

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4906718号
(P4906718)

(45) 発行日 平成24年3月28日(2012.3.28)

(24) 登録日 平成24年1月20日(2012.1.20)

(51) Int.Cl.		F I	
C07D 495/04	(2006.01)	C07D 495/04	I05A
A61K 31/4365	(2006.01)	C07D 495/04	CSP
A61P 25/00	(2006.01)	A61K 31/4365	
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 25/00	
A61P 37/04	(2006.01)	A61P 3/10	

請求項の数 41 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-515955 (P2007-515955)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月15日(2005.6.15)
 (65) 公表番号 特表2008-502655 (P2008-502655A)
 (43) 公表日 平成20年1月31日(2008.1.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/052767
 (87) 国際公開番号 W02005/123744
 (87) 国際公開日 平成17年12月29日(2005.12.29)
 審査請求日 平成20年5月8日(2008.5.8)
 (31) 優先権主張番号 0401578-0
 (32) 優先日 平成16年6月18日(2004.6.18)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者 500493702
 アクティブ バイオテック エイビー
 スウェーデン ルンド エス-220 0
 7 ビー.オー.ボックス 724
 (74) 代理人 100060575
 弁理士 林 孝吉
 (72) 発明者 ビョーク アンダース
 スウェーデン ビヤレド エス-237
 36 スヴァルヴァジェン 9
 (72) 発明者 ジャンソン カール
 スウェーデン ダルバイ エス-240
 10 スパンマルサヴァジェン 11

審査官 三上 晶子

最終頁に続く

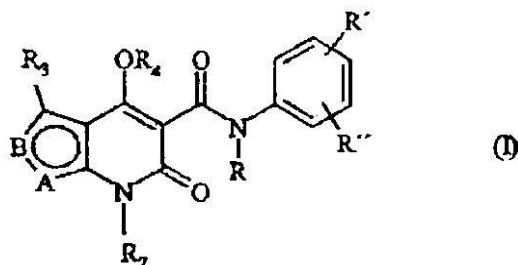
(54) 【発明の名称】 チェノピリドンカルボキサミド及びその医学的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(I)の化合物及びその任意の互変異性体:

【化1】



式中、

R は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル及びアリルから選択される；

R' は、水素、直鎖 C₁ ~ C₄ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₄ アルキル；直鎖 C₁ ~ C₃ アルコキシ又は分枝状又は環状の C₃ アルコキシ；フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル及び OCH_xF_y

(式中、

x = 0、1、2

$y = 1, 2, 3,$
ただし、

$$x + y = 3$$

から選択される；

R'' は、水素、フルオロ及びクロロから選択され、ただし、R' がフルオロ及びクロロから選択されるときにだけ、R'' は、フルオロ及びクロロから選択される；

R₃ は、水素、及び、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₅ アルキルから選択される；

R₄ は、水素、CH₂OCOC(CH₃)₃、医薬的に許容され得る無機カチオン及び有機カチオン、並びに、COR₄'、(式中、R₄' は、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₅ アルキル、フェニル、ベンジル及びフェネチルから選択される) から選択される；

R₇ はメチル及びエチルから選択される；

A 及び B の一方がイオウであり、かつ他方が C - R₂ である；

A が S であるとき、R₂ は水素及びメチルから選択され、ただし、R₃ が水素でないときにだけ、R₂ はメチルである；かつ

B が S であるとき、R₂ は水素である。

【請求項 2】

R' が、水素、直鎖 C₁ ~ C₃ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ アルキル；直鎖 C₁ ~ C₃ アルコキシ又は分枝状又は環状の C₃ アルコキシ；フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル及び OCH_xF_y から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R'' が、水素であるとき、R' が、para - メトキシ、para - フルオロ、para - クロロ、para - トリフルオロメチル及び para - トリフルオロメトキシから選択される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R'' が ortho - フルオロであり、かつ、R' が、para - フルオロ又は meta - フルオロである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₃ が直鎖 C₁ ~ C₄ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₄ アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R₃ が、メチル、エチル、iso - プロピル及び tert - ブチルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R が、メチル及びエチルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R₇ がメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

無機カチオンがナトリウム又はカルシウムである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

A がイオウである、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

B がイオウである、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

6, 7 - ジヒドロ - N, 7 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

N, 3 - ジエチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 6】

6, 7 - ジヒドロ - N, 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - i s o - プロピル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 1 9】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メチルフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 2 1】

N - (4 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 1, 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

4, 5 - ジヒドロ - 1, 4 - ジメチル - N - エチル - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 2 4】

治療剤として使用される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 5】

医薬的に許容され得る非毒性の賦形剤及びキャリアと一緒に、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載される化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 2 6】

他の薬理的に活性な物質を含有する請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 27】

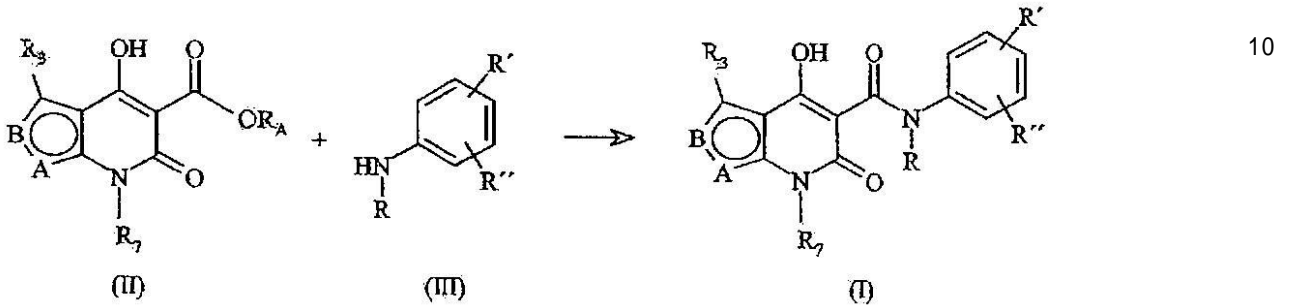
0.005 mg / kg 体重 ~ 1 mg / kg 体重の有効成分の 1 日用量で治療剤として使用される、請求項 25 又は請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

(方法 A)

式 (II) のカルボン酸のエステル誘導体を、好適な溶媒において、式 (III) のアニリン化合物と反応すること：

【化 2】



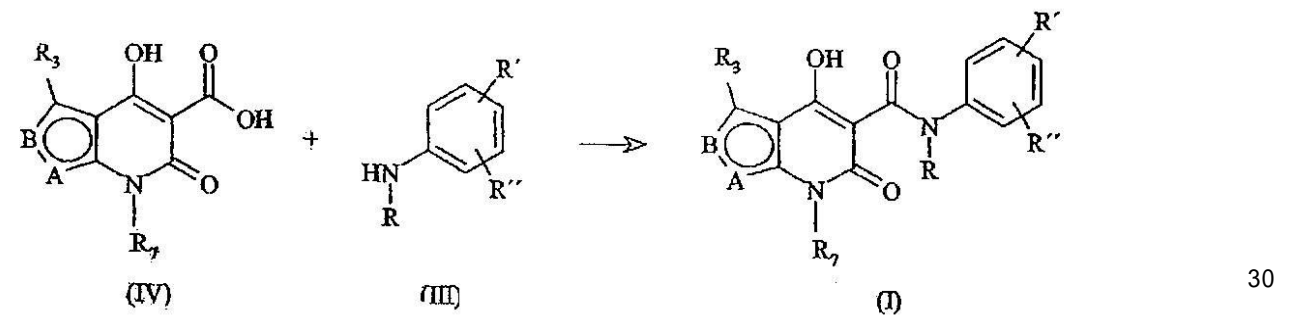
(式中、 R_A は $C_1 \sim C_4$ アルキル基である) ; 又は

(方法 B)

一般式 (IV) のカルボン酸を、好適なカップリング試薬及び好適な溶媒を使用して一般式 (III) のアニリン化合物と反応すること：

20

【化 3】



による、請求項 1 に記載される一般式 (I) の化合物を製造するための方法。

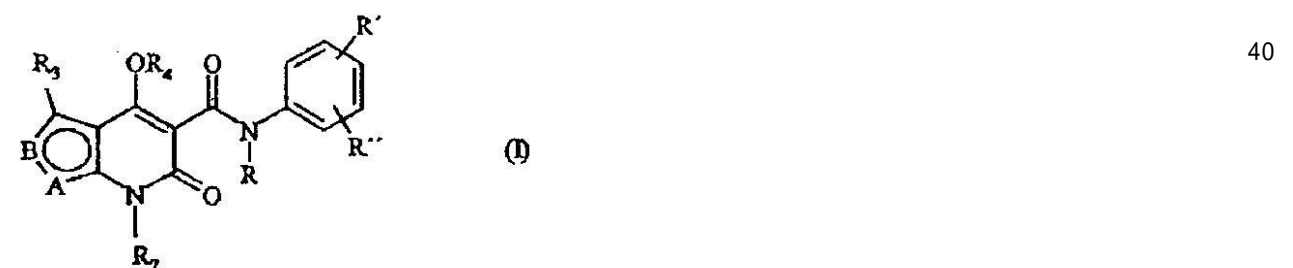
【請求項 29】

方法 A における溶媒が n - オクタンである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

悪性腫瘍、あるいは、自己免疫又は病理学的炎症から生じる疾患を患う哺乳動物の処置への使用に供する医薬であって、下記の式 (I) の化合物：

【化 4】



(式中、

R は、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル及びアリルから選択される：

R' は、水素、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は分枝状又は環状の C_3 アルキル；直鎖 C_1

50

～ C_4 アルコキシ又は分枝状又は環状の $C_3 \sim C_4$ アルコキシ；フルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチル及び OCH_xF_y

(式中、

$$x = 0, 1, 2$$

$$y = 1, 2, 3,$$

ただし、

$$x + y = 3)$$

から選択される；

R'' は、水素、フルオロ及びクロロから選択され、ただし、 R' がフルオロ及びクロロから選択されるときにだけ、 R'' は、フルオロ及びクロロから選択される；

R_3 は、水素、及び、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は分枝状又は環状の $C_3 \sim C_5$ アルキルから選択される；

R_4 は、水素、 $CH_2OCOC(CH_3)_3$ 、医薬的に許容され得る無機カチオン及び有機カチオン、並びに、 COR_4' (式中、 R_4' は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は分枝状又は環状の $C_3 \sim C_5$ アルキル、フェニル、ベンジル、及びフェネチルから選択される) から選択される；

R_7 はメチル及びエチルから選択される；

A及びBの一方がイオウであり、かつ、他方がC - R_2 である；

AがSであるとき、 R_2 は水素及びメチルから選択され、ただし、 R_3 が水素でないときにだけ、 R_2 はメチルである；かつ

BがSであるとき、 R_2 は水素である)

及びその任意の互変異性体の治療効果的な量を該哺乳動物の投与に供する医薬。

【請求項31】

多発性硬化症(MS)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項32】

インスリン依存性糖尿病(IDDM)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項33】

全身性エリテマトーデス(SLE)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項34】

リウマチ様関節炎(RA)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項35】

炎症性腸疾患(IBD)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項36】

乾癬を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項37】

炎症性呼吸器障害を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項38】

アテローム性動脈硬化を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項39】

血管障害発作を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項40】

アルツハイマー病を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

【請求項41】

乳ガン、結腸ガン、カボジ肉腫、肺ガン、卵巣ガン、前立腺ガン又は皮膚ガンを患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬。

10

20

30

40

50

乳動物を処置する用に供する、請求項 30 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体及び 2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体、それらを調製するための方法、それらを含む組成物、並びに、自己免疫及び病理学的炎症から生じる疾患の臨床的処置のための、また、悪性腫瘍の臨床的処置のための方法及び使用に関連する。そのような自己免疫疾患の例には、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、全身性エリテマトーデス、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患及び乾癬がある。炎症が大きな役割を果たす他の疾患には、喘息、アテローム性動脈硬化、発作及びアルツハイマー病などの疾患がある。さらに、本発明の化合物によって特に阻害される充実性腫瘍の例には、例えば、乳ガン、結腸ガン、カポジ肉腫、肺ガン、卵巣ガン、前立腺ガン及び皮膚ガンが含まれる。より具体的には、本発明はチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体に関連する。

10

【背景技術】

【0002】

自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症(MS)、インスリン依存性糖尿病(IDDM)、全身性エリテマトーデス(SLE)、リウマチ様関節炎(RA)、炎症性腸疾患(IBD)及び乾癬は、事実上全体的であり得るか、そうでなければ、体内の個々の器官に向けられ得る、身体の免疫系による攻撃である。自己免疫疾患は、免疫系が間違いをお犯し、防御機能を媒介する代わりに、攻撃者になる疾患であると考えられる(1)。

20

ここで、先行技術文献を挙げることにする。

【特許文献1】米国特許第5,219,864号明細書

【0003】

MSは西欧及び北米における若年成人の最も一般的な後天的神経学的疾患である。MSは、所得喪失及び医療の両方で、この年齢群の他の神経学的疾患よりも多くの廃疾及び財政的損失を占める。合衆国及び欧州には合計で約1,000,000人のMS患者が存在する。

【0004】

30

MSの原因は不明であるが、脳の画像化、免疫学及び分子生物学における進歩は、研究者がこの疾患を理解することを増大させている。いくつかの治療が、現在、MSを処置するために使用されているが、単独処置はどれも劇的な処置効力を明らかにしていない。MSの現在の処置は、急激な悪化の処置、進行性疾患の調節、及び、特定の症状に対する治療の3つのカテゴリーに分類される。

【0005】

MSは中枢神経系を冒し、脱髄プロセスを伴う。すなわち、ミエリン鞘が失われ、これに対して、軸索は維持される。ミエリンは、迅速な神経インパルス伝導を可能にする絶縁物を提供する。明らかなことに、脱髄では、この性質が失われる。MSの原因となる病原的機構は理解されていないが、いくつかの証拠は、脱髄が免疫病理学的基礎を有することを示している。病理学的病変、すなわち、プラークが、免疫学的に活性化された細胞(例えば、マクロファージ及び活性化されたT細胞など)の浸潤によって特徴づけられる(2)。

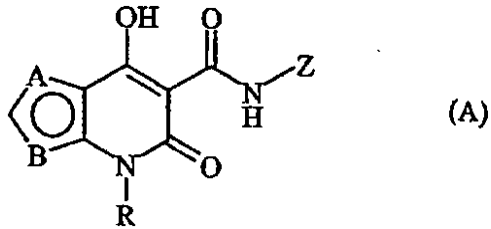
40

【0006】

米国特許第5,219,864号では、下記の式(A)によって表されるいくつかのチエノ[2,3-b]ピリジン誘導体及びチエノ[3,2-b]ピリジン誘導体:

【0007】

【化5】



【0008】

(式中、Zはピリジルを表す)

10

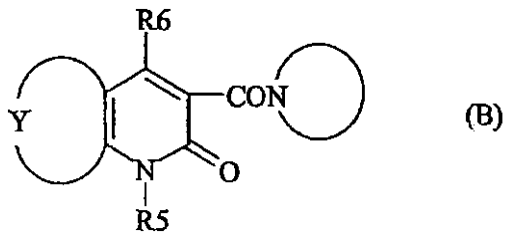
が、免疫調節剤として、また、骨粗鬆症の防止及び処置のために特許請求されている。

【0009】

国際特許出願公開W094/29295には、免疫調節活性、抗炎症活性及び抗ガン活性を有する下記的一般式(B)の化合物が開示される：

【0010】

【化6】



20

【0011】

(式中、Yは、特に、

【0012】

【化7】



30

【0013】

を表し(すなわち、チエノ[3,2-b]ピリジン誘導体)、Nは、少なくとも1つの窒素原子を含有する二環複素環基を表し、R5は低級アルキルを表し、R6はヒドロキシを表す)。

【発明の開示】

【0014】

本発明の第1の目的は、新規なチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体及び2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体で、実験モデルでの高い効力及び低いレベルの副作用とともに、それらの薬理的プロファイルによって、自己免疫及び病理学的炎症から生じる疾患の処置、並びに、悪性腫瘍の処置において有益であると考えられるそのような誘導体を提供することである。本発明は、新規な置換されたチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体及び2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体、それらを調製するための方法、それらを含む組成物、並びに、自己免疫及び病理学的炎症から生じる疾患の臨床的処置のための、また、悪性腫瘍の臨床的処置のための方法及び使用に関連する。そのような自己免疫疾患の例には、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、全身性エリテマトーデス、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患及び乾癬があり、また、炎症が大きな役割を果たす他の疾患には、喘息、アテローム性動脈硬化、発作及びアルツハイマー病などの疾患がある。

40

【0015】

50

本発明の化合物によって特に阻害されるタイプの充実性腫瘍には、例えば、乳ガン、結腸ガン、カボジ肉腫、肺ガン、卵巣ガン、前立腺ガン及び皮膚ガンが含まれる。本発明者らが選んでいる取り組みは、腫瘍により誘導される血管形成を阻害すること、及び、宿主の免疫系を刺激して、抗腫瘍応答を誘発/強化することである。

【 0 0 1 6 】

より具体的には、本発明は新規なチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド誘導体に関連する。

【 0 0 1 7 】

本明細書中で使用される用語「処置」は、疾患を治癒させることだけでなく、予防、疾患の症状を緩和することを包含する。

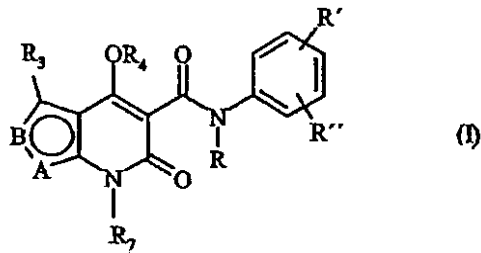
10

【 0 0 1 8 】

今回、驚くべきことに、下記の一般式 (I) の化合物：

【 0 0 1 9 】

【 化 8 】



20

【 0 0 2 0 】

(式中、

R は、メチル、エチル、n - プロピル、i s o - プロピル、n - ブチル及びアリルから選択される；

R ' は、水素、直鎖又は分枝状又は環状の C ₁ ~ C ₄ アルキル (好ましくは、直鎖又は分枝状又は環状の C ₁ ~ C ₃ アルキル) ；直鎖又は分枝状又は環状の C ₁ ~ C ₃ アルコキシ；フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル及び O C H _x F _y

(式中、

$$x = 0, 1, 2$$

$$y = 1, 2, 3,$$

ただし、

$$x + y = 3)$$

から選択される；

R '' は、水素、フルオロ及びクロロから選択され、ただし、R ' がフルオロ及びクロロから選択されるときにだけ、R '' はフルオロ及びクロロから選択される；

R ₃ は、水素、及び、直鎖又は分枝状又は環状の C ₁ ~ C ₅ アルキル (より好ましくは、直鎖又は分枝状又は環状の C ₁ ~ C ₄ アルキル) から選択される；

R ₄ は、水素、C H ₂ O C O C (C H ₃) ₃、医薬的に許容され得る無機カチオン (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、銅 (I I)、亜鉛、アルミニウム及び鉄 (I I I) など) 及び有機カチオン (例えば、モノエタノールアミン及びジエタノールアミンなど)、並びに、C O R ₄ ' (式中、R ₄ ' は、直鎖又は分枝状の C ₁ ~ C ₅ アルキル、フェニル、ベンジル及びフェネチルなどから選択される) から選択される；

40

R ₇ はメチル及びエチルから選択される；

A 及び B の一方がイオウであり、かつ、他方が C - R ₂ である；

A が S であるとき、R ₂ は水素及びメチルから選択され、ただし、R ₃ が水素でないときにだけ、R ₂ はメチルである；かつ

B が S であるとき、R ₂ は水素である)

50

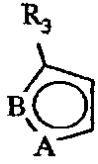
及びその任意の互変異性体が、自己免疫疾患及び炎症性疾患並びに悪性腫瘍を患う個体の処置において予想外にも効果的であることが見出されている。

【0021】

上記の式(I)において、Aがイオウであるとき、環

【0022】

【化9】

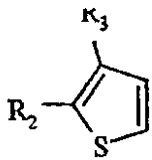


10

は

【0023】

【化10】



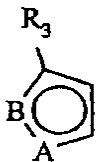
【0024】

であり、すなわち、化合物はチエノ[2,3-b]ピリジン誘導体であり、また、Bがイオウであるとき、環

20

【0025】

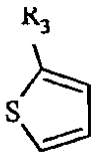
【化11】



は

【0026】

【化12】



30

【0027】

(R₂は水素である)

であり、すなわち、化合物は2-チア-4-アザ-インデン誘導体である。

40

【0028】

一般式(I)の化合物は種々の互変異性形態で存在する場合があります、そのような形態が存在する場合、すべてのそのような形態が本発明に含まれる。

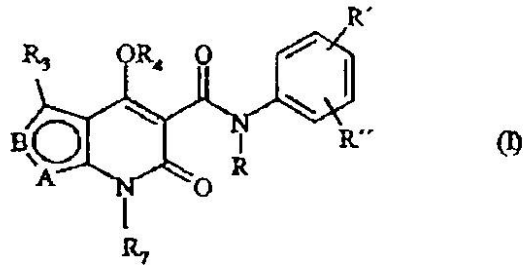
[課題を解決するための手段]を、記述することとする。

本発明は前記目的を達成するために提案されたものであり、[請求項1]記載の発明は

、

下記の式(I)の化合物及びその任意の互変異性体：

【化1】



式中、

R は、メチル、エチル、n - プロピル、i s o - プロピル、n - ブチル及びアリルから選択される；

R ' は、水素、直鎖 C₁ ~ C₄ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₄ アルキル；直鎖 C₁ ~ C₃ アルコキシ又は分枝状又は環状の C₃ アルコキシ；フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル及び O C H x F y

(式中、

$$x = 0, 1, 2$$

$$y = 1, 2, 3,$$

ただし、

$$x + y = 3)$$

から選択される；

R " は、水素、フルオロ及びクロロから選択され、ただし、R ' がフルオロ及びクロロから選択されるときにだけ、R " は、フルオロ及びクロロから選択される；

R₃ は、水素、及び、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₅ アルキルから選択される；

R₄ は、水素、C H₂ O C O C (C H₃)₃、医薬的に許容され得る無機カチオン及び有機カチオン、並びに、C O R₄'、(式中、R₄' は、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₅ アルキル、フェニル、ベンジル及びフェネチルから選択される) から選択される；

R₇ はメチル及びエチルから選択される；

A 及び B の一方がイオウであり、かつ他方が C - R₂ である；

A が S であるとき、R₂ は水素及びメチルから選択され、ただし、R₃ が水素でないときにだけ、R₂ はメチルである；かつ

B が S であるとき、R₂ は水素である、を提供し、

及び、[請求項 2] 記載の発明は、

R ' が、水素、直鎖 C₁ ~ C₃ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ アルキル；直鎖 C₁ ~ C₃ アルコキシ又は分枝状又は環状の C₃ アルコキシ；フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル及び O C H x F y から選択される、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 3] 記載の発明は、

R " が、水素であるとき、R ' が、p a r a - メトキシ、p a r a - フルオロ、p a r a - クロロ、p a r a - トリフルオロメチル及び p a r a - トリフルオロメトキシから選択される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 4] 記載の発明は、

R " が o r t h o - フルオロであり、かつ、R ' が、p a r a - フルオロ又は m e t a - フルオロである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 5] 記載の発明は、

R₃ が直鎖 C₁ ~ C₄ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₄ アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 6] 記載の発明は、

10

20

30

40

50

R₃ が、メチル、エチル、i s o - プロピル及び t e r t - ブチルから選択される、請求項 5 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 7] 記載の発明は、

R が、メチル及びエチルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 8] 記載の発明は、

R₇ がメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 9] 記載の発明は、

無機カチオンがナトリウム又はカルシウムである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

10

及び、[請求項 1 0] 記載の発明は、

A がイオウである、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

及び[請求項 1 1] 記載の発明は、

B がイオウである、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 1 2] 記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 1 3] 記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

20

及び、[請求項 1 4] 記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 1 5] 記載の発明は、

N , 3 - ジエチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

30

及び、[請求項 1 6] 記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - i s o - プロピル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 1 7] に記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシフェニル) - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 1 8] に記載の発明は、

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

40

及び、[請求項 1 9] に記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メチルフェニル) - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 2 0] に記載の発明は、

6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

50

及び、[請求項 2 1]に記載の発明は、

N - (4 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 2 2]に記載の発明は、

4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 2 3]に記載の発明は、

4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジメチル - N - エチル - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、を提供し、

10

及び、[請求項 2 4]に記載の発明は、

治療剤として使用される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の化合物、を提供し、

及び、[請求項 2 5]に記載の発明は、

医薬的に許容され得る非毒性の賦形剤及びキャリアと一緒に、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載される化合物を有効成分として含有する医薬組成物、を提供し、

及び、[請求項 2 6]に記載の発明は、

他の薬理的に活性な物質を含有する請求項 2 5 に記載の医薬組成物、を提供し、

20

及び、[請求項 2 7]に記載の発明は、

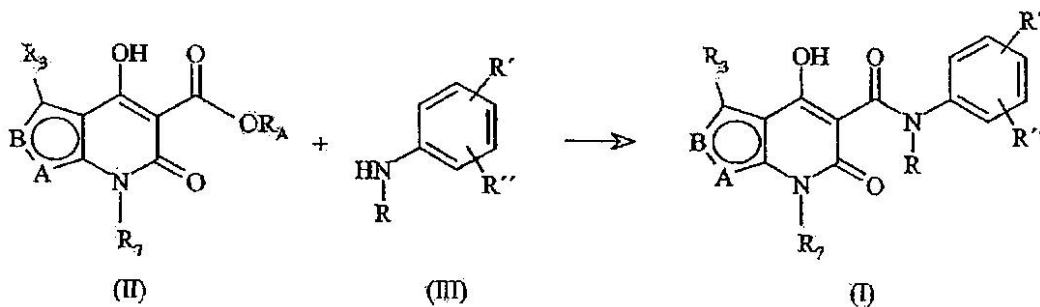
0 . 0 0 5 m g / k g 体重 ~ 1 m g / k g 体重の有効成分の 1 日用量で治療剤として使用される、請求項 2 5 又は請求項 2 6 に記載の医薬組成物、を提供し、

及び、[請求項 2 8]に記載の発明は、

(方法 A)

式 (I I) のカルボン酸のエステル誘導体を、好適な溶媒において、式 (I I I) のアニリン化合物と反応すること：

【化 2】



30

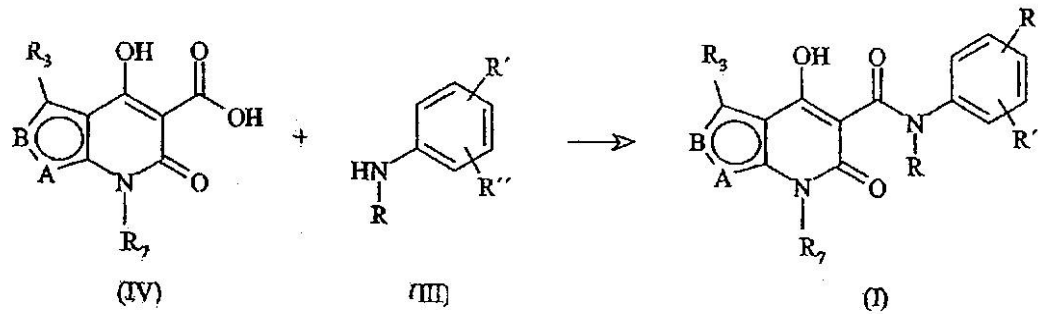
(式中、R_AはC₁~C₄アルキル基である)；又は

(方法 B)

一般式 (I V) のカルボン酸を、好適なカップリング試薬及び好適な溶媒を使用して一般式 (I I I) のアニリン化合物と反応すること：

40

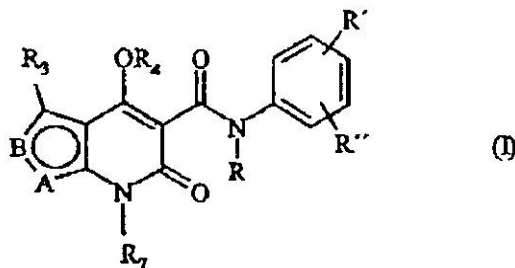
【化3】



10

による、請求項 1 に記載される一般式 (I) の化合物を製造するための方法、を提供し、
 及び、[請求項 2 9] に記載の発明は、
 方法 A における溶媒が n - オクタンである、請求項 2 8 に記載の方法、を提供し、
 及び、[請求項 3 0] に記載の発明は、
 悪性腫瘍、あるいは、自己免疫又は病理学的炎症から生じる疾患を患う哺乳動物の処置
 への使用に供する医薬であって、下記の式 (I) の化合物：

【化4】



20

(式中、

R は、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル及びアリルから
 選択される；

R ' は、水素、直鎖 C₁ ~ C₃ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ アルキル；直鎖 C₁
 ~ C₄ アルコキシ又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₄ アルコキシ；フルオロ、クロロ、プロ
 モ、トリフルオロメチル及び OCH_x F_y

30

(式中、

$$x = 0, 1, 2$$

$$y = 1, 2, 3,$$

ただし、

$$x + y = 3$$

から選択される；

R '' は、水素、フルオロ及びクロロから選択され、ただし、R ' がフルオロ及びクロロ
 から選択されるときにだけ、R '' は、フルオロ及びクロロから選択される；

40

R₃ は、水素、及び、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル又は分枝状又は環状の C₃ ~ C₅ アルキ
 ルから選択される；

R₄ は、水素、CH₂OCOC(CH₃)₃、医薬的に許容され得る無機カチオン及び
 有機カチオン、並びに、COR₄' (式中、R₄' は、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル又は分枝
 状又は環状の C₃ ~ C₅ アルキル、フェニル、ベンジル、及びフェネチルから選択される
) から選択される；

R₇ はメチル及びエチルから選択される；

A 及び B の一方がイオウであり、かつ、他方が C - R₂ である；

A が S であるとき、R₂ は水素及びメチルから選択され、ただし、R₃ が水素でない
 ときにだけ、R₂ はメチルである；かつ

50

BがSであるとき、R₂は水素である）
及びその任意の互変異性体の治療効果的な量を該哺乳動物の投与に供する医薬、を提供し

及び、[請求項31]に記載の発明は、
多発性硬化症(MS)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項32]に記載の発明は、
インスリン依存性糖尿病(IDDM)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項33]に記載の発明は、
全身性エリテマトーデス(SLE)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項34]に記載の発明は、
リウマチ様関節炎(RA)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項35]に記載の発明は、
炎症性腸疾患(IBD)を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項36]に記載の発明は、
乾癬を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項37]に記載の発明は、
炎症性呼吸器障害を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項38]に記載の発明は、
アテローム性動脈硬化を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項39]に記載の発明は、
血管障害発作を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項40]に記載の発明は、
アルツハイマー病を患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬、を提供し、

及び、[請求項41]に記載の発明は、
乳ガン、結腸ガン、カポジ肉腫、肺ガン、卵巣ガン、前立腺ガン又は皮膚ガンを患う哺乳動物を処置する用に供する、請求項30に記載の医薬を提供するものである。

【0029】

本発明の好ましい実施形態において、
Aがイオウである；
Rがメチル及びエチルから選択される；
R''が水素であるとき、R'が、para-メトキシ、para-フルオロ、para-クロロ、para-トリフルオロメチル及びpara-トリフルオロメトキシから選択される；
R'がpara-フルオロ又はmeta-フルオロであるならば、R''がortho-フルオロである；
R₂が水素である；
R₃が、メチル、エチル及びiso-プロピルから選択される；かつ
R₇がメチルである。

【0030】

本発明の別の好ましい実施形態において、
Bがイオウである；

R がメチル及びエチルから選択される；

R'' が水素であるとき、R' が、para-メトキシ、para-フルオロ、para-クロロ、para-トリフルオロメチル及びpara-トリフルオロメトキシから選択される；

R' が para-フルオロ又は meta-フルオロであるならば、R'' が ortho-フルオロである；

R₃ が、メチル、エチル及び iso-プロピルから選択される；かつ

R₇ がメチルである。

【0031】

本発明の好ましい実施形態は、下記の式 (Ia) によって表 1 に表されるそのような化合物である；

【0032】

【化13】

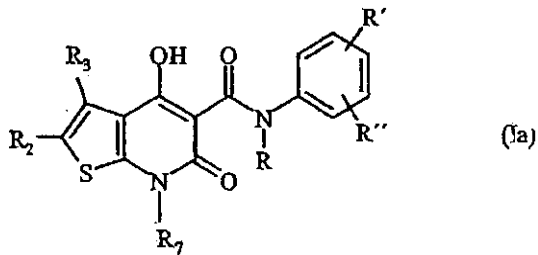


表 1

【0033】

【化14】

Cpd	R ₂	R ₃	R ₇	R	R'	R''
#1	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
#2	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
#3	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H
#4	H	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H
#5	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-CH ₃	H
#6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-OCH ₃	H
#7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	H
#8	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-F	o-F
#9	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-OCF ₃	H

本発明の別の好ましい実施形態は下記の化合物 (Ib) である；

【0034】

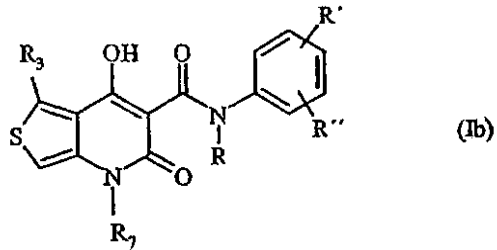
10

20

30

40

【化15】



【0035】

(式中、R₃及びR₇がメチルであり、Rがメチル又はエチルであり、かつ、R'及びR''が水素である。)

好ましい化合物(化合物#10)において、Rはメチルである。

【0036】

ヒトにおけるいくつかの自然発生する自己免疫疾患は、研究室動物のある種の系統において自然に発生する実験モデル、又は、標的器官からの特定の抗原による免疫化によって研究室動物において誘導され得る実験モデルを有する。

【0037】

中枢神経系(CNS)の自己免疫炎症疾患に対するモデルとしての実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)が、これまでヒト疾患の多発性硬化症に対する最も広く使用されているモデルである。

【0038】

II型コラーゲンに対する自己免疫を、ある種の系統のマウス又はラットにおいて実験的に誘導することができ、この自己免疫は多発関節炎の発症をもたらす。このコラーゲン誘導の関節炎は、ヒト疾患のリウマチ様関節炎と共通する特徴をいくつか有する。

【0039】

一般式(I)の化合物、並びに、いくつかの先行技術/参考化合物が、マウスにおける急性の実験的自己免疫脳脊髄炎(aEAE)の阻害についてアッセイされた。驚くべき結果で、予想外の結果が、参考化合物のチエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド誘導体を本発明のその対応するチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体及び2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミドと比較したときに得られた。本発明のチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体及び2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体は明らかに優れていることが判明した。本発明の化合物(例えば、6,7-ジヒドロ-N,7-ジメチル-4-ヒドロキシ-N-フェニル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド及び4,5-ジヒドロ-N,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-N-フェニル-5-オキソ-2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド)とは対照的に、参考化合物の4,5-ジヒドロ-N,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-N-フェニル-5-オキソ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミドはaEAEモデルにおいて不活性であることが判明した。同様に、カルボキサミド成分におけるN-ピリジル基の代わりにN-フェニル基は優れた活性をもたらした。従って、参考化合物の6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(3-ピリジル)-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドは、本発明の化合物である6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドとの比較で、活性が不良であることが判明した。先行技術の化合物である6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(3-ピリジル)-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(これは米国特許第5,219,864号に開示される)は不活性であることが判明した。

【0040】

請求項において開示されるような本発明の実施形態のすべてが、これらとともに本明細

10

20

30

40

50

書に含まれる。

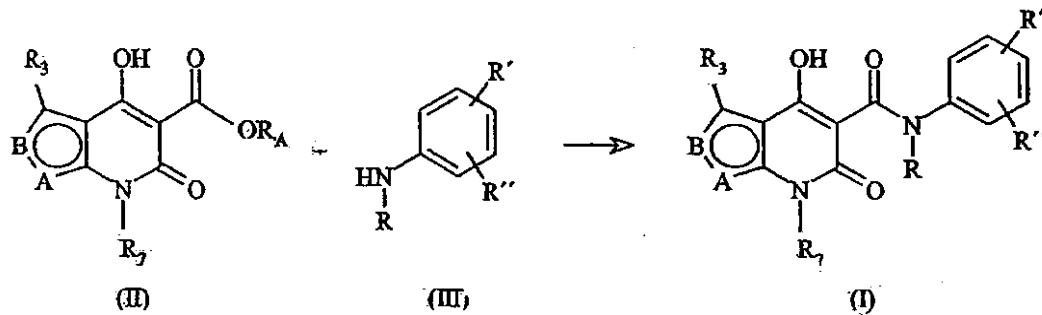
【0041】

一般式(I)の化合物は、文献において知られている方法によって、また、下記の方法によって調製することができる：

方法A：

【0042】

【化16】



10

【0043】

一般式(I)の化合物は、知られている方法によって、また、例えば、上記に示されるように、カルボン酸エステル誘導体(II; $R_A = 1$ 個~4個の炭素を有するアルキル基)を、好適な溶媒(例えば、脂肪族炭化水素(例えば、ヘプタン及びオクタンなど)又は芳香族炭化水素(例えば、トルエン及びキシレンなど))において、アニリン化合物と反応することによって調製することができる。式(II)のカルボン酸エステル誘導体を調製するための一般的な方法が、2-アミノチオフェン-3-カルボキシレート又は4-アミノチオフェン-3-カルボキシレートから出発して下記に記載される。これらのアミノチオフェン-3-カルボキシレートは市販されているか、又は、文献から知られている(3、4、5、6、7)。式(III)の様々なN-アルキル化アニリン化合物が市販されているか、又は、文献から知られている(8)。新規なアミノチオフェン-3-カルボキシレート及び式(III)のN-アルキル化アニリン化合物を、前記文献の方法と一般に類似する様々な方法によって調製することができる。

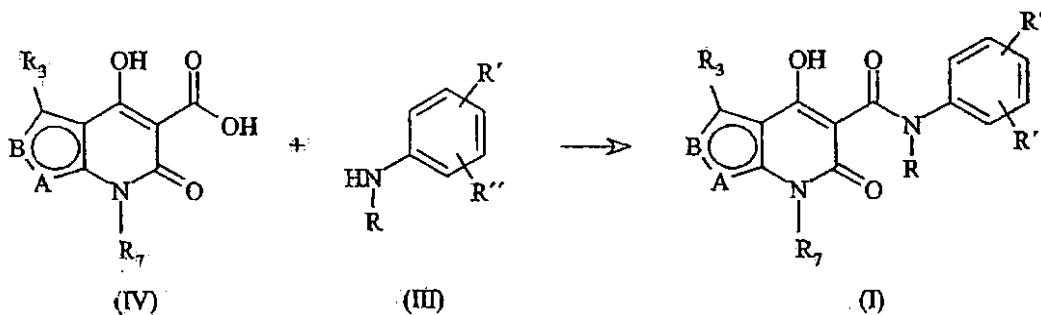
20

30

方法B：

【0044】

【化17】



40

【0045】

式(I)の化合物はまた、式(IV)の化合物を式(III)のアニリン化合物と反応することによって調製することができる。この分野で知られている様々なカップリング試薬を使用することができる(例えば、米国特許第4,547,511号において文献から知られているカルボジイミド)。1つの好適なカップリング方法では、チオニルクロリドが、トリエチルアミン及び好適な溶媒(例えば、ジクロロメタンなど)の存在下で利用される。この方法は、エステルとアニリン化合物との間での直接的なカップリングが機能し

50

ない場合に使用することができ、例えば、アニリン化合物が電子吸引性置換基を含有するときに使用することができる。式(IV)のカルボン酸誘導体を、下記に記載されるような酸切断によって、式(II)の対応するエステルから得ることができる。

【0046】

下記の実施例は、本発明の範囲を限定することなく、本発明を例示することが意図される。

【実施例1】

【0047】

6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (中間体)

2 - アミノ - 4 - メチル - チオフェン 3 - カルボン酸エチル (27.0 mmol、5.0 g) をマロン酸ジエチル (25 ml) において 180 で 3 時間加熱し、生じたエタノールを留去した。油浴の温度を下げ、マロン酸ジエチルを減圧下で留去して、中間体のマロン酸アミド (2 - (2 - エトキシカルボニル - アセチルアミノ) - 4 - メチル - チオフェン 3 - カルボン酸エチルエステル) を、放置したときにゆっくり結晶化したオイルとして得た (7.7 g、95%)。このマロン酸アミドを N, N - ジメチルアセトアミド (DMA、40 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (80% の NaH、2.0 当量、54 mmol、1.62 g) を加えた。混合物を 60 で 1 時間加熱した。冷却し、水 (300 ml) を加えた後、生成物を、濃塩酸 (HCl) を加えて pH 1.5 にすることによって析出させた。析出物をろ過によって集め、メチルイソブチルケトンから再結晶して、6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステルを得た (3.8 g、56%)。このカルボン酸エチルエステル (11.9 mmol、3.02 g) を DMA (40 ml) に溶解し、NaH (2.1 当量、25 mmol、750 mg) を加えた。混合物を 40 に 10 分間加熱した。その後、混合物を 10 に冷却し、硫酸ジメチル (1.2 当量、14.3 mmol、1.37 ml) を加えた。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、その後、氷浴で冷却した。水 (200 ml) を加え、混合物を 5 M の HCl により pH 1.5 に酸性化した。析出物を集め、トルエン / ヘプタンから再結晶して、表題化合物を得た (2.4 g、75%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (3H, t), 2.48 (3H, d), 3.55 (3H, s), 4.45 (2H, q), 6.46 (1H, q, broad), 14.22 (1H, s)

【0048】

本質的には同じ様式で、下記の化合物を対応する出発物質から得た：

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 2, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 2, 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル；及び

4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボン酸メチルエステル。

【実施例2】

【0049】

4, 5 - ジヒドロ - 1, 4 - ジメチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - ア

ザ - インデン 6 - カルボン酸エチルエステル (中間体)

4 - アミノ - 2 - メチル - チオフェン 3 - カルボン酸エチル (12.8 mmol、2.37 g) を 1, 4 - ジオキサン (20 ml) に溶解し、エチルマロニルクロリド (90%) (19.2 mmol、2.73 ml) を加えた。反応混合物を 50 で 1 時間加熱し、その後、室温に下げた。反応混合物を氷 (60 g) に注ぎ、生成物をろ過によって集め、水で洗浄し、乾燥した (3.32 g、87%)。このマロン酸アミドを N, N - ジメチルアセトアミド (DMA、35 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60% の NaH、2.0 当量、22.1 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 1 時間加熱した。冷却し、水 (50 ml) を加えた後、生成物を 1 M 塩酸 (HCl、aq.) (30 ml) の添加によって析出させた。析出物をろ過によって集め、エタノールから再結晶して、4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボン酸エチルエステルを得た (1.46 g、52%)。このカルボン酸エチルエステルをジメチルホルムアミド (DMA、40 ml) に溶解し、NaH (3.0 当量、17.3 mmol、692 mg) を加えた。反応混合物を 40 に 15 分間加熱し、その後、10 に冷却した。ヨードメタン (1.3 当量、7.49 mmol、0.47 ml) を加え、反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、その後、0.5 M の HCl (aq.) (50 ml) に注いだ。析出物をろ過によって集め、エタノールから、次いでメチルイソブチルケトンから再び再結晶して、表題化合物を得た (524 mg、89%)。

¹H NMR (NaOD/D₂O): 1.28 (3H, t), 2.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.30 (2H, q), 6.81 (1H, s).

【0050】

本質的には同じ様式で、下記の化合物を対応する出発物質から得た：

6, 7 - ジヒドロ - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - tert - ブチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

6, 7 - ジヒドロ - 3 - (1 - エチルプロピル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；

3 - シクロヘキシル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル；及び

4, 5 - ジヒドロ - 3, 4 - ジメチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボン酸メチルエステル。

【実施例 3】

【0051】

4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (これは本発明に従わない)

3 - アミノチオフェン - 2 - カルボン酸メチル (63 mmol、10.0 g) 及びクロロギ酸エチル (50 ml) の混合物を 2 時間還流し、その後、エバポレーションして乾固した。残渣をエタノール (130 ml) に溶解し、水 (35 ml) における水酸化ナトリウム (NaOH、65 mmol、3.84 g) を加えた。室温で 48 時間攪拌した後、混合物を 1 M HCl により酸性化し、水で希釈した。析出物を集め、水で洗浄し、真空下で乾燥し、トルエン/ヘプタンから再結晶して、3 - エトキシカルボニルアミノチオフェン - 2 - カルボン酸を得た (10.2 g、73%)。この酸 (23.2 mmol、5.0 g) 及び三臭化リン (12 mmol、1.14 ml) を 1, 4 - ジオキサン (50 ml) に溶解した。混合物を 100 で 2 時間攪拌し、次いで冷却し、その後、ロータリーエバポ

レーターで濃縮した。トルエンを加えたときに形成された析出物をろ過によって集め、1 H - チエノ [3 , 2 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオンを得た (3 . 9 6 g 、 1 0 0 %) 。この中間体 (2 0 . 6 m m o l 、 3 . 5 g) を D M A (4 0 m l) に溶解し、氷浴で冷却した。NaH (2 2 . 7 m m o l 、 7 8 0 m g) を加え、続いて、ヨウ化メチル (2 5 m m o l 、 1 . 6 m l) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、マロン酸ジエチル (2 5 m m o l 、 3 . 8 5 m l) 及び NaH (2 2 . 7 m m o l 、 7 8 0 m g) を加えた。添加後、混合物を 8 5 ° で 2 時間加熱し、その後、混合物を冷却した。水を加え、混合物を 1 M H C l により酸性化し、クロロホルムにより抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー処理して (S i O ₂ 、クロロホルム / メタノール / 酢酸 ; 4 0 / 1 / 0 . 1) 、表題化合物を得た (1 . 4 g 、 2 6 %) 。

¹H NMR(CDCl₃): 1.45 (3H,t), 3.61 (3H,s), 4.45 (2H,q), 7.00 (1H,d), 7.76 (1H,d), 13.92 (1H,s broad)

10

【実施例 4】

【0052】

6, 7 - ジヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (中間体)

6, 7 - ジヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (5 . 7 2 m m o l 、 1 . 4 5 g) を 3 3 % 臭化水素酸 / 酢酸 (3 5 m m o l の H B r 、 6 . 0 m l) において 5 5 ° で加熱した。2 時間後、混合物を冷却し、2 - プロパノール (3 0 m l) を加えた。析出物をろ過によって集め、真空中で乾燥して、表題化合物を得た (1 . 2 8 g 、 9 3 %) 。

20

¹H NMR(CDCl₃): 2.53 (3H,d), 3.67 (3H,s), 6.63 (1H,q broad), 14.48 (1H,s) 15.29 (1H,s).

【0053】

本質的には同じ様式で、下記の化合物を対応する出発物質から得た：

6, 7 - ジヒドロ - 2 , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸；

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸；

30

6, 7 - ジヒドロ - 2 , 7 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸；

4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボン酸；及び

4, 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸。

【実施例 5】

【0054】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシフェニル) - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (方法 A)

40

6, 7 - ジヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (3 . 7 4 m m o l 、 1 . 0 g) 、 N - メチル - p - アニシジン (3 当量、 1 1 . 2 m m o l 、 1 . 5 7 g) 及び n - オクタン (6 0 m l) を、窒素下、油浴で沸点に加熱した。揮発物 (約 4 0 m l) を 6 時間の期間中に留去し、残留する n - オクタンを、ロータリーエバポレーターを使用して除いた。残渣をクロロホルムに溶解し、冷 1 M 硫酸により洗浄した。有機相を 0 . 5 M の N a O H により抽出し、水相の pH を約 6 . 5 に調節した。濁った溶液をセライトに通してろ過した。メタノール (体積の 1 0 % に対応する) を加え、その後、透明な溶液を 1 M の H C l により pH 1 . 5 に酸性化した。生じた析出物を一晩放置し、ろ過によって集め、真空中で乾

50

燥して、表題化合物を得た (1 . 0 6 g、 7 9 %)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51 (3H,d), 3.29 (3H,s broad), 3.43 (3H,s), 3.78 (3H,s) 6.45 (1H,q broad), 6.79 (2H,d broad), 7.12 (2H,d broad), 12.60 (1H,s broad).

【 0 0 5 5 】

本質的には同じ様式で、下記の化合物を対応する出発物質から得た：

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 5 3 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.27 (3H,s broad), 3.48 (3H,s), 6.88 (1H,d) 7.15-7.22 (3H,m), 7.27 (2H,t broad), 7.32 (2H,d), 12.50 (1H,s broad)

10

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 8 6 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31 (3H,t), 2.98 (2H,q), 3.26 (3H,s broad), 3.48 (3H,s), 6.48 (1H,s), 7.14-7.30 (5H,m), 12.78 (1H,s).

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - i s o - プロピル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 6 6 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.28 (6H,d), 3.24 (3H,s broad), 3.47 (3H,s), 3.57-3.68 (1H,m) . 6.52 (1H,s), 7.12-7.20 (3H,m), 7.23-7.29 (2H,m), 12.94 (1H s broad)

20

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - i s o - ブチル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 7 6 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.97 (6H,d), 2.04 (1H,m), 2.77 (2H,d), 3.28 (3H,s broad), 3.50 (3H,s), 6.47 (1H,s), 7.17-7.32 (5H,m), 12.85 (1H,s)

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 3 - t e r t - ブチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 8 3 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.47 (9H,s), 3.28 (3H,s), 3.49 (3H,s), 6.61 (1H,s), 7.15-7.32 (5H,m), 13.60 (1H,s)

30

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - (1 - エチル - プロピル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 2 3 %。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89 (6H,t), 1.69 (4H,m), 3.27 (3H,bs), 3.44(1H,bs), 3.48(3H,s), 6.48 (1H,s), 7.18 (3H,m), 7.28 (2H,m), 12.97 (1H,bs)

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 6 3 % ; これは請求項に含まれない。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.98 (9H,s), 2.96 (2H,s), 3.29 (3H,s broad), 3.51 (3H,s), 6.48 (1H,s), 7.17-7.33 (5H,m), 12.85 (1H,s)

40

3 - シクロヘキシル - 6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率： 6 0 % ; これは請求項に含まれない。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22-2.18 (10H,m,cyclohexyl-CH²), 3.30 (4H, broad signal, N-Me and cyclohexyl-CH), 3.50 (3H,s), 6.52 (1H,s), 7.17-7.32 (5H,m), 12.95 (1H,s).

50

6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：87%。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.01 (3H, t), 2.31 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.74 (2H, q broad), 6.72 (1H, s broad), 7.10-7.31 (5H, m), 11.0 (1H, s broad).

N, 3 - ジエチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：76%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.20(3H, t), 1.30 (3H, t), 2.97(2H, q), 3.19(3H, s), 3.97(2H, q), 6.47(1H, s), 7.15(3H, t), 7.24(2H, t), 12.83 (1H, bs).

10

6, 7 - ジヒドロ - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - i s o - プロピル - 7 - メチル - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：67%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.21(3H, t), 1.30(6H, d), 3.19(3H, s), 3.64(1H, m), 3.97(2H, q), 6.51(1H, s), 7.15(3H, t), 7.24(2H, m), 12.98(1H, bs).

6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N - プロピル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：58%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92 (3H, t), 1.63 (2H, m), 2.52 (3H, d), 3.17(3H, s), 3.87 (2H, t) 6.43 (1H, d), 7.14 (3H, t), 7.23(2H, t), 12.62(1H, bs).

20

6, 7 - ジヒドロ - N, 3 - ジメチル - 7 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドピロリジン塩、収率：75%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.08(3H, broad signal), 1.79 (4H, m), 2.45(3H, s), 2.98(4H, m), 3.35 (3H, s), 3.85 (2H, broad signal), 6.25 (1H, s broad), 7.08-7.36 (5H, m).

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メチルフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：81%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, d), 3.26 (3H, s broad), 3.43 (3H, s), 6.43 (1H, q broad), 7.06 (4H, s), 12.70 (1H, s broad)

30

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - i s o - プロピルフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：85%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22 (6H, d), 2.53 (3H, s), 2.88 (1H, m), 3.25 (3H, s broad), 3.46 (3H, s), 6.45 (1H, s broad), 7.07-7.17 (4H, m), 12.8 (1H, s).

40

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：76%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.47 (1H, s broad), 7.12 (2H, d), 7.22 (2H, d), 12.70(1H, s).

6, 7 - ジヒドロ - N, 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：67%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29 (3H, t), 2.96 (2H, dq), 3.29 (3H, bs), 3.43 (3H, s), 3.77 (3H,

50

s), 6.48 (1H,s), 6.79 (2H,d), 7.11 (2H,d), 12.69 (1H,bs).

N - (4 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率 : 5 4 %。

¹H NMR(CDCl₃): 1.19 (3H,t), 2.51 (3H,d), 3.23 (3H,s), 3.93 (2H,q), 6.45 (1H,d), 7.09 (2H,d), 7.21 (2H,d), 12.73 (1H,bs).

N - (4 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率 : 5 7 %。

¹H NMR(CDCl₃): 1.29 (3H,t), 2.96 (2H,q), 3.28 (3H,s), 3.45 (3H,s), 6.50 (1H,s), 7.13 (2H,d), 7.23 (2H,d), 12.79 (1H,bs).

10

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率 : 4 4 %。

¹H NMR(CDCl₃): 1.29 (3H,t), 2.96 (2H,q), 3.25 (3H,bs), 3.38(3H,s), 6.49 (1H,s), 6.69 (1H,bs), 6.86 (1H,bt), 7.05 (1H,bs), 12.72(1H,bs)

20

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - i s o - プロピル - N , 7 - ジメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率 : 3 7 %。

¹H NMR(CDCl₃): 1.29 (6H,d), 3.25 (3H,bs), 3.38 (3H,s), 3.62 (1H,m), 6.54 (1H,s), 6.71 (1H,bs), 6.87 (1H,bt), 7.05 (1H,bs), 12.85 (1H,bs).

6 , 7 - ジヒドロ - N , 7 - ジメチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率 : 9 2 % ; これは請求項に含まれない。

¹H NMR(CDCl₃): 3.30 (3H,s broad), 3.44(3H,s), 6.68, 7.04-7.11(2H,m), 7.14-7.20 (3H,m), 7.23-7.30 (2H,m), 7.42-7.49 (2H,m), 12.67 (1Hs broad)

30

4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミドである、収率 : 8 7 %。

¹H NMR(CDCl₃): 2.86 (3H,s), 3.21 (3H,s broad), 3.48 (3H,s), 6.17(1H,s), 7.13-7.32 (5H,m), 12.89 (1H,s broad).

4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 4 - ジメチル - N - エチル - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率 : 7 6 %。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.20(3H,t), 2.86 (3H,s), 3.04 (3H,s), 3.97(2H,q), 6.14 (1H,s), 7.15 (3H,m), 7.24 (2H,m), 12.93 (1H,bs).

40

4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - (4 - メチルフェニル) - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率 : 6 8 %。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.30(3H,s), 2.85 (3H,s), 3.13 (3H,bs), 3.44 (3H,s), 6.18 (1H,s), 7.07 (4H,bs), 12.88 (1H,bs).

4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシフェニル) - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率 : 5 5

50

%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.85 (3H,s), 3.14 (3H,bs), 3.78 (3H,s), 6.18(1H,s), 6.80 (2H,bd), 7.11 (2H,bd), 12.79 (1H,bs).

N - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率：50%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.86 (3H,s), 3.14 (3H,s), 3.44 (3H,s) 6.20 (1H,s), 7.12 (2H,d), 7.23 (2H,d), 12.87 (1H,bs).

10

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率：14%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.85(3H,s), 3.09(3H,bs), 3.37(3H,s), 6.18 (1H,bs), 6.70(1H,bs), 6.86 (1H,bs), 7.05 (1H,bs), 12.83 (1H,bs).

N - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率：48%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.86 (3H,s), 3.15(3H,bs), 3.39 (3H,s), 6.19 (1H,s), 6.88 (2H,m), 7.06 (1H,dt), 12.89(1H,bs).

20

4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率：36%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.87 (3H,s), 3.08(3H,s), 3.50 (3H,s), 6.21 (1H,s), 7.30 (2H,d), 7.52 (2H,d), 12.98 (1H,bs).

4 , 5 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - N , 1 , 4 - トリメチル - 5 - オキソ - 2 - チア - 4 - アザ - インデン 6 - カルボキサミド、収率：52%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.86 (3H,s), 3.09(3H,s), 3.46(3H,s), 6.19(1H,s), 7.11 (2H,d), 7.21 (2H,d), 12.87 (1H,bs).

30

【実施例6】

【0056】

N - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (方法 B)

ジクロロメタン (10 ml) における 6 , 7 - ジヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (4 . 18 mmol、1.0 g) に、トリエチルアミン (4 当量、16.7 mmol、2.4 ml) 及び N - メチル - 2 , 5 - ジフルオロアニリン (1.2 当量、5.0 mmol、720 mg) を加えた。窒素下で攪拌され、0 に冷却された混合物に、次に、チオニルクロリド (1.3 当量、5.4 mmol、0.4 ml) をジクロロメタン (5 ml) に含む溶液を 30 分かけて加えた。攪拌を、0 で 1 時間、次いで室温でさらに 20 分間続けた。反応混合物をクロロホルムで希釈し、冷 1 M 硫酸により素早く洗浄した。その後、有機相を 0.5 M の NaOH により直ちに抽出した。残留する微量の塩素化有機溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して除いた。pH を、所望の生成物が析出し始める pH 点 (およそ pH 6.5) のすぐ上側に調節し、溶液をセライトに通してろ過した。生成物を、pH が約 1 ~

40

50

2 になるまで 1 M の HCl による酸性化によって析出させ、混合物を 2 時間放置した。生じた析出物をろ過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物を得た (1 . 26 g、83%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53 (3H,d), 3.31 (3H,s broad), 3.42(3H,s), 6.49(1H,q broad), 6.84-6.95 (2H,m), 7.05-7.12 (1H,m), 12.73 (1H,s broad).

【 0 0 5 7 】

本質的には同じ様式で、下記の化合物を対応する出発物質から得た：

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：81%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.50 (3H,d), 3.23(3H,s broad), 3.46 (3H,s), 6.42 (1H,q), 7.12-7.19 (3H,m), 7.21-7.27 (2H,m), 12.65 (1H,s broad).

10

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 2, 3, 7 - テトラメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：75%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.32 (3H,s), 2.40(3H,s), 3.21 (3H,s broad), 3.47 (3H,s), 7.14-7.29 (3H,m), 7.26 (2H, t broad), 12.60 (1H,s broad).

6, 7 - ジヒドロ - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 2, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：87%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.19 (3H,t), 2.34(3H,s), 2.86 (2H,q), 3.22(3H,s), 3.47 (3H,s), 7.14-7.22 (3H,m), 7.27(2H, t broad), 12.75 (1H,s broad).

20

N - (4 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：90%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.50 (3H,d), 3.26 (3H,s), 3.43(3H,s), 6.45 (1H,q broad), 7.11 (2H,d), 7.21 (2H,d), 12.66 (1H,s broad).

30

N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：92%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51 (3H,d), 3.25 (3H,s broad), 3.38 (3H,s), 6.45(1H,s), 6.70 (1H,s broad), 6.87 (1H,t broad), 7.04 (1H,s broad), 12.62 (1H,s broad).

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：76%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52 (3H,d), 3.23 (3H,s), 3.50 (3H,s), 6.48 (1H,q broad), 7.31 (2H, d), 7.53 (2H,d) 12.76 (1H,s broad).

40

6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、収率：68%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.21 (3H,t), 2.52 (3H,s), 3.18 (3H,s), 3.99 (2H,q), 6.46 (1H, q broad), 7.27 (2H,d), 7.50 (2H,d), 12.86 (1H,s broad).

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - ピリジル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドトリエチルアミン塩

50

、収率：94%（参考物質、これは本発明に従わない）。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 0.86 (9H,t), 2.44(3H,d broad) 2.37 (6H,q), 3.10 (3H,s), 3.29 (3H,s), 6.18 (1H,q broad), 7.10 (1H,dd), 7.67 (1H,dt), 8.00 (1H,dd), 8.34(1H,d).

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,2,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド、収率：80%；これは請求項に含まれない。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.45 (3H,d), 3.22(3H,s broad), 3.47 (3H,s), 6.95 (1H,q broad), 7.14-7.28 (5H,m), 12.10 (1H,s broad).

10

4,5-ジヒドロ-N,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-N-フェニル-5-オキソ-2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド、収率：33%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.15 (3H,s broad), 3.49 (3H,s), 6.49 (1H,d), 7.15-7.21(3H,m), 7.24-7.30 (2Hm), 7.98 (1H,d), 12.36 (1H, broad).

4,5-ジヒドロ-N-エチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-N-フェニル-5-オキソ-2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド、収率：30%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{TFA})$: 1.22 (3H,t), 3.45(3H,s), 3.97(2H,q), 6.85 (1H,d), 7.21-7.25 (3H,m), 7.28-7.32 (2H,m), 8.10 (1H,d).

20

N-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-N,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-5-オキソ-2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド、収率：46%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.22(3H,s broad), 3.41 (3H,s), 6.55(1H,d), 6.82-6.96(2H,m), 7.02-7.11 (1H,m), 8.03 (1H,d), 12.41 (1H s broad).

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-N,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-5-オキソ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、収率：57%（参考物質；これは本発明に従わない）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.32 (3H,s broad), 3.38 (3H,s), 6.69 (1H,s broad), 6.87 (1H,t broad), 6.94 (1H,s broad), 7.04 (1H,s broad), 7.70 (1H,d), 12.46 (1H,s broad).

30

【実施例7】

【0058】

4,5-ジヒドロ-N,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-N-フェニル-5-オキソ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド（参考物質；これは本発明に従わない）（方法B）

4,5-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-4-メチル-5-オキソ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸（1.27 mmol、288 mg）、N-メチルアニリン（1.92 mmol、0.211 ml）及びジシクロヘキシルカルボジイミド（1.92 mmol、0.41 g）をトルエン（3 mL）中において70℃で4時間加熱した。混合物を冷却し、0.5 M硫酸（20 mL）を加え、その後、混合物をクロロホルムにより抽出した。有機相を1 MのNaOHにより抽出し、pHを約6に調節し、ジシクロヘキシルウレアの析出物をろ過して除いた。HCl水溶液による酸性化のときに形成された析出物を集め、真空中で乾燥して、表題化合物を得た（225 mg、56%）。

40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.30 (3H,s broad), 3.47(3H,s), 6.92 (1H,d), 7.13-7.21 (3H,m).

【実施例8】

【0059】

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキ

50

ソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドカルシウム塩

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (0 . 3 0 4 m m o l 、 1 0 0 m g) を 1 M の N a O H (0 . 3 0 4 m m o l 、 0 . 3 0 4 m l) 及びエタノール (1 m l) の混合物に溶解した。混合物を 5 0 に加熱し、酢酸カルシウム一水和物の 1 M 水溶液 (1 . 0 5 当量、 0 . 1 6 m m o l 、 0 . 1 6 m l) を攪拌とともに滴下して加えた。5 0 で 3 0 分間攪拌した後、析出物をろ過し、エタノール / 水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を得た (1 0 1 m g 、 9 6 %) 。

分析。計算値 (C₃₄ H₃₀ C a N₄ O₆ S₂ について) : C 5 8 . 7 7 % 、 H 4 . 3 5 % 、 N 8 . 0 6 % 、 実測値 : C 5 8 . 8 、 H 4 . 7 3 、 N 7 . 8 6 。 C a の E D T A 滴定法測定は 5 . 6 4 % を与えた (理論値、 5 . 7 7 %) 。

10

【実施例 9】

【0060】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドジエタノールアミン塩

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (0 . 3 0 4 m m o l 、 1 0 0 m g) 、 メタノール (3 m l) 及びジエタノールアミン (0 . 3 3 m m o l 、 0 . 0 3 2 m l) を混合し、揮発物を除いた。残渣を酢酸エチル (2 m l) 及びヘプタン (5 m l) から再結晶して、表題化合物を得た (1 0 1 m g 、 7 6 %) 。 D₂O 中での ¹H - N M R により、2 つの異性体が 4 / 1 の比率で明らかにされる。主成分形態からのシグナルのみを報告する。

20

¹H NMR(D₂O)(major rotamer): 2.37 (3H,s), 3.21 (4H,t), 3.26 (3H,s), 3.37(3H,s), 3.85 (4H,t), 6.38(1H,s), 7.10 (1H,t), 7.19 (2H,t), 7.33 (2H,d).

分析。計算値 (C₂₁ H₂₇ N₃ O₅ S について) : C 5 8 . 1 8 % 、 H 6 . 2 8 % 、 N 9 . 6 9 % 、 実測値 : C 5 7 . 5 8 、 H 6 . 4 0 、 N 9 . 5 1 。

【実施例 10】

【0061】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドリチウム塩

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (0 . 3 0 4 m m o l 、 1 0 0 m g) 及びエタノール (0 . 4 8 m l) を攪拌し、水酸化リチウム一水和物 (1 . 0 4 当量、 1 3 . 2 m g) を含む水 (0 . 2 6 m l) における溶液を滴下して加えた。5 分間攪拌した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル (5 m l) を加えた。析出物を集め、乾燥して、表題化合物を得た (7 9 m g 、 7 7 %) 。 D₂O 中での ¹H - N M R により、2 つの異性体が 4 / 1 の比率で明らかにされる。主成分形態からのシグナルのみを報告する。

40

¹H NMR(D₂O)(major rotamer): 2.37 (3H,s), 3.25 (3H,s), 3.37(3H,s), 6.37(1H,s), 7.09 (1H,t), 7.19 (2H,t), 7.33(2H,d).

【実施例 11】

【0062】

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドナトリウム塩

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N , 3 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (0 . 3 0 4 m m o l 、 1 0 0 m g) 及び 2 - プロパノール (0 . 4 0 m l) を攪拌し、メタノールにおけるナトリウ

50

ムメトキシドの溶液 (0.5 M、0.305 mmol、0.609 ml) を加えた。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (2 ml) を加え、混合物を超音波浴で15分間超音波処理した。生じた結晶性析出物をろ過によって集め、乾燥して、表題化合物を得た (49 mg、46%)。D₂O 中での¹H-NMRにより、2つの異性体が4/1の比率で明らかにされる。主成分形態からのシグナルのみを報告する。

¹H NMR(D₂O)(major rotamer): 2.37 (3H,s), 3.25(3H,s), 3.37(3H,s), 6.37(1H,s), 7.09 (1H,t), 7.19 (2H,t) 7.33 (2H,d).

【実施例12】

【0063】

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド銅(II)塩

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (0.304 mmol、100 mg)、水 (1.0 ml) 及び1 MのNaOH (0.304 mmol、0.304 ml) を攪拌し、得られた透明な溶液に、硫酸銅(II)五水和物 (0.152 mmol、38.0 mg) を含む水 (0.2 ml) における溶液を加えた。濃厚な淡緑色析出物が生じる。クロロホルム (2.0 ml) を加えた。これにより、透明な無色の水相と、透明な緑色がかった有機相とが得られる。有機相を集め、乾燥し、エバポレーションした。残渣をメタノール (2.0 ml) により処理したとき、緑色の結晶性析出物が生じ、これをろ過によって単離し、乾燥して、表題化合物を得る。CDCl₃ 中でのNMRは、おそらくは銅(II)の常磁性特徴のために、非常に広いシグナルを与えた。

【実施例13】

【0064】

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド鉄(III)塩

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (0.304 mmol、100 mg)、水 (1.0 ml) 及び1 MのNaOH (0.304 mmol、0.304 ml) を攪拌し、得られた透明な溶液に、硫酸鉄(III)五水和物 (0.051 mmol、0.102 mmolのFe(III)、25.0 mg) を含む水 (0.1 ml) における溶液を加えた。濃厚な赤色析出物が生じる。クロロホルム (2.0 ml) を加えた。これにより、透明な無色の水相と、暗赤色の有機相とが得られる。有機相を集め、乾燥し、エバポレーションした。残渣をジエチルエーテル (2.0 ml) により処理したとき、赤色の結晶性析出物が生じ、これをろ過によって単離し、乾燥して、表題化合物を得る (25.3 mg、25%)。

【実施例14】

【0065】

酢酸6,7-ジヒドロ-3,7-ジメチル-5-(メチル-フェニル-カルバモイル)-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イルエステル

6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (0.76 mmol、250 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、無水酢酸 (1 ml) を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、その後、1 MのHCl(aq) (20 ml) を加えた。析出物をろ過によって集め、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (209 mg、74%)。

¹H-NMR(CDCl₃)(major rotamer) 2.27 (3H,d), 2.38 (3H,s), 3.45 (3H,s) 3.46 (3H,s), 6.51 (1H,d), 7.14-7.42 (5H,m); (minor rotamer) 2.37 (3H,s), 2.38 (3H,s), 3.34 (3H,s), 3.71 (3H,s), 6.63 (1H,d), 7.14-7.42 (5H,m).

10

20

30

40

50

【実施例 15】

【0066】

2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - 5 - (メチルフェニルカルバモイル) - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルエステル
 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (0.76 mmol、250 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、ピバロイルクロリド (0.12 ml) を加えた。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、その後、1 M の HCl (aq) (20 ml) を加えた。析出物をろ過によって集め、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (116 mg、37%)。

¹H-NMR(CDCl₃)(major rotamer) 1.44 (9H,s) 2.25(3H,d), 3.42(3H,s), 3.46 (3H,s), 6.49 (1H,d), 7.17-7.41(5H,m);(minor rotamer) 1.36 (9H,s), 2.37 (3H,d), 3.33 (3H,s), 3.72 (3H,s), 6.62(1H,d), 7.17-7.41 (5H,m).

10

【実施例 16】

【0067】

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 6, 7 - ジヒドロ - 3, 7 - ジメチル - 5 - (メチルフェニル - カルバモイル) - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシメチルエステル

6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (0.76 mmol、250 mg) を DMF (3 ml) に溶解した。ピバル酸クロロメチル (1.14 mmol、0.171 ml)、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU、1.14 mmol、0.175 ml) 及びヨウ化カリウム (10 mg) を加えた。反応混合物を周囲温度で 7 2 時間攪拌し、その後、1 M の HCl (aq) (20 ml) を加えた。析出物をろ過によって集め、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (172 mg、51%)。

20

¹H-NMR(CDCl₃)(major rotamer) 1.25 (9H,s), 2.29(3H,d), 3.50(3H,s), 3.51 (3H,s), 5.85 (1H,d), 6.11(1H,d), 6.43 (1H,d), 7.15-7.48 (5H,m); (minor rotamer) 1.25 (9H,s), 2.43 (3H,d), 3.47(3H,s), 3.68(3H,s), 5.86 (1H,d) 6.13(1H,d), 6.56(1H,d), 7.15-7.48(5H,m).

30

医薬配合物

【実施例 17】

【0068】

カプセルの形態での本発明による医薬配合物が下記のように調製される：化合物 # 1 ナトリウムを過剰な炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、マンニトール及びさらなる炭酸ナトリウムと一緒に湿式造粒する。滑剤を除く、カプセル充填のために必要とされるすべての賦形剤がこの造粒工程において存在する。得られた顆粒を通常の様式で乾燥し、好適なサイズのふるいに通す。乾燥した顆粒をナトリウムステアarylマラートと十分に混合し、得られた混合物をカプセルに充填する。カプセルは好適な量の有効成分を含有する。

40

【実施例 18】

【0069】

カプセルの形態での本発明による医薬配合物が下記のように調製される：化合物 # 1 カルシウム、マンニトール及び微結晶セルロースの予備混合物を調製する。この予備混合物を酢酸カルシウム水溶液とともに湿式造粒する。カプセル充填のために必要とされるすべての賦形剤が、この造粒工程において存在する。得られた顆粒を通常の様式で乾燥し、好適なサイズのふるいに通す。乾燥した顆粒をカプセルに充填する。カプセルは好適な量の

50

有効成分を含有する。

【0070】

薬理学的方法

急性実験的自己免疫脳脊髄炎 (aEAE)

SJL/Nのメスのマウス(8週齢)を実験のために使用した。マウスの脊髄ホモジネート(MSCH)を8週齢~12週齢のC57B1/6のメスのマウスから得た。組織を氷上でホモジネートし、冷PBSで希釈した。1mg/mlのM.tuberculosis hominis H37Raを含有する不完全フロイントを等体積のMSCHと乳化して、10mg/mlのMSCHの最終濃度を得た。0.1mlの接種体積を尾のつけ根に皮内注射した。百日咳毒素を0日目及び免疫化後3日目にi.p.注射した。処置を3日目~7日目及び10日目~12日目に毎日、経口により施した。コントロール動物には、生理的食塩水が与えられた。動物(8匹/用量群)を下記の様式で0~5のスケールで麻痺性疾患の臨床的徴候についてスコア化した:0、正常;1、だらりとした尾;2、後肢の不完全麻痺;3、後肢の不完全麻痺及びだらりとした前肢;4、後肢及び前肢の両側性麻痺;5、死亡。臨床スコアを7日目及び9日目から14日目の実験終了まで毎日モニターした。処置効果を、生理的食塩水により処置されたコントロールと比較して、臨床スコアのパーセント阻害として計算した。

10

【0071】

コラーゲン誘導による関節炎

8週齢~10週齢のDBA/1のオスのマウスを実験のために使用した。0日目に、マウスをフロイント完全アジュバントにおけるウシのII型コラーゲン(100µg/マウス)により尾のつけ根の皮内に免疫化した。処置を3日目~7日目、10日目~14日目、17日目~21日目、24日目~28日目及び31日目~35日目に毎日、経口により施した。免疫化後15日で、マウスを関節炎の徴候について調べた。動物を週に3回調べた。1日おき又は2日おきに、関節炎動物の個々の足を0~4のスケールでスコア化した(0=関節炎なし、1=指節間関節、中足指節関節又は手根骨間関節の1つにおける関節炎、2=2つの関節炎性関節、3=3つの関節炎性関節、4=3の場合と同様であるが、足のより重症の赤み及び腫れを伴う)。各足のスコアを加えて、各マウスについて16の最大到達スコアを得た。

20

【0072】

R-3327AT-1ラット前立腺ガン

Dunning R-3327AT-1はラットの前立腺ガンであり、ヒトにおけるこの疾患に対する実験動物モデルとして適している。AT-1腫瘍をCopenhagen系統の同系ラットに順次皮下(sc)移植する。小片の腫瘍を被移植ラットにsc移植し、腫瘍保有ラットの処置を、腫瘍が移植後ほぼ10日目で容易に測定可能になったときに開始する。様々な用量の化合物を、1週間に5日、4週間にわたって経口又は非経口のいずれかで与える。腫瘍成長及び体重増加を実験期間中モニターする。

30

【0073】

チエノ[2,3-b]ピリジン誘導体及び2-チア-4-アザ-インデン誘導体を、種々の用量での処置の後でマウスにおけるaEAEを阻害するそれらの能力について調べた。表2には、aEAEスクリーニングデータがまとめられる。好ましい化合物には、6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-フェニル-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物#1)、6,7-ジヒドロ-3,7-ジメチル-N-エチル-4-ヒドロキシ-N-フェニル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物#2)、6,7-ジヒドロ-N,7-ジメチル-3-エチル-4-ヒドロキシ-N-フェニル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物#3)、6,7-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N,3,7-トリメチル-6-オキソ-チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物#6)及び4,5-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-N-フェニル-N,1,4-トリメチル-5-オキソ-2-チア-4-アザ

40

50

- インデン 6 - カルボキサミド (化合物 # 10) が含まれる。さらに、進歩性を例示するために、本発明の化合物である 6, 7 - ジヒドロ - N, 7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - N - フェニル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 # 11)、並びに、参考化合物 (本発明に従わない) の 4, 5 - ジヒドロ - N, 4 - ジメチル - 7 - ヒドロキシ - N - フェニル - 5 - オキソ - チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド (化合物 # 12) 及び 6, 7 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - ピリジル) - N, 3, 7 - トリメチル - 6 - オキソ - チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 # 13) が含まれる。

表 2

【 0 0 7 4 】

【 化 1 8 】

a E A E 阻害

化合物	a E A E 阻害 (%)		
	用量 (mg / kg po)		
	0.2	1.0	5.0
#1 (本発明)	85	99	
#2 (本発明)	66	84	
#3 (本発明)	84	100	
#6 (本発明)	92		
#10 (本発明)		78	95
#11 (本発明)		53	
#12 (参考)			不活性*
#13 (参考)			46

*不活性は 35%未満の阻害として定義される。

【 0 0 7 5 】

式 (I) の化合物の効果的な量が、好ましくは、そのような処置を必要としている患者に通常の投与経路に従って投与され、また、効果的な量の有効成分と、好適な医薬的に許容され得る非毒性の賦形剤及びキャリアとを含む通常の医薬組成物に配合される。そのような配合物は様々な形態を取ることができ、例えば、経口投与のために調製される溶液、懸濁物、エマルジョン、錠剤、カプセル及び粉末剤、吸入のためのエアロゾル、非経口投与のための無菌溶液、直腸投与のための坐薬、又は好適な局所用配合物の形態を取ることができる。治療用組成物における本明細書中に記載される化合物の濃度は、投与される薬物の投薬量、用いられた化合物の化学的特徴、及び投与経路をはじめとする数多くの要因に依存して変化する。好適な医薬配合物の選択及び調製のための通常的手法が、例えば、「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design」(M. B. Aulton, Churchill Livingstone, 1988) に記載される。

【 0 0 7 6 】

組成物は、通常、単位投薬形態で投与される。投与される薬物の好ましい投薬量は、疾患又は障害のタイプ及びその進行度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的効力、並びに、化合物賦形剤の配合、並びに、その投与経路のような変数に依存すると考えられる。上記で述べられた疾患の処置において使用される好適な 1 日用量は、処置される具体的な状態、具体的な患者の年齢及び体重、並びに、投薬治療に対する具体的な患者応答に依存して、0.0005 mg / kg 体重 ~ 約 10 mg / kg 体重の間で、特に、0.005 mg / kg 体重 ~ 1 mg / kg 体重の間で変化することが意図される。正確な個々の投薬量は、1 日投薬量と同様に、医師の指揮のもとでの標準的な医学原理に従って決定される。

【 0 0 7 7 】

薬物の安定性又は薬物の投与の容易さを高めるための様々な添加剤が意図される。医薬組成物はまた、式 (I) の化合物以外に、さらなる治療的に有用な物質を含有することが

10

20

30

40

50

できる。

【0078】

いくつかのチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体及び2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体は、固体の医薬配合物において化学的分解を受けやすい。本発明の1つの実施形態において、本明細書中上記の実施例17及び実施例18において例示されるように、この問題は、一価カチオン又は多価カチオンとの式(I)のチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体又は2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体の塩を含有する安定な固体の医薬配合物を調製するためのプロセスを提供することによって解決される。このプロセスは、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体又は2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体の塩と、賦形剤から解離するいずれかのプロトンを中和し、それにより、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド誘導体又は2-チア-4-アザ-インデン6-カルボキサミド誘導体を塩形態で保つことができる一様に分布するアルカリ反応成分(例えば、炭酸ナトリウム)とを含有するカプセル又は錠剤を形成することを含む。

10

【0079】

参考文献

1. Talal, N., 自己免疫疾患 (Roitt, I. M. 及び Delves, P. J. (編)、Encyclopedia of Immunology、195頁~198頁、Academic Press、1992)。
2. Prineas, J. W., 多発性硬化症の神経病理学 (Koetsier, J. C. (編)、Handbook of Clinical Neurology、213頁~257頁、Elsevier Science Publ., Amsterdam、1985)。
3. Gutschow, M. 他、J. Med. Chem., 1999、42、5437~5447。
4. Gewald, K. 他、Chem. Ber., 1966、99、94~100。
5. Shinkwin, A. E. 他、Bioorg. Med. Chem., 1999、7、297~308。
6. Buchstaller, H. - P. 他、Monatsh. Chemie 2001、132、279~293。
7. Liu, H. - J. 他、Can. J. Chem., 1982、60、437~439。
8. Johnstone, R. A. W. 他、J. Chem. Soc., 1969、2223~2224。

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/04
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
		A 6 1 P	35/00

- (56)参考文献 特表2003-512454(JP,A)
 特表2002-513006(JP,A)
 特表2002-520395(JP,A)
 特表2002-520396(JP,A)
 特開平05-065287(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D493/00-497/22
 A61K 31/33- 33/44
 A61P 1/00- 43/00
 CAplus/REGISTRY(STN)