

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5913333号  
(P5913333)

(45) 発行日 平成28年4月27日(2016.4.27)

(24) 登録日 平成28年4月8日(2016.4.8)

(51) Int. Cl.	F 1
C07D 333/68	(2006.01) C07D 333/68 C S P
C07D 495/04	(2006.01) C07D 495/04 1 O 1
A61K 31/381	(2006.01) A61K 31/381
A61P 3/04	(2006.01) A61P 3/04
A61P 43/00	(2006.01) A61P 43/00 1 1 1

請求項の数 15 (全 67 頁)

(21) 出願番号	特願2013-533977 (P2013-533977)
(86) (22) 出願日	平成23年10月12日 (2011.10.12)
(65) 公表番号	特表2013-539789 (P2013-539789A)
(43) 公表日	平成25年10月28日 (2013.10.28)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/055987
(87) 国際公開番号	W02012/051318
(87) 国際公開日	平成24年4月19日 (2012.4.19)
審査請求日	平成26年10月6日 (2014.10.6)
(31) 優先権主張番号	61/392,108
(32) 優先日	平成22年10月12日 (2010.10.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/420,050
(32) 優先日	平成22年12月6日 (2010.12.6)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	512092243 ザフゲン、インコーポレイテッド アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O 2114, ボストン, ポートランド スト リート 175, フロア-4
(74) 代理人	110000202 新樹グローバル・アイピー特許業務法人
(72) 発明者	ザーラー、ロバート アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O 2142, ケンブリッジ、スイート 70 2, ケンブリッジ センター 1

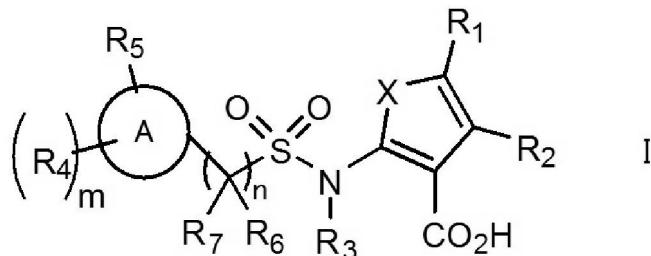
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】スルホンアミド化合物、およびそれを製造し使用する方法

## (57) 【特許請求の範囲】

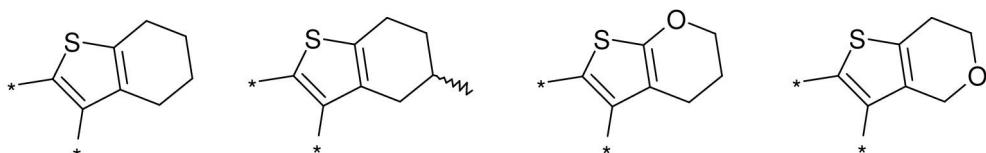
## 【請求項 1】

式 I によって表される化合物、その薬学的に許容される塩又は立体異性体。



10

[式中、Xは、Sであり、  
R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それらが結合している環と一緒にになって、



から選択される部分を表し、

R<sub>3</sub>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1-6</sub>アルキルは

20

、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、または $R^cR^dN$  - から選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよく；

$R_4$ は、フッ素、シアノ、1以上のハロゲンで置換された $C_{1-6}$ アルキル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルからなる群から選択される非置換 $C_{2-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $R^fR^gN$  - からなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $C_{2-6}$ アルキニルは、1個または複数のハロゲンによって置換されていてもよく、10

$R_5$ は、水素、1以上のハロゲンで置換された $C_{1-6}$ アルキル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルからなる群から選択される非置換 $C_{2-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル-、wが0、1または2である $C_{1-6}$ アルキル-S(O)<sub>w</sub>-、 $C_{1-6}$ アルキル-N(R<sup>c</sup>)-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-N(R<sup>c</sup>)-、 $C_{1-6}$ アルキル-N(R<sup>c</sup>)-カルボニル-N(R<sup>c</sup>)-、および $C_{1-6}$ アルキル-N(R<sup>c</sup>)-からなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $C_{2-6}$ アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $R^cR^dN$  - 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、シアノ、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよく；ここで、フェニルまたはヘテロアリールは、R<sup>a</sup>から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロアリールは、O、SまたはNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する五~六員環であり、ここで、前記ヘテロシクリルは、R<sup>b</sup>から選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよい四~七員環であり、またここで、前記ヘテロシクリルが-NH部分を含んでいる場合、その窒素は1個または複数の基R<sup>f</sup>によって置換されていてもよく；20

$R_6$ および $R_7$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され；または、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それらが結合している炭素と一緒にになって、N(R<sup>c</sup>)、OまたはS(O)<sub>p</sub>から選択される1個の原子または基を有してよいシクロプロピル環、または四~六員環を形成し；ここで、前記環は、1個または複数の $C_{1-6}$ アルキル置換基によって置換されていてもよく；またここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $R^cR^dN$  - 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよく、30

Aは、フェニルであり；

nは0、1または2であり；

mは1、2または3であり；

R<sub>a</sub>は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^cR^dN$  - カルボニル、 $R^cR^dN$  - 、 $R^cR^dN$  - カルボニル- $C_{1-6}$ アルキル、 $R^cR^dN$  - カルボニル-N(R<sup>c</sup>) - ； $R^cR^dN$  - SO<sub>2</sub> - 、40

$R^c R^d N - S O_2 - N - (R^c) -$  ; および  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル -  $N (R^c) -$  からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルコキシル、および  $C_{3-6}$  シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $R^c R^d N -$  、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、および  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく；

$R^b$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、オキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、または  $C_{1-6}$  アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、および  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく

10

$R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、水素、または 1 個または複数のハロゲンによって置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、または  $R^c$  および  $R^d$  は、それらが結合する窒素と一緒に、 $R^b$  から選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよい四～七員ヘテロシクリルを形成してもよく；

$R^f$  及び  $R^g$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、または  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$  アルキルは、1 個または複数のハロゲンによって置換されていてもよい。】

#### 【請求項 2】

$A$  がフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$R_3$  が H である請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$R_5$  が、H、 $C_{1-6}$  アルコキシ、1 以上のハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 2 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルからなる群から選択される非置換  $C_{2-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル - 、 $w$  が 0、1 または 2 である  $C_{1-6}$  アルキル -  $S (O)_w -$  、 $C_{1-6}$  アルキル  $N (R^c) -$  カルボニル、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル -  $N (R^c) -$  、 $C_{1-6}$  アルキル  $N (R^c) -$  カルボニル -  $N (R^c) -$  および  $C_{1-6}$  アルキル -  $N (R^c) -$  からなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよび  $C_{2-6}$  アルキニルは、 $R^c R^d N -$  によって置換されていてもよい請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

30

#### 【請求項 5】

以下の化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

2 - (4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノベンゾ (b) チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - メチル - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンジルスルホニルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - (2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 2 - c] ピラン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニル

40

50

アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 2 , 3 - b ] ピラン - 5 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( シクロヘキサンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 3 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - エチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ジエチルアミノプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニルアミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 4 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 3 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は立体異性体の有効量を含む肥満症の治療および / または制御用の組成物。

【請求項 7】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は立体異性体の有効量を含む減量誘発用の組成物。

【請求項 8】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩又は立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 9】

チオレドキシン産生を増やし、かつ抗肥満プロセスの多臓器刺激を誘発するのに有効な細胞内 M e t A P 2 の阻害を確立するために十分な量の化合物を含有する請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

血管新生を減少させるには不十分な量の化合物を含有する請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

ヒト用である請求項 6 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

約 30 kg / m<sup>2</sup> 以上の肥満度指数を有するヒト用である請求項 6 から 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

単位用量として製剤化されてなる請求項 6 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

経口投与用に製剤化されてなる請求項 6 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

静脈内または皮下投与用に製剤化されてなる請求項 6 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本出願は、2010年10月12日に出願された米国特許仮出願第61/392,108号、および2010年12月6日に出願された米国特許仮出願第61/420,050号の優先権を主張し、そのすべてが参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

20

世界中の11億を超える人々が過体重であると報告されている。肥満症は米国のみで9千万を超える人々に影響を及ぼすと見積もられている。米国の20歳を超える人口の25%が医学的に肥満であると考えられている。過体重または肥満が問題（例えば可動性の制約や映画館または飛行機の座席などの窮屈な空間での不快感、社会的困難など）をもたらす一方で、これらの症状、特に医学的肥満症は、健康の他の側面、すなわち過体重または肥満であることに関連する、それにより悪化するまたは促進される疾患や他の不都合な健康状態に影響を与える。米国での肥満関連症状による推定死亡率は、年間300,000人を超える(O'Brien et al. Amer J Surgery (2002) 184:45-85; and Hill et al. (1998) Science, 280: 1371)。

【0003】

過体重または肥満に関する治癒的処置は存在しない。セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択性セロトニン再取り込み阻害薬、腸リバーゼ阻害薬などの過体重または肥満の対象の治療のための従来の薬物療法、または胃の人工的一部閉鎖もしくは胃緊縛術などの外科手術は、効き目がごく短期間であること、または有意な再発率をもたらすことが示されており、さらに患者への有害な副作用が示されている。

30

【0004】

MetAP2は、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼなどの新たに翻訳された特定のタンパク質からアミノ末端のメチオニン残基を酵素で除去することにより少なくとも一部で機能するタンパク質をコードする(Warder et al. (2008) J Proteome Res 7:4807)。MetAP2遺伝子の発現の増加が歴史的に癌の様々な形態と関連付けられている。MetAP2の酵素活性を阻害する分子が同定されており、様々な腫瘍タイプ(Wang et al. (2003) Cancer Res. 63:7861)、ならびに小胞子虫症、リーシュマニア症およびマラリアなどの感染症(Zhang et al. (2002) J. Biomed. Sci. 9:34)の治療における有効性について探究されている。特に、肥満性動物および肥満性糖尿病動物でのMetAP2活性の阻害は、一部は脂肪の酸化を増加させることにより、また一部には食物の摂取を減らすことにより体重の減少をもたらす(Rupnick et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 10730)。

40

【0005】

そのようなMetAP2阻害薬は、過度の脂肪症の患者ならびに2型糖尿病、脂肪肝および循環器疾患を含む脂肪症に関連する症状の患者にも同様に有用であり得る（例えば、

50

インスリン抵抗性の寛解、肝臓脂質含有率の減少、および心臓仕事量の減少により)。したがって、MetAP2を調節することができる化合物は、肥満症および関連疾患、ならびにMetAP2モジュレーター治療に良好に応答する他の病気の治療に対処するために必要とされる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

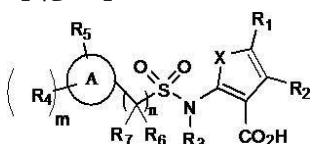
本発明は、例えば、MetAP2のモジュレーターとすることができる化合物、および薬剤としてのその使用、その調製の方法、単独でまたは他の薬剤との組み合わせの両方で活性成分としてこれらの化合物を含有する医薬組成物を、ヒトなどの恒温動物のMetAP2活性の阻害において使用される医薬としてのその使用、および医薬の製造におけるその使用に対して提供する。具体的には、本発明は、肥満症、2型糖尿病、および他の肥満関連症状の治療に有用な化合物に関する。また、少なくとも1種の開示化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬品組成物が提供される。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一実施形態において、式Iによって表される化合物：

【化1】



I

ならびにその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステルおよびプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステルもしくはプロドラッグが本明細書において提供される [式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、R<sub>7</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>5</sub>、A、n、mは、本明細書に定義される通りである。]。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本開示の特色および詳細をここで具体的に記載する。本発明のさらなる説明の前に、明細書、実施例、および添付のクレームにおいて用いられる特定の用語をここに集める。これらの定義は本開示の残部を踏まえて解釈され、当業者によるように理解されるべきものである。他に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者が共通して理解するのと同様の意味を有する。

定義

【0009】

「治療」は、症状、疾患、障害などの改善をもたらす、何らかの作用、例えば緩和、減少、調節または解消を含む。

【0010】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の炭素炭素二重結合を有する不飽和直鎖または分岐炭化水素、例えば2～6個または3～4個の炭素原子の直鎖または分岐基(本明細書では例えばそれぞれC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルと表される)を指す。例示のアルケニル基は、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニルなどを含むがこれらに限定されない。

【0011】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素に結合した直鎖または分岐アルキル基(アルキル-O-)を指す。例示のアルコキシ基は、1～6個または2～6個の炭素原子のアルキル基を有する基(本明細書でそれぞれC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシおよびC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシと表される)を含むがこれらに限定されない。例示のアルコキシ基

10

20

30

40

50

は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどを含むがこれらに限定されない。

【0012】

「アルケニルオキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素に結合した直鎖または分岐アルケニル基(アルケニル-O)を指す。例示のアルケノキシ基\*group dは、本明細書においてC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルオキシと表される3~6個の炭素原子のアルケニル基を有する基を含むがこれらに限定されない。例示の「アルケノキシ」基は、アリルオキシ、ブテノキシなどを含むがこれらに限定されない。

【0013】

「アルキニルオキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素に結合した直鎖または分岐アルキニル基(アルキニル-O)を指す。例示のアルキニルオキシ基は、プロピニルオキシを含むがこれに限定されない。

10

【0014】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子の直鎖または分岐基(本明細書ではそれぞれC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルと表される)などの直鎖または分岐飽和炭化水素を指す。例示のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどを含むがこれらに限定されない。

20

【0015】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の炭素炭素三重結合を有する直鎖または分岐不飽和炭化水素、例えば2~6個または3~6個の炭素原子の直鎖または分岐基(本明細書ではそれぞれC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキニルと表される)を指す。例示のアルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどを含むがこれらに限定されない。

30

【0016】

「架橋シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、2個の非隣接原子がCH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>基によって結合した四~七員の单環式シクロアルキル基として定義される。「架橋シクロアルキル」は、1個または複数のフェニル、部分不飽和または飽和の環と縮合していてもよい。架橋シクロアルキル基の例は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクテンなどを含むがこれらに限定されない。

【0017】

「カルボニル」という用語は、-C(=O)-基を示す。「シアノ」という用語は、本明細書で使用される場合、-CN基を指す。

40

【0018】

「シクロアルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素に結合したシクロアルキル基(シクロアルキル-O-)を指す。

【0019】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば3~6個または4~6個の炭素原子の飽和または部分不飽和\*unsaturatedの单環式炭化水素基(本明細書ではそれぞれ例えばC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルと表される)を指し、シクロアルカンから派生する。例示のシクロアルキル基は、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロブタンまたはシクロプロパンを含むがこれらに限定されない。

【0020】

50

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0021】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、1個または複数のヘテロ原子、例えば窒素、酸素および硫黄などの1~3個のヘテロ原子を含む四~六員単環式芳香環系を指す。可能な場合、前記ヘテロアリール環は、炭素または窒素を介して隣接する基と連結することができる。ヘテロアリール環の例は、フラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジルおよびピリミジニルを含むがこれらに限定されない。

【0022】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式基」という用語は業界で認知され、飽和または部分不飽和の四~七員環構造を指し、その環構造は、窒素、酸素および硫黄などの1~3個のヘテロ原子を含む。複素環は、1個または複数のフェニル、部分不飽和または飽和の環と縮合していてもよい。ヘテロシクリル基の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびピペラジンを含むがこれらに限定されない。

【0023】

「架橋ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、2個の非隣接原子がC H<sub>2</sub>またはC H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub>基により連結した、四~七員の飽和または部分不飽和\* unsaturatedの单環式複素環\* heterocyclic基として定義される。「架橋複素環」は、1個または複数のフェニル、部分不飽和または飽和の環と縮合していてもよい。架橋複素環基の例は、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサビシクロ[2.2.2]ヘプタン、2-オキサビシクロ[2.2.2]ヘプテンを含むがこれらに限定されない。

【0024】

「ヘテロシクリルアルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロシクリル-アルキル-O-基を指す。

【0025】

「ヘテロシクリルオキシアルキル」という用語は、ヘテロシクリル-O-アルキル-基を指す。

【0026】

「ヘテロシクロオキシ」という用語は、ヘテロシクリル-O-基を指す。「ヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール-O-基を指す。

【0027】

「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」という用語は、本明細書で使用される場合、-OH基を指す。

【0028】

「オキソ」という用語は、本明細書で使用される場合、=O基を指す。

【0029】

「薬学的または薬理学的に許容される」は、動物またはヒトに適宜投与した場合に、不都合な反応、アレルギー反応、または他の有害反応を起こさない分子的実体(molecular entity)および組成物を含む。ヒトへの投与に関しては、FDA Office of Biologicsの標準が要求する、無菌性、発熱原性、一般的安全性および純度基準を満たすべきである。

【0030】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で使用される場合、薬剤投与と適合するありとあらゆる溶媒、分散媒、被覆剤、等張剤および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および薬剤の使用は、当業界で周知されている。組成物はまた、補足、追加、増強された治療的機能をもたらす他の活性化合物を含有してもよい。

【0031】

10

20

30

40

50

「医薬品組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、1種または複数の薬学的に許容される担体と共に製剤化される本明細書に開示される少なくとも1種の化合物を含む組成物を指す。

【0032】

「個体」、「患者」または「対象」は、交換可能に使用され、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または靈長類、および最も好ましくはヒトを含むあらゆる動物が含まれる。本発明の化合物は、ヒトなどの哺乳類に投与することができ、獣医学的治療を必要とする動物、例えば家畜（例えばイヌ、ネコなど）、飼育動物（例えばウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、および実験動物（例えばラット、マウス、モルモットなど）の他の哺乳類にも投与することができる。本発明の方法で治療される哺乳類は、望ましくは肥満治療または減量が望まれる哺乳類である。「調節」は、拮抗作用（antagonism）（例えば阻害）、作動作用（agonism）、部分的拮抗作用および/または部分的作動作用を含む。

【0033】

本明細書において、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医が求めている、組織、系、動物もしくはヒトの生物学的応答または医学的応答を誘発する主題化合物の量を意味する。本発明の化合物は、疾患を治療するための治療有効量で投与される。代替として、化合物の治療有効量は、減量をもたらす量などの所望の治療効果および/または予防効果を達成するために必要とされる量である。

【0034】

「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、本明細書で使用される場合、本組成物で使用される化合物に存在することができる酸性基または塩基性基の塩を指す。本組成物に含まれる、本来塩基性である化合物は、様々な無機酸および有機酸と種々様々な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用することができる酸は、無毒性酸付加塩、すなわち薬理学的に許容される陰イオンを含有する塩を形成するものであり、そのような塩は、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、クロリド、プロミド、ヨージド、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイイン酸塩、ゲンチシン酸塩（gentisinate）、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩\*glucaronate、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフト工酸塩））を含むがこれらに限定されない。本組成物に含まれる、本来酸性である化合物は、様々な薬理学的に許容される陽イオンと塩基性塩を形成することができる。そのような塩の例として、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄の塩を含む。本組成物中で含まれる、塩基性または酸性部分を含む化合物はまた、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成することができる。本開示の化合物は、酸性基と塩基性基の両方、例えば1個のアミノ基と1個のカルボン酸基とを含有することができる。その場合、化合物は酸付加塩、両性イオン、または塩基性として存在することができる。

【0035】

本開示の化合物は、1個または複数の不斉中心および/または二重結合を含んでもよく、したがって幾何異性体、鏡像体またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在してもよい。「立体異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、幾何異性体、鏡像体またはジアステレオマーのすべてからなる。これらの化合物は、ステレオジエン（stereogenic）炭素原子周囲の置換基の立体配置に応じて記号「R」または「S」で表してもよい。本発明は、これらの化合物の様々な立体異性体およびその混合物を包含する。立体異性体は鏡像体およびジアステレオマーを含む。鏡像体またはジアステレオマーの混合物は命名法で「(±)」と表わしてもよいが、当業者は化学構造が不斉中心を暗

10

20

30

40

50

に示し得ることを認識している。

【0036】

本開示の化合物は、1個または複数の不斉中心および/または二重結合を含んでもよく、したがって幾何異性体、鏡像体またはジアステレオマーとして存在してもよい。鏡像体およびジアステレオマーは、ステレオジエン炭素原子周囲の置換基の立体配置に応じて、記号「(+)」、「(-)」、「R」、または「S」で表してもよいが、当業者は化学構造が不斉中心を暗に示し得ることを認識している。炭素炭素二重結合周囲の置換基の配置またはシクロアルキルまたは複素環周囲の置換基の配置から生じる幾何異性体もまた、本発明の化合物に存在することができる。

記号

10

【化2】

は、本明細書に記載の単結合、二重結合または三重結合であってもよい結合を示す。炭素炭素二重結合周囲の置換基は、「Z」または「E」の立体配置で表され、「Z」および「E」という用語は、IUPAC標準に従って使用される。別段の定めがない限り、二重結合を描く構造は「E」および「Z」異性体の両方を包含する。炭素炭素二重結合の周囲の置換基は、代替として「シス」または「トランス」と表すことができ、「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環周囲の置換基の配置もまた、「シス」または「トランス」で表すことができる。「シス」という用語は環平面の同じ側にある置換基を表し、「トランス」という用語は、環平面の反対側にある置換基を表す。置換基が環平面の同じ側および反対側の両方に配置された化合物の混合物は、「シス/トランス」と表される。

【0037】

「立体異性体」という用語は、明細書中で使用される場合、すべての幾何異性体、鏡像体またはジアステレオマーのすべてからなる。本発明はこれらの化合物の様々な立体異性体とその混合物を包含する。

【0038】

本発明の化合物の個々の鏡像体およびジアステレオマーは、不斉中心またはステレオジエン中心を含む市販の出発物質から合成的に、またはラセミ混合物を調製した後、当業者に周知の分割法を用いることにより調製することができる。これらの分割法は、(1)鏡像体の混合物のキラル助剤との結合、再結晶またはクロマトグラフィにより得られるジアステレオマーの混合物の分離、および光学的に純粋な生成物の助剤からの遊離、(2)光学的活性な分割剤を使用する塩の形成、(3)キラル液体クロマトグラフィカラムでの鏡像体混合物の直接分離、または(4)立体選択的な(stereoselective)化学試薬または酵素試薬を用いる速度論的光学分割(kinetic resolution)によって例示される。ラセミ混合物はまた、キラル相ガスクロマトグラフィまたはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、その鏡像体成分に分割することができる。立体選択的合成、すなわち新たな立体中心の作成中または既存物の変換中に単一の反応物質が立体異性体の不均衡な混合物を形成する化学反応または酵素反応は当業界で周知である。立体選択的合成は、エナンチオおよびジアステレオ選択的変換の両方を包含する。例えば、Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。

【0039】

本明細書に開示された化合物は、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒で溶媒和された、ならびに溶媒和されていない形態で存在することができ、本発明が溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を包含することを意図する。一実施形態において、化合物は非晶質である。一実施形態において、化合物は多形である。別の実施形態において、化合物は、化合物は結晶形態である。

20

30

40

50

## 【0040】

本発明はまた、1個または複数の原子が自然界で通常見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子により置き換わっている点を除いて、本明細書に記述された化合物と同一である、本発明の同位体で標識された化合物を包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>Fおよび<sup>36</sup>Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。例えば本発明の化合物は、1個または複数のH原子が重水素で置き換わっていてもよい。

## 【0041】

特定の同位体で標識された開示化合物（例えば<sup>3</sup>Hおよび<sup>14</sup>Cで標識されたもの）は、化合物および/または基質の組織内分布アッセイにおいて有用である。トリチウム同位体（すなわち<sup>3</sup>H）および炭素-14（すなわち<sup>14</sup>C）同位体は特に容易な調製と検出力のため好ましい。さらに、重水素（すなわち<sup>2</sup>H）などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性（例えばインビボでの半減期の増加および投薬要件の減少）をもたらす特定の治療上の利点を可能にし、したがって、この置換は幾つかの状況において好ましい。本発明の同位体で標識された化合物は、例えば、本明細書の実施例に開示された手順に類似した手順に従って、非同位体標識の試薬を同位体標識の試薬に置き換えることにより一般に調製することができる。

## 【0042】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで変換されて上記化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物を指す。変換は、様々な位置（腸管腔内または腸、血液もしくは肝臓通過時など）で、様々な機序により（エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼ、酸化および/または還元代謝などにより）起こり得る。プロドラッグは当業者に周知されている（例えばRaatio, Kumpula inen et al., Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255を参照のこと）。例えば、本発明の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含む場合、プロドラッグは、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマ-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(-ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、N,N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルカルバモイル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、およびピペリジノ-、ピロリジノ-またはモルホリノ(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルなどの基で、酸基の水素原子を置き換えることにより形成されたエステルを含むことができる。

## 【0043】

同様に、本発明の化合物がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチル、1-((C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルカノイル、-アミノ(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>)アルカノイル、アリールアシリルおよび-アミノアシリル、または-アミノアシリル-アミノアシリル(ここで、各-アミノアシリル基は天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、またはグリコシリル(炭化水素のヘミアセタール形態のヒドロキシリル基を除去して得られる基)から互いに独立して選択される)などの基で、アルコ-

10

20

30

40

50

ル基の水素原子を置き換えることにより形成することができる。

【0044】

本発明の化合物がアミン官能基を組み込む場合、プロドラッグは、例えばアミドまたはカルバミン酸塩、N-アシルオキシアキル誘導体、(オキソジオキソレニル)メチル誘導体、N-マンニッヒ塩基、イミンまたはエナミンを生成することにより形成することができる。さらに、第二級アミンは、代謝的に開裂され生物活性の第一級アミンを発生し得るか、または第三級アミンは、代謝的に開裂され生物活性の第一級アミンもしくは第二級アミンを発生し得る。例えばSimple, et al., Molecule 2008, 13, 519およびその参考文献を参考のこと。

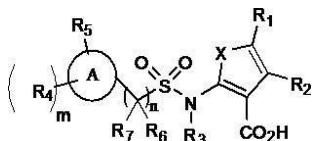
【0045】

10

I. スルホンアミド化合物

特定の実施形態において、本発明は、式I：

【化3】



の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステルおよびプロドラッグを提供する。

[式中、Xは、S、OまたはNR<sub>8</sub>からなる群から選択され；

20

R<sub>1</sub>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-N-C(O)-、フェニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルキル-、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>アルキル-からなる群から選択され、ここで、前記ヘテロアリールは、O、SまたはNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する五~六員環であり、またここで、前記フェニルまたはヘテロアリールは、R<sup>a</sup>から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており；ここで、前記ヘテロシクリルは、R<sup>b</sup>から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換された四~七員環であり、またここで、前記ヘテロシクリルが-NH部分を含んでいる場合、その窒素は1個または複数の基R<sup>f</sup>によって場合によって置換されていてもよく；またここで、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>2-6</sub>アルキニルは、ハロゲン、R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N-、C<sub>1-4</sub>アルコキシおよびシアノから選択される1個または複数の置換基によって場合によつて置換されていてもよく；

30

R<sub>2</sub>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-N-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルコキシ-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>アルキル-からなる群から選択され、ここで、前記ヘテロアリールは、O、SまたはNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する五~六員環であり、またここで、前記フェニルまたはヘテロアリールは、R<sup>a</sup>から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており；ここで、前記ヘテロシクリルは、R<sup>b</sup>から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換された四~七員環であり、ここで、前記ヘテロシクリルが-NH部分を含んでいる場合、その窒素は1個または複数の基R<sup>f</sup>によって場合によって置換されていてもよく；またここで、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>2-6</sub>アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N-、C<sub>1-4</sub>アルコキシおよびシアノから選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されていてもよく；または、

40

50

$R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合されている炭素と一緒に結合して、O、NR<sup>f</sup>、またはrが0、1または2であるS(O)<sub>r</sub>から選択される1、2または3個の基を場合によって有する、五～七員の飽和、部分不飽和、または不飽和の環を形成してもよく、ここで、形成された五～七員環は、1個または複数の基R<sup>e</sup>によって炭素上で場合によって置換されており、

またここで、形成された環は、CH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、cis-CH=CH-、NR<sup>f</sup>；-O-、または-CH<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>-から選択される部分によって場合によって橋架けされてもよく；

$R_3$  は、水素またはC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、またはR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N-から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されてもよく；

$R_4$  は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、およびR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>N-からなる群から選択され、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、1個または複数のハロゲンによって場合によって置換されていてもよく、

$R_5$  は、水素、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>3～6</sub>シクロアルキルC<sub>1～6</sub>アルキル-、wが0、1または2であるC<sub>1～6</sub>アルキル-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1～6</sub>アルキル-N(R<sup>c</sup>)-カルボニル、C<sub>1～6</sub>アルキル-カルボニル-N(R<sup>c</sup>)-、C<sub>1～6</sub>アルキル-N(R<sup>c</sup>)-カルボニル-N(R<sup>c</sup>)-、およびC<sub>1～6</sub>アルキル-N(R<sup>c</sup>)-からなる群から選択され、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N-、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、シアノ、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されてもよく；ここで、フェニルまたはヘテロアリールは、R<sup>a</sup>から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており；ここで、前記ヘテロシクリルは、R<sup>b</sup>から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換された四～七員環であり、またここで、前記ヘテロシクリルが-NH部分を含んでいる場合、その窒素は1個または複数の基R<sup>f</sup>によって場合によって置換されていてもよく；

$R_6$  および  $R_7$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～6</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択され；または、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、それらが結合している炭素と一緒にになって、N(R<sup>c</sup>)、OまたはS(O)<sub>p</sub>から選択される1個の原子または基を場合によって有してよいシクロプロピル環、または四～六員環を形成し；ここで、前記環は、1個または複数のC<sub>1～6</sub>アルキル置換基によって場合によって置換されていてもよく；またここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～6</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N-、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、およびC<sub>1～6</sub>アルキル-からなる群から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されていてもよく、Aは、フェニル、S、NまたはOから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する五～六員ヘテロアリール、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、四～七員複素環、架橋六～十員複素環、および架橋六～十員シクロアルキルからなる群から選択される環であり；

nは0、1または2であり；

mは0、1、2または3であり；

pは0、1または2であり；

$R_8$  は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～6</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>ア

10

20

30

40

50

ルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $C_{3-6}$ アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシリ、 $R^c R^d N^-$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-6}$ アルキルから選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されていてもよく、

$R^a$ は、各出現に対して、ハロゲン、ヒドロキシリ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^c R^d N^-$ カルボニル、 $R^c R^d N^-$ 、 $R^c R^d N^-$ カルボニル- $C_{1-6}$ アルキル、 $R^c R^d N^-$ カルボニル- $N(R^c)$ -； $R^c R^d N^- SO_2^-$ 、 $R^c R^d N^- SO_2^- N(R^c)$ -；および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル- $N(R^c)$ -からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシリ、および $C_{3-6}$ シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシリ、 $R^c R^d N^-$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-6}$ アルキルから選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されていてもよく；

$R^b$ は、各出現に対して、ハロゲン、ヒドロキシリ、シアノ、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、または $C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシリ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-6}$ アルキルから選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されていてもよく、

$R^c$ および $R^d$ は、各出現に対して、水素、または1個または複数のハロゲンによって場合によって置換された $C_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、または $R^c$ および $R^d$ は、それらが一緒に出現する場合、それらが結合する窒素と一緒に、 $R^b$ から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されていてもよい四～七員ヘテロシクリルを形成してもよく；

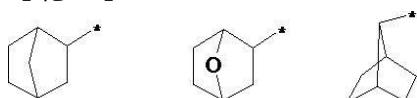
$R^e$ は、1個または複数のハロゲンによって場合によって置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^f$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、または $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(alkylsophonyl)からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1個または複数のハロゲンによって場合によって置換されていてもよい。】

#### 【0046】

例えば、Aは、フェニルまたはピリジニルであってもよい。別の実施形態において、Aは、架橋シクロアルキル、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルまたはビシクロ[2.2.2]オクタニル、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはビシクロ[2.2.2]オクタンなどの、および/または、下記に表された架橋アルキルなどの架橋ヘテロシクリルであってもよい。

#### 【化4】



#### 【0047】

幾つかの実施形態において、XはSまたはNR<sub>8</sub>であってもよく、例えば、XはSであってもよい。

#### 【0048】

特定の実施形態において、R<sub>3</sub>はHである。

#### 【0049】

R<sub>5</sub>は、特定の実施形態において、水素、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル-、wが0、1または2である $C_{1-6}$ アルキルS(O)<sub>w</sub>-、 $C_{1-6}$ アルキル-N(R<sup>c</sup>)-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-N(R<sup>c</sup>)-、 $C_{1-6}$ アルキル-N(R<sup>c</sup>)-カルボニル-N(R<sup>c</sup>)-、および $C_{1-6}$ アルキル-N(R<sup>c</sup>)-からなる群から選択されてもよく、ここで、 $C_{1-6}$

$C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルおよび $C_2 - C_6$  アルキニルは、 $R^c R^d N^-$  によって場合によって置換されていてもよい。

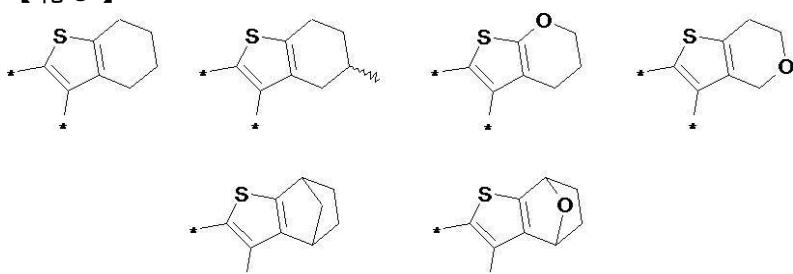
【0050】

$R_1$  は、特定の実施形態において、 $C_1 - C_6$  アルキル、フェニルまたはヘテロアリールからなる群から選択されてもよい。 $R_2$  は、特定の実施形態において、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、または $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択されていてもよく、ここで、 $C_1 - C_6$  アルキル、または $C_1 - C_6$  アルコキシは、ハロゲンおよび $R^c R^d N^-$  から選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されている。

【0051】

幾つかの実施形態において、X は S であり、かつ  $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合している環と一緒にになって、以下からなる群から選択される部分を形成してもよい。 10

【化5】



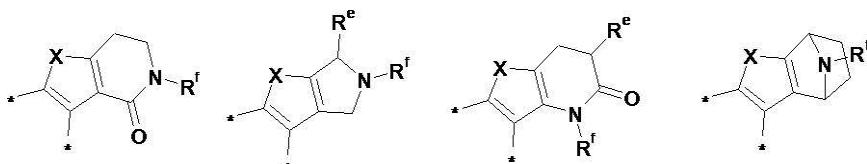
20

[式中、結合点は、式Iに連結する。]

【0052】

他の実施形態において、 $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合している環と一緒にになって、以下から選択される部分を形成する。

【化6】



30

[式中、 $R^e$  および  $R^f$  は上に定義される。]

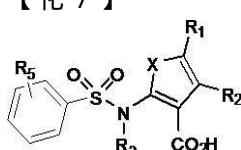
【0053】

特定の実施形態において、m は 0 であり、または n は 0 であり、または m および n の両方が 0 である。

【0054】

例えば、一実施形態において、式IはIaによって表すことができる。[式中、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_5$  は上に定義される。]

【化7】



40

Ia

【0055】

企図されるヘテロアリールは、幾つかの実施形態において、O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を有する五員ヘテロアリール (heteraryls) を含み、例えば、フリル、チエニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリルおよびピロリルからなる群から選択されてもよく、例えば 3 - フリルまたは 5 - イソオキサゾリルであってもよい。本明細書において、以下からなる群から選択することができる化 50

合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびその立体異性体が提供される：2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノベンゾ ( b ) チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - メチル - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンジルスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [ 2 , 3 - b ] ピラン - 5 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 6 , 6 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸カルボン酸、2 - ( シクロヘキサンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 3 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 2 - エチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ジエチルアミノプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニルアミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 4 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸、2 - ( 3 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸。

## 【 0 0 5 6 】

本明細書に記載される化合物を製造するための手順が、スキーム 1 ~ 2 に関して以下に提供される。以下に記載される反応において、反応性官能基 ( ヒドロキシ、アミノ、チオまたはカルボキシ基などの ) を保護し、それが望ましくない反応に関与するのを回避する必要がある場合がある。そのような基の組み込み、ならびにその導入および除去のために必要な方法は当業者に公知である。( 例えは、Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed. ( 1999 ) を参照 )。脱保護ステップは、本明細書において開示されるように、保

10

20

30

40

50

護基の除去が式 I の化合物を与えるように、合成の最終ステップであってもよい。以下のスキームで用いられる出発物質は、購入することができるか、または化学文献に記載されている方法もしくはその適応により、当業者に公知の方法を用いて調製することができる。そのステップを実施する順序は、導入される基および使用される試薬に応じて変わり得るが、当業者には明らかであろう。

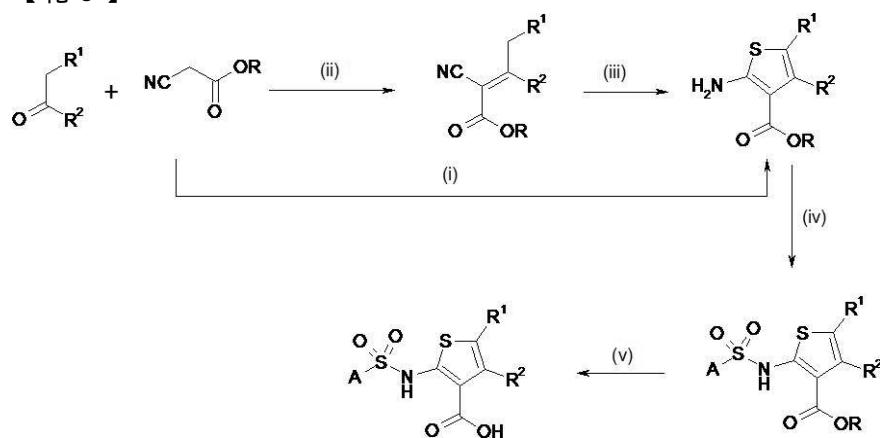
【0057】

スキーム 1 に表されるように、X が S である式 I の化合物の合成の戦略は、一般にチオフェン誘導体の形成を含み、これは以下で例示される種々の方法で達成することができる。次いで、保護基の除去により中間体から式 I の化合物を調製することができる。合成プロセスにおける具体的なステップを以下でさらに詳細に説明する。

10

スキーム 1

【化 8】



20

【0058】

スキーム 1、ステップ (i) において、硫黄、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール溶媒中のジエチルアミンまたはモルホリンなどの第二級アミン、および室温から溶媒の還流温度の間の温度が、示された中間体を調製するために使用される。

【0059】

代替として、スキーム 1 ステップ (i i) は、通常、酢酸またはトルエンスルホン酸などの酸の存在、ディーン - スターク脱水、ベンゼンまたはトルエンなどの溶媒中、例えば、溶媒の還流温度を必要とする。代替として、その反応は、脱水を促進する触媒の存在下で行われてもよい。スキーム 1 ステップ (i i i) において、硫黄、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール溶媒中のジエチルアミンまたはモルホリンなどの第二級アミン、および室温から溶媒の還流温度の間の温度が使用される。

30

【0060】

スキーム 1 ステップ (i v) は、通常、ピリジン、トリエチルアミンまたは N, N - ディソプロピル - N - エチルアミンなどの有機塩基の存在下、場合によって、ジクロロメタンまたはトルエンなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度の間の温度での A S O 2 C 1 の使用を含む。

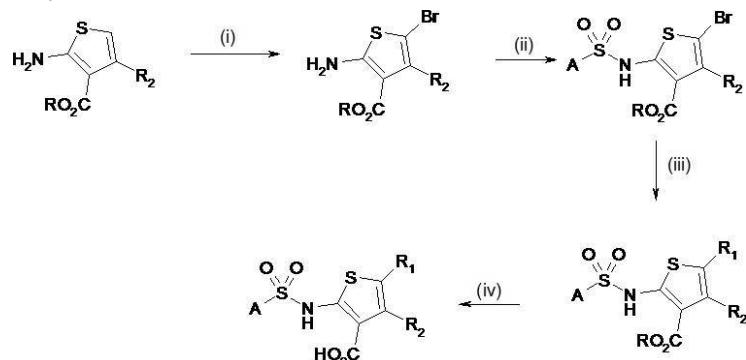
40

【0061】

水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの無機水酸化物を、水とジオキサンまたは T H F などの好適な混和性溶媒との混合物中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または 100 から 180 の間の温度のマイクロ波で、スキーム 1 ステップ (v) に使用することができる。このステップは、任意の残存する保護基の除去によって本明細書に開示される化合物を与えることができる（例えば、エステルのカルボン酸への加水分解による）。代替として、スキーム 2 において表されるように、X が S である式 I の化合物を調製することができる。

スキーム 2

## 【化9】



10

スキーム2ステップ( i )において、適切に置換されたチオフェン中間体が臭素化される。臭素化は、クロロホルムまたはジクロロメタンなどの溶媒中で 0 ℃ から溶媒の還流温度の間の温度で、N - プロモスクシンイミドまたは臭素などの試薬で処理することによって実行することができる。スキーム2ステップ( ii )は、通常、ピリジン、トリエチルアミンまたはN , N - デイソプロピル - N - エチルアミンなどの有機塩基の存在下、場合によって、ジクロロメタンまたはトルエンなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度の間の温度でのA S O<sub>2</sub> C 1 の使用を含む。スキーム2ステップ( iii )において、炭素炭素結合は、ボロン酸またはボロン酸エステルなどの有機金属反応試薬とのプロモ中間体の反応によって、塩化パラジウムd p p f 、テトラキス - トリフェニルホスフィンパラジウム( 0 )またはビスパラジウムトリス(ジベンジリデンアセトン)などのパラジウム触媒の存在下で、塩基(炭酸カリウムまたは炭酸セシウム)の存在下で、水性ジオキサンまたは水性テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または100 ℃ から160 ℃ の間の温度のマイクロ波の照射によって、10分から2時間の間に作製することができる。有機ボラン、ボロナートおよびボロン酸をプロモチオフェンにカップリングする広範囲の好適な試薬および条件は当業者に公知である。[ Miyaura, Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Suzuki, Modern Arene Chemistry (2002), 53 - 106.] 代替として、炭素炭素結合は、好適なスタンナンとのプロモ中間体の反応によって、塩化パラジウムd p p f 付加物などのパラジウム触媒の存在下で、ジオキサン、ジメトキシエタンまたはテトラヒドロフラン \* tetrahydrofuranなどの好適な溶媒中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または代替として100 ℃ から160 ℃ の間の温度のマイクロ波の照射によって、10分から2時間の間に形成することができる。

スタンナンをプロモチオフェンにカップリングする広範囲の好適な試薬および条件は、当業者に公知である。[ Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley : New York, 2001, pp. 931 - 932; De Souza, Current Organic Synthesis (2006), 3 (3), 313 - 326.] 代替として、炭素炭素結合は、アルケン(アクリラートなどの)とのプロモ中間体の反応によって、パラジウム触媒(例えばテトラキス - トリフェニルホスフィンパラジウム( 0 ))などの触媒、およびトリブチルアミンまたは酢酸カリウムなどの\* such a 塩基または塩の存在下で、80 ℃ から120 ℃ の間で、または100 ℃ から160 ℃ の間の温度のマイクロ波の照射によって、10分から2時間の間に形成することができる。プロモチオフェンにアルケンをカップリングする広範囲の好適な試薬および条件は、当業者に公知である。[ Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley : New York, 2001, pp. 930 - 931]. 代替として、炭素炭素結合は、プロモ中間体の有機亜鉛試薬との反応によって、パラジウム触媒(例えばテトラキス - トリフェニルホスフィンパラジウム( 0 ))などの触媒、および塩基または塩(

20

30

40

50

トリプチルアミンまたは酢酸カリウムなど)の存在下で、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または100から160の間の温度のマイクロ波の照射によって、10分から2時間の間に形成することができる。プロモチオフェンに有機亜鉛試薬をカップリングする広範囲の好適な試薬および条件は、当業者に公知である。[Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley: New York, 2001, pp. 540-541]。スキーム2ステップ(iii)で形成された炭素炭素結合は、代替として、プロモ中間体の末端アルキンとの反応によってテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒の存在下で、場合によってヨウ化銅(I)などの追加の銅触媒の存在下で、トリエチルアミンまたは酢酸カリウムなどの塩基または塩の存在下で、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または100から160の間の温度のマイクロ波の照射によって、10分から2時間の間に調製されていてもよい。アルキンをプロモチオフェンにカップリングする広範囲の好適な試薬および条件は、当業者に公知である。[例えば、Chinchilla, Najera, Chemical Reviews (2007), 107(3), 874-922を参照のこと]

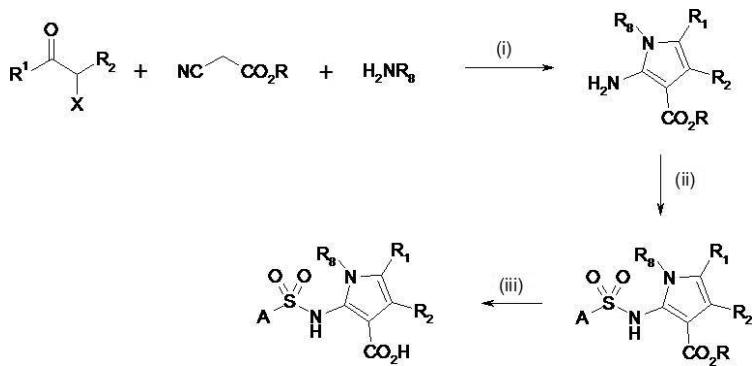
## 【0062】

水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの無機水酸化物を、水とジオキサンまたはTHFなどの好適な混和性溶媒との混合物中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または100から180の間の温度のマイクロ波で、スキーム2ステップ(iv)に使用することができる。このステップは、任意の残存する保護基の除去によって本明細書に開示される化合物を与えることができる(例えば、エステルのカルボン酸への加水分解による)。

代替として、XがNR<sub>8</sub>である式Iの化合物はスキーム3に従って調製されてもよい。

## スキーム3

## 【化10】



## 【0063】

スキーム3ステップ(iii)は、通常、ピリジン、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミンなどの有機塩基の存在下、場合によって、ジクロロメタンまたはトルエンなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度の間の温度でのASO<sub>2</sub>C1の使用を含む。

## 【0064】

水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの無機水酸化物を、水とジオキサンまたはTHFなどの好適な混和性溶媒との混合物中で、室温から溶媒の還流温度の間の温度で、または100から180の間の温度のマイクロ波で、スキーム3ステップ(iii)に使用することができる。このステップは、任意の残存する保護基の除去によって本明細

10

20

30

40

50

書に開示される化合物を与えることができる（例えば、エステルのカルボン酸への加水分解による）。

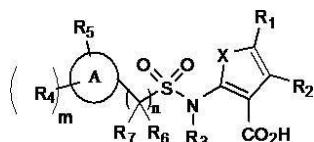
【0065】

代替として、ステップ(iii)は、ジクロロメタンまたはジオキサンなどの溶媒中でトリフルオロ酢酸または塩酸などの酸でエステルを処理することによって実行して式Iの化合物を与えることができる。

【0066】

例えば、本明細書に開示される合成スキームを用いて、本明細書に記載される式Iの化合物を得ることは、当業者によって理解される。

【化11】



I.

【0067】

式Iの化合物、または、上記スキームに記載される中間体のいずれも、当業者に公知の1つまたは複数の標準的合成法を用いてさらに誘導体化することができる。そのような方法は、置換、酸化または還元反応を含むことができる。これらの方法を用いて、適切な官能基の修飾、導入または除去により、式Iの化合物または任意の前駆中間体を得ることができるかまたは修飾することができる。特定の置換手法としては、アルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、チオアシル化、ハロゲン化、スルホニル化、ニトロ化、ホルミル化、加水分解およびカップリング手順が挙げられる。これらの手順を用いて、官能基を親分子上に導入することができるか（例えば芳香環のニトロ化またはスルホニル化）、または2個の分子をカップリングすることができる（例えばアミンをカルボン酸とカップリングしてアミドを得るか；または2個の複素環間に炭素炭素結合を形成する）。例えば、テトラヒドロフランなどの溶媒中、ホスフィン（トリフェニルホスフィンなど）および脱水剤（ジエチル、ジイソプロピルまたはジメチルアゾジカルボキシラートなど）の存在下でフェノールをアルコールとカップリングすることにより、アルコールまたはフェノール基をエーテル基に変換することができる。代替として、好適な塩基（水素化ナトリウムなど）を用い、続いてアルキル化剤（ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキルなど）を添加してアルコールを脱プロトン化することによってエーテル基を形成することができる。

【0068】

別の実施例において、第一級または第二級アミンは、還元的アルキル化プロセスを用いてアルキル化することができる。例えば、溶媒（例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、またはエタノールなどのアルコール）中、必要なら、酸（酢酸など）の存在下、アルデヒドおよびボロハイドライド（ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドまたはナトリウムシアノボロハイドライドなど）でアミンを処理することができる。

【0069】

別の実施例において、ヒドロキシ基（フェノール性OH基を含む）は、当業者に公知の条件を用いて、ハロゲン原子、またはスルホニルオキシ基（例えばトリフルオロメチルスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニル）などの脱離基に変換することができる。例えば、脂肪族アルコールをハロゲン化炭化水素（ジクロロメタンなど）中、塩化チオニルと反応させて、対応するアルキルクロリドを得ることができる。塩基（トリエチルアミンなど）もこの反応で用いることができる。

【0070】

別の実施例において、エステル基は、エステル基の性質に応じて、酸または塩基触媒加水分解により対応するカルボン酸に変換することができる。酸触媒加水分解は、有機また

10

20

30

40

50

は無機酸（例えば水性溶媒中のトリフルオロ酢酸、またはジオキサンなどの溶媒中の塩酸などの鉱酸）で処理することにより達成することができる。塩基触媒加水分解は、水酸化アルカリ金属（例えばメタノールなどの水性アルコール中の水酸化リチウム）での処理により達成することができる。

【0071】

別の実施例において、化合物中の芳香族ハロゲン置換基は、塩基（例えばn-ブチルまたはt-ブチルリチウムなどのリチウム塩基）で、場合によって低温（例えば-78）にて溶媒（テトラヒドロフランなど）中で処理することによりハロゲン-金属交換にかけ、次いで求電子剤でクエンチして、所望の置換基を導入することができる。したがって、例えば、ジメチルホルムアミドを求電子剤として用いることにより、ホルミル基を導入することができる。芳香族ハロゲン置換基はまた、パラジウム触媒反応にかけて、カルボン酸、エステル、シアノまたはアミノ置換基などの基を導入することもできる。

【0072】

特定の酸化手法には、脱水素化ならびに芳香族化、脱カルボキシル化および特定の官能基への酸素の付加が含まれる。例えば、アルデヒド基は、当業者に周知の条件を用いて対応するアルコールの酸化により調製することができる。例えば、アルコールを酸化剤（Dess-Martin試薬など）で、溶媒（例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中で処理することができる。例えば、オキサリルクロリドおよび活性化量のジメチルスルホキシドで処理し、続いてアミン（トリエチルアミンなど）の添加によりクエンチするなどの、代替の酸化条件を用いることができる。そのような反応は、適切な溶媒（例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中、適切な条件下（例えば室温より低い、例えば-78まで冷却し、続いて室温まで温める）で実施することができる。別の実施例において、酸化剤（例えば3-クロロペルオキシ安息香酸などのペルオキシ酸）を用いて、不活性溶媒（例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中、周囲温度付近で、硫黄原子を対応するスルホキシドまたはスルホンに酸化することができる。

【0073】

特定の還元手法には、特定の官能基からの酸素原子の除去、芳香環を含む不飽和化合物の飽和（または部分飽和）が含まれる。例えば、金属水素化物（例えばメタノールなどの溶媒中の水素化リチウムアルミニウムまたはナトリウムボロハイドライド）を用いて還元することにより、対応するエステルまたはアルデヒドから、第一級アルコールを生成させることができる。代替として、金属水素化物（テトラヒドロフランなどの溶媒中の水素化リチウムアルミニウムなど）を用いて還元することにより、対応するカルボン酸から-OH基を生成させることができる。別の実施例において、金属触媒（例えば炭素などの固体支持体上のパラジウム）の存在下、溶媒（例えばテトラヒドロフランなどのエーテルまたはメタノールなどのアルコール）中、接触水素化によるかまたは酸（塩酸など）の存在下で金属（スズまたは鉄など）を用いた化学的還元により、ニトロ基をアミンに還元することができる。さらなる実施例において、例えば金属触媒（例えば炭素などの固体支持体上のパラジウム）または溶媒（テトラヒドロフランなど）中ラネーニッケルの存在下、好適な条件下（例えば室温より低い、例えば-78に冷却するかまたは加熱する（例えば還流する）、接触水素化によるニトリルの還元により、アミンを得ることができる。

【0074】

適切な溶媒または溶媒の混合物（例えばジエチルエーテルなどのエーテルまたはエタノールなどのアルコール、または水性溶媒）中、式Iの化合物と好適な酸または塩基との、従来の手順を用いた反応により、式Iの化合物の塩を調製することができる。通常のイオン交換クロマトグラフィ手順を用いた処理により、式Iの化合物の塩を他の塩と交換することができる。

【0075】

式Iの化合物の特定の鏡像体を得ることが望まれる場合、これは、鏡像体を分割するための任意の適切な従来の手順を用いることにより、対応する鏡像体の混合物から製造することができる。例えば、ジアステレオマー誘導体（塩など）は、式Iの化合物の鏡像体の

10

20

30

40

50

混合物（ラセミ体など）と好適なキラル化合物（キラル塩基など）との反応により製造することができる。次いで、ジアステレオマーを、結晶化などの任意の従来の手段により分離することができ、所望の鏡像体を回収することができる（例えばジアステレオマーが塩である場合は、酸で処理することによって）。代替として、エステルのラセミ混合物を種々の生体触媒を用いた速度論的加水分解により分割することができる（例えば、Patent Steroselective Biocatalysts, Marcel Dekker; New York 2000を参照）。

#### 【0076】

別の分割方法において、式Iの化合物のラセミ体を、キラル高性能液体クロマトグラフィを用いて分離することができる。代替として、上記方法のうちの1つで好適なキラル中間体を用いることにより、特定の鏡像体を得ることができる。本発明の特定の幾何異性体を得ることが望まれる場合は、中間体または最終生成物を用いてクロマトグラフィ、再結晶および他の従来の分離手順も用いることができる。

#### 【0077】

##### I I . 方法

本発明の別の態様は、MetAP2の活性を調節する方法を提供する。このような方法は、前記受容体を本明細書に記載される化合物に曝露させることを含む。幾つかの実施形態において、上記の方法の1つまたは複数により使用される化合物は、式Iの化合物などの本明細書に記載される一般（generic）化合物、亜属（subgeneric）化合物または特定化合物の一つである。本明細書に記載される化合物のMetAP2を調節または阻害する能力は、当業界で公知の手順および/または本明細書に記載される手順により評価することができる。本発明の別の態様は、患者におけるMetAP2の発現または活性に関連する疾患を治療する方法を提供する。例えば、企図される方法には、例えば、患者において血管新生を減少させない程度の量の開示化合物を投与することにより、患者においてチオレドキシン産生を増やし、かつ対象において抗肥満プロセスの多臓器刺激を誘発するのに有効な細胞内MetAP2の阻害を確立するのに十分な量の開示化合物を投与することを含む。

#### 【0078】

特定の実施形態において、本発明は、有効量の開示化合物を投与することにより患者における肥満症を治療および/または寛解する方法を提供する。また本明細書において、減量を、それを必要とする患者において誘発する方法が提供される。

#### 【0079】

他の企図される治療方法は、本明細書において開示される化合物を対象に投与することにより、肥満関連の疾患または合併症を治療または寛解する\*ameliorating方法を含む。例えば、本明細書において、治療を必要とする2型糖尿病患者を治療する方法が企図される。

#### 【0080】

例示の合併症は、心臓障害、内分泌障害、呼吸器系障害、肝障害、骨障害、精神障害、代謝障害、代謝障害、および再生障害を含む。

#### 【0081】

例示の心臓障害は、高血圧症、異脂肪血症、虚血性心疾患、心筋症、心筋梗塞、卒中、静脈血栓塞栓症および肺高血圧症を含む。例示の内分泌障害は、2型糖尿病および成人潜在性自己免疫性糖尿病を含む。例示の呼吸器系障害は、肥満低換気症候群、喘息、および閉塞性睡眠無呼吸を含む。例示の肝障害は、非アルコール性脂肪肝疾患である。例示の骨障害は、荷重関節の背部痛および骨関節症を含む。例示の代謝障害は、プラーダー・ヴィリ症候群および多囊胞性卵巣症候群を含む。例示の再生障害は、性機能障害、勃起障害、不妊、分娩時合併症、および胎児の異常を含む。例示の精神障害は、体重関連の鬱病および不安障害を含む。

#### 【0082】

具体的には、特定の実施形態において、本発明は、上記医療指標を扱う方法であって、

10

20

30

40

50

式Iの化合物などの本明細書に記載される化合物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【0083】

肥満症または「過体重」への言及は、除脂肪体重に対して脂肪の割合が過多であることを指す。過剰な脂肪蓄積は、脂肪組織細胞の大きさ（肥大）ならびに数（過形成）の増加を伴う。肥満症は絶対体重、体重身長比、皮下脂肪の分布、および社会的または審美的な基準の面から様々に測定される。体脂肪の共通の尺度は肥満度指数（BMI）である。BMIは身長の2乗（メートル表記）に対する体重（キログラム表記）の比を指す。肥満度指数は、下記のいずれかの式を用いて正確に計算できる：体重（kg）/身長<sup>2</sup>（m<sup>2</sup>）（国際単位）または703×体重（ポンド）/身長<sup>2</sup>（インチ<sup>2</sup>）（米国）。

10

【0084】

米国疾病予防管理センター（CDC）によれば、過体重の成人は25kg/m<sup>2</sup>～29.9kg/m<sup>2</sup>のBMIを有し、肥満の成人は30kg/m<sup>2</sup>以上のBMIを有する。40kg/m<sup>2</sup>以上のBMIは、病的肥満症または極度の肥満症を示している。また、肥満症は、胴周りが男性に関しては約102cm、女性に関しては約88cmである患者を指す場合がある。子供に関しては、過体重および肥満の定義には、体脂肪に対する年齢および性別の影響を考慮を入れる。異なる遺伝的背景を有する患者は、上記の一般指針とは異なる水準の肥満であると見なされる場合がある。

【0085】

本発明の化合物は左室肥大の危険性を減少させるなどの、肥満症の二次転帰の危険性を減少させるのにも有効である。過体重ではあるが肥満ではない、例えばBMIが約25～30kg/m<sup>2</sup>である患者などの、肥満症の危険性がある患者を治療する方法も企図される。特定の実施形態において、患者はヒトである。

20

【0086】

過剰な脂肪が身体の様々な部位で選択的に生じる場合があり、ある身体部分で起こる脂肪組織の成長が、他の身体部分で起こる脂肪組織の成長よりも健康に対してより危険な場合があるという事実をBMIは考慮していない。例えば、「中心性肥満」は、典型的には「リンゴ形」の体型を伴うが、腹部脂肪および内臓脂肪を含む特に腹部における過度の脂肪症に起因し、「末端部肥満症」よりも高い合併症の危険性を伴う。「末端部肥満症」は、典型的には「西洋ナシ形」の体型を伴うが、特に臀部における過度の脂肪症に起因する。腰-臀部周囲比（WHR）測定を中心性肥満の指標として使用することができる。中心性肥満を示すWHRの最小値は様々に設定されているが、典型的には中心性肥満の成人は、女性の場合約0.85以上、男性の場合は約0.9以上のWHRを有する。

30

【0087】

過剰脂肪組織の除脂肪体重に対する比を説明する、対象が過体重であるかまたは肥満であるかを判定する方法には、対象の身体組成を得ることが必要である。身体組成は、腹部、肩甲下部、腕、殿部および大腿部等の、身体の複数の場所における皮下脂肪の厚さを測定することにより得ることができる。次に、これらの測定は、総脂肪をおよそ4%の誤差で推定するのに用いられる。別の方法には生体インピーダンス法（BIA）があり、電流が身体を通過するときの電気抵抗から体脂肪を推定する。別の方法では大型の水槽を使用して身体の浮力を測定する。体脂肪が増加すると浮力は大きくなるが、筋肉量が増加するほど沈みやすい傾向となる。

40

【0088】

別の態様において、本発明は、過体重または肥満の対象を治療する方法であって、対象において過体重または肥満であることに関係する少なくとも1つの生物マーカーの水準を測定すること、および有効量の開示化合物を投与し対象の目標水準に到達させることを含む方法を提供する。例示の生物マーカーは、体重、肥満度指数（BMI）、腰-臀部比WHR、血漿アディポカインおよびその2つ以上の組み合わせを含む。

【0089】

特定の実施形態において、上記の方法の1つまたは複数により使用される化合物は、式

50

Iなどの本明細書に記載される一般化合物、亜属化合物または特定化合物である。

【0090】

本発明の化合物は、そのような治療を必要とする患者（動物およびヒト）に、最適な治療効能を与える投薬量で投与することができる。任意の特定の適用における使用に必要な用量は患者毎に変動し、さらに選択された特定の化合物または組成物によってだけでなく、投与経路、治療される症状の性質、患者の年齢および症状、同時投薬またはその後患者に与えられる特別食、ならびに当業者が認識する他の因子によっても異なり、その好適な投薬量は最終的には立ち会う医師の裁量である。本発明の化合物は、従来の無毒な薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクリルを含む投薬量単位製剤で、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入噴霧によりまたは直腸的に、投与することができる。  
10 非経口投与は、皮下注射、静脈内もしくは筋肉内注射または注入技法を含むことができる。

【0091】

治療は望むだけ長期間または短期間継続することができる。本組成物は、例えば1日に1～4回またはそれ以上の回数の投与計画に基づき投与することができる。適切な治療期間は、例えば、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約1年または無期限であってもよい。治療期間は、所望の結果、例えば減量目標が達成された場合に終了することができる。治療計画には矯正段階を含むことができ、その期間中に減量を与えるに十分な用量が投与され、その後に維持段階が続き、例えばその期間中に体重増加を防止するに十分な低用量が投与される。適切な維持的用量は、おそらく本明細書において提供される用量範囲の下部で見出されるはずであるが、矯正的用量および維持的用量は、本明細書の開示に基づいて、当業者により過度の実験をせずに個々の対象に対して容易に確立することができる。食事制限および運動、バイパス手術もしくは結合手術等の肥満学的処置、または他の薬物を使用する治療を含む他の手段により、以前から体重を制御している患者の体重を維持するために、維持的用量を使用することができる。  
20

【0092】

I I I . 医薬品組成物およびキット

本発明の別の態様は、薬学的に許容される担体と一緒に製剤化される、本明細書に開示される化合物を含む医薬品組成物を提供する。具体的には、本開示は、1種または複数の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化される、本明細書に開示される化合物を含む医薬品組成物を提供する。これらの製剤は、経口、直腸、局所、口腔内、非経口（例えば、皮下、筋内、皮内または静脈内）直腸、腔内またはエアロゾル投与に適切な製剤を含むが、所与の事例の最も適切な投与形態は、治療される症状の重症度および使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示組成物は単位用量として製剤化することができ、および/または経口または皮下投与用に製剤化することができる。  
30

【0093】

本発明の例示の医薬品組成物は、例えば固体、半固体または液体形態の調合薬の形態で使用することができ、外用、内用または非経口の適用に適切な有機もしくは無機担体または有機もしくは無機賦形剤との混合物における活性成分として、1種または複数の本発明の化合物を含む。活性成分は、例えば、通常の無毒な薬学的に許容される担体とともに、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、水剤、乳剤、懸濁剤および使用に適切な他の任意の形態に合わせて配合することができる。目的の活性化合物は、疾患の過程または症状に対し所望の効果を生むに十分な量で医薬品組成物に含まれる。  
40

【0094】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬品担体、例えばコーンスター、ラクトース、スクロース、ソルビトール、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガム質、および他の医薬品希釈剤、例えば水などの従来の錠剤化成分と混合し、本発明の化合物またはその薬学的に許容される無毒な塩の均一混合物を含む固体の予備処方組成物（preformulation comp  
50

osition) を形成することができる。これらの予備処方組成物を均一と言う場合、それは活性成分が組成物全体に一様に分散され、その結果組成物が錠剤、丸剤およびカプセル剤などの均等に効果的な単位剤形に容易に、さらに分割できることを意味する。

【0095】

経口投与用の固体剤形(カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など)において、主題組成物は1種または複数の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび/または以下のいずれかと混合される。(1)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸などの充填剤または增量剤；(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアラビアゴムなどの結合剤；(3)グリセリンなどの保湿剤；(4)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(5)パラフィンなどの溶解遅延剤；(6)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；(7)例えば、アセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤；(8)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；(9)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物などの滑沢剤；ならびに(10)着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、組成物は緩衝剤も含むことができる。同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いる軟および硬ゼラチンカプセル剤において充填剤としても使用することができる。

10

20

【0096】

錠剤は、圧縮または成形することにより、場合によって1種または複数の副成分とともに製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、デンブングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤または分散剤を用いて調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた主題組成物の混合物を、適切な機械で成形することにより製造することができる。錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤などの他の固体剤形は、医薬品製剤化分野において周知の腸溶コーティングおよび他のコーティング等の被覆剤およびシェルを用いて場合によって実現または調製することができる。

30

【0097】

吸入または吹入用の組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはその混合物中の水剤および懸濁剤、ならびに散剤を含む。経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルション、溶液、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。主題組成物に加えて、液体剤形は、当業界で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤を含んでもよく、それらは、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油剤(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリンならびにその混合物などである。

40

【0098】

懸濁剤は、主題組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにその混合物などの懸濁剤を含むことができる。

【0099】

直腸または膣内投与用の製剤は、坐剤として提示することができ、坐剤は主題組成物を、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチラートを含む1種または複数の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製することが

50

でき、坐剤は室温で固体であるが、体温では液体であり、そのため体腔で溶解し活性薬剤を放出する。

#### 【0100】

主題組成物を経皮投与するための剤形には、散剤、噴霧剤、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、水剤、貼付剤および吸入剤が含まれる。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体と、および必要な場合は任意の保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合することができる。

#### 【0101】

軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤およびゲル剤は、主題組成物に加えて、動物性または植物性脂肪、油剤、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、滑石および酸化亜鉛またはその混合物などの賦形剤を含むことができる。

10

#### 【0102】

散剤および噴霧剤は、主題組成物に加えて、ラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれら物質の混合物などの賦形剤を含むことができる。噴霧剤は、クロロフルオロ炭化水素ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの通例の噴射剤をさらに含むことができる。

#### 【0103】

本発明の組成物および化合物は、代替としてエアロゾルにより投与することができる。これは、本化合物を含む水性エアロゾル、リポソーム調製物または固体粒子を調製することにより達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液が使用される場合もある。音波噴霧器が、主題組成物中に含まれる化合物を分解し得る剪断に薬剤を曝すことを最小限にするという理由で使用することができる。通常、水性エアロゾルは、主題組成物の水溶液または懸濁液を、従来の薬学的に許容される担体および安定剤と一緒に製剤化することにより製造される。担体および安定剤は、特定の主題組成物の必要条件により異なるが、典型的には非イオン性界面活性剤（トウイーン、ブルロニックまたはポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような無害なタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾル剤は一般に等張液から調製される。

20

#### 【0104】

非経口投与に適切な本発明の医薬品組成物は、1種または複数の薬学的に許容される水性または非水性の無菌等張溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、または使用直前に無菌注射溶液または分散液に再構成することができる無菌の散剤と組み合わせて主題組成物を含み、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、製剤を所望のレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含んでもよい。

30

#### 【0105】

本発明の医薬品組成物において使用することができる適切な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびその適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルおよびシクロデキストリンが挙げられる。適当な流動性は、例えばレシチンなどの被覆材料の使用、分散液の場合には必要とされる粒径の維持および界面活性剤の使用によって維持することができる。

40

#### 【0106】

別の態様において、本発明は、開示化合物、腸溶性材料、およびその薬学的に許容される担体または賦形剤を含む経腸性医薬品製剤を提供する。腸溶性材料は胃の酸性環境で実質的に不溶性であり、特定のpHの腸液中で優勢的に可溶性になるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸の間にある胃腸管（腸）の一部であり、十二指腸、空腸および回腸を含む。十二指腸のpHは約5.5であり、空腸のpHは約6.5であり、回腸末端部のpHは約7.5である。したがって、腸溶性材料は、例えばpH約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、

50

約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8または約10.0まで、可溶性ではない。腸溶性材料の例としては、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート(HPMC P)、酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)、酢酸コハク酸メチルセルロースヒドロキシプロピル(HPMCAS)、酢酸トリメリト酸セルロース、コハク酸メチルセルロースヒドロキシプロピル、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸メチルのコポリマー、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー(Gantrez ESシリーズ)、メタクリル酸\*methacrylateエチル-メタクリル酸メチル-アクリル酸クロロトリメチルアンモニウムエチルコポリマー、ゼイン、シェラックおよびコーパルコロホリウム(copalophorium)などの天然樹脂、ならびに幾つかの市販の腸溶性分散系(例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric およびAquateric)が挙げられる。上記材料のそれぞれの溶解性は公知であるかインピトロで容易に測定できる。前記は可能性のある材料の列挙であるが、本開示の利益を受ける当業者は、その列挙が包括的ではなく、本発明の目的に沿うであろう他の腸溶性材料が存在することを認めるであろう。

10

20

#### 【0107】

有利なことに、本発明は、例えば減量を必要とする消費者による使用のためのキットも提供する。そのようなキットは、上に記載されたような適切な剤形、および炎症を媒介、軽減または防止するためにそのような剤形を使用する方法を説明する説明書を含む。説明書により消費者または医療関係者は、当業者に公知の投与様式に従って剤形を投与することができよう。そのようなキットは有利に包装し、単体または複数のキット単位で販売することができる。そのようなキットの例としては、いわゆるブリスター・パックが挙げられる。ブリスター・パックは包装産業において周知であり、医薬品単位剤形(錠剤、カプセル剤など)の包装に広く使用されている。ブリスター・パックは、一般に、好ましくは透明なプラスチック材料の箔で覆われた比較的硬い材料のシートからなる。包装工程中に、窪みがプラスチック箔に形成される。その窪みは、包まれる錠剤またはカプセル剤の大きさおよび形状を有している。次に、錠剤またはカプセル剤が窪みに配置され、比較的硬い材料のシートが、窪みが形成された方向と反対側の箔の表面でプラスチック箔に対して密封される。その結果、錠剤またはカプセル剤は、プラスチック箔とシートの間の窪み中に密封される。好ましくは、シートの強度は、窪みに手で圧力を加えることにより錠剤またはカプセル剤をブリスター・パックから取り出すことができ、それによって開口部が窪みの位置でシートに形成されるような程度である。次いで、錠剤またはカプセル剤を前記開口部を介して取り出すことができる。

30

#### 【0108】

キットに、例えば、錠剤またはカプセル剤の隣に数字の形態として記憶補助を備えることが望ましい場合があり、それによってその数字は規定の錠剤またはカプセル剤を摂取するべき投与計画の日付に対応している。そのような記憶補助の別の例としては、カードに、例えば「第1週目、月曜日、火曜日・・・など、第2週目、月曜日、火曜日・・・」などと印刷されたカレンダーが挙げられる。記憶補助の他の変形例は容易に明白になろう。「一日量」は、所与の日に摂取される単一の錠剤もしくはカプセル剤、または幾つかの丸剤もしくはカプセル剤であってもよい。また、第1の化合物の一日量は1個の錠剤またはカプセル剤とすることができます、一方で第2の化合物の一日量は幾つかの錠剤またはカプセル剤とすることができます、逆もまた同様である。記憶補助はこのことを反映するべきである。

40

#### 【0109】

50

第2の活性薬剤または第2の活性薬剤の投与を含む方法および組成物もまた本明細書において企図される。例えば、過体重または肥満であることに加え、対象または患者は、過体重または肥満関連合併症、すなわち過体重または肥満であることよって、伴う、悪化するまたは促進される疾患および他の不都合な健康状態をさらに有していてもよい。これらの過体重または肥満関連症状を治療すると以前より示されている少なくとも1種の他の薬剤と組み合わせた開示化合物が、本明細書において企図される。

【0110】

例えば、2型糖尿病は肥満症と関連づけられている。2型糖尿病の特定の合併症、例えば、身体障害および早期死亡は、持続した減量により予防、寛解または解消することができる (Astrup, A. Pub Health Nutr (2001) 4: 499 - 515)。2型糖尿病を治療するために投与される薬剤には、スルホニルウレア（例えば、クロルプロパミドアミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド）；メグリチニド（例えば、レバグリニドおよびナテグリニド）；ビグアニド（例えば、メトホルミン）；チアゾリジンジオン（ロシグリタゾン、トログリタゾンおよびピオグリタゾン）；ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬（例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチンおよびサクサグリプチン）；グルカゴン様ペプチド-1模倣薬（例えば、エクセナチドおよびリラグルチド）；およびアルファ-グルコシダーゼ阻害薬（例えば、アカルボースおよびミグリトール）が含まれる。

【0111】

心臓の障害および症状、例えば高血圧症、異脂肪血症、虚血性心疾患、心筋症、心筋梗塞、脳卒中、静脈血栓塞栓症および肺高血圧症は、過体重または肥満症と結び付けられている。例えば高血圧症は、過剰な脂肪組織が腎臓により作用し結果として高血圧にする物質を分泌するために、肥満症と結び付けられている。さらに、肥満症であると、一般により多量のインスリンが産生され（過剰な脂肪組織が原因で）、この過剰なインスリンがまた血圧を上昇させる。高血圧症の治療の主要な選択肢は減量である。高血圧症を治療するために投与される薬剤には、クロルタリドン；ヒドロクロロチアジド；インダパミド、メトラゾン；ループ利尿薬（例えば、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、ラシックス、トルセミド）；カリウム保持性利尿薬（例えば、塩酸アミロライド、ベンザミル、スピロノラクトンおよびトリアムテレン）；末梢性薬剤（peripheral agent）（例えば、レセルピン）；中枢性アルファアゴニスト（central alpha-agonist）（例えば、塩酸クロニジン、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシンおよびメチルドパ）；アルファ遮断薬（例えば、メシリ酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシンおよび塩酸テラゾシン）；ベータ遮断薬（例えば、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、ナドロール、硫酸ベンブトロール、ピンドロール、塩酸プロプラノロールおよびマレイン酸チモロール）；アルファ遮断薬とベータ遮断薬の併用（例えば、カルベジロールおよび塩酸ラベタロール）；直接血管拡張薬（例えば、塩酸ヒドララジンおよびミノキシジル）；カルシウムアンタゴニスト（例えば、塩酸ジルチアゼムおよび塩酸ベラパミル）；ジヒドロピリジン（例えば、ベシル酸アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピンおよびニソルジピン）；ACE阻害薬（塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、塩酸キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル）；アンジオテンシンII受容体遮断薬（例えば、ロサルタンカリウム、バルサルタンおよびイルベサルタン）；レニン阻害薬（例えば、アリスキレン）；ならびにその組み合わせが挙げられる。これらの化合物は、当業界で公知の投与計画および投与量で投与される。

【0112】

Carral (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004) Vol. 89, No. 6 2601 - 2607) は、過体重または肥満であることと異脂肪血症の関連性を考察している。異脂肪血症は、典型的にはスタチンで治療される。HMG-CoA還元酵素阻害薬である

10

20

30

40

50

スタチンは、対象においてコレステロールの産生を鈍化させ、および／またはコレステロールの蓄積を動脈から除去する。スタチンには、メバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ベロスタチン、ジヒドロコンパクチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ダルバスタチン、カルバスタチン、クリルバスタチン、ベバスタチン、セフバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンおよびグレンバスタチンが含まれる。これらの化合物は該技術分野において公知の投与計画および投与量において投与される。Eckel (Circulation (1997) 96: 3248 - 3250) は、過体重または肥満であることと虚血性心疾患の間にある関連性を考察している。虚血性心疾患を治療するために投与される薬剤には、スタチン、硝酸塩（例えば、二硝酸イソソルビドおよび一硝酸イソソルビド）、ベータ遮断薬およびカルシウムチャネル拮抗薬が含まれる。これらの化合物は業界で公知の投与計画および投与量において投与される。10

#### 【0113】

Wongら (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2007) 4: 436 - 443) は、過体重または肥満であることと心筋症の間にある関連性を考察している。心筋症を治療するために投与される薬剤には、変力薬（例えば、ジゴキシン）、利尿薬（例えば、フロセミド）、ACE阻害薬、カルシウムアンタゴニスト、抗不整脈剤（例えば、ソタロール、アミオダロンおよびジソピラミド）ならびにベータ遮断薬が含まれる。これらの化合物は業界で公知の投与計画および投与量において投与される。Yusefら (Lancet (2005) 366 (9497): 1640 - 1649) は、過体重または肥満であることと心筋梗塞の間にある関連性を考察している。心筋梗塞を治療するために投与される薬剤には、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬、直接血管拡張薬、ベータ遮断薬、抗不整脈剤ならびに血栓溶解剤（例えば、アルテプラーゼ、レテプラーゼ、テネクテプラーゼ、アニストレプラーゼおよびウロキナーゼ）が含まれる。これらの化合物は当業界で公知の投与計画および投与量において投与される。20

#### 【0114】

Sukら (Stroke (2003) 34: 1586 - 1592) は、過体重または肥満であることと脳卒中の間にある関連性を考察している。脳卒中を治療するために投与される薬剤には、抗血小板薬（例えば、アスピリン、クロピドグレル、ジピリダモールおよびチクロピジン）、抗血液凝固剤（例えば、ヘパリン）および血栓溶解剤が含まれる。Steinら (The American Journal of Medicine (2005) 18 (9): 978 - 980) は、過体重または肥満であることと静脈血栓塞栓症の間にある関連性を考察している。静脈血栓塞栓症を治療するために投与される薬剤には、抗血小板剤、抗血液凝固剤および血栓溶解剤が含まれる。Sztrymfら (Rev Pneumol Clin (2002) 58 (2): 104 - 10) は、過体重または肥満であることと肺高血圧症の間にある関連性を考察している。肺高血圧症を治療するために投与される薬剤には、変力薬、抗血液凝固剤、利尿薬、カリウム（例えば、K-dur）、血管拡張薬（例えば、ニフェジピンおよびジルチアゼム）、ボセンタン、エポプロステノールおよびシルデナフィルが含まれる。肥満低換気症候群、喘息および閉塞性睡眠時無呼吸などの呼吸の障害および症状は、過体重または肥満であることに関連付けられている。Elamin (Chest (2004) 125: 1972 - 1974) は、過体重または肥満であることと喘息の間にある関連性を考察している。喘息を治療するために投与される薬剤には、気管支拡張薬、抗炎症剤、ロイコトリエン遮断薬および抗IgE剤が含まれる。具体的な喘息薬にはザフィルルカスト、フルニソリド、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、テルブタリン、フルチカゾン、ホルモテロール、ベクロメタゾン、サルメテロール、テオフィリンおよびゾペネックス (Xopenex) が含まれる。40

#### 【0115】

Kesslerら (Eur Respir J (1996) 9: 787 - 794) は、過体重または肥満であることと閉塞性睡眠時無呼吸の間にある関連性を考察している。睡眠時無呼吸を治療するために投与される薬剤には、モダフィニルおよびアンフェタミン50

が含まれる。

【0116】

非アルコール性脂肪性肝疾患などの肝臓の障害および症状は過体重または肥満であることと関連付けられている。Tolmanら(Ther Clin Risk Manag(2007)6: 1153-1163)は、過体重または肥満であることと非アルコール性脂肪性肝疾患の間にある関連性を考察している。非アルコール性脂肪性肝疾患を治療するために投与される薬剤には、抗酸化剤(例えば、ビタミンEおよびC)、インスリン感受性改善薬(メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびベタイン)、肝保護薬(hapatoprotector)ならびに高脂血症治療薬が含まれる。

【0117】

背痛および荷重関節の関節症等の骨の疾患および症状は、過体重または肥満であることと関連付けられている。van Saase(J Rheumatol(1988)15(7): 1152-1158)は、過体重または肥満であることと荷重関節の関節症の間にある関連性を考察している。荷重関節の関節症を治療するために投与される薬剤には、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症剤(例えば、イブプロフェン、エトドラク、オキサプロジン、ナプロキセン、ジクロフェナクおよびナブメトン)、COX-2阻害薬(例えば、セレコキシブ)、ステロイド類、サプリメント(例えばグルコサミンおよびコンドロイチン硫酸)および人工関節液が含まれる。

【0118】

代謝の疾患および症状、例えば、プラーダー・ヴィリ症候群および多嚢胞性卵巣症候群は過体重または肥満であることと関連付けられている。Cassidy(Journal of Medical Genetics(1997)34: 917-923)は、過体重または肥満であることとプラーダー・ヴィリ症候群の間にある関連性を考察している。プラーダー・ヴィリ症候群を治療するために投与される薬剤には、ヒト成長ホルモン(HGH)、ソマトロビンおよび減量剤(例えば、オルリストット、シブトラミン、メタフェタミン、イオナミン、フェンテルミン、ブプロピオン、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン\*Benzhetermineおよびトパマックス)が含まれる。

【0119】

Hoeger(Obstetrics and Gynecology Clinics of North America(2001)28(1): 85-97)は、過体重または肥満であることと多嚢胞性卵巣症候群の間にある関連性を考察している。多嚢胞性卵巣症候群を治療するために投与される薬剤には、インスリン感受性改善薬、合成エストロゲンとプログステロンの併用、スピロノラクトン、エフロルニチンおよびクロミフェンが含まれる。性機能障害、勃起不全、不妊症、分娩時合併症および胎児異常などの生殖の障害および症状は、過体重または肥満であることと関連付けられている。Larsenら(Int J Obes(Lond)(2007)8: 1189-1198)は、過体重または肥満であることと性機能障害の間にある関連性を考察している。Chungら(Eur Urol(1999)36(1): 68-70)は、過体重または肥満であることと勃起不全の間にある関連性を考察している。勃起不全を治療するために投与される薬剤には、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例えば、タダラフィル、クエン酸シルデナフィルおよびバルデナフィル)、プロスタグランジンE類似体(例えば、アルプロスタジル)、アルカロイド(例えば、ヨヒンビン)およびテストステロンが含まれる。Pasqualiら(Hum Reprod(1997)1: 82-87)は、過体重または肥満であることと不妊症の間にある関連性を考察している。不妊症を治療するために投与される薬剤には、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、プロモクリプチン、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)、GnRHアゴニスト、GnRHアンタゴニスト、タモキシフェン/ノルバデックス、性腺刺激ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン(HMG)、プロゲステロン、組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)、ウロホリトロピン、ヘパリン、ホリトロピンアルファおよびホリトロピンベータ

10

20

30

40

50

が含まれる。

【0120】

Weissら(American Journal of Obstetrics and Gynecology(2004)190(4): 1091-1097)は、過体重または肥満であることと分娩時合併症の間にある関連性を考察している。分娩時合併症を治療するために投与される薬剤には、塩酸ブピバカイン、ジノプロストンPG E2、メペリジンHC1、Ferro-folic-500/iberet-folic-500、メペリジン、マレイン酸メチルエルゴノビン、ロピバカインHC1、ナルブフィンHC1、オキシモルホンHC1、オキシトシン、ジノプロストン、リトドリン、臭化水素酸スコポラミン、クエン酸スフェンタニルおよび子宮収縮薬が含まれる。

10

【0121】

精神医学的な疾患および症状、例えば体重関連性の鬱病および不安障害は、過体重または肥満であることと関連付けられている。Dixsonら(Arch Intern Med(2003)163:2058-2065)は、過体重または肥満であることと鬱病の間にある関連性を考察している。鬱病を治療するために投与される薬剤には、セロトニン再取り込み阻害薬(例えば、フルオキセチン、エシタロプラム、シタロプラム、パロキセチン、セルトラリンおよびベンラファキシン)；三環系抗鬱薬(例えば、アミトリプチリン、アモキサピン、クロミプラミン、デシプラミン、塩酸ドスレピン、ドキセピン、イミプラミン、イプリンドール、ロフェプラミン、ノルトリプチリン、オピプラモール、プロトリプチリンおよびトリミプラミン)；モノアミンオキシダーゼ阻害薬(例えば、イソカルボキサジド、モクロベミド、フェネルジン、トラニルシプロミン、セレギリン、ラサギリン、ニアラミド、イプロニアジド、イプロクロジド、トロキサトン、リネゾリド、ジエノリドカバピロン、デスマートキシヤンゴニンおよびデキストロアンフェタミン)；精神刺激薬；(例えば、アンフェタミン、メタンフェタミン、メチルフェニデートおよびアレコリン)；抗精神病薬(例えば、ブチロフェノン、フェノチアジン、チオキサンテン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジプラシドン、アミスルプリド、パリペリドン、シンビアックス、テトラベナジンおよびカンナビジオール)；および気分安定薬(例えば、炭酸リチウム、バルプロ酸、ジバルプロックスナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、カルバマゼピン、ガバペンチン、オクスカルバゼピンおよびトピラメート)が含まれる。

20

【0122】

Simonら(Archives of General Psychiatry(2006)63(7):824-830)は、過体重または肥満であることと不安障害の間にある関連性を考察している。不安障害を治療するために投与される薬剤には、セロトニン再取り込み阻害薬、気分安定薬、ベンゾジアゼピン(例えば、アルプラゾラム、クロナゼパム、ジアゼパムおよびロラゼパム)、三環系抗鬱薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬およびベータ遮断薬が含まれる。

30

【0123】

本発明の別の態様は、対象において減量を促進および維持するための方法であって、対象において減量を引き起こすのに有効な量の開示化合物を対象に投与すること；対象において減少した体重を維持するために、治療有効量の別種の減量剤を投与することを含む方法を提供する。減量剤には、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬；ノルアドレナリン再取り込み阻害薬；選択的セロトニン再取り込み阻害薬；および腸リバーゼ阻害薬が含まれる。具体的な減量剤には、オルリスタッフ、シブトラミン、メタンフェタミン、イオナミン、フェンテルミン、プロロピオン、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン\*benzphetamine、プロモクリプチン、ロルカセリン、トピラメート、またはグレリン作用を遮断すること、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)活性を阻害すること、ステアロイルCoAデサチュラーゼ1(SCD1)活性を阻害すること、ニューロペプチドY受容体1の機能を阻害すること、ニューロペプチドY受容体2もしくは4の機能を活性化することもしくはナトリ

40

50

ウム・グルコース共輸送体1もしくは2の活性を阻害することにより食物摂取を調節する働きをする薬剤が含まれる。これらの化合物は当業界で公知の投与計画および投与量において投与される。

#### 実施例

##### 【0124】

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含まれる教示および当業界で公知の合成手順に基づく、幾つかの方法で調製することができる。下記の合成法に関する記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間および後処理手順の選択を含む、提案される反応条件はすべて、特に断らなければ、その反応に対し標準的な条件となるよう選択され得ることを理解されたい。分子の様々な部分に存在する官能基が、提案される試薬および反応に適合すべきであることは、有機合成の当業者によって理解されている。反応条件に適合しない置換基は当業者には明らかであり、そのため代替方法が示される。実施例で用いられる出発物質は市販であるか、または既知の物質から標準方法により容易に調製されるかのいずれかである。

10

##### 【0125】

本明細書において「中間体」と同定される化合物の少なくとも幾つかは、本発明の化合物と企図される。

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトルは、実施例化合物に対する三重共鳴5mmプローブを備えたVarian Unity Inova (400MHz) 分光計、および中間体化合物に対するBruker Avance DRX (400MHz) 分光計またはBruker Avance DPX (300MHz) 分光計のいずれかを用いて常温で記録した。化学シフトはテトラメチルシランに対するppmで表される。以下の短縮形を使用した：br = 幅広のシグナル、s = 一重線。d = 二重線、dd = 二重の二重線、dt = 二重の三重線、tt = 三重の三重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線。

20

保持時間(r/t)および関連する質量イオンを求める質量分光(LCMS)測定は以下の方法を使用して実施した。

方法A：Higgins Clipeus C18 5μm 100×3.0mmのカラムおよび2mL/分の流量を用いる、陽イオンエレクトロスプレイおよび単一波長UV 254nm検出を備えたMicromass Platform LC/MS分光計で実験を行った。最初の溶媒系は、最初の1分間、0.1%ギ酸を含む水(溶媒A)95%および0.1%ギ酸を含むアセトニトリル(溶媒B)5%であり、その後の14分間に渡って溶媒A(5%)および溶媒B(95%)まで勾配を変化させた。最終溶媒系をさらに2分間一定に保った。

30

方法B：Higgins Clipeus C18 5μm 100×3.0mmのカラムおよび1mL/分の流量を用いる、陽イオンおよび陰イオンモードエレクトロスプレーおよび単一波長UV 254nm検出を備えたWaters Micromass ZQ 2000四重極質量分光計で実験を行った。最初の溶媒系は、最初の1分間は0.1%ギ酸を含む水(溶媒A)85%および0.1%ギ酸を含むメタノール(溶媒B)15%であり、その後の12分間に渡って溶媒A(5%)および溶媒B(95%)まで勾配を変化させた。最終溶媒系をさらに7分間一定に保った。

40

方法C：PDA UV検出器を備えたWaters Acuity UPLCシステムに連結したWaters Micromass ZQ 2000四重極質量分光計で実験を行った。この分光計は、Acuity BEH C18 1.7μmまたはAcuity BEH Shield RP18 1.7μmおよび0.4mL/分の流量を用いる、陽イオンおよび陰イオンモードで作動するエレクトロスプレー源ならびに単一波長UV 254nm検出を有する。最初の溶媒系は、最初の0.4分間は0.1%ギ酸を含む水(溶媒A)95%および0.1%ギ酸を含むアセトニトリル(溶媒B)5%であり、その後の6分間に渡って溶媒A(5%)および溶媒B(95%)まで勾配を変化させた。最終溶媒系をさらに0.8分間一定に保った。

方法D：DAD UV検出器を備えたHewlett Packard HP 1100

50

LCシステムに連結したWaters Microトリプル四重極質量分光計で実験を行った。この分光計は、Higgins Clipeus C18 100×3.0mmのカラムおよび1mL/分の流量を用いる、陽イオンおよび陰イオンモードで作動するエレクトロスプレイ源ならびにDAD/ELS検出を有する。溶媒系は、最初の1分間は0.1%ギ酸を含む水（溶媒A）85%および0.1%ギ酸を含むメタノール（溶媒B）15%であり、その後の12分間に渡って溶媒A（5%）および溶媒B（95%）まで勾配を変化させた。最終溶媒系をさらに7分間一定に保った。

方法E：PhenomenexLuna C18 (2) 30×4.6mmカラムおよび2mL/分流量を用いる、陽イオンおよび陰イオンエレクトロスプレイ、ならびにELS/ダイオードアレー検出を備えたMicromass Platform LCスペクトロメーターで実験を実施した。溶媒系は、最初の1分間は0.1%ギ酸を含む水（溶媒A）95%および0.1%ギ酸を含むメタノール（溶媒B）5%であり、その後の4分間に渡って溶媒A（5%）および溶媒B（95%）まで勾配を変化させた。最終溶媒系をさらに0.50分間一定に保った。

方法F：PhenomenexLuna C18 (2) 30×4.6mmカラムおよび2mL/分または同等の流量を用いる、陽イオンおよび陰イオンモードで作動するエレクトロスプレイ源並びELS/ダイオードアレー検出を備えたWaters ZMD四重極質量分光計で実験を行った。溶媒系は、最初の0.50分間は0.1%ギ酸を含む水（溶媒A）95%および0.1%ギ酸を含むメタノール（溶媒B）5%であり、その後の4分間に渡って溶媒A（5%）および溶媒B（95%）まで勾配を変化させた。最終溶媒系をさらに1分間一定に保った。

マイクロ波実験をBiotope Initiator（商標）を用いて行った。これは単一モード共振器および動的場チューニングを用いており、その両方により再現性および制御が得られる。温度は40～250まで達成でき、圧力は20バールまで到達できる。3種類のバイアル（0.5～2.0mL、2.0～5.0mLおよび5.0～20mL）がこのプロセッサーに使用可能である。

分取HPLC精製は、GenesisからのC18逆相カラム（C18）またはPhenomenexからのC6フェニルカラム（C6フェニル）（内径100×22.5mm、粒子径7μm、230または254nmでUV検出、流量5～15mL/分）のいずれかを用いて行い、100～0%から0～100%の勾配の0.1%ギ酸を含む水/アセトニトリルまたは水/メタノールで、18mL/分の流量で溶出させた。必要とされる所要の生成物を含む分画（LCMS分析で同定）をプールし、有機分画を蒸発により除去し、残りの水性分画を凍結乾燥し、生成物を得た。

カラムクロマトグラフィを必要とした化合物は、手で、またはTouch Logic Control（商標）を備えたBiotope SP1（商標）Flash Purificationシステム、または予備充填シリカゲルIsolute（登録商標）SPEカートリッジ、Biotope SNAP カートリッジもしくはRedisep（登録商標）RFカートリッジをそれぞれ備えたCombiflash Companion（登録商標）のいずれかを用いて、完全に自動的に精製した。短縮形：THF：テトラヒドロフラン；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；DCM：ジクロロメタン；Dppf：ジフェニルホスフィノフェロセン；AIBN：アゾ-ビス-（イソブチロニトリル）；IMS：工業用変性アルコール（95%）エタノール。

化合物は、ISISdrawのAutonom 2000を使用して命名した。

### 実施例 1

2-ベンゼンスルホニルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

## 【化12】



カリウムトリメチルシラノアート (0.141 g) の乾燥 THF (5 ml) 中溶液を、エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート (中間体 1、0.076 g) の冷却した乾燥 THF (5 ml) 中溶液に添加した。結果として生じた曇った溶液を室温で 2 時間攪拌した。追加のカリウムトリメチルシラノアート (0.076 g) を添加し、結果として生じた混合物を合計 72 時間攪拌した。次いで、その混合物を合計 48 時間 60 で攪拌し加熱した。結果として生じた混合物を水で希釈し、濃塩酸の添加によって pH 1 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣はエーテルで研和した。固体を濾過によって収集し風乾して、オフホワイト色の固体として 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸 (0.034 g) が得られた。

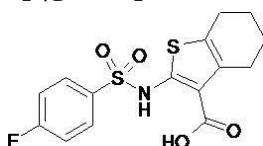
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.0 - 10.8 (br s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

LCMS (方法 B) : r / t 11.45 (M + H) 338, (M + Na) 360, (M - H) 336.

## 実施例 2

2 - (4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸

## 【化13】



エチル 2 - (4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート (中間体 2、0.12 g) および水酸化リチウム - 水和物 (0.036 g) の溶液 (ジオキサンおよび水の混合物 (2:1、6 ml) 中) を、2 本の 2 ~ 5 ml のマイクロ波バイアルに分割した。各バイアルの内容物を攪拌し、マイクロ波で 120 で 30 分間加熱した。2 つのバッヂを合わせ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水相を塩酸 (1 M) の添加によって pH 1 に酸性化し、結果として生じた懸濁液は酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) して濾過した。濾液は蒸発乾固させ、残渣は、シリカのクロマトグラフィによってメタノールおよび DCM (2.5%) の混合物で溶出して精製し、固体が得られ、これは DCM で研和した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、淡いオレンジ色の固体として 2 - (4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸 (0.024 g) が得られた。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.5 - 10.5 (br s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.7 (m, 4H).

LCMS (方法 D) : r / t 11.82 (M + Na) 378.

## 実施例 3

2 - ベンゼンスルホニルアミノベンゾ (b) チオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノベンゾ (b) チオフェン - 3 - カルボキシラート (

10

20

30

40

50

中間体 3 ) から出発し、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 1 4】



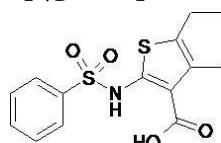
N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8.2 ( d , 1 H ) , 7.9 ( d , 2 H ) , 7.8 ( d , 1 H ) , 7.6 ( m , 3 H ) , 7.35 ( t , 1 H ) , 7.25 ( t , 1 H )

L C M S ( 方法 D ) : r / t 11.22 ( M + N a ) 356

実施例 4

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸メチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 5 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 1 5】



N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 11.3 - 10.0 ( b r s , 1 H ) , 7.8 ( d , 2 H ) , 7.7 ( m , 1 H ) , 7.55 ( t , 2 H ) , 2.6 ( q , 2 H ) , 2.2 ( s , 3 H ) , 0.9 ( t , 3 H ) .

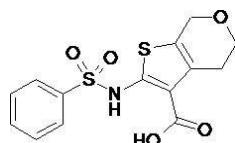
L C M S ( 方法 D ) : r / t 10.98 ( M + N a ) 348

実施例 5

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 6 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 1 6】



N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 10.8 ( b r s , 1 H ) , 7.8 ( d , 2 H ) , 7.7 ( t , 1 H ) , 7.6 ( t , 2 H ) , 4.55 ( s , 2 H ) , 3.8 ( t , 2 H ) , 2.7 ( t , 2 H )

L C M S ( 方法 D ) : r / t 9.21 ( M + H ) 340

実施例 6

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 8 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化17】



N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 0 . 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 ( d , 2 H ) , 7 . 7 ( t , 1 H ) , 7 . 6 ( m , 4 H ) , 7 . 4 5 ( s , 1 H ) , 7 . 4 ( t , 2 H ) , 7 . 3 ( t , 1 H )

L C M S ( 方法 D ) : r / t 1 1 . 9 0 ( M + H ) 3 6 0

## 実施例7

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - メチル - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボン酸メチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - メチル - 5 - フェニルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 9 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化18】



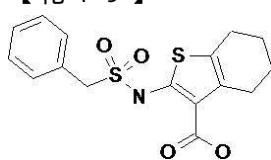
N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 5 - 1 0 . 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 ( d , 2 H ) , 7 . 7 ( t , 1 H ) , 7 . 6 ( t , 2 H ) , 7 . 4 5 ( t , 2 H ) , 7 . 4 ( m , 3 H ) , 2 . 2 ( s , 3 H )

L C M S ( 方法 D ) : r / t 1 2 . 1 5 ( M + H ) 3 7 4 , ( M + N a ) 3 9 6

## 実施例8

2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸  
エチル 2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 10 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化19】



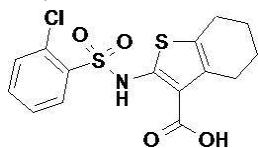
N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 0 . 6 ( b r s , 1 H ) , 7 . 4 - 7 . 3 ( m , 5 H ) , 4 . 5 5 ( s , 2 H ) , 2 . 7 ( m , 2 H ) , 2 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 6 5 ( m , 4 H ) .

L C M S ( 方法 D ) : r / t 1 1 . 7 3 ( M + N a ) 3 7 4 .

## 実施例9

2 - ( 2 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸  
エチル 2 - ( 2 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 11 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化20】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.5 (br s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

LCMS (方法D) : r/t 11.91 (M+H) 372.

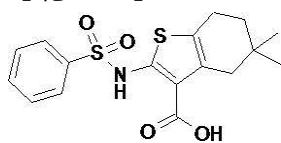
10

## 実施例10

2-ベンゼンスルホニルアミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-ベンゼン\*benzenenスルホニルアミノ-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体12)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化21】



20

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.15 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.5 (t, 2H), 1.9 (s, 6H).

LCMS (方法D) : r/t 12.37 (M+H) 366.

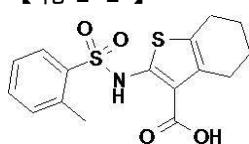
## 実施例11

2-(2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-(2-メチルベンゼン\*benzenenスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体13)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

30

## 【化22】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.5 (br s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 1.75 (m, 4H).

LCMS (方法D) : r/t 4.19 (M+Na) 374.

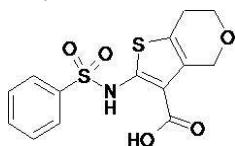
40

## 実施例12

2-ベンゼンスルホニルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボン酸

メチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラートおよびメチル2-[ビス-(ベンゼンスルホニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラート(中間体14)の混合物から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化23】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.4 - 10.4 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

LCMS (方法D) : r/t 9.36 (M+Na) 362.

10

## 実施例13

2-ベンゼンスルホニルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボン酸

メチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボキシラート(中間体15)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化24】



20

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.8 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.85 (m, 2H)

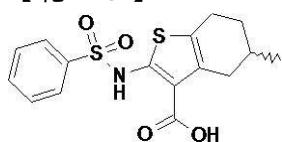
LCMS (方法D) : r/t 10.19 (M+Na) 362

## 実施例14

2-ベンゼン\*Benzenenスルホニルアミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体18)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化25】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.25 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.3 (m, 1H), 1.0 (d, 3H).

LCMS (方法D) : r/t 12.07 (M+Na) 374.

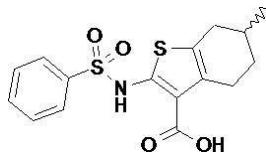
40

## 実施例15

2-ベンゼンスルホニルアミノ-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体19)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化26】



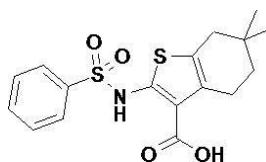
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.0 (d, 3H). LCMS (方法D) : r/t 12.20 (M+H) 352.

## 実施例16

2-ベンゼンスルホニルアミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート（中間体20）から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化27】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.4 (t, 2H), 0.9 (s, 6H). LCMS (方法D) : r/t 12.48 (M+H) 366.

## 実施例17

2-ベンゼンスルホニルアミノ-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸

## 【化28】



tert-ブチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-カルボキシラート（中間体21、0.3g）を0でジオキサン中HCl（4M、3.8ml）に添加した。冷浴を除去し、室温に混合物を暖め、次いで、2時間攪拌した。その混合物は0に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で中和した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、濾過した。濾液を蒸発させ、残渣はDCM（15ml）で研和した。固体を濾過によって収集し、高温の酢酸エチル（3ml）で研和した。固体は濾過によって収集し、風乾して、白色固体として2-ベンゼンスルホニルアミノ-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸（0.017g）が得られた。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.2 (br s, 2H), 7.65-7.6 (m, 3H), 7.55 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)

LCMS (方法D) : r/t 9.04 (M+Na) 357.

## 実施例18

10

20

30

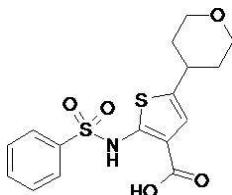
40

50

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボン酸

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキシラートエチル ( 中間体 23 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めるこにより調製した。

【化 29】



10

N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 10.6 ( b r s , 1 H ) , 7.85 ( d , 2 H ) , 7.7 ( t , 1 H ) , 7.6 ( t , 2 H ) , 6.75 ( s , 1 H ) , 3.9 ( m , 2 H ) , 3.4 ( m , 2 H ) , 2.9 ( m , 1 H ) , 1.8 ( m , 2 H ) , 1.5 ( m , 2 H ) .

L C M S ( 方法 D ) : r / t 9.69 ( M - H ) 366 .

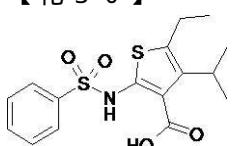
実施例 19

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボン酸

20

メチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 24 ) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 30】



30

N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 10.8 - 10.2 ( b r s , 1 H ) , 7.8 ( d , 2 H ) , 7.7 ( t , 1 H ) , 7.6 ( t , 2 H ) , 3.3 ( m , 1 H ) , 2.7 ( q , 2 H ) , 1.2 ( d , 6 H ) , 1.1 ( t , 3 H )

L C M S ( 方法 D ) : r / t 11.64 ( M + N a ) 376

実施例 20

2 - ( 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸

【化 31】



40

水酸化リチウム - 水和物 ( 0.188 g ) を、エチル 2 - ( 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 27 、 0.194 g ) の溶液 ( ジオキサン ( 1 m l ) および水 ( 1 m l ) 中 ) に添加し、混合物は室温で 16 時間攪拌した。次いで、その混合物は 60 に 1 時間暖め、最終的にマイクロ波で 160 で 15 分間加熱した。室温に冷却した後、揮発成分を減圧下で除去した。残った溶液を水性塩酸 ( 1 M ) で酸性化し、直接、分取 H P L C ( C 18 ) によって 0.1 % ギ酸を含有するメタノールおよび水の混合物および 40 ~ 95 % の勾配で溶出して精製し、白色固体として 2 - ( 2 - トリフルオロメチルベ

50

ンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボン酸 (0.015 g) が得られた。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.0 (br s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

LCMS (方法D) : r/t 11.95 (M+H) 406.

#### 実施例 2 1

2 - (2 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - (2 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボキシラート (中間体 28) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。 10

#### 【化32】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.55 (br s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.5 - 7.4 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.65 (m, 4H). 20

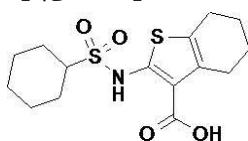
LCMS (方法D) : r/t 11.47 (M+H) 356.

#### 実施例 2 2

2 - (シクロヘキサンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - (シクロヘキサンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボキシラート (中間体 29) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。 30

#### 【化33】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.9 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.9 - 1.65 (m, 6H), 1.6 (m, 2H), 1.4 - 1.0 (m, 6H).

LCMS (方法D) : r/t 12.38 (M+Na) 366.

#### 実施例 2 3

2 - (2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボン酸 40

エチル 2 - (2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン - 3 - カルボキシラート (中間体 30) から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

#### 【化34】



N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 2 ( b r s , 1 H ) , 7 . 8 ( m , 1 H ) , 7 . 6 5 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 ( m , 1 H ) , 7 . 1 ( m , 1 H ) , 3 . 9 ( s , 3 H ) , 2 . 6 ( m , 2 H ) , 2 . 5 ( m , 2 H ) , 1 . 6 5 ( m , 4 H ) .

L C M S ( 方法 D ) : r / t 1 1 . 6 0 ( M + H ) 3 6 8 .

#### 実施例 2 4

2 - ( 3 - メトキシベンゼン \* benzene n スルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ( 3 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベ n 10 nゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 3 1 ) から出発して、実施例 2 と 同様の方式で進めることにより調製した。

#### 【化 3 5】



N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 0 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 5 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 ( m , 1 H ) , 7 . 3 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 ( m , 1 H ) , 3 . 8 ( s , 3 H ) , 2 . 5 5 ( m , 4 H ) , 1 . 7 ( m , 4 H ) .

L C M S ( 方法 D ) : r / t 1 1 . 7 8 ( M + H ) 3 6 8 .

#### 実施例 2 5

2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートおよびエチル 2 - [ ビス - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - ベンゼンスルホニル ) アミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 3 2 ) の 2 : 1 混合物 30 から出発して、実施例 2 と同様の方式で進めることにより調製した。

#### 【化 3 6】



N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 3 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 ( d d , 1 H ) , 7 . 3 ( d d , 1 H ) , 7 . 2 5 ( d t , 1 H ) , 2 . 6 ( m , 5 H ) , 2 . 5 ( m , 2 H ) , 1 . 6 5 ( m , 4 H ) .

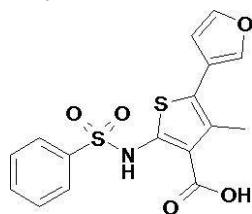
L C M S ( 方法 D ) : r / t 1 2 . 4 3 ( M + H ) 3 7 0 .

#### 実施例 2 6

2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 3 3 ) から出発して、実施例 2 0 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化37】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.6 (br s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.65 (tt, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H).

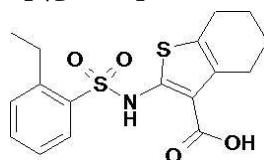
LCMS (方法D) : r/t 11.20 (M+H) 364.

## 実施例27

2-(2-エチルベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-(2-エチルベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体36)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化38】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.35 (br s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.6 (dt, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.4 (dt, 1H), 3.0 (q, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.2 (t, 3H).

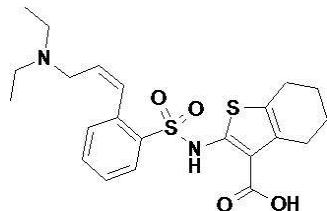
LCMS (方法D) : r/t 12.46 (M+H) 366.

## 実施例28

2-[2-((Z)-3-ジエチルアミノプロパ-1-エニル)ベンゼンスルホニルアミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-[2-((1Z)-3-ジエチルアミノプロパ-1-エン-1-イル)ベンゼンスルホニルアミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体40 M1、0.083g)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化39】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.2 (br s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 3.75 (br s, 2H), 2.9 (br s, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

10

20

30

40

50

L C M S (方法C) : r / t 3.87 (M + H) 449.

実施例 29

2-ベンゼンスルホニルアミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体43)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

【化40】



10

N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) 10.6 (br s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.25 (m, 2H)

L C M S (方法C) : r / t 4.68 (M + H) 324

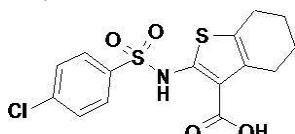
実施例 30

2-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

20

メチル2-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体44)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

【化41】



30

N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) 11.05 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 1.65 (m, 4H).

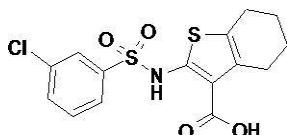
L C M S (方法C) : r / t 5.38 (M + H) 372 / 374.

実施例 31

2-(3-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

メチル2-(3-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体45)から出発して、実施例2と同様の方式で進めることにより調製した。

【化42】



40

N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) 11.15 (br s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.7 (m, 4H).

L C M S (方法C) : r / t 5.36 (M + H) 372 / 374.

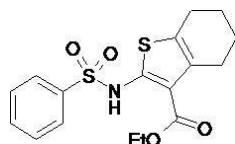
中間体 1

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオ

50

## フェン - 3 - カルボキシラート

## 【化43】



エチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0 . 113 g ) を、ベンゼンスルホニルクロリド ( 0 . 097 g ) のピリジン ( 5 ml ) 中溶液に添加し、結果として生じた溶液は室温で 16 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩酸 ( 1 M ) 、水で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過した。濾液は蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびペンタン ( 5 % ) の混合物で溶出して精製し、薄黄色の固体としてエチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0 . 076 g ) が得られた。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 10.45 ( br s , 1H ) , 7.9 ( d , 2H ) , 7.55 ( m , 1H ) , 7.45 ( t , 2H ) , 4.25 ( q , 2H ) , 2.65 ( m , 2H ) , 2.6 ( m , 2H ) , 1.7 ( m , 4H ) , 1.3 ( t , 3H ) .

## 中間体 2

エチル 2 - ( 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートおよび 4 - フルオロベンゼン - スルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めるこことにより調製した。

## 【化44】

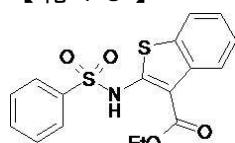


NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 10.45 ( br s , 1H ) , 7.9 ( m , 2H ) , 7.15 ( t , 2H ) , 4.25 ( q , 2H ) , 2.7 ( m , 1H ) , 2.65 ( m , 1H ) , 2.6 ( m , 1H ) , 2.5 ( m , 1H ) , 1.75 ( m , 4H ) , 1.35 ( t , 3H ) .

## 中間体 3

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノベンゾ ( b ) チオフェン - 3 - カルボキシラート

## 【化45】



エチル 2 - [ ビス - ( ベンゼンスルホニル ) アミノ ] ベンゾ ( b ) チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 4 、 0 . 173 g ) および水酸化リチウム - 水和物 ( 0 . 043 g ) の混合物 ( ジオキサン ( 6 ml ) および水 ( 3 ml ) 中 ) を攪拌し 60 度で 2 . 5 時間加熱した。冷却後、混合物を水で希釈し、塩酸 ( 1 M ) の添加によって酸性化した。これは酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣はシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびペンタンの混合物 ( 5 ~ 10 % ) で溶出して精製し、白色の固体としてエチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノベン

10

20

30

40

50

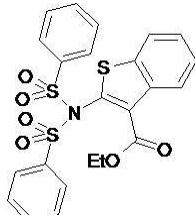
ゾ( b )チオフェン - 3 - カルボキシラート( 0 . 0 7 5 g )が得られた。

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 1 1 . 0 ( b r s , 1 H ) , 8 . 1 5 ( d , 1 H ) , 8 . 0 ( d , 2 H ) , 7 . 6 5 ( d , 1 H ) , 7 . 5 5 ( t , 1 H ) , 7 . 5 ( t , 2 H ) , 7 . 4 ( t , 1 H ) , 7 . 3 ( d , 1 H ) , 4 . 4 5 ( q , 2 H ) , 1 . 4 5 ( t , 3 H )

中間体 4

エチル 2 - [ ビス - ( ベンゼンスルホニル ) アミノ ] ベンゾ( b )チオフェン - 3 - カルボキシラート

【化 4 6】



10

エチル 2 - アミノベンゾ( b )チオフェン - 3 - カルボキシラート( 0 . 1 6 5 g )およびベンゼンスルホニルクロリド( 0 . 5 3 g )のピリジン( 7 m l )中混合物を攪拌し、80°で5時間加熱した。追加のベンゼンスルホニルクロリド( 0 . 5 3 g )を添加し、混合物を攪拌し、80°で24時間加熱した。この混合物を濃縮し、残渣は酢酸エチルおよび水の間で分配した。水層をさらに酢酸エチルで抽出して、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥( M g S O <sub>4</sub> )し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣はシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびペンタンの混合物( 5 ~ 1 0 % )で溶出して精製し、無色の油状物としてエチル 2 - [ ビス - ( ベンゼンスルホニル ) アミノ ] ベンゾ( b )チオフェン - 3 - カルボキシラート( 0 . 1 7 3 g )が得られた。

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 5 ( m , 1 H ) , 8 . 0 5 ( d , 4 H ) , 7 . 8 ( m , 1 H ) , 7 . 7 ( t , 2 H ) , 7 . 6 ( t , 4 H ) , 7 . 5 ( m , 2 H ) , 3 . 8 ( q , 2 H ) , 1 . 1 5 ( t , 3 H )

中間体 5

メチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシラート

30

メチル 2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシラートおよびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 4 7】



40

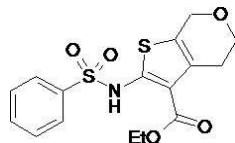
N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 1 0 . 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 ( d , 2 H ) , 7 . 5 5 ( m , 1 H ) , 7 . 4 5 ( t , 2 H ) , 3 . 8 ( s , 3 H ) , 2 . 6 ( q , 2 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 0 . 9 5 ( t , 3 H ) .

中間体 6

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[ 2 , 3 - c ] ピラン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - アミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[ 2 , 3 - c ] ピラン - 3 - カルボキシラート( 中間物 7 )およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化48】



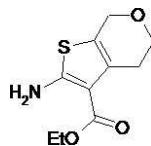
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.45 (br s, 1H), 7.8-7.5 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.15 (t, 3H).

中間体7

10

エチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボキシラート

## 【化49】



シアノ酢酸エチル(2.48g)を、テトラヒドロピラン-4-オン(2.14g)および硫黄(0.76g)のIMS(30ml)中懸濁液に添加した。結果として生じた混合物を攪拌し、50℃に加熱した。モルホリン(5.2ml)を添加し、混合物を50℃でさらに2時間攪拌し、次いで、室温で終夜置いた。固体物は濾過によって収集し、冷たいIMSで洗浄し、次いで、真空下に乾燥して、白色の固体としてエチル2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボキシラート(1.76g)が得られた。

20

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.2 (br s, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.1 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 1.2 (t, 3H).

中間体8

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-フェニルチオフェン-3-カルボキシラート  
エチル2-アミノ-5-フェニルチオフェン-3-カルボキシラートおよびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

30

## 【化50】



LCMS(方法E): r/t 4.85 (M+H) 388

40

中間体9

メチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-4-メチル-5-フェニルチオフェン-3-カルボキシラート

メチル2-アミノ-4-メチル-5-フェニルチオフェン-3-カルボキシラートおよびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化51】



N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 10.6 ( b r s , 1 H ) , 7.95 ( d , 2 H ) , 7.6 ( t , 1 H ) , 7.5 ( t , 2 H ) , 7.4 ( d , 2 H ) , 7.35 ( m , 3 H ) , 3.85 ( s , 3 H ) , 2.45 ( s , 3 H )

中間体10

エチル2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート\* carboxylate およびフェニルメタンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化52】



N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 10.0 ( b r s , 1 H ) , 7.4 - 7.25 ( m , 5 H ) , 4.4 ( s , 2 H ) , 4.25 ( q , 2 H ) , 2.75 ( m , 2 H ) , 2.6 ( m , 2 H ) , 1.8 ( m , 4 H ) , 1.3 ( t , 3 H ) .

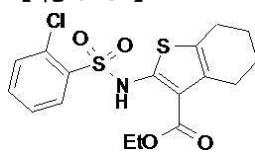
L C M S ( 方法 F ) : r / t 4.79 ( M + N a ) 402 .

中間体11

エチル2 - ( 2 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートおよび2 - クロロベンゼン - スルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化53】



N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 11.05 ( b r s , 1 H ) , 8.2 ( m , 1 H ) , 7.5 ( m , 2 H ) , 7.4 ( m , 1 H ) , 4.3 ( q , 2 H ) , 2.65 ( m , 2 H ) , 2.55 ( m , 2 H ) , 1.7 ( m , 4 H ) , 1.35 ( t , 3 H ) .

L C M S ( 方法 F ) : r / t 4.90 ( M + N a ) 422 .

中間体12

エチル5 , 5 - ジメチル - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( Pinkerton et al . , Bioorg . Med . Chem . Lett . , 2007 , 17 , 3562 - 3569 に従って調製した ) およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式

10

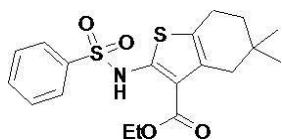
20

30

50

で進めることにより調製した。

【化54】



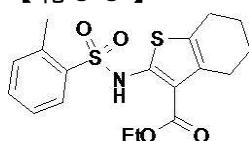
NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.45 (br s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.5 (t, 2H), 1.3 (t, 3H), 0.95 (s, 6H).  
LCMS (方法F) : r/t 4.91 (M-H) 392.

中間体13

エチル2-(2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート

エチル2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラートおよび2-メチルベンゼン-スルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

【化55】



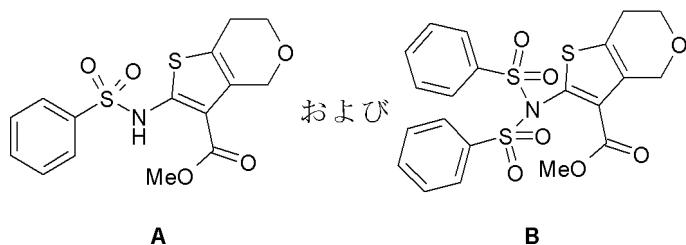
NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.75 (br s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.3 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.35 (t, 3H).  
LCMS (方法F) : r/t 4.99 (M-H) 378.

中間体14

メチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラートおよびメチル2-[ビス-(ベンゼンスルホニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラートの2:1混合物

メチル2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラート(中間体16)およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

【化56】



NMR (CDCl<sub>3</sub>) A : 10.3 (s, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.7 (t, 2H).  
50

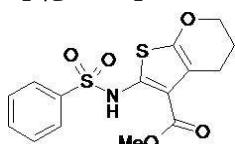
B : 8.0 (d, 4H), 7.9 (d, 4H), 7.6 (t, 2H),  
4.85 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.9 (t, 2H)、NMRによるA:Bの比率は~2:1

中間体15

メチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボキシラート

メチル2-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボキシラート(中間体17)から出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

【化57】



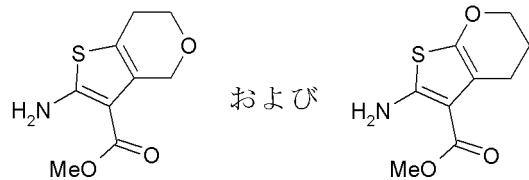
10

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.0 (br s, 1H), 7.9 (d, 2H),  
7.55 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 4.15 (m, 2H),  
3.75 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 1.95 (m, 2H)

中間体16および17

メチル2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラート(中間体16)およびメチル2-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボキシラート(中間体17)

【化58】



16

17

20

30

硫黄(0.352g)を、ジヒドロピラン-3-オン(1.0g)およびシアノ酢酸メチル(1.09g)の攪拌したメタノール(15ml)中混合物に添加した。次いで、モルホリン(1.4ml)は添加し、結果として生じた混合物を攪拌し、55で4時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、固体物は濾過によって収集した。固体物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、オフホワイト色の固体としてメチル2-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボキシラート(中間体17)(1.2g)が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.0-5.0 (br s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.0 (m, 2H)

メタノール濾液を蒸発乾固させ、残渣は酢酸エチルおよび水の間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層は水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣は、シリカ\*silicaのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびペンタン(2.5~25%)の混合物で溶出して精製し、2つの成分が得られた。第1のものは、追加のメチル2-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-5-カルボキシラート0.145gであった。第2の成分は、白色の固体としてのメチル2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-3-カルボキシラート(中間体16)(0.09g)であった。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.1-5.9 (br s, 2H), 4.7 (s, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.6 (m, 2H)

中間体18

40

50

エチル 5 - メチル - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ[**b**]チオフェン - 3 - カルボキシラート

2 - アミノ - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートエチル (Pinkerton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3562 - 3569 に従って調製した) およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 5 9】



10

N M R ( C D C 1 3 ) 1 0 . 4 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 ( m , 2 H ) ,  
 7 . 5 5 ( m , 1 H ) , 7 . 5 ( m , 2 H ) , 4 . 2 5 ( q , 2 H ) , 2 .  
 8 5 ( d d , 1 H ) , 2 . 6 ( m , 2 H ) , 2 . 1 5 ( m , 1 H ) , 1 . 8  
 5 ( m , 1 H ) , 1 . 7 5 ( m , 1 H ) , 1 . 3 5 ( m , 1 H ) , 1 . 3 ( t ,  
 3 H ) , 1 . 0 5 ( d , 3 H ) .

L C M S (方法F) : r / t 4.89 (M + Na) 402.

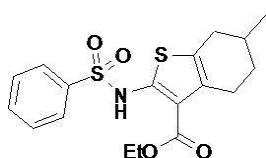
中間体 1 9

20

エチル 6 - メチル - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ[**b**]チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル2-アミノ-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボキシラート(Pinkerton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3562-3569に従って調製した)およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 6 0】



30

N M R ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 1 0 . 4 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 ( m , 2 H ) ,  
 7 . 6 ( m , 1 H ) , 7 . 5 ( m , 2 H ) , 4 . 2 5 ( q , 2 H ) , 2 .  
 8 ( m , 1 H ) , 2 . 6 5 ( m , 1 H ) , 2 . 5 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 ( m , 1 H ) , 1 . 8 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( t , 3 H ) , 1 . 3 ( m , 1 H ) , 1 . 0 5 ( d , 3 H ) .

L C M S (方法F) : r / t 4.92 (M + Na) 402.

中間体 20

40

エチル 6 , 6 - ジメチル - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ[*b*]チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - アミノ - 6 , 6 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート (Pinkerton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3562 - 3569 に従って調製した) およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化61】



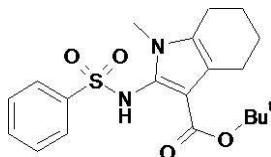
N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 1 0 . 4 5 ( b r s , 1 H ) , 8 . 4 ( m , 2 H ) , 7 . 5 5 ( m , 1 H ) , 7 . 5 ( m , 2 H ) , 4 . 2 5 ( q , 2 H ) , 2 . 6 5 ( t , 2 H ) , 2 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 5 ( t , 2 H ) , 1 . 3 ( t , 3 H ) , 1 . 0 ( s , 6 H ) .

L C M S ( 方法 F ) : r / t 4 . 9 3 ( M + N a ) 4 1 6 .

## 中間体21

t e r t - ブチルベンゼンスルホニルアミノ - 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシラート

## 【化62】



シアノ酢酸 t e r t - ブチル ( 3 . 0 m l ) 、 2 - クロロシクロヘキサン ( 4 . 1 8 g ) およびメチルアミン ( 4 0 % 水溶液、 1 6 . 3 m l ) の D C M ( 2 5 m l ) 中混合物を攪拌し、蒸留で揮発分が除去されるまで 9 0 ℃ に加熱した。残渣をトルエン ( 1 0 0 m l ) で希釈し、溶液は水 ( 3 × 2 0 m l ) および塩水 ( 2 0 m l ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をピリジン ( 7 0 m l ) に溶解した。この溶液を 0 ℃ に冷却し、ベンゼンスルホニルクロリド ( 4 . 0 m l ) を滴下添加した。冷浴を除去し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、直接シリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン ( 0 ~ 1 0 % ) の混合物で溶出して精製し、白色の固体として t e r t - ブチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシラート ( 2 . 6 3 g ) が得られた。

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 2 ( b r s , 1 H ) , 7 . 7 ( m , 2 H ) , 7 . 5 ( d t , 1 H ) , 7 . 4 5 ( d t , 2 H ) , 3 . 3 5 ( s , 3 H ) , 2 . 6 ( t , 2 H ) , 2 . 5 ( t , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 4 H ) , 1 . 2 5 ( s , 9 H ) .

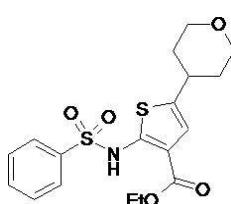
L C M S ( 方法 E ) : r / t 4 . 6 3 ( M + N a ) 4 1 3 .

## 中間体22

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - アミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 23 ) およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方で進めることにより調製した。

## 【化63】



L C M S ( 方法 E ) : r / t 4 . 3 3 ( M + N a ) 4 1 8

10

20

30

40

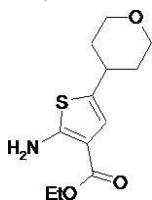
50

## 中間体 2 3

エチル 2 - アミノ - 5 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキシラート

( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) アセトアルデヒド、硫黄およびシアノ酢酸エチルから出発して、中間体 7 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化 6 4】



10

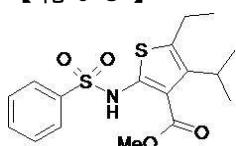
N M R ( D M S O - d 6 ) 7 . 0 5 ( s , 2 H ) , 6 . 5 ( s , 1 H ) , 4 . 1 5 ( q , 2 H ) , 3 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 4 ( m , 2 H ) , 2 . 7 5 ( m , 1 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 - 1 . 4 ( m , 2 H ) , 1 . 2 ( t , 3 H ) .

## 中間体 2 4

メチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボキシラート

メチル 2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 2 5 ) およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化 6 5】



20

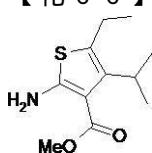
N M R ( C D C l 3 ) 9 . 9 ( b r s , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d , 2 H ) , 7 . 5 5 ( t , 1 H ) , 7 . 4 5 ( t , 2 H ) , 3 . 7 5 ( s , 3 H ) , 3 . 4 ( m , 1 H ) , 2 . 7 5 ( q , 2 H ) , 1 . 2 5 ( t , 3 H ) , 1 . 2 ( d , 6 H )

30

## 中間体 2 5

メチル 2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボキシラート

## 【化 6 6】



40

メチル 2 - シアノ - 3 - プロピル - 4 - メチルペンタ - 2 - エノアート ( E および Z 異性体の混合物、中間体 2 6 、 0 . 9 7 5 g ) 、硫黄 ( 0 . 1 8 g ) およびジエチルアミン ( 0 . 5 7 m l ) のメタノール ( 5 m l ) 中混合物を攪拌し、 6 0 ° で 7 時間加熱した。この混合物を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥 ( M g S O 4 ) し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびペンタン ( 1 ~ 3 % ) の混合物で溶出して精製し、無色の油状物としてメチル 2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0 . 2 6 5 g ) が得られた。

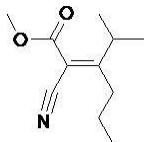
N M R ( C D C l 3 ) 3 . 8 ( s , 3 H ) , 3 . 5 5 ( m , 1 H ) , 2 . 6 5 ( q , 2 H ) , 1 . 2 5 ( d , 6 H ) , 1 . 1 5 ( t , 3 H )

50

## 中間体 2 6

メチル 2 - シアノ - 3 - プロピル - 4 - メチルペンタ - 2 - エノアート ( E および Z の異性体の混合物 )

## 【化 6 7】



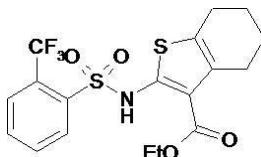
シアノ酢酸メチル ( 1 . 9 8 g ) 、 2 - メチルヘキサン - 3 - オン ( 3 . 7 6 g ) 、 酢酸アンモニウム ( 0 . 1 9 6 g ) および氷酢酸 ( 0 . 2 8 8 m l ) のトルエン ( 1 0 m l ) 中混合物を、ディーン・スターク装置を使用して脱水しながら、6 時間攪拌し還流加熱した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥 ( M g S O<sub>4</sub> ) し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびペンタン ( 2 % ) の混合物で溶出して精製し、無色の油状物としてメチル 2 - シアノ - 3 - プロピル - 4 - メチルペンタ - 2 - エノアート ( E および Z の異性体の混合物として ) ( 2 . 1 1 g ) が得られた。 10

N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) 4 . 1 ( m , 0 . 4 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 3 . 3 ( m , 0 . 6 H ) , 2 . 5 5 ( m , 1 . 2 H ) , 2 . 4 5 ( m , 0 . 8 H ) , 1 . 6 5 ( m , 0 . 8 H ) , 1 . 5 ( m , 1 . 2 H ) , 1 . 1 5 ( d , 3 . 6 H ) , 1 . 1 ( d , 2 . 4 H ) , 1 . 0 5 ( 2 t , 3 H ) 20

## 中間体 2 7

エチル 2 - ( 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] - チオフェン - 3 - カルボキシラート

## 【化 6 8】



2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド ( 0 . 1 9 5 g ) をエチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0 . 1 5 0 g ) のピリジン ( 1 . 7 m l ) 中溶液に室温で添加し、結果として生じた混合物は 6 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣は、直接シリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン ( 0 - 2 0 % ) の混合物で溶出して精製し、白色の固体としてエチル 2 - ( 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0 . 1 9 4 g ) が得られた。 30

N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) 1 0 . 8 5 ( b r s , 1 H ) , 8 . 3 ( d d , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 7 . 7 ( d t , 2 H ) , 4 . 3 ( q , 2 H ) , 2 . 6 5 ( t , 2 H ) , 2 . 5 5 ( t , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 4 H ) , 1 . 3 5 ( t , 3 H ) . 40

L C M S ( 方法 E ) : r / t 4 . 8 7 ( M + N a ) 4 5 6 .

## 中間体 2 8

エチル 2 - ( 2 - フルオロベンゼン \* benzene n-Sulホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート \* carboxylate および 2 - フルオロベンゼン - n-Sulホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 6 9】



N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 1 0 . 7 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( m , 1 H ) , 7 . 5 5 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 ( m , 1 H ) , 7 . 2 ( m , 1 H ) , 4 . 3 ( q , 2 H ) , 2 . 6 5 ( m , 2 H ) , 2 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 4 H ) , 1 . 3 5 ( t , 3 H ) .

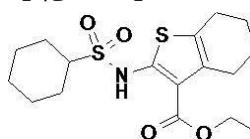
L C M S (方法F) : r / t 4.28 (M-H) 382.

中間体 2 9

エチル 2 - ( シクロヘキサンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボキシラートおよびシクロヘキサンスルホニルクロリドから出発して、中間体27と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 7 0 】



N M R ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 1 0 . 2 ( b r s , 1 H ) , 4 . 3 5 ( q , 2 H ) ,  
 3 . 1 ( m , 1 H ) , 2 . 7 5 ( m , 2 H ) , 2 . 6 ( m , 2 H ) , 2 .  
 3 - 2 . 1 ( m , 4 H ) , 2 . 0 - 1 . 5 ( m , 8 H ) , 1 . 4 ( t , 3 H )  
 , 1 . 3 5 - 1 . 1 ( m , 2 H ) .

L C M S (方法F) : r / t 5.01 (M + Na) 394.

中間体 3 0

エチル 2 - ( 2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート\* carboxylate および 2 - メトキシベンゼン - スルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 7 1】



N M R ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 1 0 . 9 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( m , 1 H ) , 7 . 5 ( m , 1 H ) , 7 . 0 ( m , 1 H ) , 6 . 9 5 ( m , 1 H ) , 4 . 3 ( q , 2 H ) , 3 . 9 5 ( s , 3 H ) , 2 . 6 5 ( m , 2 H ) , 2 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 ( m , 4 H ) , 1 . 3 5 ( t , 3 H ) .

L C M S (方法F) : r / t 4.79 (M + Na) 418.

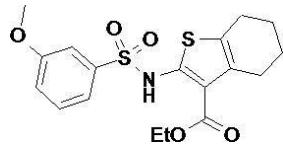
中間体 3 1

エチル 2 - ( 3 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボキシラート\* carboboxylateおよび3-メトキシベンゼンスルホニルクロリドか

ら出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 7 2】



N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 1 0 . 4 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 5 ( m , 1 H ) , 7 . 4 5 - 7 . 3 5 ( m , 2 H ) , 7 . 1 ( m , 1 H ) , 4 . 2 5 ( q , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 2 . 6 5 ( m , 2 H ) , 2 . 6 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 ( m , 4 H ) , 1 . 3 ( t , 3 H ) .

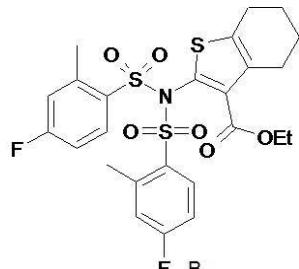
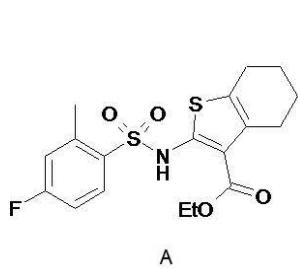
L C M S ( 方法 F ) : r / t 4 . 3 4 ( M + N a ) 4 1 8 .

中間体 3 2

エチル 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートおよびエチル 2 - [ ピス - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル ) アミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートの 2 : 1 混合物

エチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートおよび 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 7 3】



N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) A : 1 0 . 7 5 ( b r s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( m , 1 H ) , 7 . 0 ( m , 2 H ) , 4 . 3 ( q , 2 H ) , 2 . 7 5 ( m , 2 H ) , 2 . 7 ( s , 3 H ) , 2 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 ( m , 4 H ) , 1 . 3 5 ( t , 3 H ) .

L C M S ( 方法 E ) : r / t 4 . 9 5 ( M + N a ) 4 2 0 .

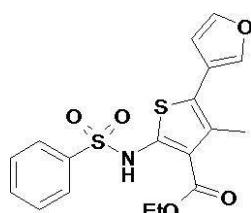
N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) B : 8 . 0 5 ( m , 2 H ) , 7 . 0 ( m , 4 H ) , 3 . 9 5 ( q , 2 H ) , 2 . 6 5 ( m , 4 H ) , 2 . 5 ( s , 6 H ) , 1 . 8 ( m , 4 H ) , 1 . 1 5 ( t , 3 H ) .

L C M S ( 方法 E ) : r / t 4 . 9 5 ( M + N a ) 5 9 2 .

中間体 3 3

エチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシラート

【化 7 4】



10

20

30

40

50

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-ブロモ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート(中間体34、0.134g)、3-フランボロン酸(0.056g)および炭酸カリウム(0.114g)の混合物(ジオキサン(1.3ml)および水(0.33ml)中)を脱気し、窒素下に置いた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.019g)を添加し、混合物はマイクロ波で150で15分間加熱した。溶媒を除去し、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン(0~20%)の混合物で溶出して精製し、白色の固体としてエチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-(フラン-3-イル)-4-メチル-チオフェン-3-カルボキシラート(0.047g)が得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 10.6(br s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.5(m, 4H), 6.5(m, 1H), 4.3(q, 2H), 2.3(s, 3H), 1.35(t, 3H).

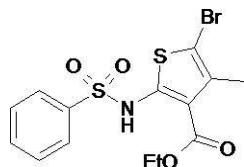
LCMS(方法E) r/t 4.64(M+Na) 414.

中間体34

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-ブロモ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート

エチル2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート(中間体35)およびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

【化75】

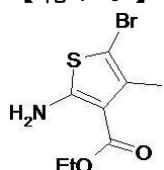


LCMS(方法E) r/t 4.79(M+H) 403/405.

中間体35

エチル2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート

【化76】



N-ブロモスクシンイミド(1.78g)をエチル2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート(1.71g)のクロロホルム(25ml)中溶液に0で分割して添加した。1時間後、混合物をクロロホルム(20ml)で希釈し、塩水および飽和水性炭酸水素ナトリウム(100ml、1:1)の混合物で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン(0~20%)の混合物で溶出して精製し、鮮黄色固体としてエチル2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート(1.32g)が得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 6.05(br s, 2H), 4.3(q, 2H), 2.25(s, 3H), 1.35(t, 3H).

中間体36

エチル2-(2-エチルベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート

## 【化77】



エチル 2 - [ N - ( 2 - エチルベンゼンスルホニル ) - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ) アミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 37 、 0.107 g ) の溶液 ( 濃塩酸 ( 1 m l ) およびメタノール ( 3 m l ) 中 ) を 80 で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を氷と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 ( 2.5 m l ) の混合物に滴下添加し、次いで、酢酸エチル ( 3 × 1.5 m l ) で抽出した。合わせた有機層を塩水 ( 5 m l ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン ( 0 ~ 20 % ) の混合物で溶出して精製し、白色の固体としてエチル 2 - ( 2 - エチルベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0.041 g ) が得られた。

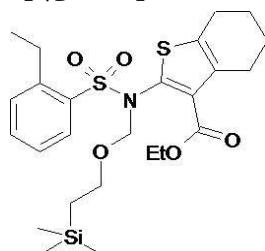
NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 10.7 ( s , 1H ) , 8.05 ( dd , 1H ) , 7.5 ( dt , 1H ) , 7.35 ( m , 1H ) , 7.3 ( dt , 1H ) , 4.3 ( q , 2H ) , 3.1 ( q , 2H ) , 2.65 ( t , 2H ) , 2.55 ( t , 2H ) , 1.7 ( m , 4H ) , 1.35 ( t , 3H ) , 1.3 ( t , 3H ) .

LCMS ( 方法 E ) : r / t 4.99 ( M + Na ) 416 .

## 中間体 37

エチル 2 - [ N - ( 2 - エチルベンゼンスルホニル ) - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ) アミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

## 【化78】



テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.035 g ) を、エチル 2 - [ N - ( 2 - ブロモベンゼンスルホニル ) - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ) アミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 38 、 0.344 g ) 、トリエチルボラン ( 0.90 m l 、 THF 中 1 M ) およびリン酸カリウム ( 0.276 g ) の脱気した溶液 ( トルエン ( 2.5 m l ) および水 ( 0.5 m l ) 中 ) に添加した。容器を密封し、 120 で 1 時間加熱した。混合物は冷却し、水を分離によって除去し、結果として生じた溶液は乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン ( 0 ~ 10 % ) の混合物で溶出して精製し、無色の油状物としてエチル 2 - [ N - ( 2 - エチルベンゼンスルホニル ) - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ) アミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0.107 g ) が得られた。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.8 ( dd , 1H ) , 7.45 ( dt , 1H ) , 7.25 ( m , 2H ) , 5.25 ( s , 2H ) , 3.95 ( q , 2H ) , 3.65 ( m , 2H ) , 2.85 ( q , 2H ) , 2.7 ( t , 2H ) , 2.6 (

10

20

30

40

50

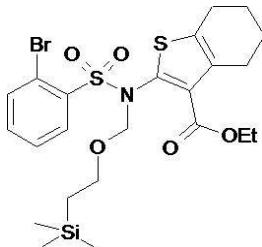
t, 2 H), 1.75 (m, 4 H), 1.25 (t, 3 H), 1.2 (t, 3 H), 0.95 (m, 2 H), 0.0 (s, 9 H).

LCMS (方法E) : r/t 5.26 (M+Na) 546

中間体38

エチル2-[N-(2-プロモベンゼンスルホニル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート

【化79】



10

水素化ナトリウム (60%の油中分散液、0.081 g) を、窒素下で0でエチル2-(2-プロモベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート (中間体39、0.700 g) の溶液 (無水THF中) に添加した。この混合物を室温に暖め、次いで、15分間攪拌した。次いで、混合物を0に冷却し、2-トリメチル(trimethyl)silylエトキシメチルクロリド (0.360 ml) を添加し、結果として生じた混合物は室温でさらに64時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (30 ml) の添加によってクエンチし、生成物は酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン (0~20%) の混合物で溶出して精製し、無色の油状物としてエチル2-[N-(2-プロモベンゼンスルホニル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート (0.800 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.9 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 5.4 (s, 2 H), 4.0 (q, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 2.6 (t, 2 H), 1.8 (m, 4 H), 1.2 (t, 3 H), 1.0 (m, 2 H), 0.05 (s, 9 H).

LCMS (方法E) : r/t 5.15 (M+Na) 596/598.

中間体39

エチル2-(2-プロモベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート

エチル2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート (2.00 g) および2-プロモベンゼンスルホニルクロリド (4.50 g) から出発して、中間体27と同様の方式で進めることにより調製した。

【化80】



20

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.9 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 5.4 (s, 2 H), 4.0 (q, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 2.6 (t, 2 H), 1.8 (m, 4 H), 1.2 (t, 3 H), 1.0 (m, 2 H), 0.05 (s, 9 H).

30

LCMS (方法E) : r/t 5.15 (M+Na) 596/598.

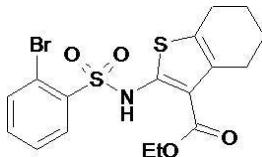
中間体39

エチル2-(2-プロモベンゼンスルホニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート

エチル2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート (2.00 g) および2-プロモベンゼンスルホニルクロリド (4.50 g) から出発して、中間体27と同様の方式で進めることにより調製した。

40

【化80】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.95 (br s, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 4.25 (q, 2 H), 2.6 (t, 2 H), 2.5 (t, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.25 (t, 3 H).

50

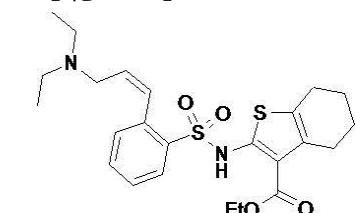
L C M S (方法 E) : r / t 4.91 (M + N a) 466 / 468

中間体 4 0

エチル 2 - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ジエチルアミノプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニルアミノ ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

エチル 2 - { 2 - N - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ジメチルアミノプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニル ] - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ] アミノ } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 4 1 ) から出発して、中間体 3 6 と同様の方式で進めることにより調製した。

【化 8 1】



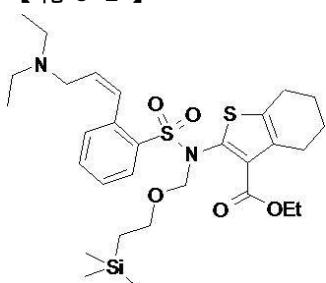
N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 10.75 ( b r s , 1 H ) , 8.1 ( m , 1 H ) , 7.6 ( m , 1 H ) , 7.5 ( m , 1 H ) , 7.3 ( m , 1 H ) , 7.2 ( m , 1 H ) , 6.3 ( m , 1 H ) , 4.3 ( q , 2 H ) , 3.7 ( m , 2 H ) , 3.05 ( m , 4 H ) , 2.65 ( m , 2 H ) , 2.55 ( m , 2 H ) , 1.75 ( m , 4 H ) , 1.35 ( t , 3 H ) , 1.25 ( t , 6 H ) .

L C M S (方法 F) : r / t 3.60 (M + H) 477 .

中間体 4 1

エチル 2 - { 2 - N - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ジメチルアミノプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニル ] - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ] アミノ } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

【化 8 2】



エチル 2 - { 2 - N - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ヒドロキシプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニル ] - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ] アミノ } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 4 2 、 0.397 g ) および N , N - デイソプロピル - N - エチルアミン ( 0.214 g ) の攪拌した D C M ( 10 m l ) 中混合物を、塩 / 氷浴中で 0 度に冷却した。メタンスルホン酸クロリド ( 0.14 g ) を添加し、混合物は 0 度で 2 時間攪拌した。次いでジエチルアミン ( 0.263 g ) を添加し、室温に混合物を暖め、48 時間攪拌した。結果として生じた混合物を蒸発乾固させ、残渣をシリカのクロマトグラフィによってメタノールおよびジクロロメタン ( 0 ~ 8 % ) の混合物で溶出して精製し、褐色の油状物としてエチル 2 - { 2 - N - [ 2 - ( ( Z ) - 3 - ジメチルアミノプロパ - 1 - エニル ) ベンゼンスルホニル ] - N - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ] アミノ } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート ( 0.323 g ) が得られた。

10

20

30

40

50

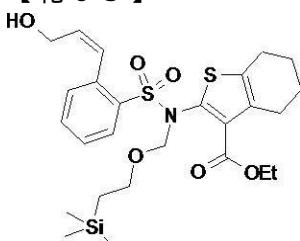
NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.85 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.95 (q, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.95 (br s, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.2 (t, 3H), 1.15 (t, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.0 (s, 9H)

LCMS (方法F) : r/t 4.14 (M+H) 607.

中間体42

エチル2-{2-[2-((Z)-3-ヒドロキシプロパ-1-エニル)ベンゼンスルホニル]-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)アミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート 10

【化83】



20

ビス-(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.66g)をマイクロ波バイアルに入れ、密封し、排気し、アルゴンでバージした。エチル2-[N-(2-プロモベンゼンスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(中間体38、0.732g)の無水トルエン(6m1)中溶液を添加し、結果として得られた赤色の溶液をアルゴンで脱気し、(2Z)-3-(トリブチルスタニル)プロパ-2-エン-1-オール(Corey et al, Tetrahedron Letters, 1984, 25, 2411-2512, に従って調製した。0.53g)の無水トルエン(4m1)中溶液を添加し、この混合物は50℃に1時間加熱した。室温に冷却した後、混合物をシリカカラムに直接装填して、クロマトグラフィによって酢酸エチルおよびシクロヘキサン(0~40%)の混合物で溶出して精製し、褐色の油状物としてエチル2-{2-[2-((Z)-3-ヒドロキシプロパ-1-エニル)ベンゼンスルホニル]-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)アミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシラート(0.418g)が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.8 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 0.9 (m, 2H), 0.0 (s, 9H). 40

LCMS (方法F) : r/t 5.13 (M+Na) 574.

中間体43

エチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシラート

エチル2-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシラートおよびベンゼンスルホニルクロリドから出発して、中間体1と同様の方式で進めることにより調製した。

## 【化 8 4】



L C M S (方法 E) : r / t 4.63 (M + H) 352

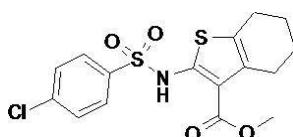
## 中間体 4 4

メチル 2 - ( 4 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベ  
ンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラート

10

メチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボ  
キシラートおよび 4 - クロロベンゼン - スルホニルクロリドから出発して、中間体 1 と同  
様の方式で進めることにより調製した。

## 【化 8 5】



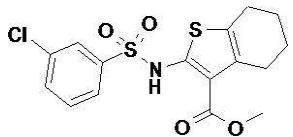
N M R ( C D C 1 3 ) 10.45 ( b r s , 1 H ) , 7.85 ( m , 2 H ) , 7.45 ( m , 2 H ) , 3.8 ( s , 3 H ) , 2.65 ( m , 2 H ) , 2.6 ( m , 2 H ) , 1.75 ( m , 4 H ) .

L C M S (方法 F) : r / t 4.39 (M + N a) 408 .

## 中間体 4 5

メチル 2 - ( 3 - クロロベンゼンスルホニルアミノ ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベ  
ンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキシラートメチル 2 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボ  
キシラートおよび 3 - クロロベンゼン - スルホニルクロリドから出発しえ、中間体 1 と同  
様の方式で進めることにより調製した。

## 【化 8 6】



N M R ( C D C 1 3 ) 10.45 ( b r s , 1 H ) , 7.9 ( m , 1 H ) , 7.8 ( m , 1 H ) , 7.55 ( m , 1 H ) , 7.45 ( t , 1 H ) , 3.8 ( s , 3 H ) , 2.65 ( m , 2 H ) , 2.6 ( m , 2 H ) , 1.75 ( m , 4 H ) .

L C M S (方法 F) : r / t 4.86 (M + N a) 408 .

## 【 0 1 2 6 】

生物活性組換え型ヒト M e t A P 2 活性の阻害能力について、化合物を下記アッセイを使用して  
試験した。

## 【 0 1 2 7 】

S f 9 細胞中に発現したヒト組換え型 F 1 a g - M e t A P 2 に、内因性の活性部位陽  
イオンを除去するために親和性精製および E D T A 処理を施し、M n C l 2 に対して透析  
し、アッセイで使用するマンガン酵素を產生させる。アッセイは、25 で 30 分間、1  
0 0 m M の N a C l を含む 5 0 m M の H E P E S 緩衝液中、p H 7.5 、 0 . 7 5 m M の  
メチオニン - アラニン - セリン ( M A S ) 基質および 5 0 μ g / m l アミノ酸オキシダ-

50

ゼの存在下で、精製したM e t A P 2 の希釀を使用して行い、およそ 50 , 000 R F U の制御活性を得る。M e t A P 2 による基質の切断およびアミノ酸オキシダーゼによる遊離メチオニンの酸化は、酸化段階中に放出されるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を検知するワサビペルオキシダーゼと組み合わせたA m p l e x r e d ( 10 - アセチル - 3 , 7 - ジヒドロキシフェノキサジン)によって発生する蛍光物質を使用することにより、検出、定量する。蛍光シグナルは多重ウェル蛍光光度計を使用して検出する。化合物は、アッセイ緩衝液に添加する前にD M S O に希釀し、アッセイ中のD M S O の最終濃度は1 %とする。

#### 【 0 1 2 8 】

I C<sub>50</sub> は、所与の化合物が、制御の50 % 阻害を達成する濃度として定義される。I C<sub>50</sub> 値は、X L f i t ソフトウェア・パッケージ ( v e r s i o n 2 . 0 . 5 ) を使用して計算する。

#### 【 0 1 2 9 】

本発明の化合物は、本実施例のアッセイにおいて、下記表に示す活性度を示した。表中、A は I C<sub>50</sub> 値 < 0 . 2 μ 、B は I C<sub>50</sub> 値 0 . 2 μ ~ 2 μ 、C は I C<sub>50</sub> 値 > 2 μ を表す。

【表1-1】

化合物の名称	活性度
2-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	A
2-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	A
2-ベンゼンスルホニルアミノベンゾ(b)チオフェン-3-カルボン酸	C
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-エチル-4-メチルチオフェン-3-カルボン酸	B
2-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸	B
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-フェニルチオフェン-3-カルボン酸	C
2-ベンゼンスルホニルアミノ-4-メチル-5-フェニルチオフェン-3-カルボン酸	C
2-ベンジルスルホニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	B
2-(2-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	B
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	B
2-(2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	A
2-ベンゼンスルホニルアミノ-6, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[3, 2-c]ピラン-3-カルボン酸	B
2-ベンゼンスルホニルアミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[2, 3-b]ピラン-5-カルボン酸	A
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	B
2-ベンゼンスルホニルアミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	A
2-ベンゼンスルホニルアミノ-6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	B

【表 1 - 2】

7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸		
2-ベンゼンスルホニルアミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸	B	
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-(テトラヒドロピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボン酸	C	
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-エチル-4-イソプロピルチオフェン-3-カルボン酸	B	10
2-(2-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	
2-(2-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	
2-(シクロヘキサンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	20
2-(2-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	A	
2-(3-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	
2-(4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	30
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-(フラン-3-イル)-4-メチルチオフェン-3-カルボン酸	B	
2-(2-エチルベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	A	
2-[2-((Z)-3-ジエチルアミノプロパー-1-エニル)ベンゼンスルホニルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	40
2-ベンゼンスルホニルアミノ-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	
2-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸	B	

## 【表1 - 3】

2 - (3-クロロベンゼンスルホニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [[b] チオフェン-3-カルボン酸	B
--	---

参照による組み込み

## 【0130】

本明細書で言及されるすべての刊行物および特許は、以下に列挙する項目を含め、各刊行物または特許が具体的かつ個別に参照によって組み込まれたかのごとく、すべての目的のために、その全体が参照によって組み込まれる。矛盾する場合、本明細書のいかなる定義も含め、本出願が支配するものとする。

均等物

## 【0131】

本発明の特定の実施形態が論じられたが、上記の明細書は例示であり、本発明を限定するものではない。本明細書を概観すれば、当業者には本発明の多くの変形が明らかとなるであろう。本発明の全範囲は、均等物の全範囲、および明細書、ならびにそのような変形と共に、請求項を参照することによって判断されるべきである。

## 【0132】

特に断らなければ、本明細書および請求項に使用される原材料の量、反応条件などを表すすべての数字は、すべての例において、「約」という用語によって修飾されていると理解される。したがって、それと反対の指示がない限り、本明細書および添付の請求項に記載される数的パラメーターは、本発明によって獲得しようと努力した所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

10

20

---

フロントページの続き

(72)発明者 ダイク , ハイゼル ジョーン  
イギリス国, エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ, スパ  
イア グリーン センター 8 / 9

(72)発明者 ペリン , トーマス デビッド  
イギリス国, エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ, スパ  
イア グリーン センター 8 / 9

(72)発明者 クランプ , スーザン メアリー  
イギリス国, エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ, スパ  
イア グリーン センター 8 / 9

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特表2010-525002 (JP, A)  
国際公開第2010/065879 (WO, A2)  
SHVEDOV V. I., FUNCTIONAL DERIVATIVES OF THIOPHENE, CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUND  
S (A TRANSLATION OF KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII), 米国, SPRINGER, 1977  
年 2月 1日, V13 N2, P163-165  
REGISTRY(STN)[on line], 掲載日 2010.04.04 CAS登録番号1216027-71-2, 掲載日 2009.01.  
23 CAS登録番号1095612-95-5, 掲載日 2008.08.24 CAS登録番号1043389-18-9, 掲載日 20  
08.08.24 CAS登録番号1043389-17-8, 掲載日 2001.04.18 CAS登録番号331750-29-9

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

A 61 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )