(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-504209
(P2007-504209A)
(43)公表日　平成19年3月1日(2007.3.1)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 409/12	CSP	4C063
A61K 31/41	(2006.01)	A61K 31/41		4C086
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 409/14		
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 65 頁）　最終頁に続く

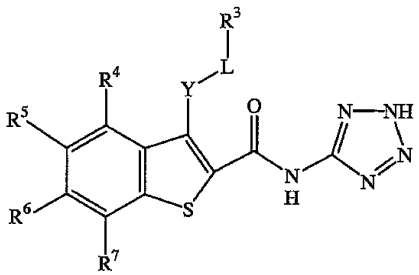
(21)出願番号　特願2006-525195 (P2006-525195)
(86)(22)出願日　平成16年8月23日 (2004.8.23)
(85)翻訳文提出日　平成18年3月30日 (2006.3.30)
(86)国際出願番号　PCT/IB2004/002730
(87)国際公開番号　WO2005/023800
(87)国際公開日　平成17年3月17日 (2005.3.17)
(31)優先権主張番号　60/500,038
(32)優先日　平成15年9月4日 (2003.9.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　503181266
ワーナー－ランバート　カンパニー　リミティド　ライアビリティー　カンパニー
アメリカ合衆国，ニュージャージー　０７９５０，モリス　プレインズ，テイバーロード　２０１
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100105290
弁理士　三輪　昭次

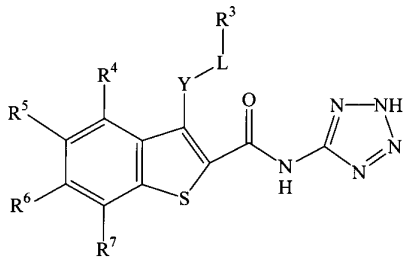
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＩ３Ｋ阻害活性を有する治療薬としてのハロゲン置換ベンゾ（ｂ）チオフェン類

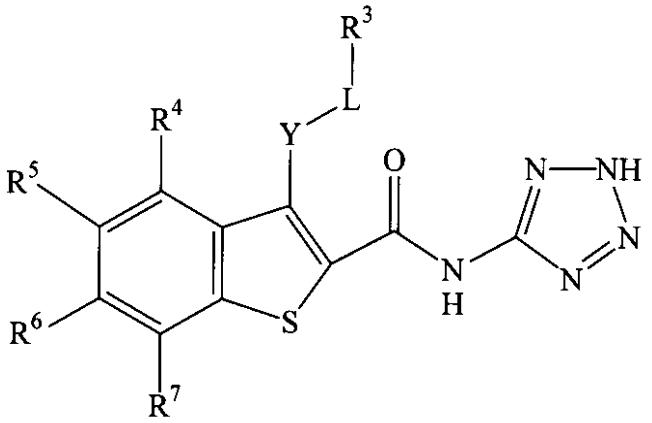
(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）のベンゾ[ｂ]チオフェエン（R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、Ｙ及びＬは、明細書に定義されたいずれかの意味を有する）及び医薬上許容されるその塩を提供する。それらは、炎症性疾患、心循環器疾患及び癌を含む病気及び状態の治療における有用な薬剤である。又、本発明は、又、１つ又はそれ以上の式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。


(I)

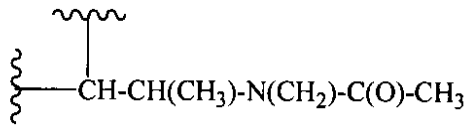
【化１】


（Ｉ）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



［式中、
ＹはＯ又はＳであり；
R^4、R^5、R^6及びR^7の中の２つは水素であり；
R^4、R^5、R^6及びR^7の中の１つは、メトキシ、C_1－C_3アルキル－Ｏ、CH_2FO、CHF_2O、CF_3O、CF_3CH_2O及びシクロプロピルオキシから成るグループから選択され；
R^4、R^5、R^6及びR^7の中の１つは、Ｆ、Ｉ、Ｂｒ又はＣｌであり；
Ｌは存在しないか、C_1－C_4アルキレン又は下記に示す基：
【化２】



であり；
R^3は：
（ａ）C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択され、ここで、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよく；又は
（ｂ）場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、$-CF_3$、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキル（ここで、ｎは０、１又は２であり、ｍは０又は１である）から成るグループから独立に選択される１～３個の置換基で置換されてもよいフェニル基である］
の化合物又は医薬上許容されるその塩。
【請求項２】
R^4及びR^7はＨであり；R^5はメトキシであり；R^6はＦであり；そしてR^3はフェニル基であり；ここで、該フェニル基は、場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、$-CF_3$、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキル（ここで、ｎは０、１又は２であり、ｍは０又は１である）から成るグループから独立に選択される１～３個の置換基で置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】

化合物が、
６－フルオロ－３－（４－イソプロピル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェノキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イミノメチル－アミド；
３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（３－エチル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（４－クロロ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（４－シクロペンチルオキシ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェニルスルファニル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
から成るグループから選択される、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
R^4及びR^7はＨであり；R^5はメトキシであり；R^6はＦであり；そしてR^3はC_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択され、ここで、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
化合物が：
３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロヘプチルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
シス－（±）－６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３，３，５－トリメチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸　（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（３，３－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（１－メチル－シクロプロピルメトキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
４－［６－フルオロ－５－メトキシ－２－（２Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル；
３－シクロペンチルスルファニル－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び
３－シクロヘキシルスルファニル－６－フルオロ－５－メチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
から成るグループから選択される、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】

R^6及びR^7はＨであり；R^5はメトキシであり；R^4はＦであり；そしてR^3はC_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択され、ここで、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

R^4及びR^5はＨであり；R^6はメトキシであり；R^7はＦであり；そしてR^3はフェニル基であり；ここで、該フェニル基は、場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキル（ここで、ｎは０、１又は２であり、ｍは０又は１である）から成るグループから独立に選択される１～３個の置換基で置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

R^4及びR^5はＨであり；R^6はメトキシであり；R^7はＦであり；ＹはＳであり；そしてR^3はC_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択され、ここで、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

化合物が、

３－シクロペンチルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び

３－シクロヘキシルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

から成るグループから選択される、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

治療的に有効量の請求項１に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を、リューマチ性関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、炎症性疾患及び自己免疫疾患から成るグループから選択される疾患に罹った対象者に投与することを含む、対象者の該疾患の治療法。

【請求項１１】

病気がリューマチ性関節炎である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

化合物が請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

治療的に有効量の請求項１に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を、心循環器疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、深部静脈血栓症、脳梗塞、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞、冠動脈疾患、癌、乳癌、グリア芽腫、子宮内膜癌、肝細胞癌、大腸癌、肺癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、甲状腺癌、小細胞性肺癌、扁平上皮細胞性肺癌、神経膠腫、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、白血病、細胞リンパ腫、リンパ増殖性疾患、呼吸器疾患、気管支炎、喘息及び慢性閉塞性肺疾患から成るグループから選択される疾患に罹った対象者に投与することを含む、対象者の該疾患の治療法。

【請求項１４】

治療的に有効量の請求項１に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項１５】

医薬上許容される担体、及び
６－フルオロ－３－（４－イソプロピル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェノキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イミノメチル－アミド；
３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（３－エチル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（４－クロロ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（４－シクロペンチルオキシ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロヘプチルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
シス－（±）－６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３，３，５－トリメチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（３，３－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（１－メチル－シクロプロピルメトキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
４－［６－フルオロ－５－メトキシ－２－（２Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェニルスルファニル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロペンチルスルファニル－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロヘキシルスルファニル－６－フルオロ－５－メチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－シクロペンチルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び
３－シクロヘキシルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
から成るグループから選択される、治療的に有効量の化合物又は医薬上許容されるそれらの塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋｓ）は脂質キナーゼの一群であり、ホスホイノシトールの３’－ＯＨをリン酸化し、ＰＩ－３－Ｐ（ホスファチジルイノシトール－３－リン酸）、ＰＩ－３，４－Ｐ２及びＰＩ－３，４，５－Ｐ３を生成する。ＰＩ３Ｋの

１つの種類は成長因子によって活性化される。他の種類のＰＩ３ＫはＧタンパク連結型受容体によって活性化され、ＰＩ３Ｋγはこの種類に含まれる。成長因子で活性化されるＰＩ３Ｋ（例えばＰＩ３Ｋα）は細胞増殖及び癌に関係するといわれている。ＰＩ３Ｋγは、シグナル伝達系に関与することが示されている。例えば、ＰＩ３Ｋγは、Ｃ５ａ、ｆＭＬＰ、ＡＤＰ及びＩＬ８等のリガンドに反応して活性化される。更にＰＩ３Ｋγは、免疫疾患に関係するといわれている（Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２０００；２８７：１０４９－１０５３）。ＰＩ３Ｋγ活性のないマクロファージには、化学走化性応答の低下及び炎症対抗能力の低下が認められる（Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２０００；２８７：１０４９－１０５３）。更に又、ＰＩ３Ｋγは血栓溶解性疾患（例えば血栓塞栓症、虚血性疾患、心臓発作及び脳梗塞）に関係するといわれている（Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．ＦＡＳＥＢ Ｊ．２０００；１５（１１）：２０１９－２０２１；Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．ＦＡＳＥＢ Ｊ．，Ｊｕｌｙ ９、２００１；１０．１０９６／ｆｊ．００－０８１０ｆｊｅ（Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，２００１として本明細書に引用されている））。

【０００２】

ＰＩ３Ｋの阻害剤のメンバーは、ヒトの病気治療のために開発が進められている（例えば、ＷＯ第０１／８１３４６号；ＷＯ第０１／５３２６６号；及びＷＯ 第０１／８３４５６号を参照）。医薬品として使用するために、ＰＩ３Ｋを阻害する更なる化合物が必要とされている。

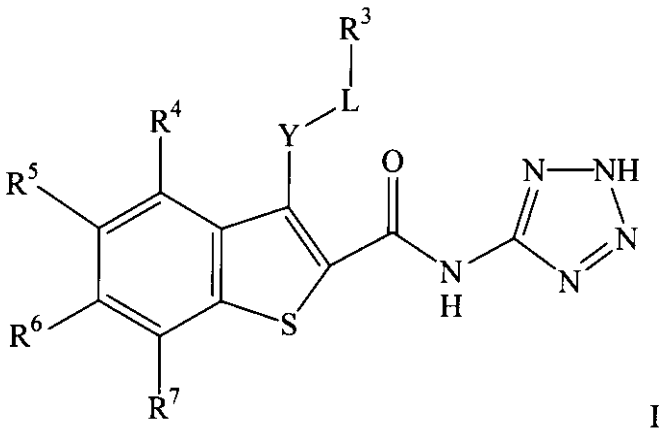
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

１つの態様において、本発明は式Ｉ：

【化１】



Ｉ

ここで、

ＹはＯ又はＳであり；

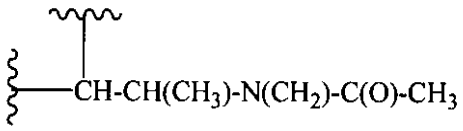
Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]及びＲ[7]の中の２つは水素であり；

Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]及びＲ[7]の中の１つは、メトキシ、Ｃ[1]－Ｃ[3]アルキル－Ｏ、ＣＨ[2]ＦＯ、ＣＨＦ[2]Ｏ、ＣＦ[3]Ｏ、ＣＦ[3]ＣＨ[2]Ｏ及びシクロプロピルオキシから成るグループから選択され；

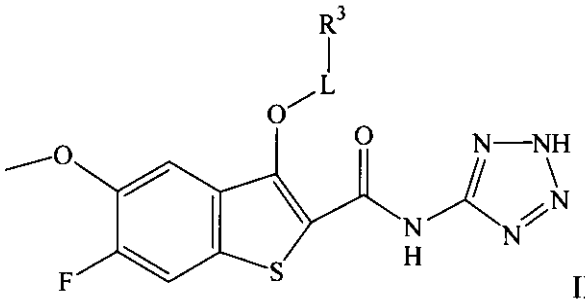
Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]及びＲ[7]の中の１つは、Ｆ、Ｉ、Ｂｒ又はＣｌであり；

Ｌは存在しないか、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルキレン又は下記に示す基：

【化２】



であり；
R^3は：
（ａ）C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択され、ここで、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環のヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよく；又は
（ｂ）場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキル（ここで、ｎは０、１又は２であり、ｍは０又は１である）から成るグループから独立に選択される１～３個の置換基で置換されてもよいフェニル基である；
のベンゾ［ｂ］チオフェン類又は医薬上許容されるその塩を提供する。
【０００４】
式Ｉのある実施態様において、Ｌは存在しないか又はC_{1-4}アルキレンであり；R^4、R^6及びR^7の中の２つは水素であり；R^5は、メトキシ、C_1－C_3アルキル－Ｏ、CH_2FO、CHF_2O、CF_3O、CF_3CH_2O及びシクロプロピルオキシから成るグループから選択され；そして、R^4、R^6及びR^7の中の１つは、Ｆ、Ｂｒ又はＣｌである；式Ｉａの化合物である。
【０００５】
式ＩＩのある実施態様において、R^5はメトキシであり；R^6はＦであり；ＹはＯであり；そしてR^3はフェニル基であり；該フェニル基は、場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキルから成るグループから独立に選択される１～３個の置換基で置換されてもよく；ｎは０、１又は２であり；そしてｍは０又は１である；式ＩＩａの化合物である。
【化３】



IIa.

【０００６】
式ＩＩａの化合物の例として、
６－フルオロ－３－（４－イソプロピル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェノキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イミノメチル－アミド；
３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（３－エチル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；
３－（４－クロロ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び
３－（４－シクロペンチルオキシ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

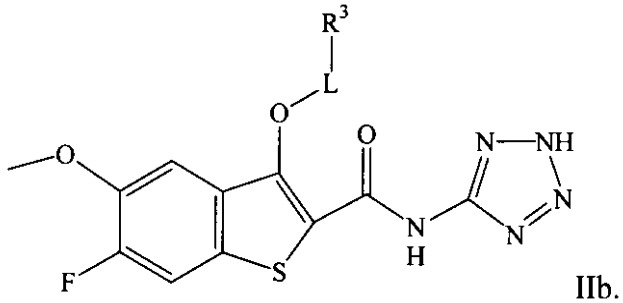
が挙げられるが、それらに限定されない。

【０００７】

式ＩＩのある実施態様において、R^5はメトキシであり；R^6はＦであり；ＹはＯであり；そしてR^3は、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択される基であり；

C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により、１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい；式ＩＩｂの化合物である。

【化４】



IIb.

【０００８】

式ＩＩｂの化合物の例として、

３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

３－シクロヘプチルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

シス－（±）－６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３，３，５－トリメチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

３－（３，３－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

６－フルオロ－５－メトキシ－３－（１－メチル－シクロプロピルメトキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び

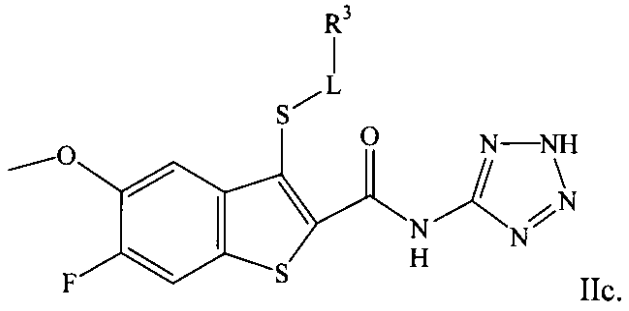
４－［６－フルオロ－５－メトキシ－２－（２Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル；

が挙げられるが、それらに限定されない。

【０００９】

式ＩＩのある実施態様において、R^5はメトキシであり；R^6はＦであり；ＹはＳであり；そしてR^3はフェニル基であり；該フェニル基は、場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキルから成るグループから独立に選択される、１～３個の置換基で置換されてもよく、ｎは０、１又は２であり、そしてｍは０又は１である；式ＩＩｃの化合物である。

【化５】



IIc.

【００１０】

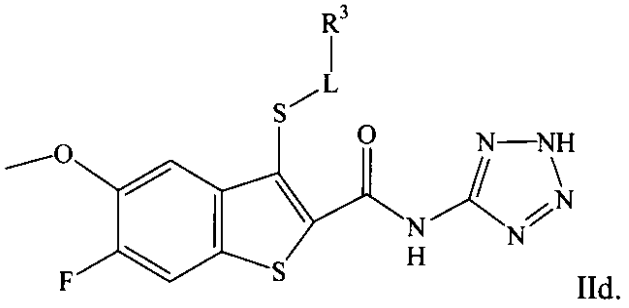
式ＩＩｃの化合物の例として、６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェニルスルファニル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミドがある。

【００１１】

式ＩＩのある実施態様において、R^5はメトキシであり；R^6はＦであり；ＹはＳであり；そしてR^3は、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択される基であり；

C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により、１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい；式ＩＩｄの化合物である。

【化６】



IId.

【００１２】

式ＩＩｄの化合物の例として、

３－シクロペンチルスルファニル－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び

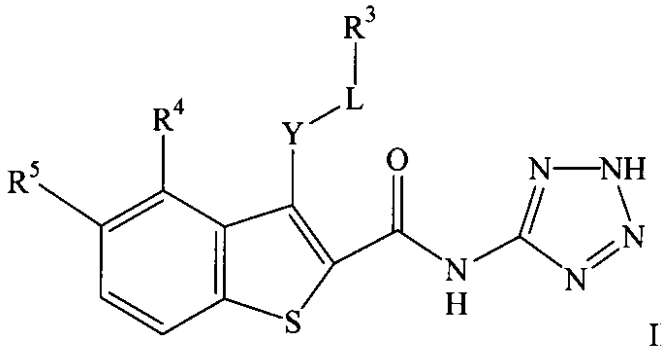
３－シクロヘキシルスルファニル－６－フルオロ－５－メチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

が挙げられるが、それらに限定されない。

【００１３】

式Ｉのある実施態様においては、R^6及びR^7はＨであり；そしてR^4はＦ、Ｂｒ又はＣｌである；式ＩＩＩの化合物である。

【化７】



III.

【００１４】

式ＩＩＩの化合物の例として、

３－シクロヘキシルスルファニル－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

４－フルオロ－３－（４－ヒドロキシ－フェニルスルファニル）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び

４－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－フェニルスルファニル）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

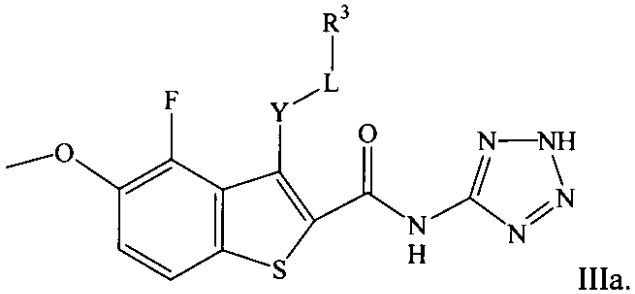
が挙げられるが、それらに限定されない。

【００１５】

式ＩＩＩのある実施態様において、R^5はメトキシであり；R^4はＦであり；そしてR^3は、C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択される基であり；

該C_3－C_8シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により、１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい；式ＩＩＩａの化合物である。

【化８】



IIIa.

【００１６】

式Ｉのある実施態様において、Ｌは存在しないか、又はC_{1-4}アルキレンであり、R^4、R^5及びR^7の中の２つは水素であり；R^6はメトキシ、C_1－C_3アルキル－Ｏ、CH_2FO、CHF_2O、CF_3O、CF_3CH_2O及びシクロプロピルオキシから成るグループから選択され；

R^4、R^6及びR^7の中の１つは、Ｆ、Ｂｒ又はＣｌである；式ＩＶの化合物である。

【００１７】

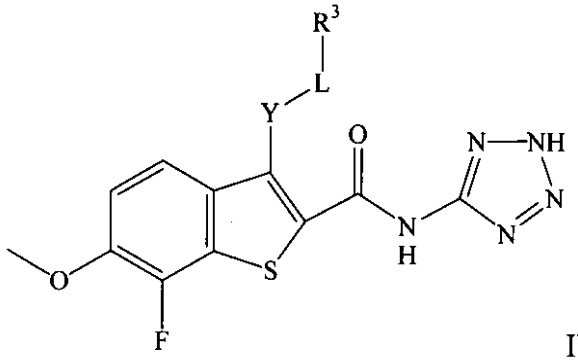
式ＩＶのある実施態様において、R^4、R^5はＨであり；そしてR^7はＦ、Ｂｒ又はＣｌである；式ＩＶａの化合物である。

式ＩＶのある実施態様において、R^6はメトキシであり；R^7はＦであり；そしてR^3はフェニル基であり；

該フェニル基は、場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル

、－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル，－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－ＣＨ$_3$、（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルから成るグループから独立に選択される、１～３個の置換基で置換されてもよく；ｎは０、１又は２であり；そしてｍは０又は１である；式ＩＶｂの化合物である。

【化９】



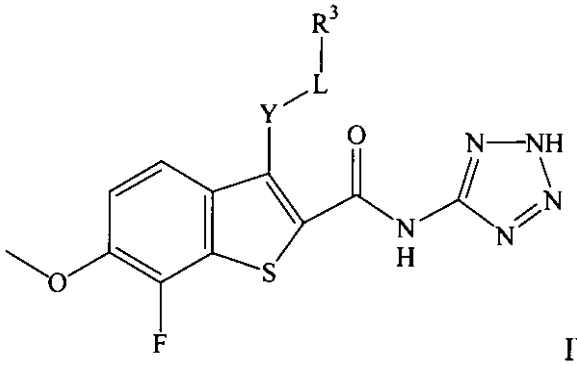
IVb.

【００１８】

式ＩＶのある実施態様において、Ｒ^{6}はメトキシであり；Ｒ^{7}はＦであり；ＹはＳであり；そしてＲ^{3}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルから成るグループから選択される基であり；

該Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、５又は６員環ヘテロシクロアルキル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルは、場合により、１、２、３もしくは４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$で置換されてもよい；式ＩＶｃの化合物である。

【化１０】



IVc.

【００１９】

式ＩＶｃの化合物の例として、

３－シクロペンチルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；及び

３－シクロヘキシルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド；

が挙げられるが、それらに限定されない。

【００２０】

別の態様において、本発明は、治療的に有効量の式Ｉ～ＩＶｃの化合物及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。ある実施態様では、これらの組成物は、ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態の治療に有用である。本発明の化合物は、又、癌、血栓溶解性疾患、心臓疾患、脳梗塞、関節リウマチ等の炎症性疾患、又は他のＰＩ３Ｋ介在の疾患の治療に有用な他の化合物を含む医薬組成物中に配合することができる。

【００２１】

別の態様において、本発明は、治療的に有効量の式Ｉ～ＩＶｃの化合物及び医薬上許容

される担体を含む医薬組成物を、ＰＩ３Ｋが介在する状態又は疾患の対象者に投与することを含む、ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態の対象者の治療法を提供する。或る実施態様において、ＰＩ３Ｋが介在する状態又は疾患は、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、炎症性疾患及び自己免疫疾患から成るグループから選択される。別の実施態様において、ＰＩ３Ｋが介在する状態又は疾患は、心循環器疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、深部静脈血栓症、脳梗塞、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞及び冠動脈疾患から成るグループから選択される。更に別の実施態様において、ＰＩ３Ｋが介在する状態又は疾患は、癌、大腸癌、グリア芽腫、子宮内膜癌、肝細胞癌、肺癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、甲状腺癌、細胞リンパ腫、リンパ増殖性疾患、小細胞性肺癌、扁平上皮細胞性肺癌、神経膠腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌及び白血病から成るグループから選択される。更に別の実施態様において、ＰＩ３Ｋが介在する状態又は疾患は、ＩＩ型糖尿病から成るグループから選択される。更に別の実施態様において、ＰＩ３Ｋが介在する状態又は疾患は、呼吸器疾患、気管支炎、喘息及び慢性閉塞性肺疾患から成るグループから選択される。或る実施態様において、対象者は人間である。

【００２２】

定義

本明細書に使われる以下の用語は、他に特定しない限り、それらに当てられた意味を有する。

【００２３】

「ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態」は、１つ又はそれ以上のＰＩ３Ｋ又はＰＩ３Ｐホスファターゼ（例えば、ＰＴＥＮ等）が、疾患或いは状態の、発生、１つ又はそれ以上の症状或いは疾患マーカーの発現、重症度又は進行に関与することによって特徴付けられる。ＰＩ３Ｋが介在する疾患及び状態には、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症性疾患、肺線維症、自己免疫疾患、心循環器疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、深部静脈血栓症、脳梗塞、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞、冠動脈疾患、癌、乳癌、グリア芽腫、子宮内膜癌、肝細胞癌、大腸癌、肺癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、甲状腺癌、小細胞性肺癌、扁平上皮細胞性肺癌、神経膠腫、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、白血病、細胞リンパ腫、リンパ増殖性疾患、ＩＩ型糖尿病、呼吸器疾患、気管支炎、喘息及び慢性閉塞性肺疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

ＰＩ３Ｋは、ホスホイノシトールの３’－ＯＨをリン酸化し、ＰＩ３Ｐを生成させる酵素である。ＰＩ３Ｋには、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋγ及びＰＩ３Ｋδが挙げられるが、これらに限定されない。ＰＩ３Ｋは、一般に少なくとも１つの触媒サブユニット（例えば、ｐ１１０γ）含み、そして更に制御サブユニット（例えば、ｐ１０１等）を含んでもよい。

【００２５】

用語「アルキル基」又は「アルキル」は、直鎖状及び分枝鎖状の炭素基を含む。用語「アルキレン」は、無置換又は置換されたアルカンの２価の基を意味する。例えば、「C_{1-6}アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキル基である。直鎖状アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル等が挙げられるが、それらに限定されない。分枝鎖状アルキル基の例としては、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル等が挙げられるが、それらに限定されない。アルキレン基の例としては、$－CH_2－$、$－CH_2－CH_2－$、$－CH_2－CH(CH_3)－CH_2－$及び$－(CH_2)_{1-6}$が挙げられるが、それらに限定されない。アルキレン基は、アルキルとして以下に説明する基で置換され得る。

【００２６】

更に、用語アルキルとしては、「無置換アルキル」及び「置換アルキル」の両者が挙げ

られる。そのうち、後者は、炭化水素骨格の１個又はそれ以上の炭素原子上の水素原子を置換する（例えば、１、２、３、４、５又は６個の炭素上の水素を置換する）置換基を有するアルキル部分構造を意味する。そのような置換基として、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、ハロ、Ｉ、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＨ、－ＣＯＯＨ、メルカプト基、（C_1－C_6アルキル）Ｓ－、C_1－C_6アルキルスルフィニル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、－NH_2、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ－ＣＮ、＝Ｎ－ＯＨ、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、－SCF_3、－SO_2－NH_2、C_1－C_6アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6アルキル）、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－C_1－C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｓ）－（C_1－C_6アルキル）及び－$NR^{70}R^{72}$が挙げられ、ここで、R^{70}及びR^{72}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル及びＣ（Ｏ）－C_1－C_6アルキルから互いに独立に選択されるが、それらに限定されない。

【００２７】

従って、代表的な置換アルキル基としては、アミノメチル、２－ニトロエチル、４－シアノブチル、２，３－ジクロロペンチル及び３－ヒドロキシ－５－カルボキシヘキシル、２－アミノエチル、ペンタクロロエチル、トリフルオロメチル、２－ジエチルアミノエチル、２－ジメチルアミノプロピル、エトキシカルボニルメチル、メタニルスルファニルメチル、メトキシメチル、３－ヒドロキシペンチル、２－カルボキシブチル、４－クロロブチル及びペンタフルオロエチルがある。

【００２８】

「ハロ」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが挙げられる。

「アルケニル」としては、２個又はそれ以上の炭素原子を有し、そして、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素基を意味し、そして、エテニル、３－ブテン－１－イル、２－エテニルブチル、３－ヘキセン－１－イル等の基が挙げられる。用語「アルケニル」は、置換及び無置換アルケニル基の両者を含むことを意図している。「C_2－C_6アルケニル」は、炭素原子２～６個を有するアルケニル基である。アルケニル基は、アルキルとして上に例示したような基で置換され得る。

【００２９】

「アルキニル」としては、２個又はそれ以上の炭素原子を有し、そして、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状炭化水素基を意味し、そして、エチニル、３－ブチン－１－イル、プロピニル、２－ブチン－１－イル、３－ペンチン－１－イル等の基が挙げられる。用語「アルキニル」は、置換及び無置換アルキニル基の両者を含むことを意図している。アルキニル基は、アルキルとして上に例示したような基で置換され得る。ある実施態様において、直鎖状又は分枝鎖状アルキニル基は、その主鎖に６個又はそれ以下の炭素原子（例えば、直鎖状としてはC_2－C_6、分枝鎖状としてはC_3－C_6）を有する。用語C_2－C_6アルキニルとしては、炭素原子２～６個を含むアルキニル基が挙げられる。

【００３０】

用語「C_3－C_8シクロアルキル」は、３～８個の炭素を含むシクロアルキル基を意味する。従って、用語「C_3－C_8シクロアルキル」は、３～８個の炭素を含む単環のシクロアルキル基及び６～８個の炭素を含む二環のシクロアルキル基を包含する。「C_3－C_8シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びビシクロ［２．２．１］ヘプタニルが挙げられ；該シクロアルキル基は、場合により１個又は２個の二重結合を含んでもよく（即ち、シクロアルキレニル）、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルが挙げられるが、それらに限定されない。シクロアルキル基は、アルキルとして上に例示したような基で置換され得る。ある実施態様において、「C_3－C_8シクロアルキル」は、場合により、１、２、３又は４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい。置換シクロアルキル基の例としては、２－メチル－シクロヘキシル、３－メチル

－シクロヘキシル、３，５－ジメチル－シクロヘキシル、２，３，５－トリメチル－シクロヘキシル及び４－メチル－シクロヘキシルが挙げられるが、それらに限定されない。

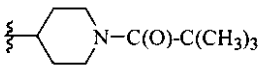
【００３１】

語句「５又は６員環ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子及びＳ、Ｎ又はＯから独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する安定な環状基を意味し、ここで２個のＯ原子、又は１個のＯ原子及び１個のＳ原子が存在する場合、２個のＯ原子、又は１個のＯ原子及び１個のＳ原子は、それぞれ互いに直接結合することはない。５又は６員環ヘテロシクロアルキルには、場合により、１個若しくは２個の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合が含まれてもよい。５又は６員環ヘテロシクロアルキルの実例としては、テトラヒドロヒドロフラン－３－イル、モルホリン－４－イル、２－チアシクロヘキサ－１－イル、２－オキソ－２－チアシクロヘキサ－１－イル、２，２－ジオキソ－２－チアシクロヘキサ－１－イル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及び４－メチル－ピペラジン－２－イルが挙げられる。

【００３２】

置換－５又は６員環ヘテロシクロアルキルの実例としては、２，２－ジメチル－テトラヒドロフラン－３－イル及び

【化１１】



が挙げられる。

【００３３】

特に断らない限り、前記のヘテロシクロアルキルは、それが可能な場合はＣ－結合又はＮ－結合をとることができ、それにより安定な構造を形成する。例えば、ピペリジニルは、ピペリジン－１－イル（Ｎ－結合）又はピペリジン－４－イル（Ｃ－結合）が可能である。

【００３４】

用語「５又は６員環ヘテロシクロアルキル」は、環内に１つの炭素－炭素又は１つの炭素－窒素二重結合を有する５員環（例えば、２－ピロリニル、３－ピロリニル等）、環内に１つの炭素－炭素又は１つの炭素－窒素二重結合を有する６員環（例えば、ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリジン、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－[１，４]オキサジン等）を包含する。

【００３５】

「５員環ヘテロシクロアルキル」は、２～４個の炭素原子並びに、１個のＯ；１個のＳ；１個のＮ；２個のＮ；３個のＮ；１個のＳ及び１個のＮ；１個のＳ及び２個のＮ；１個のＯ及び１個のＮから成るグループから選択される１～３個のヘテロ原子を有する、安定な５員環の単環シクロアルキルである。安定な５員環ヘテロシクロアルキルの実例としては、テトラヒドロヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、２－ピロリニル及び３－ピロリニルが挙げられる。

【００３６】

「６員環ヘテロシクロアルキル」は、３～５個の炭素原子並びに、１個のＯ；２個のＯ；１個のＳ；２個のＳ；１個のＮ；２個のＮ；３個のＮ；１個のＳ，１個のＯ及び１個のＮ；１個のＳ及び１個のＮ；１個のＳ及び２個のＮ；１個のＳ及び１個のＯ；１個のＳ及び２個のＯ；１個のＯ及び１個のＮ；及び１個のＯ及び２個のＮから成るグループから選択される１～３個のヘテロ原子を有する、安定な６員環の単環シクロアルキルである。安定な６員環ヘテロシクロアルキルの実例としては、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、１，４－ジチアニル、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒ

ドロチオピラニル、１，１－ジオキソ－ヘキサヒドロ－１λ^{6}－チオピラニル、１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル及びトリチアニルが挙げられる。

【００３７】

用語「５又は６員環ヘテロシクロアルキル」は、飽和及び不飽和の「５又は６員環ヘテロシクロアルキル」を包含する。「５又は６員環ヘテロシクロアルキル」は、アルキルとして上に例示したような基で置換されてもよい。ある実施態様において、５又は６員環ヘテロシクロアルキルは、可能であれば、場合により、１、２、３又は４個のメチル又は－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$で置換されてもよい。

【００３８】

用語「フェニル」は、ベンゼンからの一価の基C_6H_5－を意味する。フェニル基は、場合により、１～４位でアルキルとして前記された又はそれらに限定されない置換基で置換されてもよい。ある実施態様において、フェニル基は、場合により、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、－Ｏ－C_1－C_6アルキル、－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ及び－（Ｏ）$_m$－C_3－C_8シクロアルキルから成るグループから独立に選択される１～３個の置換基で置換されてもよく、ここで、ｎは０、１又は２であり、そしてｍは０又は１である。

【００３９】

代表的な置換フェニル基としては、３－クロロフェニル、２，６－ジブロモフェニル、２，４，６－トリブロモフェニル、２，６－ジクロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３，５－ジヒドロキシフェニル、３－メチル－フェニル、４－メチル－フェニル、３，５－ジメチル－フェニル、３，４，５－トリメトキシ－フェニル、３，５－ジメトキシ－フェニル、３，４－ジメトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、４－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル、３，５－ジフルオロ－フェニル、４－クロロ－フェニル、３－トリフルオロメチル－フェニル、３，５－ジクロロ－フェニル、２－メトキシ－５－メチル－フェニル、２－フルオロ－５－メチル－フェニル、４－クロロ－２－トリフルオロメチル－フェニル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００４０】

本発明におけるある種の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何異性体を包含する立体異性体として存在してもよい。幾何異性体としては、エントゲーゲン配位又はツザメン配位として存在する可能性のあるアルケニル基を有する本発明の化合物が挙げられる。この場合、エントゲーゲン及びツザメンの両者、シス及びトランスの両者、並びにそれらの混合物は、本発明の範囲内である。本発明のある種の化合物は、シクロアルキル基を有し、これらは１個超の炭素原子において置換されてもよく、この場合、それらの全ての幾何異性体、シス及びトランス体の両者並びにそれらの混合物は、本発明の範囲内である。（Ｒ）、（Ｓ）、エピマー、ジアステレオマー、シス、トランス、ｓｙｎ、ａｎｔｉ、（Ｅ）、（Ｚ）、互変異性体及びそれらの混合物を含むこれらの全ての形態は、本発明の化合物内に入ることが意図されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【００４１】

Ｉ．序論

本発明は、式Ｉ～ＩＶｃ（ここで、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、Ｙ及びＬは、明細書において、それらに対して定義されたいずれかの意味を有する）のベンゾ［ｂ］チオフェン及び医薬上許容されるそれらの塩に関し、これらは、炎症性疾患、心臓血管疾患及び癌を含む病気及び状態の治療の薬剤として有用である。本発明は、又、１つ又はそれ以上の式Ｉ～ＩＶｃの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【００４２】

ＩＩ．化合物の製造

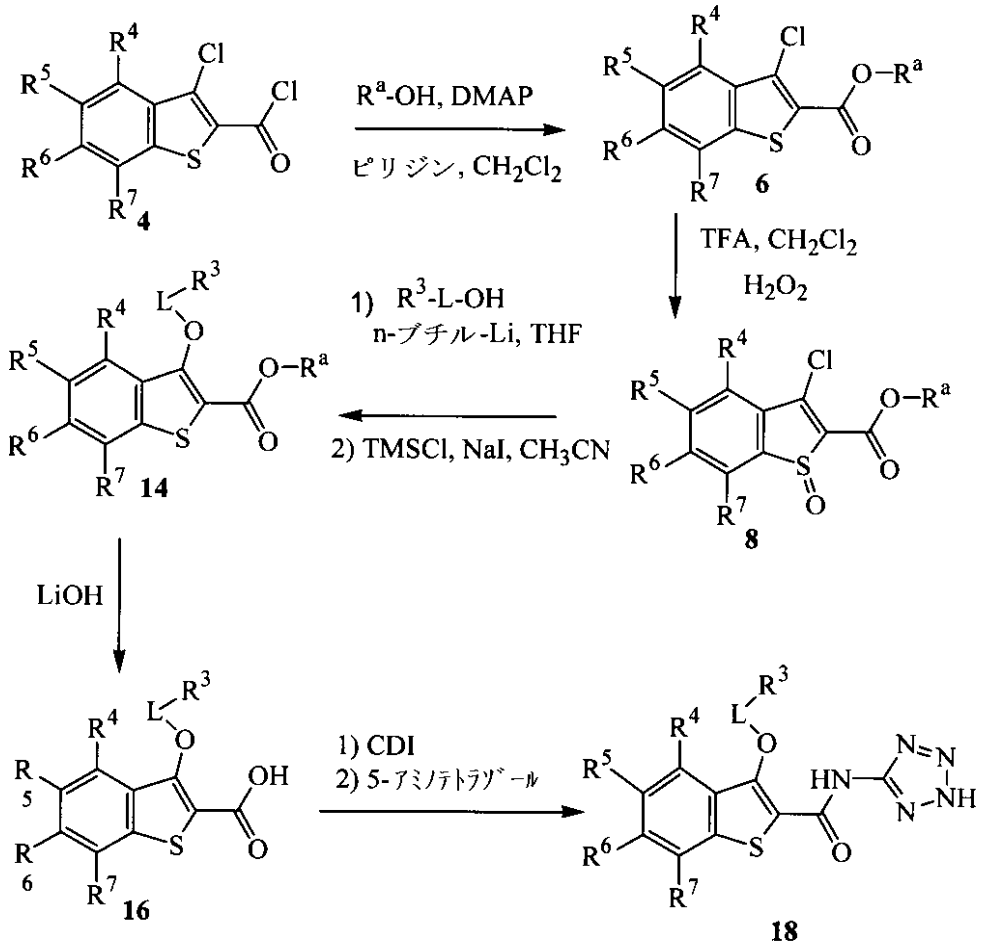
本発明の化合物（例えば、式Ｉ～ＩＶｃの化合物）は、当業者に公知の合成手順、及び以下に説明するスキームで概要を示す合成の手順を応用することにより、製造することが

できる。

【００４３】

【化１２】

スキーム１



【００４４】

スキーム１において、酸塩化物４（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド）を、CH_2Cl_2中でR^a－ＯＨ（例えば、フェノール、イソプロピルアルコール、メタノール等）、ピリジン又はトリエチルアミン（ＴＥＡ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）と反応させ、エステル６（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。R^a－ＯＨは、R^aがC_1－C_4アルキル、フェニル、メチル、イソプロピル等であるいずれかの好適なアルコールでよく、それらはカルボキシル基を保護し、そして、その後の塩基による加水分解により除去することができる。式４の酸塩化物は、当業者に公知の方法を用いて合成することができる。（例えば、Ｐａｋｒａｙ ａｎｄ Ｃａｓｔｌｅ（１９８６）Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍ．２３：１５７１－１５７７；Ｂｏｓｃｈｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３８：４５９７－４６１４；Ｃｏｎｎｏｒ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３５：９５８－９６５を参照）。

【００４５】

次いで、エステル６を、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、CH_2Cl_2及び過酸化水素（H_2O_2）を用いて酸化し、１－オキソ－ベンゾ［ｂ］チオフェン化合物８（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－１－オキソ－１Ｈ－１λ^4－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。次に、アルキルリチウム（例えば、

ｎ－ブチルリチウム）で処理された１０（R^3－Ｌ－ＯＨ）のＴＨＦ溶液を、８のＴＨＦ溶液に加えて、３－置換ベンゾ［ｂ］チオフェン１２（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－１－オキソ－１Ｈ－１λ^4－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。もう１つの方法として、水素化ナトリウムで処理された１０（R^3－Ｌ－ＯＨ）を、８とジオキサンとの不均一混合物に加えて、１２を生成することができる。R^3及びＬは、本明細書中で定義した通りである。R^3－Ｌ－ＯＨの多様な化合物として、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オール、 シクロペンタノール、シクロヘキシル－メタノール、（３，５－ジメチル－シクロヘキシル）－メタノール、フェノール、ビフェニル－３－オール、３－メチル－フェノール、３－ニトロ－フェノール、３－アセチルアミノ－フェノール、ナフタレン－２－オール、３－エチル－フェノール、３－モルホリン－４－イル－フェノール、３－イソプロピル－フェノール、３－イソプロピル－５－メチル－フェノール、２－エチル－フェノール、４－シクロヘキシル－フェノール及びフェニル－メタノールが挙げられるが、それらに限定されない。

【００４６】

次いで、アセトニトリル中の１２をヨウ化ナトリウム（ＮａＩ）で処理した後、クロロトリメチルシラン（ＴＭＳＣｌ）で処理すると、１４（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）が得られる。次に、１４を、ＭｅＯＨ及びＴＨＦ；ジオキサン及び水；又はメタノール及び水の溶液中で、ＬｉＯＨ又はＮａＯＨのような無機塩基を用いて鹸化し、１６（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を得る。次いで、カルボン酸１６を、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）のような非プロトン性溶媒中、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）で処理した後、５－アミノテトラゾールを加えて、カルボキシアミド１８（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

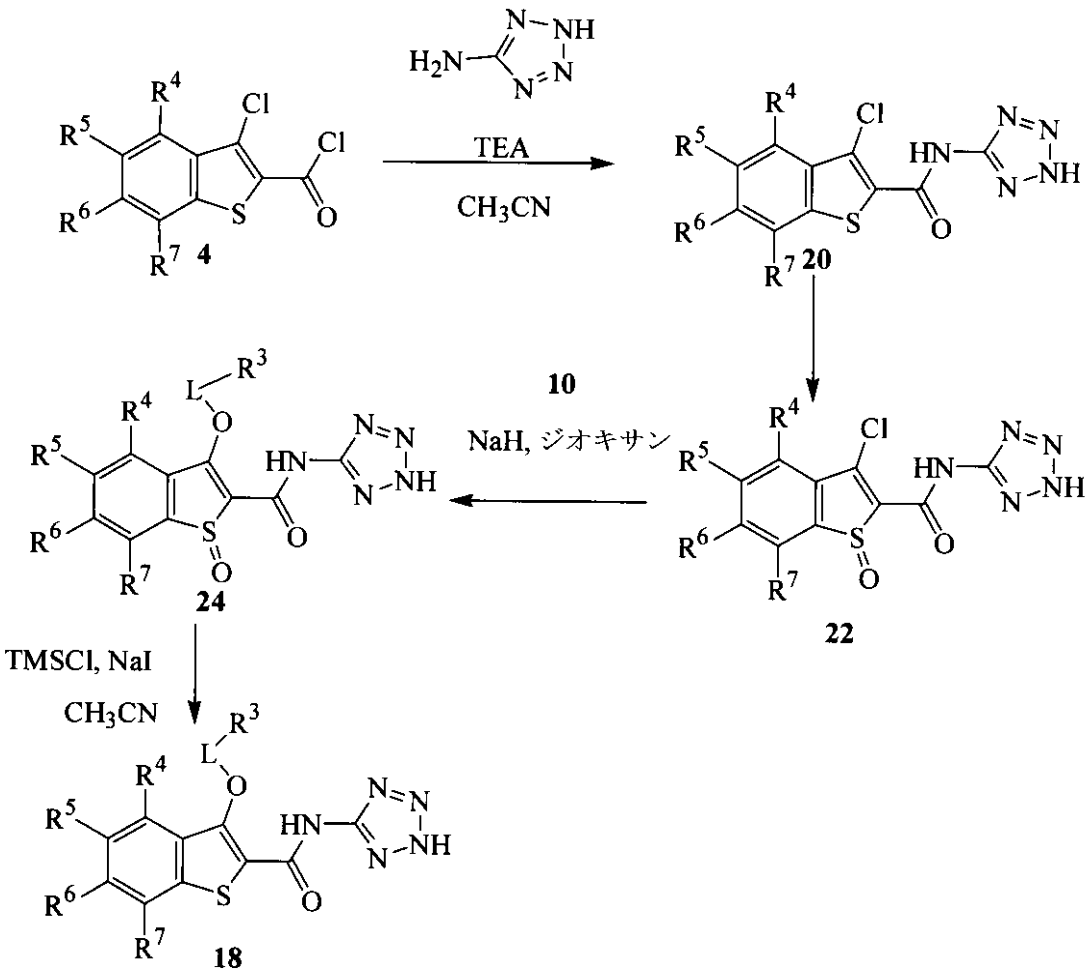
【００４７】

もう１つの方法として、無水CH_2Cl_2中の１６を、触媒量のＤＭＦ、続いてシュウ酸クロリドで処理することができる。次いで、アセトニトリルをこの混合物に加えた後、５－アミノテトラゾール及びトリエチルアミンを加えて１８を得る。

【００４８】

【化１３】

スキーム２



【００４９】

スキーム２において、化合物４（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド）を、アセトニトリル（CH_3CN）中で５－アミノテトラゾール及びトリエチルアミン（ＴＥＡ）と還流し、２０（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。次いで、２０を、CH_2Cl_2及びトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）中で、H_2O_2水溶液を用いて酸化し、２２（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－１－オキソ－１ｈ－１λ^4－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

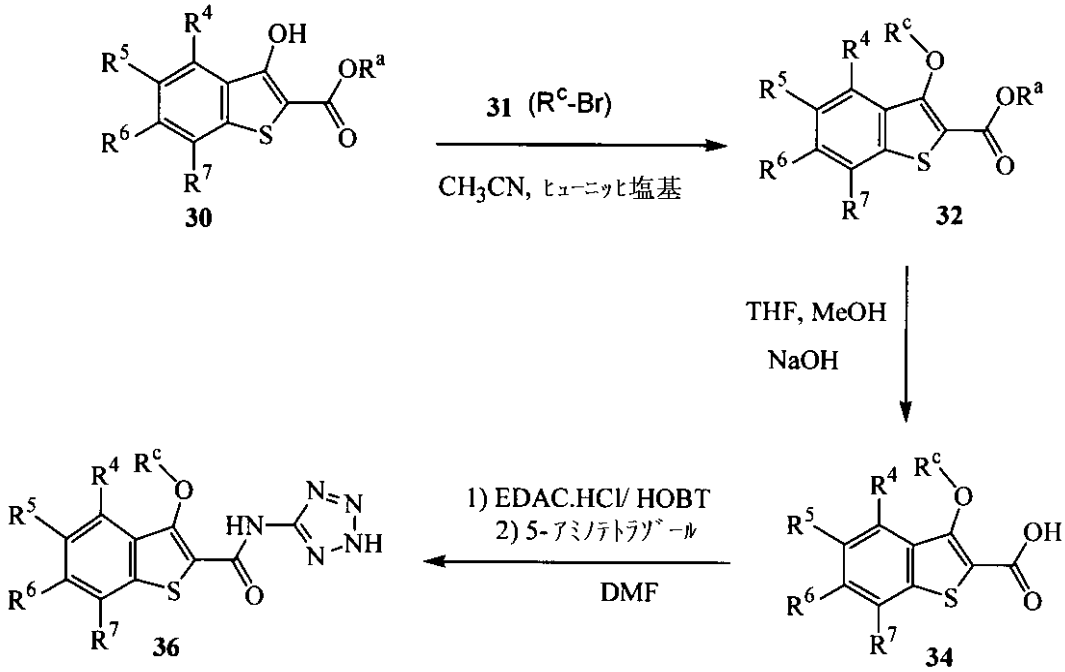
【００５０】

２２をジオキサン中で１０と混合し、次いで、２当量のＮａＨと反応させ、２４（例えば、３－（４－シクロペンチルオキシ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－１－オキソ－１ｈ－１λ^4－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。次に２４を、アセトニトリル中のヨウ化ナトリウムで処理した後、クロロトリメリルシラン（ＴＭＳＣｌ）を加えて、１８（例えば、３－（４－シクロペンチルオキシ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

【００５１】

【化１４】

スキーム３



【００５２】

スキーム３において、アセトニトリル中の３０（例えば、６－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を、ジ－イソプロピルエチルアミン（ヒューニッヒ塩基）で処理した後、３１（例えば、３－ブロモベンジルブロミド）で処理し、３２（例えば、３－ベンジルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。３１（R^c－Ｂｒ）の例としては、３，４－ジフルオロ－ベンジルブロミド、４－ブロモメチル－ビフェニル、１－ブロモメチル－３－トリフルオロメチル－ベンゼン、１－ブロモメチル－３，５－ジメトキシ－ベンゼン、１－ブロモメチル－４－ｔｅｒｔ－ブチル－ベンゼン、２－ブロモメチル－１，３，４－トリフルオロ－ベンゼン及び２－ブロモメチル－ナフタレンが挙げられるが、それらに限定されない。R^c－Ｂｒは、式R^3－Ｌ－Ｂｒの化合物であり、ここで、R^3が置換又は無置換のフェニルの場合は、Ｌは存在する（例えば、C_1－C_4アルキレン）。

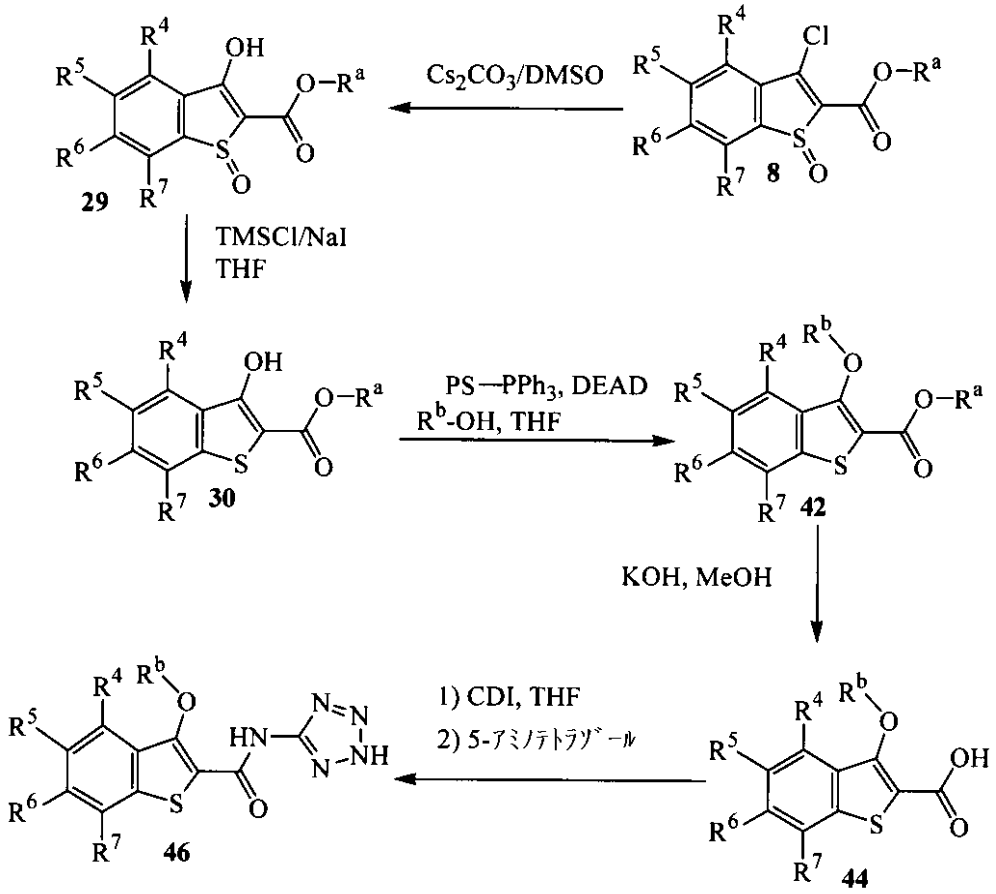
【００５３】

次に、３２をスキーム１に記載した無機塩基で鹸化し、カルボン酸３４（例えば、３－ベンジルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を得る。次いで、ＤＭＦ中の３４を、ＥＤＡＣ・ＨＣｌ（Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド・塩酸塩）、ＨＯＢＴ（１－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）ベンゾトリアゾール）及び５－アミノテトラゾールで処理し、カルボキサミド３６（例えば、３－ベンジルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

【００５４】

【化１５】

スキーム４



【００５５】

スキーム４において、８をＤＭＳＯ中のCs_2CO_3又は水／ジオキサン（１：１）中のＬｉＯＨで処理し、２９を生成する。次の、スキーム２における２４の１８への変換と同様に、２９を３０に還元する。ＰＳ－トリフェニルホスフィン（ポリスチレン－トリフェニルホスフィン）又はトリフェニルホスフィンを窒素ガス中で、３０（例えば、６－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）のＴＨＦ溶液に加える。アゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）を加えた後、R^b－ＯＨを加えて、４２（例えば、３－シクロヘキシルメトキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。R^b－ＯＨは式R^3－Ｌ－ＯＨの化合物であり、R^3が置換又は無置換フェニル基の場合はＬが存在する。R^b－ＯＨの例としては、２－シクロプロピル－エタノール、（２，２－ジクロロ－シクロプロピル）－メタノール、シクロヘキシル－メタノール及びテトラヒドロ－フラン－３－オールを挙げられるが、それらに限定されない。

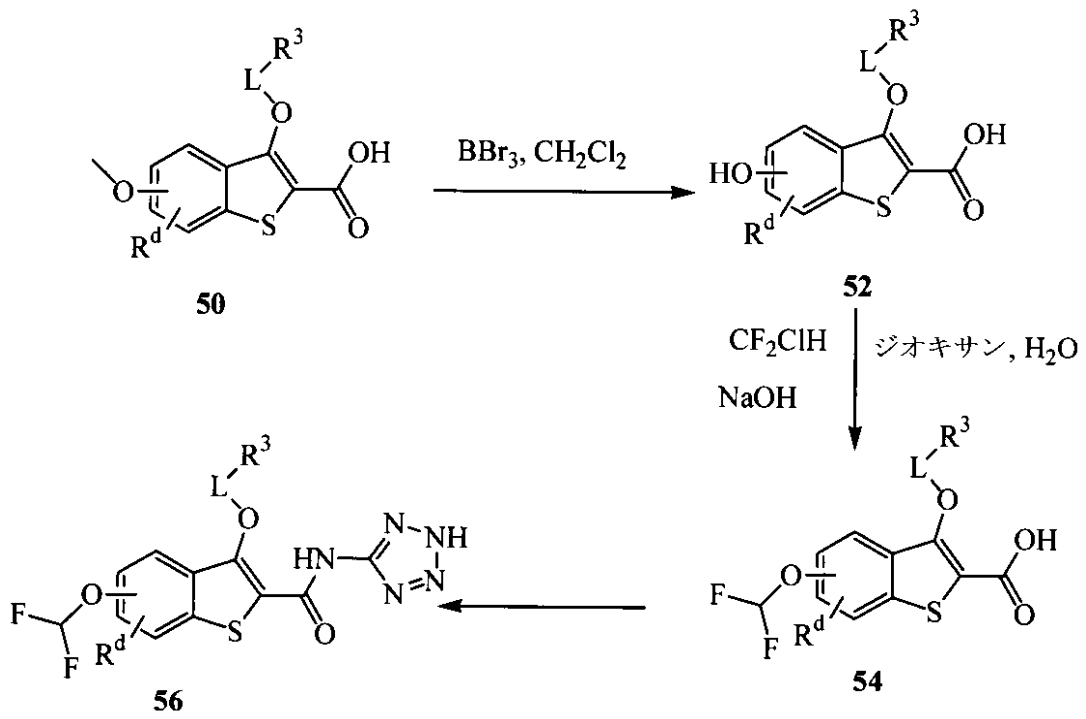
【００５６】

メタノール中のエステル４２を、水酸化カリウムのような無機塩基を用いて加水分解し、対応するカルボン酸４４（例えば、３－シクロヘキシルメトキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を生成する。４４を、スキーム１における１６の１８への変換と類似の方法で、カルボキサミド４６（例えば、３－シクロヘキシルメトキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）に転換する。

【００５７】

【化１６】

スキーム５



【００５８】

スキーム５において、ベンゾ［ｂ］チオフェン５０（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を、無水CH_2Cl_2中の三臭化ボロンを用いて、対応するヒドロキシ－ベンゾ[ｂ]チオフェン５２（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－ヒドロキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）に転換する。R^dは、Ｆ、Ｂｒ、Ｉ又はＣｌである。

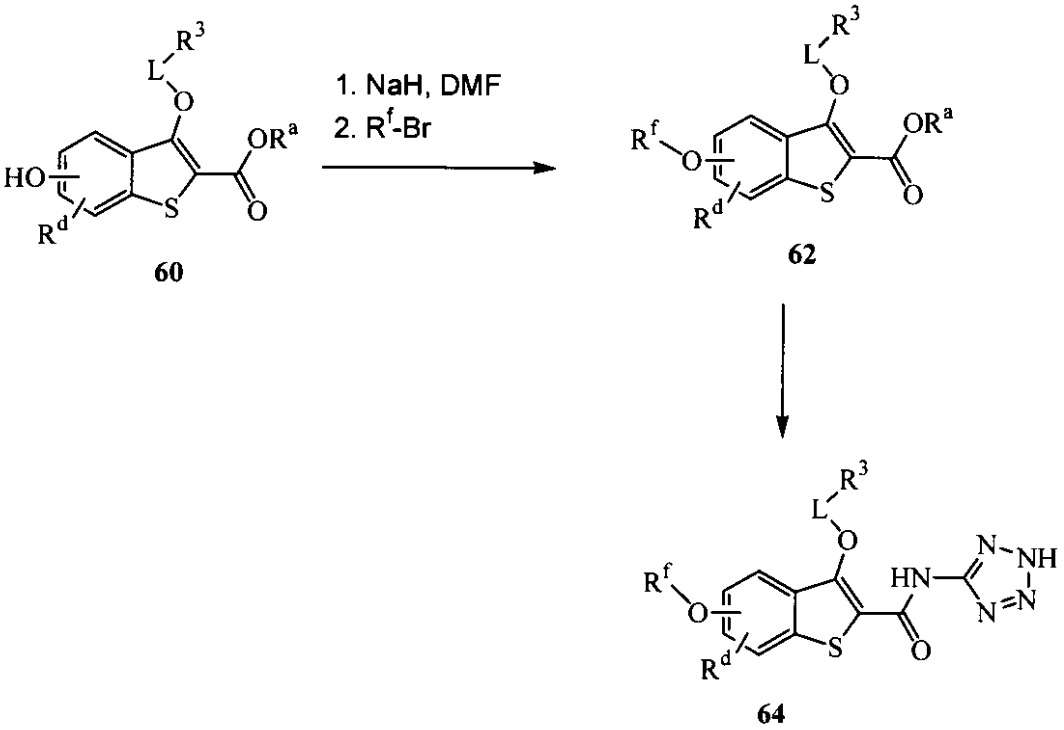
【００５９】

ジフルオロメチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン５４は、５２から得ることができる。５２を無機塩（例えば、ＮａＯＨ）並びにジオキサン及び水中のクロロジフルオロメタン（CF_2ClH）により処理して、５４（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－５－ジフルオロメトキシ－６－フルオロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を生成する。次いで、５４を、スキーム１で記載したように５－アミノテトラゾールと結合させ、対応するアミノテトラゾール誘導体５６（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－５－ジフルオロメトキシ－６－フルオロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

【００６０】

【化１７】

スキーム６



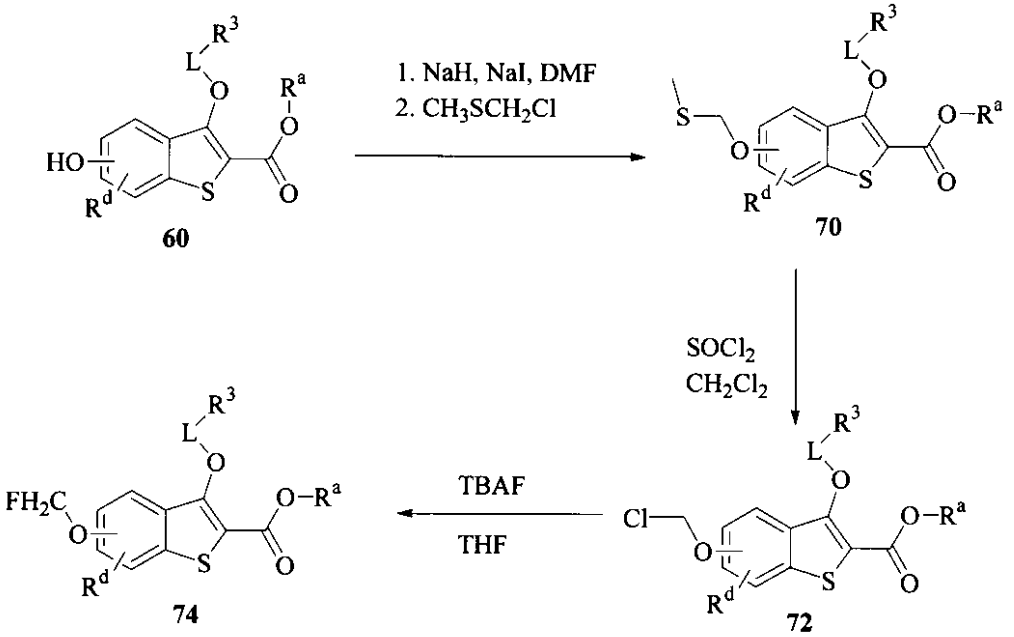
【００６１】

スキーム６において、ヒドロキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン６０（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－ヒドロキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を、ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウムのような塩基と反応した後、R^f－Ｂｒ（ここで、R^fはC_1－C_3アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２，２，２－トリフルオロエチル等）である）（例えば、ブロモ－エタン、２－ブロモ－１，１，１－トリフルオロ－エタン等）を添加して、C_1－C_3アルコキシ置換ベンゾチオフェン６２（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－５－エトキシ－６－フルオロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。次いで６２を鹸化し、スキーム１に記載したように５－アミノテトラゾールと結合させ、アミノテトラゾール誘導体６４（例えば、３－シクロヘキシルオキシ－５－エトキシ－６－フルオロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

【００６２】

【化１８】

スキーム７



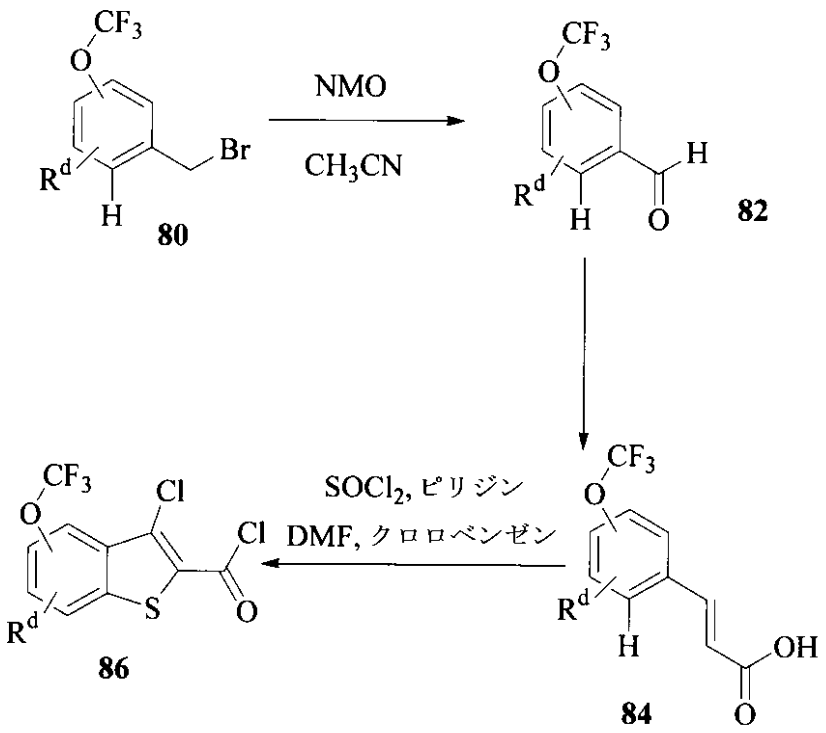
【００６３】

スキーム７において、ベンゾチオフェン６０を、Ｒｉｎｇｏｍ ａｎｄ Ｂｅｎｎｅｃｈｅ（１９９９），Ａｃｔａ Ｃｈｅｍｉｃａ Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ ５３（１）：４１－４７に記載されたものと類似の一連の反応を用いて反応させ、７４を得る。先ず初めに、ヒドロキシ置換ベンゾチオフェン６０（例えば、３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－ヒドロキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中で、ＮａＩ及びＮａＨのようなヒドリド塩基と反応させた後、クロロ－メチルスルファニル－メタン（CH_3SCH_2Cl）を加え、メチルチオメチルエーテル置換ベンゾチオフェン７０（例えば、３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メチルスルファニルメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。次いで、ジクロロメタンのような溶媒中で７０を塩化スルホニルと反応させることにより、メチルチオメチルエーテルをクロロメトキシ基に転換し、７２（例えば、５－クロロメトキシ－３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。７２のクロロメトキシ基を、ＴＢＡＦ（テトラブチルアンモニウムフルオリド）のような試薬と反応させ、フルオロメトキシ置換化合物７４（例えば、３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－フルオロメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。次いで、７４を塩基で加水分解し、そしてスキーム１に記載したように５－アミノテトラゾールと反応させて、対応するベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド（例えば、３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－フルオロメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。

【００６４】

【化１９】

スキーム８



【００６５】

スキーム８において、８０（例えば、４－ブロモメチル－１－フルオロ－２－トリフルオロメトキシ－ベンゼン；欧州特許第００７５１４６Ｂ１号）のブロモメチル基を、アセトニトリルのような溶媒中でＮ－メチルモルホリンＮ－オキシド（ＮＭＯ）のような酸化剤を用いて、アルデヒド８２（例えば、４－フルオロ－３－トリフルオロメトキシ－ベンズアルデヒド）に酸化することができる。ＮＭＯを用いて活性化ハライドを酸化することは、当業者に公知である（例えば、Ｇｒｉｆｆｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ　２２（１３）：１９６７－１９７１を参照）。

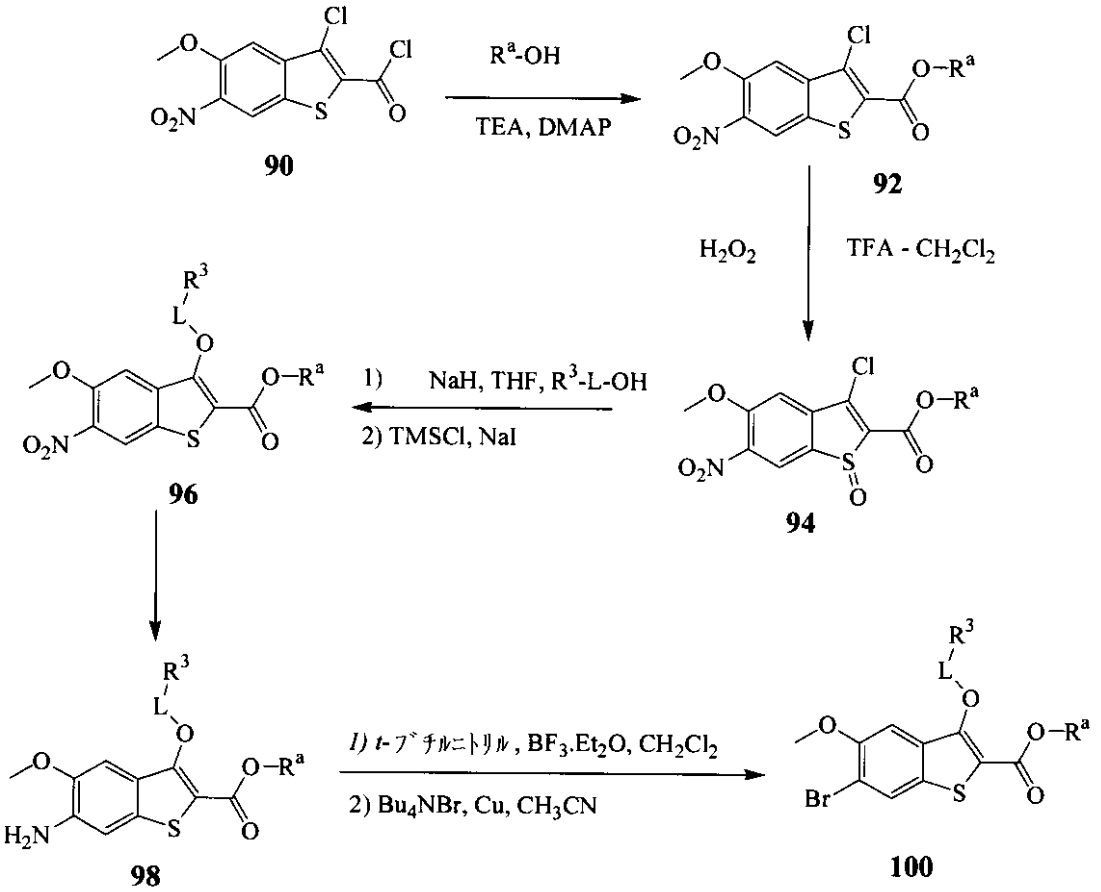
【００６６】

次に、８２をピペリジンとピリジンの混合物中でマロン酸と還流させ、アクリル酸８４（例えば、３－（４－フルオロ－３－トリフルオロメトキシ－フェニル）－アクリル酸）を生成する。次いで、８４を還流条件下でピリジン、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）及びクロロベンゼンの混合物中で塩化チオニルと反応させ、８６（例えば、３－クロロ－６－フルオロ－５－トリフルオロメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド）を生成する。８６は、次いで、スキーム１で記載されたものと同様の方法で反応させて、式１８の化合物を生成することができる。

【００６７】

【化２０】

スキーム９



【００６８】

スキーム９において、ニトロ－ベンゾチオフェン９０（例えば、３－クロロ－５－メトキシ－６－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド）を、ＤＭＡＰ（４－（ジメチルアミノ）ピリジン）、トリエチルアミン及びアルコールＲ^{a}－ＯＨ（例えば、イソプロパノール、フェノール、メタノール等）と反応させ、エステル９２（例えば、３－クロロ－５－メトキシ－６－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）及びCH_2Cl_2中の９２をH_2O_2で酸化し、９４（例えば、３－クロロ－５－メトキシ－６－ニトロ－１－オキソ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を生成する。９４を、無水ＴＨＦ中の式Ｒ^{3}－Ｌ－ＯＨ（例えば、４－シクロヘキシル－フェノール）及びＮａＨと反応させた後、クロロトリメチルシラン及びＮａＩを加えて９６（例えば、３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－６－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を生成する。

【００６９】

次に、９６をＰａｒｒ反応容器内で高圧の水素ガス下、Ｒａｉｎｅｙニッケルを用いて還元し、アミノ－ベンゾチオフェン９８（例えば、６－アミノ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を得る。

【００７０】

無水CH_2Cl_2中の９８を、先ずＢＦ$_3$－Ｅｔ$_2$Ｏ（ボロンフルオリド－ジエチルエテレート）と反応させ、次いでｔ－ブチルニトリルのCH_2Cl_2溶液を加える。反応液を処理し、得られた残留物を無水CH_3CNに溶解し、そして、テトラブチルアンモニウムブロミド（Ｂｕ$_4$ＮＢｒ）のCH_3CN溶液へ移送する。反応液を撹拌し、次いで銅を加えて１

００（例えば、６－ブロモ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル）を生成する。

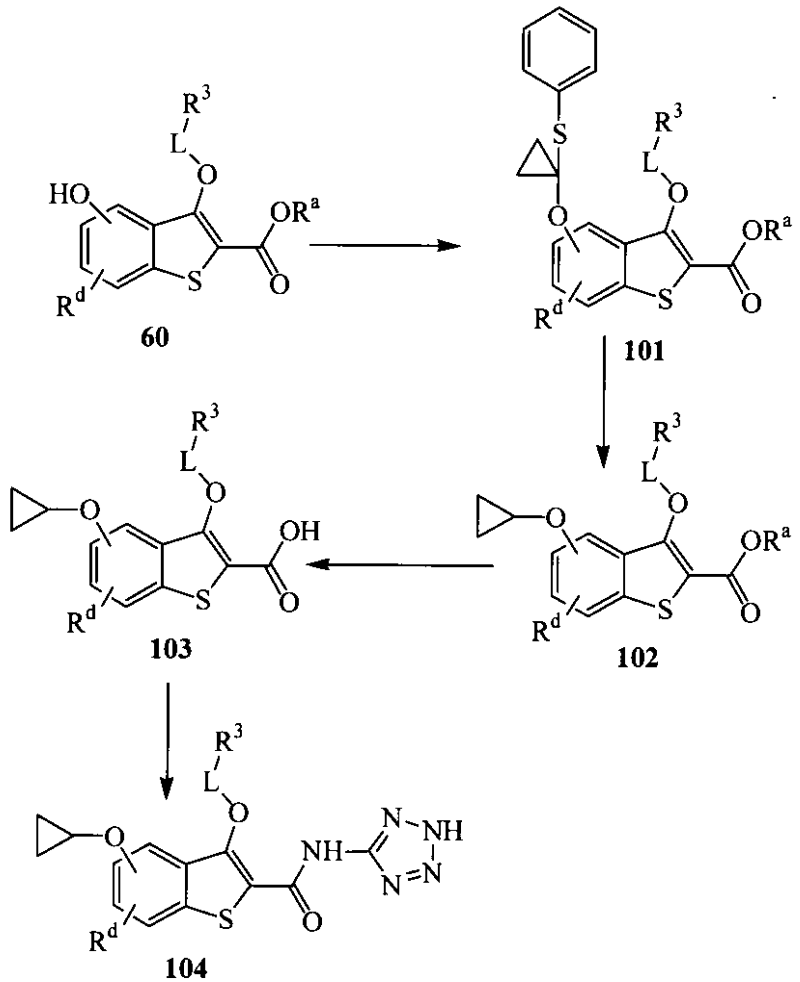
【００７１】

次に、１００を鹸化し、スキーム１において記載された方法で５－アミノテトラゾールと結合させ、対応するベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド（例えば、６－ブロモ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。もう１つの方法として、テトラブチルアンモニウムクロリドを、スキーム９におけるテトラブチルアンモニウムブロミドの代わりに使い、対応するクロロ置換ベンゾチオフェン（例えば、６－クロロ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得ることができる。

【００７２】

【化２１】

スキーム 10



【００７３】

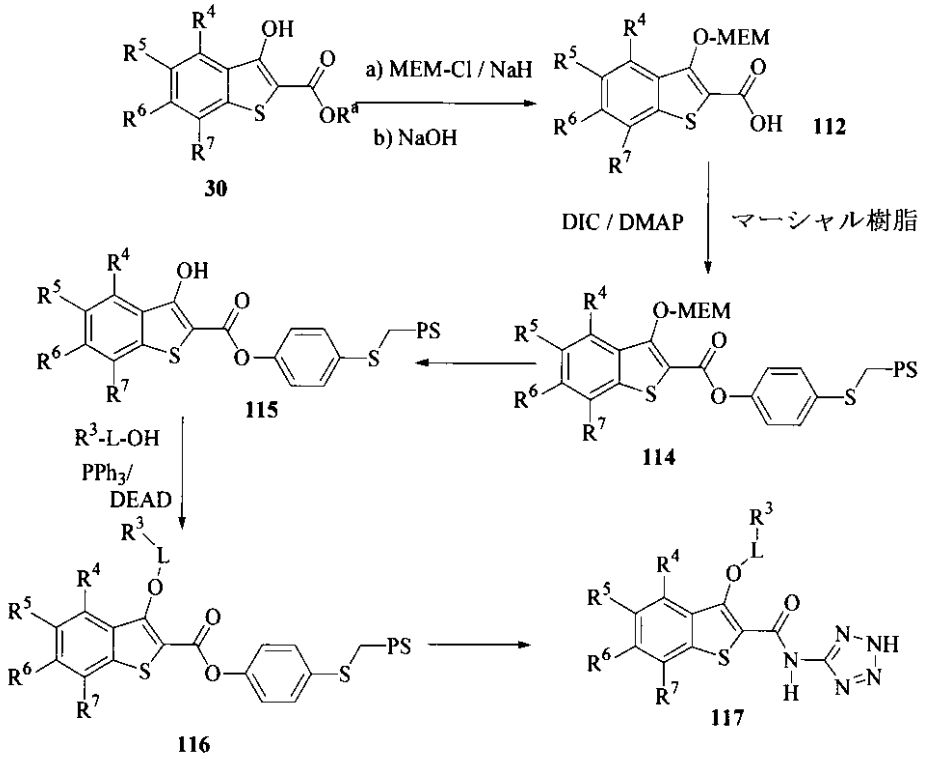
スキーム１０において、シクロプロピルオキシ置換ベンゾ［ｂ］チオフェン１１６を図示したように生成することができる。５－ヒドロキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン６０は、米国特許第６５１５１２６号に記載されたものと同様の当業者に公知の手順で、シクロプロパン化することができる。ベンゾチオフェン６０を、（１－ヨード－シクロプロパ－１－イル）フェニルスルフィド及び炭酸銀のような塩基と反応させ、１０１を生成する。１０１を、次いでＴＨＦ又はエーテルのような非プロトン性溶媒中、約－８０℃の温度でメ

タルナフタレニド（例えば、リチウムナフタレニド）と反応させ、式１０２の化合物を生成することができる。もう１つの方法として、１０１のフェニルチオ基を、酸化アルミニウムの存在下、塩素化炭化水素溶媒（例えば、クロロホルム）中、室温で、オゾンのような試薬により酸化することができる。生成したフェニルスルホニル基を、メタノールのようなアルコール溶媒中、オルトリン酸水素二ナトリウムの存在下で、ナトリウムアマルガムにより除去し、１０２を生成することができる。エステル１０２は、次いでスキーム１に記載されたように鹸化して、酸１０３を得る。１０３を、スキーム１に記載されたように５－アミノテトラゾールと結合させ、１０４を生成することができる。

【００７４】

【化２２】

スキーム 11



【００７５】

スキーム１１に、式１１６の化合物の固相合成を図示する。ＤＭＦのような溶媒中の３０（例えば、６－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸メチルエステル）の溶液を、水素化カリウム又は水素化ナトリウムのような水素化物で処理した後、ＭＥＭ－Ｃｌ（２－メトキシエトキシメチルクロリド；$CH_3OCH_2CH_2OCH_2-Cl$）のような好適なヒドロキシル保護基試薬を添加し、化合物１１１（例えば、６－フルオロ－５－メトキシ－３－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸メチルエステル）を得る。当業者は、２－メトキシエトキシメチル基の他に、別のヒドロキシル保護基もスキーム３で使用することができることを認識している（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｎｄ ｅｄ．，Ｃｈａｐｔｅｒ ２（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９９１を参照）。次いで、ＴＨＦ及び水中のエステル１１１を、ＮａＯＨのような塩基で加水分解し、カルボン酸１１２（例えば、６－フルオロ－５－メトキシ－３－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を得る。

【００７６】

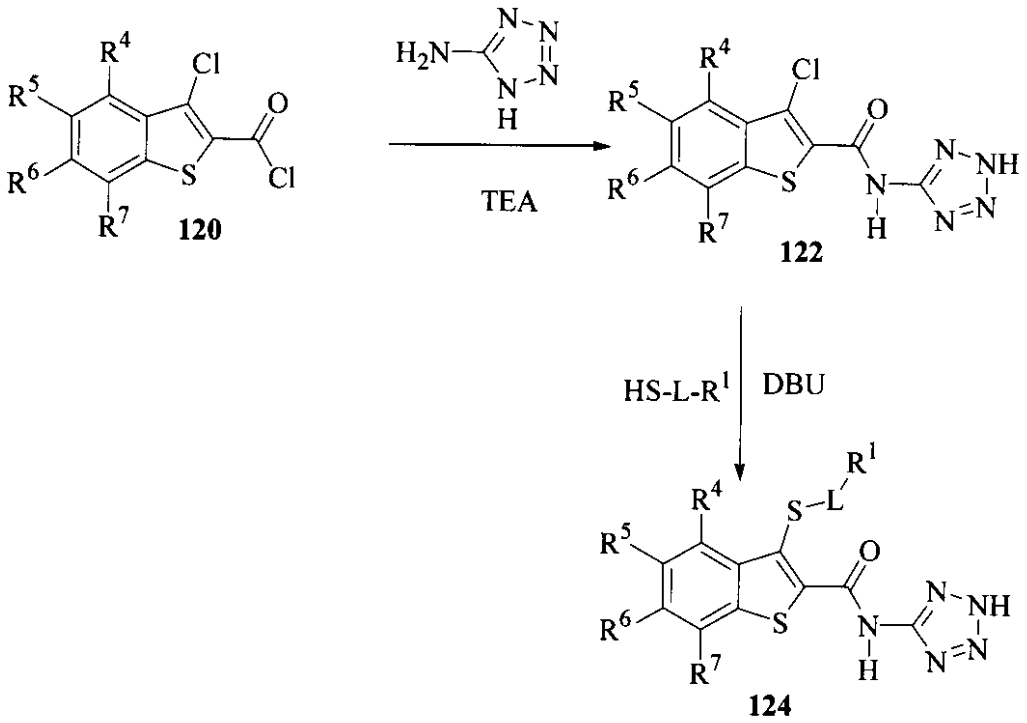
ジクロロメタン中の１１２を、ジ－イソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）又はジシクロヘキシルカルボジミド及びマーシャル（Ｍａｒｓｈａｌｌ）樹脂（フェノール・スルフ

ィド・ポリスチレン（ＰＳ）樹脂；Ｍａｒｓｈａｌｌ ａｎｄ Ｌｉｅｎｅｒ（１９７０）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．３５：８６７－８６８）との反応により、マーシャル樹脂のような固相と共役させて、１１４を生成する。次いで、２－メトキシ－エトキシメトキシ基を、トリフルオロ酢酸のような好適な酸を用いて、ジクロロメタン中の１１４から加水分解し、高分子に担持されたアルコール１１５（例えば、高分子に担持された６－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を生成する。ジクロロメタン中の１１５は、トリフェニルホスフィン及びアジドジカルボン酸ジエチルで処理されたＲ^{3}－Ｌ－ＯＨ（ここで、Ｒ^{3}が置換又は無置換フェニルの場合、Ｌは存在する）の溶液とを組み合わせ、Ｒ^{3}－Ｌ－置換化合物１１６を生成する。次いで、１１６はスキーム１で記載されたように５－アミノ－テトラゾールと結合し、１１７を生成する。

【００７７】

【化２３】

スキーム 12



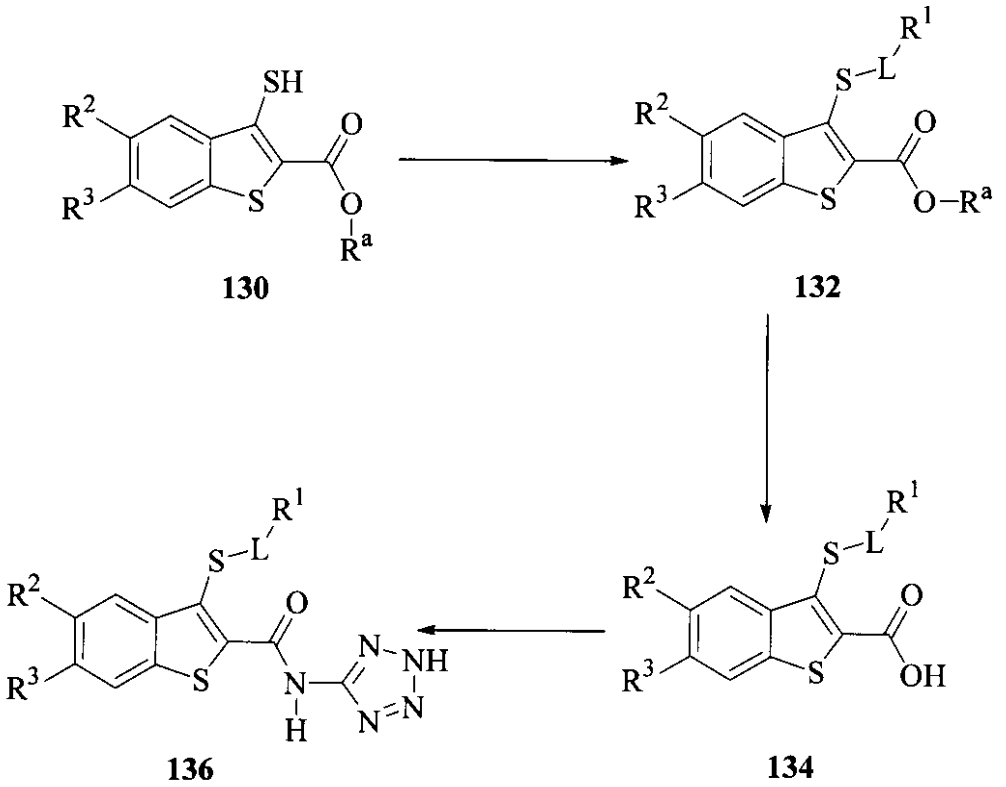
【００７８】

スキーム１２において、酸クロリド１２０を、アセトニトリルのような好適な溶媒中、トリエチルアミンのような塩基の存在下で５－アミノテトラゾールと結合させ、１２２を生成する。次いで、１，８－ジアザビシクロシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）又は１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）のような第三級アミンで処理することにより、１２２を３－位で、チオール１２３、ＨＳ－Ｌ－Ｒ^{3}と結合させ、１２４を得る。式１２３の化合物の実例としては、ベンゼンチオール、４－メルカプト－フェノール、２－メチル－ベンゼンチオール、２－フェニル－エタンチオール及び３－（４－メルカプト－フェニル）－プロピオン酸メチルエステルが挙げられるが、それらに限定されない。ある実施態様において、１２４上のＲ^{3}のエステル置換基は、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）のような溶媒中で、水酸化ナトリウムのような好適な塩基を用いて加水分解して、対応する酸を生成することができる。

【００７９】

【化２４】

スキーム 13



【００８０】

スキーム１３において、ベンゾチオフェン１３０（例えば、３－メルカプト－５，６－ジメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸ベンジルエステル）を、トリエチルアミンのような塩基及びＸがハロ基である式１３１の化合物（Ｘ－C_1－C_4アルキレン－R^1）（例えば、４－ブロモメチル－ベンゾニトリル）とアセトニトリルのような溶媒中で反応させ、１３２（例えば、３－（４－シアノ－ベンジルスルファニル）－５，６－ジメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸ベンジルエステル）を得る。R^a－ＯＨとしては、R^aがC_1－C_4アルキル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メチル等であり、カルボン酸基を保護した後塩基による加水分解により除去可能な、好適なアルコール（例えば、フェノール、イソプロピルアルコール、フェニル－メタノール、メタノール等）であればいずれでもよい。

【００８１】

次いで、エステル１３２を、ＴＨＦ及びメタノールの混合物のような溶媒中で、ＬｉＯＨ、ＫＯＨ又はＮａＯＨのような塩基を用いて加水分解し、１３４を生成する。無水CH_2Cl_2中で、カルボン酸１３４（例えば、３－（４－シアノ－ベンジルスルファニル）－５，６－ジメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸）を触媒量のＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）で処理し、続いてシュウ酸クロリドで処理することができる。次いで、アセトニトリルをこの混合物に加えた後、５－アミノテトラゾール及びトリエチルアミンを添加し、１３６（例えば、３－（４－シアノ－ベンジルスルファニル）－５，６－ジメトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド）を得る。１３４のシュウ酸クロリド及びＤＭＦとの反応は、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）中で行うことが可能である。もう１つの方法として、酸１３４を、ＴＨＦのような非プロトン性溶媒中で、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）と反応させ、次いで、５－アミノテトラゾールを添加してカルボキサミド１３６を生成することができる。

【００８２】

ＩＩＩ．化合物の評価

本発明の化合物（例えば、式Ｉ～ＩＶｃの化合物及び医薬上許容されるそれらの塩）のＰＩ３Ｋを阻害する能力は、アッセイすることができる。これらのアッセイの例を、ＰＩ３Ｋ活性の生体外及び生体内アッセイを含めて以下に提示する。

【００８３】

本発明の或る実施態様において、本化合物は、サイクリック・ヌクレオチド依存性プロテイン・キナーゼ、ＰＤＧＦ、チロシン・キナーゼ、ＭＡＰ・キナーゼ、ＭＡＰ・キナーゼ・キナーゼ、ＭＥＫＫ、サイクリン依存性プロテイン・キナーゼを含むがこれに限定されない１つ又はそれ以上の酵素と比較すると、１つ又はそれ以上のＰＩ３Ｋを選択的に阻害する。本発明の別の実施態様において、本化合物は、別のＰＩ３Ｋと比較すると１つのＰＩ３Ｋを選択的に阻害する。例えば、或る実施態様において、本発明の化合物は、ＰＩ３Ｋα又はＰＩ３Ｋβと比較するとＰＩ３Ｋγを選択的に阻害する能力がある。最初の酵素に対する化合物のIC_{50}が２番目の酵素に対する化合物のIC_{50}より小さい場合、化合物は２番目の酵素に比較して最初の酵素を選択的に阻害したことになる。IC_{50}は、例えば生体外のＰＩ３Ｋアッセイで測定することができる。

【００８４】

現在好ましい実施態様において、ＰＩ３Ｋ活性を阻害する本発明の化合物の能力は、生体外アッセイ又は生体内アッセイで評価することができる（下記を参照）。

【００８５】

ＰＩ３Ｋのアッセイは、ＰＩ３Ｋ阻害化合物の存在又は不在の下で行い、酵素活性量を比較してＰＩ３Ｋ阻害化合物の阻害活性を決定する。

【００８６】

ＰＩ３Ｋ阻害化合物を含まないサンプルには、ＰＩ３Ｋの相対活性値として１００を割り当てる。ＰＩ３Ｋ活性の阻害は、ＰＩ３Ｋ阻害化合物が存在するときのＰＩ３Ｋ活性が、対照サンプル（例えば、阻害化合物を含まない）よりも小さい場合に成り立つ。化合物のIC_{50}とは、対照サンプルの活性が５０％を示す化合物の濃度のことである。或る実施態様において、本発明の化合物は約１００μＭ未満のIC_{50}値を有する。別の実施態様において、本発明の化合物は約１μＭ以下のIC_{50}値を有する。更に別の実施態様において、本発明の化合物は約２００ｎＭ以下のIC_{50}値を有する。

【００８７】

ＰＩ３Ｋγのアッセイは文献に記載されている（例えば、Ｌｅｏｐｏｌｄｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９９８；２７３：７０２４－７０２９を参照）。一般には、ｐ１０１及びｐ１１０γタンパク質複合体を含むサンプルをＧβ及びＧγタンパク質（例えば、Ｇタンパク質β_1/γ_2サブユニット）と混合する。次に放射線標識したＡＴＰ（例えば、γ－^{32}Ｐ－ＡＴＰ）をこの混合物に加える。基質の脂質は、PIP_2を含有する脂質ミセルの形にする。次にその脂質に酵素混合物を加えて反応を開始し、H_3PO_4を添加して反応を停止させる。脂質生成物をグラスファイバーのプレートに移し、H_3PO_4で数回洗浄する。放射活性の脂質生成物（PIP_3）の量は、当業界で公知の放射線測定法を用いて測定することができる。

【００８８】

成長因子で制御されるＰＩ３Ｋの活性は、同様に、脂質キナーゼ・アッセイを使って測定できる。例えば、ＰＩ３Ｋαは、制御サブユニット及び触媒サブユニットを含むサンプルを使ってアッセイすることができる。活性化ペプチド（例えば、ｐＹ　ｐｅｐｔｉｄｅ、ＳｙｎＰｅｐ　Ｃｏｒｐ．）を放射線標識したＡＴＰを含むサンプルに加える。次にPIP_2を含有する脂質ミセルをサンプルに加え、反応を開始する。反応を終了し、ＰＩ３ＫγアッセイＩで説明した通りに解析する。同様に、アッセイは、細胞抽出物を使って実施することができる（Ｓｕｓａ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９９２；２６７：２２９５１－２２９５６）。

【００８９】

ＩＶ．医薬上許容される塩及び溶媒和物

本発明に使用する化合物は、水和を含む溶媒和した形態だけでなく非溶媒和の形態であ

ってもよい。一般に、水和を含む溶媒和の形態は非溶媒和の形態と等価であり、本発明の範囲に包含される。

【００９０】

本発明の化合物（例えば、式Ｉ～ＩＶｃの化合物）は、更に酸付加及び又は塩基付加塩を含めた、しかしこれに限定されない、医薬上許容される両者の塩を形成することができる。式（Ｉ）の化合物の医薬上許容される塩には、その酸付加及び又は塩基付加塩（二塩を含む）が含まれる。好適な塩の例は、例えば、Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ、Ｇｅｒｍａｎｙ（２００２）；及びＢｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７；６６：１－１９に記載されている。

【００９１】

式Ｉ～ＩＶｃの化合物の医薬上許容される酸付加塩としては、脂肪族モノ及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸等の有機酸から誘導される塩と同様に、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン等の無機酸から誘導される毒性のない塩が挙げられる。従って、そのような塩には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシラート（ベンゼンスルホン酸塩）、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩、カプリル酸塩、カムシラート（カンファースルホン酸塩）、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、エジシラート（１，２－エタンジスルホン酸塩）、二水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、エシラート（エタンスルホン酸塩）、フマル酸塩、グルセプタート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩化水素酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イソ酪酸塩、一水素リン酸塩、イセチオン酸塩、Ｄ－乳酸塩、Ｌ－乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシラート（メタンスルホン酸塩）、メタリン酸塩、メチル安息香酸塩、メチル硫酸塩、２－ナプシラート（２－ナフタレンスルホン酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート（palmoate）、フェニル酢酸塩、リン酸塩、フタル酸塩、プロピオン酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、サッカラート、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、Ｄ－酒石酸塩、Ｌ－酒石酸塩、トシラート（トルエンスルホン酸塩）及びキシナホ酸塩及びその他式Ｉ～ＩＶｃの同様の化合物等が挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクツロン酸塩等のアミノ酸の塩が考えられる。

【００９２】

塩基性化合物の酸付加塩は、遊離の塩基の形態に、十分量の目的の酸を接触させて塩を生成する従来の方法で製造される。遊離の塩基の形態は、塩の形態に塩基を接触させて、遊離した塩基を分離する従来の方法で再生することができる。遊離の塩基の形態とそれぞれの塩の形態とは極性溶媒への溶解性等幾つかの物理的特性が多少異なるが、その他の点では、塩とそれぞれの遊離の塩基は本発明の目的のためには等価である。

【００９３】

医薬上許容される塩基付加塩は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物又は有機アミン等の金属又はアミンによって形成される。カチオンとして使われる金属の例は、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム等である。好適なアミンの例には、アルギニン、コリン、クロロプロカイン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジオラミン、エチレンジアミン（エタン－１，２－ジアミン）、グリシン、リジン、メグルミン、Ｎ－メチルグルカミン、オラミン、プロカイン（ベンザチン）及びトロメタミンが挙げられる。

【００９４】

酸性化合物の塩基付加塩は、遊離の酸の形態に、十分量の目的の塩基を接触させて塩を生成する従来の方法で製造する。遊離の酸の形態は、塩の形態に酸を接触させて、遊離した酸を分離する従来の方法で再生することができる。遊離の酸の形態とそれぞれの塩の形

態とは極性溶媒への溶解性等幾つかの物理的特性が多少異なるが、その他の点では、塩とそれぞれの遊離の酸は本発明の目的のためには等価である。

【００９５】

Ｖ．医薬組成物及び投与方法

本発明は、又、治療的に有効量の式Ｉ～ＩＶｃの化合物又は医薬上許容されるそれらの塩を、医薬上許容される担体、希釈剤又は賦形剤と共に含む医薬組成物を提供する。語句「医薬組成物」は、医学又は獣医学における投与に好適な組成物を指す。語句「治療的有効量」は、化合物又は医薬上許容されるその塩の量が、単独又は他の医薬品と併用して投与した場合に、又は特定の対象者又は対象者集団の治療において、治療する疾患又は状態を阻止、停止又は改善するのに十分な量を意味する。例えば、ヒト又は他の哺乳類において、特定の病気及び対象者に対する治療的有効量は、実験室又は臨床の場で実験的に決定するか、又は米国食品医薬品局（ＦＤＡ）又は同等の外国規制当局のガイドラインが要求する量であってもよい。

【００９６】

適切な剤形、投薬量及び投与経路の決定は、薬学及び医学の業界における通常の技術レベルの範囲にあると理解されるが、以下にそれを説明する。

【００９７】

本発明の化合物は、医薬組成物として、シロップ、エリキシル、懸濁液、粉剤、顆粒、錠剤、カプセル、薬用キャンディー、トローチ、水溶液、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、乳液等の形態で製剤化することができる。好ましくは、本発明の化合物が、ＰＩ３Ｋが介在する疾患に関連する症状又は病気の徴候を、定量的又は定性的に減退させることである。

【００９８】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するためには、医薬上許容される担体は固体であっても液体であってもよい。固体の製剤としては、粉剤、錠剤、丸薬、カプセル、カシェ剤、坐剤及び分散性の顆粒が挙げられる。固体の担体は、希釈剤、香料、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材としての機能を持つ１つ又はそれ以上の物質であってもよい。

【００９９】

粉剤の場合の担体は、微粉末化した活性成分との混合物になる、微粉末化した固体である。錠剤の場合、活性成分を必要な結合特性を持つ担体と好適な比率で混合し、所望する形状と大きさに圧縮する。

【０１００】

粉剤及び錠剤は、１重量％から９５重量％の活性成分を含む。或る実施態様において、活性化合物は５重量％から７０重量％に及ぶ。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、でん粉、ゼラチン、トラガガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等である。用語「製剤」にはカプセルを製造する担体としてのカプセル化材を有する活性化合物の剤形を含むことを意図しており、他の担体を含む又は含まない活性成分が担体により包まれ、担体が活性成分とこのように関連している。同様に、カシェ剤及び薬用キャンディーが含まれる。錠剤、粉剤、カプセル、丸薬、カシェ剤及び薬用キャンディーは、経口投与に好適な固体の剤形に使われる。

【０１０１】

坐剤の製造では、最初に脂肪酸グリセリドの混合物のような低融点のワックス又はカカオ脂を融解し、その中に活性成分を攪拌して均一に分散させる。次に融解した均質な混合物を都合の良い大きさの型に注入し、冷して固形にする。

【０１０２】

液状の製剤としては、溶液、懸濁液及び乳剤、例えば、水又は水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射用の液状製剤は、水性ポリエチレングリコール中の溶液の形態に製剤化することができる。

【０１０３】
経口使用に好適な水溶液は、活性成分を水に溶解し、好適な着色剤、香料、安定化剤及び希望に応じて増粘剤を添加して製造することができる。経口使用に好適な水懸濁液は、微粉末にした活性成分を、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム及び他の公知の懸濁剤のような粘稠物質と共に水に分散させて作ることができる。
【０１０４】
又、使用の少し前に経口投与の液状製剤に変換することを意図した固体の製剤も含まれる。このような液体の形態には、溶液、懸濁液及び乳液が含まれる。これらの製剤は、活性成分の他に、着色剤、香料、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含んでもよい。
【０１０５】
医薬製剤は単位剤形であることが好ましい。そのような形態においては、製剤は、更に適切な量の活性成分を含む単位用量に分割される。単位剤形は、包装された錠剤、カプセル及びバイアル又はアンプルに入った粉剤のような個別の量の製剤を含むパッケージにした包装製剤にすることができる。又、単位用量は、カプセル、錠剤、カシェ剤又は薬用キャンディーそれ自体でもよく、或いはそれらの何れかの適切な数を包装した形態でもよい。
【０１０６】
単位用量製剤中の活性成分の量は、特定の適用及び活性成分の効力に従って、０．１ｍｇから１０００ｍｇ、好ましくは１．０ｍｇから１００ｍｇに、又は単位用量の１重量％から９５重量％に変量又は調整してもよい。組成物には、必要に応じて、他の適合する治療薬が含まれてもよい。
【０１０７】
医薬上許容される担体は、部分的に、投与する特定の組成物並びに組成物の特定の投与方法によって決められる。従って、本発明の医薬組成物の好適な製剤は多種多様である（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ ｅｄ．，Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｅｄｓ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００を参照）。
【０１０８】
本発明の化合物は、単独又は他の好適な成分と配合して、吸入を経由して投与するエアゾール（即ち、霧状になる）製剤にすることができる。エアゾール製剤は、加圧したジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等の許容される推進剤の中に入れられる。
【０１０９】
例えば、静脈内、筋肉内、皮内及び皮下等による非経口投与に適切な製剤には、抗酸化剤、緩衝化剤、静菌剤及び製剤の浸透圧を受容者の血液と同じにする溶質を含んでもよい水性及び非水性の等張無菌注射溶液、並びに、懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤及び防腐剤を含んでもよい水性及び非水性の無菌懸濁液が含まれる。本発明の実施に際して、組成物は、例えば静脈内注入で、経口的に、局所的に、腹腔内的に、膀胱内的に又は髄腔内的に投与することができる。化合物の製剤は、アンプル及びバイアルのような、単位用量又は多重用量のシール容器に入れることができる。注射用の溶液及び懸濁液は、前記の無菌の粉末、顆粒及び錠剤等から製造することができる。
【０１１０】
本発明に関連して、対象者に投与される用量は、長期にわたり対象者に有益な治療的反応を及ぼすのに十分な用量でなければならない。用語「対象者」は、哺乳類の一員を指す。哺乳類の例には、人間、霊長類、チンパンジー、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、馬、家畜、犬、猫、羊及び牛が挙げられる。
【０１１１】
投与量は、治療を受ける対象者の体重又は体表面積に加え、使用する特定の化合物の有効性及び対象者の状態によって決められる。１回投与量のサイズは、又、特定の化合物を

特定の対象者に投与することに付随した副作用の有無、その性質及び強さによっても決められる。治療すべき疾患の治療又は予防のために投与する化合物の有効量を決定するに際して、医師は循環する血漿中の化合物の濃度、化合物の毒性及び／又は病気の進行等の要素を評価することができる。一般に、化合物の投与量当量は、標準的な対象者に対して約１μｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇである。多くの異なる投与方法は、当業者に公知である。

【０１１２】

投与については、本発明の化合物は、対象者の質量及び全般的な健康に適用するように、化合物のＬＤ$_{50}$値、化合物の薬物動態学的側面、薬物禁忌及び化合物の種々の濃度における副作用を含めた、しかしこれに限定されない因子から決定した割合で投与される。投与は、単回又は分割した投与量で行うことができる。

【０１１３】

代表的な錠剤、非経口剤及びパッチ剤の処方の例を以下に挙げる：

錠剤処方例１

錠剤処方

成分	量
式Ｉ～ＩＶｃの化合物	５０ｍｇ
乳糖	８０ｍｇ
コーンスターチ（混合用）	１０ｍｇ
コーンスターチ（ペースト用）	８ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム（１％）	２ｍｇ
	１５０ｍｇ

【０１１４】

本発明の化合物（例えば、式Ｉ～ＩＶｃの化合物又は医薬上許容されるそれらの塩）を乳糖及びコーンスターチ（混合用）と混合し、均一に混和した粉末にする。コーンスターチ（ペースト用）を６ｍＬの水に懸濁させ、攪拌しながら加熱してペースト状にする。そのペーストを混合した粉末に加え、混合物を顆粒にする。湿った顆粒をＮｏ．８の硬質の篩を通し、５０℃で乾燥する。混合物に１％のステアリン酸マグネシウムを加えて滑らかにし、圧縮して錠剤にする。ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態を治療するために、本錠剤を１日に１～４錠の割合で患者に投与する。

【０１１５】

非経口溶液の処方例１

７００ｍＬのプロピレングリコール及び２００ｍＬの注射用水の溶液に２０．０ｇの本発明化合物を加える。混合物を攪拌し、塩酸でｐＨを５．５に調整する。注射用水を用いて、体積を１０００ｍＬに調整する。溶液を滅菌し、５．０ｍＬ容量のアンプルに２．０ｍＬ（本発明化合物４０ｍｇ）ずつ分注し、窒素下で密封する。この溶液を、ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態を患い治療が必要な対象者に、注射によって投与する。

【０１１６】

パッチ剤の処方例１

１０ｍｇの本発明化合物を、１ｍＬのプロピレングリコール及び２ｍｇの樹脂状の架橋剤を含むアクリル系ポリマー粘着剤と混合する。混合物を不浸透性の裏張り（３０ｃｍ^2）に塗布し、ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態の持続放出治療のために、患者の上背部に貼る。

【０１１７】

ＶＩ．ＰＩ３Ｋが介在する疾患及び状態の治療法

本発明の化合物及び本発明の化合物を含む医薬組成物は、ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態を患う対象者に投与することができる。ＰＩ３Ｋが介在する疾患又は状態は、疾患又は状態の性質に従って、本発明の化合物を使って予防的に、緊急的に及び長期的に治療することができる。人間以外の哺乳類も、本発明化合物の投与の恩恵を受けることができるが、一般に、これらの各方法における主体又は対象体は人間である。

【０１１８】
治療的な適用において、本発明の化合物は、種々の経口用及び非経口用の剤形に製造し投与することができる。用語「投与」は、化合物を対象者に接触させる方法を指す。従って、本発明の化合物は、注射、即ち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、非経口的又は腹腔内への注射によって投与することができる。又、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内に投与することができる。更に、本発明の化合物は、経皮的、局所的及び埋め込みにより投与することができる。或る実施態様において、本発明の化合物は経口的に配送される。本化合物は、又、直腸から、口腔から、膣内から、眼から、耳内から又は吹送法により配送することができる。

【０１１９】
本発明の薬学的方法で使われる化合物は、初期用量が１日当たり約０．００１ｍｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇで投与される。或る実施態様において、１日当たりの投与量の範囲は、約０．１ｍｇ／ｋｇから１０ｍｇ／ｋｇである。しかし、その用量は、対象者の要求、治療する状態の重症度及び使用する化合物によって変動する。特定の状況に対する適切な用量の決定は、開業医の技能の範囲である。一般に、治療は、化合物の最適投与量未満の、少ない用量で開始される。その後、それぞれの状況の下での最適な効果に達するまで投与量を少しずつ増加させる。便宜的に、必要に応じて１日投与量を分割し、その日の内に部分的に投与してもよい。用語「治療」には、治療している疾患に関連した又はそれによって起こる少なくとも１つの症状又は性質の、急性の、慢性的なもしくは予防的な減退又は軽減を含む。例えば、治療には、疾患の幾つかの症状の減退、疾患の病理学的進行の阻止又は疾患の完全な撲滅が挙げられる。本発明の化合物は、対象者に併用投与することができる。用語「併用投与」は、２つ又はそれ以上の異なる医薬品或いは治療（例えば、放射線治療）を、同じ又は別々の医薬組成物中に配合して対象者に投与することを意味する。従って、併用投与は、２つもしくはそれ以上の医薬品を含む１つの医薬組成物を同時に投与すること、又は２つもしくはそれ以上の異なる組成物を同時にもしくは違った時間に同じ対象者に投与することを含む。例えば、午前８時に本発明の化合物を含む最初の投与量の投与を受けた対象者が、次に１～１２時間後、例えば同じ日の午後６時にＣＥＬＥＢＲＥＸ（登録商標）を投与された場合、その対象者は本発明化合物とＣＥＬＥＢＲＥＸ（登録商標）を併用投与されたことになる。

【０１２０】
従って、本発明の化合物は、又、癌の治療に有用な化合物（例えば、ＴＡＸＯＬ（登録商標）、タキソテール、ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）、アドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチン、エトポシド、ビンカ・アルカロイド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、メトトレキサート、及びビンクリスチン等のアルカロイド、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、エンドスタチン及びアンギオスタチン、ＶＥＧＦ阻害剤、メトトレキサートのような代謝拮抗剤等の細胞毒性薬）と併用投与することができる。本発明の化合物は、又、タキサン誘導体、白金配位複合体、ヌクレオシド類似体、アントラサイクリン、トポイソメラーゼ阻害剤又はアロマターゼ阻害剤とも併用投与することができる。放射線療法も、がん治療のために、本発明の化合物と併用投与することができる。

【０１２１】
本発明の化合物は、又、血栓溶解性疾患、心臓疾患、脳梗塞等の治療に有用な化合物（例えば、アスピリン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノーゲン・アクチベータ、ウロキナーゼ、抗凝固剤、抗血小板薬（例えば、ＰＬＡＶＩＸ（登録商標）；重硫酸クロピドグレル）、スタチン（例えば、ＬＩＰＩＴＯＲ（登録商標）（アトルバスタチン・カルシウム）、ＺＯＣＯＲ（登録商標）（シンバスタチン）、ＣＲＥＳＴＯＲ（登録商標）（ロスバスタチン）等）、β遮断薬（例えば、アテノロール）、ＮＯＲＶＡＳＣ（登録商標）（ベシル酸アムロジピン）及びＡＣＥ阻害剤（例えば、Ａｃｃｕｐｒｉｌ（登録商標）（塩酸キナプリル）、リシノプリル等））と併用投与することができる。

【０１２２】

本発明の化合物は、又、高血圧の治療に、ＡＣＥ阻害剤、スタチンのような脂質低下剤、ＬＩＰＩＴＯＲ（登録商標）（アトルバスタチン・カルシウム）、ＮＯＲＶＡＳＣ（登録商標）（ベシル酸アムロジピン）等のカルシウムチャンネル遮断薬のような化合物と併用投与することができる。本発明の化合物は、又、フィブラート、β遮断薬、ＮＥＰＩ阻害剤、アンギオテンシン－２－受容体・アンタゴニスト及び血小板凝集阻害剤と併用して使うことができる。

【０１２３】

関節リウマチを含む炎症性疾患の治療のために、本発明の化合物は、抗ＴＮＦαモノクローナル抗体（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標）、ＣＤＰ－８７０及びＨＵＭＩＲＡ（商標）（アダリムマブ）等）及びＴＮＦ受容体－イムノグロブリン・融合分子（ＥＮＢＲＥＬ（登録商標）等）、ＩＬ－１阻害剤、受容体・アンタゴニスト又は可溶性ＩＬ－１Ｒα（例えば、ＫＩＮＥＲＥＴ（商標）又はＩＣＥ阻害剤）、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤＳ）、ピロキシカム、ジクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、フェナマート、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、フェニルブタゾン、アスピリン、ＣＯＸ－２阻害剤（ＣＥＬＥＢＲＥＸ（登録商標）（セレコキシブ）、ＶＩＯＸＸ（登録商標）（ロフェコキシブ）、ＢＥＸＴＲＡ（登録商標）（バルデコキシブ）、パレコキシブ及びエトリコキシブ等）、メタロプロテアーゼ阻害剤（好ましくは、ＭＭＰ－１３選択的阻害剤）、ＮＥＵＲＯＴＩＮ（登録商標）、プレガバリン、低用量メトトレキサート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、ｄ－ペニシラミン、オーラノフィン又は非経口もしくは経口の金製剤等の薬剤と、併用投与してもよい。

【０１２４】

本発明の化合物は、変形性関節症の治療のために、既存の治療薬と併用投与してもよい。併用に好適な薬剤としては、ピロキシカム、ジクロフェナク等の標準的な非ステロイド性抗炎症剤（以後、ＮＳＡＩＤ）、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン等のプロピオン酸、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン等のフェナマート、フェニルブタゾン等のピラゾロン、アスピリン等のサリチル酸エステル、セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ及びエトリコキシブ等ＣＯＸ－２阻害剤、副腎皮質ステロイド及びヒアルガン、シンビスク等のヒアルロン酸のような鎮痛剤及び関節内治療薬が挙げられる。

【０１２５】

本発明の化合物は、又、ビラセプト、ＡＺＴ、アシクロビル及びファムシクロビル等の抗ウイルス剤並びにバラント等の殺菌剤と併用投与してもよい。

【０１２６】

本発明の化合物は、更に、抗うつ剤（セルトラリン等）、抗パーキンソン病薬（デプレニール、Ｌ－ドーパ、レキップ、ミラペックス、セレギリン及びラサギリン等のＭＡＯＢ阻害剤、タスマール、Ａ－２阻害剤、ドーパミン再摂取阻害剤、ＮＭＤＡアンタゴニスト、ニコチン・アゴニスト、ドーパミン・アゴニスト及びニューロンの一酸化窒素合成酵素阻害剤等のｃｏｍＰ阻害剤）、ＮＥＵＲＯＮＴＩＮ（登録商標）、プレガバリン、及びＡＲＩＣＥＰＴ（登録商標）、タクリン、プロペントフィリン又はメトリフォナートの様な抗アルツハイマー病薬等のＣＮＳ薬と併用投与してもよい。

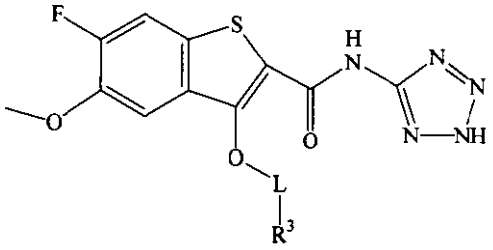
【０１２７】

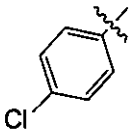
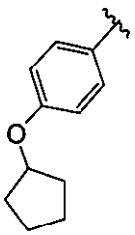
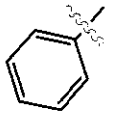
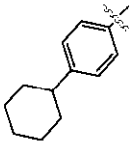
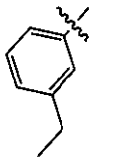
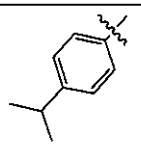
本発明の化合物は、更に、ＥＶＩＳＴＡ（登録商標）（塩酸ラロキシフェン）、ドロロキシフェン、ラソフォキシフェン又はフォソマックス等の骨粗鬆症薬及びＦＫ－５０６及びラパマイシン等の免疫抑制剤と併用投与してもよい。

【実施例】

【０１２８】

【表１】



実施例	-L-R^3	MS (M+1)	NMR[a] 又はミクロ分析	IC_{50} (μM)
1		420.0	δ 3.74 (s, 3H) 7.03 (d, *J*=9.27 Hz, 2H) 7.07 (d, *J*=8.05 Hz, 1H) 7.37 (d, *J*=9. Hz, 2H) 8.11 (d, *J*=10.98 Hz, 1H)	0.0765
2		470.2	δ 8.08 (d, J = 10.99 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.83 (m, b, 2H), 1.58 (m, b, 6H) ミクロ分析 ($C_{22}H_{20}N_5O_4SF$): 計算値: C=56.28%, H=4.29%, N=14.92%; 分析値 C=56.19%, H=4.25%, N=14.79%	0.015
3		386.1	δ 3.78 (s, 3H), 7.08 (d, *J*=8.05 Hz, 1H) 7.16 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 8.18 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.85 (s, 1H).	0.0245
4		468.0	δ 8.06 (d, J = 10.99 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.67 (m, b, 5H), 1.24 (m, b, 5H)	0.0335
5		414.1	δ 1.08 (t, 3 H) 2.53 (q, *J*=7.56 Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 6.80 (dd, *J*=8.66, 3.05 Hz, 1 H) 6.98 (m, 3 H) 7.22 (t, 1 H) 8.08 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H) 11.77 (s, 1 H) 16.11 (s, 1 H)	0.0625
6		428.1	δ 1.12 (d, *J*=6.83 Hz, 6 H) 2.82 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 6.97 (m, 3 H) 7.19 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 8.07 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H) 11.66 (s, 1 H) 16.10 (s, 1 H)	0.0135

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

【０１２９】

中間体１

３－（４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル）－アクリル酸

標題化合物を以下の反応に従って製造した：４－フルオロ－３－メトキシ－ベンズアルデヒド（５０．０ｇ、３２４ｍｍｏｌ）を、ピペリジン（６．７２ｍＬ）とピリジン（２２４ｍＬ）の混合物中でマロン酸（５０．６ｇ、４８７ｍｍｏｌ）と共に１８時間還流した。混合物を半分の容積まで濃縮した。固体が沈殿するまで１ＮＨＣｌを加え、次いで、Ｈ

$_2$Ｏ（～２００ｍＬ）を加えた。固体を濾過し、濾過したケーキを集め、室温で１５分間、水（～２００ｍＬ）中スラリー状にし、そして再び濾過した。濾過したケーキをH_2Oで洗浄し、減圧オーブンで乾燥し、標題化合物（５８．２７ｇ、収率９１．６％）を白亜色の固体として得た。

【０１３０】

中間体２

３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド

中間体１（５８．３ｇ、２９７ｍｍｏｌ）を、アルゴンでパージした、還流冷却器と添加濾斗を備えた丸底二口フラスコ内のピリジン（２．２８ｍＬ、２８．２ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２１．８ｍＬ、２８２ｍｍｏｌ）及びクロロベンゼン（３７１ｍＬ）の混合物中に溶解した。混合物を加熱還流した。塩化チオニル（１１０ｍＬ、１５１５ｍｍｏｌ）を、２．５時間かけて添加濾斗により混合物中に滴下した。反応液を１８時間還流撹拌した。反応液を室温まで放冷し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をトルエンに溶解し、減圧下で再濃縮して残留ピリジンを共沸して除去した。次いで、残留物をCH_2Cl_2（～３００ｍＬ）に溶解した後、過剰のヘキサン（～９００ｍＬ）で希釈した。希釈物を約半分の容積に濃縮して沈殿物を得た。固体沈殿物を濾過し、集め、減圧下で乾燥し、標題の化合物（６４．９ｇ、収率７８．３％）を、橙色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０２（ｓ，３Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１０．００Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１３１】

中間体３

３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

中間体２（６４．９ｇ、２３２ｍｍｏｌ）を、イソプロパノール（２９０ｍＬ）中のトリエチルアミン（６４．８ｍＬ、４６５ｍｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰと共に８０℃で１８時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、そしてろ紙を通して濾過した。濾過物を飽和$NaHCO_3$水溶液、次いでブラインで洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥し、セライトを通して濾過し、そして減圧濃縮して、標題の化合物（５０．３７ｇ、収率７１．６％）を橙褐色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４０（ｄ，Ｊ＝６．３４Ｈｚ，６Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），５．２７（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１０．００Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１３２】

中間体４

３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－１－オキソ－１Ｈ－１λ^4－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

ジクロロメタン（１００ｍＬ）及びＴＦＡ（１００ｍＬ）中の、中間体３（５０．３７ｇ、１６６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で過酸化水素（３０重量％、１８．９ｍＬ、１６６ｍｍｏｌ）を加えた。冷浴を取り除き、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液を氷浴で０℃に冷却し、次いで、徐々に０℃の重亜硫酸ナトリウム飽和水溶液中へ注いだ。クエンチした混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機相を濾過し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、SiO_2（０～１０％Et_2O／CH_2Cl_2勾配溶出）を用いたクロマトグラフィーで分離し、標題の化合物（１６．５ｇ、収率３１．１％）を橙色固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３１９．０（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４１（ｍ，６Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），５．２８（ｍ，ＬＨ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．０８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．７８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１３３】

中間体５

３－（４－クロロ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

無水ＴＨＦ（２.０ｍＬ）中の４－クロロフェノール（０.１３３ｇ、１.０３５ｍｍｏｌ）に室温で撹拌しつつ、水素化ナトリウム（０.０２９４ｇ、１.２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液は泡立ち、白っぽい灰色を呈した。混合物を室温で５分間撹拌した。次いで、混合物を無水ＴＨＦ（２.７ｍＬ）中の中間体４（０.３００ｇ、０.９４１ｍｍｏｌ）の溶液に撹拌しつつ加えた。反応液を室温で１０分間撹拌した。ヨウ化ナトリウム（０.３５３ｇ、２.３５ｍｍｏｌ）、次いでＴＭＳＣｌ（０.２９９ｍＬ、２.３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液は暗赤褐色を呈した。混合物を室温で５分間撹拌した。反応液が赤褐色から薄黄色に変わるまで、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。クエンチした混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、セライトで濾過し、そして濃縮した。生成物をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー（０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、標題の化合物（０.２６２ｇ、収率７０.５％）をワックス状無色の固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３９５.０（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１.１６（ｄ，Ｊ＝６.３４Ｈｚ，６Ｈ），３.８５（ｓ，３Ｈ），５.０９（ｍ，１Ｈ），６.８６（ｄ，Ｊ＝９.０３Ｈｚ，２Ｈ），７.０７（ｄ，Ｊ＝７.８１Ｈｚ，１Ｈ），７.２３（ｍ，２Ｈ），７.５０（ｄ，Ｊ＝１０.２５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１３４】

中間体６

３－（４－クロロ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸

ジオキサン（２.４ｍＬ）中の中間体５（０.２４０ｇ、０.６０８ｍｍｏｌ）及び１ＮのＬｉＯＨ（１.６ｍＬ）の混合物を、８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで、１ＮのＨＣｌでｐＨ～１の酸性にした。酸性にした混合物をH_2Oで希釈し、固体沈殿物を得た。固体を濾過した後、H_2Oで洗浄し、終夜減圧オーブンで乾燥し、標題の化合物（０.１１６ｇ、収率５４.１％）をフワフワした白色固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３５３.０（ＡＰＣＩ）。ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ：ｐｐｍ３.７７（ｓ，３Ｈ）６.９３（ｍ，２Ｈ），７.１２（ｄ，Ｊ＝８.０５Ｈｚ，１Ｈ），７.３４（ｍ，２Ｈ），８.０３（ｄ，Ｊ＝１０.９８Ｈｚ，１Ｈ），１３.３９（ｓ，１Ｈ）。

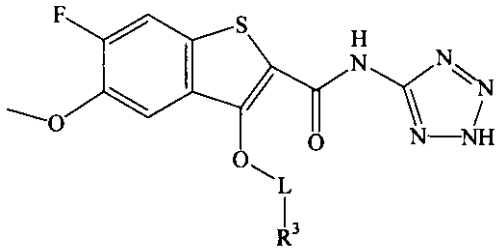
【０１３５】

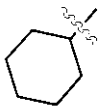
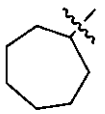
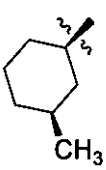
〔実施例１〕

３－（４－クロロ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

中間体６（０.１１３ｇ、０.３２０ｍｍｏｌ）を無水のジクロロメタン（１.６ｍＬ）に混合したが、溶解はしなかった。約３滴のＤＭＦを加えた。シュウ酸クロリド（０.０３０７ｍＬ、０.３５２ｍｍｏｌ）を注射器で加えた。混合物は泡立ち、そして徐々に均一になった。反応液を室温で１０分間撹拌した。５－アミノテトラゾール（０.０６８１ｇ、０.８０１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０.１１２ｍＬ、０.８０１ｍｍｏｌ）を、そして最後にアセトニトリル（１.６ｍＬ）を加えた。反応液を８０℃で３０分間撹拌した。反応容器を開放し、殆んど乾燥するまで沸騰させた。加熱浴を取り除き、混合物を室温まで放冷した。残留タール状物質を最少量のアセトニトリル（～０.４ｍＬ）で回収した。混合物をH_2O（～３ｍＬ）で希釈し、フワフワした白色固体が沈殿するまで、１ＮのＨＣｌで酸性にした。固体を濾過し、H_2Oで洗浄した。ケーキを集め、最少量のＭｅＯＨで３０分間スラリー化した。スラリーを濾過し、そしてケーキを最少量のＭｅＯＨで洗浄した。固体を終夜減圧オーブンで乾燥し、標題の化合物（０.１３４ｇ、収率６４.０％）を白色固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝４２０.０（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ：３.７４（ｓ，３Ｈ）７.０３（ｄ，Ｊ＝９.２７　Ｈｚ，２Ｈ）７.０７（ｄ，Ｊ＝８.０５　Ｈｚ，１Ｈ）７.３７（ｄ，Ｊ＝９.０３Ｈｚ，２Ｈ）８.１１（ｄ，Ｊ＝１０.９８Ｈｚ，１Ｈ）。

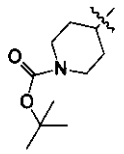
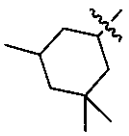
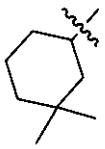
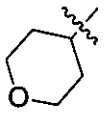
【０１３６】
実施例２～６の標題化合物を、４－クロロ－フェノールを適切に置換されたフェノール（例えば、４－シクロペンチルオキシ－フェノール）で代替することにより、実施例１と類似の方法で合成した。
〔実施例２〕
３－（４－シクロペンチルオキシ－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例３〕
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェノキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イミノメチル－アミド
〔実施例４〕
３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例５〕
３－（３－エチル－フェノキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例６〕
６－フルオロ－３－（４－イソプロピル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
【０１３７】
【表２】



実施例	-L-R^3	MS (M+1)	NMR[a]	IC_{50} (μM)
7		392.1	δ 1.26 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 7.43 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.23 (s, 1H), 16.21 (s, 1H).	0.0105
8		406.1	δ 1.36 (m, 2 H) 1.50 (s, 4 H) 1.67 (m, 2 H) 1.84 (m, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.75 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=11.22 Hz, 1 H) 11.19 (s, 1 H) 16.16 (s, 1 H)	0.0034
9		406.1	δ 0.78 (m, 1 H), 0.86 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 1.24 (m, 2 H), 1.48 (m, 3 H), 1.71 (d, *J*=13.18 Hz, 1 H), 2.10 (d, *J*=12.20 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.50 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H), 11.18 (s, 1 H), 16.23 (s, 1 H)	0.0038

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

【０１３８】
【表３】

実施例	-L-R^3	MS (M+1)	NMR[a]	IC_{50} (μM)
10		378.1	δ 0.46 (m, 2 H), 0.61 (m, 2 H), 1.34 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H) 4.25 (s, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 16.17 (s, 1 H)	0.0140
11		491.1	δ 1.35 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=10.98 Hz, 1H)	0.0160
12		434.1	δ 0.79 (s, 3H), 0.84 (d, *J*=6.59 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.12 (q, *J*=11.87 Hz, 1H), 1.27 (d, *J*=13.18 Hz, 1H), 1.39 (t, *J*=11.83 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.20 (s, 1 H), 16.19 (s, 1 H)	0.0053
13		420.1	δ 0.80 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.92 (d, *J*=11.96 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.20 (s, 1H), 16.20 (m, 1H)	0.0065
14		394.1	δ 1.79 (m, 2H), 2.00 (d, *J*=16.59 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.37 (m, 1H), 16.23 (m, 1H)	0.0625
15		420.1		0.0022
16		364.0	δ 1.49 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.03 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.24 (s, 1H), 16.22 (s, 1H)	0.0325

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

【０１３９】
中間体７
３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル
無水ＴＨＦ（～２０ｍＬ）中のシクロヘキサノール（１．８２ｍＬ、１７．３ｍｍｏｌ）溶液に、－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ、１０．３ｍＬ、１６．５ｍｍｏｌ）を滴下した。冷浴を取り除き、混合物を室温に戻した。分離型反応フラスコ内で、中間

体化合物４（５．００ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を混合したが、無水ＴＨＦ（～５０ｍＬ）には溶解しなかった。アルコキシド溶液を中間体４の混合物に注射器で滴下した。反応液は黄色に変化し、そして、均一になった。反応液を室温で１５分間撹拌した。ヨウ化ナトリウム（５．９０ｇ、３９．４ｍｍｏｌ）、次いで塩化トリメチルシリル（４．９８ｍＬ、３９．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液は赤褐色に変化した。混合物を室温で２５分間撹拌した。反応液が赤褐色から薄黄色になるまで、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液でクエンチした。クエンチ液を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、セライトで濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー（０～１０％Et_2O／ヘキサン、ＩｓｃｏＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）勾配溶出（Ｉｓｃｏ，Ｉｎｃ．，Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ）、１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン中のＴＬＣ）で精製し、標題化合物（３．３３ｇ、収率５７．９％）を薄緑色油状物質として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３６７．１（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３０（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．１０Ｈｚ，６Ｈ），１．５９（ｍ，３Ｈ）１．８１（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），４．４９（ｍ，１Ｈ），５．２４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１０．２５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１４０】

中間体８

３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸

中間体７（３．３３ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）及び１ＮのＬｉＯＨ（１８ｍＬ）の混合物をジオキサン（２７ｍＬ）中、８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで１ＮのＨＣｌでｐＨ～１の酸性にした。酸性の混合物をH_2Oで希釈し、固体沈殿物を得た。固体を濾過し、H_2Oで洗浄し、終夜減圧オーブンで乾燥し、標題化合物（２．８０ｇ、収率９５．２％）をフワフワした白色の固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３２５．０（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ：１．２４（ｍ，３Ｈ），１．５５（ｍ，３Ｈ），１．７２（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），４．４７（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１０．９８Ｈｚ，１Ｈ），１３．１４（ｓ，１Ｈ）。

【０１４１】

〔実施例７〕

３－シクロヘキシルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

中間体８（２．７０ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）をアルゴンでパージしたフラスコ内の無水CH_2Cl_2（２５ｍＬ）中に溶解した。触媒量のＤＭＦ、次いでシュウ酸クロリド（０．７９９ｍＬ、９．１６ｍｍｏｌ）を注射器で加えた。反応液を室温で３０分間撹拌した。アセトニトリル（２５ｍＬ）、次いで５－アミノテトラゾール（１．７７ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．９０ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３０分間還流下で撹拌した後、室温まで放冷した。反応液をH_2Oで希釈し、固体が沈殿するまで、１ＮのＨＣｌで酸性にした。固体を濾過し、そしてH_2Oで洗浄した。濾過したケーキを最少量のＭｅＯＨに懸濁し、再度濾過し、そして減圧下で乾燥し、標題化合物（３．０４ｇ、収率９３．２％）を得た。

【０１４２】

実施例８～１６の標題の化合物を、シクロヘキサノールを適切なアルコールで代替することにより、実施例７と類似の方法で合成した。

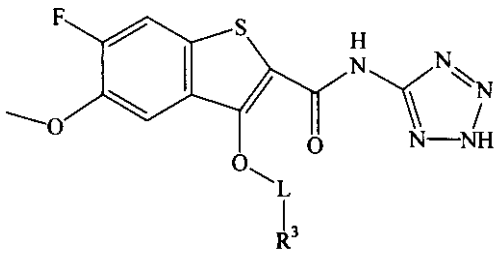
〔実施例８〕

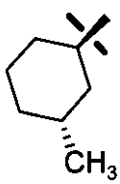
３－シクロヘプチルオキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

〔実施例９〕

シス－（±）－６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ

）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例１０〕
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（１－メチル－シクロプロピルメトキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例１１〕
４－［６－フルオロ－５－メトキシ－２－（２Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
〔実施例１２〕
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３，３，５－トリメチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例１３〕
３－（３，３－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例１４〕
６－フルオロ－５－メトキシ－３－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例１５〕
３－（３，５－ジメチル－シクロヘキシルオキシ）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例１６〕
３－シクロブトキシ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
【０１４３】
【表４】



実施例	-L-R^3	MS (M+1)	NMR[a]	IC_{50} (μM)
17		406.2	δ 0.80 (d, *J*=6.59 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.93 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.40 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=10.98 Hz, 1H), 11.50 (s, 1H), 16.16 (s, 1H)	0.0350

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

【０１４４】
中間体９
６－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－メトキシ－１－オキソ－１Ｈ－１λ^4－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル
中間体４（１．５０ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）をジオキサン（１５ｍＬ）と混合したが、溶解はしなかった。H_2O（５ｍＬ）、次いで１ＮのＬｉＯＨ（４．７ｍＬ）を加えた。反応液が茶色に変化し、そしてより均一になった。混合物を２０分間室温で撹拌した。１Ｎの

ＬｉＯＨ（５ｍＬ）を加えて、反応液を室温で更に３０分間撹拌した。反応液を１ＮのＨＣｌでｐＨ＝１の酸性にし、次いでH_2Oで希釈し、黄色の固体沈殿物を得た。固体を濾過し、そしてH_2Oで洗浄した。ケーキを集め、そして減圧オーブンで乾燥し、標題化合物（９２２ｍｇ）を得た。ＨＰＬＣ分析から、目的の生成物が、濾過水溶液中にも存在することが分かった。濾液をCH_2Cl_2で２度抽出した。抽出物を濃縮し、そして減圧下で乾燥し、目的の生成物を別に４２２ｍｇ得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３０１.１（ＡＰＣＩ）。

【０１４５】

中間体１０

６－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２カルボン酸イソプロピルエステル

中間体９（０.９１５ｇ、３.０５ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ内の無水アセトニトリル（１５ｍＬ）に室温で撹拌しつつ混合したが、溶解しなかった。ヨウ化ナトリウム（０.６８５ｇ、４.５７ｍｍｏｌ）、次いでＴＭＳＣｌ（０.５８０ｍＬ、４.５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液は暗赤褐色に変化した。混合物を室温で１０分間撹拌した。反応液を、赤褐色から黄色になるまで、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液を滴下してクエンチした。混合物をH_2Oで希釈し、白色沈殿物を得た。固体を濾過し、H_2Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥し、標題化合物（０.６６０ｇ、収率７６.２％）を非常に薄い緑色のフワフワした静電気を帯びた固体として得た。ＭＳ：Ｍ－１＝２８３.０（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１.３９（ｄ，Ｊ＝６.３４Ｈｚ，６Ｈ），３.９６（ｓ，３Ｈ），５.２８（ｍ，１Ｈ），７.３９（ｍ，２Ｈ），１０.２３（ｓ，１Ｈ）。

【０１４６】

中間体１１

６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）中で、中間体１０（０.８８０ｇ、３.１０ｍｍｏｌ）にシス－３－メチルシクロヘキサノール（０.４２４ｇ、３.７１ｍｍｏｌ）、Ｐｓ－ＰＰｈ$_3$（ポリスチレン－トリフェニルホスフィン）（４.２２ｇ）及びＤＥＡＤ（０.８０９ｇ、４.６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１８時間撹拌した。混合物を濾過し、そして樹脂ケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮し、標題化合物（０.６１８ｇ、収率５２.５％）を無色の油状物質として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３８１.２（ＡＰＣＩ）。

【０１４７】

中間体１２

６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸

ジオキサン（６ｍＬ）中の中間体１１（０.６１５ｇ、１.６２ｍｍｏｌ）及び１ＮのＬｉＯＨ（４ｍＬ）の混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで１ＮのＨＣｌでｐＨ～１の酸性にした。酸性混合物をH_2Oで希釈し、固体沈殿物を得た。固体を濾過し、H_2Oで洗浄し、そして終夜減圧オーブンで乾燥し、標題化合物（０.５３３ｇ、収率９７.４％）をフワフワした白色固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３３９.１（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０.９５（ｄ，Ｊ＝６.５９Ｈｚ，３Ｈ），１.１０（ｍ，１Ｈ），１.３９（ｍ，１Ｈ），１.６３（ｍ，２Ｈ），１.８０（ｍ，２Ｈ），２.０６（ｍ，３Ｈ），３.９５（ｓ，３Ｈ），４.９４（ｍ，１Ｈ），７.３２（ｄ，Ｊ＝７.８１Ｈｚ，１Ｈ），７.４５（ｄ，Ｊ＝１０.２５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１４８】

〔実施例１７〕

トランス－（±）－６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メチル－シクロヘキシルオキシ）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

中間体１２（０.５２８ｇ、１.５６ｍｍｏｌ）を無水ジクロロメタン（８ｍＬ）に加えたが、溶解はしなかった。ＤＭＦを約３滴加えた。シュウ酸クロリド（０.１５０ｍＬ、

０．１７２ｍｍｏｌ）を注射器で加えた。混合物は泡立ち、そして徐々に均一になった。反応液を室温で１０分間撹拌した。５－アミノテトラゾール（０．３３２ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５４３ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）、そして最後にアセトニトリル（８ｍＬ）を加えた。反応液を８０℃で３０分間撹拌した。反応容器を開放し、殆ど乾燥するまで沸騰させた。加熱浴を取り除き、そして混合物を室温まで放冷した。残留したタール状物質を最少量のアセトニトリル（～１ｍＬ）で回収した。混合物をH_2O（～１５ｍＬ）で希釈し、フワフワした白色固体が沈殿するまで、１ＮのＨＣｌで酸性にした。固体を濾過し、H_2Oで洗浄した。ケーキを集め、そして最少量のＭｅＯＨで３０分間スラリー化した。スラリーを濾過し、そして、ケーキを最少量のＭｅＯＨで洗浄した。固体を減圧オーブン内で終夜乾燥し、標題化合物（０．２８０ｇ、収率４４．３％）を白色固体として得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝４０６．２（ＡＰＣＩ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ：０．８０（ｄ，Ｊ＝６．５９Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｍ，４Ｈ），１．９３（ｍ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．８３（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０５Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１０．９８Ｈｚ，１Ｈ），１１．５０（ｓ，１Ｈ），１６．１６（ｓ，１Ｈ）。

【０１４９】

中間体１３

３－（３－メトキシ－４－フルオロ－フェニル）アクリル酸

３－メトキシ－４－フルオロベンズアルデヒド（２．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）、マロン酸（２．３４ｇ、２２ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．９ｍＬ）及びピリジン（３０ｍＬ）の溶液を、８０℃で１時間加熱し、その後、更に３時間還流下で加熱した。溶液を周囲温度まで冷却し、減圧下で溶媒の約半分を除いた。溶液に１ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）を注ぎ、生成した沈殿物を濾過で取り除いた。固体を酢酸エチルに溶解し、そしてＨＣｌ（１Ｎ）、水及びブラインで抽出した。溶液を$MgSO_4$で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。酢酸エチルから再結晶して標題化合物（１．４ｇ、収率４７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ：１２．３（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｍ，２Ｈ）６．５７（ｄ，Ｊ＝１５．９３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）。

【０１５０】

中間体１４

３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン　酸メチルエステル

中間体１３（１．４ｇ、７ｍｍｏｌ）、ピリジン（５３μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）、ジメチルホルムアミド（５００μＬ、６．６ｍｍｏｌ）、塩化チオニル（２．６５ｍＬ）及びクロロベンゼン（１５ｍＬ）のスラリーを２１時間還流下で加熱した。反応液を室温まで放冷し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタン（１５ｍＬ）に溶解し、そしてメタノール（１５ｍＬ）で処理した。生成した固体を濾別し、そしてメタノールで洗浄し、標題化合物（０．９２ｇ、収率４７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ：８．１２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１２（ｄ，Ｊ＝８．０６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）。

【０１５１】

中間体１５

３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の中間体１４（５．４０ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）溶液に、１ＮのＮａＯＨ（４０ｍＬ）及びH_2O（３００ｍＬ）を加えた。混合物を６５～７５℃に加熱して２時間撹拌し、次いで室温まで放冷した。反応混合物をＥｔＯＡｃで２度洗浄し、次いで酸性にし、オフホワイトの固体沈殿物を得た。沈殿物をＥｔＯＡｃで数回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、そして濃縮し、３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（３．１０ｇ、収率６０％）を得た。CH_2Cl_2中の３－クロロ－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン

酸（２．０２ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）溶液へ、室温でシュウ酸クロリド（１．３５ｍＬ、１５．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて２～３滴のＤＭＦを加えた。反応液を室温で２時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をCH_3CN（６０ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（１．０８ｍＬ、７．７５ｍｍｏｌ）を、続いて５－アミノテトラゾール（０．７２５ｇ、９．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を６０℃で１６時間撹拌し、次いで室温に冷却した。混合物をH_2O（～３０ｍＬ）で希釈し、固体沈殿物を得た。固体を濾過し、H_2O及びCH_3CNで洗浄し、標題化合物（２．３５ｇ、収率９２％）を得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３２８（ＡＰＣＩ）。

【０１５２】

中間体１６

３－（２－フルオロ－３－メトキシ－フェニル）アクリル酸

ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の２－フルオロ－アニソール（６．０ｇ、４７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン溶液を－７８℃に冷却し、ｓｅｃ－ブチルリチウム（１．３Ｍ／シクロヘキサン、３７．９ｍＬ、４９ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で２時間撹拌し、次いでジメチルホルムアミド（３．６ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）で処理した。更に１０分間撹拌を継続した後、酢酸（２０ｍＬ）、続いて水（１５０ｍＬ）を反応液に加えた。反応液を周囲温度まで温め、次いで酢酸エチルで希釈した。有機層を初めに１ＮのＨＣｌで、次いでブラインで抽出した。溶液を$MgSO_4$で乾燥し、そして減圧下で濃縮し、未精製の２－フルオロ－３－メトキシベンズアルデヒド（４．７ｇ，６４％）を得た。中間体１３に記載されたものと類似の方法で、２－フルオロ－３－メトキシベンズアルデヒド（４．７ｇ、３０ｍｍｏｌ）、マロン酸（４．７６ｇ、４５ｍｍｏｌ）、ピリジン（５０ｍＬ）及びピペリジン（１．５ｍＬ）から、標題の生成物（２．５ｇ、収率４２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ－（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ：７．６５（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）。

【０１５３】

中間体１７

３－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸メチルエステル

中間体１４に記載されたものと類似の方法で、中間体１６（２．５ｇ、１２ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．１０３ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）、ジメチルホルムアミド（０．８３ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）、塩化チオニル（４．１ｍＬ）及びクロロベンゼン（３０ｍＬ）から、標題化合物（０．７２ｇ、収率１８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ－（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ：７．９０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ）。

【０１５４】

中間体１８

３－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

中間体１５に記載されたものと類似の方法により、中間体１７を標題の生成物（１．８ｇ、収率５６％）に転換した。ＭＳ：Ｍ＋１＝３２８。

【０１５５】

中間体１９

３－クロロ－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド

３－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－アクリル酸（Ｂａｄｄａｒ　ｅｔａｌ．（１９７６）Ｊ．Ｉｎｄｉａｎ　Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．５３：１０５３－１０５８）（５．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．２１ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）、ジメチルホルムアミド（１．７４ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）、塩化チオニル（９．３ｍＬ）及びクロロベンゼン（１００ｍＬ）の混合物を還流下で２１時間加熱した。反応液を室温まで放冷し、溶媒

を減圧下で除去した。残留物をトルエンに再溶解し、減圧下で濃縮した。標題化合物をトルエン／ヘキサンから再結晶して、標題化合物（４．７ｇ、収率６６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ－（メチルエステル）（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ：７．９１（ｄ，Ｊ＝７．５７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）。

【０１５６】

中間体２０

３－クロロ－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

アセトニトリル（６０ｍＬ）中の、中間体１９（３．７ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）、アミノテトラゾール（１．２５ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．４ｍＬ、１７．４　ｍｍｏｌ）の溶液を、１８時間還流下で加熱した。反応液を冷却し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物に水を加え、生成した固体を濾過して回収した。乾燥した固体をジクロロメタン／メタノールから再結晶し、標題化合物（１．３８ｇ、収率３１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ－（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ：７．９８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ＋１＝３２７。

【０１５７】

実施例１８～４０の合成：

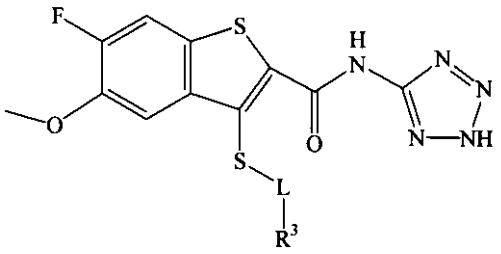
ＤＭＦ溶液の最終モル濃度を目的のチオール（１当量）に対して０．６６Ｍに、ＤＢＵも０．６６Ｍになるように、目的のチオール（R^{1}－Ｌ－ＳＨ）溶液を製造した。適切な薬瓶（２ドラム）に、中間体１５、１７又は２０（１．５ｍｌ、０．１１ｍｍｏｌ）及び目的のチオール溶液（０．５ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。薬瓶の蓋をし、８０℃に加熱し、１０時間振盪した。反応液を冷却し、個別にＢｏｈｄａｎ　Ｍｉｎｉ　Ｂｌｏｃｋ（登録商標）容器に移した。薬瓶をＤＭＦ（０．５ｍＬ）で洗浄し、洗浄液をＭｉｎｉ　Ｂｌｏｃｋの適切な容器に移した。ＡｒｇｏＰｏｒｅ（登録商標）－イソシアネート捕捉樹脂（０．２０ｇ）（Ａｒｇｏｎａｕｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）を各々の容器に加えて２時間混合した。得られた溶液を濾過し、樹脂を取り除いた。次いで、樹脂をＤＭＦ（０．５ｍＬ）で洗浄した。反応液をその後酢酸（０．２Ｍ／メタノール、０．５ｍｌ）で処理し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物をメタノール（２ｍＬ）中に溶解し、そして、Ｂｏｈｄａｎ　Ｍｉｎｉ　Ｂｌｏｃｋ上の新しい容器に移した。ＡｒｇｏｎａｕｔｏＭＰ－ＴｓＯＨ捕捉樹脂（０．２０ｇ）（Ａｒｇｏｎａｕｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）を各々の容器に加えて１８時間混合した。樹脂を濾別し、樹脂をメタノール（０．４ｍＬ）及びＤＭＦ（１．５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、そして標題化合物を逆相クロマトグラフィーで精製した。

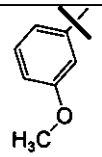
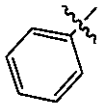
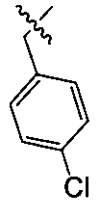
【０１５８】

実施例２５及び３４～３６の合成のために、ＡｒｇｏｎａｕｔｏＭＰ－ＴｓＯＨ捕捉樹脂を濾別し、そしてメタノール（０．４ｍｌ）及びＤＭＦ（１．５ｍｌ）で上記のように洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をＴＨＦ（１．０ｍＬ）に再溶解した。次いで、溶液を水酸化ナトリウム（１ｍＬ、１．０Ｎ）で処理し、１８時間振盪した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（０．５ｍＬ）に再溶解し、そしてＨＣｌ（１ｍｌ、１．０Ｎ）で処理した。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を減圧下で濃縮した。標題化合物を逆相クロマトグラフィーで精製した。

【０１５９】

【表５】



実施例	-L-R^3	MS (M+1)	NMR[a] 又は % HPLC 純度*	IC_{50} (μM)
18		432	HPLC 85%	0.47
19		402.1	δ 3.71 (s, 3 H) 7.22 (m, 6 H) 8.12 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H) 12.60 (s, 1 H) 16.21 (s, 1 H)	0.0325
20		450.0	δ 3.90 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.54 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.54 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.30 Hz, 1H), 8.06 (m, *J*=10.74 Hz, 1H), 11.99 (s, 1H), 16.12 (s, 1H)	0.0455

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO).

* HPLC 条件：カラム Devosil ODS-A C 18 , UV 検出： 254 nM

溶媒 A　アセトニトリル／３% イソプロピルアルコール

溶媒 B　H_2O ／３% イソプロピルアルコール

勾配溶媒 10 %A／90%B～100% A／０% B （10 分間）

【０１６０】

〔実施例１８〕

６－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メトキシ－フェニルスルファニル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

〔実施例１９〕

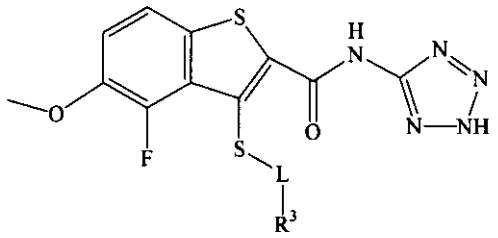
６－フルオロ－５－メトキシ－３－フェニルスルファニル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

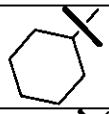
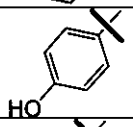
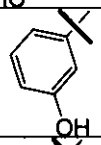
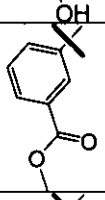
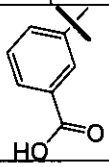
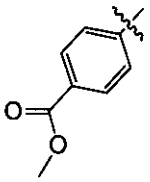
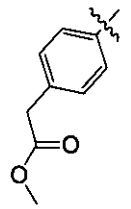
〔実施例２０〕

３－（４－クロロ－フェニルスルファニル）－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

【０１６１】

【表６】



実施例	-L-R^3	MS (M-1)	NMR[a] 又は %HPLC 純度*	IC_{50} (μM)
21		406	98	0.58
22		417	98	2.76
23		417	98	3.64
24		459	95	4.20
25		445	98	2.39
26		458	93	20.00
27		472	95	14.20

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO).

* HPLC 条件：カラム Devosil ODS-A C 18 , UV 検出： 254 nM

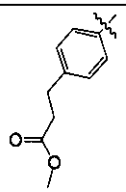
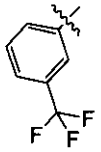
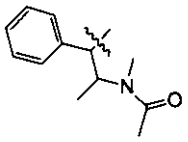
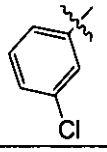
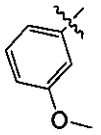
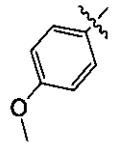
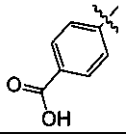
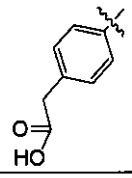
溶媒 A　アセトニトリル／３％イソプロピルアルコール

溶媒 B　H_2O ／３％イソプロピルアルコール

勾配溶媒 10％A／90％B～100％ A／０％ B （10 分間）

【０１６２】

【表７】

実施例	-L-R3	MS (M-1)	NMRa 又は %HPLC 純度*	IC50 (μM)
28		486	90	14.9
29		486	90	10.95
30		468	94	20.0
31		434	95	5.87
32		430	85	5.94
33		430	70	19.35
34		444	95	5.95
35		459	70	19.35

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO).

* HPLC 条件：カラム Devosil ODS-A C 18 , UV 検出： 254 nM

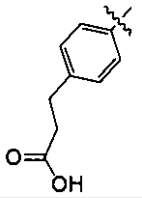
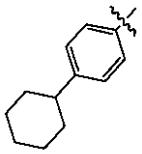
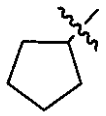
溶媒 A　アセトニトリル／３％イソプロピルアルコール

溶媒 B　H_2O ／３％イソプロピルアルコール

勾配溶媒 10％A／90%B～100% A／０% B （10 分間）

【０１６３】

【表８】

実施例	-L-R3	MS (M-1)	NMRa 又は %HPLC 純度*	IC50 (μM)
36		472	95	7.18
37		466.1	δ 1.36 (m, 5H), 1.75 (m, 5H), 2.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.90 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.63 (m, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 16.23 (s, 1 H).	0.505
38		392	95	0.19

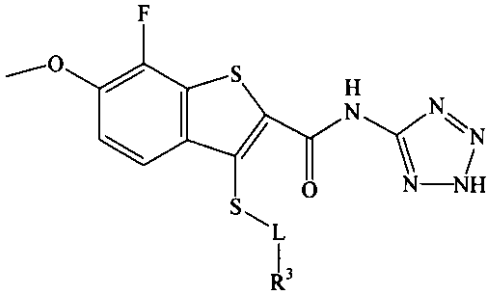
[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO).

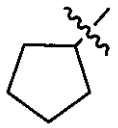
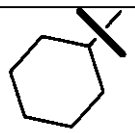
* HPLC 条件：カラム Devosil ODS-A C 18 , UV 検出： 254 nM
溶媒 A　アセトニトリル／３% イソプロピルアルコール
溶媒 B　H_2O ／３% イソプロピルアルコール
勾配溶媒 10 %A／90%B～100% A／０% B （10 分間）

【０１６４】
〔実施例２１〕
３－シクロヘキシルスルファニル－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例２２〕
４－フルオロ－３－（４－ヒドロキシ－フェニルスルファニル）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例２３〕
４－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－フェニルスルファニル）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例２４〕
３－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－安息香酸メチルエステル
〔実施例２５〕
３－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－安息香酸
【０１６５】
〔実施例２６〕
４－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－安息香酸メチルエステル
〔実施例２７〕
[４－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－フェニル]－酢酸メチルエステル
〔実施例２８〕

３－｛４－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－フェニル｝－プロピオン酸メチルエステル
〔実施例２９〕
４－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例３０〕
３－［２－（アセチル－メチル－アミノ）－１－フェニル－プロピルスルファニル］－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
【０１６６】
〔実施例３１〕
３－（３－クロロ－フェニルスルファニル）－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例３２〕
４－フルオロ－５－メトキシ－３－（３－メトキシ－フェニルスルファニル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例３３〕
４－フルオロ－５－メトキシ－３－（４－メトキシ－フェニルスルファニル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例３４〕
４－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－安息香酸
〔実施例３５〕
｛４－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－フェニル｝－酢酸
【０１６７】
〔実施例３６〕
３－｛４－［４－フルオロ－５－メトキシ－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルカルバモイル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルスルファニル］－フェニル｝－プロピオン酸
〔実施例３７〕
３－（４－シクロヘキシル－フェニルスルファニル）－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
〔実施例３８〕
３－シクロペンチルスルファニル－４－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
【０１６８】

【表９】

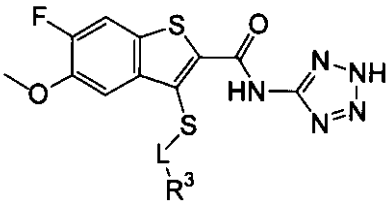


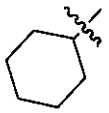
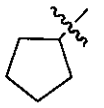
実施例	L-R^3	MS (M-1)	NMR[a]	IC_{50} (μM)
39		392	δ ppm 1.5 (m, 4 H) 1.6 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 3.6 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 7.8 (d, *J*=11.5 Hz, 1 H) 8.0 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 12.2 (s, 1 H) 16.2 (s, 1 H)	0.016
40		406	δ ppm 1.2 (m, 3 H) 1.3 (m, 2 H) 1.5 (m, 1 H) 1.6 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 3.1 (t, *J*=10.2 Hz, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 7.8 (d, *J*=11.5 Hz, 1 H) 7.9 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 12.2 (s, 1 H) 16.3 (s, 1 H)	0.027

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO).

【０１６９】
〔実施例３９〕
３－シクロペンチルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
実施例４１に記載されたものと同様の方法で、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、中間体２０（０．２５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、シクロペンチルメルカプタン（０．２１４ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（０．４ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）から、標題化合物（０．０８ｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ：Ｍ－１＝３９２。
〔実施例４０〕
３－シクロヘキシルスルファニル－７－フルオロ－６－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド
実施例４１に記載されたものと同様の方法で、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、中間体２０（０．２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルメルカプタン（０．１９４ｍＬ、１．５９ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（０．３１ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）から、標題化合物（０．１４ｇ、収率６４％）を得た。ＭＳ：Ｍ－１＝４０６。
【０１７０】

【表１０】



実施例	L-R^3	MS (M-1)	NMR[a]	IC_{50} (μM)
41		406 (M-1)	δ ppm 1.1 (m, 2 H) 1.2 (m, 1 H) 1.3 (m, 2 H) 1.4 (m, 1 H) 1.6 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 3.1 (m, 1 H) 4.0 (s, 3 H) 7.6 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.1 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H) 12.3 (s, 1 H) 16.3 (s, 1 H).	0.012
42		392	δ ppm 1.5 (m, 4 H) 1.7 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 3.6 (m, 1 H) 4.0 (s, 3) 7.6 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.1 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H) 12.3 (s, 1 H) 16.3 (s, 1 H).	0.011

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

【０１７１】

〔実施例４１〕

３－シクロヘキシルスルファニル－６－フルオロ－５－メチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体１５（０．２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルメルカプタン（０．１９４ｍＬ、１．５９ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（０．６３ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で１８時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をＤＭＦ／エタノールに溶解し、酸性になるまで１ＮのＨＣｌで処理した。標題化合物（０．１４８ｇ、収率６８％）を濾過で回収した。ＭＳ：M^{-1}＝４０７。

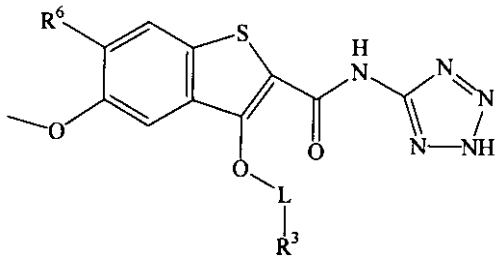
〔実施例４２〕

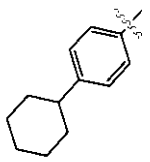
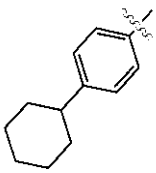
３－シクロペンチルスルファニル－６－フルオロ－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

実施例４１に記載されたものと同様の方法で、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体１５（０．２５ｇ，０．６７ｍｍｏｌ）、シクロペンチルメルカプタン（０．２１４ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（０．４ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）から、標題化合物（０．２３ｇ、収率８７％）を得た。ＭＳ：M^{-1}＝３９２。

【０１７２】

【表１１】



実施例	-L-R^3	R^6	MS (M+1)	NMR[a]	IC_{50} (μM)
43		Br-	528.0	δ 1.29 (m, 5H), 1.68 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 16.07 (s, 1H).	0.380
44		Cl-	484.1	δ 1.30 (m, 5H), 1.70 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 16.03 (s, 1 H).	0.110

[a] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO)

【０１７３】

中間体２１

３－クロロ－５－メトキシ－６－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボニルクロリド

ヘプタン（５０ｍＬ）中の３－（３－メトキシ－４－ニトロ－フェニル）－アクリル酸（１０．０ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）、（Ｃｈａｋｒａｖａｒｔｉ ｅｔ ａｌ．（１９３８）Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１７１－１７２）及びＤＭＡＰ（４－（ジメチルアミノ）ピリジン）（５．５ｇ）の溶液に、５０℃で塩化チオニル（２０ｍＬ）を、添加漏斗を通して滴下した。反応液を１００℃で１８時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）を加えた。反応液を１００℃で１８時間撹拌し、次いで濾紙を通して高温で濾過した。液体を濃縮し、高温のトルエン中にスラリー化させ、そして再び濾過した。液体を濃縮して、標題化合物（１１．３ｇ、収率８３％）を得た。K_2CO_3／ＭｅＯＨ中でクエンチしたサンプルのＭＳ：Ｍ＋１＝３０１．１（ＡＰＣＩ）。

【０１７４】

中間体２２

３－クロロ－５－メトキシ－６－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

中間体２１（１１．２ｇ、３６．７ｍｍｏｌ）を、イソプロパノール（９１ｍＬ）中のＤＭＡＰ（０．２００ｇ）及びトリエチルアミン（１０ｍＬ）と一緒に１６時間還流下で撹拌した。反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィ［５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンから５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンへの勾配溶出］で精製し、標題化合物（６．３ｇ、収率５２％）を得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３２９．１（ＡＰＣＩ）。

【０１７５】

中間体２３

３－クロロ－５－メトキシ－６－ニトロ－１－オキソ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）（３６ｍＬ）及びCH_2Cl_2（３６ｍＬ）中の中間体２２（１２.０ｇ、３６.７ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でH_2O_2（３０％水溶液、６.１８ｍＬ、５４.６ｍｍｏｌ）を、注射器を通して滴下した。反応液を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温で９０分間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、そして０℃で１０％の重亜硫酸ナトリウム水溶液を徐々に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、セライトで濾過し、そして濃縮して、標題化合物を定量的に得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝３４６.０（ＡＰＣＩ）。

【０１７６】

中間体２４

３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－６－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－シクロヘキシル－フェノール（４.４２ｇ，２５.１ｍｍｏｌ）溶液に、ＮａＨ（０.６６３ｇ、２７.６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３～５分間室温で撹拌し、次いで無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の中間体２３（８.２６ｇ、２３.９ｍｍｏｌ）の溶液に撹拌下で滴下した。反応液を室温で１５分間撹拌し、次いでクロロトリメチルシラン（８.４６ｍＬ、７１.７ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（７.８７ｇ、５２.５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１５分間室温で撹拌し、次いでチオ硫酸ナトリム飽和水溶液でクエンチした。クエンチした混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、セライトで濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー［２.５％エーテル／ヘキサン］で精製し、標題化合物（８.３８ｇ、収率７２％）を得た。ＭＳ：Ｍ＋１　＝４７０.１（ＡＰＣＩ）

【０１７７】

中間体２５

６－アミノ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

中間体２３（８.３７ｇ、１７.８ｍｍｏｌ）を、Ｐａｒｒ反応容器のＥｔＯＨ中に、H_2雰囲気下でＲａｉｎｅｙニッケルを用いて還元した。次いで、混合物を濾過し、濃縮し、そしてシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー［１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン］で精製し、標題化合物を（５.７３ｇ、収率７３％）を得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝４４０.２（ＡＰＣＩ）。

【０１７８】

中間体２６

６－ブロモ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸イソプロピルエステル

無水CH_2Cl_2（～１.５ｍＬ）中の中間体２５（０.２１０ｇ、０.４７８ｍｍｏｌ）の－１０℃の溶液に、初めに、BF_3－Et_2O（０.１７６ｍＬ、１.４３ｍｍｏｌ）を、次いで、CH_2Cl_2（～０.５ｍＬ）中のｔ－ブチルニトリル（０.０６８ｍＬ、０.５７４　ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応液を－１０℃で１０分間撹拌し、次いで褐色のタール状物質が析出するまでヘキサンで希釈した。液体を別容器に移し、残留物を最少量の無水CH_3CNに溶解し、そして、０℃でCH_3CN（２ｍＬ）中のテトラブチルアンモニウムブロミド（Bu_4NBr）（０.１１０ｇ、０.３４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に移した。反応液を０℃で２０分間撹拌し、次いで銅（０.０１５ｍｇ）を加えた。反応液を室温で２０分間撹拌し、次いで混合物をH_2Oで希釈し、数回ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、セライトで濾過し、そして濃縮した。生成物をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー［１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン］で精製し、標題化合物（０.１１４ｇ、収率４８％）を得た。ＭＳ：Ｍ＋１＝５０３.１。

【０１７９】

中間体２７

６－ブロモ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸

中間体２６を、中間体７の合成の場合と同様に鹸化し、標題の生成物を得た。

【０１８０】

〔実施例４３〕

６－ブロモ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

中間体２７を、実施例７の合成において記載したものと同様の方法で５－アミノテトラゾールと結合させ、標題の生成物を得た。

【０１８１】

〔実施例４４〕

６－クロロ－３－（４－シクロヘキシル－フェノキシ）－５－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－アミド

テトラブチルアンモニウムブロミドに代えてテトラブチルアンモニウムクロリドを使用することにより、標題化合物を実施例４３と類似の方法で合成した。

【０１８２】

〔生物学的実施例１〕

ＰＩ３Ｋγタンパク質発現及び精製プロトコル

ＥＳＦ９２１培地中で増殖させたＳｐｏｄｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞に、グルタミン酸標識ｐ１０１発現バキュロウイルス及びＨＡ標識ｐ１１０γ発現バキュロウイルスを、ｐ１１０γバキュロウイルスに対するｐ１０１バキュロウイルスの比率が３：１となるように重感染させた。Ｓｆ９細胞を１０Ｌ容積のバイオリアクターで1×10^{7}全細胞／ｍＬに増殖させ、感染後４８～７２時間に細胞を回収した。次に感染細胞サンプルのｐ１０１／ｐ１１０γＰＩ３キナーゼ発現を、免疫沈降及びウェスタンブロット法で解析した（下記を参照）。

【０１８３】

ＰＩ３Ｋγを精製するために、細胞ペースト１グラム当たり４倍量の室温の低張溶解バッファー（１ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＤＴＴ、５ｍＭ ＥＧＴＡ、１ｍＭ Ｐｅｆａｂｌｏｃ、０.５μＭ アプロチニン、５μＭ ロイペプチン、２μＭ ペプスタチン、５μＭ Ｅ６４、ｐＨ８）を、凍結した細胞ペレット上に攪拌しながら加え、次に４００ｐｓｉの窒素「爆弾」（５９９ＨＣ Ｔ３１６，Ｐａｒｒ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｃｏ，Ｍｏｌｉｎｅ，ＩＬ）中で細胞を溶解させた。ＮａＣｌを１５０ｍＭ、コール酸ナトリウムを１％加えて、更に４５分間混合した。溶解物を１４,０００ｒｐｍで２５分間遠心分離し、清澄にした。次に溶解物を、５０ｇの細胞ペースト当たり２０ｍＬの樹脂を用いて、抗グルタミン酸抗体結合プロテインＧセファロース粒子（Ｃｏｖａｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＣＡ）に負荷した。カラムを１５倍量の洗浄バッファー（１ｍＭ ＤＴＴ、０.２ｍＭ ＥＧＴＡ、１ｍＭ Ｐｅｆａｂｌｏｃ、０.５μＭ アプロチニン、５μＭ ロイペプチン、２μＭ ペプスタチン、５μＭ Ｅ６４、１５０ｍＭ ＮａＣｌ，１％ コール酸ナトリウム、ｐＨ８）で洗浄した。ＰＩ３Ｋγは、カラム容量の６倍量の、標識グルタミン酸の結合と競合するペプチドを１００μｇ／ｍＬ含む洗浄バッファーで溶出させた。タンパク質（OD_{280}の読みから測定）を含むカラム溶出画分を集め、０.２ｍＭ ＥＧＴＡ、１ｍＭ ＤＴＴ、１ｍＭ Ｐｅｆａｂｌｏｃ、５μＭ ロイペプチン、０.５％ コール酸ナトリウム、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、５０％ グリセリン、ｐＨ８に対して透析した。この画分は更に使用するまで－８０℃で保存した。

【０１８４】

〔生物学的実施例２〕

Ｇタンパク質サブユニットの発現

Ｓｐｏｄｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞に、グルタミン酸標識Ｇタンパク質β_1発現バキュロウイルス及びＧタンパク質β_2発現バキュロウイルスを、グルタミン酸標識Ｇタンパク質β_1発現バキュロウイルスとＧタンパク質β_2発現バキュロウイルスの比率を１：１にして、重感染させた。Ｓｆ９細胞を１０Ｌ容のバイオリアクターで増殖させ、感

染後４８～７２時間に細胞を回収した。感染細胞サンプルのGタンパク質β_1／β_2発現を、下記の如くウェスタンブロット法で解析した。細胞溶解物をホモゲナイズし、生物学的実施例１のようにグルタミン酸標識ビーズのカラムに負荷し、グルタミン酸ペプチドを用いて競合解離させ、生物学的実施例１に記したように処理した。

【０１８５】

〔生物学的実施例３〕

ウェスタンブロット法による解析

タンパク質サンプルを８％Ｔｒｉｓ－グリシン・ゲル上で泳動させ、４５μｍのニトロセルロース膜に移動させた。次にブロットを、室温で１時間、ＴＢＳＴ（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ、２００ｍＭ ＮａＣｌ、０.１％ Ｔｗｅｅｎ ２０、ｐＨ７.４）中の５％牛血清アルブミン（ＢＳＡ）及び５％オボアルブミンでブロックした後、０.５％のＢＳＡを含むＴＢＳＴで１０００倍に希釈した１次抗体と、４℃で一晩インキュベートした。ｐ１１０γ、ｐ１１０α、ｐ１１０β、ｐ８５α、Gタンパク質β_1及びGタンパク質γ_2サブユニットに対する１次抗体は、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ.，Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡから購入した。ｐ１０１サブユニットの抗体は、ｐ１０１ペプチド抗原を基にして、Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｉｎｃ.，Ｈｕｎｔｓｖｉｌｌｅ，ＡＬで作成した。

【０１８６】

ブロットを１次抗体とインキュベートし、ＴＢＳＴ中で洗浄した後、０.５％ＢＳＡを含むＴＢＳで１０,０００倍に希釈したヤギ抗ウサギＨＲＰ標識抗体（Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ.，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ，ｐｒｏｄｕｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ １７０－６５１５）と、室温で２時間インキュベートした。抗体は、ＥＣＬ（商標）検出試薬（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｏｒｐ.，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）を用いて検出し、Ｋｏｄａｋ ＩＳＯ４００Ｆスキャナーで定量した。

【０１８７】

〔生物学的実施例４〕

免疫沈降

生物学的実施例１又は２で得た細胞ペースト１００μＬを解凍し、氷上で４００μＬの低張溶解バッファー（２５ｍＭ Ｔｒｉｓ、１ｍＭ ＤＴＴ、１ｍＭ ＥＤＴＡ、１ｍＭ Ｐｅｆａｂｌｏｃ、５μＭ ロイペプチン、５μＭ Ｅ－６４（Ｒｏｃｈｅ）、１％ＮｏｎｉｄｅｔＰ４０、ｐＨ７.５～８）で溶解した。溶解物をグルタミン酸標識ビーズ（Ｃｏｖａｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｅｎｇｌａｎｄ，ｐｒｏｄｕｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ ＡＦＣ－１１５Ｐ）と室温で２時間インキュベートした。ビーズを洗浄バッファー（２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、ｐＨ７.８～８、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０.５％ ＮＰ４０）中で３回洗浄し、タンパク質を２倍量のサンプルバッファー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ，ｐｒｏｄｕｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ ＬＣ１６７６）中で加熱してビーズから溶離させた。

【０１８８】

〔生物学的実施例５〕

ＰＩ３Ｋγキナーゼの生体外アッセイ

表１の化合物の阻害特性は、生体外ＰＩ３Ｋアッセイ法でアッセイした。９６ウェルのポリプロピレンプレートの各ウェルに、ＤＭＳＯ中の最終濃度の５０倍濃度の化合物で、２μＬずつの斑点をつけた。精製した遺伝子組み換えｐ１０１／ｐ１１０γタンパク質（０.０３μｇ；～２.７ｎＭ）及びGタンパク質β_1／γ_2サブユニット（０.０９μｇ；～５７.７ｎＭ）を各反応のためにアッセイバッファー（３０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＥＧＴＡ及び１ｍＭ ＤＴＴ）中で混合した。この混合物に、反応物中の最終ＡＴＰ濃度が２０μＭになるように、ＡＴＰ及び［γ－^{32}Ｐ－ＡＴＰ］（０.０９μＣｉ）を添加した。ホスファチジルイノシトール－４，５－二リン酸（PIP_2）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）及びコール酸ナトリウムを、アッセイバッフ

ァー中で１０分間超音波処理し、塩化マグネシウムを加え、反応物中の最終濃度をPIP_2が２５μＭ，ＰＥが３００μＭ，コール酸ナトリウムが０.０２％及び塩化マグネシウムが１０ｍＭになるようにし、氷浴上で２０分間インキュベートして脂質ミセルを形成させた。反応は、脂質と等量の酵素混合物を総量で５０μＬ添加して開始し、室温で２０分間反応させ、１００μＬの７５ｍＭリン酸を用いて停止させた。脂質生成物をグラスファイバーのフィルターに移し、７５ｍＭのリン酸で数回洗浄した。放射活性のある脂質生成物（ＰＩＰ３）の量は、Ｗａｌｌａｃｅ Ｏｐｔｉｐｈａｓｅ ｍｉｘを各ウェルに添加し、Ｗａｌｌａｃｅ １４５０ Ｔｒｉｌｕｘ ｐｌａｔｅ ｒｅａｄｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｉｎｃ.，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ０２１１８）でカウントして測定した。試験した各化合物のIC_{50}は、上記の表にμＭで示した。

【０１８９】

本明細書に記載された実施例及び実施態様は単に例示を目的としたものであり、当業者がそれらから連想するさまざまな改良又は軽微な変更は、本出願の精神及び範囲並びに添付の請求項の範囲に包含される。本明細書に引用された全ての出版物、特許及び特許出願は、参照することにより、その全ての目的の全文が本明細書の一部に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/12 C07D409/14 A61K31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 187 487 A (WARNER LAMBERT CO) 16 July 1986 (1986-07-16) Claims 1-13; Formulas (I) and (II); p. 1, l. 4-15; examples 7, 9; procedure 6; p. 51, l. 33-34; p. 55, l. 21-24	1-15
X	EP 0 299 457 A (WARNER LAMBERT CO) 18 January 1989 (1989-01-18) Claims 1-7; Formula (II); p. 1, l. 4-10; compounds 5-6; examples 1, C17, C21C, C21D, C23	1-15
X	EP 0 253 650 A (LILLY CO ELI) 20 January 1988 (1988-01-20) Claims 1-8; Formula (I); examples 4 and 6	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 November 2004	23/11/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kirsch, C

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002730

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 277 754 A (IMP CANCER RES TECHNOLOGY LTD ; YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP); LUDWIG) 22 January 2003 (2003-01-22) the whole document	1-15
A	WO 01/53266 A (JACKSON SHAUN ; KENCHE VIJAYA (AU); THOMPSON PHIL (AU); YAIP CINDY (AU) 26 July 2001 (2001-07-26) the whole document	1-15

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002730

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.: 10-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 10-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002730

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0187487 A	16-07-1986	US 4703053 A	27-10-1987
		AT 56009 T	15-09-1990
		AU 579291 B2	17-11-1988
		AU 5050585 A	19-06-1986
		CA 1261848 A1	26-09-1989
		CN 85109587 A ,B	17-12-1986
		DE 3579434 D1	04-10-1990
		DK 568685 A	11-06-1986
		EP 0187487 A1	16-07-1986
		ES 8708225 A1	16-12-1987
		ES 8802453 A1	01-10-1988
		ES 8801284 A1	01-03-1988
		FI 854854 A ,B,	11-06-1986
		GR 852949 A1	10-04-1986
		HK 77393 A	06-08-1993
		IE 58555 B1	06-10-1993
		JP 7149763 A	13-06-1995
		JP 8019125 B	28-02-1996
		JP 1972033 C	27-09-1995
		JP 6099427 B	07-12-1994
		JP 61171479 A	02-08-1986
		KR 8900009 B1	02-03-1989
		NO 854942 A ,B,	11-06-1986
		NZ 214479 A	29-08-1989
		PT 81636 A ,B	01-01-1986
		SG 59593 G	09-07-1993
		ZA 8508748 A	24-06-1987
		MX 9203075 A1	01-07-1992
		PH 22736 A	28-11-1988
EP 0299457 A	18-01-1989	AT 111908 T	15-10-1994
		AU 605070 B2	03-01-1991
		AU 1857788 A	19-01-1989
		AU 622574 B2	09-04-1992
		AU 6136290 A	29-11-1990
		CA 1330562 C	05-07-1994
		CN 1031084 A	15-02-1989
		DE 3851584 D1	27-10-1994
		DE 3851584 T2	26-01-1995
		DK 388488 A	15-01-1989
		DK 200201132 A	24-07-2002
		EP 0299457 A2	18-01-1989
		ES 2063747 T3	16-01-1995
		FI 883300 A ,B,	15-01-1989
		IE 64995 B1	20-09-1995
		JP 1110682 A	27-04-1989
		JP 2672980 B2	05-11-1997
		KR 9711580 B1	12-07-1997
		NO 883100 A ,B,	16-01-1989
		NZ 225378 A	26-03-1992
		PH 25958 A	13-01-1992
		PH 27279 A	04-05-1993
		PT 87975 A ,B	30-06-1989
		US 4910317 A	20-03-1990
		US 4931459 A	05-06-1990
		ZA 8804463 A	28-02-1990
EP 0253650 A	20-01-1988	EP 0253650 A2	20-01-1988

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002730

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0253650	A		JP	63033328 A	13-02-1988
EP 1277754	A	22-01-2003	AU	5260901 A	12-11-2001
			CA	2407573 A1	08-11-2001
			EP	1277754 A1	22-01-2003
			CN	1426413 T	25-06-2003
			WO	0183481 A1	08-11-2001
WO 0153266	A	26-07-2001	AU	3042601 A	31-07-2001
			CA	2398163 A1	26-07-2001
			CN	1418195 T	14-05-2003
			EP	1257537 A1	20-11-2002
			WO	0153266 A1	26-07-2001
			JP	2003530318 T	14-10-2003
			NZ	520300 A	28-05-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		ＦＩ		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 29/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ 19/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 19/02		
Ａ６１Ｐ 17/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 17/06		
Ａ６１Ｐ 37/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 29/00		
Ａ６１Ｐ 9/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 37/02		
Ａ６１Ｐ 9/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 9/00		
Ａ６１Ｐ 9/12	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ 7/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 9/12		
Ａ６１Ｐ 35/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 7/02		
Ａ６１Ｐ 35/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 9/10		
Ａ６１Ｐ 11/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 11/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/02		
		Ａ６１Ｐ 11/00		
		Ａ６１Ｐ 11/06		

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

(72)発明者 マイクル・ケヴィン・コノリー
アメリカ合衆国ミシガン州４８１０５．アンアーバー．プリマスロード２８００．ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント
(72)発明者 ロッコ・ディーン・コリオッティ
アメリカ合衆国ミシガン州４８１０５．アンアーバー．プリマスロード２８００．ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント
(72)発明者 クラレンス・レイ・ハート
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４５８３．サンラーモン．バーンブレイレーン２９０１
(72)発明者 グレゴリー・アダム・ライハート
アメリカ合衆国ミシガン州４８１０５．アンアーバー．プリマスロード２８００．ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント
(72)発明者 メリーン・ヴィスニック
アメリカ合衆国ミシガン州４８１０５．アンアーバー．プリマスロード２８００．ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC94 DD47 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC62 GA02 GA04 GA07 MA01 MA04 NA14
ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15
ZB26 ZB27