

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年12月14日(2006.12.14)

【公表番号】特表2006-510636(P2006-510636A)

【公表日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2006-013

【出願番号】特願2004-557712(P2004-557712)

【国際特許分類】

C 0 7 D 333/40 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4535 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/382 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 333/40

C 0 7 D 409/12 C S P

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/382

A 6 1 K 31/4436

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/66 G

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月27日(2006.10.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

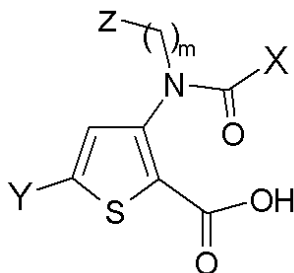
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



[式中、

Zは、オキソ、ハロゲン、 SO_2Rf 、 $CONRgRh$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-12} アラルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{1-6} アルキルオキシ、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} 複素環、ヒドロキシル、 $NRgRh$ 、 $C(O)ORf$ もしくはシアノから独立して選ばれる、一つまたはそれ以上の置換基により置換されているシクロヘキシルであり；それぞれの場合におけるRf、RgおよびRhは、独立して、Hもしくは C_{1-6} アルキルであり；

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

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

mは0である]

の化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

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

【請求項 3】

Yがフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

当該薬学的に許容される塩がナトリウム塩である、請求項1～3のいずれか1項に定義された化合物。

【請求項 5】

宿主におけるフラビウイルス科のウイルス感染を処置するかもしくは予防するための医薬品の製造のための、請求項1～4のいずれか1項に定義された化合物の使用。

【請求項 6】

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤を投与することをさらに含む、請求項5に記載の使用。

【請求項 7】

インターフェロン、リバビリン、マリアアザミ、インターロイキン-12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N-アセチルシステインもしくはシクロスポリンから選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤を投与することをさらに含む、請求項6に記載の使用。

【請求項 8】

当該フラビウイルス科のウイルス感染が HCV である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 9】

宿主におけるフラビウイルス科のウイルスポリメラーゼの活性を阻害するかもしくは減少するための医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に定義された化合物の使用。

【請求項 10】

当該ポリメラーゼが RNA - 依存性の RNA - ポリメラーゼである、請求項 9 に定義された使用。

【請求項 11】

当該ポリメラーゼが HCV ポリメラーゼである、請求項 9 に定義された使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に定義された少なくとも一つの化合物および少なくとも一つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 13】

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療用ワクチン、肝臓保護剤もしくはアンチセンス剤から選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤を投与することをさらに含む、請求項 12 に定義された医薬組成物。

【請求項 14】

インターフェロン、リバビリン、マリアアザミ、インターロイキン - 12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N - アセチルシステインもしくはシクロスポリンから選ばれる少なくとも一つのさらなる薬剤を投与することをさらに含む、請求項 13 に定義された医薬組成物。

【請求項 15】

Z が、オキソ - シクロヘキシル、ヒドロキシ - シクロヘキシル、ヒドロキシイミノ - シクロヘキシル、メトキシイミノ - シクロヘキシル、メトキシ - シクロヘキシル、カルボキシ - シクロヘキシル、またはヒドロキシ - メチル - シクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

Y が、フェニル、F により置換されているフェニル、Cl により置換されているフェニル、メトキシにより置換されているフェニル、シアノにより置換されているフェニル、F により二置換されているフェニル、またはアセチルにより一置換もしくは二置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

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

【請求項 18】

Y が、フェニル、F により置換されているフェニル、Cl により置換されているフェニル、メトキシにより置換されているフェニル、シアノにより置換されているフェニル、F により二置換されているフェニル、またはアセチルにより一置換もしくは二置換されているフェニルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 19】

X が、メチル - シクロヘキシル、またはフルオロ - メチル - シクロヘキシルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 20】

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

【請求項 21】

Z が、ヒドロキシ - シクロヘキシル、ヒドロキシイミノ - シクロヘキシル、メトキシイミ

ノ - シクロヘキシル、メトキシ - シクロヘキシル、カルボキシ - シクロヘキシル、またはヒドロキシ - メチル - シクロヘキシルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

Y が、フェニル、4 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - シアノ - フェニル、3,4 - ジフルオロ - フェニル、または 4 - アセチル - フェニルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 23】

X が、4 - メチル - シクロヘキシル、または 1 - フルオロ - 4 - メチル - シクロヘキシルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 24】

該化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

それらの薬学的に許容される塩

から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

該化合物が、3 - [(4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - (4 - オキソ - シクロヘキシル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

該化合物が、3 - [(4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸またはその薬学的に許

容される塩である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

該化合物が、3 - [(trans - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - (trans - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

該化合物が、3 - [(cis - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - (trans - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

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

【請求項 3 0】

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

【請求項 3 1】

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

【請求項 3 2】

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

【請求項 3 3】

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

【請求項 3 4】

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

【請求項 3 5】

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

【請求項 3 6】

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

【請求項 3 7】

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

【請求項 3 8】

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

【請求項 3 9】

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

【請求項 4 0】

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

【請求項 4 1】

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

【請求項 4 2】

該化合物が、アミノに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつアミノに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該アミノに対して t r a n s 位である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

該化合物が、アミノに結合している、3 位置換シクロヘキシル基または 4 位置換シクロヘキシル基を有する、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

該化合物が、アミノに結合している 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル基を有する、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

該化合物が、アミノに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつアミノに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該アミノに対して c i s 位である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

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

【請求項 4 7】

該化合物が、アミノに結合している 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル基を有する、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

該化合物が、カルボニルに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつカルボニルに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該カルボニルに対して t r a n s 位である、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

該化合物が、カルボニルに結合している一置換シクロヘキシル基を有し、かつカルボニルに結合しているシクロヘキシル基の一個の置換基が該カルボニルに対して t r a n s 位である、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

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

【請求項 5 1】

該化合物が、カルボニルに結合している 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル基を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

該化合物が、カルボニルに結合している 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル基を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

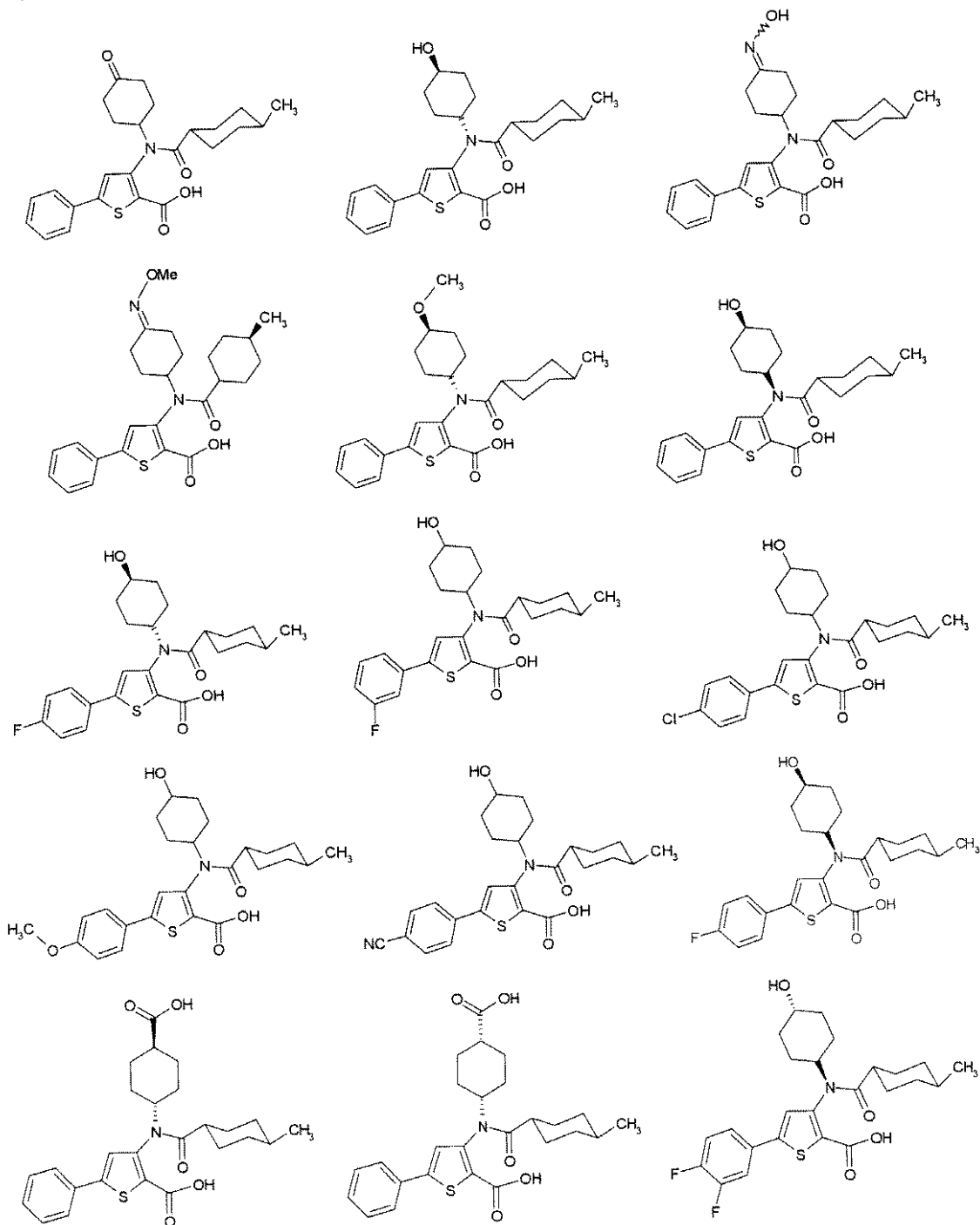
【請求項 5 3】

該化合物が、カルボニルに結合している 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル基を有する、請求項 5 0 に記載の化合物。

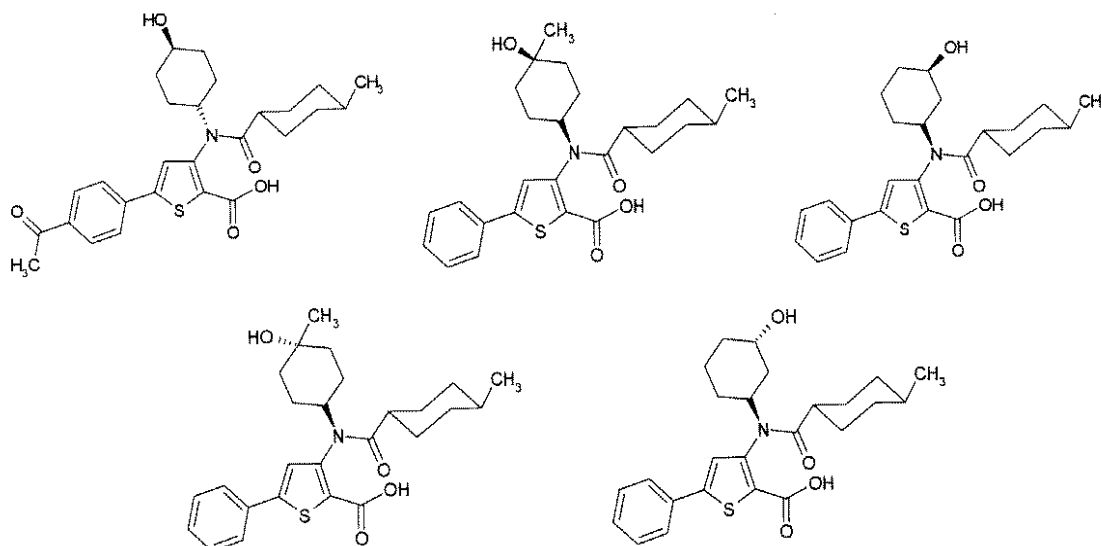
【請求項 5 4】

該化合物が、下記：

【化 2】



【化3】

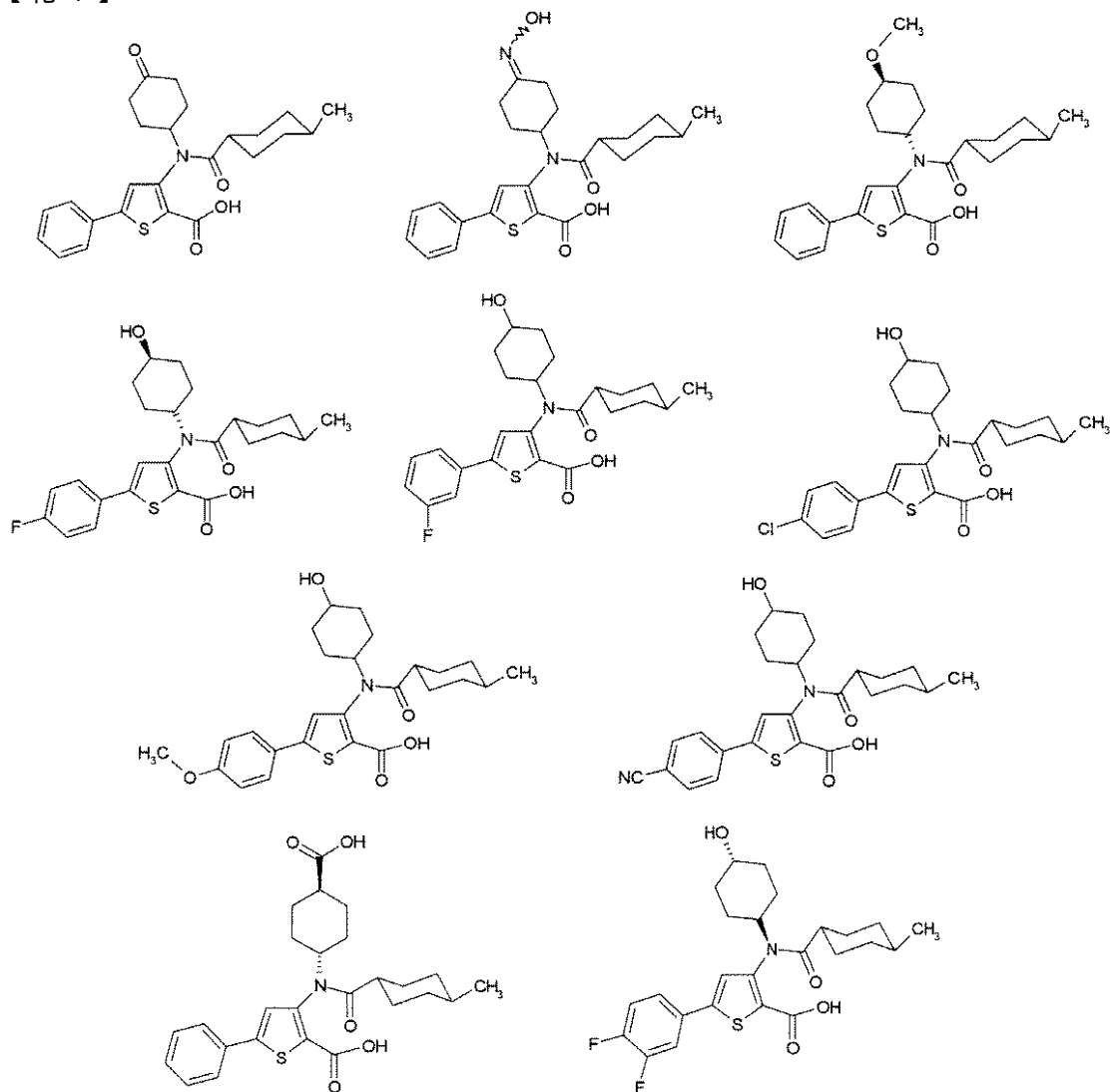


の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる、請求項46に記載の化合物。

【請求項55】

該化合物が、下記：

【化4】

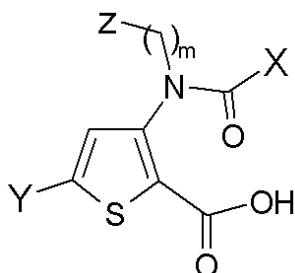


の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

式：

【化 5】



[式中、

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

Yは、未置換フェニルであり；

Xは、4 - メチルシクロヘキシルであり；そして

mは、0 ~ 1である]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

該化合物が、

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

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

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

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

および

それらの薬学的に許容される塩

から選ばれる、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

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

イミノ - シクロヘキシル、テトラヒドロチオピラニル、1 - オキソ - テトラヒドロチオピラニル、または 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロチオピラニルである、請求項 5 6 に記載の化合物。

【**手続補正 2**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0 0 5 8

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【0 0 5 8】

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

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

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

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

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

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

化合物 4 7 3 - [(4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸；

化合物 4 8 3 - [(1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸；

化合物 4 9 塩化 4 - [(2 - カルボキシ - 5 - フェニル - チオフェン - 3 - イル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 1 - メチル - アゼパニウム；

化合物 5 0 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [(4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - チオフェン - 2 - カルボン酸；

【**手続補正 3**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0 0 6 5

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【0 0 6 5】

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

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

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

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

化合物 4 7 3 - [(4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸；

化合物 4 8 3 - [(1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸；

化合物 4 9 塩化 4 - [(2 - カルボキシ - 5 - フェニル - チオフェン - 3 - イル) - (

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

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 3

【補正方法】変更

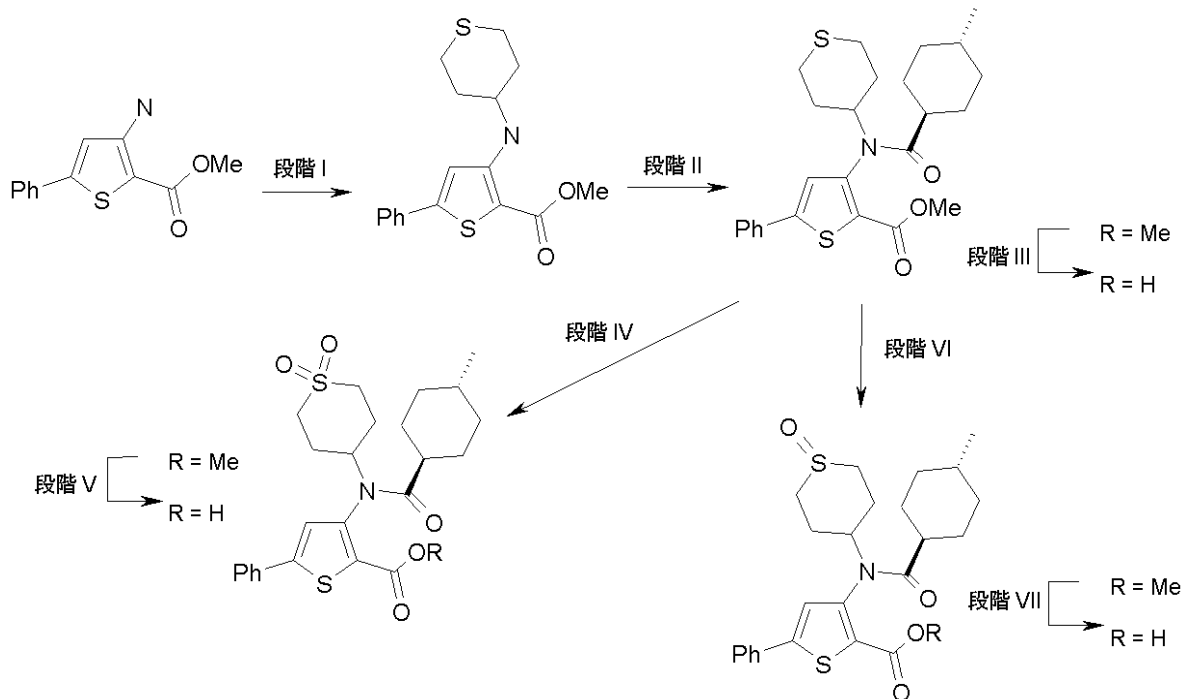
【補正の内容】

【0 2 5 3】

実施例 2 8

3 - [(trans - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 3 4)、3 - [(1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - (trans - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 3 7)、および段階 VII: 3 - [(trans - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - (1 - オキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 6 8)

【化 3 1】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 8】

段階 V

実施例 2 5 の段階 7 に記載されたように、LiOH による 3 - [(1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - (4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチル エステル (4 7 mg, 0 . 0 9 5 mmol) の加水分解を行い、3 - [(1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - (trans - 4 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 3 7) を得た (3 8 mg, 8 4 %)。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 7.697 (d, $J=7.17$, 2H), 7.426 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.72 (brt, 1H), 3.4-3.26 (m, 2H), 3.3-2.54 (m, 2H), 2.48-2.14 (m, 4H), 1.96-1.2 (m, 8H), 0.76-0.56 (m, 2H), 0.776 (d, $J=6.6$, 3H).

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0259

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0259】

段階VI

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

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 主な異性体について): 7.66-7.6 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.84-4.76 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.4-1.2 (m), 0.772 (d, $J=6.6$, 3H), 0.74-0.56 (m, 2H).

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0260

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0260】

段階VII

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

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, 主な異性体について): 7.76-7.7 (m, 2H), 7.5-7.38 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 4.74-4.56 (m, 1H), 3.5-1.2 (m), 0.782 (d, $J=6.4$, 1H), 0.75-0.55 (m, 2H).

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

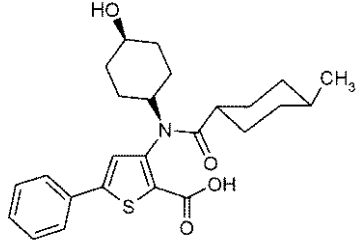
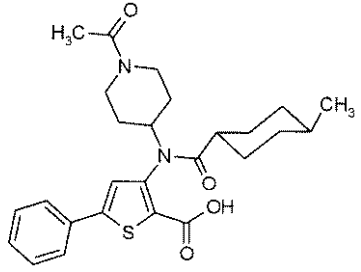
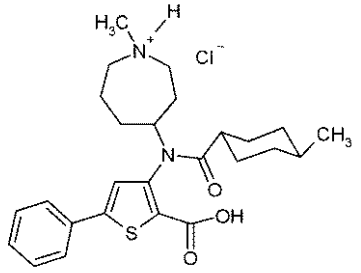
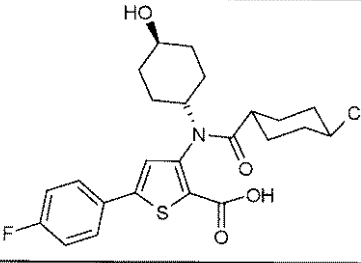
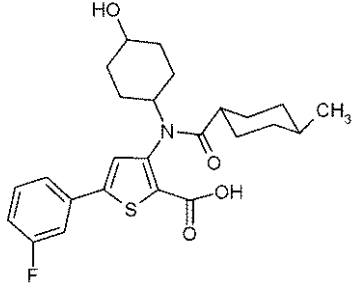
【補正対象項目名】0304

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0304】

【表 9】

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