

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4599347号
(P4599347)

(45) 発行日 平成22年12月15日 (2010.12.15)

(24) 登録日 平成22年10月1日 (2010.10.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

C O 7 D 495/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

C O 7 D 333/78 (2006.01)

C O 7 D 333/38 C S P

A 6 1 K 31/381

C O 7 D 495/04 1 O 1

C O 7 D 495/04 1 O 5 A

A 6 1 K 31/4365

請求項の数 17 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-505107 (P2006-505107)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月13日 (2004.4.13)
 (65) 公表番号 特表2006-523641 (P2006-523641A)
 (43) 公表日 平成18年10月19日 (2006.10.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/003884
 (87) 国際公開番号 W02004/092156
 (87) 国際公開日 平成16年10月28日 (2004.10.28)
 審査請求日 平成17年12月15日 (2005.12.15)
 (31) 優先権主張番号 60/463,200
 (32) 優先日 平成15年4月16日 (2003.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツァーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 エリクソン, ショーン・デビッド
 アメリカ合衆国、ニュージャージー 07
 605、レオニア、オークツリー・プレー
 ス 122

最終頁に続く

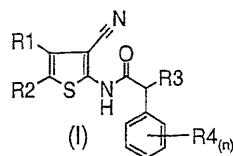
(54) 【発明の名称】 グルカゴンレセプターアンタゴニストとしての置換3-シアノチオフェンアセトアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



〔式中、

R 1 及び R 2 は、独立に、C₁ - 7 アルキルよりなる群から選択されるか；或いは

R 1 及び R 2 は、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、5 ~ 6 員の置換又は非置換の炭素環又は1個のヘテロ原子を含有する6員の置換又は非置換の複素環を形成し（ここで、任意の置換基は、独立に、C₁ - 7 アルキル、C₁ - 20 アルキルスルホニル及びC₁ - 20 アルコキシカルボニルよりなる群から選択される）；

R 3 は、C₁ - 7 アルキル、非置換フェニル若しくはナフチル、ベンジル及び非置換C₃ - 10 シクロアルキルよりなる群から選択され；そして

R 4 は、C₁ - 7 アルキル、C₁ - 7 アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスル

10

20

ホニル及びアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；そして

n は 0 である）で示される化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩。

（ただし、式（I）の化合物は、

N - (3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド；

N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド；

N - (3 - シアノ - 6 - エチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド；

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド；又は

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - 2 - チエニル) - α - エチル - ベンゼンアセトアミド

ではない）

【請求項 2】

R 1 及び R 2 が、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、5 ~ 6 員の置換又は非置換の炭素環又は 1 個のヘテロ原子を含有する 6 員の置換又は非置換の複素環（ここで、任意の置換基は、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-20} アルキルスルホニル及び C_{1-20} アルコキシカルボニルよりなる群から選択される）を形成する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R 1 及び R 2 が、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、炭素環を形成する、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4】

R 1 及び R 2 が、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、置換又は非置換複素環を形成する、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

ヘテロ原子が窒素原子である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R 3 が、シクロペンチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R 3 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及び sec - ブチルよりなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

下記：

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、

N - (3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、

N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、

3 - シアノ - 2 - (2 - フェニル - プロピオンアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ブチリルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエ

10

20

30

40

50

ステル、

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタノイルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、

N - (3 - シアノ - 6 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

N - (3 - シアノ - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル、

N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 2 - フェニル - ブチルアミド、

3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミド、

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - アセトアミド、

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、及び

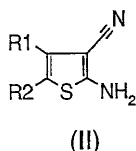
N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド、

よりなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩。

【請求項 9】

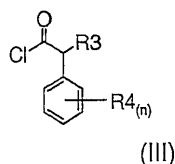
請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の製造方法であって、式 (II) :

【化 2】



で示される化合物を、式 (III) :

【化 3】



(式中、R 1、R 2、R 3、R 4 及び n は請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項と同義である) で示される化合物と反応させることを含む方法。

【請求項 10】

請求項 9 記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物、又は N - (3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 6 - エチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; 及び N - (3 - シアノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フ

ェニル - ベンゼンアセトアミドよりなる群から選択される化合物と、薬学的に許容され得る担体及び / 又は補助剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 3】

糖尿病及び / 又は耐糖能障害を治療及び / 又は予防する治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 4】

糖尿病及び / 又は耐糖能障害の治療及び / 又は予防のための、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

糖尿病の治療及び / 又は予防のための、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

糖尿病及び / 又は耐糖能障害の治療及び / 又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物、又は N - (3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 6 - エチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; 及び N - (3 - シアノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミドよりなる群から選択される化合物の使用。

【請求項 1 7】

糖尿病の治療及び / 又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物、又は N - (3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 6 - エチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミド ; 及び N - (3 - シアノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [b] チエン - 2 - イル) - α - フェニル - ベンゼンアセトアミドよりなる群から選択される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な置換 3 - シアノチオフェンアセトアミド、その製造、及び医薬としてのその使用に関する。本発明は、更に、これら 3 - シアノチオフェン化合物の薬学的に許容され得る塩、及びこれらの化合物を含有する医薬組成物にも関する。

【0002】

グルカゴンレセプター (G L U R) は、セクレチンファミリーの G タンパク質結合 7 トランスメンブランドメインレセプター (G P C R) である。天然のホルモン性リガンドであるグルカゴンが G L U R に結合するときには、アデニル酸シクラーゼの活性化と同時に c A M P 産生の増大が生じる。c A M P のこの増加は、グリコーゲンホスホリラーゼの活性化を生じ、その結果、肝グルコース産生が増大する。グルカゴンの作用は、インスリンに対して対抗調節性であり、そのため、グルコースのホメオスタシスに中心的役割を果たすものと考えられる。グルカゴンは、臨床的には、糖尿病患者を低血糖症から救うのに用いられている。したがって、小分子の G L U R アンタゴニストは、糖尿病の処置のための著しい可能性を有する。

【 0 0 0 3 】

略述すると、新規な置換 3 - シアノチオフェンアセトアミドは、機能細胞ベースアッセイにおいてグルカゴンで刺激された c A M P 産生の増大を阻害するグルカゴンレセプターアンタゴニストであることが見出された。その結果、本発明の化合物は、糖尿病の治療及び / 又は予防に、耐糖能障害の治療及び / 又は予防に、同様にグルカゴンレセプターの拮抗作用が治療上の利益を与えるその他の症状にも有用である。

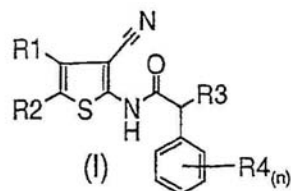
【 0 0 0 4 】

本発明の一態様によれば、式 (I) :

【 0 0 0 5 】

【 化 4 】

10



【 0 0 0 6 】

〔式中、R 1、R 2、R 3、R 4 及び n は、下記に定義されるとおりである〕
で示される化合物が提供される。

【 0 0 0 7 】

20

本発明の他の態様によると、式 (I) の化合物、又は薬学的に許容され得るそれらの塩、及び薬学的に許容され得る担体及び / 又は補助剤とを含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 0 8 】

本発明の更なる態様によると、グルカゴンレセプターの拮抗作用に関連する疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、式 (I) の化合物の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 0 9 】

本発明のこれら及びその他の特徴、態様並びに利点は、下記の図面、明細書及び請求項を参照すると、より良く理解されることになるであろう。

【 0 0 1 0 】

30

特記のない限り、下記の定義は、本明細書の発明を記載するのに用いられる、様々な用語の意味及び範囲を説明し、明確にするために解説される。

【 0 0 1 1 】

本明細書中、用語「低級」は、1 ~ 7 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子からなる基を意味するのに用いられる。

【 0 0 1 2 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、好ましくはフッ素及び塩素を指す。

【 0 0 1 3 】

用語「アルキル」は、単独又は他の基と組み合わされて、1 ~ 2 0 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 1 6 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 1 0 個の炭素原子からなる、分岐鎖状又は直鎖状一価飽和脂肪族炭化水素基を指す。

40

【 0 0 1 4 】

アルキル基は、場合により、例えばハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、N H₂、N (H、低級アルキル) 及び / 又は N (低級アルキル)₂ で置換されていることができる。更に、本明細書に記載されている置換基は、考慮に入れられる。非置換アルキル基が好ましい。

【 0 0 1 5 】

用語「低級アルキル」は、単独又は他の基と組み合わされて、1 ~ 7 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子からなる、分岐鎖状又は直鎖状一価アルキル基を意味する。

50

この用語は、更に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルなどのような基によって例示される。低級アルキル基は、場合により、用語「アルキル」に関連して前述した置換形態を有することができる。非置換低級アルキル基が好ましい。

【0016】

用語「アルコキシ」は、基 $R' - O -$ を指し、ここで R' はアルキルである。用語「低級アルコキシ」は、基 $R' - O -$ を指し、ここで R' は低級アルキルである。低級アルコキシ基の例は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ及びヘキシルオキシである。アルコキシ及び低級アルコキシ基は、場合により、用語「アルキル」に関連して前述した置換パターンを有してもよい。非置換アルコキシ基及び低級アルコキシ基が好ましい。

10

【0017】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子、好ましくは3～6個の炭素原子の一価炭素環式基を指し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。シクロアルキル基は、場合により、例えば低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、フェニル、ベンジル、フェノキシ及びベンジルオキシで置換されていることができる。非置換シクロアルキル基が好ましい。

【0018】

20

用語「アリール」は、フェニル又はナフチル基、好ましくはフェニル基に関連し、これらは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、ヒドロキシ、 NO_2 、 NH_2 、 $N(H$ 、低級アルキル)、 N (低級アルキル) $_2$ 、カルボキシ、アミノカルボニル、フェニル、ベンジル、フェノキシ及びノ又はベンジルオキシで一置換又は多置換されていることができる。好ましい置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、 CN 及びノ又は CF_3 である。更に、本明細書に記載されている置換基も考慮に入れられる。

【0019】

用語「アラルキル」は、基アリール低級アルキルを指す。

【0020】

30

用語「複素環」は、テトラヒドロピリジン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、フリル、ピロリル、ピリジル、1,2-、1,3-及び1,4-ジアジニル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル又はイミダゾリルなどの窒素、酸素及びノ又は硫黄から選択される1、2若しくは3個の原子を含むことができる4～8員環を指す。複素環基は、場合により、アリール基で置換されているか、又は用語「アリール」に関連して前述したような置換パターンを有してもよい。複素環は、二重結合を含んでよい。

【0021】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、式(I)の化合物と、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、メタン

40

スルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等のような、無機又は有機酸との塩を包含し、これらは生物に対し非毒性である。酸との好ましい塩は、ギ酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩及びメタンスルホン酸塩である。

【0022】

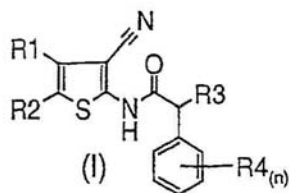
用語「離脱基」は、反応の間に除去されるか、又は置換される基を指す。離脱基の例は、ハロゲン、メシラート及びトシラートである。

【0023】

詳しくは、本発明は、式(I)：

【0024】

【化 5】



【 0 0 2 5 】

〔式中、R₁及びR₂は、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノアルキル、アリール、アラルキル、置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アミノアルキル、置換アリール及び置換アラルキル（ここで、置換基は、一個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ及びニトロからなる群から選択される）からなる群から選択されるか；或いは

【 0 0 2 6 】

R₁及びR₂は、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、4～8員の、置換又は非置換の、炭素環又は複素環を形成し（ここで、任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル及びアルコキシカルボニルからなる群から独立に選択される）；

【 0 0 2 7 】

R₃は、低級アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アラルキル、及び置換又は非置換シクロアルキルからなる群から選択され（ここで、任意の置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、フェニル、ベンジル、フェノキシ及びベンジルオキシからなる群から選択される）；そして

【 0 0 2 8 】

R₄は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル及びアルコキシカルボニルからなる群から選択され；そして

【 0 0 2 9 】

nは、0、1、2、3、4又は5である〕で示される化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩に関する。

【 0 0 3 0 】

上記と同義の式（I）の化合物は、本発明の好ましい実施態様を表し、薬学的に許容され得る式（I）の化合物の塩も、個別に、本発明の好ましい実施態様を表す。塩ではない、上記と同義の化合物が、より好ましい。

【 0 0 3 1 】

本発明の好ましい実施態様は、R₁及びR₂が、それらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、4～8員の、置換又は非置換の、炭素環又は複素環を形成する（ここで、任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル及びアルコキシカルボニルからなる群から選択される）、上記と同義の化合物に関する。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の好ましい実施態様は、R₁及びR₂が、それらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、炭素環を形成する、上記と同義の化合物に関する。好ましくは、R₁及びR₂は、それらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、シクロペンテニル又はシクロヘキセニル環を形成する。

【 0 0 3 3 】

更に、本発明は、R₁及びR₂が、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒に、置換又は非置換の複素環を形成する、上記のような化合物に

関する。好ましくは、R 1 及び R 2 は、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒にあって、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 6 員の置換又は非置換の複素環を形成する。より好ましくは、R 1 及び R 2 は、これらが結合している炭素原子及びこれらの炭素原子間の結合と一緒にあって、1 個のヘテロ原子を有する 6 員の置換又は非置換の複素環を形成する。好ましくは、該ヘテロ原子は、窒素である。該ヘテロ原子が酸素である化合物も、好ましい。該ヘテロ原子が窒素又は酸素である化合物も、好ましい。

【 0 0 3 4 】

複素環が、低級アルキル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、アリール及びアラルキルよりなる群から選択される環置換基で置換されている、上記のような化合物が好ましい。特に好ましいのは、環置換基が窒素原子に結合している、上記のような化合物である。また、特に好ましいのは、環置換基が窒素原子に結合し、かつ環置換基が低級アルキル、アルコキシカルボニル又はアルキルスルホニルである、上記のような化合物である。

10

【 0 0 3 5 】

上記のような、他の好ましい化合物は、R 1 及び R 2 が、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノアルキル、アリール、アラルキル、置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アミノアルキル、置換アリール及び置換アラルキルよりなる群から選択される化合物である。好ましくは、R 1 及び R 2 は、独立に、低級アルキル、より好ましくは、メチル又はエチルである。

20

【 0 0 3 6 】

本発明の別の好ましい実施態様は、R 3 が、置換又は非置換シクロアルキルである、上記のような化合物に関する。非置換シクロアルキルが好ましい。好ましくは、R 3 は、シクロペンチルである。

【 0 0 3 7 】

上記のような他の好ましい化合物は、R 3 が、置換又は非置換アリールである化合物である。非置換アリール、特にフェニルが好ましい。更に、R 3 が、置換又は非置換アリール若しくはアラルキルである化合物が好ましい。非置換アリール又はアラルキル、特にフェニル又はベンジルが好ましい。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の好ましい実施態様は、R 3 が、低級アルキルである、上記と同義の式 (I) の化合物に関する。R 3 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及び s - ブチルよりなる群から選択される、上記のような化合物も、特に好ましい。

30

【 0 0 3 9 】

本発明の別の好ましい実施態様では、n は、0 である。

【 0 0 4 0 】

上記と同義の一般式 (I) の好ましい化合物は、
 N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、
 N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、
 N - (3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、
 N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、
 3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、
 3 - シアノ - 2 - (2 - フェニル - プロピオンアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、
 3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ブチルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テ

40

50

トラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタノイルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

N - (3 - シアノ - 6 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

N - (3 - シアノ - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル、

N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピラン - 2 - イル) - 2 - フェニル - ブチルアミド、

3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ〔 b 〕チオフェン - 2 - イル) - アミド、

3 - メチル - 2 - (2 - フェニル - プロピオニルアミノ) - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ〔 b 〕チオフェン - 2 - イル) - アミド、

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ〔 b 〕チオフェン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ〔 b 〕チオフェン - 2 - イル) - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - アセトアミド、

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ〔 b 〕チオフェン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、及び

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ〔 b 〕チオフェン - 2 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド、

よりなる群から選択される化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩である。

【 0 0 4 1 】

上記と同義の一般式 (I) の他の好ましい化合物は、

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、及び

N - (3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド、

よりなる群から選択される化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩である。

【 0 0 4 2 】

上記と同義の一般式 (I) の他の好ましい化合物は、

N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、

3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

3 - シアノ - 2 - (2 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ブチリルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタノイルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ〔 2 , 3 - c 〕ピリジン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

N - (3 - シアノ - 6 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ〔 2

10

20

30

40

50

、 3 - c } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、
 N - (3 - シアノ - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ [2 , 3 - c]
 ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、
 3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チ
 エノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル、及び
 N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル)
 - 2 - フェニル - ブチルアミド、
 よりなる群から選択される化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩である。

【 0 0 4 3 】

上記と同義の一般式 (I) の他の好ましい化合物は、
 3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シク
 ロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミド、
 3 - メチル - 2 - (2 - フェニル - プロピオニルアミノ) - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒ
 ドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミド、
 N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル
) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、
 N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル
) - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - アセトアミド、
 N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル
) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド、及び
 N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル
) - 2 - フェニル - プロピオンアミド、
 よりなる群から選択される化合物、並びに薬学的に許容され得るそれらの塩である。

【 0 0 4 4 】

式 (I) の化合物は、 1 個以上の不斉炭素原子を有することができ、光学的に純粋な鏡
 像異性体、又はラセミ化合物の形態で存在することができる。本発明は、これらの形態の
 すべてを包含する。

【 0 0 4 5 】

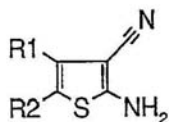
本発明の一般式 (I) の化合物は、官能基において誘導体化して、インビボで親化合物
 へと逆転換できる誘導体を提供し得ることが理解いただけよう。

【 0 0 4 6 】

更なる実施態様において、本発明は、上記と同義の一般式 (I) の化合物を製造するた
 めの方法に関し、この方法は、式 (II) :

【 0 0 4 7 】

【 化 6 】



(II)

【 0 0 4 8 】

で示される化合物を、式 (III) :

【 0 0 4 9 】

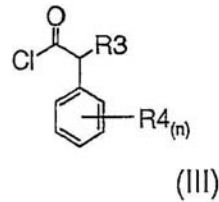
10

20

30

40

【化 7】



【 0 0 5 0 】

〔式中、R 1、R 2、R 3、R 4 及び n は、上記と同義である〕

で示される化合物と反応させることを含む。

10

【 0 0 5 1 】

式 (II) の化合物と式 (III) の化合物との反応は、例えば当技術に周知の手順によって実施することができる。

【 0 0 5 2 】

本発明は、更に、上記と同義の方法によって製造されたときの、上記と同義の式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 5 3 】

上記のとおり、本発明の式 (I) の化合物は、グルカゴンレセプターの拮抗作用が介在する疾患の治療及び／又は予防のための医薬として用いることができる。好ましくは、本発明の化合物は、糖尿病を治療するのに用いることができる。

20

【 0 0 5 4 】

したがって、本発明は、上記と同義の化合物と、並びに薬学的に許容され得る担体及び／又は補助剤を含む医薬組成物にも関する。

【 0 0 5 5 】

更に、本発明は、治療上活性な物質として使用するための、特にグルカゴンレセプターに関連する疾患の治療及び／又は予防、好ましくは糖尿病の治療及び／又は予防のための治療上活性な物質として使用するための、上記と同義の化合物に関する。

【 0 0 5 6 】

別の実施態様では、本発明は、グルカゴンレセプターに関連する疾患の治療及び／又は予防のための、好ましくは糖尿病の治療及び／又は予防のための方法に関し、この方法は上記と同義の一般式 (I) の化合物をヒト又は動物に投与することを含む。

30

【 0 0 5 7 】

本発明は、更に、グルカゴンレセプターに関連する疾患の治療及び／又は予防のための、好ましくは糖尿病の治療及び／又は予防のための、上記と同義の化合物の使用に関する。

【 0 0 5 8 】

加えて、本発明は、グルカゴンレセプターに関連する疾患の治療及び／又は予防のための、好ましくは糖尿病の治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、上記と同義の化合物の使用にも関する。そのような医薬は、上記と同義の化合物を含む。

【 0 0 5 9 】

式 (I) の化合物は、下記に示す方法によって、実施例に示す方法によって又は類似の方法によって製造することができる。個々の反応段階のための適切な反応条件は、当業者には公知である。出発材料は、市販されているか、或いは下記若しくは実施例で示される方法に類似する方法によるか、又は当該技術で既知の方法によって製造することができるかのいずれかである。

40

【 0 0 6 0 】

下記の試験を、式 (I) の化合物の活性を決定するために実施した。

【 0 0 6 1 】

一般に、グルカゴンアンタゴニストは、アデニル酸シクラーゼアッセイで決定されるように、未変性グルカゴンのみの存在下での c A M P 産生と比較して、c A M P 産生の刺激

50

を阻害又は低減できる能力により同定され得る。アデニル酸シクラーゼアッセイは、例えばLinら〔Biochemistry 14: 1559-1563, 1975; 参照によってその全体が本明細書に組み込まれる〕が記載している。イノシトール三リン酸経路を介しての生物学的応答は、Subers及びNathanson〔J. Mol. Cell. Cardiol. 20:131-140, 1988; 参照によってその全体が本明細書に組み込まれる〕若しくはPittner及びFain〔同上; 参照によってその全体が本明細書に組み込まれる〕に一般的に記載されたように、イノシトールリン酸の代謝を測定することによってか、又はGryniewiczら〔J. Biol. Chem. 260:3440-3450, 1985; 参照によってその全体が本明細書に組み込まれる〕が一般的に記載したように、細胞内カルシウム濃度を測定することによって評価し得る。

【0062】

好ましい実施態様では、本発明の3-シアノチオフェンアセトアミドを包含するグルカゴンアンタゴニストは、グルカゴン誘導アデニル酸シクラーゼ応答経路を特異的に阻害できるその能力を通して特定し得る。グルカゴンレセプターは、イヌ、ブタ、ヒト及びラットを包含する数多くの種からの数多くの組織、例えば肝臓、腎臓、心筋及び脂肪組織で報告されている。加えて、組換えグルカゴンレセプターを発現する宿主細胞を用いてもよい。アデニル酸シクラーゼ活性アッセイは、例えば、Linら〔Biochemistry 14:1559-1563, 1975〕が記載した方法を用いて実施し得る。これらの方法は、未変性グルカゴンと比較して、cAMP産生の刺激のレベルを測定し、一般的には、グルカゴンレセプターを含む組織からの膜標本を、グルカゴンとグルカゴンアンタゴニストとの混合物にATPの存在下で暴露することを含む。ラット肝からの膜標本をアデニル酸シクラーゼ活性アッセイに一般的に用いるけれども、グルカゴンレセプターを含む他の組織、又は組換えグルカゴンレセプターを発現する宿主細胞を用いてもよい。膜は、Pohl〔Methods in Receptor Research, Blecher, M.編、New York, pp160-164, 1976〕が修正したような、Neville〔Biochim. Biophys. Acta 154:540-552, 1968〕が記載した方法を用いて調製し得る。

【0063】

CHO/G1uR12B細胞におけるcAMP測定

本明細書に記載されたグルカゴンアンタゴニストは、ヒト完全長グルカゴンレセプターを過剰発現するCHO-K1細胞(CHO/G1uR12B)を用いて、特徴付けられている。細胞を、384ウェルのプレートに、DMEM(Gibco #21063-029)、10%透析FBS(Gibco #26400-044)、1%L-グルタミン(Gibco #25030-081)及び1%Pen/Strep(Gibco #15140-122)を含有する培地中に10,000細胞/ウェルの密度で播種した。細胞を、37℃で一晩接着させた。培地を除去し、次に、細胞を、0.5mM IBMX(Calbiochem #410957)、1mg/mlのBSA(Sigma #A-8806)、25mM HEPESを含有するDMEMで希釈したDMSO中に溶解したアンタゴニストとともに1時間プレインキュベートした。次に、同じ培地で希釈したグルカゴン(0.1nM)を、37℃で30分間加えた。cAMPの形成は、そのcAMP-Screen(登録商標)SystemのためにApplied Biosystems社から購入したプロトコル及び試薬を用いて、細胞融解物中で測定した。グルカゴンレセプターアンタゴニストのIC₅₀を、Microsoft XLFIT方程式#205を用いて、0.1nMのグルカゴンが生成した最大cAMPの百分率に対比してのアンタゴニストの用量応答(可変勾配を有するS字状用量応答)をプロットすることによって算出した。アンタゴニストの適切な濃度を用いて、高濃度及び低濃度の双方で飽和を達成するならば、曲線の中点が、IC₅₀として外挿される。

【0064】

下記の実施例に記載された各化合物について、上記の細胞ベースアッセイで測定されるグルカゴン刺激cAMP産生の阻害のためのIC₅₀値は、10.0µM以下である。

【0065】

下記の表は、本発明の化合物のいくつかについての、グルカゴン刺激cAMP産生の阻害(細胞ベースアッセイ)についてのIC₅₀値を示す。

【0066】

【表 1】

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
実施例 3	0.7	実施例 11	2.5
実施例 4	1.5	実施例 13	2.5
実施例 5	2.3	実施例 14	1.0
実施例 8	1.0	実施例 17	5.0

10

【0067】

式(I)の化合物及び/又は薬学的に許容され得るそれらの塩は、例えば経口、非経口又は局所投与用製剤の剤形での医薬として用いることができる。それらは、例えば、経口的に、例えば錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁液の剤形でか、経直腸的に、例えば坐剤の剤形でか、非経口的に、例えば注射液又は注入液の形態でか、又は局所的に、例えば軟膏剤、クリーム剤又は油剤の剤形で投与することができる。経口投与が好ましい。

【0068】

医薬製剤の製造は、当業者に周知の方法で、記載された式(I)の化合物及び/又は薬学的に許容され得るそれらの塩を、場合により、治療上有益なその他の物質と組み合わせ、適切で、非毒性な、不活性な治療上適合性のある固体又は液体の担体材料、及び所望であれば、通常の医薬補助剤とともに、ガレヌス製剤にすることによって実施することができる。

20

【0069】

適切な担体材料は、無機担体材料ばかりでなく、有機担体材料でもある。したがって、例えば、乳糖、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用の担体材料として用いることができる。軟ゼラチンカプセル剤に適する担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪並びに半固体及び液体ポリオールである(しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、活性成分の性質に応じて、担体を全く必要としないこともある)。液剤及びシロップ剤の製造に適する担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖などである。注射液に適する担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン及び植物油である。坐剤に適する担体材料は、例えば天然油若しくは硬化油、ロウ、脂肪及び半液体若しくは液体ポリオールである。局所製剤に適する担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、液体パラフィン、液体脂肪族アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

30

【0070】

医薬補助剤としては、通常の安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、粘稠性向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更させる塩類、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、並びに酸化防止剤が考慮に入れられる。

40

【0071】

式(I)の化合物の用量は、抑制されるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、並びに投与方式に応じて、広い範囲内で変化させることができ、当然、特定の症例のそれぞれにおける個別の要件に適合されるであろう。成人の患者に対しては、約1~1,000mg、特に約1~100mgの一日用量が考慮に入れられる。疾患の重篤度、及び精密な薬物動態学的プロファイルに応じて、該化合物は、一つ又はいくつかの一日用量単位、例えば1~3単位の用量で投与することができよう。

【0072】

該医薬製剤は、好都合には、式(I)の化合物の約1~500mg、好ましくは1~10

50

0 mgを含有する。

【0073】

下記の実施例は、本発明をより詳しく例示する。しかし、これらは本発明の範囲をどのようにも制限することを意図しない。

【0074】

一般的方法

式(I)の化合物は、下記に示す方法、実施例に概説した方法、又は類似の方法によって製造することができる。

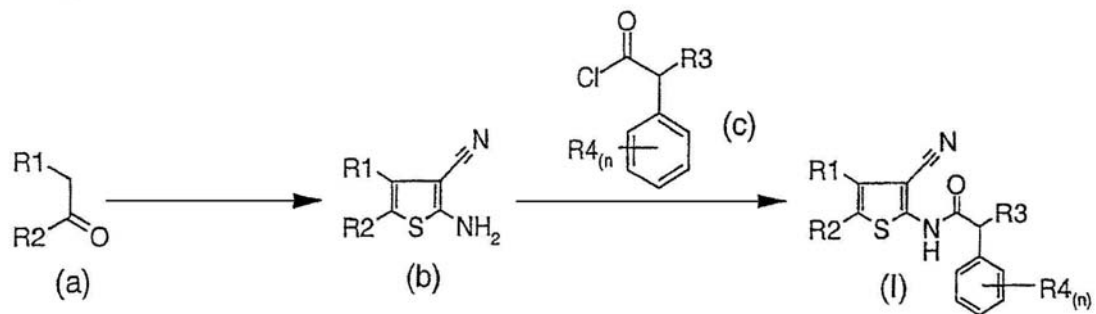
【0075】

下記のスキーム1は、式(I)の化合物の合成を一般的に説明している。チオフエン(b)は、ケトン(a)を、第二級アミンの存在下、アルコール性溶媒中でマロノニトリル及び硫黄に接触させることによって形成し得る。次いで、式(I)の化合物は、塩化アセチル(c)をチオフエン(b)に接触させることによって形成し得る。

【0076】

【化8】

スキーム1：



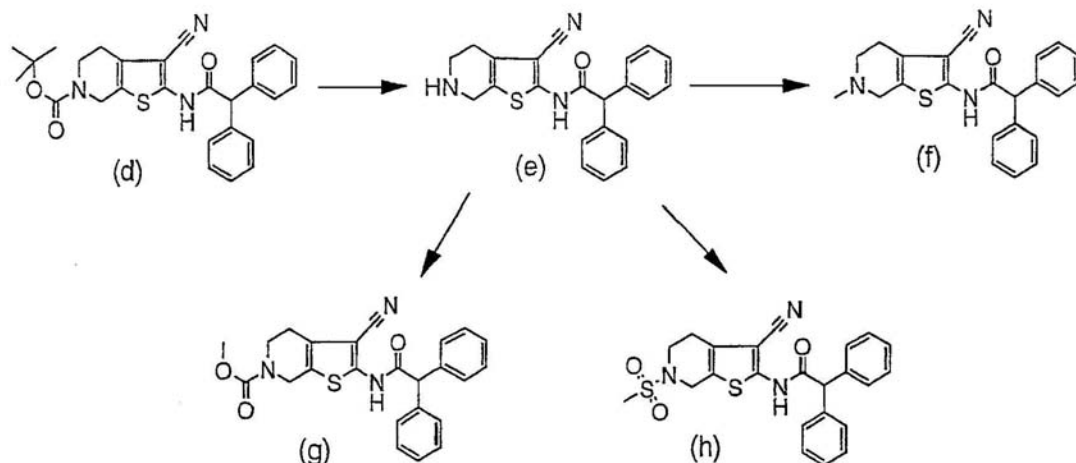
【0077】

式(I)の化合物の誘導体化は、本発明の範囲内の追加的化合物を生成し得る。下記のスキーム2は、t-BOC-テトラヒドロチエノピリジン化合物(d)から生成される様々な化合物の一例を示す。t-BOC基の除去は、アミン(e)を生じる。アミン(e)は、当業者に公知のいずれかの方法によって官能化し得る。例えば、アミン(e)は、アルキルアミン(f)、カルバマート(g)又はスルホナート(h)へと転換し得る。

【0078】

【化9】

スキーム2：



【0079】

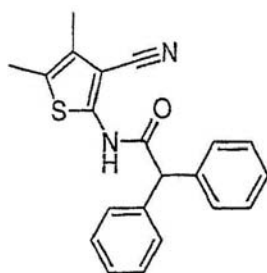
実施例

実施例 1

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフエン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド

【 0 0 8 0 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 8 1 】

工程 1 : 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチルチオフエンの調製

無水エタノール (2 0 mL) 中のメチルエチルケトン (4 . 5 1 mL ; 5 0 . 0 mmol) 、マロノニトリル (3 . 3 4 g ; 5 0 . 0 mmol) 及び硫黄 (1 . 6 0 g ; 5 0 . 0 mmol) との攪拌した混合物に、ジエチルアミン (5 . 0 0 mL) を、窒素下で 0 にて滴加した。次に混合物を 4 5 ~ 5 0 に温め、4 時間攪拌した。次に混合物を室温に冷却し、濾過して不溶性物質を除去し、真空下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、溶離 : 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチルチオフエン 2 . 3 5 g (3 1 %) を、明褐色の泡状物として得た。

20

【 0 0 8 2 】

工程 2 : N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフエン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミドの調製

乾燥塩化メチレン (1 0 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチルチオフエン (1 5 2 mL ; 1 . 0 mmol) 及びジフェニルアセチルクロリド (3 0 0 mg ; 1 . 3 mmol) の攪拌した溶液に、トリエチルアミン (0 . 4 2 mL ; 3 . 0 mmol) を、窒素下で室温にて滴加した。1 . 5 時間後、混合物を 1 N H C l で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、冷 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで粉砕し、濾過して、N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフエン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド 1 6 2 mg (4 7 %) を、白色の固体として得た。E S - H R M S m / e C₂₁H₁₈N₂O S (M + H⁺) の計算値 3 4 7 . 1 2 1 3 、実測値 3 4 7 . 1 2 1 7 。

30

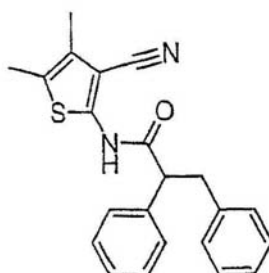
【 0 0 8 3 】

実施例 2

N - (3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - チオフエン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド

【 0 0 8 4 】

【 化 1 1 】



40

【 0 0 8 5 】

50

EDCI (61 mg; 0.32 mmol) を、2 - アミノ - 3 - シアノ - 4, 5 - ジメチルチオフェン (実施例 1、工程 1 で調製した; 24 mg; 0.148 mmol) 及び 2, 3 - ジフェニルプロピオン酸 (72 mg; 0.32 mmol) の溶液に加えた。19 時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルカラム (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、溶離: 10% ~ 33% 酢酸エチル/ヘキサン) に直接適用して、N - (3 - シアノ - 4, 5 - ジメチル - チオフェン - 2 - イル) - 2, 3 - ジフェニル - プロピオナマスを、白色の固体 (1.70 mg; 3.9%) として得た。

ES - HRMS m/e $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ ($M + H^+$) の計算値 361.1369、実測値 361.1374。

【0086】

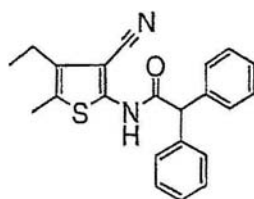
10

実施例 3

N - (3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル) - 2, 3 - ジフェニル - プロピオンアミド

【0087】

【化 12】



20

【0088】

実施例 1 のメチルエチルケトンをメチルプロピルケトンに代えて、実施例の化合物を調製してもよい。

【0089】

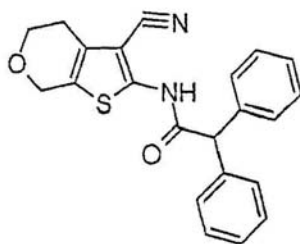
実施例 4

N - (3 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド

【0090】

【化 13】

30



【0091】

工程 1: 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピランの調製

40

無水エタノール (20 mL) 中のジヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (5.00 g; 50.0 mmol)、マロノニトリル (3.34 g; 50.0 mmol) 及び硫黄 (1.60 g; 50.0 mmol) との撹拌した混合物に、ジエチルアミン (5.00 mL) を、窒素下で 0 にて滴加した。次に混合物を 45 ~ 50 に温め、4.5 時間撹拌した。次に混合物を室温に冷却した。固体を濾過し、冷エーテルで数回洗浄して、2 - アミノ - 3 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン 6.09 g (68%) を、黄褐色の固体として得た。

【0092】

工程 2: N - (3 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 2

50

-イル)-2, 2-ジフェニル-アセトアミドの調製

乾燥塩化メチレン(10 mL)中の2-アミノ-3-シアノ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピラン(400 mg; 2.22 mmol)及びトリエチルアミン(0.93 mL; 6.66 mmol)の攪拌した溶液に、ジフェニルアセチルクロリド(768 mg; 3.33 mmol)を、窒素下で室温にて加えた。72時間後、混合物を塩化メチレンで希釈し、1N HClで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、冷ジエチルエーテルで粉碎し、濾過して、N-(3-シアノ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピラン-2-イル)-2, 2-ジフェニル-アセトアミド310 mg(37%)を、白色の固体として得た。ES-HRMS m/e C₂₂H₁₈N₂O₂S(M+H⁺)の計算値375.1162、実測値375.1165。

10

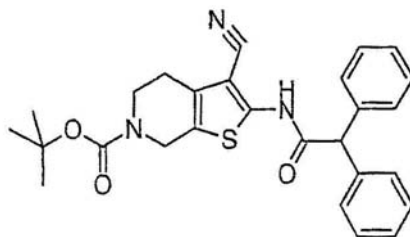
【0093】

実施例5

3-シアノ-2-ジフェニルアセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0094】

【化14】



20

【0095】

工程1: 2-アミノ-3-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

無水エタノール(40 mL)中のtert-ブチル4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート(15.96 g; 80.0 mmol)、マロノニトリル(5.28 g; 80.0 mmol)及び硫黄(2.56 g; 80.0 mmol)との攪拌した混合物に、ジエチルアミン(8.00 mL)を、窒素下で0℃にて滴加した。次に混合物を室温に1時間温め、更に続いて45~50℃に1時間加熱した。次に混合物を室温に冷却し、追加のエタノール10 mLを加えた。得られたスラリーを0℃に冷却し、次に濾過して生成物を回収した。生成物を冷エタノール10 mLで3回洗浄し、2-アミノ-3-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル15.75 g(71%)を、明橙色の固体として得た。

30

【0096】

工程2: 3-シアノ-2-ジフェニルアセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

乾燥塩化メチレン(50 mL)中の2-アミノ-3-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(8.00 g; 28.7 mmol)及びトリエチルアミン(10.01 mL; 71.8 mmol)の攪拌した溶液に、ジフェニルアセチルクロリド(9.92 g; 43.0 mmol)を、窒素下で室温にて加えた。18時間後、混合物を塩化メチレンで希釈し、1N HClで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー(溶離: 35% 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、3-シアノ-2-ジフェニルアセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル13.60 g(100%)を、泡状物として得た。ES-HRMS m/e C₂₇H₂₇N₃O₃S(M+H⁺)の計算値474.1846、実測値474.1849。

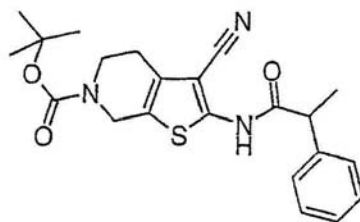
40

【0097】

50

実施例 6

3 - シアノ - 2 - (2 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル
 【 0 0 9 8 】
 【 化 1 5 】



10

【 0 0 9 9 】

工程 1 : 2 - フェニルプロピオニルクロリドの調製

乾燥塩化メチレン 3 . 0 mL 中の 2 - フェニルプロピオン酸 (0 . 3 6 mL ; 2 . 6 mmol) 及び触媒量の乾燥ジメチルホルムアミド (約 1 0 μ l) の攪拌した溶液に、塩化オキサリル (0 . 3 4 mL ; 3 . 9 mmol) を、窒素下で室温にて滴加した。3 0 分後、混合物を真空下で濃縮し、工程 2 で直ちに使用した。

【 0 1 0 0 】

工程 2 : 3 - シアノ - 2 - (2 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの調製

20

乾燥ジエチルエーテル 1 0 mL 中の 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (4 1 8 mg ; 1 . 5 mmol ; 調製は実施例 4、工程 1 に概説されている) 及び炭酸カリウム (1 1 0 6 mg ; 8 . 0 mmol) の攪拌した溶液に、乾燥塩化メチレン 3 . 0 mL 中の 2 - フェニルプロピオニルクロリド (実施例 5、工程 1 で調製した) の溶液を、窒素下で室温にて加えた。混合物を 2 2 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレンに取り、1 0 % 炭酸カリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物 8 1 3 mg を得た。冷無水ジエチルエーテルで粉碎して、3 - シアノ - 2 - (2 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 3 5 3 mg (5 4 %) を、オフホワイトの固体として得た。ES - HRMS m/e $C_{22}H_{35}N_3O_3SNa$ ($M + H^+$) の計算値 4 3 4 . 1 5 0 9、実測値 4 3 4 . 1 5 0 9。

30

【 0 1 0 1 】

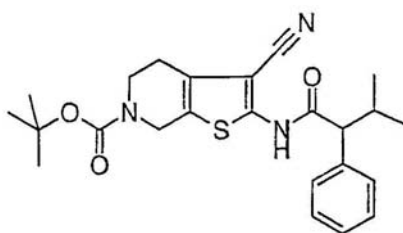
実施例 7

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ブチリルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【 0 1 0 2 】

40

【 化 1 6 】



【 0 1 0 3 】

工程 1 : 3 - メチル - フェニルブチリルクロリドの調製

50

乾燥塩化メチレン 10 mL 中の 3 - メチル - 2 - フェニル酪酸 (891 mg ; 5 . 0 mmol) 及び触媒量の乾燥ジメチルホルムアミド (約 10 μ l) の攪拌した溶液に、塩化オキサリル (0 . 65 mL ; 7 . 5 mmol) を、窒素下で室温にて滴加した。1 時間後、混合物を真空下で濃縮し、工程 2 で直ちに使用した。

【 0 1 0 4 】

工程 2 : 3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ブチリルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

3 - メチル - 2 - フェニルブチリルクロリド (実施例 6 、工程 1 で調製した) と、実施例 5 に概説された手順に従って得た 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (836 mg ; 3 . 0 mmol) とを、室温にて 24 時間反応させ、処理した後で、粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ ; 溶離 : 勾配 20 % ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ブチリルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 513 mg を白色の固体として得、そして回収した出発材料 444 mg を得た。ES - HRMS m/e $C_{24}H_{39}N_3O_3SNa$ ($M + Na^+$) の計算値 462 . 1822、実測値 462 . 1825。

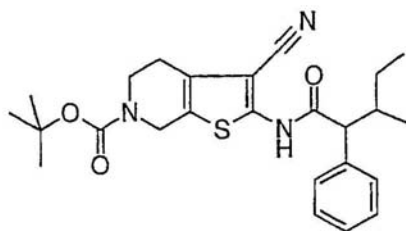
【 0 1 0 5 】

実施例 8

3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタノイルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 1 0 6 】

【 化 17 】



【 0 1 0 7 】

工程 1 : 3 - メチル - 2 - フェニルバレリルクロリドの調製

乾燥塩化メチレン 5 mL 中の 3 - メチル - 2 - フェニル吉草酸 (1 . 23 g ; 6 . 2 mmol) 及び触媒量の乾燥ジメチルホルムアミド (約 20 μ l) の攪拌した溶液に、塩化オキサリル (塩化メチレン中の 2 . 0 M 溶液の 4 . 8 mL) を、窒素下で室温にて滴加した。45 分後、混合物を真空下で濃縮し、工程 2 で直ちに使用した。

【 0 1 0 8 】

工程 2 : 3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタノイルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

3 - メチル - 2 - フェニルバレリルクロリド (実施例 7 、工程 1 で調製した) と、実施例 5 に概説された手順に従って得た 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (869 mg ; 3 . 1 mmol) とを、室温にて 15 時間反応させ、処理した後で、粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 40 M ; 溶離 : 勾配 5 % ~ 10 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、3 - シアノ - 2 - (3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタノイルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピ

リジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 597 mg を、ジステレオマー混合物として得、そして回収した出発材料 209 mg を得た。ES - HRMS m/e $C_{25}H_{31}N_3O_3SNa$ ($M + Na^+$) の計算値 476.1978、実測値 476.1984。

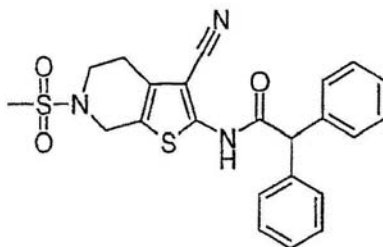
【0109】

実施例 9

N - (3 - シアノ - 6 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド

【0110】

【化18】



10

【0111】

工程 1: N - (3 - シアノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミドの調製

20

トリフルオロ酢酸 (20 mL) を、乾燥塩化メチレン中の 3 - シアノ - 2 - ジフェニルアセチルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5H - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 4、工程 2 で調製した; 13.60 g) の攪拌した溶液に、窒素下で 0 にて加えた。5 分後、混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、油状残渣を、乾燥ジエチルエーテルで粉碎し、濾過した。フィルターケーキを、乾燥エーテル (3 × 100 mL) で洗浄し、自然乾燥させて、N - (3 - シアノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド 14.50 g を、トリフルオロ酢酸塩として得た。テトラヒドロフラン/エーテルから再結晶化させて、N - (3 - シアノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド 8.75 g を、トリフルオロ酢酸塩として得た。

30

【0112】

工程 2: N - (3 - シアノ - 6 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミドの調製

メタンスルホン酸無水物 (90 mg; 0.517 mmol) を、 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の N - (3 - シアノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド (140 mg; 0.342 mmol) 及び Et_3N (200 μ l; 1.43 mmol) の溶液に滴加した。4.5 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 1 回、ブラインで 2 回洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過に続き、全ての揮発物を真空下で除去し、ロウ状固体を得、それから N - (3 - シアノ - 6 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド (100 mg; 65%) を、フラッシュクロマトグラフィー (40% ~ 66% ヘキサン中の酢酸エチル) により単離した。ES - HRMS m/e $C_{23}H_{21}N_3O_3S_2$ ($M + H^+$) の計算値 452.1097、実測値 452.1096。

40

【0113】

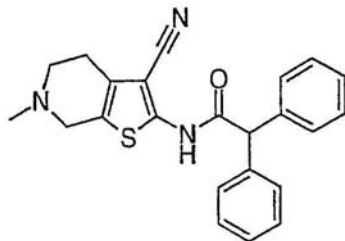
実施例 10

N - (3 - シアノ - 6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ〔2, 3 - c〕ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフェニル - アセトアミド

【0114】

50

【化 19】



【0115】

乾燥メタノール中のN-(3-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル)-2,2-ジフェニル-アセトアミド(実施例8、工程1で調製した; 75mg; 0.15mmol)及びホルムアルデヒド(37%溶液中の0.1mL)の攪拌した溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(14.5mg; 0.23mmol)を、室温にて加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレンに取り、水で洗浄した。有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮して、N-(3-シアノ-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル)-2,2-ジフェニル-アセトアミド50mg(85%)を得た。ES-HRMS m/e C₂₃H₂₁N₃OS (M+H⁺)の計算値388.1478、実測値388.1481。

10

【0116】

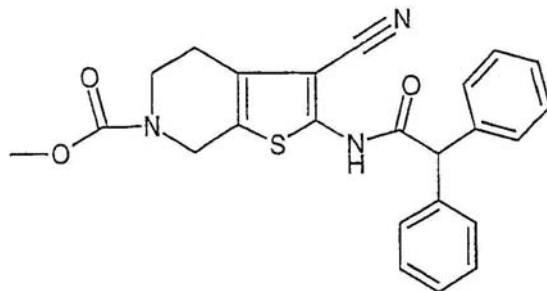
20

実施例11

3-シアノ-2-ジフェニルアセチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2,3-c〕ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

【0117】

【化20】



30

【0118】

クロロギ酸メチル(5μl; 0.04mmol)を、CH₂Cl₂(6mL)中のN-(3-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル)-2,2-ジフェニル-アセトアミド(20mg; 0.06mmol)及びEt₃N(200μl; 1.43mmol)の溶液に滴加した。3.5時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(Merck Silica gel 60、230~400メッシュ; 溶離: 勾配 50%~66% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、油状物11mg(64%)を得た。ES-HRMS m/e C₂₄H₂₁N₃O₃ Sa (M+H⁺)の計算値432.1377、実測値432.1381。

40

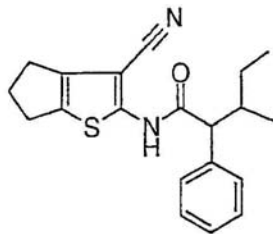
【0119】

実施例12

3-メチル-2-フェニル-ペンタン酸(3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ〔b〕チオフェン-2-イル)-アミド

【0120】

【化 2 1】



【0121】

工程 1：2 - アミノ - 3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェンの調製 10

ジエチルアミン (2 . 5 0 mL) を、無水エタノール (1 0 mL) 中のシクロペンタノン (2 . 2 1 mL ; 2 5 . 0 mmol)、マロノニトリル (1 . 6 7 g ; 2 5 . 0 mmol) 及び硫黄 (0 . 8 0 g ; 2 5 . 0 mmol) の撹拌した溶液に、窒素下で 0 にて滴加した。1 0 分後、混合物を室温に温め、3 時間撹拌した。次に混合物を真空下で濃縮し、粗残渣をクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 溶離 : 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、2 - アミノ - 3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン 1 . 1 8 g を、明褐色の泡状物として得た。

【0122】

工程 2：3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミドの調製 20

3 - メチル - 2 - フェニルバレリルクロリド (実施例 7、工程 1 で調製した) と、実施例 5 に概説された手順に従って得た 2 - アミノ - 3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン (1 6 4 mg ; 1 . 0 mmol) とを、室温で 2 0 時間反応させ、処理した後、粗生成物をジエチルエーテルで粉砕し、粗 3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミド 9 4 mg を得て、それを更に塩化メチレンに溶解しかつ Merck Silica gel 60 の短いプラグに通して精製して、3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミド 8 2 mg (2 4 %) を、ジアステレオマー混合物として得た。ES - HRMS m/e $C_{26}H_{38}N_2O_2 (M + H^+)$ の計算値 4 1 1 . 3 0 0 6、実測値 4 1 1 . 3 0 1 1。 30

【0123】

実施例 1 3

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - フェニルプロピオンアミド

実施例 1 2 の 3 - メチル - 2 - フェニルバレリルクロリドを 2 - フェニルプロピオンクロリドに代えて、実施例の化合物を調製してもよい。

【0124】

実施例 1 4

3 - メチル - 2 - フェニル - ペンタン酸 (3 - シアノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - シクロヘキサ [b] チオフェン - 2 - イル) - アミド 40

実施例 1 2 のシクロペンタノンをシクロヘキサノンに代えて、実施例の化合物を調製してもよい。

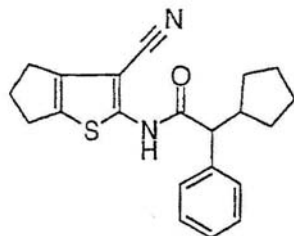
【0125】

実施例 1 5

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - アセトアミド

【0126】

【化 2 2】



【0127】

工程 1 : α -フェニルシクロペンタンアセチルクロリドの調製

10

乾燥塩化メチレン 5 mL 中の α -フェニルシクロペンタン酢酸 (422 mg; 2.0 mmol) 及び触媒量の乾燥ジメチルホルムアミド (約 20 μ l) の攪拌した溶液に、塩化オキサリル (塩化メチレン中の 2.0 M 溶液の 1.5 mL) を、窒素下で室温にて滴加した。45 分後、混合物を真空下で濃縮し、粗 α -フェニルシクロペンタンアセチルクロリドを得て、それを工程 2 で直ちに使用した。

【0128】

工程 2 : N-(3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)-2-シクロペンチル-2-フェニル-アセトアミドの調製

α -フェニルシクロペンタンアセチルクロリド (実施例 12、工程 1 で調製した) と、実施例 5 に概説された手順に従って得た 2-アミノ-3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン (164 mg; 1.0 mmol) とを、室温で 20 時間反応させて、処理した後、粗生成物を得、それをジエチルエーテルで粉砕し、111 mg を得、それを更に酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることにより精製して、N-(3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)-2-シクロペンチル-2-フェニル-アセトアミド 44 mg (%) を、明褐色の固体として得た。EI-HRMS m/e $C_{21}H_{32}N_2O S (M^+)$ の計算値 350.1453、実測値 350.1456。

20

【0129】

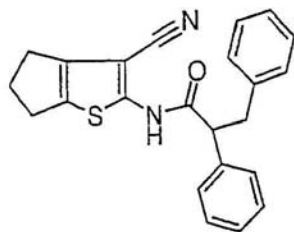
実施例 16

N-(3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)-2,3-ジフェニル-プロピオンアミド

30

【0130】

【化 2 3】



40

【0131】

EDCI (59 mg; 0.308 mmol) を、2-アミノ-3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン (25 mg; 0.152 mmol) 及び 2,3-ジフェニルプロピオン酸 (70 mg; 0.309 mmol) の溶液に加えた。19 時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルのカラム (Merck Silica gel 60; 溶離: 10% ~ 33% 酢酸エチル/ヘキサン) に直接適用し、N-(3-シアノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)-2,3-ジフェニル-プロピオンアミド 13.0 mg (23%) を、白色の固体として得た。EI-HRMS m/e $C_{22}H_{18}N_2O S (M + H^+)$ の計算値 358.1140、実測値 358.1140。

【0132】

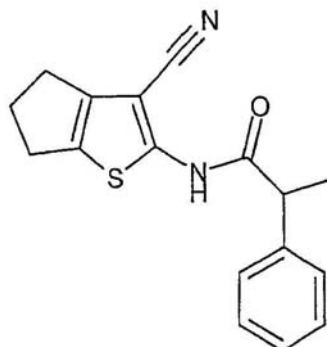
50

実施例 17

N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド

【 0 1 3 3 】

【 化 2 4 】



10

【 0 1 3 4 】

EDCI (42 mg ; 0.219 mmol) を、 2 - アミノ - 3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン (18 mg ; 0.11 mmol) 及び 2 - フェニルプロピオン酸 (30 μ l ; 0.22 mmol) の溶液に加えた。19時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルのカラム (Merck Silica gel 60 ; 溶離 : 12.5 % ~ 33 % 酢酸エチル / ヘキサン) に直接適用し、N - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド 3.5 mg (11 %) を、白色の固体として得た。ES - HRMS m/e $C_{17}H_{16}N_2O_2S$ ($M + H^+$) の計算値 297.1056、実測値 297.1058。

20

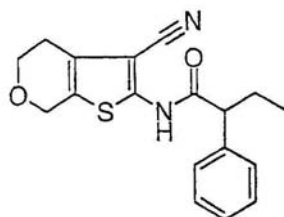
【 0 1 3 5 】

実施例 18

N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 2 - フェニル - プチルアミド

【 0 1 3 6 】

【 化 2 5 】



30

【 0 1 3 7 】

ジエチルエーテル (6.0 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン (361 mg、2.0 mmol ; 実施例 2、工程 1 の記載と同様にして調製した) 及び炭酸カリウム (1.40 g、10.1 mmol) の撹拌した懸濁液に、2 - フェニルプチリルクロリドを滴加した。得られた混合物を室温で24時間撹拌した。次に溶媒を真空下で除去し、残渣を塩化メチレンに取り、水で洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空下で濃縮し、粗生成物を得、それをジエチルエーテルで粉砕して、N - (3 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 2 - フェニル - プチルアミド 428 mg (66 %) を、ベージュ色の固体として得た。EI - HRMS m/e $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ (M^+) の計算値 326.1809、実測値 326.1809。

40

【 0 1 3 8 】

実施例 A

50

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠剤は常法により製造することができる。
成分 1錠当たり

核：

式 (I) の化合物	10 . 0 mg	200 . 0 mg
微晶質セルロース	23 . 5 mg	43 . 5 mg
含水乳糖	60 . 0 mg	70 . 0 mg
ポビドン K30	12 . 5 mg	15 . 0 mg
グリコールデンプンナトリウム	12 . 5 mg	17 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 mg	4 . 5 mg
(核重量)	120 . 0 mg	350 . 0 mg

10

フィルム：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 5 mg	7 . 0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0 . 8 mg	1 . 6 mg
タルク	1 . 3 mg	2 . 6 mg
酸化鉄 (黄色)	0 . 8 mg	1 . 6 mg
二酸化チタン	0 . 8 mg	1 . 6 mg

【0139】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドン水溶液で造粒する。顆粒をグリコールデンプンナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ 120 又は 350 mg の核を得る。上記のフィルムの水溶液 / 懸濁液により核を被覆する。

20

【0140】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は常法により製造できる。

成分	1カプセル当たり
式 (I) の化合物	25 . 0 mg
乳糖	150 . 0 mg
トウモロコシデンプン	20 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

【0141】

30

成分を篩にかけ、混合し、サイズ 2 のカプセルに充填する。

【0142】

実施例 C

注射剤は下記の成分を有することができる。

式 (I) の化合物	3 . 0 mg
ポリエチレングリコール 400	150 . 0 mg
酢酸	pH 5 . 0 にするのに十分な量
注射用水	全量を 1 . 0 mL にするのに十分な量

【0143】

活性成分を、ポリエチレングリコール 400 と注射用水 (一部) の混合物に溶解する。pH を、酢酸により 5 . 0 に調整する。容量を、水の残量を加えて 1 . 0 mL に調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

40

【0144】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる。

カプセル内容	
式 (I) の化合物	5 . 0 mg
黄口ウ	8 . 0 mg
大豆硬化油	8 . 0 mg
半硬化植物油	34 . 0 mg

50

大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル内容の重量	1 6 5 . 0 mg
ゼラチンカプセル	
ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg
Karion 83	8 . 0 mg (乾 燥 物)
二酸化チタン	0 . 4 mg
酸化鉄黄	1 . 1 mg

【 0 1 4 5 】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟質ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

10

【 0 1 4 6 】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造できる。

【 0 1 4 7 】

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg
乳糖、微粉	1 0 1 5 . 0 mg
微晶質セルロース (AVICEL PH 102)	1 4 0 0 . 0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン K 30	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg
風味添加剤	1 . 0 mg

20

【 0 1 4 8 】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物で造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

【 0 1 4 9 】

上記実施例の式 (I) の活性化合物の量は、説明目的のためである。式 (I) の化合物の実際の量は、患者及び意図される用途又は効果に応じて変更してもよい。

30

【 0 1 5 0 】

当然ながら、前記は本発明の好ましい実施態様に関し、また下記請求項に記載のように本発明の精神及び範囲から逸脱しない限り変更を行ってよいことを理解すべきである。

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 333/68	(2006.01)	C 0 7 D 333/78
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	C 0 7 D 333/68
		A 6 1 P 3/10

(72)発明者 ギレスピー, ポール
 アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 9 0、ウェストフィールド、タマケス・ウェイ 7 3
 9

(72)発明者 ガーティン, ケビン・リチャード
 アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 4 4、ペロナ、ウエッジウッド・ドライブ 1 4、ア
 パートメント 2 0

審査官 鈴木 智雄

(56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 8 5 9 0 9 (W O , A 1)
 国際公開第 0 2 / 0 4 7 7 6 2 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 3 - 5 3 1 1 9 3 (J P , A)
 国際公開第 0 2 / 0 8 3 6 4 9 (W O , A 1)
 Registry[on line], 2 0 0 9 年 6 月 2 9 日, [https://stnweb-jpo-b.cas.org/cgi-bin/sdcgi?](https://stnweb-jpo-b.cas.org/cgi-bin/sdcgi?SID=533560-2002513245-300&APP=stnwebt&Action=OnlineScreen)
 SID=533560-2002513245-300&APP=stnwebt&Action=OnlineScreen

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
 CA/REGISTRY(STN)