2】



【化 3】



10

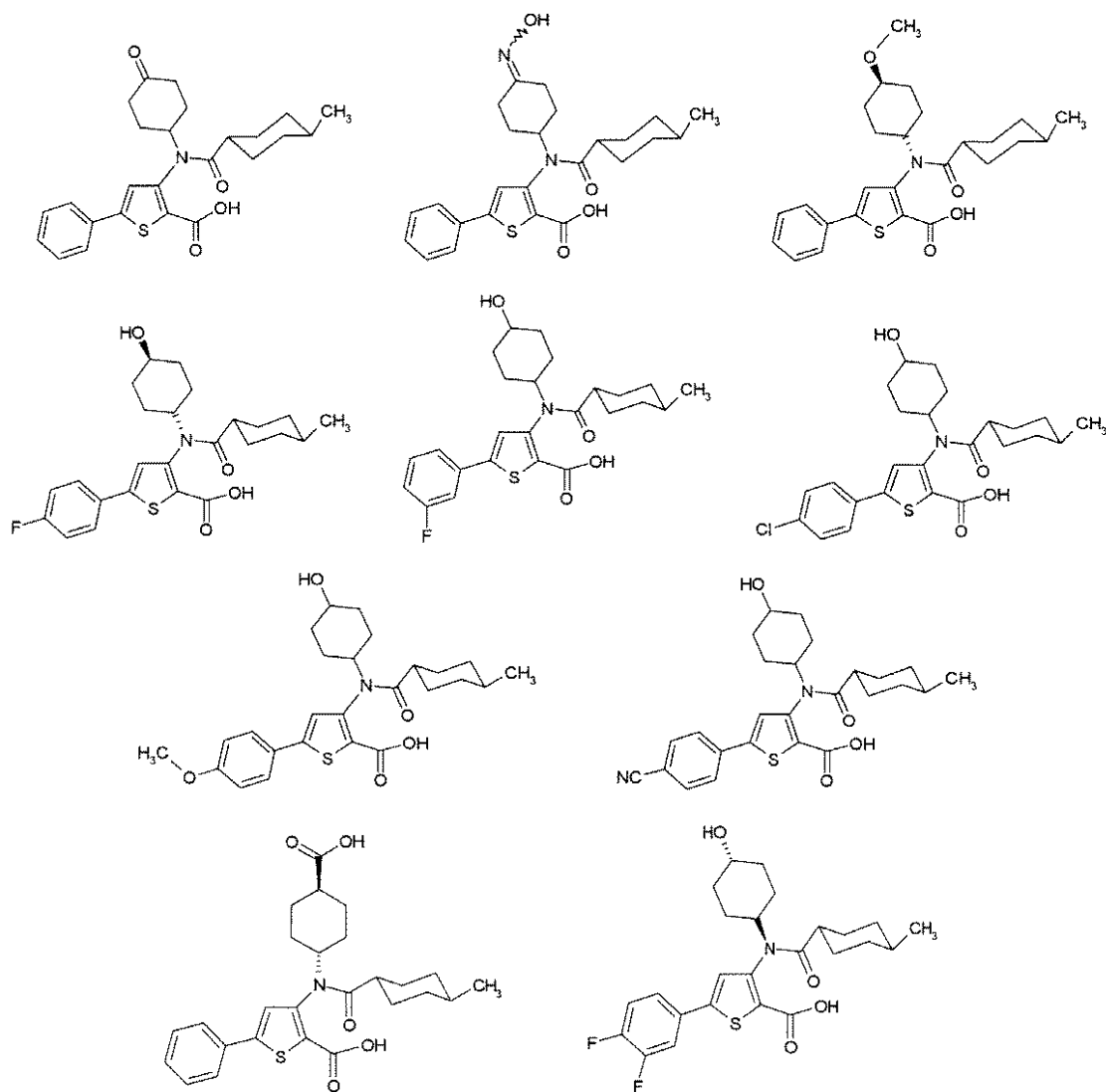
の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 54】

該化合物が、下記：

20

【化 4】



30

40

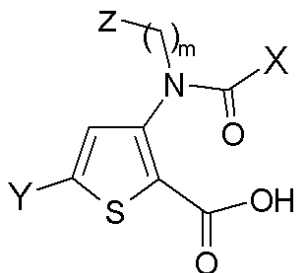
50

の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる、請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

式：

【化 5】



10

[式中、

Zは、エチルーピペリジニル、イソプロピルーピペリジニル、メチルーオキソープペリジニル、アセチルーピペリジニル、ホルミルーピペリジニル、シアノーピペリジニル、メタンスルホニルーピペリジニル、アミノオキサリルーピペリジニル、メチルカルバモイルーピペリジニル、ベンジルーピペリジニル、メトキシベンジルーオキソープペリジニル、アゼパニル、メチルーアゼパニル、オキソアゼパニル、ヒドロキシシクロペンチル、ヒドロキシシクロヘキシル、メトキシシクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシル、
20 ヒドロキシメチルシクロヘキシル、オキソシクロヘキシル、ヒドロキシイミノシクロヘキシル、メトキシイミノシクロヘキシル、テトラヒドロチオピラニル、1-オキソテトラヒドロチオピラニル、または1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニルであり；

Yは、未置換フェニルであり；

Xは、4-メチルシクロヘキシルであり；そして

mは、0～1である]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

該化合物が、

4-[(2-カルボキシ-5-フェニルチオフエン-3-イル)-(trans-4-メチルシクロヘキサニル)-アミノ]-1-メチルピペリジニウム；

3-[(trans-4-メチルシクロヘキサニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

3-[(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)-(trans-4-メチルシクロヘキサニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；

3-[(trans-4-メチルシクロヘキサニル)-(1-オキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸；および

それらの薬学的に許容される塩

から選ばれる、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

Zが、イソプロピルーピペリジニル、メチルーオキソープペリジニル、アセチルーピペリジニル、ホルミルーピペリジニル、シアノーピペリジニル、メタンスルホニルーピペリジニル、アミノオキサリルーピペリジニル、メチルカルバモイルーピペリジニル、ベンジルーピペリジニル、メトキシベンジルーオキソープペリジニル、アゼパニル、メチルーアゼパニル、オキソアゼパニル、ヒドロキシシクロペンチル、ヒドロキシシクロヘキシル、メトキシシクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシル、ヒドロキシメチルシクロヘキシル、オキソシクロヘキシル、ヒドロキシイミノシクロヘキシル、メトキ

30

40

50

シイミノーシクロヘキシル、テトラヒドロチオピラニル、1-オキソテトラヒドロチオピラニル、または1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニルである、請求項55に記載の化合物。

【請求項58】

当該薬学的に許容される塩がナトリウム塩である、請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項59】

請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物を含む、フラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するための医薬組成物。

【請求項60】

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤をさらに含む、請求項59に記載の医薬組成物。

【請求項61】

インターフェロン α 、リバビリン、マリアアザミ、インターロイキン-12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N-アセチルシステインもしくはシクロスポリンから選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤をさらに含む、請求項60に記載の医薬組成物。

【請求項62】

当該フラビウイルス科のウイルス感染がHCVである、請求項59に記載の医薬組成物。

【請求項63】

請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物を含む、宿主におけるフラビウイルス科のウイルスポリメラーゼの活性を阻害するかもしくは減少するための医薬組成物。

【請求項64】

当該ポリメラーゼがRNA-依存性のRNA-ポリメラーゼである、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項65】

当該ポリメラーゼがHCVポリメラーゼである、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項66】

少なくとも一つの請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物および少なくとも一つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項67】

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤をさらに含む、請求項66に記載の医薬組成物。

【請求項68】

インターフェロン α 、リバビリン、マリアアザミ、インターロイキン-12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N-アセチルシステインもしくはシクロスポリンから選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤をさらに含む、請求項67に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、新規な化合物および新規な化合物を用いるフラビウイルス感染の処置もしくは予防のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

10

20

30

40

50

肝炎は世界中で発生する疾患である。それは、知られている他の原因もあるが、一般的にはウイルス性である。ウイルス性肝炎は肝炎の圧倒的に最も一般的な形である。75,000人近くのアメリカ人が毎年肝炎に罹患し、そしてそれらのうち、150,000人以上がC型肝炎ウイルス(“HCV”)に感染している。

【0003】

HCVは、フラビウイルス科ファミリーに属するプラス鎖RNAウイルスであって、豚コレラウイルスおよび牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV)を含む、ペスチウイルスと最も近縁の関係を有する。HCVは、相補的なマイナス鎖RNAテンプレートの生産を通じて複製すると信じられている。このウイルスに対する効果的な培養複製系がないため、HCV粒子は、プールしたヒト血漿から単離されて、電子顕微鏡観察により、約50~60nmの直径を有すると示された。HCVのゲノムは、3009~3030個のアミノ酸のポリタンパク質をコード化する約9,600bpの1本鎖ポジティブセンスRNAであり、これは細胞のおよび二つのウイルスのプロテイナーゼにより翻訳と同時にもしくは翻訳後に成熟ウイルス性タンパク質(コア、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)へと切断される。主な糖タンパク質である構造タンパク質、E1およびE2、は、ウイルスの脂質外被の中に埋め込まれて、安定なヘテロダイマーを形成すると信じられている。構造コアタンパク質は、ウイルスRNAゲノムと相互作用して、ヌクレオカプシドを形成するとまた信じられている。NS2~NS5と命名される非構造タンパク質は、ポリメラーゼ、プロテアーゼおよびヘリカーゼを含む、ウイルス複製およびタンパク質プロセッシングに関わる酵素的機能を持つタンパク質を含む。

【0004】

HCVとの主な汚染源は血液である。健康問題としてのHCV感染の重大さは、ハイリスクグループ中の有病率により例示される。例えば、西欧諸国においては血友病患者の60%~90%および静脈注射薬物乱用者の80%以上がHCVで慢性的に感染している。静脈注射薬物乱用者については、有病率は研究された人口集団に依存して約29%~70%変動する。輸血後に関連する新しいHCV感染の割合は、血液ドナーのスクリーニングに用いられる診断手段の進歩に因り最近著しく減少してきている。

【0005】

HCV感染に対して現在利用可能な唯一の処置は、インターフェロン-α(IFN-α)である。しかしながら、異なる臨床試験にしたがえば、処置された患者の僅か70%が、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルを正常化して、そしてIFN中止後には、これらの応答を示した患者の35%~45%が再発する。一般に、患者の僅か20%~25%がIFNに長期間応答する。臨床試験は、IFNとリバビリン(RIBA)の併用処置がIFN単独より優れた臨床応答をもたらすことを示してきている。異なる遺伝子型のHCVは、IFN療法に対して異なって応答し、遺伝子型1bは2および3型よりIFN療法にさらに多く抵抗性である。

それ故に、抗ウイルス剤の開発に対する多大のニーズが存在する。

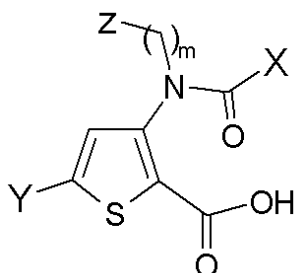
【発明の開示】

【0006】

発明の概要

一つの態様では、本発明は、式：

【化1】



10

20

30

40

50

[式中、

Zは、3～7員環の複素環もしくは3～7員環のシクロアルキルから選ばれて；

Yは、6～10員環のアリールであり；

Xは、3～10員環のシクロアルキルであり；

mは、0～1からの整数であり；

ただし、Yが未置換のフェニルであるときには、Xは4-メチルシクロヘキサン以外である]

により表される新規な化合物もしくはそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

もう一つの態様では、治療的な有効量の本発明の化合物、組成物もしくは組合せを対象に投与することを含む、宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するための方法が提供される。

10

【0008】

もう一つの態様では、本発明の化合物ならびに、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤およびウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる一つもしくはそれ以上のさらなる薬剤を含む組合せが提供される。

【0009】

もう一つの態様では、少なくとも一つの本発明の化合物および少なくとも一つの薬学的に許容される担体もしくは添加物を含む医薬組成物が提供される。

20

【0010】

さらなる態様では、宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するために本発明の化合物、組成物もしくは組合せの使用が提供される。

【0011】

さらにもう一つの態様では、宿主におけるウイルスポリメラーゼの活性を阻害するかもしくは減少するために本発明の化合物の使用が提供される。

【0012】

さらにもう一つの態様では、宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するための医薬品の製造のために本発明の化合物の使用が提供される。

【0013】

30

発明の詳細な説明

一つの実施態様では、本発明の化合物は、以下の実施態様が、独立してかもしくは組合せてかのいずれかで存在する、それらを含む。

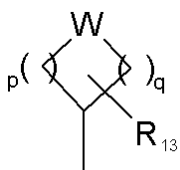
【0014】

本発明の一つの実施態様では、Zは、3～7員環の複素環もしくは3～7員環のシクロアルキルから選ばれる。

【0015】

一つの実施態様では、Zは、

【化2】



40

{式中、

Wは、C₁₀R₁₁、S(O)_n、OもしくはNR₁₂であり、

ここで、nは0～2であり；

それぞれの場合におけるR₁₀およびR₁₁は、独立して、H、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、C_{3～10}複素環、C_{3～10}ヘテロアルキル、C_{6～10}アラール、C(O)-C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、ヒドロキシルもしくはホル

50

ミルであるか、

または R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ もしくは $=N-Ra$ (式中、 Ra は H 、ヒドロキシルもしくは $C_{1\sim6}$ アルキルである)を形成し；

R_{12} は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{3\sim12}$ 複素環、 $C_{3\sim12}$ ヘテロアラルキル、 $C_{6\sim16}$ アラルキル、 $C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルもしくは $C_{1\sim6}$ アルキルオキシであり；

p は、 $1\sim3$ からの整数であり；

q は、 $0\sim2$ からの整数であり；

R_{13} は、一つもしくはそれ以上の任意の置換基であって、それらのそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3Rf 、 SO_2Rf 、 PO_3RcRd 、 $CONRgRh$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{6\sim12}$ アラルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2\sim6}$ アルキニルオキシ、 $C_{6\sim12}$ アリールオキシ、 $C(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(O)C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C(O)C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C(O)C_{6\sim12}$ アリール、 $C(O)C_{6\sim12}$ アラルキル、 $C_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 $NRgRh$ 、 $C(O)ORf$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合における Rf 、 Rc 、 Rd 、 Rg および Rh は、独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim10}$ 複素環、 $C_{3\sim10}$ ヘテロアラルキルもしくは $C_{6\sim10}$ アラルキルであるか、

または Rc および Rd は、酸素と一緒に、 $5\sim10$ 員環の複素環を形成するか、または Rg および Rh は、窒素と一緒に、 $3\sim10$ 員環の複素環を形成する)から独立して選ばれる}である。

さらなる実施態様では、 Z は、 $6\sim7$ 員環の複素環もしくは $6\sim7$ 員環のシクロアルキルである。

【0016】

一つの実施態様では、 Z は、シクロヘキシル、ピペリジニルもしくは $N(C_{1\sim6}$ アルキル)-ピペリジニル、アゼパニル、メチルアゼパニル、 $N(C_{1\sim6}$ アルキル)-ピペリジニルメチル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルメチル、ピリジニル、ピリジニルメチル、テトラヒドロチオピラニル、ジオキサニルメチルもしくはジオキサニルメチル

{ここで、それは、それぞれの場合で、未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3Rf 、 SO_2Rf 、 PO_3RcRd 、 $CONRgRh$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{6\sim12}$ アラルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2\sim6}$ アルキニルオキシ、 $C_{6\sim12}$ アリールオキシ、 $C(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(O)C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C(O)C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C(O)C_{6\sim12}$ アリール、 $C(O)C_{6\sim12}$ アラルキル、 $C(O)NHRf$ 、 $C_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 $NRgRh$ 、 $C(O)ORf$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合における Rf 、 Rc 、 Rd 、 Rg および Rh は独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim10}$ 複素環、 $C_{3\sim10}$ ヘテロアラルキルもしくは $C_{6\sim10}$ アラルキルであるか、

または Rc および Rd は、酸素と一緒に、 $5\sim10$ 員環の複素環を形成するか、または Rg および Rh は、窒素と一緒に、 $3\sim10$ 員環の複素環を形成する)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている}である。

【0017】

さらなる実施態様では、 Z は、シクロヘキシル、ピペリジニル、 $N(C_{1\sim6}$ アルキル)-ピペリジニル、アゼパニル、メチルアゼパニル、 $N(C_{1\sim6}$ アルキル)-ピペリジニルメチル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルメチル、ピリジニル、ピリジニルメチル、テトラヒドロチオピラニル、ジオキサニルメチルもしくはジオキサニルメチル

{ここで、それは、それぞれの場合で、未置換であるか、またはハロゲン、 SO_2Rf 、 PO_3RcRd 、 $CONRgRh$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim12}$ アラルキル、 $C_{6\sim12}$

₂ アリール、C₁～₆ アルキルオキシ、C₆～₁₂ アリールオキシ、C(O)C₁～₆ アルキル、C(O)C₆～₁₂ アリール、C(O)C₆～₁₂ アラルキル、C(O)NHR_f、C₃～₁₀ 複素環、ヒドロキシル、NR_gR_h、C(O)OR_f、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合におけるR_f、R_c、R_d、R_gおよびR_hは独立して、H、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、C₆～₁₀ アリール、C₃～₁₀ 複素環、C₃～₁₀ ヘテロアラルキルもしくはC₆～₁₀ アラルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている}である。

【0018】

一つの実施態様では、Zは、シクロヘキシル、ピペリジニル、N(C₁～₆ アルキル)ーピペリジニル、アゼパニル、メチルアゼパニル、N(C₁～₆ アルキル)ーピペリジニルメチル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルメチル、ピリジニル、ピリジニルメチル、テトラヒドロチオピラニル、ジオキサニルメチルもしくはジオキサニルメチル

{ここで、それは、それぞれの場合で、未置換であるか、またはハロゲン、SO₂R_f、CONR_gR_h、C₁～₆ アルキル、C₆～₁₂ アラルキル、C₆～₁₂ アリール、C₁～₆ アルキルオキシ、C(O)C₁～₆ アルキル、C(O)NHR_f、C₃～₁₀ 複素環、ヒドロキシル、NR_gR_h、C(O)OR_fもしくはシアノ

(式中、それぞれの場合におけるR_f、R_gおよびR_hは独立して、HもしくはC₁～₆ アルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている}である。

【0019】

一つの実施態様では、Zは、未置換であるかまたはハロゲン、SO₂R_f、CONR_gR_h、C₁～₆ アルキル、C₆～₁₂ アラルキル、C₆～₁₂ アリール、C₁～₆ アルキルオキシ、C(O)C₁～₆ アルキル、C₃～₁₀ 複素環、ヒドロキシル、NR_gR_h、C(O)OR_fもしくはシアノ

(式中、それぞれの場合におけるR_f、R_gおよびR_hは独立して、HもしくはC₁～₆ アルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルである。

【0020】

一つの実施態様では、Zは、未置換であるかまたはハロゲン、SO₂R_f、CONR_gR_h、C₁～₆ アルキル、C₆～₁₂ アラルキル、C₆～₁₂ アリール、C₁～₆ アルキルオキシ、C(O)C₁～₆ アルキル、C(O)NHR_f、C₃～₁₀ 複素環、ヒドロキシル、NR_gR_h、C(O)OR_fもしくはシアノ

(式中、それぞれの場合におけるR_f、R_gおよびR_hは独立して、HもしくはC₁～₆ アルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、ピペリジニルである。

【0021】

一つの実施態様では、Zは、未置換であるかまたはハロゲン、SO₂R_f、CONR_gR_h、C₁～₆ アルキル、C₆～₁₂ アラルキル、C₆～₁₂ アリール、C₁～₆ アルキルオキシ、C(O)C₁～₆ アルキル、C(O)NHR_f、C₃～₁₀ 複素環、ヒドロキシル、NR_gR_h、C(O)OR_fもしくはシアノ

(式中、それぞれの場合におけるR_f、R_gおよびR_hは独立して、HもしくはC₁～₆ アルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、N(C₁～₆ アルキル)ーピペリジニルである。

【0022】

さらなる実施態様では：

Zは、シクロヘキシル、ピペリジニルもしくはN(C₁～₆ アルキル)ーピペリジニルであり；

Zは、シクロヘキシルであり；

Zは、ピペリジニルであり；

10

20

30

40

50

Zは、N(C₁～₆アルキル)ーピペリジニルである。

【0023】

一つの実施態様では、Zは、Nーメチルーピペリジニル、Nーエチルーピペリジニル、Nープロピルーピペリジニル、Nーイソプロピルーピペリジニル、Nーブチルーピペリジニル、Nーペンチルーピペリジニル、Nーヘキシルーピペリジニル、Nーシクロヘキシルーピペリジニル、Nーアセチルーピペリジニル、Nーベンジルーピペリジニル、ヒドロキシシクロヘキシル、オキソシクロヘキシル、ヒドロキシイミノシクロヘキシル、アミノシクロヘキシル、メタンスルホニル、メチルカルバモイルもしくはメトキシシクロヘキシルである。

【0024】

さらなる実施態様では：

Zは、Nーメチルーピペリジニルもしくはヒドロキシシクロヘキシルであり；

Zは、Nーメチルーピペリジニルであり；

Zは、Nーメチルー4ーピペリジニルからであり；

Zは、ヒドロキシシクロヘキシルであり；

Zは、4ーヒドロキシシクロヘキシルであり；

Zは、Nーメチルー4ーピペリジニルである。

【0025】

一つの実施態様では、Xは、3～10員環のシクロアルキルである。

一つの実施態様では、Xは、6員環のシクロアルキルである。

【0026】

一つの実施態様では、Xは、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、ニトロソ、SO₃Rf、SO₂Rf、PO₃RcRd、CONRgRh、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₆～₁₂アラルキル、C₆～₁₂アリール、C₁～₆アルキルオキシ、C₂～₆アルケニルオキシ、C₂～₆アルキニルオキシ、C₆～₁₂アリールオキシ、C(O)C₁～₆アルキル、C(O)C₂～₆アルケニル、C(O)C₂～₆アルキニル、C(O)C₆～₁₂アリール、C(O)C₆～₁₂アラルキル、C(O)NHRf、C₃～₁₀複素環、ヒドロキシル、NRgRh、C(O)ORf、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合におけるRf、Rc、Rd、RgおよびRhは独立して、H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀複素環、C₃～₁₀ヘテロアラルキルもしくはC₆～₁₀アラルキルであるか、またはRcおよびRdは、酸素と一緒にあって、5～10員環の複素環を形成するか、またはRgおよびRhは、窒素と一緒にあって、3～10員環の複素環を形成する)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルである。

【0027】

さらなる実施態様では、Xは、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、ニトロソ、SO₃Rf、SO₂Rf、PO₃RcRd、CONRgRh、C₁～₆アルキル、C₆～₁₂アラルキル、C₆～₁₂アリール、C₁～₆アルキルオキシ、C₆～₁₂アリールオキシ、C(O)C₁～₆アルキル、C(O)C₆～₁₂アリール、C(O)C₆～₁₂アラルキル、C(O)NHRf、C₃～₁₀複素環、ヒドロキシル、NRgRh、C(O)ORf、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合におけるRf、Rc、Rd、RgおよびRhは独立して、H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀複素環、C₃～₁₀ヘテロアラルキル、C₆～₁₀アラルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルである。

【0028】

さらにさらなる実施態様では、Xは、未置換であるかまたはハロゲン、SO₂Rf、CONRgRh、C₁～₆アルキル、C₆～₁₂アラルキル、C₆～₁₂アリール、C₁～

10

20

30

40

50

C_6 アルキルオキシ、 $C_{6 \sim 12}$ アリールオキシ、 $C(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C(O)NHR_f$ 、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NR_gRh 、 $C(O)OR_f$ 、シアノもしくはアジド

(式中、それぞれの場合における R_f 、 R_c 、 R_d 、 R_g および R_h は独立して、 H 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアラルキルもしくは $C_{6 \sim 10}$ アラルキルである) から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルである。

【0029】

一つの実施態様では、 X は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ハロゲン、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニルもしくは $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシから独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルである。

10

【0030】

さらなる実施態様では：

X は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルにより置換されているシクロヘキシルであり；

X は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルにより置換されているシクロヘキシルであり；

X は、4-メチルシクロヘキシルもしくは2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルであり；

X は、4-メチルシクロヘキシルである。

【0031】

一つの実施態様では、 Y は、6～10員環のアリールである。

20

一つの実施態様では、 Y は、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3R_f 、 SO_2R_f 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_gRh$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニルオキシ、 $C_{6 \sim 12}$ アリールオキシ、 $C(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C(O)C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C(O)C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C(O)NHR_f$ 、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NR_gRh 、 $C(O)OR_f$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合における R_f 、 R_c 、 R_d 、 R_g および R_h は独立して、 H 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアラルキルもしくは $C_{6 \sim 10}$ アラルキルであるか、

30

または R_c および R_d は、酸素と一緒に、5～10員環の複素環を形成するか、または R_g および R_h は、窒素と一緒に、3～10員環の複素環を形成する) から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されているフェニルである。

【0032】

さらなる実施態様では、 Y は、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3R_f 、 SO_2R_f 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_gRh$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニルオキシ、 $C_{6 \sim 12}$ アリールオキシ、 $C(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C(O)C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C(O)C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C(O)NHR_f$ 、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NR_gRh 、 $C(O)OR_f$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

40

(式中、それぞれの場合における R_f 、 R_c 、 R_d 、 R_g および R_h は独立して、 H 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアラルキルもしくは $C_{6 \sim 10}$ アラルキルである) から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、フェニルである。

【0033】

さらにさらなる実施態様では、 Y は、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3R_f 、 SO_2R_f 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_gRh$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 C

50

$C_6 \sim 12$ アラルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim 12$ アリールオキシ、 $C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $C(O)C_6 \sim 12$ アリール、 $C(O)C_6 \sim 12$ アラルキル、 $C(O)NHR_f$ 、 $C_3 \sim 10$ 複素環、ヒドロキシル、 NR_gRh 、 $C(O)OR_f$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合における R_f 、 R_c 、 R_d 、 R_g および R_h は独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ 複素環、 $C_3 \sim 10$ ヘテロアラルキルもしくは $C_6 \sim 10$ アラルキルである) から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、フェニルである。

【0034】

一つの実施態様では、 Y は、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、 SO_2R_f 、 ONR_gRh 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アラルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim 12$ アリールオキシ、 $C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $C(O)C_6 \sim 12$ アリール、 $C(O)C_6 \sim 12$ アラルキル、 $C(O)NHR_f$ 、 $C_3 \sim 10$ 複素環、ヒドロキシル、 NR_gRh 、 $C(O)OR_f$ 、シアノ、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合における R_f 、 R_g および R_h は独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ 複素環、 $C_3 \sim 10$ ヘテロアラルキルもしくは $C_6 \sim 10$ アラルキルである) から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、フェニルである。

【0035】

一つの実施態様では、 Y は、ハロゲン、ニトロ、 SO_2R_f 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、 $C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $C(O)OR_f$ 、シアノもしくはアジドから独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されているフェニルである。

【0036】

一つの実施態様では、 Y は、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシもしくはシアノから独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、フェニルである。

【0037】

さらなる実施態様では：

Y は、一つもしくはそれ以上のハロゲンにより置換されているフェニルであり；

Y は、一つもしくはそれ以上の $C_1 \sim 6$ アルキルオキシにより置換されているフェニルであり；

Y は、一つもしくはそれ以上のメチルオキシにより置換されているフェニルであり；

Y は、一つもしくはそれ以上の $C_1 \sim 6$ アルキルにより置換されているフェニルであり；

Y は、一つもしくはそれ以上のメチルにより置換されているフェニルであり；

Y は、フェニルであり；

Y は、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、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、4-ニトロフェニルもしくは p -トリルである。

【0038】

一つの実施態様では、 p は 1～3 からの整数であって q は 0～2 からの整数であり；

さらなる実施態様では：

p は 2 であって q は 2 であり；

p は 3 であって q は 2 であり；

p は 1 であって q は 2 であり；

p は 1 であって q は 1 であり；

p は 2 であって q は 1 であり；

p は 3 であって q は 1 であり；

p は 1 であって q は 0 であり；

p は 2 であって q は 0 であり；

p は 3 であって q は 0 である。

10

20

30

40

50

【0039】

一つの実施態様では、Wは、 $CR_{10}R_{11}$ 、 $S(O)_n$ 、Oもしくは NR_{12} (式中、n、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、本明細書中で定義されたようである)である。

【0040】

さらなる実施態様では：

Wは、 $CR_{10}R_{11}$ もしくは NR_{12}

(式中、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、本明細書中で定義されたようである)である。

Wは、 $CR_{10}R_{11}$

(式中、 R_{10} および R_{11} は、本明細書中で定義されたようである)である。

Wは、 NR_{12}

(式中、 R_{12} は本明細書中で定義されたようである)である。

Wは、Oである。

Wは、 $S(O)_n$

(式中、nは本明細書中で定義されたようである)である。

【0041】

一つの実施態様では、 R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim10}$ 複素環、 $C_{3\sim10}$ ヘテロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アルキル、 $C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、ヒドロキシルもしくはホルミルであるか、

または R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ もしくは $=N-Ra$ (式中、 Ra はH、ヒドロキシルもしくは $C_{1\sim6}$ アルキルである)を形成する。

【0042】

一つの実施態様では、 R_{10} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim10}$ 複素環、 $C_{3\sim10}$ ヘテロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アルキル、 $C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、ヒドロキシルもしくはホルミルであり；そして R_{11} はHである。

【0043】

一つの実施態様では、 R_{10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アルキル、 $C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、ヒドロキシルもしくはホルミルであり；そして R_{11} はHである。

【0044】

一つの実施態様では、 R_{10} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アルキル、 $C(O)-C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルキルオキシ、ヒドロキシルもしくはホルミルであり；そして R_{11} はHである。

【0045】

一つの実施態様では、 R_{10} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、アセチル、ヒドロキシルもしくはホルミルから選ばれ；そして R_{11} はHである。

【0046】

一つの実施態様では、 R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ もしくは $=N-Ra$ (式中、 Ra はH、ヒドロキシルもしくは $C_{1\sim6}$ アルキルである)を形成する。

一つの実施態様では、 R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $=O$ を形成する。

【0047】

さらなる実施態様では、 R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $=S$ を形成する。

さらなる実施態様では、 R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $=N-Ra$ (式中、 Ra はH、ヒドロキシルもしくは $C_{1\sim6}$ アルキルである)を形成する。

【0048】

一つの実施態様では、 Ra は、H、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピルから選ばれる。

一つの実施態様では、 R_{13} は、一つもしくはそれ以上の任意の置換基であって、それ

10

20

30

40

50

らのそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3Rf 、 SO_2Rf 、 PO_3RcRd 、 CONRgRh 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{6\sim 12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim 12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニルオキシ、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニルオキシ、 $\text{C}_{6\sim 12}$ アリールオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim 12}$ アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim 12}$ アラルキル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NRgRH 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、それぞれの場合における Rf 、 Rc 、 Rd 、 Rg および Rh は、独立して、 H 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{6\sim 10}$ アリール、 $\text{C}_{3\sim 10}$ 複素環、 $\text{C}_{3\sim 10}$ ヘテロアラルキルもしくは $\text{C}_{6\sim 10}$ アラルキルであるか、
または Rc および Rd は、酸素と一緒に、5～10員環の複素環を形成するか、
または Rg および Rh は、窒素と一緒に、3～10員環の複素環を形成する)から独立して選ばれる。

10

【0049】

一つの実施態様では、 R_{13} は、一つもしくはそれ以上の置換基であって、それらのそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim 12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim 12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、シアノもしくはアジド

(式中、 Rf 、 Rg および Rh は本明細書中で定義されたようである)から独立して選ばれる。

20

【0050】

一つの実施態様では、 R_{13} は、一つもしくはそれ以上の任意の置換基であって、それらのそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim 12}$ アラルキル、 C_6 アリール、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 6}$ 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、シアノもしくはアジド

(式中、 Rf 、 Rg および Rh は本明細書中で定義されたようである)から独立して選ばれる。

【0051】

一つの実施態様では、 R_{13} は、一つもしくはそれ以上の置換基であって、それらのそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、 SO_2CH_3 、 CONH_2 、 CONHCH_3 、 $\text{CONH}(\text{CH}_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、フェニル、アセチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アジリジニル、ピリジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、アゼパニル、ヒドロキシル、 NH_2 、 $\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、シアノもしくはアジド

(式中、 Rf 、 Rg および Rh は本明細書中で定義されたようである)から独立して選ばれる。

30

【0052】

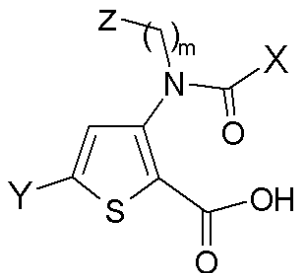
当業者は、 R_{13} は環のいずれの位置にも結合し得ることを容易に理解するであろう。当業者は、環上の R_{13} の位置は環原子の原子価に依存して、化学の通常の規則を順守するであろうことをまた認識するであろう。

40

【0053】

一つの実施態様では、本発明は、式：

【化 3】



[式中、

10

Zは、未置換であるかまたはハロゲン、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ もしくはシアノ

(式中、それぞれの場合におけるRf、RgおよびRhは独立して、Hもしくは $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルであり；

Yは、未置換であるかまたはハロゲン、ニトロ、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリールオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NHRf}$ 、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、シアノ、アミジノもしくはグアニド

20

(式中、それぞれの場合におけるRf、RgおよびRhは独立して、H、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、 $\text{C}_{3\sim10}$ ヘテロアラルキルもしくは $\text{C}_{6\sim10}$ アラルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、フェニルであり；

Xは、未置換であるかまたはハロゲン、 SO_2Rf 、 CONRgRh 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリールオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NHRf}$ 、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 NRgRh 、 $\text{C}(\text{O})\text{ORf}$ 、シアノもしくはアジド

30

(式中、それぞれの場合におけるRf、Rc、Rd、RgおよびRhは独立して、H、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、 $\text{C}_{3\sim10}$ ヘテロアラルキルもしくは $\text{C}_{6\sim10}$ アラルキルである)から独立して選ばれる一つまたはそれ以上の置換基により置換されている、シクロヘキシルであり；

mは0であり；

ただし、Yが未置換のフェニルであるときには、Xは4-メチルシクロヘキサン以外である]

により表される化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0054】

40

一つの態様では、本発明は、

化合物1 3-([(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル)-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物2 2-([(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル)-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物3 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-3-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物4 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-4-イルメチ

50

ルーアミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物5 5-(3-フルオロ-フェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物6 3-[アゼパン-4-イル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物7 3-[(2,4-ジクロロ-ベンゾイル-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチルーアミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物8 3-[[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物9 3-[(1-フルオロ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物10 3-[(1-フルオロ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

【0055】

化合物11 塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニルーチオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー1-メチル-ピペリジニウム；

化合物12 3-[(2-アセチルアミノ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物13 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物14 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-2-イルメチルーアミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物15 3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物16 3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物17 3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物18 3-[(1-アジドメチル-2-メチル-ブチル)-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物19 2-[(2-カルボキシ-5-フェニルーチオフェン-3-イル)-(2-クロロ-ベンゾイル)-アミノ]ー3-メチル-ベンチルーアンモニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物20 3-[(1-アミノメチル-2-メチル-ブチル)-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

【0056】

化合物21 {2-[(2-カルボキシ-5-フェニルーチオフェン-3-イル)-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル)-アミノ]ープロピル}-トリメチルーアンモニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物22 3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物23 塩化 4-[(2-カルボキシ-5-(4-フルオロ-フェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー1-メチル-ピペリジニウム；

化合物24 5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]ーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物25 3-[(4-メトキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]ー5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸；

化合物26 5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボニル)-アミノ]ーチオフェン-2-カルボン酸；

10

20

30

40

50

化合物 27 3-[イソプロピル-(5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 28 3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 29 3-[イソプロピル-(5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 30 3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

【0057】

化合物 31 3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 32 3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 33 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 34 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 35 塩化 3-{[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフエン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-ピペリジニウム；

化合物 36 3-[(2-アミノ-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 37 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 38 塩化 4-{[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフエン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-ピペリジニウム；

化合物 39 3-[(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 40 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

【0058】

化合物 41 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 42 3-[[1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピペリジン-4-イル]-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 43 3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 44 5-(3-フルオロ-フェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 45 塩化 4-[(2-カルボキシ-5-p-トリル-チオフエン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム；

化合物 46 3-[(4-メトキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 47 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 48 3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸；

化合物 49 塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフエン-3-イル)-(

10

20

30

40

50

4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-アゼパニウム；

化合物50 5-(4-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸；
【0059】

化合物51 5-(3-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物52 3-[(1-ベンジルペペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物53 5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物54 塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(3-フルオロフェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルペペリジニウム；

化合物55 塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルペペリジニウム；

化合物56 塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-ニトロフェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルペペリジニウム；

化合物57 塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルペペリジニウム；

化合物58 塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-シアノフェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルペペリジニウム；

化合物59 5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物60 3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸；
【0060】

化合物61 5-(4-シアノフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物62 3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物63 3-[(1-ホルミルペペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物64 3-[N',N'-ジメチル-N-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ヒドラジノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物65 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-1-オキシペペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物66 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-1-オキシペペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物67 3-[(2-アミノシクロヘキシル)-(2,4-ジクロロベンゾイル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物68 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸；

化合物69 5-(4-フルオロフェニル)-((4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルペペリジン-3-イルメチル)-アミノ)-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物70 3-[(1-メタンスルホニルペペリジン-4-イル)-(4-メチル-シ

10

20

30

40

50

クロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物71 3ー[(1ーメチルカルバモイルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物72 3ー[Nー(2,4ージクロロベンゾイル)ーN',N'ージメチルーヒドラジノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

もしくはそれらの薬学的に許容される塩

を含む新規な化合物を提供する。

【0061】

一つの態様では、本発明は、

化合物73 5ー(4ーフルオロフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸； 10

化合物74 3ー[(1ーメチルカルバモイルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物75 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(1ーメチルー2ーオキソピペリジンー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物76 3ー[(4ーカルボキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物77 3ー[(1ーシアノーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物78 3ー[(4ーカルボキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸； 20

化合物79 5ー(3,4ージフルオロフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物80 5'ーアセチルー4ー[(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー[2,2']ビチオフェニルー5ーカルボン酸；

【0062】

化合物81 3ー[(1ーカルバモイルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物82 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(7ーオキソアゼパンー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸； 30

化合物83 3ー[(1ーアミノオキサリルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物84 3ー[エチルー(4ーメチルーベンゾイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物85 5ー(4ーアセチルフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物86 3ー[(4ーヒドロキシ4ーメチルーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物87 3ー[(3ーヒドロキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸； 40

化合物88 3ー[(4ーヒドロキシ4ーメチルーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物89 3ー[(3ーヒドロキシシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物90 3ー[(3ーヒドロキシシクロペンチル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

もしくはそれらの薬学的に許容される塩；

を含む新規な化合物を提供する。

【0063】

一つの実施態様では、本発明は、

化合物 1 3-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物 2 2-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物 3 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-3-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 4 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-4-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

10

化合物 6 3-[アゼパン-4-イル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 8 3-[[1,3]ジオキソラン-2-イルメチル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 9 3-[(1-フルオロ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 10 3-[(1-フルオロ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 11 塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム；

20

化合物 12 3-[(2-アセチルアミノ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 13 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 14 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-2-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 15 3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 16 3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

30

化合物 17 3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 25 3-[(4-メトキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 28 3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

【0064】

化合物 31 3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

40

化合物 32 3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 33 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 34 3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 35 塩化 3-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-ピペリジニウム；

化合物 36 3-[(2-アミノ-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサン

50

カルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物37 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(1ーオキソーテトラヒドロチオピランー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物38 塩化 4ー{[(2ーカルボキシー5ーフェニルーチオフエンー3ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー1ーメチルーピペリジニウム；

化合物39 3ー[(1ーエチルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物40 3ー[(1ーイソプロピルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

10

【0065】

化合物41 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーピペリジンー4ーイルーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物42 3ー[[1ー(4ーメトキシーベンジル)ー2ーオキソーピペリジンー4ーイル]ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物43 3ー[(2ーアジドー1ーメチルーエチル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物46 3ー[(4ーメトキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

20

化合物47 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物48 3ー[(1ーアセチルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物49 塩化 4ー[(2ーカルボキシー5ーフェニルーチオフエンー3ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー1ーメチルーアゼパニウム；

化合物52 3ー[(1ーベンジルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

【0066】

化合物63 3ー[(1ーホルミルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

30

化合物64 3ー[N',N'ージメチルーNー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーヒドラジノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物65 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(1ーメチルー1ーオキシーピペリジンー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物66 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(1ーメチルー1ーオキシーピペリジンー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物68 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(1ーオキソーテトラヒドロチオピランー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物70 3ー[(1ーメタンスルホニルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

40

化合物71 3ー[(1ーメチルカルバモイルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物74 3ー[(1ーメチルカルバモイルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物75 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(1ーメチルー2ーオキソーピペリジンー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物76 3ー[(4ーカルボキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸；

化合物77 3ー[(1ーシアノーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサ

50

ンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物78 3ー[(4ーカルボキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物81 3ー[(1ーカルバモイルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物82 3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(7ーオキソアゼパンー4ーイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物83 3ー[(1ーアミノオキサリルーピペリジンー4ーイル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物86 3ー[(4ーヒドロキシー4ーメチルーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物87 3ー[(3ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物88 3ー[(4ーヒドロキシー4ーメチルーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物89 3ー[(3ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物90 3ー[(3ーヒドロキシーシクロペンチル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

もしくはそれらの薬学的に許容される塩

から選択される新規な3ー[(6員環のシクロアルキルーカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸化合物を提供する。

【0067】

一つの実施態様では、本発明は、新規な3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンーカルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸化合物を提供する。

【0068】

一つの実施態様では、本発明は、

化合物7 3ー[(2,4ージクロローベンゾイルー[1,3]ジオキサランー2ーイルメチルーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物18 3ー[(1ーアジドメチルー2ーメチルーブチル)ー(2,4ージクロローベンゾイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物19 2ー[(2ーカルボキシー5ーフェニルーチオフェンー3ーイル)ー(2ークロローベンゾイル)ーアミノ]ー3ーメチルーベンチルーアンモニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物20 3ー[(1ーアミノメチルー2ーメチルーブチル)ー(2,4ージクロローベンゾイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物21 {2ー[(2ーカルボキシー5ーフェニルーチオフェンー3ーイル)ー(2,4ージクロローベンゾイル)ーアミノ]ープロピル}ートリメチルーアンモニウム トリフルオロ酢酸塩；

化合物67 3ー[(2ーアミノーシクロヘキシル)ー(2,4ージクロローベンゾイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物72 3ー[Nー(2,4ージクロローベンゾイル)ーN',N'ージメチルーヒドラジノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

化合物84 3ー[エチルー(4ーメチルーベンゾイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸；

もしくはそれらの薬学的に許容される塩

から選択される3ー[(未置換であるかもしくは置換されているベンゾイル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフェンー2ーカルボン酸を有する新規な化合物を提供する。

【0069】

一つの実施態様では、本発明は、

10

20

30

40

50

化合物 22 3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 27 3-[イソプロピル-(5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 29 3-[イソプロピル-(5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

化合物 30 3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸；

もしくはそれらの薬学的に許容される塩

から選択される新規な 3-[(6員環の複素環-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸化合物を提供する。 10

【0070】

一つの実施態様では、ウイルス感染はフラビウイルス感染から選ばれる。

一つの実施態様では、フラビウイルス感染は、C型肝炎ウイルス(HCV)、牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV)、豚コレラウイルス、デング熱ウイルス、日本脳炎ウイルスおよび黄熱病ウイルスから選ばれる。

【0071】

もう一つの実施態様では、フラビウイルス感染はC型肝炎ウイルス感染である。

一つの実施態様では、本発明は、本明細書中で記載される本発明にしたがう少なくとも一つの化合物の治療的な有効量を宿主に投与することを含む、宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するための方法を提供する。 20

【0072】

一つの実施態様では、本発明は本明細書中で記載される本発明にしたがう少なくとも一つの化合物の治療的な有効量を宿主に投与することを含み、そしてウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤を投与することをさらに含む、宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するための方法を提供する。

【0073】

一つの実施態様では、さらなる薬剤は、インターフェロン α 、リバビリン、マリアアザミ、インターロイキン-12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N-アセチルシステインもしくはシクロスポリンである。 30

一つの実施態様では、フラビウイルス科のウイルス感染は、C型肝炎のウイルス感染(HCV)である。

【0074】

一つの実施態様では、本発明は、本明細書中で記載される本発明にしたがう少なくとも一つの化合物および少なくとも一つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0075】

一つの実施態様では、本発明は本明細書中で記載される本発明にしたがう少なくとも一つの化合物と少なくとも一つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含み、そしてウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤をさらに含む、医薬組成物を提供する。 40

【0076】

もう一つの実施態様では、さらなる薬剤は、インターフェロン α 、リバビリン、マリアアザミ、インターロイキン-12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N-アセチルシステインもしくはシクロスポリンである。

【0077】

一つの実施態様では、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤は、フラビウイルス科のセリ 50

ンプロテアーゼ阻害剤である。

一つの実施態様では、ウイルスポリメラーゼ阻害剤は、フラビウイルス科のポリメラーゼ阻害剤である。

一つの実施態様では、ウイルスヘリカーゼ阻害剤は、フラビウイルス科のヘリカーゼ阻害剤である。

【0078】

さらなる実施態様では：

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤はHCVセリンプロテアーゼ阻害剤であり；

ウイルスポリメラーゼ阻害剤はHCVポリメラーゼ阻害剤であり；

ウイルスヘリカーゼ阻害剤はHCVヘリカーゼ阻害剤である。

10

【0079】

一つの実施態様では、本明細書中で記載される本発明にしたがう化合物の治療的な有効量を投与することを含む、宿主におけるウイルスポリメラーゼの活性を阻害するかもしくは減少するための方法が提供される。

【0080】

一つの実施態様では、本明細書中で記載される本発明にしたがう化合物の治療的な有効量を投与することを含み、そして一つもしくはそれ以上のウイルスポリメラーゼ阻害剤を投与することをさらに含む、宿主におけるウイルスポリメラーゼの活性を阻害するかもしくは減少するための方法が提供される。

【0081】

20

一つの実施態様では、ウイルスポリメラーゼはフラビウイルス科のウイルスポリメラーゼである。

一つの実施態様では、ウイルスポリメラーゼはRNA依存性のRNAポリメラーゼである。

一つの実施態様では、ウイルスポリメラーゼはHCVポリメラーゼである。

【0082】

一つの実施態様では、本明細書中で記載される本発明にしたがう少なくとも一つの化合物ならびに、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤およびウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる一つまたはそれ以上のさらなる薬剤を含む組合せが提供される。

30

【0083】

一つの実施態様では、化合物およびさらなる薬剤は順次に投与される。

一つの実施態様では、化合物およびさらなる薬剤は同時に投与される。

【0084】

上で言及された組合せは、医薬製剤の形での使用について便宜的に与えられ得て、そしてかくして、そのための薬学的に許容される担体と一緒に上で定義されたような組合せを含む医薬製剤は、本発明のさらなる態様を含む。

【0085】

本発明の方法もしくは本発明の組合せにおける使用のための個別の成分は、別々の医薬製剤として順次にもしくは同時に、または組合わせ医薬製剤としてのいずれかで投与され得る。

40

【0086】

一つの実施態様では、本発明は、宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するために本明細書中で記載される本発明にしたがう化合物の使用を提供する。

【0087】

一つの実施態様では、本発明は、宿主におけるウイルス性フラビウイルス科の感染を処置するかもしくは予防するための医薬品の製造のために本明細書中で記載される本発明にしたがう化合物の使用を提供する。

50

【0088】

一つの実施態様では、本発明は、宿主におけるウイルスポリメラーゼの活性を阻害する
かしくは減少するために本明細書中で記載される本発明にしたがう化合物の使用を提供
する。

【0089】

本発明にしたがう化合物がキラル中心を含有し得ることは、当業者により認識されるで
あろう。かくして、式の化合物は、二つの異なる光学異性体(即ち、(+))もしくは(-)の
鏡像異性体)の形で存在し得る。全てのそのような鏡像異性体およびラセミ混合物を含む
それらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。単一の光学異性体もしくは鏡像異性体は
、キラルHPLC、酵素的分割およびキラル補助剤のような、当分野で周知の方法により
得られることができる。

10

【0090】

好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも95%の、さらに好ましくは少なくとも9
7%のそして最も好ましくは少なくとも99%の対応する鏡像異性体が無い単一の鏡像異
性体の形で提供される。

【0091】

さらに好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも95%の対応する(-)鏡像異性体が
無い(+))鏡像異性体の形である。

さらに好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも97%の対応する(-)鏡像異性体が
無い(+))鏡像異性体の形である。

20

【0092】

さらに好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも99%の対応する(-)鏡像異性体が
無い(+))鏡像異性体の形である。

【0093】

さらに好ましい実施態様では、本発明の化合物は、少なくとも95%の対応する(+))鏡
像異性体が無い(-)鏡像異性体の形である。最も好ましくは、本発明の化合物は、少な
くとも97%の対応する(+))鏡像異性体が無い(-)鏡像異性体の形である。

さらに好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも99%の対応する(+))鏡像異性体が
無い(-)鏡像異性体の形である。

【0094】

30

本発明にしたがう化合物が二つ以上のキラル中心を含有し得ることが、また認識される
であろう。かくして、式の化合物は、異なるジアステレオマーの形で存在し得る。全ての
そのようなジアステレオマーおよびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。単一
のジアステレオマーは、HPLC、結晶化およびクロマトグラフィーのような、当分野で
周知の方法により得られることができる。

【0095】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩がまた提供される。化合物の薬学的に許容され
る塩という用語は、薬学的に許容される無機および有機の酸ならびに塩基から誘導され
るものを意味する。適当な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマ
ール酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サルチル酸、コハク酸、トルエンー
p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸
、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸およびベンゼンスルホン酸が含まれ
る。シュウ酸のような他の酸は、それ自身薬学的に許容されない一方で、本発明の化合物
およびそれらの薬学的に許容される酸の付加塩を得る中間体として有用であり得る。

40

【0096】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属(例えばナトリウム、リチウム、カリウ
ム)、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム)、アンモニウムおよび NR_4^+ (式中、Rは
 C_{1-4} アルキルである)の塩が含まれる。

【0097】

本発明にしたがう化合物についての以後の記載は、化合物およびそれらの薬学的に許容

50

される塩を含む。

本発明の一つの実施態様では、薬学的に許容される塩はナトリウム塩である。

【0098】

本発明の一つの実施態様では、薬学的に許容される塩はリチウム塩である。

本発明の一つの実施態様では、薬学的に許容される塩はカリウム塩である。

【0099】

出願人は、2002年6月11日に、“フラビウイルス感染の処置もしくは予防のための化合物および方法”の表題で同時係属の米国正規出願第10/166,031号をまた出願している(その内容は、言及することによって本明細書の一部とする)。

【0100】

別に定義しないかぎり、本明細書中に使用される全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中で言及される全ての出版物、特許出願、特許および他の引用文献は、その全体を、言及することによって本明細書の一部とする。不一致がある場合には、定義を含めて、本明細書が規制するであろう。加えて、原料、方法、および実施例は、例示的のみであって、限定することを意図するものではない。

【0101】

この出願中で使用される際には、用語“アルキル”は、直鎖のもしくは枝分れ鎖の炭化水素の部分を表し、それは、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3R_{12} 、 PO_3RcRd 、 $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニルオキシ、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニルオキシ、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリールオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、 R_{12} 、 Rc 、 Rd 、 R_{13} および R_{14} は、 H 、 $\text{C}_{1\sim12}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim12}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim12}$ アルキニル、 $\text{C}_{6\sim14}$ アリール、 $\text{C}_{3\sim12}$ 複素環、 $\text{C}_{3\sim18}$ ヘテロアラルキル、 $\text{C}_{6\sim18}$ アラルキルからそれぞれ独立して選ばれるか、

または Rc および Rd は、酸素と一緒に、5～10員環の複素環を形成するか、

または R_{13} および R_{14} は、窒素と一緒に、3～10員環の複素環を形成する)により任意の一つもしくはそれ以上置換され得る。アルキルの有用な例には、イソプロピル、エチル、フルオロヘキシルもしくはシクロプロピルが含まれる。アルキルという用語はまた、その中で一つもしくはそれ以上の水素原子が酸素により(例えばベンゾイル)、またはハロゲンにより置換されて、さらに好ましくは、ハロゲンは、フルオロであるアルキル(例えば CF_3 —もしくは CF_3CH_2 —)を含むことを意味する。

【0102】

用語“シクロアルキル”は、環状のアルキルを表す。シクロアルキルという用語はまた、少なくとも一つの不飽和の基を含有するシクロアルキルを含むことを意味する。シクロアルキルの有用な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【0103】

用語“シクロアルケニル”および“シクロアルキニル”は、少なくとも一つの不飽和の基を含有するアルキル(例えばアリル、アセチレン、エチレン)を表す。

【0104】

用語“アリール”は、少なくとも一つのベンゼノイド型の環を含有する炭素環式部分を表し、それは、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3R_{12} 、 PO_3RcRd 、 $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニルオキシ、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニルオキシ、 $\text{C}_{6\sim12}$ アリールオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6\sim12}$ アラルキル、 $\text{C}_{3\sim10}$ 複素環、ヒドロキシル、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

O) $C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} および R_{14} は、 H 、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 14}$ アリール、 $C_{3 \sim 12}$ 複素環、 $C_{3 \sim 18}$ ヘテロアラルキル、 $C_{6 \sim 18}$ アラルキルからそれぞれが独立して選ばれるか、

または R_c および R_d は、酸素と一緒に、5～10員環の複素環を形成するか、
 または R_{13} および R_{14} は、窒素と一緒に、3～10員環の複素環を形成する)により任意に一つもしくはそれ以上置換され得る。アリールの例には、フェニルおよびナフチルが含まれる。

【0105】

用語“アラルキル”は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルケニル、もしくは $C_{1 \sim 6}$ アルキニルにより隣接する原子に結合したアリール基(例えば、ベンジル)を表す。

【0106】

用語“複素環”は、飽和のもしくは不飽和の環状部分を表し、ここで、当該環状部分は、少なくとも一つのヘテロ原子(例えば酸素、硫黄もしくは窒素)により隔てられ、それは、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニルオキシ、 $C_{6 \sim 12}$ アリールオキシ、 $C(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C(O)C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C(O)C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アリール、 $C(O)C_{6 \sim 12}$ アラルキル、 $C_{3 \sim 10}$ 複素環、ヒドロキシル、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、シアノ、アジド、アミジノもしくはグアニド

(式中、 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} および R_{14} は、 H 、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 14}$ アリール、 $C_{3 \sim 12}$ 複素環、 $C_{3 \sim 18}$ ヘテロアラルキル、 $C_{6 \sim 18}$ アラルキルからそれぞれが独立して選ばれるか、

または R_c および R_d は、酸素と一緒に、5～10員環の複素環を形成するか、
 または R_{13} および R_{14} は、窒素と一緒に、3～10員環の複素環を形成する)により任意に置換され得る。複素環式環という用語は、モノもしくは多環式(例えば二環式)の環を表すことが理解される。複素環式環の例には、限定するものではないが、エボキシド；フラン；ベンゾフラン；イソベンゾフラン；オキサチオラン；ジチオラン；ジオキサラン；ピロール；ピロリジン；イミダゾール；ピリジン；ピリミジン；インドール；ピペリジン；モルホリン；チオフェンおよびチオモルホリンが含まれる。

【0107】

用語“ヘテロアラルキル”は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルケニルもしくは $C_{1 \sim 6}$ アルキニルにより隣接する原子に結合している複素環の基を表す。

【0108】

存在する硫黄原子があるときには、硫黄原子は異なる酸化レベル、即ち、 S 、 SO 、もしくは SO_2 にあり得る。全てのそのような酸化レベルは、本発明の範囲内にある。

【0109】

存在する窒素原子があるときには、窒素原子は異なる酸化レベル、即ち、 N もしくは NO にあり得る。全てのそのような酸化レベルは、本発明の範囲内にある。

用語“独立して”は、置換基が、それぞれの項目について同一のもしくは異なる定義であり得ることを意味する。

【0110】

処置における使用に必要な本発明の化合物の量は、選択される特定の化合物でのみならず、また投与ルート、処置が必要である症状の性質ならびに患者の年齢および症状で変わるであろうし、そして究極的には内科医もしくは獣医の判断次第であることが認識されるであろう。しかしながら、一般に、適当な用量は、一日当たり約 $0.1 \sim 約 750 \text{ mg/kg}$ 体重の範囲に、好ましくは $0.5 \sim 60 \text{ mg/kg}$ /日の範囲に、最も好ましくは $1 \sim 20 \text{ mg/kg}$ /日の範囲にあるであろう。

10

20

30

40

50

【0111】

望まれる用量は、単回用量で、または適切な間隔で、例えば一日当り二回、三回、四回もしくはそれ以上の投与として投与される分割用量として便宜的に与えられ得る。

【0112】

化合物は、単位投与剤型で；例えば、単位投与剤型当り10～1500mg、便宜的には20～1000mg、最も便宜的には50～700mgの活性成分を含有して、便宜的に投与される。

【0113】

理想的には、活性成分は、約1～約75μM、好ましくは約2～50μM、最も好ましくは約3～約30μMの活性化合物の最大血漿濃度を達成するように投与されるべきである。これは、例えば、任意に食塩水中の活性成分の0.1～5%溶液の静脈注射によって達成され得るか、もしくは約1～約500mgの活性成分を含有するボラスとして経口で投与される。望ましい血中レベルは、約0.01～約5.0mg/kg/時間を与える連続注入によりもしくは約0.4～約15mg/kgの活性成分を含有する間歇的注入により維持され得る。

10

【0114】

本発明の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される塩が同一のウイルスに対して活性な第二の治療薬剤と組合せて使用されるときには、それぞれの化合物の用量は、化合物が単独で使用されるときのもとの同一かまたは異なるかのいずれかであり得る。適切な用量は、当業者により容易に認識されるであろう。

20

【0115】

治療での使用のために、本発明の化合物は生の化学製品として投与され得ることが可能である一方で、活性成分を医薬組成物として与えることが好ましい。かくして、本発明は、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される誘導体を、一つもしくはそれ以上の薬学的に許容されるそれらのための担体ならびに、任意に、他の治療的なおよび／もしくは予防的な成分と一緒に含む医薬組成物をさらに提供する。担体(複数を含む)は、製剤の他の成分と混和可能でありかつその受容者に有害でないという意味において“許容される”であるべきである。

【0116】

医薬組成物には、経口の、直腸の、鼻腔内の、局所(頬側および舌下を含む)の、経皮の、腔内のもしくは非経腸の(筋肉内、皮下および静脈を含む)の投与に適するもの、または噴射吸入(inhalation)もしくは吸気吸入(insufflation)による投与に適する形におけるものが含まれる。製剤は、適切であれば、個別の投与量単位で便宜的に与えられ得て、そして薬剤学分野で周知の方法のいずれかにより調製され得る。全ての方法は、活性化合物を液体の担体もしくは微粉固体の担体または両方と会合させて、次いで、必要であれば、生成物を望まれる製剤に成形する工程を含む。

30

【0117】

経口の投与に適する医薬組成物は、それぞれが予め決められた量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤；散剤もしくは顆粒剤；溶液剤、懸濁剤または乳剤のような個別の単位として、便利に与えられ得る。活性成分はまた、ボラス、舐剤もしくはペーストとして与えられ得る。経口の投与のための錠剤およびカプセル剤は、結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤もしくは湿潤剤のような従来の賦形剤を含有し得る。錠剤は、当分野で周知の方法にしたがって被膜され得る。経口の液体製剤は、例えば、水性のもしくは油性の懸濁剤、溶液剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤の形であり得るか、または使用前に水もしくは他の適当なビークルと共に構成するための乾燥製品として与えられ得る。そのような液体製剤は、懸濁化剤、乳化剤、非水性のビークル(食用油を含み得る)、もしくは保存剤のような従来の添加剤を含有し得る。

40

【0118】

本発明にしたがう化合物は、非経腸投与(例えば、注射、例えばボラス注射もしくは連続注入により)のために製剤化され得て、そしてアンプル、予め充填されたシリンジ、小

50

容積の輸液の中でまたは加えられた保存剤を持つ多回用量コンテナ中で単位用量剤型で与えられ得る。組成物は、油性のもしくは水性のビークルの中で懸濁剤、溶液剤、または乳剤のような剤型を取り得て、そして懸濁化剤、安定剤および／もしくは分散剤のような配合剤を含有し得る。これに代えて、活性成分は、適当なビークル、例えば無菌の、パイロジェンフリーの水と共に、使用前に、構成するために、無菌の固体の無菌の単離によりもしくは溶液からの凍結乾燥により得られる、散剤の剤型であり得る。

【0119】

表皮への局所投与のために、本発明にしたがう化合物は、軟膏、クリームもしくはローションとして、または経皮パッチとして製剤化され得る。そのような経皮パッチは、リナロール、カルバクロール、チモール、シトラル、メントールおよびトアネトールのような浸透増強剤を含有し得る。軟膏およびクリームは、例えば、適当な増粘剤および／もしくはゲル化剤の添加と共に水性のもしくは油性の基剤と共に製剤化され得る。ローションは、水性のもしくは油性の基剤で製剤化され得て、そしてまた、一般に一つもしくはそれ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、もしくは着色剤を含有するであろう。

10

【0120】

口腔中で局所投与に適する組成物には、風味をつけた基剤、通常ショ糖およびアラビアゴムもしくはトラガカントゴム中に活性成分を含むトローチ剤；ゼラチンおよびグリセリンもしくはショ糖およびアラビアゴムのような不活性基剤中に活性成分を含む香錠；ならびに適当な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が含まれる。

20

【0121】

担体が固体である、直腸の投与に適する医薬組成物は、単一用量の坐薬として最も好ましく与えられる。適当な担体には、ココアバターおよび当分野で一般に用いられる他の材料が含まれ、そして坐薬は、活性化化合物を軟化したもしくは融解した担体(複数を含む)と混合し、次に冷却し、鋳型中で成形することにより簡便に形成され得る。

【0122】

腔内投与に適する組成物は、活性成分に加えて当分野で適切であると公知であるような担体を含有する、腔座剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォームもしくはスプレー剤として与えられ得る。

【0123】

鼻腔内投与のために、本発明の化合物は、液体スプレー剤もしくは分散性散剤としてまたは滴剤の剤型で使用され得る。滴剤は、1以上の分散剤、可溶化剤もしくは懸濁化剤をさらに含む水性のまたは非水性の基剤と共に、製剤化され得る。液体スプレー剤は、加圧パックから簡便に送達され得る。

30

【0124】

吸入による投与のために、本発明にしたがう化合物は、吸入器、ネブライザーもしくは加圧パックまたはエアゾールスプレー剤を送達する他の簡便な手段から簡便に送達される。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素もしくは他の適当なガスのような適当な噴射剤を含み得る。加圧エアゾール剤の場合には、投与量の単位は、計量された量を送達するバルブを設けることにより測定され得る。

40

【0125】

これに代えて、噴射吸入もしくは吸気吸入による投与のために、本発明にしたがう化合物は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物および乳糖もしくはでん粉のような適当な粉末基剤の粉末混合物の剤型をとり得る。粉末組成物は、そこから粉末が吸入器の助けで投与され得る、例えば、カプセルもしくはカートリッジまたは例えばゼラチンもしくはブリスター・パック中で単位投与剤型で与えられ得る。

【0126】

望ましいときには、徐放性の活性成分を与えるように適合させた上述の製剤が使用され得る。

50

【0127】

以下の一般的なスキームおよび実施例は、本発明の種々の実施態様を例示するために提供されるものであり、範囲を限定するとして考えるべきではない。

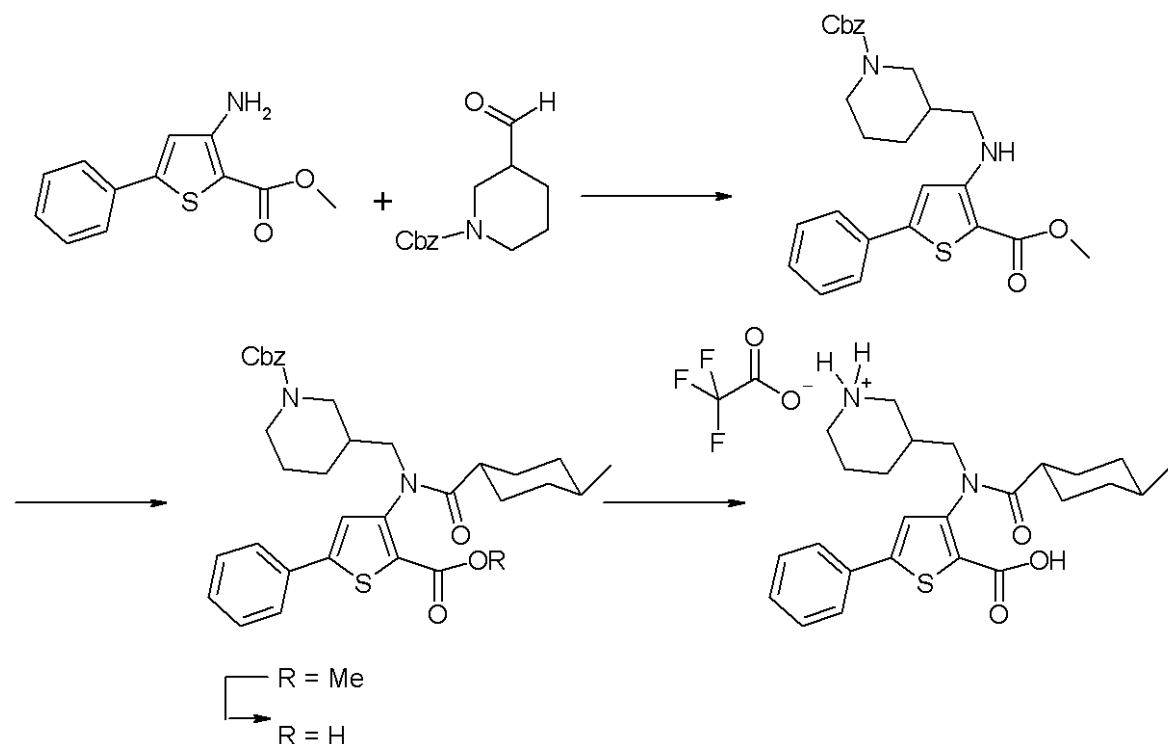
【実施例】

【0128】

実施例 1

3-[(2-カルボキシ-5-フェニルチオフェン-3-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩(化合物 1)

【化4】



【0129】

段階I

THF(0.5ml)中の、3-アミノ-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.268g, 1.15mmol)と、3-ホルミル N-Cbz-ピペリジン(0.284g, 1.15mmol)の懸濁液を、二塩化 ジブチル錫(17mg, 0.057mmol)で処理した。5分後、フェニルシラン(156μL, 1.26mmol)を加え、混合物を室温で6日間攪拌した。次に溶媒を蒸発させ、残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、CH₂Cl₂：ヘキサン：EtOAcを溶出液として用いて精製し、3-[(1-メチルピペリジン-3-イルメチル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを油状物として得た(0.2723g, 収率51%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.63-7.59 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 9H), 7.18-6.84 (br s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.10(d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.40 (m, 2H), 2.90 (t, 1H), 1.88-1.40 (m, 6H).

【0130】

段階II

3-[(1-メチルピペリジン-3-イルメチル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(162mg, 0.348mmol)を、1,2-ジクロロエタン(3.0ml)に溶解し、1,2-ジクロロエタン(1.0ml, 0.43mmol)中の、塩化 trans-4-メチルシクロヘキサンカルボニルで処理した。溶液を1日間還流した。次に溶媒を蒸発させ、残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、ヘキ

サン：EtOAcを溶出液として用いて精製し、3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを油状物として得た(0.194 g, 収率95%)。
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 回転異性体 65/35: 7.90 (s, 0.35H), 7.70 (d, 0.65H), 7.62-7.10 (m, 10H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.70 (m, 0.35H), 4.60-4.40 (m, 0.65H), 4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (t, 0.65H), 3.20 (t, 0.35H), 2.70 (d, 0.65H), 2.52 (t, 0.35H), 1.90 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 13H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.76 (d, 3H), 0.64 (m, 2H).

【0131】

段階III

10

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(162 mg, 0.27 mmol)を、THF:MeOH:H₂Oの混合物(3:2:1, 2.8 ml)に溶解し、LiOH・H₂O(35 mg, 0.81 mmol)で処理した。溶液を、55℃で3時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をHClを用いてpH 4まで酸性にした。生成物をEtOAcで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸を得た(146 mg, 収率92%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.98 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.24 (m, 9H), 5.20-5.05 (m, 2H), 4.35-3.95 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.85-2.52 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.82-1.18 (m, 12H), 0.78 (d, 3H), 0.68 (m, 2H).

20

【0132】

段階IV

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸(145 mg, 0.25 mmol)を、CH₃CN(2.5 ml)に溶解し、0℃に冷却し、TMSI(144 ml, 1.0 mmol)で処理した。反応物を0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をHClを用いて酸性にした。生成物をEtOAcで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を次に蒸発させ、残渣を、始めに逆相HPLCによって、次にシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、CH₂Cl₂:MeOH:AcOHを溶出液として用いて精製し、3-{[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフエン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩(化合物1)を得た(91.6 mg, 収率66%)。

30

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.92 (br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 8H), 1.20 (m, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.73-0.45 (m, 2H).

【0133】

同様の方法で下記の化合物：化合物2、化合物3、化合物4、化合物6、および化合物14を製造した。

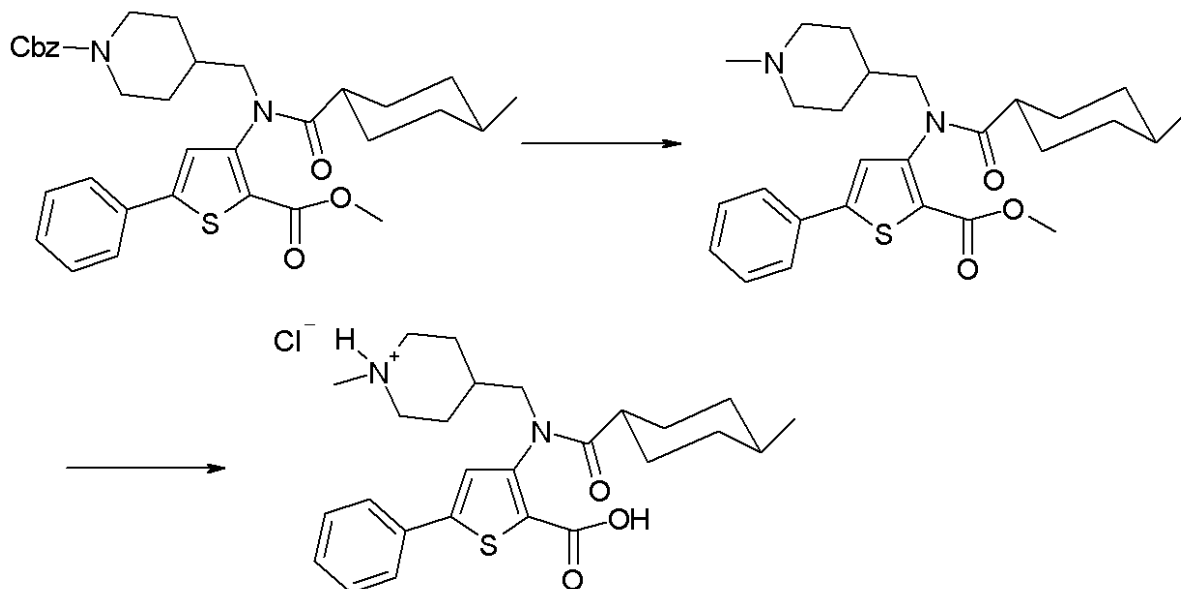
【0134】

40

実施例2

塩化 4-{[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフエン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-ピペリジニウム(化合物38)

【化 5】



10

【0135】

段階I

4-[(2-メトキシカルボニル-5-フェニルチオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステル(190mg, 0.32mmol)を、MeOH(3.2ml)に溶解し、ホルムアルデヒド(37%溶液, 0.36ml, 3.2mmol)と、AcOH(1滴)と、10% Pd/C(97mg)で、H₂(30psi)下で処理した。反応物を室温で48時間攪拌し、混合物をセライトで濾過した。溶液を蒸発させて残渣を得て、それをシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、CH₂Cl₂:MeOHを溶出液として用いて精製し、3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを、油状物として得た(46.5mg, 収率31%)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.62 (d, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.70-1.40 (m, 8H), 1.30 (m, 2H), 0.78 (d, 3H), 0.68 (m, 2H).

30

【0136】

段階II

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(46mg, 0.098mmol)を、THF:MeOH:H₂Oの混合物(3:2:1, 1.0ml)に溶解し、LiOH·H₂O(12mg, 0.29mmol)で処理した。溶液を55℃で3時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をHClを用いてpH 4まで酸性にした。沈殿物を濾過し、洗浄し、ヘキサンでトリチュレートし、塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニルチオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチルピペリジニウム(化合物38)を固体として得た(35.3mg, 収率73%)。

40

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.66 (d, 2H), 7.40 (t, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.78 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.65-1.20 (m, 8H), 0.76 (d, 3H), 0.68 (m, 2H).

【0137】

同様の方法で、下記の化合物：化合物33、化合物35、化合物49、および化合物69を製造した。

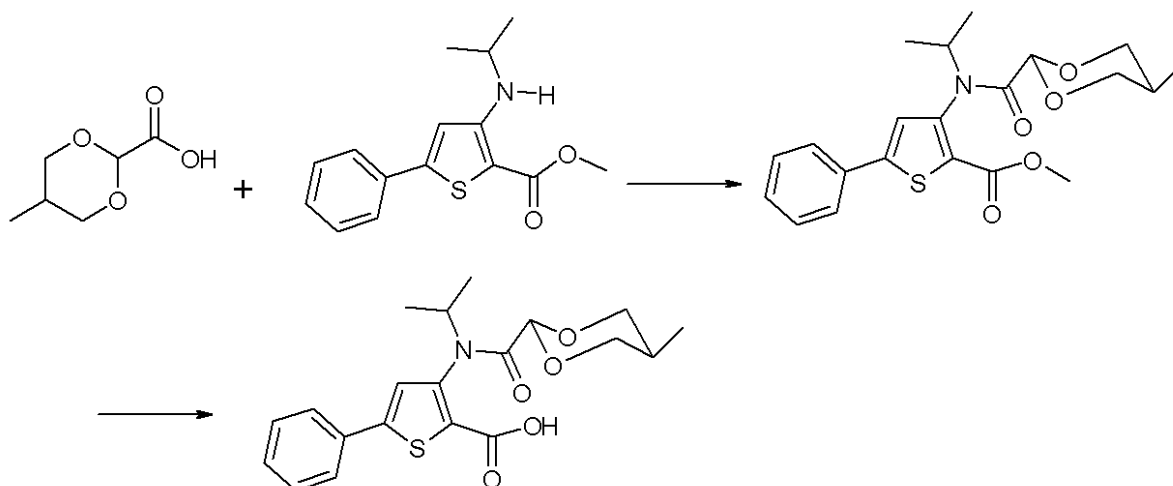
【0138】

50

実施例 3

3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物22)

【化6】



10

【0139】

5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボン酸: Tetrahedron (1989) 45, PP 6987-6998 の合成手順

20

段階I

1,2-ジクロロエタン中の5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボン酸(53mg, 0.47mmol)の溶液を、0℃で、 PPh_3 (124mg, 0.47mmol)と、 NCs (63mg, 0.47mmol)と、イソプロピルアミノ-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(100mg, 0.36mmol)で処理した。反応物を3日間還流した。混合物を蒸発させて残渣を得て、それをシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、 EtOAc :ヘキサンを溶出液として用いて精製し、3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(51.8mg, 収率35%)。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.65 (d, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.90 (q, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (t, 1H), 2.95 (t, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.58 (d, 3H).

【0140】

段階II

3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(49mg, 0.12mmol)を、 THF : MeOH : H_2O の混合物(3:2:1, 1.1ml)に溶解し、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14mg, 0.36mmol)で処理した。溶液を55℃で3時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を HCl を用いてpH 4まで酸性にした。生成物を EtOAc で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物22)を固体として得た(46.7mg, 収率98%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 7.65 (d, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.80 (q, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.08 (t, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.60 (d, 3H).

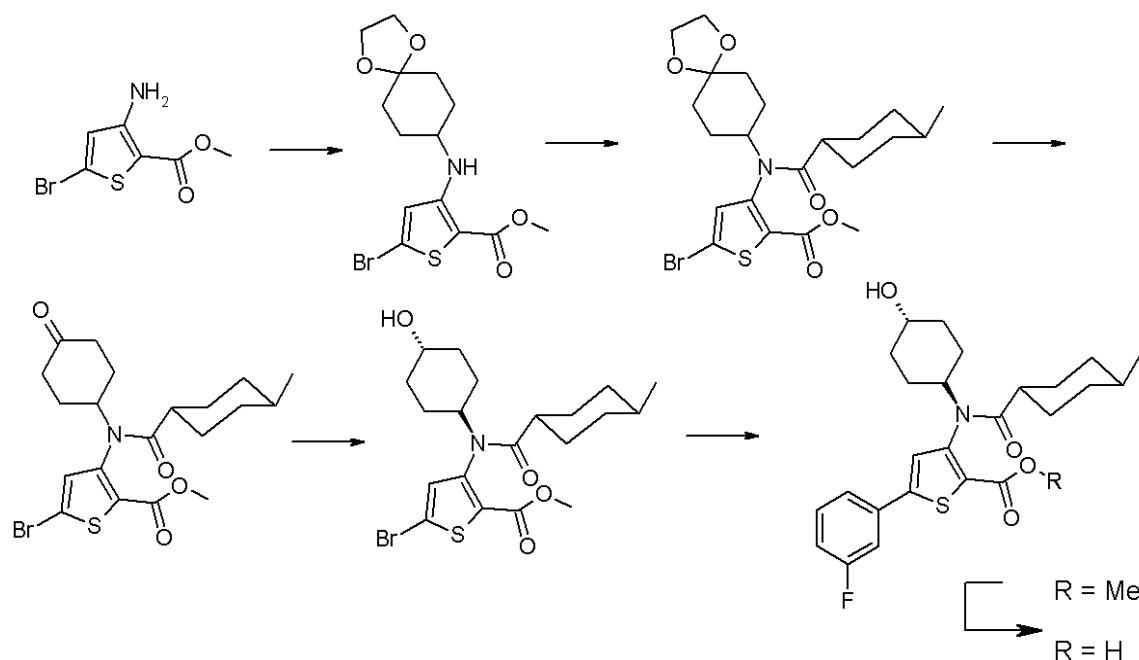
【0141】

実施例 4

5-(3-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物51)

50

【化 7】



【0142】

20

段階I

乾燥THF(1.1ml)中の、3-アミノ-5-ブロモ-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(1.03 g, 4.38mmol)の懸濁液を、1,4-シクロヘキサジオン モノエチレン ケタール(684mg, 4.38mmol)で、次に二塩化 ジブチル 錫(133mg, 0.44mmol)で処理した。5分後、フェニルシラン(877 μL, 4.8mmol)を加え、反応混合物を室温で2日間攪拌し、その際透明な溶液が得られた。次に溶液を濃縮し、残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、EtOAc:ヘキサンを溶出液として用いて精製し、5-ブロモ-3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(1.11 g, 収率68%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 6.90 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

30

【0143】

段階II

1,2-ジクロロエタン(30ml)中のtrans-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸(0.629 g, 4.42mmol)の溶液を、0℃で、トリフェニルホスフィン(1.16 g, 4.42mmol)と、N-クロロスクシンイミド(0.59 g, 4.42mmol)と、5-ブロモ-3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(1.10 g, 2.92mmol)で処理した。次に、得られた混合物を90℃で36時間攪拌し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、EtOAc:ヘキサンを溶出液として用いて精製し、望ましい生成物: 5-ブロモ-3-[(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル、および対応するケトン、すなわち5-ブロモ-3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルの1:1混合物を得た(537mg)。

40

【0144】

段階III

5-ブロモ-3-[(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルと、5-ブロモ-3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘ

50

キシル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステル(352mg)の混合物を、テトラヒドロフラン(4ml)に溶解し、3N HCl溶液(4ml)で処理した。反応物を室温で20時間攪拌し、次に酢酸エチル(10ml)で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×10ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を塩水(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、EtOAc：ヘキサンを溶出液として用いて精製し、5ーブロモー3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(4ーオキソーシクロヘキシル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステルを固体として得た(296mg)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.85 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.48-1.28 (m, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.68 (m, 2H).

【0145】

段階IV

5ーブロモー3ー[(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(4ーオキソーシクロヘキシル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステル(473mg, 1.04mmol)を、メタノール(10.4ml)に溶解し、0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(43mg, 1.14mmol)で処理した。0℃で30分攪拌した後、反応物を室温で30分間攪拌し続け、塩酸の10%溶液(20ml)でクエンチした。水相を酢酸エチル(3×10ml)で抽出し、合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、EtOAc：ヘキサンを溶出液として用いて精製し、5ーブロモー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステルを固体として得た(365mg, 収率77%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.82 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.08-1.72 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.68-1.23 (m, 11H), 0.98 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.68 (m, 2H).

【0146】

段階V

DME(2.0ml)と2M Na₂CO₃水溶液(1.0ml)の混合物中の、脱気した5ーブロモー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステル(70mg, 0.15mmol)と、3ーフルオロフェニルボロン酸(32mg, 0.23mmol)の溶液を、Pd(PPh₃)₄(17.6mg, 0.015mmol)で処理した。反応物を18時間還流した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して残渣を得て、それを分取クロマトグラフィーによって、EtOAc：ヘキサンを溶出液として用いて精製し、除去できなかったトリフェニルホスフィン オキシドを含む、5ー(3ーフルオロフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステルを油状物として得た(61.7mg)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.65 (dd, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.14 (br s, 1H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 5H), 1.51-1.26 (m, 4H), 0.98 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.72-0.54 (m, 2H).

【0147】

段階VI

5ー(3ーフルオロフェニル)ー3ー[(4ーヒドロキシーシクロヘキシル)ー(4ーメチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ーチオフェンー2ーカルボン酸メチル エステル(61mg, 0.13mmol)を、ジオキサン：H₂Oの4：1混合物(1.3ml)に溶解し、LiOH・H₂O(20mg, 0.476mmol)で処理した。55℃で3時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、5mlのEtOAcの層間に分配

した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、分取クロマトグラフィー(10% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製し、5-(3-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物51)を、白色の固体として得た(20.1mg, 収率34%)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.72 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85-1.10 (m, 14H), 0.88 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.68-0.45 (m, 2H).

【0148】

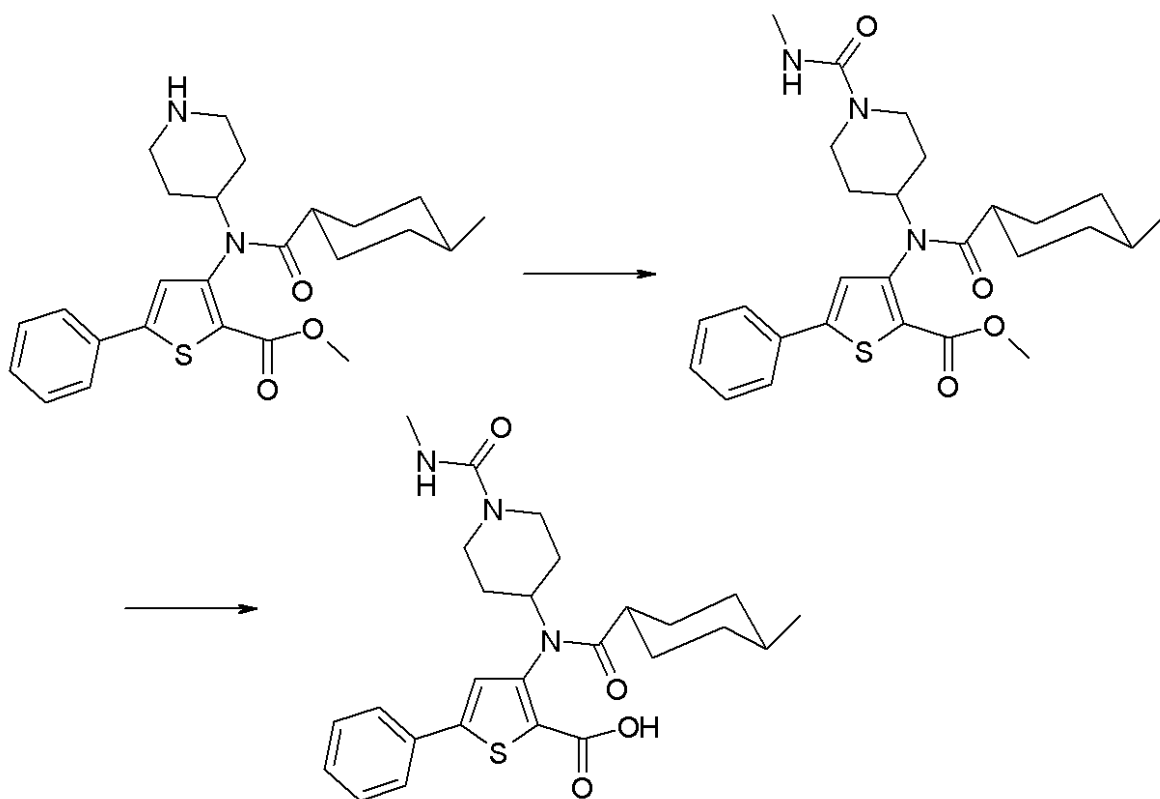
同様の方法で、下記の化合物：化合物50、化合物59、化合物60、および化合物61を製造した。

【0149】

実施例5

3-[(1-メチルカルバモイル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸(化合物71)

【化8】



【0150】

段階I

CH₂Cl₂ (3.3ml)中の、3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(145mg, 0.33mmol)の溶液を、Et₃N(69ml, 0.49mmol)と、メチルイソシアネート(28.2mg, 0.49mmol)で処理した。室温で18時間攪拌した後、出発物質が残っていた。メチルイソシアネート(28.2mg, 0.49mmol)を、反応物に加え、それをさらに4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解し、HCl(0.1M)で、そして塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、(5% MeOH/CH₂Cl₂)を用いて精製し、

カルボニル)ーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸メチル エステルを得た(142mg, 収率87%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.35 (q, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.75 (d, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.75-0.58 (m, 2H).

【0151】

段階II

3-[(1-メチルカルバモイルーピペリジン-4-イル)-(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸メチル エステル(139mg, 0.28mmol)を、ジオキサン： H_2O の4：1混合物(2.8ml)に溶解し、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35.3mg, 0.84mmol)で処理した。55℃で3時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にした H_2O と、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、(10% MeOH/ CH_2Cl_2)を用いて精製し、3-[(1-メチルカルバモイルーピペリジン-4-イル)-(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸(化合物71)を、白色の固体として得た(101.8mg, 収率75%)。

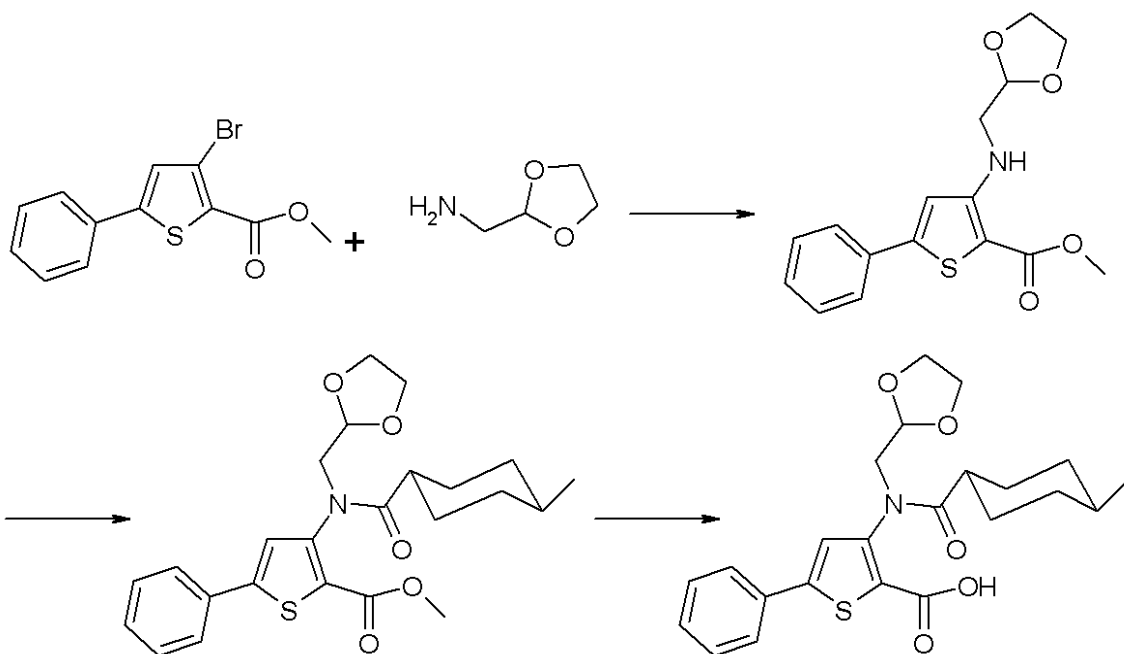
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 7.72 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.82 (q, 2H), 2.65 (d, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.80-1.22 (m, 8H), 1.14 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.75-0.55 (m, 2H).

【0152】

実施例6

3-[[1,3]ジオキソラン-2-イルメチル-(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸(化合物8)

【化9】



【0153】

段階I

3-[[1,3]ジオキソラン-2-イルメチル)ーアミノ]ー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸メチル エステルを、Pdを用いて、実施例32で記載した手順と組み合わせて製造した。

【0154】

段階II

3-[[1,3]ジオキソラン-2-イルメチル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを、実施例32で記載した手順と同様の手順を用いて製造した。

【0155】

段階III

3-[[1,3]ジオキソラン-2-イルメチル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸を、実施例32で記載した手順と同様の手順を用いて製造した。

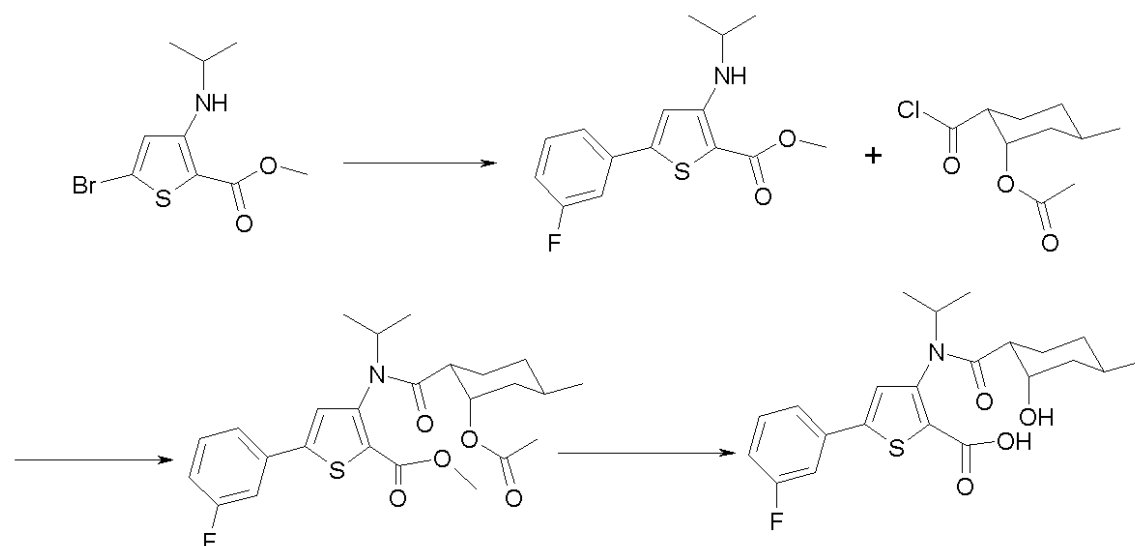
化合物7を同様の方法を用いて製造した。

【0156】

実施例7

5-(3-フルオロフェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物44)

【化10】



【0157】

段階I

DME (8ml)と2M Na_2CO_3 水溶液(4ml)の混合物中の、5-ブロモ-3-イソプロピルアミノ-2-カルボン酸メチル エステル(210mg, 0.755mmol)と、3-フルオロフェニルボロン酸(140mg, 0.116mmol)の脱気した溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (43mg)を加え、反応混合物を、還流条件下、 N_2 雰囲気下で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。5-(3-フルオロフェニル)-3-イソプロピルアミノ-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(200mg, 91%)を、粘稠なシロップ状物質として単離した。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.50-7.25 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 1.35, 1.30 (2s, 6H).

【0158】

段階II

1,2-ジクロロエタン(5ml)中の、5-(3-フルオロフェニル)-3-イソプロピルアミノ-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(200mg, 0.683mmol)の溶液に、酢酸 2-クロロカルボニル-5-メチル-シクロヘキシル エステル(148mg, 0.679mmol)と、トリフェニルホスフィン(197mg, 0.751mmol)を、 N_2 雰囲気下で加えた。反応混合物を12時間還流し、次にクロロホルムと水で希釈した。有機層を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を分取TLCプレートによって、ヘキサ

ン中 15% 酢酸エチルを用いて、3-[(2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-(3-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを白色の固体として得た(40mg, 12%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.45-7.25 (m, 4H), 7.13-6.95 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37-0.62 (m, 20H).

【0159】

段階III

3-[(2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-(3-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(30mg, 0.063mmol)を、THF:MeOH:H₂Oの混合物(3:2:1, 2ml)に溶かし、次に1N LiOH・H₂Oの水溶液(0.38ml, 0.380mmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水と酢酸エチルの層間に分配した。水層を10% KHSO₄溶液を用いて酸性にした。有機層を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、クロロホルムとメタノール(8:2)を用いて精製し、5-(3-フルオロフェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物44)(15mg, 58%)を、2つの回転異性体を有する白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.50-7.25 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H), 5.25 (s, 1H, minor), 4.87 (s, 1H, major), 4.13 (s, 1H, major), 3.87 (s, 1H, minor), 2.38-0.45 (m, 17H).

ESI⁻ (M-H): 418.

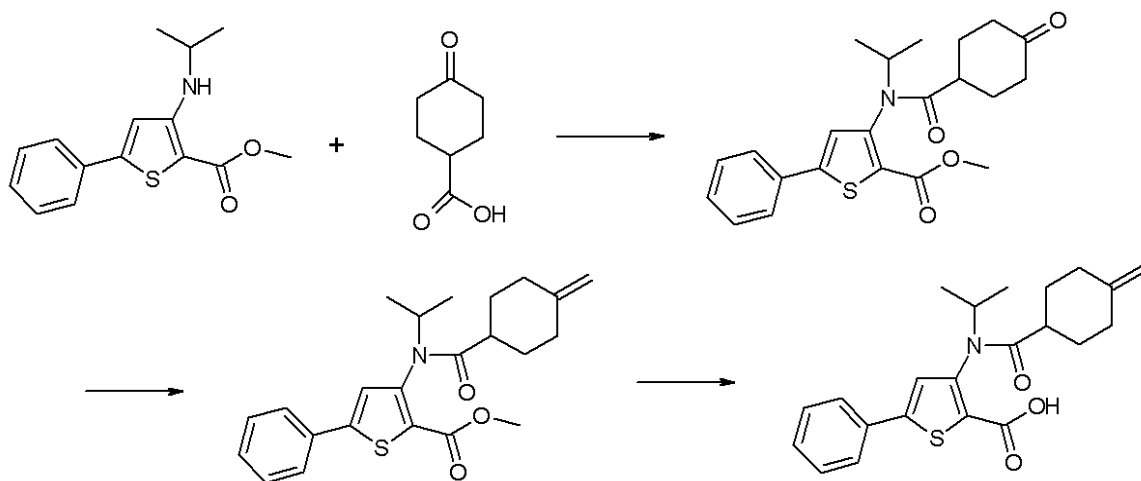
化合物62を同様の方法で製造した。

【0160】

実施例8

3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物28)

【化11】



【0161】

段階I

1,2-ジクロロエタン中の、3-イソプロピルアミノ-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(1.5g, 5.45mmol)の溶液に、N-クロロスクシンアミド(0.940g, 7.091mmol)と、トリフェニルホスフィン(1.9g, 7.091mmol)と、4-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸(800mg, 5.455mmol)を加えた。反応混合物をN₂雰囲気下で終夜還流した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃溶液で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーを用いて、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を

溶出液として用いて精製し、3-[イソプロピル-(4-オキソ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルをシロップ状物質として得た(1.2 g, 55%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75-7.50 (m, 2H), 7.70-7.38 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.75-0.83 (m, 15H).

【0162】

段階II

ブチリチウム(2.5 M, 0.9 ml, 2.280 mmol)を、THF(10 ml)中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム(939 mg, 2.630 mmol)の冷却した(-78°C)溶液に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次にTHF(5 ml)中の3-[イソプロピル-(4-オキソ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(700 mg, 1.754)を、-78°Cで加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 溶液を加えることによってクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、酢酸エチル：ヘキサン(1：4)を用いて、3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを固体として得た(300 mg, 43%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.63 (d, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.50 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 0.99 (d, 3H).

【0163】

段階III

3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(50 mg, 0.126 mmol)を、THF：MeOH： H_2O の混合物(3：2：1, 3 ml)に溶かし、次に1 N $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液(0.8 ml, 0.800 mmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水と酢酸エチルの層間に分配した。水層を10% KHSO_4 溶液を用いて酸性にした。有機層を分離し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、クロロホルムとメタノール(8：2)を用いて精製し、3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物28)を白色の固体として得た(25 mg, 52%)。

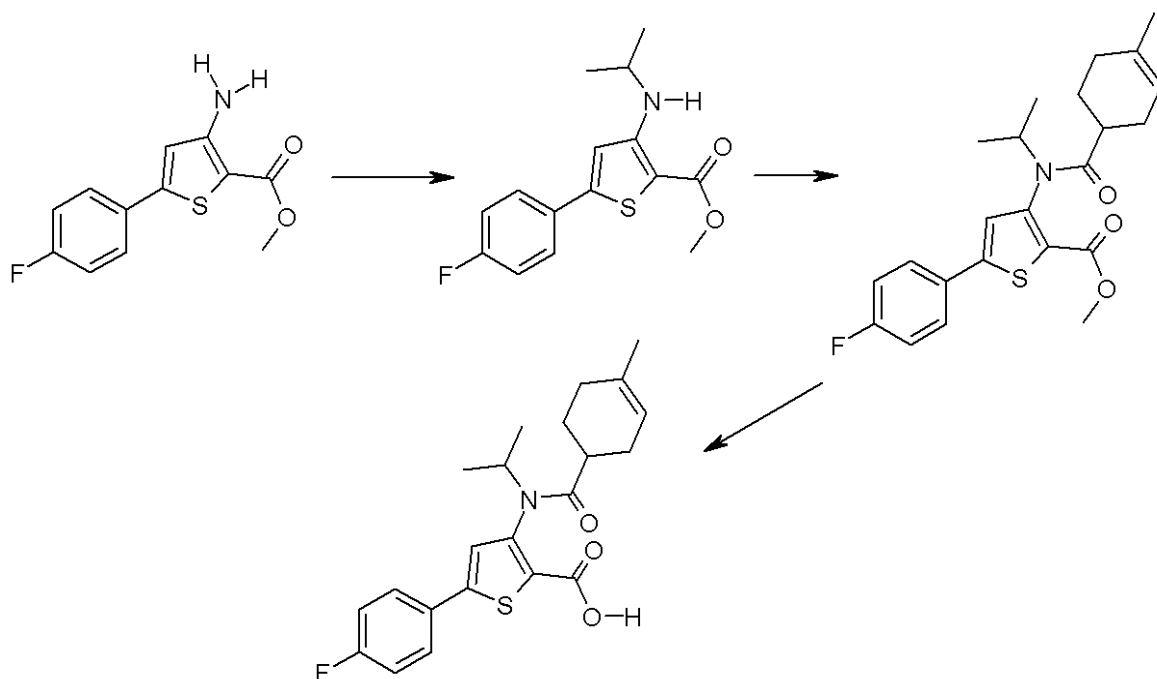
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.21-1.43 (m, 9H), 1.15 (bd, 3H), 0.93 (bd, 3H).

【0164】

実施例9

5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチレン-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物53)

【化 1 2】



10

【0165】

20

段階I

1,2-ジクロロエタン(10ml)中の3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(500mg, 2.0mmol)の溶液に、攪拌しながら、次に2-メトキシプロペン(0.76ml, 8.0mmol)と、AcOH(0.12ml, 4.0mmol)と、NaBH(OAc)₃(0.848mg, 8.0mmol)を加え、16時間攪拌した。次にそれをEtOAcとH₂Oで希釈した。NaHCO₃を加えることによって、水溶液をpH=7に調節した。水相をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。bond elute で、ヘキサンから5% EtOAc-ヘキサンで精製し、5-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピルアミノ-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(0.530mg, 収率91%)。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.62 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 1.35 (d, 6H).

【0166】

段階II

塩化 4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニルを、Journal of Organic Chemistry (1986) 51(23), pp4485-8 に報告された手順によって製造した。この塩化 4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル(0.121g, 0.77mmol)を、5-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピルアミノ-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.150g, 0.51mmol)と共に、無水1,2-ジクロロエタン(2ml)に溶解した。反応混合物を攪拌しながら16時間還流した。次に溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(8:2 ヘキサン/EtOAc)によって精製し、140mg(66%)の5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

40

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 7.60 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.42-5.20 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.83 (d, 3H), 2.41-1.50 (m, 10H), 1.20 (m, 3H), 0.98 (d, 3H).

【0167】

段階III

5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.140

50

g, 0.34 mmol)を、THF : MeOH : H₂Oの混合物(3 : 2 : 1, 10 ml)に溶かし、次に1 N LiOH・H₂O水溶液(2.1 ml, 2.04 mmol)を加えた。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水と酢酸エチルの層間に分配した。10% KHSO₄溶液を用いて、水層を酸性にした。有機層を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、分取TLCによって、ジクロロメタン：メタノール(9 : 1)を用いて精製し、5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル(4-メチルシクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸(化合物53)を得た(31 mg, 23%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.38-5.16 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.95-1.20 (m, 8H), 1.12 (m, 3H), 0.90 (d, 3H).

10

【0168】

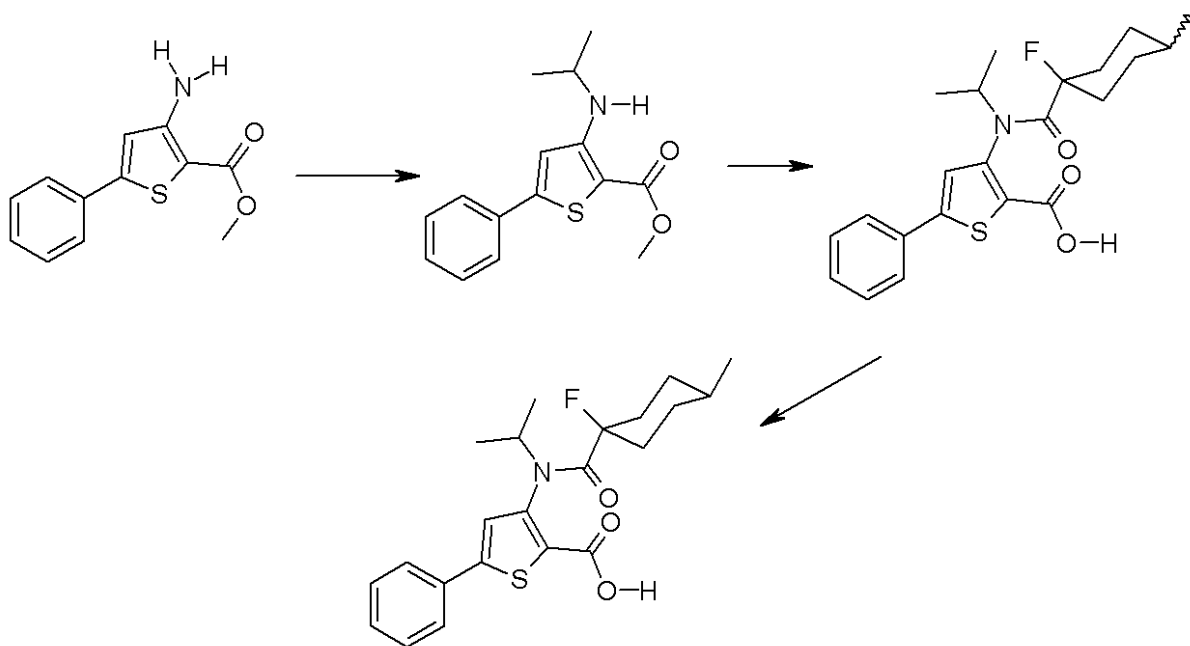
同様の方法で下記の化合物：化合物17を合成した。

【0169】

実施例10

Trans-3-[(1-フルオロ-4-メチルシクロヘキサニル)-イソプロピルアミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸(化合物9)

【化13】



20

30

【0170】

段階I

1,2-ジクロロエタン(40 ml)中の、3-アミノ-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(1.82 g, 7.8 mmol)の溶液に、攪拌しながら、2-メトキシプロペン(3.0 ml, 31.2 mmol)と、AcOH(1.8 ml, 31.2 mmol)と、NaBH(OAc)₃(3.31 g, 15.6 mmol)を連続して加え、2時間攪拌した。次にそれをEtOAcとH₂Oで希釈した。NaHCO₃を加えることによって、水溶液をpH=7に調節した。水相をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。bond eluteで、ヘキサンから5% EtOAc-ヘキサンで精製し、3-イソプロピルアミノ-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(2.07 g, 収率96%)。

40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.62 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 1.35 (d, 6H).

【0171】

50

段階II

C i s / t r a n s - 1 - フルオロ - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸を、Synt
 hesis, April (1998) pp310-313 に報告された手順によって製造した。C i s / t r a n
 s - 1 - フルオロ - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸 (0.220 g, 1.37 mmol)
 を、P P h ₃ (0.360 g, 1.37 mmol) と共に、無水 1, 2 - ジクロロエタン (20 ml)
 に 0 °C で溶解した。次に N C S (0.181 g, 1.37 mmol) と、3 - イソプロピルアミノ
 - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチル エステル (0.290 g, 1.05 mm
 ol) を加え、反応混合物を攪拌しながら 16 時間還流した。室温まで冷却した後、粗製の
 物質を N a H C O ₃ 飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O ₄)、濃縮し、残渣を
 分取 T L C プレート・クロマトグラフィー (20 % E t O A c / ヘキサン) によって精製
 し、171 mg (39 %) の c i s / t r a n s - 3 - [(1 - フルオロ - 4 - メチル - シクロ
 ヘキサンカルボニル) - イソプロピル - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボ
 ン酸メチル エステルを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): major δ 6.61 (d, 2H), 6.40 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 4.93
 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.18-1.30 (m, 7H), 1.20 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.96 (d, 3H),
 0.81 (d, 3H).

【0172】

段階III

3 - [(1 - フルオロ - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - イソプロピル - アミ
 ノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチル エステル (0.049 g, 0.1
 2 mmol) を、T H F : M e O H : H ₂ O の混合物 (3 : 2 : 1, 10 ml) に溶かし、次に 1
 N L i O H · H ₂ O 水溶液 (0.35 ml, 0.35 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で
 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水と酢酸エチルの層間に分配した。10 % K H
 S O ₄ 溶液を用いて、水層を酸性にした。有機層を分離し、乾燥し (N a ₂ S O ₄)、濃縮
 した。残渣を分取 T L C によって、ジクロロメタン : メタノール (9 : 1) を用いて精製し
 、T r a n s - 3 - [(1 - フルオロ - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - イソプ
 ロピル - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 9) を得た (9 mg,
 19 %).

¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 6.75 (d, 2H), 6.41 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 4.85 (m, 1H),
 2.1-1.85 (m, 4H), 1.59-1.24 (m, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.99 (d, 3H),
 0.81 (d, 3H).

【0173】

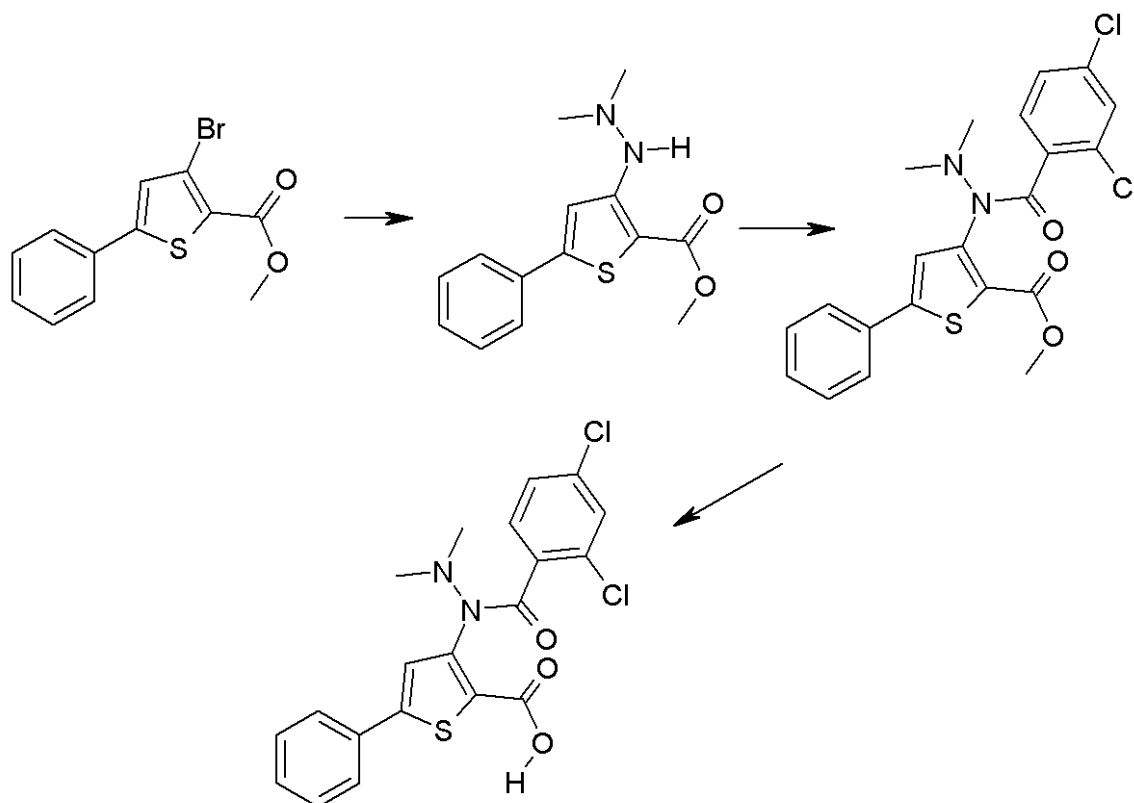
下記の化合物：化合物 10 を同様の方法で合成した。

【0174】

実施例 11

3 - [N - (2, 4 - ジクロロ - ベンゾイル) - N', N' - ジメチル - ヒドラジノ] - 5 - フェ
 ニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 72)

【化 1 4】



10

20

【0175】

段階I

トルエン(10ml)中の、3-ブromo-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.500 g, 1.68mmol)の溶液に、N,N-ジメチルーヒドラジン(0.121 g, 2.02mmol)と、炭酸セシウム(0.767 g, 2.36mmol)と、BINAP(0.106 g, 0.17mmol)と、酢酸パラジウム(II)(0.019 g, 0.08mmol)を加えた。反応混合物を110℃で16時間撹拌した。混合物をトルエン(20ml)と水(20ml)の層間に分配し、有機層を分離した。水相をトルエン(2×10ml)で2回抽出し、合わせたトルエン層を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、残渣を分取tlc(10% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、0.350 g(75%)の3-(N',N'-ジメチルーヒドラジノ)-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.71(d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 6H).

【0176】

段階II

1,2-ジクロロエタン(10ml)中の3-(N',N'-ジメチルーヒドラジノ)-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.200 g, 0.72mmol)の溶液に、N₂雰囲気下で、塩化 2,4-ジクロローベンゾイル(0.228 g, 1.08mmol)を加えた。反応混合物を1.5時間還流した。次に溶媒を除去し、残渣を分取tlc(8:2ヘキサン/EtOAc)によって精製し、0.017 g(5%)の3-[N-(2,4-ジクロローベンゾイル)-N',N'-ジメチルーヒドラジノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.62(m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (s, 6H).

【0177】

段階III

3-[N-(2,4-ジクロローベンゾイル)-N',N'-ジメチルーヒドラジノ]-5-フ

50

エニルーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.050 g, 0.11 mmol)を、THF:MeOH:H₂Oの混合物(3:2:1, 10ml)に溶かし、次に1N LiOH・H₂O水溶液(0.67ml, 0.67 mmol)を加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水と酢酸エチルの層間に分配した。水層を10% KHSO₄溶液を用いて酸性にした。有機層を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、分取TLCによって、ジクロロメタン:メタノール(9:1)を用いて精製し、3-[N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-N',N'-ジメチルーヒドラジノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸(化合物72)を得た(0.008 g, 17%)。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.81 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.54-7.40 (m, 5H), 2.42 (s, 6H).

10

【0178】

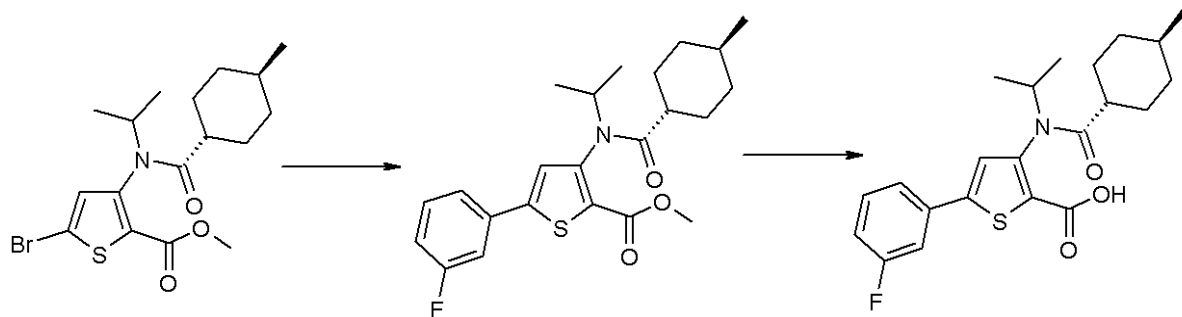
下記の化合物: 化合物64を、同様の方法で合成した。

【0179】

実施例12

5-(3-フルオロフェニル)-3-[イソプロピルー(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物5)

【化15】



20

【0180】

段階I

トルエン/MeOHの5:1混合物(1.0ml)中の、3-フルオロベンゼンボロン酸(25.0mg, 0.180 mmol)と、5-ブromo-3-[イソプロピルー(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(24mg, 0.060 mmol)の混合物に、トルエン(0.5ml)中のPd(PPh₃)₄(7.0mg, 0.006 mmol, 10mol%)の溶液を、次に2M Na₂CO₃水溶液(0.06ml, 0.120 mmol)を加えた。得られた反応混合物を70℃で18時間加熱し、室温まで冷却し、MgSO₄を通して濾過し、EtOAcで洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣を、分取TLCで、酢酸エチル/ヘキサン(20:80)を溶出液として用いて精製し、(25.0mg, 収率99%)の5-(3-フルオロフェニル)-3-[イソプロピルー(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.45-7.39 ppm (m, 2H); 7.34-7.31 ppm (m, 1H); 7.13-7.07 ppm (m, 1H); 7.06 ppm (s, 1H); 5.00-4.93 ppm (m, 1H); 3.85 ppm (s, 3H); 2.04-1.95 ppm (m, 1H); 1.74-1.57 ppm (m, 5H); 1.48-1.38 ppm (m, 1H); 1.36-1.27 ppm (m, 1H); 1.17 ppm (d, 3H); 0.94 ppm (d, 3H); 0.77 ppm (d, 3H); 0.73-0.55 ppm (m, 2H).

40

【0181】

段階II

5-(3-フルオロフェニル)-3-[イソプロピルー(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(25mg, 0.060 mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(0.8ml)に溶解し、次に1N LiOH(0.3ml, 0.300 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に10mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、10mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×10ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(N

50

a₂SO₄)、濃縮し、残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製し、20mg(83%)の5-(3-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物5)を得た。

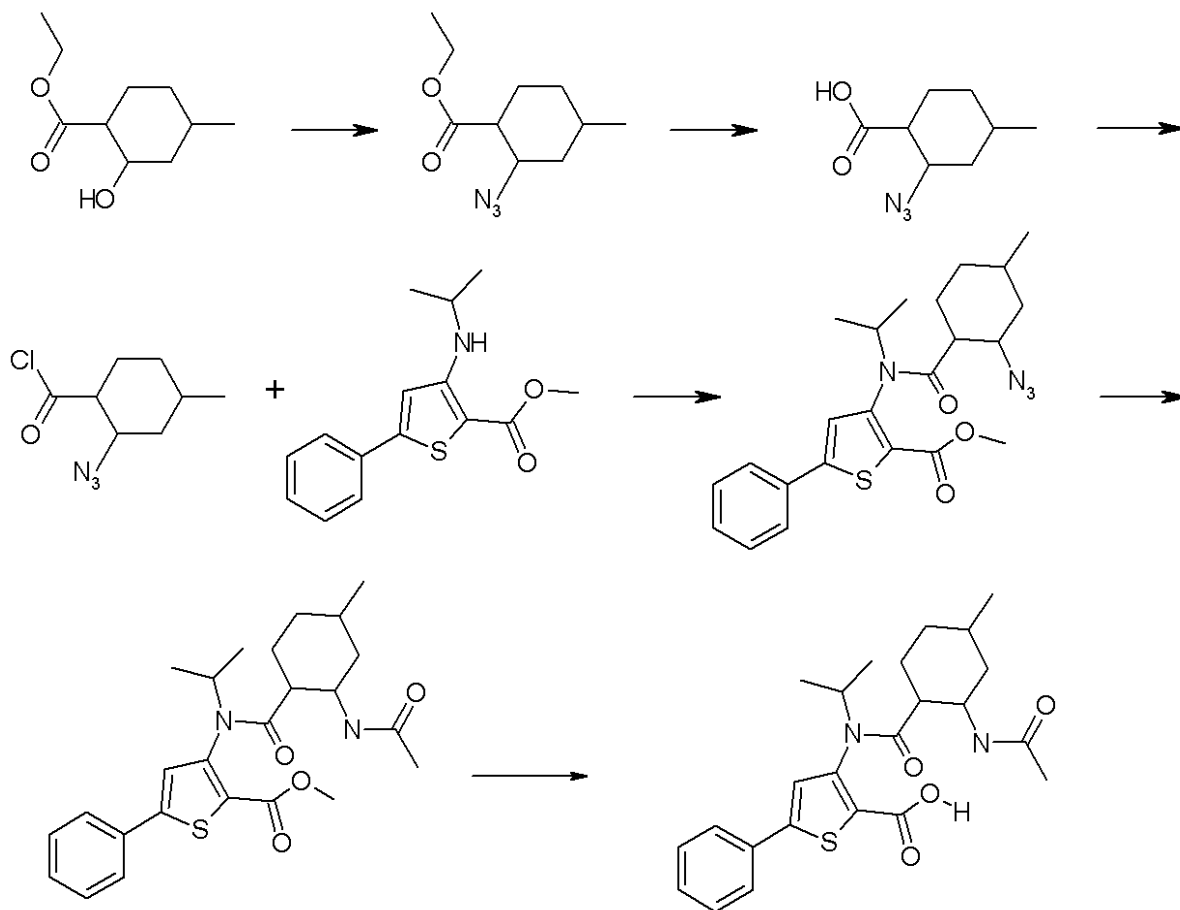
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.57-7.44 ppm (m, 3H); 7.39 ppm (s, 1H); 7.17-7.11 ppm (m, 1H); 4.87-4.81 ppm (m, 1H); 2.15-2.09 ppm (m, 1H); 1.82-1.78 ppm (m, 1H); 1.71-1.52 ppm (m, 4H); 1.42-1.25 ppm (m, 2H); 1.22 ppm (d, 3H); 1.00 ppm (d, 3H); 0.78 ppm (d, 3H); 0.73-0.56 ppm (m, 2H).

【0182】

実施例 13

3-[(2-アセチルアミノ-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルアミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸(化合物12)

【化16】



【0183】

段階I

2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸エチル エステル(495mg, 2.66mmol)を、THF(13ml)に溶解し、次にジフェニルホスホリル アジド(680μl, 3.19mmol)とトリフェニルホスフィン(837mg, 3.19mmol)を加えた。得られた溶液を氷浴中で冷却し、ジエチル アゾジカルボキシレート(502μl, 3.19mmol)を加えた。室温で20時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%から3% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、365mg(65%)の2-アジド-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸エチル エステルを得た。

【0184】

段階II

2-アジド-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸エチル エステル(425mg, 2.01mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(20ml)に溶解し、次に1N LiOH

10

20

30

40

50

(10ml, 10.05mmol)を加えた。室温で35分間攪拌した後、溶媒を除去し、次に15mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、15mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×10ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、166mgの2-アジド-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸と4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸の2:1混合物を得た。

【0185】

段階III

ジクロロメタン(9ml)中の、2-アジド-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸と、4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸(166mg, 0.91mmol)の2:1混合物の溶液に、塩化オキサリルの2.0M溶液(905μl, 1.82mmol)を、次に1滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。次に溶媒を除去し、塩化2-アジド-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸と、塩化4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸の、182mg(99%)の2:1混合物を得た。

【0186】

段階IV

1,2-ジクロロエタン(2.5ml)中の、3-イソプロピルアミノ-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(227mg, 0.824mmol)の溶液に、1,2-ジクロロエタン(0.5ml)に溶解した、塩化2-アジド-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸と、塩化4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸(182mg, 0.906mmol)の2:1混合物を加えた。得られた溶液を90℃で18時間攪拌し、次に室温まで冷却した。それを酢酸エチル(10ml)と飽和NaHCO₃溶液(10ml)で希釈した。水相を分離し、酢酸エチル(2×10ml)で洗浄し、合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(0%から20% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、178mg(49%)の3-[(2-アジド-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

【0187】

段階V

メタノール(400μl)中の3-[(2-アジド-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(17.5mg, 0.04mmol)に、濃塩酸(15μl)を、次に10% パラジウム/炭素(4mg, 0.004mmol)を加えた。反応ベッセルに20psiの水素を導入し、次に室温で17時間攪拌した。次に残渣をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し、蒸発させ、粗生成物を得た。ジクロロメタン(400μl)中の粗生成物に、ピリジン(19μl, 0.24mmol)を、次に無水酢酸(15μl, 0.16mmol)と、触媒量のDMA Pを加えた。得られた溶液を室温で24時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃溶液(5ml)でクエンチした。水相を分離し、ジクロロメタン(2×5ml)で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。次に、残渣を、分取クロマトグラフィー(60% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、8.5mg(2段階で47%)の3-[(2-アセチルアミノ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

【0188】

段階VI

3-[(2-アセチルアミノ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(8.5mg, 0.019mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(250μl)に溶解し、次に1N LiOH(22μl, 0.023mmol)を加えた。室温で22時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、7.5mg(91%)の3-[(2-アセチルアミノ-4-メチ

ルーシクロヘキサンカルボニル)ーイソプロピルーアミノ]ー5ーフェニルーチオフエンー2ーカルボン酸(化合物12)を得た。

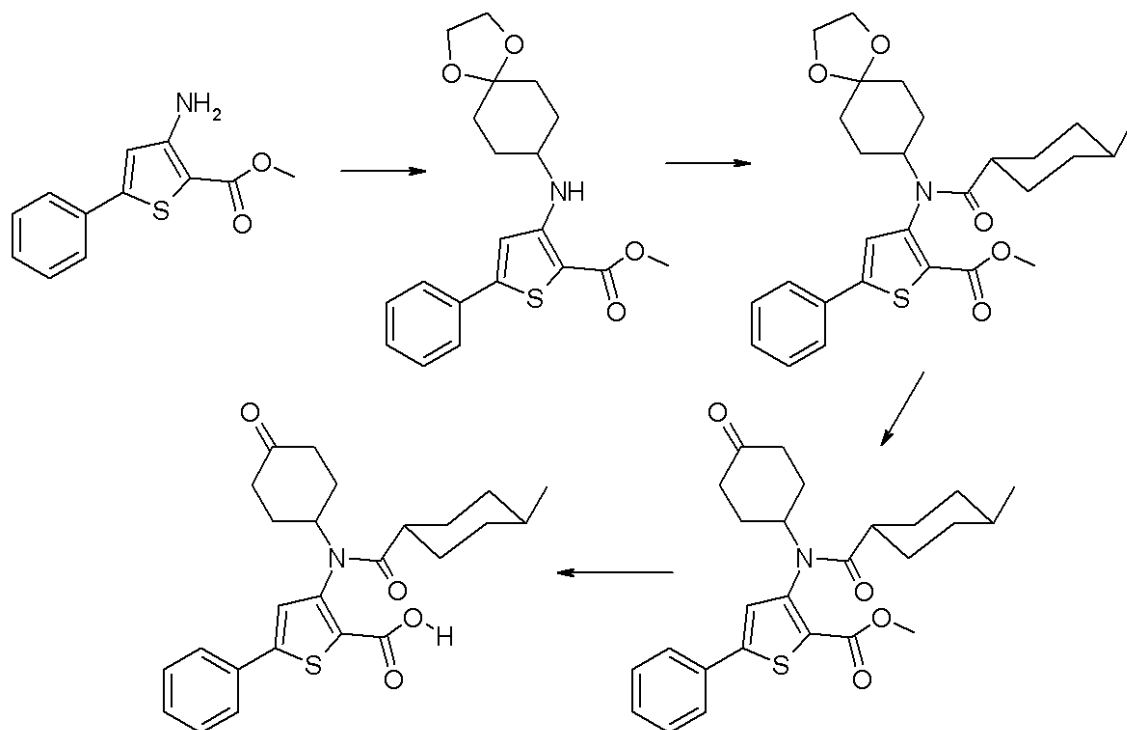
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7,78-7,73 ppm (m, 2H); 7,60 ppm (s, 1H); 7,49-7,39 ppm (m, 3H); 4,84-4,77 ppm (m, 1H); 4,36-4,33 ppm (m, 1H); 2,50-2,45 ppm (m, 1H); 1,98 ppm (s, 3H); 1,95-1,85 ppm (m, 2H); 1,73-1,49 ppm (m, 5H); 1,17 ppm (d, 3H); 0,94 ppm (d, 3H); 0,83-0,77 ppm (m et d, 4H).

【0189】

実施例13

3-[(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)ー(4-オキソシクロヘキシル)ーアミノ]ー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸(化合物13)

【化17】



【0190】

段階I

乾燥THF(1.0ml)中の、3-アミノー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸メチル エステル(987mg, 4.23mmol)の懸濁液に、室温で、1,4-シクロヘキサンジオン モノエチレン ケタール(661mg, 4.23mmol)を、次に二塩化 ジブチル錫(129mg, 0.42mmol)を加えた。5分後、フェニル シラン(575 μ L, 4.65mmol)を加え、反応混合物を室温で4日間攪拌し、その際透明な溶液が得られた。次にそれを濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%から30% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、1.22g(77%)の3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルアミノ)ー5-フェニルーチオフエンー2-カルボン酸メチル エステルを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7,64-7,61 ppm (m, 2H); 7,42-7,33 ppm (m, 3H); 6,85 ppm (s, 1H); 3,96 ppm (s, 4H); 3,82 ppm (s, 3H); 3.49 ppm (bs, 1H); 2,06-2,00 ppm (m, 2H); 1,85-1,81 ppm (m, 2H); 1,79-1,63 ppm (m, 4H).

【0191】

段階II

1,2-ジクロロエタン(1.5ml)に溶解したtrans-4-メチルーシクロヘキサンカルボン酸(148mg, 1.044mmol)と、トリフェニルホスフィン(274mg, 1.044mmol)に、N-クロロスクシンイミド(145mg, 1.084mmol)を加えた。室温で15分間攪拌した後、1,2-ジクロロエタン(1.5ml)中の3-(1,4-ジオキサスピロ[

4.5]デカ-8-イルアミノ)-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(300mg, 0.803mmol)の溶液を加えた。次に得られた混合物を90℃で18時間攪拌し、室温まで冷却した。次にそれを酢酸エチル(10ml)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(10ml)を加えた。水相を分離し、酢酸エチル(2×10ml)で洗浄し、合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%から30% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、265mg(66%)の3-[(1,4-ジオキサースピロ[4.5]デカ-8-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,66-7,61 ppm (m, 2H); 7,47-7,38 ppm (m, 3H); 7,04 ppm (s, 1H); 4,72-4,64 ppm (m, 1H); 3,90-3,65 ppm (m, 7H); 2,04-1,89 ppm (m, 2H); 1,79-1,50 ppm (m, 10H); 1,49-1,37 ppm (m, 1H); 1,35-1,17 ppm (m, 3H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

【0192】

段階III

テトラヒドロフラン(4ml)中の、3-[(1,4-ジオキサースピロ[4.5]デカ-8-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(401mg, 0.806mmol)に、3N HCl溶液(4ml)を加え、反応物を室温で20時間攪拌した。次にそれを酢酸エチル(10ml)で希釈し、有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×10ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を塩水(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%から40% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、315mg(86%)の3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,64-7,62 ppm (m, 2H); 7,48-7,40 ppm (m, 3H); 7,02 ppm (s, 1H); 5,13-5,05 ppm (m, 1H); 3,86 ppm (s, 3H); 2,59-2,24 ppm (m, 5H); 2,15-2,09 ppm (m, 1H); 2,04-1,99 ppm (m, 1H); 1,78-1,60 ppm (m, 6H); 1,50-1,32 ppm (m, 3H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,74-0,57 ppm (m, 2H).

【0193】

段階IV

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(34mg, 0.075mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(1ml)に溶解し、次に1N LiOH(375μl, 0.375mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、分取クロマトグラフィー(10% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製し、17mg(52%)の3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物13)を得た。

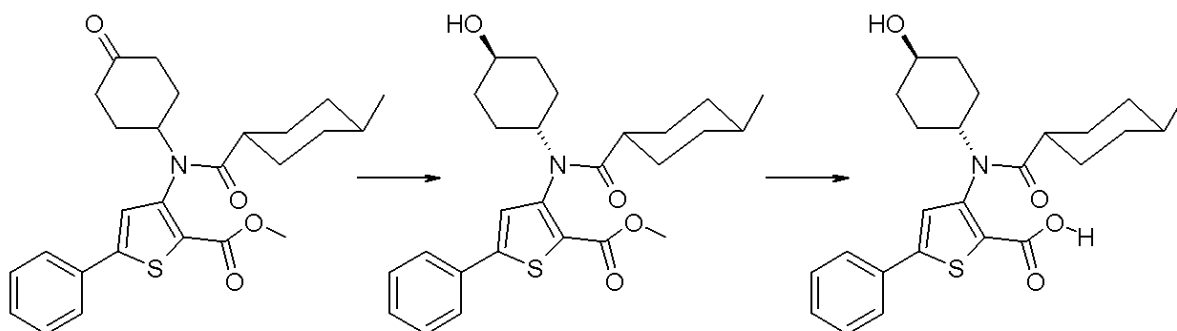
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7,64-7,62 ppm (m, 2H); 7,38-7,28 ppm (m, 3H); 7,26 ppm (s, 1H); 4,88-4,81 ppm (m, 1H); 2,55-2,41 ppm (m, 1H); 2,26-1,91 ppm (m, 3H); 1,88-1,26 ppm (m, 11H); 0,88-0,78 ppm (m, 1H); 0,69 ppm (d, 3H); 0,63-0,48 ppm (m, 2H).

【0194】

実施例15

3-[(4-ヒドロキシー-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物15)

【化 18】



10

【0195】

段階I

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(55mg, 0.121mmol)をメタノール(1.2ml)に溶解し、0℃まで冷却し、次に水素化ホウ素ナトリウム(4.6mg, 0.121mmol)を加えた。0℃で30分間攪拌した後、反応物を10%塩酸溶液(5ml)でクエンチし、水相を酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。次に残渣を分取クロマトグラフィー(3% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製し、34mg(62%)の3-[(trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.66-7.63 ppm (m, 2H); 7.48-7.39 ppm (m, 3H); 7.02 ppm (s, 1H); 4.62-4.54 ppm (m, 1H); 3.85 ppm (s, 3H); 3.46-3.39 ppm (m, 1H); 2.03-1.91 ppm (m, 4H); 1.83-1.78 ppm (m, 1H); 1.72-1.23 ppm (m, 10H); 1.07-0.97 ppm (m, 1H); 0.76 ppm (d, 3H); 0.73-0.55 ppm (m, 2H).

【0196】

段階II

3-[(trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(34mg, 0.075mmol)を、ジオキサン： H_2O の4：1混合物(1ml)に溶解し、次に1N LiOH(375μl, 0.375mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にした H_2O と、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製し、21mg(64%)の3-[(trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物15)を得た。

30

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.73-7.70 ppm (m, 2H); 7.46-7.37 ppm (m, 3H); 7.28 ppm (s, 1H); 4.47-4.41 ppm (m, 1H); 3.38-3.32 ppm (m, 1H); 2.14-2.08 ppm (m, 1H); 1.99-1.88 ppm (m, 4H); 1.80-1.77 ppm (bd, 1H); 1.70-1.51 ppm (m, 4H); 1.44-1.27 ppm (m, 5H); 1.10-1.03 ppm (m, 1H); 0.77 ppm (d, 3H); 0.72-0.55 ppm (m, 2H).

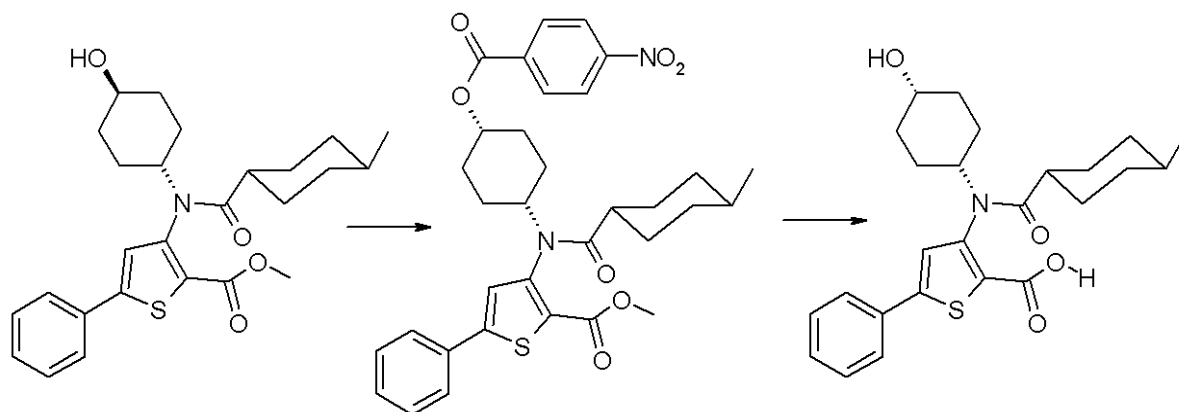
40

【0197】

実施例16

3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物47)

【化 19】



10

【0198】

段階I

3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(62mg, 0.136mmol)を、ベンゼン(0.7ml)に溶解し、次にp-ニトロ安息香酸(27mg, 0.163mmol)と、トリフェニルホスフィン(43mg, 0.163mmol)を加えた。得られた溶液を氷浴で冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル(26μl, 0.163mmol)を加えた。室温で22時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を分取クロマトグラフィー(30% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、44mg(54%)の3-{(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-[4-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-シクロヘキシル]-アミノ}-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.91-7.83 ppm (m, 4H); 7.69-7.64 ppm (m, 2H); 7.50-7.47 ppm (m, 3H); 7.16 ppm (s, 1H); 5.24 ppm (bs, 1H); 4.82-4.74 ppm (m, 1H); 3.86 ppm (s, 3H); 2.13-1.90 ppm (m, 4H); 1.82-1.59 ppm (m, 9H); 1.50-1.39 ppm (m, 1H); 1.37-1.24 ppm (m, 2H); 0.78 ppm (d, 3H); 0.75-0.59 ppm (m, 2H).

【0199】

段階II

3-{(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-[4-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-シクロヘキシル]-アミノ}-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(44mg, 0.073mmol)を、ジオキサン： H_2O の4：1混合物(1ml)に溶解し、次に1N LiOH(365μl, 0.365mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にした H_2O と、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製し、15mg(47%)の3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸を得た。

30

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.64-7.61 ppm (m, 2H); 7.37-7.27 ppm (m, 3H); 7.20 ppm (s, 1H); 4.43-4.37 ppm (m, 1H); 3.79 ppm (bs, 1H); 2.08-2.02 ppm (m, 1H); 1.77-1.43 ppm (m, 13H); 1.36-1.24 ppm (m, 2H); 0.68 ppm (d, 3H); 0.64-0.50 ppm (m, 2H).

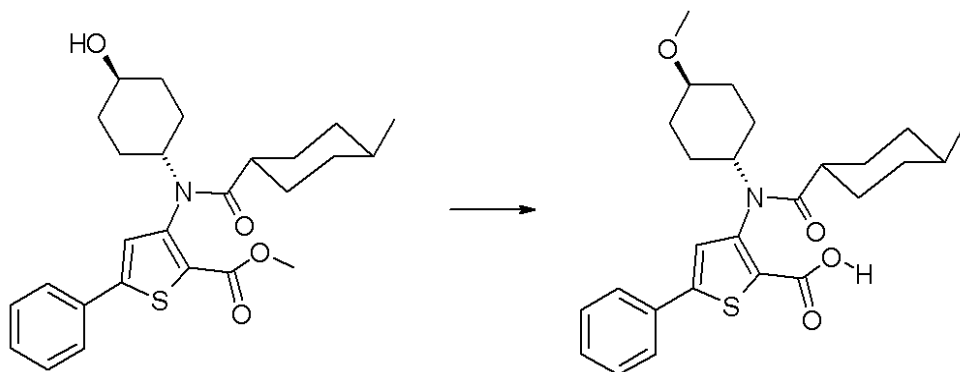
40

【0200】

実施例 17

3-[(4-メトキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物46)

【化 20】



10

【0201】

段階I

3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(27mg, 0.059mmol)を、THF(0.6ml)に溶解し、0℃まで氷浴で冷却し、60% 水素化ナトリウム(5mg, 0.118mmol)を加え、次に触媒量のヨウ化 テトラブチルアンモニウムを加えた。1時間攪拌した後、ヨードメタン(37μl, 0.590mmol)を加え、反応物をさらに3時間攪拌した。それを次に水(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製し、5mg(18%)の3-[(4-メトキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物46)を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.67-7.65 ppm (m, 2H); 7.47-7.40 ppm (m, 3H); 7.05 ppm (s, 1H); 4.59 ppm (bs, 1H); 3.28 ppm (s, 3H); 3.06-2.97 ppm (m, 1H); 2.18-2.01 ppm (m, 4H); 1.94-1.90 ppm (m, 1H); 1.74-1.25 ppm (m, 11H); 0.77 ppm (d, 3H); 0.71-0.61 ppm (m, 2H).

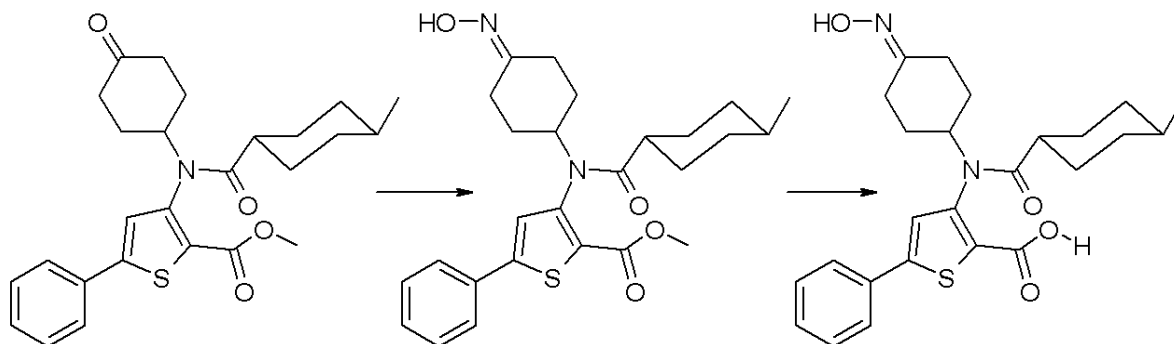
【0202】

実施例18

3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物16)

30

【化 21】



40

【0203】

段階I

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(67mg, 0.148mmol)を、メタノール(1.5ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(62mg, 0.888mmol)を加えた。室温で2時間攪拌し、2時間還流した後、10% 水酸化ナトリウム溶液を添加することによって、溶液のpHを8~9に調節した。次に得られた溶液を30分間

50

還流し、室温まで冷却した。次にそれを水(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%から60% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、49mg(71%)の3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7,63-7,60 ppm (m, 2H); 7,47-7,39 ppm (m, 3H); 6,98 ppm (s, 1H); 4,90-4,82 ppm (m, 1H); 3,84 ppm (s, 3H); 3,39-3,29 ppm (m, 1H); 2,44-2,20 ppm (m, 2H); 2,13-2,09 ppm (m, 1H); 2,04-1,73 ppm (m, 4H); 1,70-1,57 ppm (m, 4H); 1,50-1,22 ppm (m, 4H); 1,13-1,02 ppm (m, 1H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

10

【0204】

段階II

3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(34mg, 0.073mmol)を、ジオキサン： H_2O の4：1混合物(1ml)に溶解し、次に1N LiOH(365 μl , 0.365mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にした H_2O と、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製し、15mg(45%)の3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物16)を得た。

20

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7,72-7,69 ppm (m, 2H); 7,50-7,36 ppm (m, 3H); 7,29 ppm (s, 1H); 4,73-4,70 ppm (m, 1H); 3,42-3,31 ppm (m, 1H); 2,42-2,07 ppm (m, 5H); 1,89-1,28 ppm (m, 9H); 1,18-1,03 ppm (m, 1H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,56 ppm (m, 2H).

【0205】

化合物25を同様の方法で製造した。

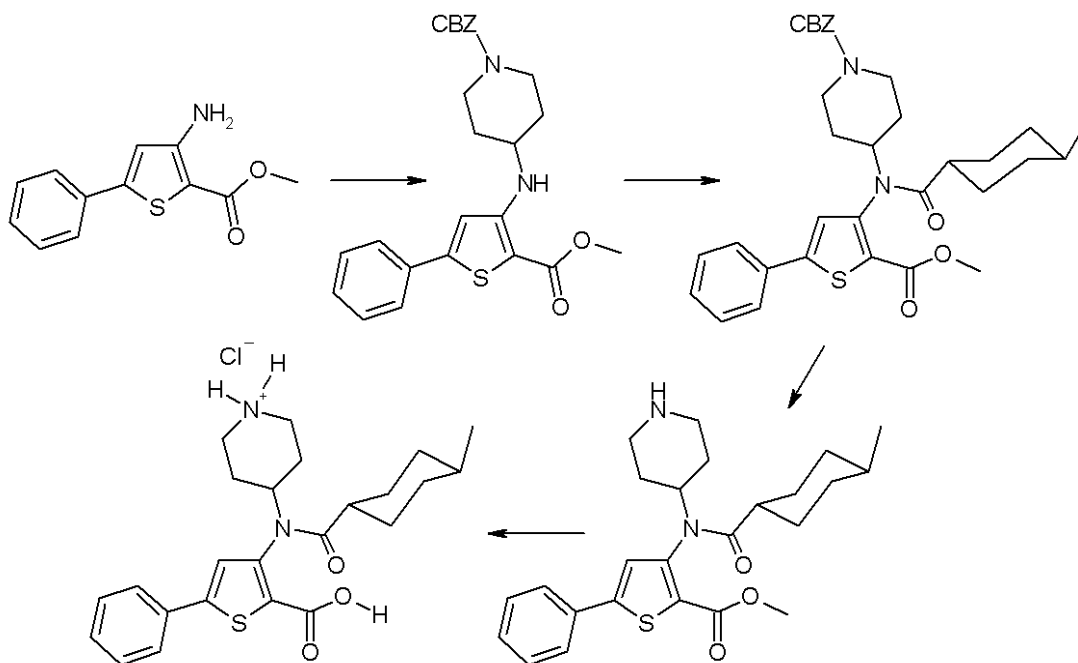
【0206】

30

実施例19

3-[(1-エチル-3-メチルアミノ-プロピル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物41)

【化 2 2】



10

【0207】

20

段階I

THF (1.0 ml) 中の、3-アミノ-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (1.0 g, 4.29 mmol) の溶液に、攪拌しながら、ケトン (1.0 g, 4.29 mmol)、二塩化ジブチル錫 (130 mg, 0.43 mmol) と、フェニルシラン (582 μ l, 4.72 mmol) を加え、反応混合物を室温で2日間攪拌した。次に反応物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、混合物を EtOAc で3回抽出した。次に合わせた抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 30% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、1.86 g (96%) の4-((2-メトキシカルボニル-5-フェニルチオフェン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た。

30

【0208】

段階II

ジクロロメタン (22 ml) 中の、trans-4-メチルシクロヘキシル酸 (637 mg, 4.48 mmol) の溶液に、攪拌しながら、塩化オキサリルの溶液 (CH_2Cl_2 中 2 M, 4.5 ml) を、次に2滴の DMF を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に蒸発させ、溶媒と過剰の塩化オキサリルを除去した。粗生成物をさらに精製することなく次の段階に用いた。

ジクロロエタン (7.5 ml) 中の4-((2-メトキシカルボニル-5-フェニルチオフェン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (1.01 g, 2.24 mmol) の溶液に、攪拌しながら、塩化 trans-4-メチルシクロヘキシル (720 mg, 4.48 mmol) を加えた。得られた反応混合物を17時間90℃で加熱し、室温まで冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、次に EtOAc で3回抽出した。次に合わせた抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 25% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、1.00 g (78%) の4-[(2-メトキシカルボニル-5-フェニルチオフェン-3-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.65-7.62 ppm (m, 2H); 7.49-7.40 ppm (m, 3H); 7.31-7.23 ppm (m, 5H); 7.0 ppm (s, 1H); 5.05 ppm (s, 2H); 4.82-4.76 ppm (m, 1H); 4.19 ppm (bs, 2H); 3.85 ppm (s, 3H); 2.87 ppm (bs, 2H); 2.03-1.58 ppm (m, 9H); 1.49-1.28

50

ppm (m, 2H); 1,10 ppm (bs, 2H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,56 ppm (m, 2H).

【0209】

段階III

酢酸エチルとメタノールの6:1混合物(7ml)中の、4-[(2-メトキシカルボニル-5-フェニルチオフェン-3-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステル(506mg, 0.88mmol)の溶液に、10% パラジウム/炭素(103mg, 0.097mmol)を加えた。得られた反応混合物をH₂ 雰囲気(25psi)下に置き、室温で3日間攪拌し、次にセライトで濾過し、蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(100/90/16/1 CH₂Cl₂/CHCl₃/MeOH/Et₃N)によって精製し、287mg(74%)の3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,64-7,61 ppm (m, 2H); 7,46-7,38 ppm (m, 3H); 7,04 ppm (s, 1H); 4,74-4,68 ppm (m, 1H); 3,84 ppm (s, 3H); 3,13-3,03 ppm (m, 2H); 2,78-2,67 ppm (m, 2H); 2,03-1,92 ppm (m, 2H); 1,77-1,74 ppm (m, 1H); 1,69-1,13 ppm (m, 9H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,72-0,59 ppm (m, 2H).

【0210】

段階IV

3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(20mg, 0.045mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(0.5ml)に溶解し、次に1N LiOH(135μl, 0.135mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物をpH 3~4まで10% 塩酸溶液で酸性にし、次に溶媒を除去した。それをさらに冷水(1ml)で希釈し、濾過して取り、16mg(84%)の3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸(化合物41)を得た。

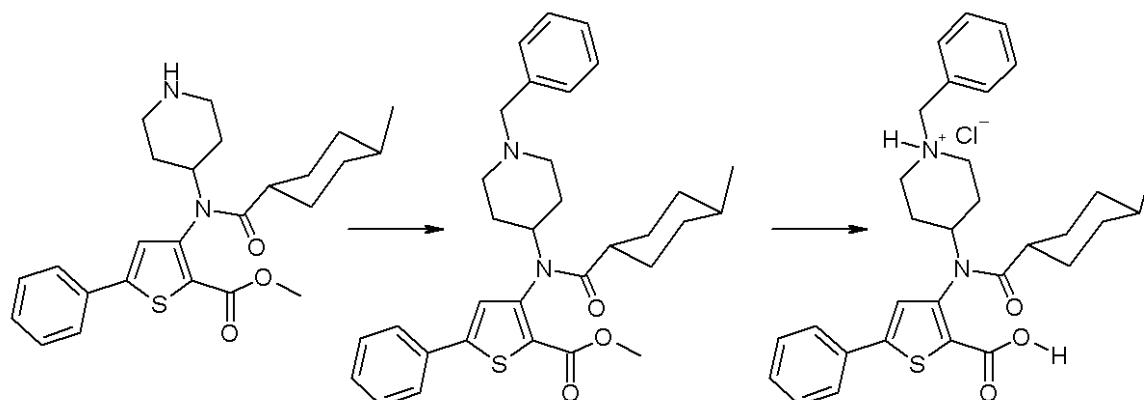
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7,78-7,75 ppm (m, 2H); 7,50-7,41 ppm (m, 4H); 4,77-4,69 ppm (m, 1H); 3,47-3,36 ppm (m, 2H); 3,16-3,06 ppm (m, 2H); 2,24-2,21 ppm (m, 1H); 2,15-2,07 ppm (m, 2H); 1,91-1,80 ppm (m, 1H); 1,76-1,51 ppm (m, 6H); 1,44-1,26 ppm (m, 2H); 0,79 ppm (d, 3H); 0,76-0,60 ppm (m, 2H).

【0211】

実施例20

3-[(1-(ベンジルピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ)-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸(化合物52)]

【化23】



【0212】

段階I

ジクロロエタン(1.0ml)中の、3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステ

ル(43mg, 0.098mmol)に、ベンズアルデヒド(15 μ l, 0.146mmol)を、次に水素化 トリアセトキシホウ素 ナトリウム(41mg, 0.195mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、次に酢酸エチル(3 $\times$ 5ml)で抽出した。次に合わせた抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、32mg(61%)の3-[(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

【0213】

段階II

3-[(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(32mg, 0.060mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(0.5ml)に溶解し、次に1N LiOH(180 μ l, 0.180mmol)を加えた。室温で2時間攪拌し、4時間還流した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2 $\times$ 5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製し、22mg(71%)の3-[(1-(ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ)-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物52)]を得た。

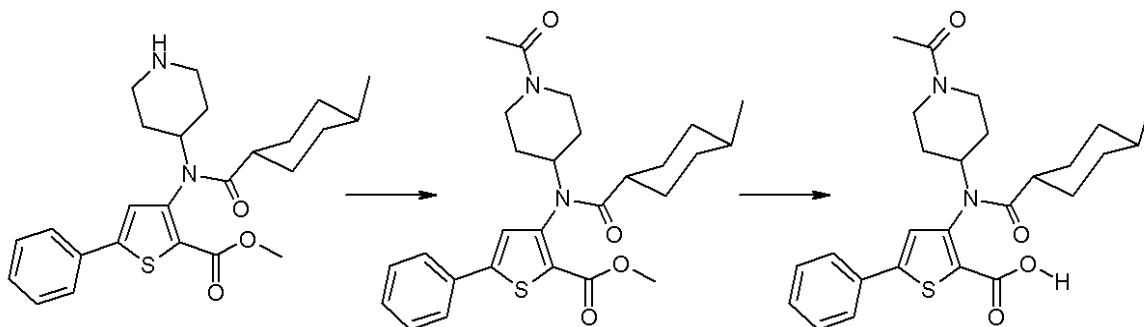
¹H NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz) 7.41-7.36 ppm (m, 4H); 7.31-7.28 ppm (m, 6H); 6.82 ppm (s, 1H); 4.80-4.73 ppm (m, 1H); 4.37 ppm (d, 1H); 3.65 ppm (bd, 1H); 3.53 ppm (d, 1H); 3.10 ppm (bd, 1H); 2.63 ppm (t, 1H); 2.47 ppm (t, 1H); 2.10-2.06 ppm (m, 2H); 1.85-1.63 ppm (m, 4H); 1.57-1.38 ppm (m, 4H); 1.28-1.18 ppm (m, 2H); 0.66 ppm (d, 3H); 0.62-0.50 ppm (m, 2H).

【0214】

実施例 21

3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物48)

【化24】



【0215】

段階I

ジクロロメタン(1.3ml)中の、3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(58mg, 0.132mmol)に、ピリジン(64 μ l, 0.789mmol)を、次に無水酢酸(50 μ l, 0.526mmol)を、触媒量のDMA Pを加えた。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃溶液(5ml)でクエンチした。水相を分離し、酢酸エチル(2 $\times$ 5ml)で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。次に残渣を分取クロマトグラフィー(100/90/16/1 CH₂Cl₂/CHCl₃/MeOH/Et₃N)によって精製し、50mg(78%)の3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-

チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

【0216】

段階II

3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(50mg, 0.104mmol)を、ジオキサン：H₂Oの4：1混合物(1ml)に溶解し、次に1N LiOH(310μl, 0.310mmol)を加えた。室温で5時間攪拌し、4時間還流した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(100/90/16/1 CH₂Cl₂/CHCl₃/MeOH/Et₃N)によって精製し、27mg(56%)の3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物48)を得た。

10

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 回転異性体の1：1混合物

7,75-7,73 ppm (m, 2H); 7,48-7,40 ppm (m, 3H); 7,37 ppm (s, 1H); 4,74-4,51 ppm (m, 1H); 3,99-3,90 ppm (m, 1H); 3,23-3,12 ppm (m, 1H); 2,70-2,60 ppm (m, 1H); 2,27-2,00 ppm (m, 2H); 2,04 ppm (s, 1.5H); 2,00 ppm (s, 1.5H); 1,96-1,87 ppm (m, 1H); 1,77-1,06 ppm (m, 9H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,57 ppm (m, 2H).

20

【0217】

化合物63を同様の方法で製造した。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 回転異性体の1：1混合物

7,91 ppm (s, 0.5H); 7,88 ppm (s, 0.5H); 7,75-7,72 ppm (m, 2H); 7,48-7,39 ppm (m, 3H); 7,37 ppm (s, 0.5H); 7,36 ppm (s, 0.5H); 4,78-4,68 ppm (m, 1H); 4,42-4,31 ppm (m, 1H); 3,79-3,63 ppm (m, 1H); 3,26-3,15 ppm (m, 1H); 2,78-2,66 ppm (m, 1H); 2,12-1,91 ppm (m, 3H); 1,76-1,04 ppm (m, 9H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,57 ppm (m, 2H).

【0218】

化合物23、化合物39、化合物40を実施例24に記載されたように製造した。

化合物23：

30

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7,65-7,63 ppm (m, 2H); 7,25 ppm (s, 1H); 7,16-7,12 ppm (m, 2H); 4,76-4,70 ppm (m, 1H); 3,53-3,46 ppm (m, 1H); 3,17-3,04 ppm (m, 2H); 2,80 ppm (s, 3H); 2,23-2,09 ppm (m, 3H); 2,01-1,92 ppm (m, 1H); 1,82-1,79 ppm (m, 1H); 1,70-1,48 ppm (m, 5H); 1,41-1,25 ppm (m, 2H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,54 ppm (m, 2H).

【0219】

化合物39：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7,77-7,74 ppm (m, 2H); 7,50-7,40 ppm (m, 4H); 4,77-4,71 ppm (m, 1H); 3,62-3,54 ppm (m, 2H); 3,15-3,04 ppm (m, 4H); 2,29-2,08 ppm (s, 3H); 1,97-1,88 ppm (m, 1H); 1,78-1,51 ppm (m, 6H); 1,45-1,34 ppm (m, 1H); 1,30-1,26 ppm (m, 1H); 1,28 ppm (t, 3H); 0,79 ppm (d, 3H); 0,76-0,59 ppm (m, 2H).

40

【0220】

化合物40：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7,76-7,74 ppm (m, 2H); 7,49-7,40 ppm (m, 4H); 4,78-4,72 ppm (m, 1H); 3,51-3,42 ppm (m, 3H); 3,22-3,13 ppm (m, 2H); 2,30-2,09 ppm (s, 3H); 2,00-1,91 ppm (m, 1H); 1,78-1,51 ppm (m, 7H); 1,47-1,34 ppm (m, 1H); 1,30 ppm (d, 6H); 0,79 ppm (d, 3H); 0,74-0,59 ppm (m, 2H).

【0221】

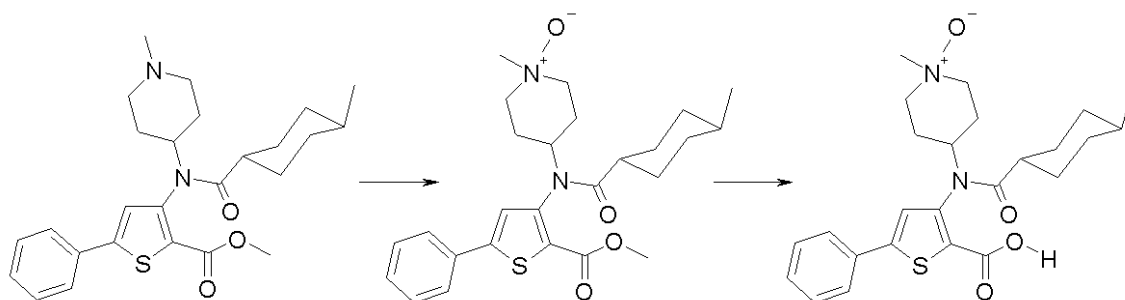
実施例22

3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-1-オキシーピペリジン

50

－４－イル)－アミノ]－５－フェニルーチオフエン－２－カルボン酸(化合物 65)

【化 25】



10

【0222】

段階I

3-[(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)－(1-メチルーピペリジン－4-イル)－アミノ]－5-フェニルーチオフエン－2-カルボン酸メチル エステル(42mg, 0.092mmol)を、ジクロロメタン(1.8ml)に溶解し、次にm-クロロ過安息香酸(27mg, 0.111mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル(5ml)で希釈した。この溶液をさらに10%水酸化ナトリウム溶液(2×5ml)で、そして塩水(5ml)で洗浄し、次に乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(10% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製し、33mg(77%)の3-[(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)－(1-メチルー1-オキシピペリジン－4-イル)－アミノ]－5-フェニルーチオフエン－2-カルボン酸メチル エステルを得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.64-7.61 ppm (m, 2H); 7.45-7.37 ppm (m, 3H); 7.10 ppm (s, 1H); 4.76-4.68 ppm (m, 1H); 3.83 ppm (s, 3H); 3.34-3.22 ppm (m, 4H); 3.18 ppm (s, 3H); 2.85 ppm (bs, 2H); 2.57-2.47 ppm (m, 1H); 2.23-2.14 ppm (m, 1H); 2.03-1.96 ppm (m, 1H); 1.90-1.87 ppm (m, 1H); 1.70-1.58 ppm (m, 3H); 1.46-1.35 ppm (m, 1H); 1.31-1.22 ppm (m, 2H); 0.76 ppm (d, 3H); 0.71-0.56 ppm (m, 2H).

【0223】

段階II

3-[(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)－(1-メチルー1-オキシピペリジン－4-イル)－アミノ]－5-フェニルーチオフエン－2-カルボン酸メチル エステル(33mg, 0.070mmol)を、ジオキサン： H_2O の4：1混合物(0.7ml)に溶解し、次に1N LiOH(210 μl , 0.210mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を10%塩酸でpH 3～4まで酸性にし、次に溶媒を除去した。さらにそれを冷水(1ml)で希釈し、濾過し、23mg(72%)の3-[(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)－(1-メチルー1-オキシピペリジン－4-イル)－アミノ]－5-フェニルーチオフエン－2-カルボン酸(化合物 65)を得た。

30

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.74-7.72 ppm (m, 2H); 7.48-7.39 ppm (m, 3H); 7.38 ppm (s, 1H); 4.75-4.67 ppm (m, 1H); 3.80-3.65 ppm (m, 4H); 3.42 ppm (s, 3H); 2.32-2.21 ppm (m, 1H); 2.17-1.95 ppm (m, 4H); 1.81-1.71 ppm (m, 2H); 1.66-1.28 ppm (m, 5H); 0.78 ppm (d, 3H); 0.76-0.59 ppm (m, 2H).

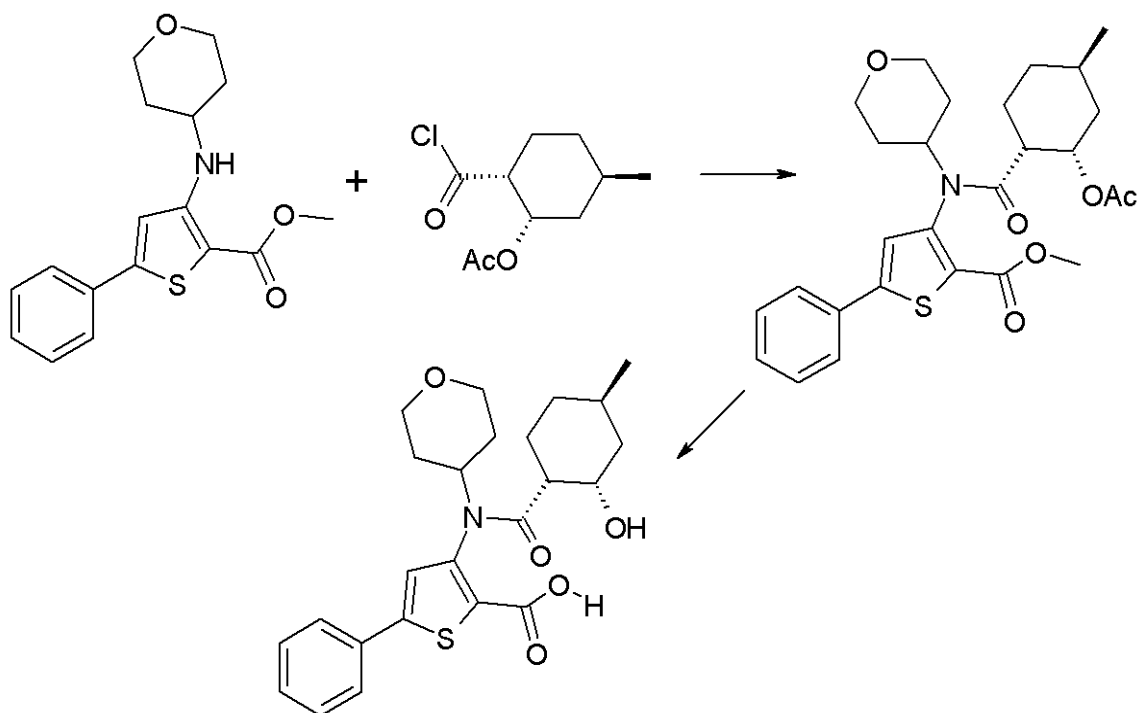
40

【0224】

実施例 23

3-[(2-ヒドロキシ－4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)－(テトラヒドロピラン－4-イル)－アミノ]－5-フェニルーチオフエン－2-カルボン酸(化合物 31)

【化 2 6】



10

20

【0 2 2 5】

段階I

実施例 2 5 の段階VIに記載した通りに、還流下で、1,2-ジクロロエタン中のトリフェニルホスフィンを用いてアシル化する。

【0 2 2 6】

段階II

3-[(2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(31mg, 0.062mmol)を、ジオキサン:H₂Oの4:1混合物(0.6ml)に溶解し、次に1N LiOH(310μl, 0.310mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと5mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、14mg(52%)の3-[(2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸(化合物31)を得た。

30

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.80-7.75 ppm (m, 2H); 7.50-7.40 ppm (m, 4H); 4.80-4.68 ppm (m, 1H); 4.15 ppm (s, 1H); 4.00-3.85 ppm (m, 2H); 3.55-3.40 ppm (m, 2H); 2.35-2.15 ppm (m, 1H); 2.00-1.45 ppm (m, 4H); 1.40-1.25 ppm (m, 2H); 0.75 ppm (d, 3H); 0.73-0.55 ppm (m, 2H).

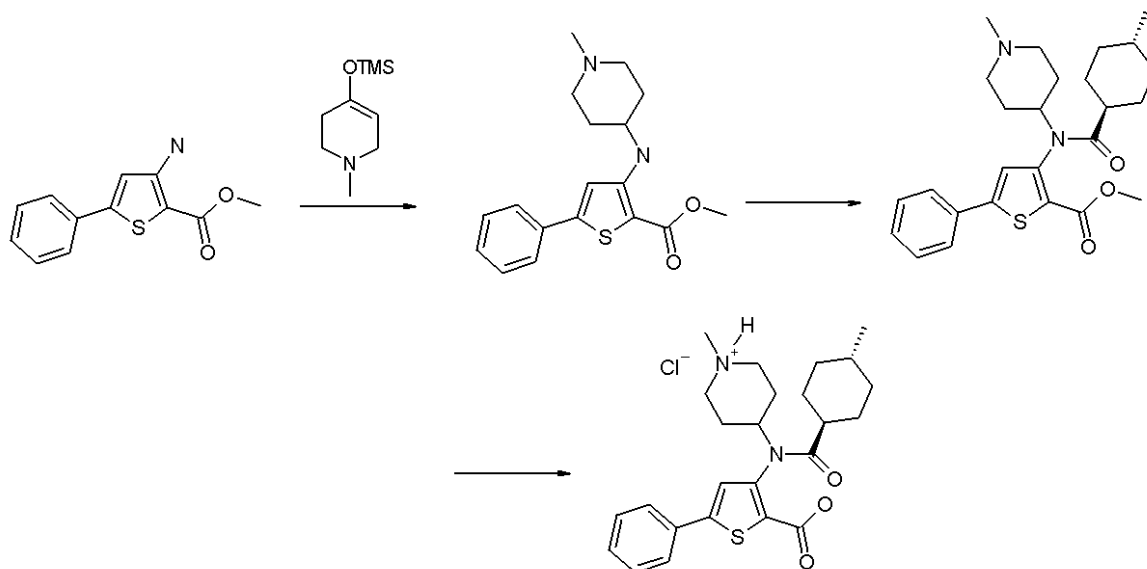
40

【0 2 2 7】

実施例 2 4

塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニルチオフェン-3-イル)-(trans-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルピペリジニウム(化合物11)

【化 27】



10

【0228】

段階I

(a) 1,4-ジオキサン(20ml)中の1-メチル-4-トリメチルシラニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(6.0g, 53mmol, 6.52ml)およびEt₃N(14.16g, 140mmol, 19.5ml)の溶液に、攪拌しながら、クロトリメチルシラン(7.6g, 70mmol, 8.88ml)を30分間滴下した。得られた反応混合物を、ゆっくりと加熱して110℃で還流し、同じ温度で24時間攪拌し、さらなる量のクロトリメチルシラン(4.44ml)を添加し、24時間加熱し(そのアリコートを取り¹H-NMRにかけた)、室温まで冷却し、固体を濾過して取り、固体をn-ペンタンで洗浄した。ろ液をロータリーエバポレーターにかけて濃縮し、次にn-ペンタンで希釈し、固体を濾過して取った。得られた溶液を、高真空でロータリーエバポレーターにかけて濃縮し、1-メチル-4-トリメチルシラニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを得た(9.68g, ¹H-NMRは、シリルエノールエーテル：出発物質の比が約10：1であることを示した)。粗生成物を、そのまま、さらに精製することなく次の段階に用いた。

20

30

【0229】

(b)ジクロロエタン(3.0ml)中の、メチル-3-アミノ-5-フェニルチオフェン-カルボン酸エステル(233mg, 1.0mmol)と、1-メチル-4-トリメチルシラニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(370mg, 2.0mmol)の溶液に、攪拌しながら、AcOH(0.114ml, 2.0当量)を加え、次にNaBH(OAc)₃(424mg, 2.0mmol)を一度に加えた。得られた反応混合物を室温で週末攪拌し、10%水性NaOHを加え(塩基性になるまで)、30分後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥した。粗生成物を、シリカゲル・カラムで、未反応の出発物質のために20% EtOAc/ヘキサンを、次にCHCl₃/MeOH/Et₃N(180/16/1)を用いて精製し、3-(1-メチル-4-トリメチルシラニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(240mg, 73%)を得た。
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.64-7.6 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.83 (brs, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46-3.4 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.26-2.2 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 2H)。

40

【0230】

段階II

(a)ジクロロメタン(23ml)中の、trans-4-メチルシクロヘキシル酸(656mg, 4.6mmol)の溶液に、攪拌しながら、ジクロロメタン中の塩化オキサリルの溶液(2M, 4.6ml)を、次に2~3滴のDMF(22Gの針で)を加え、2時間攪拌した後、溶媒と過

50

剰の塩化オキサリルを、ロータリーエバポレーターにかけて除去し、微量の溶媒を低真空下で除去した(注：生成物は非常に揮発性が高い、長時間真空にせず、約1～2分)。粗製の塩化 4-メチル-シクロヘキサンカルボニルを、すぐに次の段階に用いた。

【0231】

(b) 1,2-ジクロロエタン(15ml)中の、3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(540mg, 1.636 mmol)の溶液に、攪拌しながら、塩化 *trans*-4-メチル-シクロヘキサンカルボニルを、次に PPh_3 (429mg, 1.635)を加えた。得られた反応混合物を90℃で48時間加熱し、室温まで冷却し、10% NaOH 水溶液で塩基性にし、次にジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーで、200/90/16/1 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$)を用いて精製し、3-[(*trans*-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(760mg, シクロヘキシル酸が混じっている)が、次に出発物質(270mg)を溶出させた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.64-7.6 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.68-4.58 (m), 3.84 (s, 3H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.2-1.26 (m, 14H), 0.767 (d, $J=6.6$, 3H), 0.74-0.56 (m, 2H).

【0232】

段階III

ジオキサン：水(3:1, 3.9ml, 0.1M)中の、3-[(*trans*-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(176mg, 0.387mmol)と、 LiOH -水和物(48.8mg, 1.16mmol, 4.0当量)の混合物を、50℃で5時間加熱し、室温まで冷却し、1Nの水性 HCl で酸性にし、濃縮し、少量の水で希釈し、生成物を濾過して取り、次に乾燥し(136mg)、それをヘキサンで数回トリチュレートし、4-メチルシクロヘキシル酸を除去し、塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(*trans*-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム(化合物11)(101mg, 収率60%)を得た。

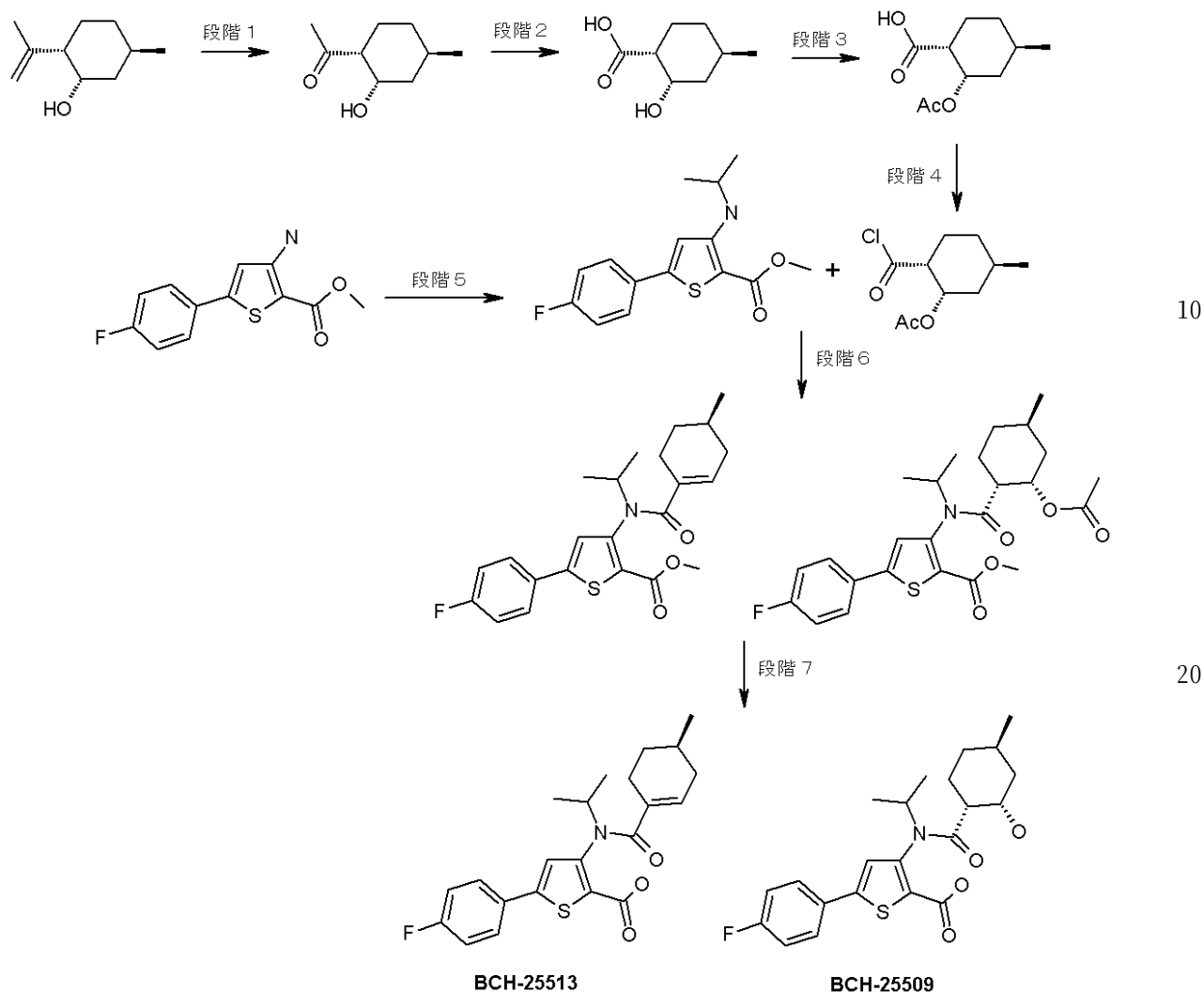
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 7.76-7.72 (m, 2H), 7.5-7.38 (m, 4H), 4.8-4.65 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.25-3.2 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3-1.2 (m, 12H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96-0.58 (m, 2H).

【0233】

実施例25

(4R)-5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物26)、および(1R,2S,4R)-5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物24)

【化 2 8】



【 0 2 3 4 】

化合物(1 S, 2 R, 5 R)−2−イソプロペニル−5−メチル−シクロヘキサノールを、Tetrahedron Letter, (1993), vol.49, pp6429-6436 に記載されたように製造した。
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4,95 ppm (s, 1H); 4,78 ppm (s, 1H); 3,99 ppm (s, 1H); 2,01-1,95 ppm (m, 2H); 1,79 ppm (s, 3H); 1,79-1,66 ppm (m, 3H); 1,48-1,42 ppm (m, 1H); 1,16-1,09 ppm (m, 1H); 1,00-0,87 ppm (m, 2H); 0,88 ppm (d, 3H).

【 0 2 3 5 】

段階I

DCM(67ml)とMeOH(1.6ml)中の、(1 S, 2 R, 5 R)−2−イソプロペニル−5−メチル−シクロヘキサノール(2.07g, 13.42mmol)に、−78℃で、オゾン／酸素ガスを、反応混合物が青色に変わるまで通気し、酸素を吹きつけて過剰のオゾンを除き、ジメチルスルフィド(4.9ml)を、同じ温度で加え、室温までゆっくりと温め、終夜攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで、10〜20% EtOAc／ヘキサンを用いて精製し、(1 R, 2 S, 4 R)−1−(2−ヒドロキシ−4−メチル−シクロヘキシル)−エタノンを油状物として得た(1.40g, 67%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4,29-4,27 ppm (m, 1H); 2,40-2,35 ppm (m, 1H); 2,19 ppm (s, 3H); 1,91-1,73 ppm (m, 5H); 1,05-0,91 ppm (m, 2H); 0,88 ppm (d, 3H).

【 0 2 3 6 】

段階II

水(40ml)と1,4−ジオキサン(30ml)中の、NaOH(4.8g, 119.2mmol)の氷冷した溶液に、臭素(1.5ml, 29.57mmol)を加えた。得られたNaOBrの黄色の

30

40

50

溶液に、ジオキサン(130ml)と水(35ml)中の、(1R,2S,4R)-1-(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-エタノン(1.4g, 8.962mmol)の溶液を滴下した。得られた溶液を10~15℃で3時間攪拌した。過剰のNaOBr溶液をNa₂SO₃溶液(11mlの水中の1.1g)を加えることによって分解し、10% HClで酸性にし、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、(1R,2S,4R)-2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸を得た(1.30g, 92%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4,34 ppm (s, 1H); 2,43-2,39 ppm (m, 1H); 1,96-1,76 ppm (m, 5H); 1,14-1,08 ppm (m, 1H); 1,02-0,93 ppm (m, 1H); 0,90 ppm (d, 3H).

【0237】

10

段階III

ジクロロメタン(5ml)中の、(1R,2S,4R)-2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸(162mg, 1.02mmol)の溶液に、ピリジン(495μl, 6.12mmol)を、次に無水酢酸(385μl, 4.08mmol)を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。次に溶媒を除去し、10mlの3N HCl溶液を加えた。この混合物を30分間攪拌し、次に飽和NaHCO₃溶液、pH=9~10まで、ゆっくりと加えた。次にこの溶液を酢酸エチル(2×5ml)で抽出した。次に水相を10% HCl溶液で酸性にし、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。次に酢酸エチル層を合わせ、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、109mg(53%)の(1R,2S,4R)-2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4,34-4,32 ppm (m, 1H); 2,42-2,37 ppm (m, 1H); 1,95-1,76 ppm (m, 5H); 1,13-1,06 ppm (m, 1H); 1,01-0,92 ppm (m, 1H); 0,89 ppm (d, 3H).

【0238】

段階IV

ジクロロメタン(2.7ml)中の、(1R,2S,4R)-2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸(109mg, 0.54mmol)の溶液に、塩化オキサリル(545μl, 1.09mmol)を、次に1滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。次に溶媒を除去し、119mg(99%)の塩化(1R*,2S*,4R*)-2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5,45 ppm (s, 1H); 2,46-2,42 ppm (m, 1H); 2,02 ppm (s, 3H); 2,02-1,96 ppm (m, 1H); 1,91-1,76 ppm (m, 3H); 1,70-1,61 ppm (m, 1H); 1,16-1,08 ppm (m, 1H); 0,99-0,88 ppm (m, 1H); 0,87 ppm (d, 3H).

30

【0239】

段階V

1,2-ジクロロエタン(6.0ml)中の3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(0.502g, 2.0mmol)の溶液に、攪拌しながら、連続して、2-メトキシプロペン(0.38ml, 4.0mmol)と、AcOH(0.114ml, 2.0mmol)と、NaBH(OAc)₃(0.84g, 4.0mmol)を加え、2時間攪拌した。次にそれをEtOAcとH₂Oで希釈した。NaHCO₃を添加することによって、水溶液をpH=7に調節した。水相をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。bond eluteで精製し、ヘキサンから10% EtOAc-ヘキサンで溶出し、5-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピルアミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(0.538g, 収率92%)。

40

【0240】

段階VI: (4R)-5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、および(1R,2S,4R)-3-[(2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

1,2-ジクロロエタン(1.5ml)中の、5-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロ

50

ピルアミノーチオフエンー２－カルボン酸メチル エステル(146 mg, 0.50 mmol)の溶液に、1,2-ジクロロエタン(0.5 ml)に溶解した塩化(1R,2S,4R)-2-アセトキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボン酸(119 mg, 0.54 mmol)を、次にPPh₃(131 mg, 0.5 mmol)を加えた。得られた溶液を90℃で24時間攪拌し、次に室温まで冷却した。次にそれを酢酸エチル(10 ml)と飽和NaHCO₃溶液(10 ml)で希釈した。水相を分離し、酢酸エチル(2×10 ml)で洗浄し、合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0%から25% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、表題化合物の混合物として96 mgを得た。

【0241】

段階VII

10

段階VIの化合物(95 mg)を、ジオキサン：H₂Oの混合物(4：1)(1.0 ml)に溶解し、次に600 μlの1N LiOHをそれに加えた。60℃で24時間後、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を除去した。次に残渣を10 mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、10 mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(2×10 ml)で洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、残渣を分取クロマトグラフィーによって精製し、(4R)-5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-1-エンカルボニル)-アミノ]-チオフエンー２－カルボン酸(化合物26)(21 mg)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.76-7.68 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 3H), 5.78 (brs, 1H), 4.9-4.75 (m, 1H), 2.3-1.4 (m), 1.33 (d, J=4.3, 3H), 1.09 (d, J=4.5, 3H), 0.815 (d, J=3.5, 3H);

20

および(1R,2S,4R)-5-(4-フルオロフェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-チオフエンー２－カルボン酸(化合物24)(41 mg)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.75-7.7 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.2-7.15 (m, 2H), 4.9-4.8 (m, 1H), 2.0-1.4 (m, 5H), 1.206 (d, J=6.6, 3H), 1.017 (d, J=6.4, 3H), 0.76 (d, J=6.6, 3H);

を得た。

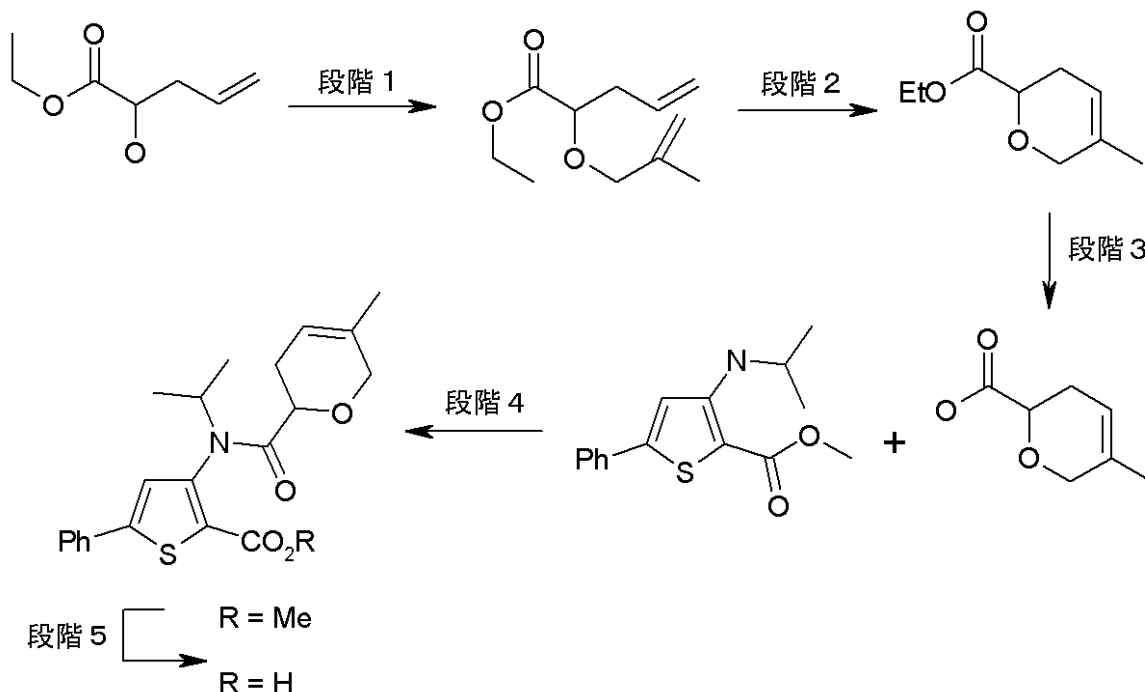
【0242】

実施例26

30

3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエンー２－カルボン酸(化合物30)

【化 2 9】



10

20

【 0 2 4 3 】

段階I

THF (20ml)中のNaH(油中55%分散, 227.9mg, 5.2mmol, 1.3当量)の冷却した(0℃)懸濁液に、攪拌しながら、THF (20ml)中の2-ヒドロキシ-ペンター4-エン酸エチル エステル(0.576g, 4.0mmol)の溶液を滴下し、1時間攪拌した。次に反応混合物を3-ブromo-2-メチルプロペン(0.81g, 6.0mmol, 0.61ml)で処理し、室温までゆっくりと温め、1時間攪拌した。それを飽和NH₄Cl溶液で注意深くクエンチした。反応混合物をEtOAc (3×20ml)で抽出し、有機溶液を塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーで、5% EtOAc-ヘキサンを用いて精製し、2-(2-メチルーアリロキシ)-ペンター4-エン酸エチル エステルを油状物として得た(0.521g, 66%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.9-5.78 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.072 (d, J=12.3, 1H), 3.93 (t, J=6.5, 1H), 3.813 (d, J=12.4, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.2, 3H).

30

【 0 2 4 4 】

段階II

CH₂Cl₂中の2-(2-メチルーアリロキシ)-ペンター4-エン酸エチル エステル(396mg, 2.0mmol)の溶液(100ml, 0.02M溶液)に、還流し攪拌しながら、CH₂Cl₂ (3.0ml)中の二塩化 トリシクロヘキシルホスフィン(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン)(ベンジリデン)ルテニウム(IV)(85mg, 0.1mmol)を滴下した。50分後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、Silica gel bond elute で、EtOAc/ヘキサン(1:20)を溶出液として用いて精製し、5-メチルー3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸エチル エステルを褐色の油状物として得た(320mg, 収率92%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.51 (br s, 1H), 4.28-4.08 (m, 4H), 2.32 (brs, 3H), 1.29 (t, J=7.2, 3H).

40

【 0 2 4 5 】

段階III

MeOH (3.5ml)中の5-メチルー3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸エチル エステル(140mg, 0.823mmol)の溶液と、10% 水性NaOH (1.0ml,

50

2.5 mmol)を、65℃で3時間加熱し、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させ、水で希釈した。水溶液をエーテルで洗浄し、1 N 水性HClで酸性にし、エーテルで抽出した。エーテル性溶液を塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を蒸発させ、5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸を得た(82 mg, 収率70%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.54-5.5 (m, 1H), 4.24-4.1 (m, 3H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.6 (s, 3H).

【0246】

段階IV

3-イソプロピルアミノ-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(63.3 mg, 0.23 mmol)、および5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(40 mg, 0.28 mmol)の組み合わせに、PPH₃(78.6 mg, 0.3 mmol)、およびNCS(39.9 mg, 0.3 mmol)を用いて、3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(60 mg, 収率65.3%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 主な回転異性体について): 7.68-7.62 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.0 (d, 3H).

【0247】

段階V

実施例25の段階7に記載されたように、3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(38 mg, 0.095 mmol)を、LiOH·H₂O(12 mg)を用いて加水分解し、3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物30)を得た(13 mg, 収率35.5%)。

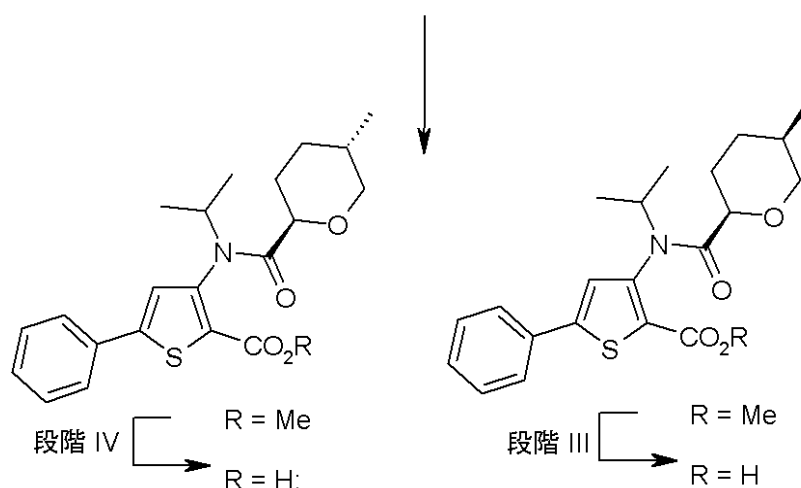
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 主な回転異性体について): 7.8-7.7 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 4H), 5.45 (brs, 1H), 4.95-4.8 (m, 1H), 2.56-1.82 (m), 1.46 (brs, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.0-0.84 (m).

【0248】

実施例27

3-[イソプロピル-(cis-5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物29)、および3-[イソプロピル-(trans-5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物27)

The reaction scheme shows the conversion of a substituted chromone (left) to a substituted tetrahydropyran (middle) and a substituted thiophene derivative (right). The chromone has a methyl group at the 2-position and a carboxylate group at the 4-position. The tetrahydropyran has a methyl group at the 2-position and a carboxylate group at the 4-position. The thiophene derivative has a phenyl group at the 2-position, a methyl isopropylcarbamoyl group at the 3-position, and a methyl ester group at the 4-position.

CC1=C(C(=O)O)OC(=O)C=C1>>CC1=C(C(=O)O)OCC1.CC(C)N(C)C1=C(C(=O)OC)SC(C1)=C2C=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3

10

20

30

段階II

40

50

【 0 2 5 1 】

段階III

50

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 主な回転異性体について): 7.7-7.64 (m, 2H), 7.44-7.3 (m,

3H), 7.15 (s, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 4.06-4.0 (m, 1H), 3.46-3.4 (m, 1H), 2.06-1.4 (m), 1.24 (d, J=6.7, 3H), 1.057 (d, J=6.9, 3H), 1.01 (d, J=6.7, 3H).

【0252】

段階IV

実施例25の段階7に記載されたように、3-[イソプロピル-(trans-5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(15mg, 0.038mmol)を、3-[イソプロピル-(trans-5-メチル-テトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物27)に変換した(10mg, 68%)。

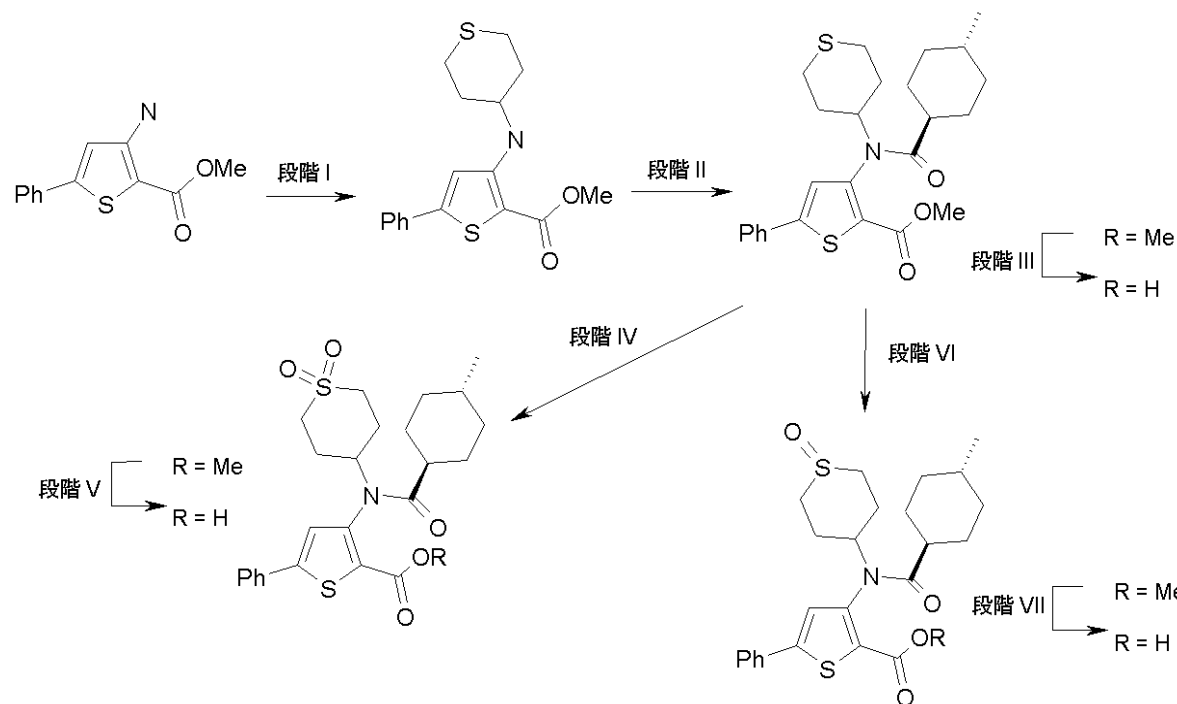
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 主な回転異性体について): 7.7-7.64 (m, 2H), 7.44-7.3 (m, 3H), 7.142 (s, 1H), 5.0-4.75 (m), 3.9-3.65 (m), 2.63 (t), 2.0-1.4 (m), 1.24 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.67 (d, 3H).

【0253】

実施例28

3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物34)、3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物37)、および段階VII: 3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物68)

【化31】



【0254】

段階I

実施例13の段階1に記載されたように、Bu₂SnCl₂(60.5mg, 0.2mmol)とPhSiH₃(0.476g, 0.542ml)を用いて、THF(1.0ml)中の3-アミノ-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.933g, 4.0mmol)と、テトラヒドロ-チオピラン-4-オン(0.464g, 4.0mmol)の還元的アミノ化を行い、5-フェニル-3-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イルアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(0.753g, 56.3%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.64-7.6 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 3H), 6.9 (brm, 1H), 6.8

1 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.5-3.4 (m, 1H), 2.85-2.7 (m, 4H), 2.4-2.25 (m, 2H), 1.85-1.7 (m, 2H).

【0255】

段階II

実施例19の段階2に記載されたように、5-フェニル-3-(テトラヒドロチオピラン-4-イルアミノ)-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(0.2 g, 0.6 mmol)および塩化 4-メチル-シクロヘキサンカルボニルのアミド化を行い、3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(0.208 g, 75.7%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.68-7.62 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.9-1.2 (m, 16H), 0.78 (d, 3H), 0.76-0.56 (m, 2H).

【0256】

段階III

実施例24の段階3に記載されたように、LiOHによる3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(60 mg, 0.13 mmol)の加水分解を行い、3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸(化合物34)を得た(38 mg, 65.9%).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.76-7.72 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 4.52-4.42 (brt, 1H), 2.9-2.5 (m, 4H), 1.8-1.2 (m, 9H), 0.773 (d, J=6.4, 3H), 0.76-0.56 (m, 2H).

【0257】

段階IV

DCM(1.0 ml)中の、段階2の3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(119 mg, 0.26 mmol)の氷冷した溶液に、攪拌しながら、m-クロロ過安息香酸(90 mg, 60%, 0.312 mmol)を一度に加え、1時間攪拌した。次に反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で、そして塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を、分取TLCで、50% EtOAc-ヘキサンを溶出液として用いて精製し、3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを白色の固体として得た(88 mg, 69%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.68-7.6 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.28-2.94 (m, 4H), 2.36-1.2 (m, 11H), 0.776 (d, J=4.8, 3H), 0.76-0.54 (m, 2H).

【0258】

段階V

実施例25の段階7に記載されたように、LiOHによる3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(47 mg, 0.095 mmol)の加水分解を行い、3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸(化合物37)を得た(38 mg, 84%).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.697 (d, J=7.17, 2H), 7.426 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.72 (brt, 1H), 3.4-3.26 (m, 2H), 3.3-2.54 (m, 2H), 2.48-2.14 (m, 4H), 1.96-1.2 (m, 8H), 0.76-0.56 (m, 2H), 0.776 (d, J=6.6, 3H).

【0259】

段階VI

EtOH(1.2ml)中の、段階2の3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(57mg, 0.124mmol)の溶液に、攪拌しながら、モノ過フタル酸マグネシウム(29.6mg, 0.06mmol)を一度に加え、24時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機溶液を塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を分取TLCで、5% MeOH-DCMを用いて精製し、3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(30mg, 51%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 主な異性体について): 7.66-7.6 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.84-4.76 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.4-1.2 (m), 0.772 (d, J=6.6, 3H), 0.74-0.56 (m, 2H).

【0260】

段階VII

実施例25の段階7に記載されたように、LiOHによる3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(30mg, 0.063mmol)の加水分解を行い、3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物68)を得た(15mg, 51.8%)。

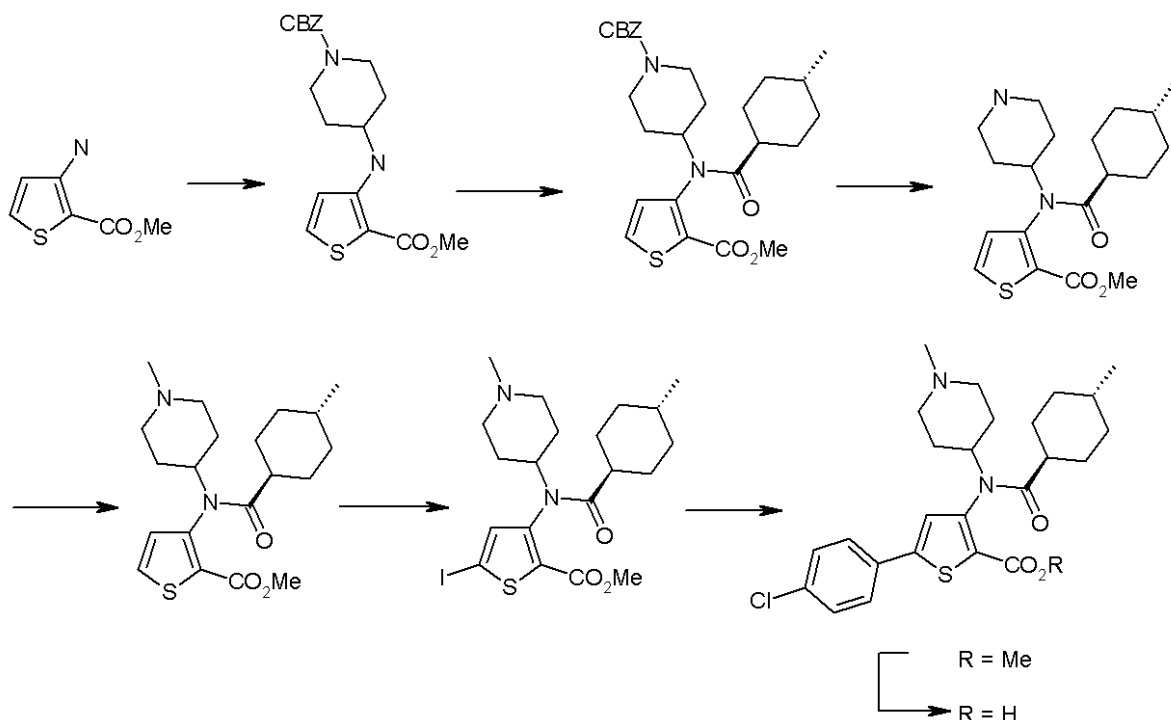
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 主な異性体について): 7.76-7.7 (m, 2H), 7.5-7.38 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 4.74-4.56 (m, 1H), 3.5-1.2 (m), 0.782 (d, J=6.4, 1H), 0.75-0.55 (m, 2H).

【0261】

実施例29

5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸(化合物57)

【化32】



【0262】

段階I

実施例19の段階Iに記載されたように、Bu₂SnCl₂(0.598g, 1.92mmo

10

20

30

40

50

l)とPhSiH₃ (2.58 ml, 21.6 mmol)を用いて、THF (4.6 ml)中の3-アミノ-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル (3.0 g, 19.1 mmol)および4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステル (4.46 g, 19.1 mmol)の還元的アミノ化を行い、4-(2-メトキシカルボニル-チオフエン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステルを得た (7.25 g, 定量的)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.4-7.3 (m, 6H), 6.9-6.78 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.15-4.0 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.6-3.45 (m), 3.1 (brt, 2H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H).

【0263】

段階II

10

実施例19の段階IIに記載されたように、4-(2-メトキシカルボニル-チオフエン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステル (3.7 g, 10 mmol)および塩化シクロヘキサルのアミド化を行い、4-[(2-メトキシカルボニル-チオフエン-3-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステルを得た (3.0 g, 60%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.55 (d, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 5.05 (brs, 2H), 4.82-4.7 (m, 1H), 4.31-4.1 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.8-2.75 (m, 2H), 1.9-0.9 (m, 11H), 0.78 (d, 3H), 0.74-0.5 (m, 2H).

【0264】

段階III

20

実施例19の段階IIIに記載されたように、EtOAc中で、Pd/ブラックを伴って4-[(2-メトキシカルボニル-チオフエン-3-イル)-(trans-4-メチル-シクロヘキサニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル エステル (3.0 g, 6.02 mmol)の、40 psiで36時間での水素化を行い、3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを得た (1.0 g, 45.6%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.525 (d, J=5.3, 1H), 6.84 (d, J=5.3, 1H), 4.674 (tt, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.1-2.94 (m, 2H), 2.74-2.6 (m, 2H), 2.26-2.2 (m, 1H), 1.9-1.0 (m, 11H), 0.75 (d, J=6.6, 3H), 0.7-0.5 (m, 2H).

【0265】

30

段階IV

1,2-ジクロロエタン (10 ml)中の、段階3の3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル (1.0 g, 2.7 mmol)の溶液に、攪拌しながら、連続して37% HCHO水溶液 (0.45 ml, 5.4 mmol)、そしてNaBH(OAc)₃ (2.86 g, 13.5 mmol)を一度に加え、終夜攪拌し、次に反応物を10% NaOH水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを白色の固体として得た (0.876 g, 85.5%)。

40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.54 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15-1.1 (m, 14H), 0.8 (d, 3H), 0.75-0.5 (m, 2H).

【0266】

段階V

THF (10 ml)中のジイソプロピルアミン (0.3 ml, 2.14 mmol)の溶液に、攪拌しながら、n-BuMgCl (エーテル中2.0 M, 1.0 ml, 2.0 mmol)を加え、24時間攪拌した。得られた溶液に、THF (2.0 ml)中の3-[(trans-4-メチル-シクロヘキサニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル (0.189 g, 0.5 mmol)の溶液を滴下し、室温で1時間

50

撈拌した。次にそれにTHF(2.0ml)中のヨウ素溶液(1.28g, 5.0mmol)を加え、1時間撈拌した。次に反応混合物を10% Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を、Silica gel bond elute の小さいプラグで、DCM/CHCl₃/MeOH/Et₃N(200:90:16:1)を溶出液として用いて精製し、5-ヨード-3-[(trans-4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルーピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(0.250g, 定量的)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.05 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.2-1.1 (m, 14 H), 0.819 (d, J=6.3, 3H), 0.75-0.6 (m, 2H)。

10

【0267】

段階VI

段階5からのトルエン/MeOHの5:1混合物(2.0ml)中の、4-クロロフェニルボロン酸(46.9mg, 0.3mmol)および5-ヨード-3-[(trans-4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルーピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(50mg, 0.099mmol)の混合物に、トルエン(1.0ml)中のPd(PPh₃)₄(12.0mg, 0.01mmol, 10mol%)の溶液を、次に2M Na₂CO₃水溶液(0.1ml, 0.2mmol)を加えた。得られた反応混合物を70℃で16時間加熱し、室温まで冷却し、MgSO₄を通して濾過し、EtOAcで洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取TLC(1mm, 60Å)で、DCM/CHCl₃/MeOH/Et₃N(100:90:16:1)を溶出液として用いて精製し、5-(4-クロロフェニル)-3-[(trans-4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルーピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(35.0mg, 収率71.5%)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.53 (d, J=8.3, 2H), 7.4 (d, J=8.5, 2H), 7.0 (s, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.14-1.35 (m), 0.763 (d, J=6.6, 3H), 0.76-0.56 (m, 2H)。

【0268】

段階VII

実施例25の段階VIIに記載されたように、LiOHによる5-(4-クロロフェニル)-3-[(trans-4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルーピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸メチル エステル(19mg, 0.039mmol)の加水分解を行い、5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-(1-メチルーピペリジン-4-イル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸(化合物57)を得た(9.0mg, 48.6%)。

30

¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): 7.761 (d, J=8.8, 2H), 7.487 (d, J=8.5, 2H), 7.476 (s, 1H), 4.7 (t, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.2-3.11 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.3-1.2 (m, 12H), 0.791 (d, J=6.59, 3H), 0.88-0.5 (m, 2H)。

【0269】

同様の手順を用いて、化合物45、化合物54、化合物55、化合物56、および化合物58を製造した。

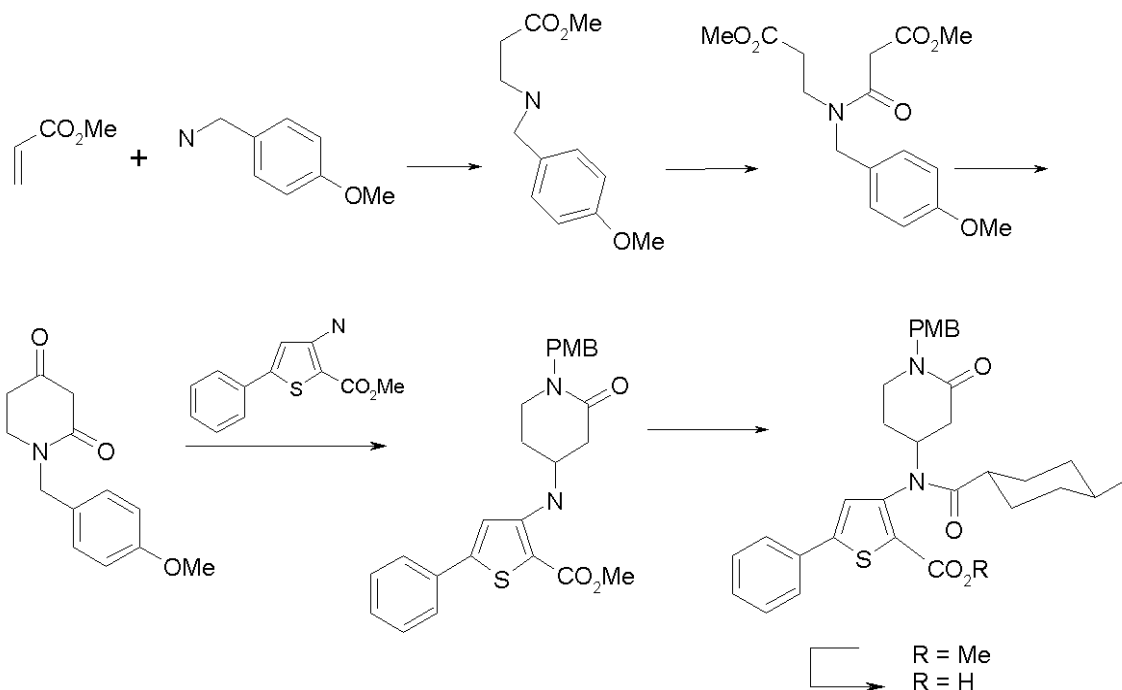
40

【0270】

実施例30

3-[[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソピペリジン-4-イル)-(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルーチオフエン-2-カルボン酸(化合物42)

【化 3 3】



PMB = p-メトキシベンジル.

【0271】

段階I

乾燥メタノール(5ml)中の、p-メトキシベンジルアミン(690mg, 7.22 μL, 8.01 mmol)の溶液に、窒素下で、0℃まで冷却し、MeOH(1.0ml)中のメタクリレート(951 μL, 1.0g, 7.28 mmol)の溶液を、2分に渡って滴下して反応させた。15.5時間後、透明な溶液を大気圧で蒸留し、MeOHを除去した。高沸点残渣(>170℃)より、3-(4-メトキシベンジルアミノ)-プロピオン酸メチル エステルを形成した(1.88g, 定量的)。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.78(bs, 1H), 2.45 and 2.53(t, J = 3.0Hz, 2H), 2.77 and 2.87(t, J = 3.0Hz, 2H), 3.46 and 3.67(s, 3H), 3.64 and 3.73(s, 3H), 3.88(m, 2H), 6.78 and 6.85(m, 2H), 7.17 and 7.23(m, 2H).

【0272】

段階II

そのままのマロン酸ジメチル(7.4ml, 8.5g, 64 mmol, 8当量)の溶液を、フラスコ中で、170℃に加熱し、次にマロン酸ジメチル(0.92ml)中の3-(4-メトキシベンジルアミノ)-プロピオン酸メチル エステルの溶液を、40分に渡って滴下して処理した。t l c が出発アミンが完全になくなりより極性の低い化合物となったことを示すまで、反応物を169~170℃で1.5時間加熱した。粗製の物質を冷却し、シリカのカルラムにアプライし、始めにCH₂Cl₂で溶出して過剰のマロン酸ジメチルを除去し、次に(ヘキサン:CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1:1)で溶出した。N-(4-メトキシベンジル)-N-(2-メトキシカルボニルエチル)-マロンアミド酸メチル エステルを、無色の油状物として集めた(1.502g, 58%)。

NMR (300MHz, CDCl₃) 2.52 and 2.61(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.62 and 3.70(s, 3H), 3.65 and 3.74(s, 3H), 3.77 and 3.78(s, 3H), 4.50 and 4.54(s, 2H), 6.82-6.88(m, 2H), 7.68 and 7.18(m, 2H).

【0273】

段階III

乾燥トルエン(4ml)中の、無水K₂CO₃(3.2g, 23.2 mmol, 5当量)、および18-クラウン-6(トルエンで数回共沸)(122mg, 0.464 mmol, 10mol%)の混合物を、窒素下で還流し、次に、N-(4-メトキシベンジル)-N-(2-メトキシカルボ

20

30

40

50

ニルーエチル)ーマロンアミド酸メチル エステルの溶液を、40分に渡って滴下して処理した。7時間還流後、反応物を水(4ml)とトルエン(4ml)で希釈し、次に0℃まで冷却し、0.1N HClでpH 1.7まで注意深く酸性にした。次に混合物をCH₂Cl₂(3×80ml)で数回抽出し、合わせた有機物を乾燥し、蒸発させ、褐色の油状物を得た(1.33g)。褐色の油状物を10%水性シュウ酸で処理し、6.5時間還流した。次に混合物をCH₂Cl₂で繰り返し抽出し、合わせた有機物を乾燥し、蒸発させ、暗黄色の油状物を得た(1.03g)。粗製の物質を、シリカゲルで、(CH₂Cl₂:MeOH=30:1)を溶出液として用いて精製し、1-(4-メトキシーベンジル)ーピペリジン-2,4-ジオンを、薄褐色の固体として得た(750mg, 69%)。

NMR (300MHz, CDCl₃) 2.52(t, J = 5.7Hz, 2H), 3.41(s, 2H), 3.47(t, J = 5.7Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 4.62(s, 2H), 6.16-6.88(m, 2H), 7.20(m, 2H).

【0274】

段階IV

メチル 3-アミノ, 5-フェニルチオフェン 2-カルボン酸エステル(459mg, 1.96mmol)および1-(4-メトキシーベンジル)ーピペリジン-2,4-ジオン(457mg, 1.96mmol)の懸濁液を、21℃で、N₂下で、二塩化ジブチル錫(29mg, 0.098mmol, 5mol%)で処理し、その後フェニルシラン(266μL, 233mg, 2.15mmol, 1.1当量)で5分処理した。不均一な混合物を21℃で18時間攪拌し、その際に透明な溶液を得た。反応物をさらに5時間放置し、次に蒸発させ、粘稠な油状物を得た(1.27g)。粗製の物質を、シリカで、(ヘキサン:CH₂Cl₂:EtOAc=1:1:1)を溶出液として用いて精製し、3-[1-(4-メトキシーベンジル)ー2-オキソ-ピペリジン-4-イルアミノ]ー5-(1-メチルーヘキサ-1,3,5-トリエニル)ーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを、黄色の泡沫として得た(432mg, 49%)。

NMR (300MHz, CDCl₃) 1.8-1.9(m, 1H), 2.25-2.44(m, 1H), 2.95(dd, J = 1.5Hz, J = 3.90Hz, 1H), 3.98(dd, J = 1.5Hz, J = 3.90Hz, 1H), 3.22-3.40(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.85-3.93(m, 1H), 4.08(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.85-6.9(m, 2H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.36-7.42(m, 3H), 7.59-7.61(m, 2H).

【0275】

段階V

1,2-ジクロロエタン(1ml)中の、trans-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸(56mg, 0.399mmol, 1.2当量)の溶液を、0℃で、N₂下で、塩化オキサリル(CH₂Cl₂中2.0M溶液)(231μl, 0.46mmol, 1.4当量)で処理し、次にジメチルホルムアミド(8μl, 7mg, 0.1mmol, 30mol%)で処理した。1時間後、反応物を、DCE(2ml)中の3-[1-(4-メトキシーベンジル)ー2-オキソ-ピペリジン-4-イルアミノ]ー5-(1-メチルーヘキサ-1,3,5-トリエニル)ーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(150mg, 0.33mmol)の溶液で処理した。次に反応物を90℃の浴中に置き、終夜21時間還流した。反応物から溶媒を除去し、残渣(212mg)を、bond elute クロマトグラフィーによって、(ヘキサン:CH₂Cl₂:EtOAc=1:1:1)を溶出液として精製し、3-[[1-(4-メトキシーベンジル)ー2-オキソ-ピペリジン-4-イル]ー(4-メチルーシクロヘキサンカルボニル)ーアミノ]ー5-(1-メチルーヘキサ-1,3,5-トリエニル)ーチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを、黄色の泡沫として得た(21mg, 11%)。

NMR (300MHz, CDCl₃) 0.55-0.73(m, 1H), 0.77(d, J = 5.4Hz, 3H), 1.26-1.30(m, 12H), 1.94-2.12(m, 1H), 2.14-2.19(m, 1H), 2.40(dd, J = 9.0Hz, J = 12.0Hz, 1H), 2.64-2.70 and 2.80 and 2.84(m, 1H), 3.10-3.15(m, 3H), 3.79-3.82(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.83 and 3.87(s, 3H), 4.32(t, J = 12.0Hz, 1H), 4.62(dd, J = 5.7Hz, J = 10.8Hz, 1H), 4.50-5.0(m, 1H), 6.79-6.83(m, 2H), 6.99-7.14(m, 2H), 7.26-7.48(m, 3H), 7.61-7.65(m, 2H).

【0276】

段階VI

10

20

30

40

50

10

实施例 3 1

【化 3 4】



30

実施例 30 に記載されたものと同様の方法で、段階IからIIIを行った。

【 0 2 7 8 】

段階IV

40

50

(s, 1H), 7.35-7.43(m, 3H), 7.55-7.59(m, 2H).

【0279】

段階V

水酸化リチウム(2M, 114 μ L, 5.5mg, 0.23mmol)により、前述のように、3-[(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(40mg, 0.077mmol)の溶液を加水分解し、酸性の後処理後、3-[(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサン-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸を無色の粉末として得た(29mg, 74%)。

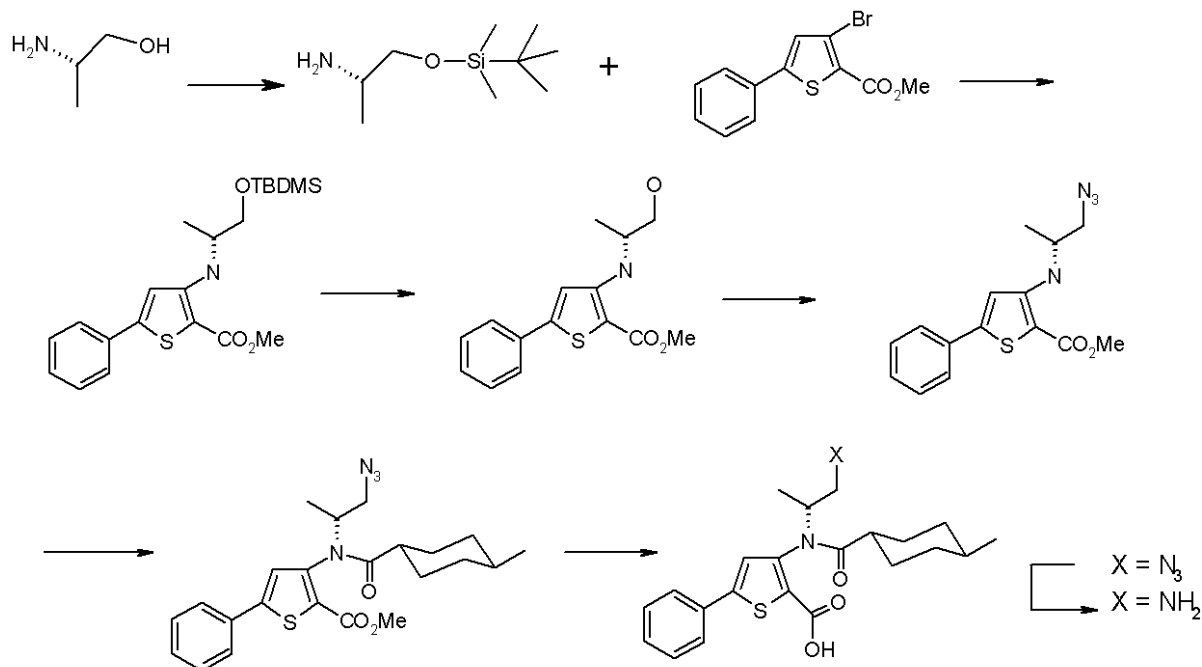
^1H NMR (300MHz, MeOD) 0.56-0.72(m, 1H), 0.79(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.44(m, 5H), 1.51-1.79(m, 6H), 1.92-1.98(m, 1H), 2.04-2.14(m, 2H), 2.78-2.90(m, 2H), 2.80(s, 3H), 3.66-3.74(m, 1H), 3.75-3.81(m, 1H), 4.52-4.62(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.40-7.90(m, 3H), 7.73-7.77(m, 2H).

【0280】

実施例32

3-[(2-アミノ-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(1-メチル-ヘキサ-1,3,5-トリエニル)-チオフェン-2-カルボン酸(化合物36); 3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(1-メチル-ヘキサ-1,3,5-トリエニル)-チオフェン-2-カルボン酸(化合物32)

【化35】



【0281】

段階I

(S)-(+)-2-アミノ-1-プロパノール(1.04g, 13.85mmol)と、塩化tert-ブチルジメチルシリル(2.09g, 13.85mmol)と、トリエチルアミン(2ml, 1.05当量)の混合物を、DCM中で、終夜、すなわち約16時間攪拌した。反応物を、DCMで希釈し、水で、飽和 NH_4Cl で、塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、油状物を得た。組成物を、シリカゲルで、3% MeOH/ CH_2Cl_2 を溶出液として用いて精製し、2-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-1-メチル-エチルアミンを得た(1.76g, 80%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.0(s, 6H), 0.82(s, 9H), 0.99(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 2.22 (bs, 2H), 2.98 (bs, 1H), 3.30(dd, $J = 10\text{Hz}$, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.48(dd, $J = 10.0\text{Hz}$, J

= 4.3Hz, 1H).

【0282】

段階II

トルエン(10ml)中の、メチル 3-ブromo 5-フェニルチオフェン 2-カルボン酸エステル(0.5 g, 1.6 mmol)の溶液を、21℃で、N₂下で、2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチルエチルアミン(301 mg, 2.01 mmol, 1.2 当量)で、次に酢酸パラジウム(38 mg, 0.1 当量)と、BINAP(105 mg, 0.1 当量)およびCsCO₃(766 mg, 1.4 当量)で処理した。混合物を18時間還流し、次にセライトのパッドを通して濾過した。パッドをEtOAcで洗浄し、合わせた洗浄液を乾燥し、蒸発させ、ゴム状物質を得た。それをシリカ・クロマトグラフィーによって、3% EtOAc/ヘキサンを溶出液として用いて精製し、望ましい化合物: 3-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチルエチルアミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(645 mg, 95%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.0(s, 6H), 0.82(s, 9H), 1.24(d, J = 6.0Hz, 3H), 3.56-3.57(m, 3H), 3.90(s, 3H), 6.88(bs, 1H), 6.84(s, 1H), 7.30-7.40(m, 3H), 7.56(d, J = 6.0Hz, 2H).

【0283】

段階III

MeOH(10ml)中の、3-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-メチルエチルアミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(1.08 g, 2.69 mmol)の溶液に、21℃で、N₂下で、前もって混合したMeOH中の塩化アセチルの溶液(100 μL/1ml, 210 μL, 2.96 mmol, 1.1 当量)を加えた。反応をt₁cによって追跡した。完了してから、反応物から溶媒を除き、残渣を、シリカで、連続して、5%、20%、次に30% EtOAc/ヘキサンを溶出液として用いて精製し、3-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ)-5-(1-メチルヘキサ-1,3,5-トリエニル)チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを、黄色の固体として得た(518 mg, 79%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.25(d, 6.6Hz, 3H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.73-3.77(m, 2H), 3.84(s, 3H), 6.92(s, 1H), 7.36-7.42(m, 3H), 3.62(d, J = 8.3Hz, 2H).

【0284】

段階IV

3-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ)-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(213 mg, 0.257 mmol)と、ジアゾジカルボン酸ジエチル(250 μL, 1.59 mmol, 2 当量)と、ジフェニルホスホリル アジド(343 μL, 1.59 mmol, 2 当量)と、トリフェニルホスフィン(417 mg, 1.59 mmol, 2 当量)の混合物を、全ての出発アルコールを消費するまで、21℃で攪拌した。反応物を蒸発乾固し、粗製の残渣を biotage で、溶出液として5% EtOAc/ヘキサン、次に100% トルエンで精製した。3-(2-アジド-1-メチルエチルアミノ)-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを、固体として単離した(181 mg, 78%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33(d, J = 6.6Hz, 3H), 3.38-3.46(m, 2H), 3.78-3.81(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.36-7.41(m, 3H), 7.60-7.62(m, 2H).

【0285】

段階V

3-(2-アジド-1-メチルエチルアミノ)-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(60 mg, 0.188 mmol)の溶液を、実施例30の段階Vに記載されたように、新しく製造した塩化 trans-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸(25 mg, 0.176 mmol, 1.2 当量)で処理し、3-[(2-アジド-1-メチルエチル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(14.6 mg, 17%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.5-0.7(m, 4H), 0.71(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.23(d, J = 7.0

Hz, 3H), 1.2-1.42(m, 4H), 2.12-2.25(m, 1H), 3.24(dd, , J = 5.6Hz, J = 5.7Hz, 1H), 3.52(dd, J = 5.6Hz, J = 5.7Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 4.82-4.90(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.32-7.42(m, 3H), 7.56-7.61(m, 2H).

【0286】

段階VI

(ジオキサン：水＝4：1, 0.5ml)中の、3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(14mg, 0.032mmol)の溶液を、実施例25の段階7に記載されたように、LiOH(4mg, 3当量)で処理し、酸性の後処理後に、3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物32)を、薄緑色の泡沫として得た(11.2mg, 82%)。

¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) 0.43-0.62 and 0.77-0.86(m, 1H), 0.63 and 0.75(d, J = 5.1Hz, 3H), 0.93 and 1.20(d, J = 5.2Hz, 3H), 1.78-1.85 and 1.97-2.10(m, 2H), 3.20-3.68(m, 1H), 3.32 and 3.50 (m, 1H), 4.40 and 4.50(m, 1H), 7.3-7.4(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.67-7.69(m, 2H).

【0287】

段階VII

EtOH(0.2ml)中の、3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(8mg, 0.19mmol)の溶液を、21℃で、10% Pd/C(4mg, 50%(w/w))で処理し、H₂の雰囲気下で、1.5時間攪拌した。反応混合物を熱EtOAcと共に、セライトのパッドで濾過し、合わせたろ液および洗浄液を乾燥し、ガラス状物質になるまで蒸発させ、3-[(2-アミノ-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物36)を得た(7mg, %).

¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) 0.43-0.65 and 0.75-0.90(m, 4H), 1.17-1.64(m, 6H), 1.81-1.90 and 2.01-2.40 (m, 3H), 2.54(bs, 1H), 3.00(bs, 1H), 3.50 and 3.70(bs, 1H), 7.20(s, 1H), 7.22-7.25 and 7.29 7.34(m, 3H), 7.58-7.62(m, 2H).

同様に、化合物43、化合物20、化合物19、化合物18、化合物7、および化合物8を合成した。

【0288】

実施例33

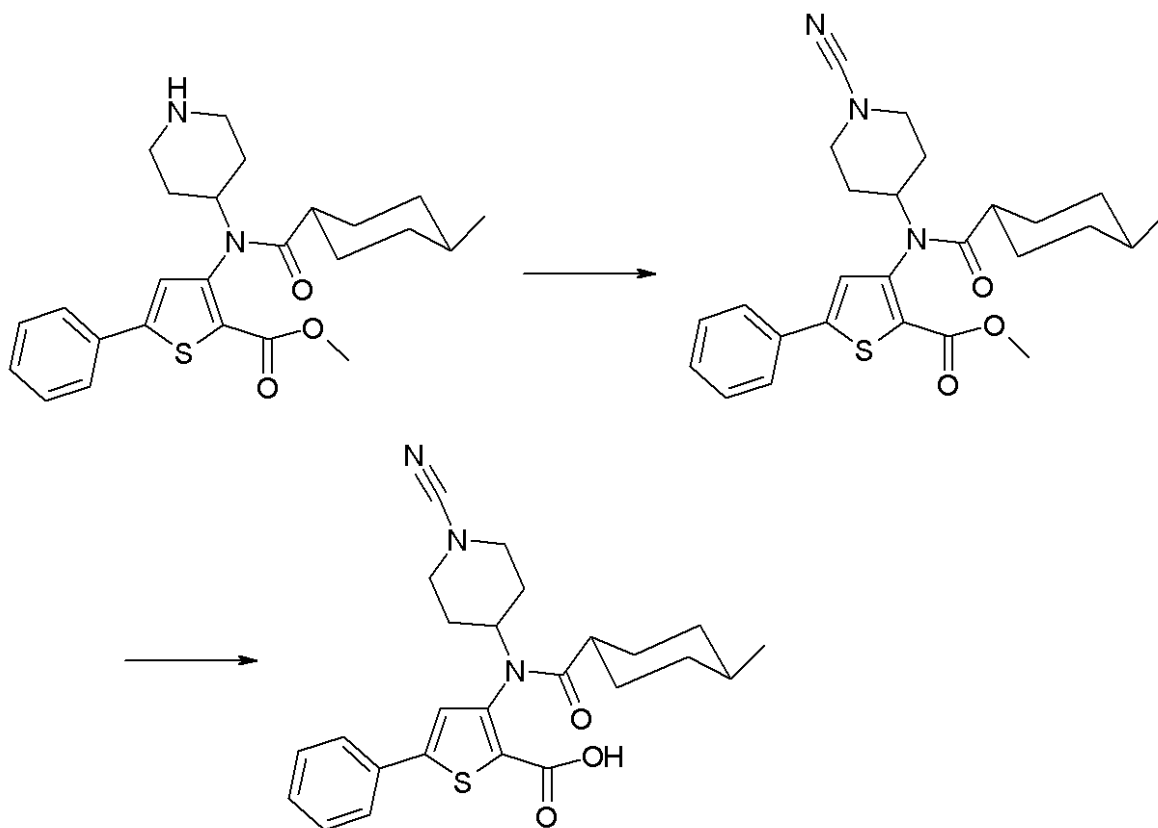
3-[(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸(化合物77)

10

20

30

【化 3 6】



【0289】

段階I

CH₂Cl₂ (4.5 ml)中の、3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル (197 mg, 0.45 mmol)の溶液を、K₂CO₃ (93 mg, 0.67 mmol)および臭化シアノゲン (100 mg, 0.94 mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、18時間還流した。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過した。ろ液を、AcOH (1 N)で、そして塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、(2% MeOH/CH₂Cl₂)を用いて精製し、3-[(1-シアノピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを薄黄色の泡沫として得た (154 mg, 収率74%)。

30

【0290】

段階II

3-[(1-シアノピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル エステル (150 mg, 0.32 mmol)を、ジオキサン：H₂Oの4：1混合物 (3.2 ml)に溶解し、LiOH・H₂O (20 mg, 0.48 mmol)で処理した。50℃で2時間攪拌した後、溶媒を除去し、次に5 mlのpH 4まで酸性にしたH₂Oと、5 mlのEtOAcの層間に分配した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル (2×5 ml)で2回洗浄した。合わせた酢酸エチル層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル・カラム・クロマトグラフィーによって、(5% MeOH/CH₂Cl₂)を用いて、3-[(1-シアノピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸を薄緑色の泡沫として得た (114.3 mg, 収率78%)。

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.80 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 4.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.96 (t, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.20 (m, 3H), 0.70 (d, 3H), 0.60 (m, 2H)。

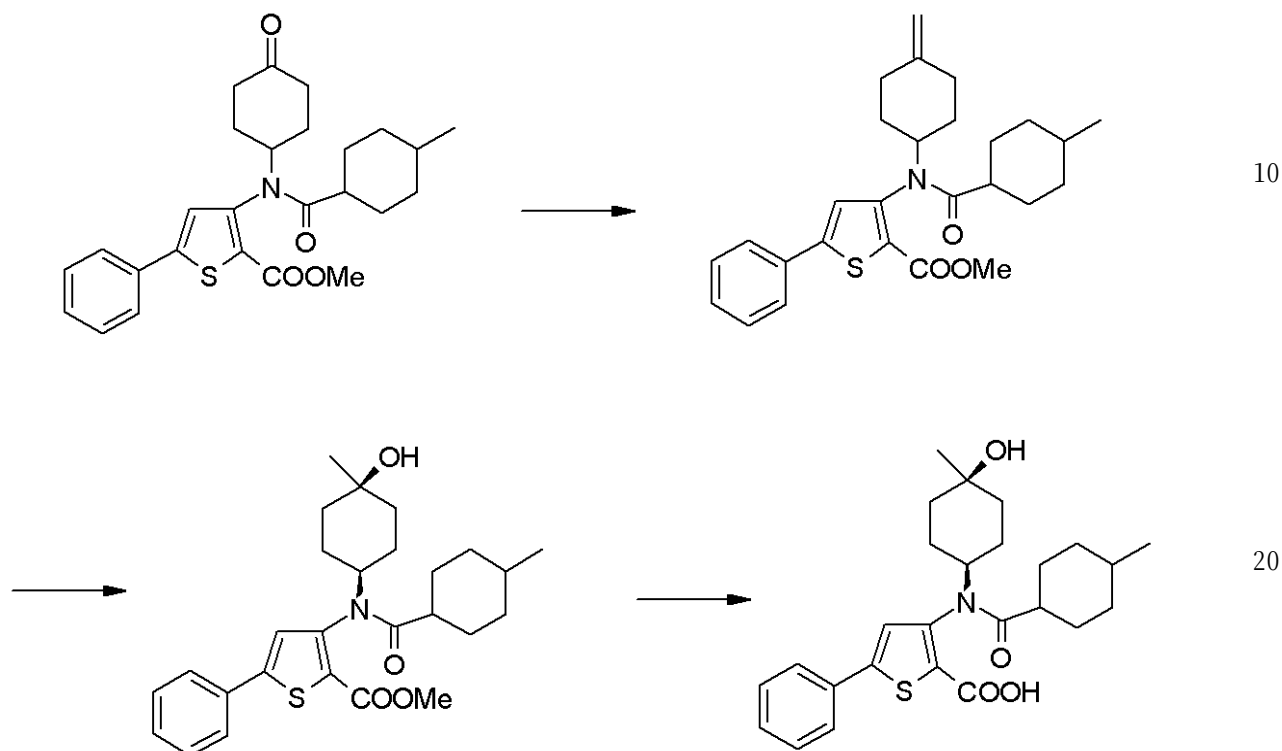
50

【0291】

実施例34

c i s - 3 - [(4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 8 6)

【化37】



【0292】

段階I

テトラヒドロフラン(20ml)中の、亜鉛ダスト(2.87g, 44.0mmol)およびジプロモエタン(1.00ml, 14.4mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、窒素雰囲気下、 -40°C で、四塩化チタン(10ml, ジクロロメタン中1M溶液, 10mmol)を加えた。次に混合物を室温まで温め、この温度で2日間攪拌した。このメチル化試薬(2.5当量)を、ジクロロメタン(2ml)中の3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(0.200g, 0.440mmol, 1当量)の溶液に、得られた混合物を3時間室温で攪拌した。次に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、反応混合物をジクロロメタン(3×30ml)で抽出した。有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(30% 酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、160mg(81%)の3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-メチレン-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを白色の固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.63 ppm (d, 2H); 7.40 ppm (m, 3H); 6.98 ppm (s, 1H); 4.82 ppm (tt, 1H); 4.78 ppm (d, 2H); 3.85 ppm (s, 3H); 2.20 ppm (m, 4H); 2.05 ppm (m, 2H); 1.90 ppm (d, 1H); 1.65 ppm (m, 4H); 1.42 ppm (m, 1H); 1.30 ppm (m, 2H); 1.00 ppm (m, 2H); 0.78 ppm (d, 3H); 0.64 ppm (m, 2H).

【0293】

段階II

水(1ml)およびテトラヒドロフラン(1ml)の溶液に、酢酸水銀(83.0mg, 0.277mmol, 1当量)を、室温で加えた。10分間攪拌後、黄色の溶液を 0°C まで冷却し、3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-メチレン-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(125mg, 0.277mmol, 1当量)の溶液を滴下した。得られた混合物を 0°C で1時間攪拌した。3M NaOH(

30

40

50

1 ml)を加え、次に水素化ホウ素ナトリウム(10.0 mg, 0.277 mmol, 1 当量)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(3×30 ml)で抽出した。有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(50% 酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、ジアステレオアイソマーを分離し、共に白色の固体として、90 mgの *c i s*-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル、および6.5 mgの *t r a n s*-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た(74%)。

c i s-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステルを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.63 ppm (d, 2H); 7.40 ppm (m, 3H); 6.98 ppm (s, 1H); 4.50 ppm (tt, 1H); 3.85 ppm (s, 3H); 2.00 ppm (m, 1H); 1.80-1.20 ppm (m, 15H); 1.18 ppm (s, 3H); 0.78 ppm (d, 3H); 0.64 ppm (m, 2H).

【0294】

段階III

テトラヒドロフラン(1 ml)と水(0.5 ml)とメタノール(0.5 ml)中の、*c i s*-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル(70.0 mg, 0.149 mmol, 1 当量)の溶液に、水酸化リチウム(19.0 mg, 0.447 mmol, 3 当量)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次にエーテル(2×10 ml)で抽出した。水相を分離し、合わせた有機相を廃棄した。水相をpH 1まで酸性にし、ジクロロメタン(3×30 ml)で抽出した。ジクロロメタンの有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(10% メタノール/ジクロロメタン)によって精製し、50 mg(74%)の *c i s*-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸を得た。

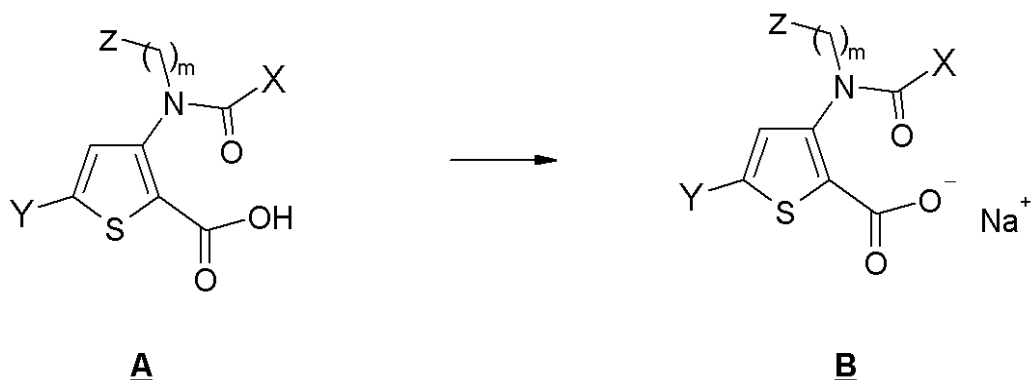
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.60 ppm (d, 2H); 7.39 ppm (m, 3H); 7.03 ppm (s, 1H); 4.51 ppm (bs, 2H); 2.00 ppm (m, 1H); 1.80-1.20 ppm (m, 15H); 1.12 ppm (s, 3H); 0.71 ppm (d, 3H); 0.60 ppm (m, 2H).

【0295】

実施例35

本化合物のナトリウム塩の製造

【化38】



1 : 1 ジオキサン/水溶液中のカルボン酸化合物A(1 mmol)の溶液を、0℃で、0.1 N NaOH溶液(1 mmol, 1 当量)で処理する。反応物を15分攪拌する。次に溶液を濃縮し、凍結乾燥し、カルボン酸ナトリウム化合物Bを固体として得る。

【0296】

10

20

30

40

50

実施例 36

化合物および関連のポリメラーゼ活性のリスト

【表 1】

表 1

#	構造	化合物名	活性
1		3-[[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル]-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩	+++
2		2-[[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル]-ピペリジニウム トリフルオロ酢酸塩	+++
3		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-3-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
4		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-4-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
5		5-(3-フルオロ-フェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
6		3-[アゼパン-4-イル-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

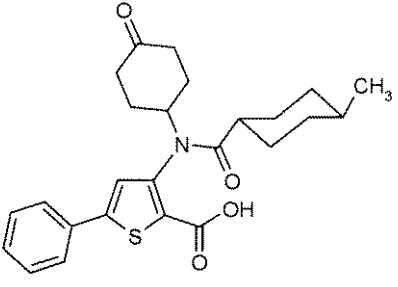
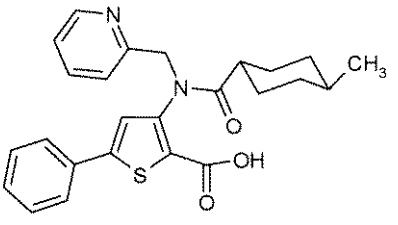
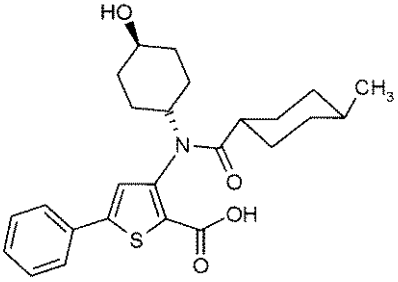
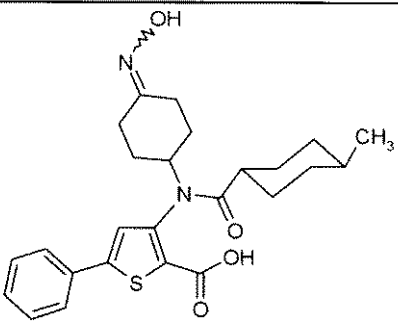
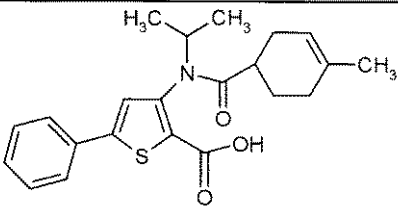
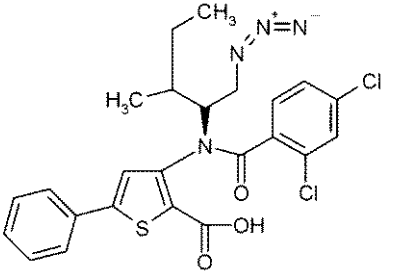
【0297】

【表 2】

7		3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)-(1,3]ジオキソラン-2-イルメチルーアミノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸	+++
8		3-[[1,3]ジオキソラン-2-イルメチルー(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸	+++
9		3-[(1-フルオロ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸	+++
10		3-[(1-フルオロ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸	+
11		塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニルーチオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルーピペリジニウム	+++
12		3-[(2-アセチルアミノ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルーアミノ]-5-フェニルーチオフェン-2-カルボン酸	++

【0298】

【表 3】

13		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-オキソ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
14		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピリジン-2-イルメチル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
15		3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
16		3-[(4-ヒドロキシイミノ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
17		3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
18		3-[(1-アジドメチル-2-メチル-ブチル)-(2,4-ジクロロベンゾイル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

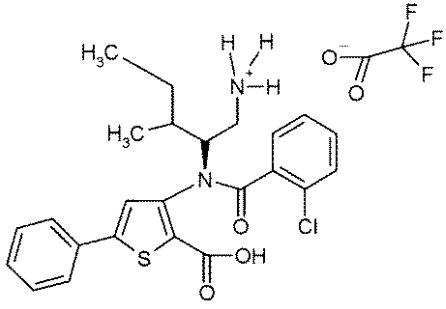
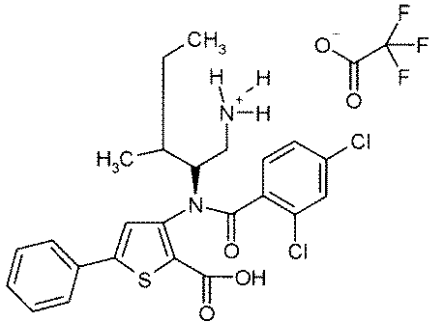
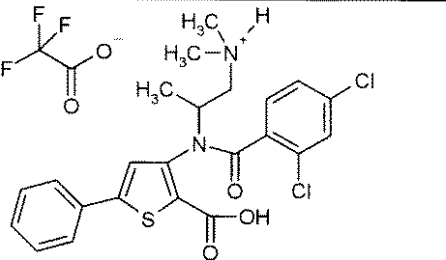
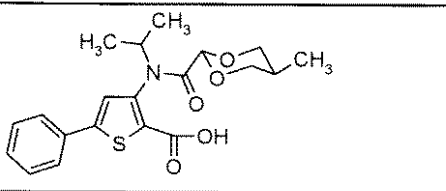
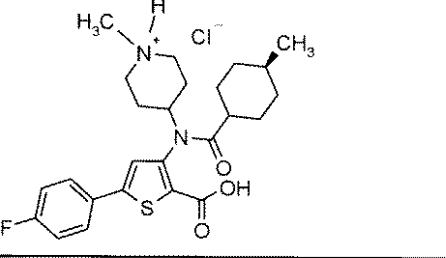
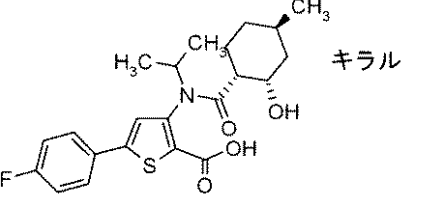
10

20

30

40

【表 4】

19		2-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(2-クロロ-ベンゾイル)-アミノ]-3-メチル-ペンチル-アンモニウム	+
20		3-[(1-アミノメチル-2-メチル-ブチル)-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	++
21		{2-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル)-アミノ]-プロピル}-トリメチル-アンモニウム トリフルオロ酢酸塩	+++
22		3-[イソプロピル-(5-メチル-[1,3]ジオキサン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	++
23		塩化 4-[(2-カルボキシ-5-(4-フルオロ-フェニル)-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム	+++
24		5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++

10

20

30

40

【表 5】

25		3-[(4-メトキシイミノシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
26		5-(4-フルオロフェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチルシクロヘキサ-1-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
27		3-[イソプロピル-(5-メチルテトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
28		3-[イソプロピル-(4-メチレンシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
29		3-[イソプロピル-(5-メチルテトラヒドロピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	++
30		3-[イソプロピル-(5-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++

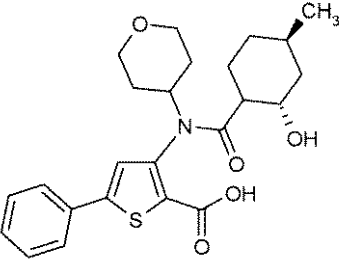
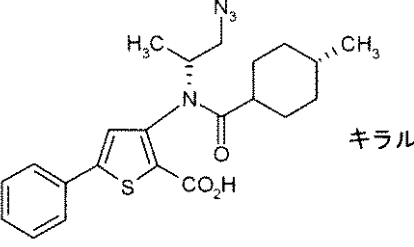
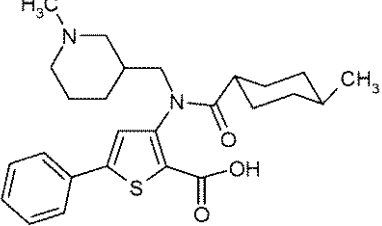
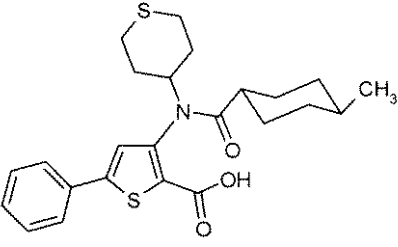
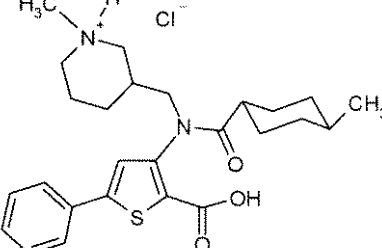
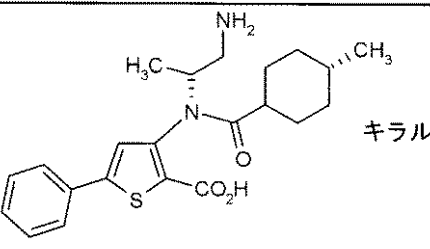
10

20

30

40

【表 6】

31		3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
32		3-[(2-アジド-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
33		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
34		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
35		塩化 3-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-ピペリジニウム	+++
36		3-[(2-アミノ-1-メチル-エチル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

【0302】

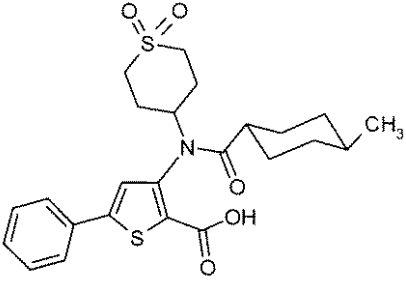
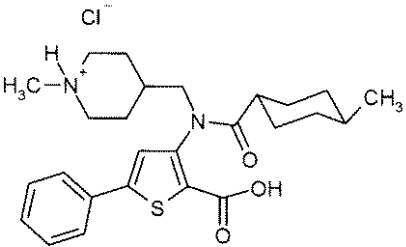
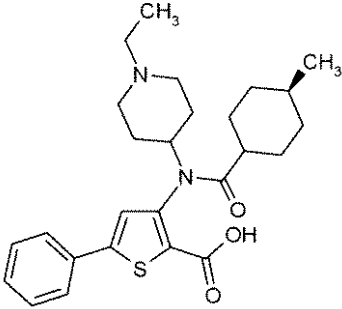
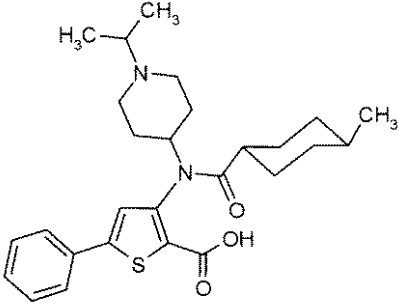
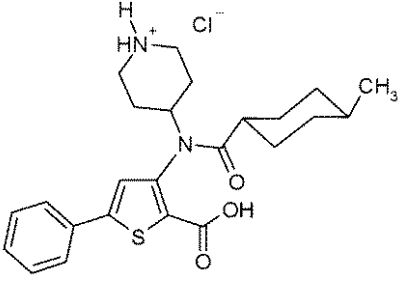
10

20

30

40

【表 7】

37		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
38		塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-ピペリジニウム	+++
39		3-[(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
40		3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
41		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イル-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

【0303】

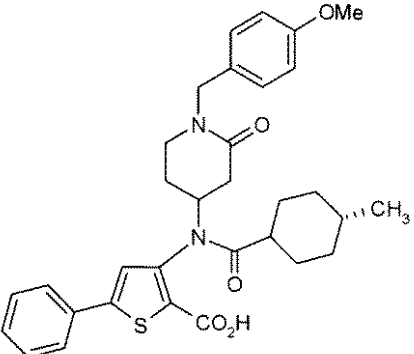
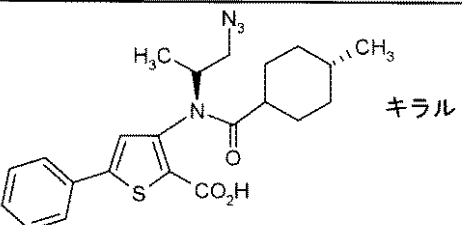
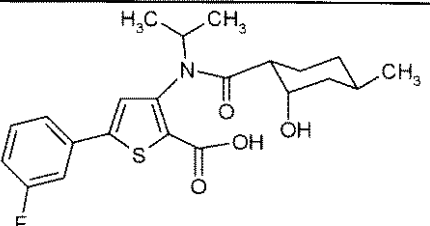
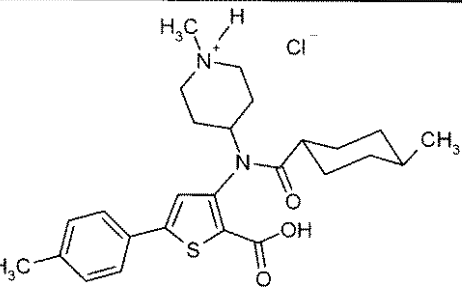
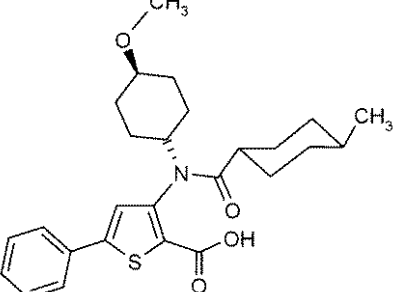
10

20

30

40

【表 8】

42		3-[[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソペリジン-4-イル]-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
43		3-[(2-アジド-1-メチルエチル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
44		5-(3-フルオロフェニル)-3-[(2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-イソプロピルアミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
45		塩化 4-[(2-カルボキシ-5-p-トリルチオフェン-3-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルペリジニウム	+++
46		3-[(4-メトキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++

【0304】

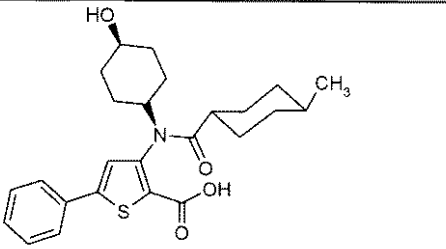
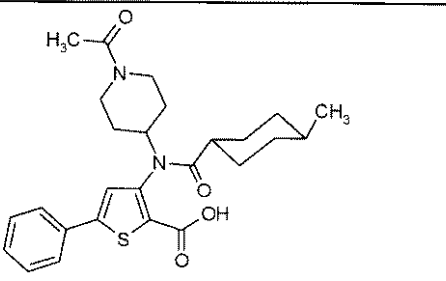
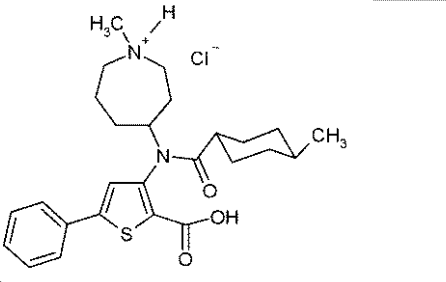
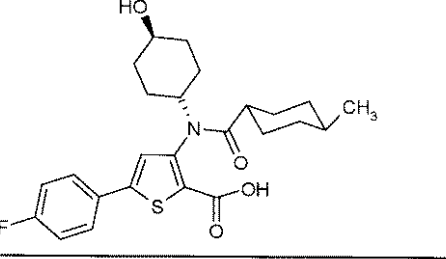
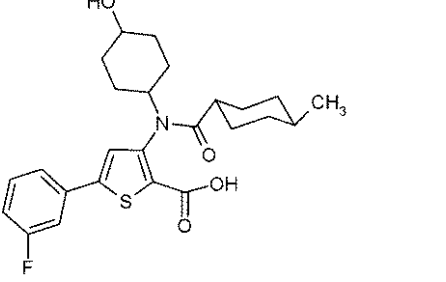
10

20

30

40

【表 9】

47		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
48		3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
49		塩化 4-[(2-カルボキシ-5-フェニル-チオフェン-3-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-アゼパニウム	+++
50		5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
51		5-(3-フルオロ-フェニル)-3-[(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++

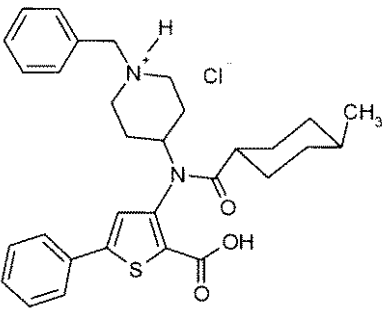
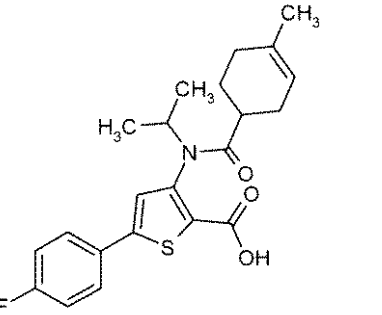
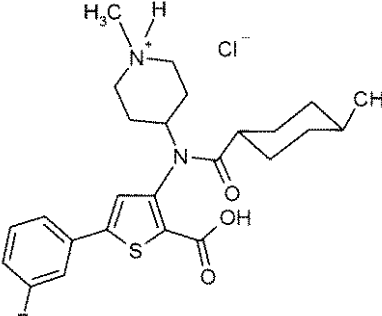
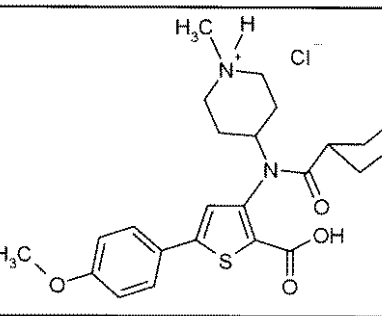
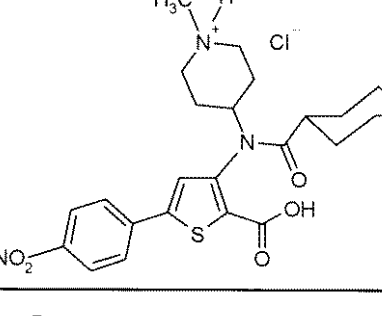
【0305】

10

20

30

【表 10】

52		3-[(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
53		5-(4-フルオロ-フェニル)-3-[イソプロピル-(4-メチル-シクロヘキサ-3-エンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
54		塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(3-フルオロ-フェニル)-チオフェン-3-イル]-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム	+++
55		塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-メトキシ-フェニル)-チオフェン-3-イル]-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム	+++
56		塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-ニトロ-フェニル)-チオフェン-3-イル]-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム	+++

【0306】

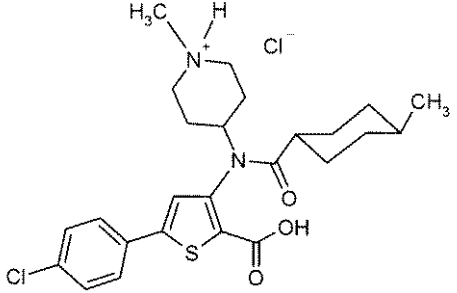
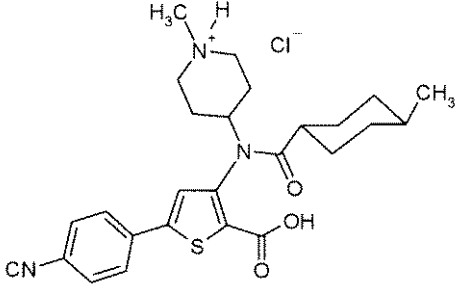
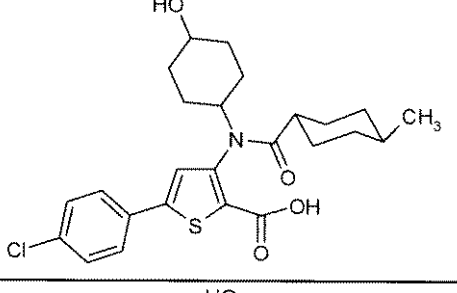
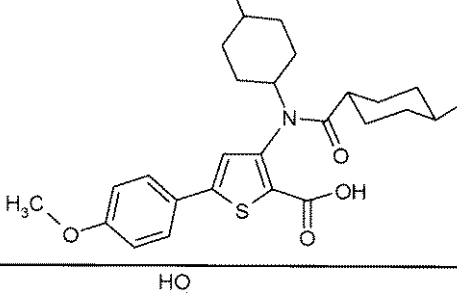
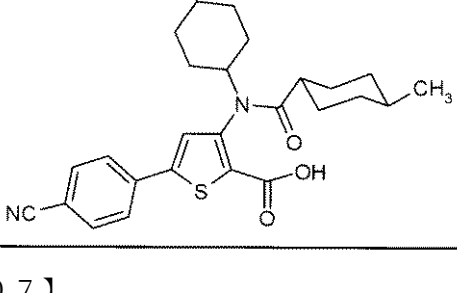
10

20

30

40

【表 1 1】

57		塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-3-イル]- (4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルピペリジニウム	+++
58		塩化 4-[[2-カルボキシ-5-(4-シアノフェニル)-チオフェン-3-イル]- (4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-1-メチルピペリジニウム	+++
59		5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
60		3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸	+++
61		5-(4-シアノフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++

10

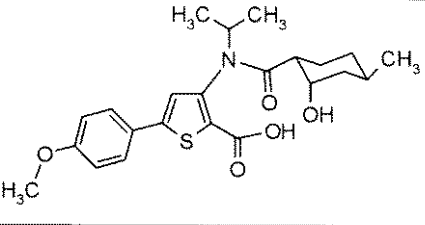
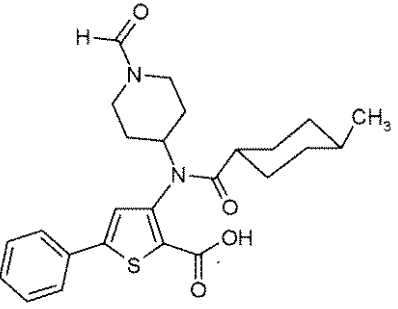
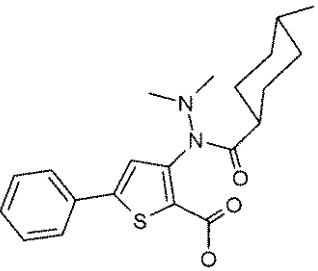
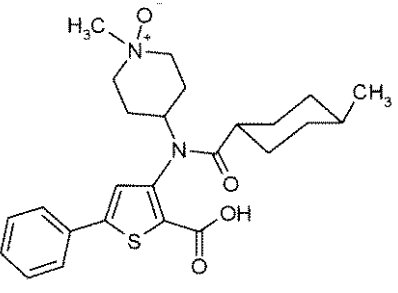
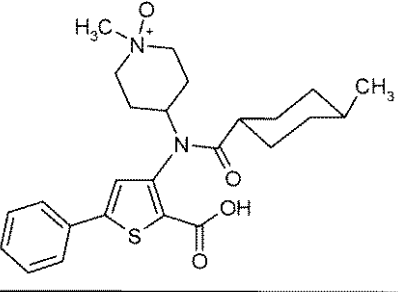
20

30

40

【0307】

【表 1 2】

62		3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-イソプロピル-アミノ]-5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸	+++
63		3-[(1-ホルミル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
64		3-[N',N'-ジメチル-N-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-ヒドラジノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
65		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-1-オキシ-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
66		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-1-オキシ-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

【0308】

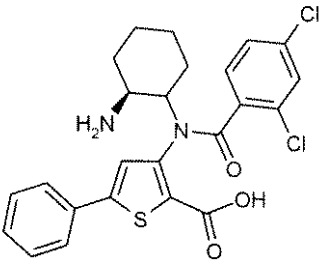
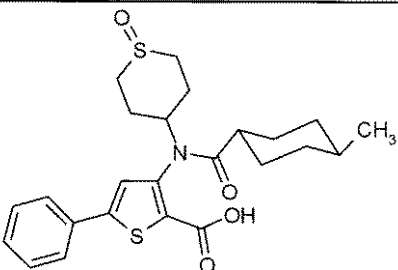
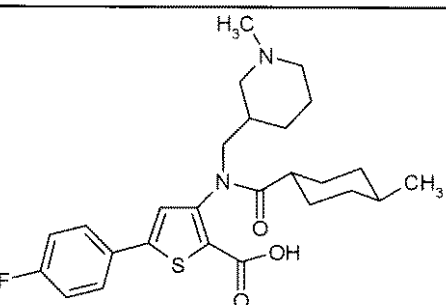
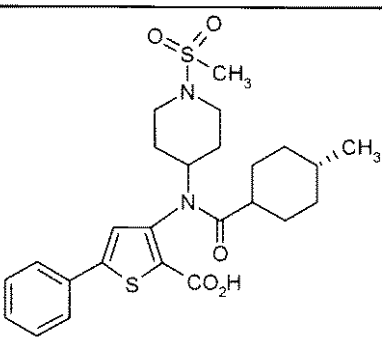
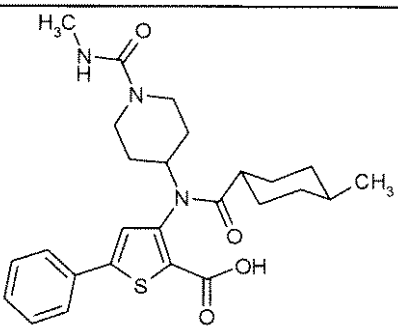
10

20

30

40

【表 1 3】

67		3-[(2-アミノ-シクロヘキシル)-(2,4-ジクロロベンゾイル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	----
68		3-[(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-(1-オキソ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
69		5-(4-フルオロフェニル)-((4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-1-(メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミノ)-チオフェン-2-カルボン酸	+++
70		3-[(1-メタンサルホニル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
71		3-[(1-メチルカルバモイル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

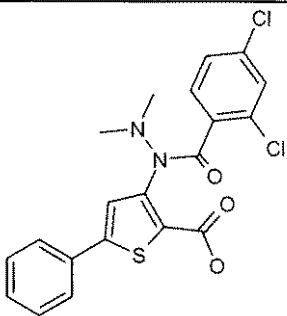
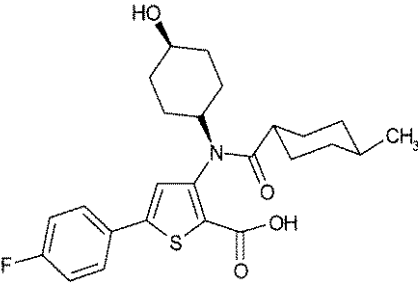
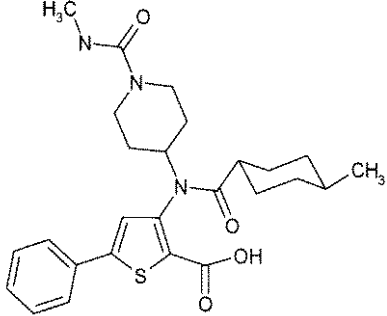
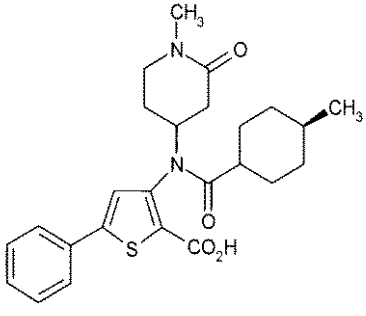
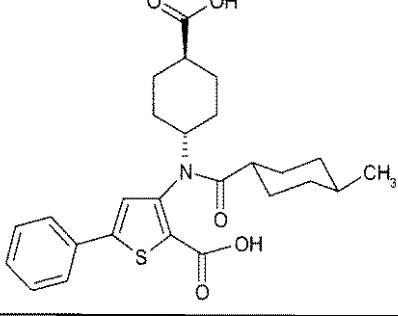
10

20

30

40

【表 1 4】

72		3-[N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-N',N'-ジメチル-ヒドラジノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
73		5-(4-フルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
74		3-[(1-メチルカルバモイル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
75		3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-(1-メチル-2-オキソピペリジン-4-イル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++
76		3-[(4-カルボキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニル-チオフェン-2-カルボン酸	+++

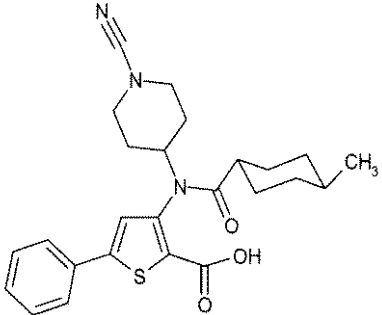
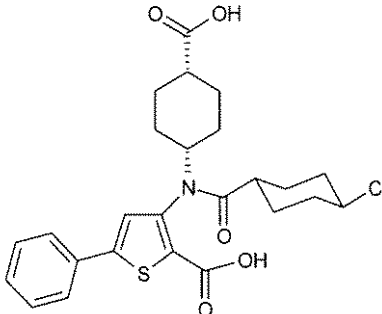
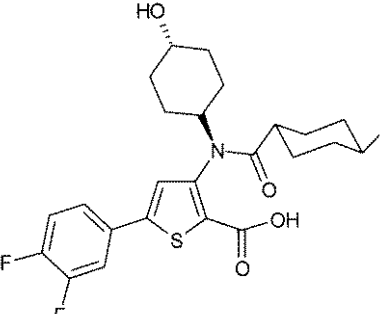
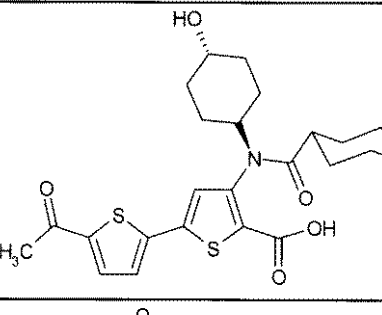
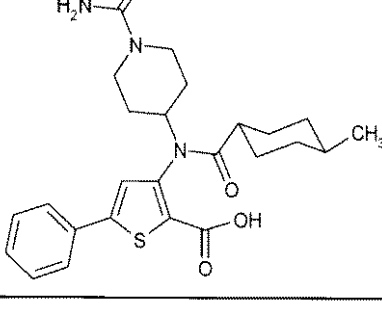
10

20

30

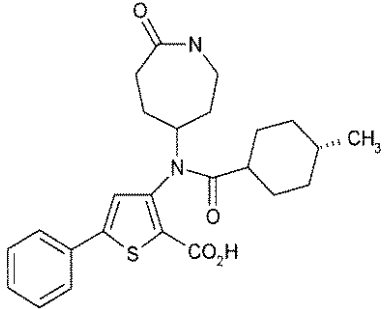
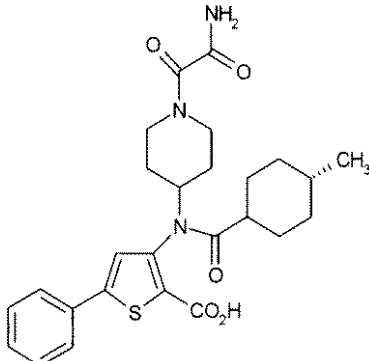
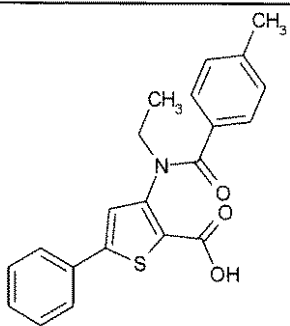
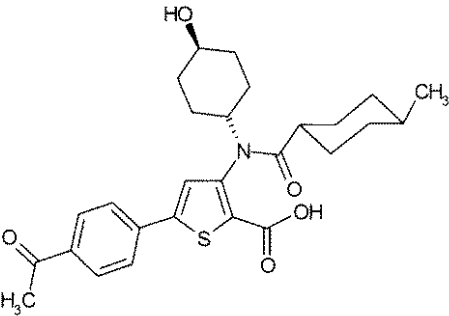
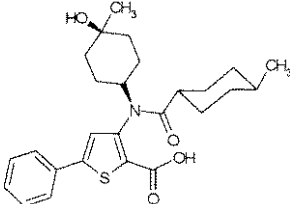
40

【表 15】

77		3-[(1-シアノーピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
78		3-[(4-カルボキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++
79		5-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフェン-2-カルボン酸	+++
80		5'-アセチル-4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-[2,2']ビチオフェニル-5-カルボン酸	+++
81		3-[(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸	+++

【0311】

【表 16】

82		3-[(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-(7-オキソアゼパン-4-イル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++
83		3-[(1-アミノオキサリル-ピペリジン-4-イル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++
84		3-[エチル-(4-メチルベンゾイル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++
85		5-(4-アセチルフェニル)-3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-チオフエン-2-カルボン酸	+++
86		3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++

【0312】

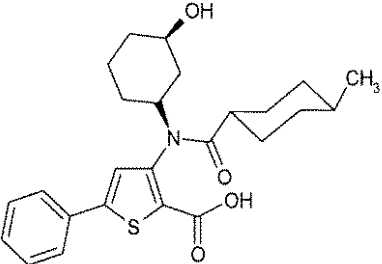
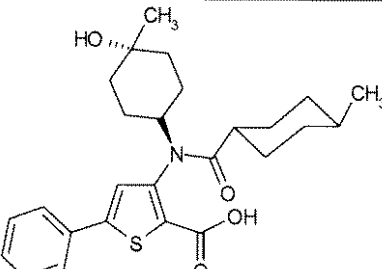
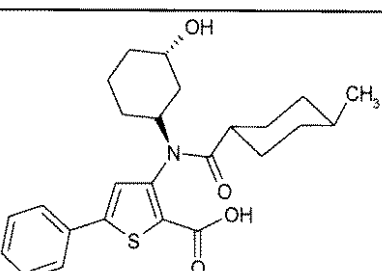
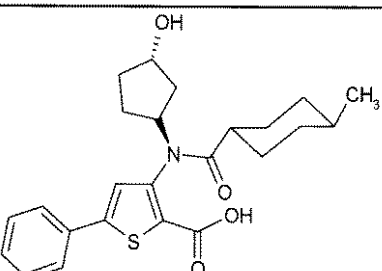
10

20

30

40

【表 17】

87		3-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++
88		3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++
89		3-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++
90		3-[(3-ヒドロキシシクロペンチル)-(4-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸	+++

+++ IC₅₀ < 5 μM++ IC₅₀ 5 μM ~ 20 μM+ IC₅₀ > 20 μM

【0313】

実施例 37

HCV RNA 依存 RNA ポリメラーゼアッセイにおける化合物の評価

下記の参考文献は、全て言及することによって組み込まれる。

- Behrens, S., Tomei, L., De Francesco, R. (1996) EMBO 15, 12-22
- Harlow, E, and Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbord Laboratory. Cold Spring Harbord. NY.
- Lohmann, V., Koerner, F., Herian, U., and Bartenschlager, R. (1997) J. Viro 71, 8416-8428
- Tomei, L., Failla, C., Santolini, E., De Francesco, R., and La Monica, N. (1993) J Virol 67, 4017-4026
- 係属中の米国特許出願第10/166031号は、言及することによって組み込まれる。

【0314】

精製リコンビナント HCV RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (NS5B 蛋白質) を含む、*in vitro* ポリメラーゼ・アッセイを用いて、化合物を評価する。リコンビナントのパキュ

10

20

30

40

50

ロウイルスをベクターとして用いて、HCV NS5Bを昆虫細胞中で発現させた。HCV NS5B蛋白質のクローニング、発現、および精製のために用いられる実験手順を、下に記す。以降が、試験化合物に用いたRNA依存RNAポリメラーゼ・アッセイの詳細である。

【0315】

昆虫細胞中のHCV NS5B蛋白質の発現：

HCV-Bk strain, genotype 1b のNS5B蛋白質の全体をコードするcDNAを、プライマー NS5Nhe5' (5'-GCTAGCGCTAGCTCAATGTCCTACACATGG-3') および XhoNS53' (5'-CTCGAGCTCGAGCGTCCATCGGTTGGGGAG-3')、およびプラスミド pCD 3.8-9.4 をテンプレートとして用いて、PCRによって増幅した(Tomei et al, 1993)。NS5Nhe5' および XhoNS53' は、2個のNheI および XhoI 部位(下線を引いた配列)をその5'末端でそれぞれ含む。増幅したDNAフラグメントを、細菌発現プラスミド pET-21b (Novagen) 中の、制限酵素部位NheI および XhoI の間にクローニングし、プラスミド pET/NS5B を得た。次に、このプラスミドを、プライマー NS5B-H9 (5'-ATACATATGGCTAGCATGTCAATGTCCTACACATGG-3') および NS5B-R4 (5'-GGATCCGGATCCCGTTTCATCGGTTGGGGAG-3') を用いて、PCR増幅NS5Bコード領域のテンプレートとして用いた。NS5B-H9は、プラスミド pET-21b中の15個のヌクレオチドの領域、翻訳開始コドン(ATG)、およびNS5Bコード領域の5'末端(HCV配列における nt. 7590-7607, accession number M58335)に対応する8個のヌクレオチドである。2個のBamHI 部位(下線)を含むNS5B-R4には、HCVゲノム(nt. 9365-9347)における停止コドン周辺の領域に対応する18個のヌクレオチドが続く。1.8kbの増幅した配列を、NheI および BamHI で消化し、前もって消化した pBlueBacII プラスミド (Invitrogen)でライゲートした。得られたリコンビナント・プラスミドをpBac/NS5Bと名付けた。Sf9細胞を、3μgのpBac/NS5Bで、1μgの直線化バキュロウイルスのDNA(Invitrogen)と共に、製造者のプロトコルに記載された通りにコトランスフェクトした。2ラウンドのブランク精製の後、NS5B-リコンビナント・バキュロウイルスBacNS5Bを単離した。リコンビナントのNS5B蛋白質の存在を、E. coli 中で発現したNS5B蛋白質のHisタグの付いた状態に対するウサギのポリクローナル抗血清(anti-NS5B)を用いて、BacNS5Bを感染させたSf9細胞のウェスタン・ブロッティング分析(Harlow and Lane, 1988)によって測定した。このブランク精製ウイルスでのSf9細胞の感染を、 1.2×10^6 細胞/mlの細胞密度で、感染効率5で、1Lの撹拌フラスコ中で行った。

【0316】

可溶性リコンビナントNS5B蛋白質の製造

Sf9細胞を上記の通り感染させた。60時間の感染後、細胞を回収し、次にリン酸緩衝食塩水(PBS)で2回洗浄した。Lohmann et al. (1997) に記載されたものに幾つかの修正をして、全蛋白質を可溶化した。簡単に言えば、リシス緩衝液(LBI、LBI I、およびLBI II)を用いて、蛋白質を3段階(S1、S2、S3)で抽出した(Lohmann et al, 1997)。LBI IIの組成を0.1% triton X-100および150mM NaClを含むよう修飾し、この段階で可溶化したNS5B蛋白質の量を減少させた。さらに、プロトコルの間細胞抽出物を超音波処理することを避け、蛋白質構造の完全性を保存した。

【0317】

高速蛋白質液体クロマトグラフィー(FPLC)を用いたリコンビナントNS5Bの精製：

S3フラクション中の可溶性NS5B蛋白質を、NaCl濃度が300mM未満になるまで希釈し、次にバッチごとに、DEAE セファロース・ビーズ(Amersham-Pharmacia)で、2時間、4℃で、Behrens et al (1996)によって記載されているように、インキュベートした。結合していない物質を、15分間、4℃で、25,000rpmで、SW41 rotor (Beckman) を用いて遠心分離することによって透明にした。上清を、さらに、NaClの濃度200mM未満まで希釈し、続いて、流速1ml/分で、5mlのFPLC(登録商標) system (Amersham-Pharmacia)に連結した、HiTrap(登録商標) heparin column (Amersham-Ph

armacia)にかけた。結合した蛋白質を、1mlのフラクションにおいて、0.2から1Mの連続NaCl濃度勾配を用いて、25mlの体積で溶出した。NS5B含有フラクションを、ドデシル硫酸ナトリウム ポリアクリルアミド・ゲル電気泳動(SDS-PAGE)によって、次に抗-NS5B抗血清を用いて1:2000の希釈でウェスタン・ブロッティングによって識別した。ポジティブなフラクションをプールし、溶出緩衝液を、50mM NaPO₄ (pH 7.0)、20% グリセロール、0.5% triton X-100、および10mM DTTに対して、PD-10 column (Amersham-Pharmacia)を用いて交換した。次にサンプルを1mlの HiTrap(登録商標) SP column(Amersham-Pharmacia)で、流速0.1ml/分で負荷した。結合した蛋白質を、0から1M NaClの連続的な濃度勾配を用いて、15mlの体積で溶出した。溶出したフラクションを、SDS-PAGEおよびウェスタン・ブロッティングによって分析した。あるいは、蛋白質を、SDS-PAGE後、Silver Stain Plus kit (BioRad)を用いて、製造者に記載された通りに銀染色することによって、可視化した。ポジティブなフラクションをRdRp活性(以下参照)を試験し、最も活性なものをプールし、40% グリセロール溶液として-70℃で保存した。

10

【0318】

アナログを評価するために用いた In vitro でのHCV RdRp フラッシュ・プレート・シンチレーション近接アッセイ(STREP-FLASHアッセイ)

このアッセイは、ストレプトアビジンでコートしたシンチラント埋め込みマイクロタイター Flashplates(商標)(NEN Life Science Products inc, MA, USA, SMP 103A)の表面に捕らえた、ポリ rA/ビオチン化-オリゴ dT テンプレートプライマーにおける、[³H]放射性ラベルしたUTPの組み込みを測定することからなる。簡単に言えば、400ng/μlのポリ rA溶液(Amersham Pharmacia Biotech)を、体積毎に、5'-ビオチン-オリゴ dT₁₅と共に、20pmol/μlで混合した。テンプレートとプライマーを95℃で5分間変性させ、次に37℃で10分間インキュベートした。アニールしたテンプレートプライマーを、次にTris-HClを含む緩衝液で希釈し、ストレプトアビジンでコートされたフラッシュ・プレートに、終夜結合させた。結合していない物質を捨て、化合物を10μlの溶液に加え、次に50mMのMgCl₂、100mMのTris-HCl(pH 7.5)、250mMのNaCl、および5mMのDTTを含む10μlの溶液を加えた。酵素反応は、酵素および基質を含む30μlの溶液を添加した際に開始され、下記の濃度: 25μMのUTP、1μCiの[³H]UTP、および100nMのリコンビナントのHCV NS5Bを得た。RdRp反応を室温で2時間進め、その後ウェルを250μLの0.15M NaCl溶液で3回洗浄し、37℃で空気乾燥し、液体シンチレーションカウンター(Wallac Microbeta Trilex, Perkin-Elmer, MA, USA)を用いて計数した。結果を表Iに示す。

20

30

【0319】

先の実施例を、一般的もしくは特異的に記載された試薬と置き換えることによって、および/または先の実施例で用いられたものにおける本発明の状態を操作することによって、同様の成功で繰り返し得る。

【0320】

前述の記載より、当業者は、本発明の本質的な特性を容易に確かめられ、その意図および範囲から脱することなく、種々の使用および状態に適用させるために、本発明の種々の変更および修飾を行い得る。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66 G
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 K 36/28 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 T
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02

- (72)発明者 ラヴァル・チャン・チュン・コン
カナダ、エイチ9ジェイ・3エックス8、ケベック、カークランド、ルヴェール・ストリート27番
- (72)発明者 サンジョイ・クマール・ダス
カナダ、エイチ7ブイ・1エイチ7、ケベック、ラヴァル、2リュ553番
- (72)発明者 ンヘ・スグイエン・バ
カナダ、ジェイ5アール・5エム5、ケベック、ラブレール、レオタブル・デュビュック175番
- (72)発明者 リリアン・アラ
カナダ、エイチ2ブイ・1ジー3、ケベック、ウートルモン、アヴニユ・デュシャルム1578番、アパルトマン・ア
- (72)発明者 ベッティーナ・ハメルン
カナダ、ジー1ティ・1エヌ7、ケベック、シレリー、マリタン2408番
- (72)発明者 オズウィ・ゼット・ペレイラ
カナダ、エイチ2ジェイ・1エル8、ケベック、カークランド、ドードラン12番
- (72)発明者 カルル・プワソン
カナダ、エイチ1ワイ・2ピー5、ケベック、モントリオール、6アヴニユ5235番
- (72)発明者 メラニー・ブルール
カナダ、ジェイ0イー・1ヴィ0、ケベック、ノールトン、カース・ポスタル382、モン・エコー49番
- (72)発明者 トムクンタ・ジャガデスワル・レディ
カナダ、エイチ4エヌ・1ティ2、ケベック、サンローラン、ナンバー127、スコット2130番
- (72)発明者 ミン・キアン・ジャン
カナダ、エイチ9エイチ・5ジェイ6、ケベック、カークランド、プラス・マディラ18番

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表平10-504292 (JP, A)
国際公開第95/005170 (WO, A1)
国際公開第01/012189 (WO, A1)
国際公開第02/085899 (WO, A1)
国際公開第02/100851 (WO, A1)
国際公開第02/100846 (WO, A1)

特表2005-500288 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D327/00-347/00

C07D401/00-421/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

A61K 36/00- 36/9068

A61K 37/00- 37/66

CAplus/REGISTRY(STN)