

明 細 書

発明の名称：ベンゾチオフエン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物、殊に内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症治療用医薬組成物の有効成分として有用なベンゾチオフエン化合物に関する。また、中間コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル活性化剤（以下、IK1チャンネル活性化剤という。）を含有する炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の予防及び／又は治療薬に関する。

背景技術

[0002] カルシウムによって活性化されるカリウムチャンネルは種々の動物細胞に発現し、細胞の機能調節に重要な役割を果たしている。即ち、カルシウムによって活性化されるカリウムチャンネルは興奮性および非興奮性細胞において細胞内カルシウムの上昇に反応して開口することでカリウム排出を行い、後過分極(afterhyperpolarization)を誘導して膜電位を調節する。カルシウムによって活性化されるカリウムチャンネルは、高コンダクタンスチャンネル(BK)、低コンダクタンスチャンネル(SK)、中間コンダクタンスチャンネル(IK)に分類される。これらのチャンネルの中で、IKチャンネルについてはリンパ球、赤血球、線維芽細胞、血管内皮細胞、気道上皮、消化管、末梢神経、後根神経節などに発現が認められ、これらが標的となる疾患への関与が示唆される(Current Medicinal Chemistry, 2007年, vol. 14, p. 1437-1457)。また、IK1/SK dual開口剤が内臓過敏や便通異常を改善することが報告されている(Gastroenterology, 2008年, vol. 134, Issue 4, Supplement 1, p. A-544, T1386)ことから、過敏性腸症候群(IRS)に対する治療の可能性が示唆される。

[0003] 一方、IK1チャンネルは知覚神経系にタンパク質発現が認められるが、神経障害性疼痛モデルや炎症性疼痛モデルにおいて発現レベルに変動はないという報告(Neuroscience, 2005年, vol. 131, p. 161-175)や、PPAR agonistの鎮痛作

用にIK1が関与するという報告(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006年, vol. 319, p. 1051-1061)はあるが、IK1チャンネルと疼痛疾患との関連性について一定の見解は得られていない。さらに、病態動物モデルを用いてIK1チャンネル活性化剤が炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症に有効であることを示した報告はない。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 医薬、殊に内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な新規化合物を提供する。

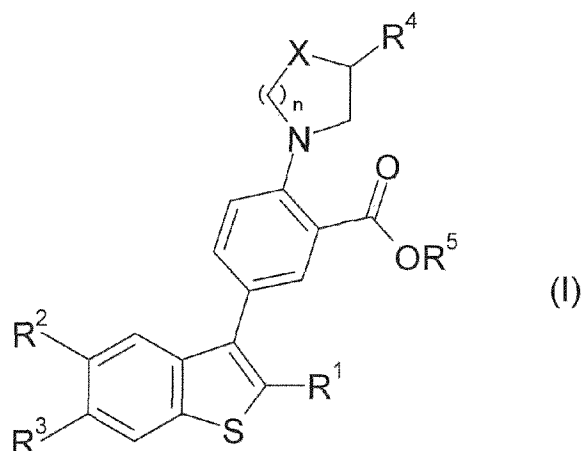
また、IK1チャンネル活性化剤を含有する炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の予防及び／又は治療薬に関する。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、IK1チャンネル活性化剤について鋭意検討した結果、本発明のベンゾチオフェン化合物が良好な作用を有することを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化1]



(式中、

Xは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、又は、 $-N(\text{低級アルキル})-$ 、

nは、1 から 3 の整数、

R^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、又は、低級アルキル、

R^2 及び R^3 は、それぞれ同一又は互いに異なって、 $-H$ 、ハロゲン、低級アルキル、又は、ハロ低級アルキル、

R^4 は、 $-H$ 、又は、 $-Lk-NH-R^0$ 、

Lkは、低級アルキレン、又は、結合、

R^0 は、低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン $-OH$ 、又は、シクロアルキル、

ここで、 R^4 が $-H$ の場合、Xは $-N(\text{低級アルキル})-$ であり、

R^5 は、 $-H$ 、又は、低級アルキルである。)

[0006] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0007] また、病態モデル動物を用いた薬理試験により、IK1チャンネル活性化剤が、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症に有効であることを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、IK1チャンネル活性化剤を有効成分として含有する炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の予防及び／又は治療薬に関する。

[0008] また本発明は、式(I)の化合物又はその塩を含有する内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症治療用医薬組成物に関する。

なお、当該医薬組成物は、式(I)の化合物又はその塩を含有する内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症治療薬を包含する。

さらに本発明は、

(1) 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の治療用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物又はその塩の使用、

- (2) 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の治療のための式(I)の化合物又はその塩の使用、
- (3) 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の治療のための式(I)の化合物又はその塩、及び、
- (4) 式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の治療方法、に関する。

なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

- [0009] 式(I)の化合物又はその塩は、IK1チャンネル活性化作用を有し、内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症等の予防及び／又は治療薬として使用できる。

IK1チャンネル活性化剤は、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症等の予防及び／又は治療薬としても使用できる。

発明を実施するための形態

- [0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6のアルキル(C_{1-6} アルキルともいう。以下炭素数を同様に表記する。)、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキルであり、さらに別の態様としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、又は、*tert*-ブチルであり、さらに別の態様としては、メチルであり、さらに別の態様としては直鎖又は分枝状の炭素数が4のアルキル(C_4 アルキル)であり、さらに別の態様としては、*tert*-ブチルである。

- [0011] 本明細書において「ハロ低級アルキル」とは、1から5個のハロゲンで置換された低級アルキルである。別の態様としては、1から3個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、さらに別の態様としては、 $-CF_3$ である。

[0012] 本明細書において「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の C_{1-6} のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキレンであり、さらに別の態様として、 C_4 アルキレンであり、さらに別の態様としては、メチレンである。

[0013] 本明細書において「ハロゲン」は、F、Cl、Br、又はIを意味する。

[0014] 本明細書において「シクロアルキル」とは、炭素数が3から10(C_{3-10})の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等である。別の態様としては、炭素数が3から8のシクロアルキル(C_{3-8} シクロアルキル)であり、さらに別の態様としては、シクロブチルである。

[0015] 本発明のある態様を以下に示す。

(1) R^1 が-H、-F又は- CH_3 であり、別の態様として R^1 が-H又は低級アルキルであり、さらに別の態様として R^1 が-H又は- CH_3 であり、さらに別の態様として R^1 が-Hであり、さらに別の態様として R^1 がハロゲンであり、さらに別の態様として R^1 が-Fであり、さらに別の態様として R^1 が低級アルキルであり、さらに別の態様として R^1 が- CH_3 である、式(I)の化合物又はその塩。

(2) R^2 が-H又はハロゲンであり、別の態様として R^2 が-H、-F又は-Clであり、さらに別の態様として R^2 が-Hであり、さらに別の態様として R^2 がハロゲンであり、さらに別の態様として R^2 が-F又は-Clである、式(I)の化合物又はその塩。

(3) R^3 がハロゲン又はハロ低級アルキルであり、別の態様として R^3 が-F、-Cl又は- CF_3 であり、さらに別の態様として R^3 がハロゲンであり、さらに別の態様として R^3 が-F又は-Clであり、さらに別の態様として R^3 が-Clであり、さらに別の態様として R^3 がハロ低級アルキルであり、さらに別の態様として R^3 が- CF_3 である、式(I)の化合物又はその塩。

- (4) R^4 が $-Lk-NH-R^0$ である、式(I)の化合物又はその塩。
- (5) Lk が低級アルキレンであり、別の態様として Lk が C_{1-4} アルキレンであり、さらに別の態様として Lk が $-CH_2-$ である、式(I)の化合物又はその塩。
- (6) R^0 が C_4 アルキル、 $-C_4$ アルキレン- OH 又は C_{3-8} シクロアルキルであり、別の態様として R^0 が C_{3-8} シクロアルキルであり、さらに別の態様として R^0 がシクロブチルであり、さらに別の態様として R^0 が C_4 アルキルであり、さらに別の態様として R^0 がtert-ブチルである、式(I)の化合物又はその塩。
- (7) R^5 が $-H$ 又は $-CH_3$ であり、別の態様として R^5 が $-H$ である、式(I)の化合物又はその塩。
- (8) X が $-O-$ 又は $-CH_2-$ であり、別の態様として X が $-O-$ であり、さらに別の態様として X が $-CH_2-$ である、式(I)の化合物又はその塩。
- (9) n が2である、式(I)の化合物又はその塩。
- (10) 上記(1)～(9)に記載の態様のうち二以上の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

[0016] また、上記(10)の組み合わせとして具体的には例えば以下の態様が挙げられる

- (11) R^1 が低級アルキルであり、 R^2 が $-H$ であり、 R^3 がハロゲンであり、 R^4 が $-Lk-NH-R^0$ であり、 Lk が $-CH_2-$ であり、 R^0 が C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^5 が $-H$ であり、 X が $-O-$ であり、 n が2である、式(I)の化合物又はその塩。
- (12) R^1 が $-H$ であり、 R^2 がハロゲンであり、 R^3 がハロ低級アルキルであり、 R^4 が $-Lk-NH-R^0$ であり、 Lk が $-CH_2-$ であり、 R^0 が C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^5 が $-H$ であり、 X が $-O-$ であり、 n が2である、式(I)の化合物又はその塩。
- (13) R^1 が低級アルキルであり、 R^2 がハロゲンであり、 R^3 がハロゲンであり、 R^4 が $-Lk-NH-R^0$ であり、 Lk が $-CH_2-$ であり、 R^0 が C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^5 が $-H$ であり、 X が $-O-$ であり、 n が2である、式(I)の化合物又はその塩。

[0017] また、上記(10)の組み合わせの具体的な別の態様としては以下の(a)から(f)が挙げられる。

- (a) R^4 が $-Lk-NH-R^0$ である、式(I)の化合物又はその塩。

(b)Xが $-O-$ 又は $-CH_2-$ である、(a)の化合物又はその塩。

(c)nが2である、(b)の化合物又はその塩。

(d)Lkが $-CH_2-$ である、(c)の化合物又はその塩。

(e) R^5 が $-H$ である、(d)の化合物又はその塩。

(f) R^6 が C_4 アルキル、 $-C_4$ アルキレン $-OH$ 又は C_{3-8} シクロアルキルである、(e)の化合物又はその塩。

[0018] 本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸。

5-(6-クロロ-2-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸。

2-{(3R)-3-[(tert-ブチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}-5-[6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル]安息香酸。

5-[5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸。

又は、

5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸。

[0019] 本発明に包含される具体的化合物の別の態様として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸 臭化水素酸塩。

5-(6-クロロ-2-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸 塩酸塩。

2-{(3R)-3-[(tert-ブチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}-5-[6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル]安息香酸 塩酸塩。

5-[5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-2-{(2R)

-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸塩酸塩。

又は、

5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸塩酸塩。

[0020] 式(I)の化合物には、置換基の種類によって、幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(I)の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0021] さらに、本発明は、式(I)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 1985年, 5巻, p. 2157-2161や、「医薬品の開発」(廣川書店)1990年, 第7巻, 分子設計, p. 163-198に記載の基が挙げられる。

[0022] また、式(I)の化合物の塩とは、式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙

げられる。

[0023] さらに、本発明は、式(I)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

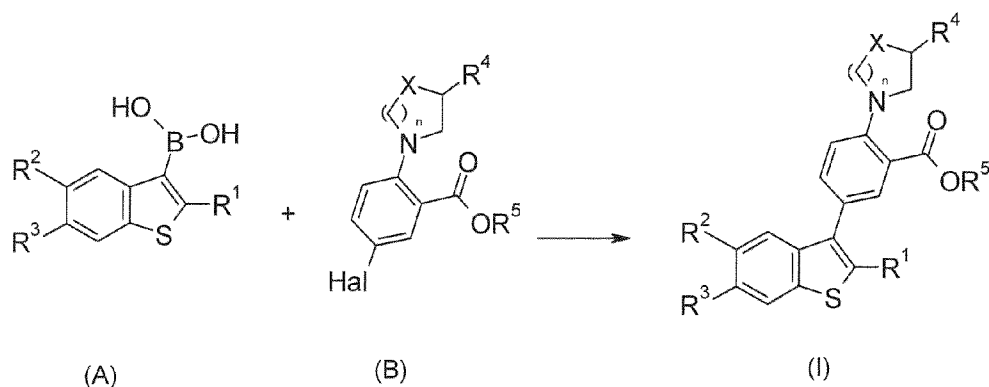
[0024] (製造法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[化2]



(式中、Halは、Cl、Br又はIを示す。)

[0025] 式(I)の化合物には、(i) R^5 が低級アルキルである式(I)の化合物(以下、式(I-1)の化合物という。)、及び、(ii) R^5 が-Hである式(I)の化合物(以下、式(I-2)の化合物という。))があり、以下にそれぞれの一般的製造法を記載する。

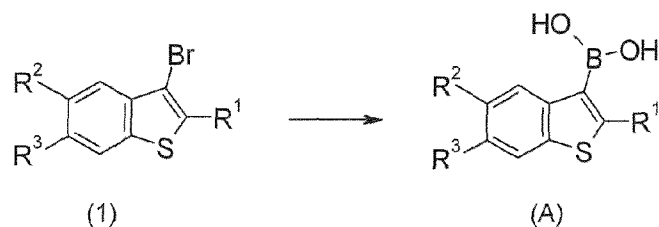
[0026] (i) 式(I-1)の化合物は、化合物(A)と化合物(B)とから製造できる。本反応はボロン酸化合物(A)と化合物(B)を反応させ化合物(I)を製造する、いわゆる鈴木カップリングである。反応は無溶媒中、又は、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、 Et_2O 、THF、DME、ジオキサン等のエーテル類、DCM、DCE、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、 $EtOAc$ 、 CH_3CN 等の非プロトン性溶媒等、反応に不活性な溶媒中、室温から加熱還流下に行うことができる。反応は、パラジウム、ホスフィンリガンドおよび金属塩基共存下で行う。パラジウムとしては、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 Pd_2dba_3 等を使用することができる。ホスフィンリガンドとしては、BINAP、DPPF、 PPh_3 、 $P(Bu^t)_3$ 等を使用することができる。金属塩基としては、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $NaOBu^t$ 、 K_3PO_4 等を使用することができる。

[0027] (ii) 式(I-2)の化合物は、式(I-1)の化合物の R^5 を脱アルキルすることにより製造できる。当該脱アルキルは、例えば加水分解等である。アルカリ加水分解の場合、 $NaOH$ 、 KOH 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の金属塩基を用いる事ができる。酸加水分解の場合、塩酸等を用いることができる。いずれも反応温度は氷冷下から還流条件下で、基質が分解しない条件で反応を行うことができる。溶媒

としては、MeOH、EtOH等のアルコール、DMF、DMSO等の非プロトン性溶媒や、水あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。

[0028] (原料合成1)

[化3]

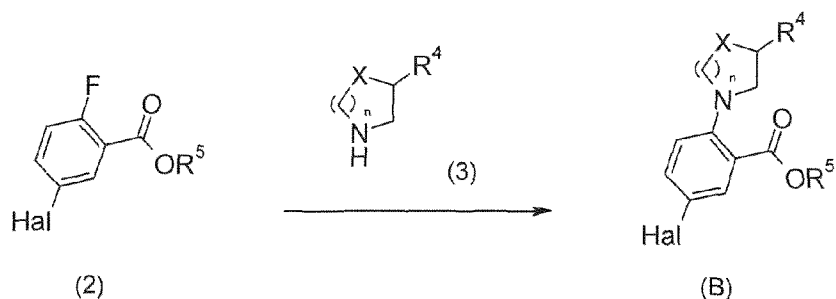


[0029] 原料化合物(A)は、化合物(1)とホウ酸トリイソプロピル等のホウ酸化合物との反応により得ることができる。

本反応では、化合物(1)とホウ酸トリイソプロピル等のホウ酸化合物とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物に冷却下、好ましくは -78°C から 0°C で、nBuLi等の有機リチウム試薬を加え、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、低温から室温下、好ましくは 0°C から 30°C において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、反応を妨げない溶媒であればよく、ヘキサン等の炭化水素類、 Et_2O 、THF等のエーテル類等が挙げられる。

[0030] (原料合成2)

[化4]



[0031] 原料化合物(B)は、化合物(2)と化合物(3)との反応により得ることができる。

本反応では、化合物(2)と化合物(3)とを等量若しくは一方を過剰量用い、

これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、CH₃CN及びこれらの混合溶媒が挙げられる。TEA、DIPEA等の有機塩基、又はK₂CO₃、Na₂CO₃若しくはKOH等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

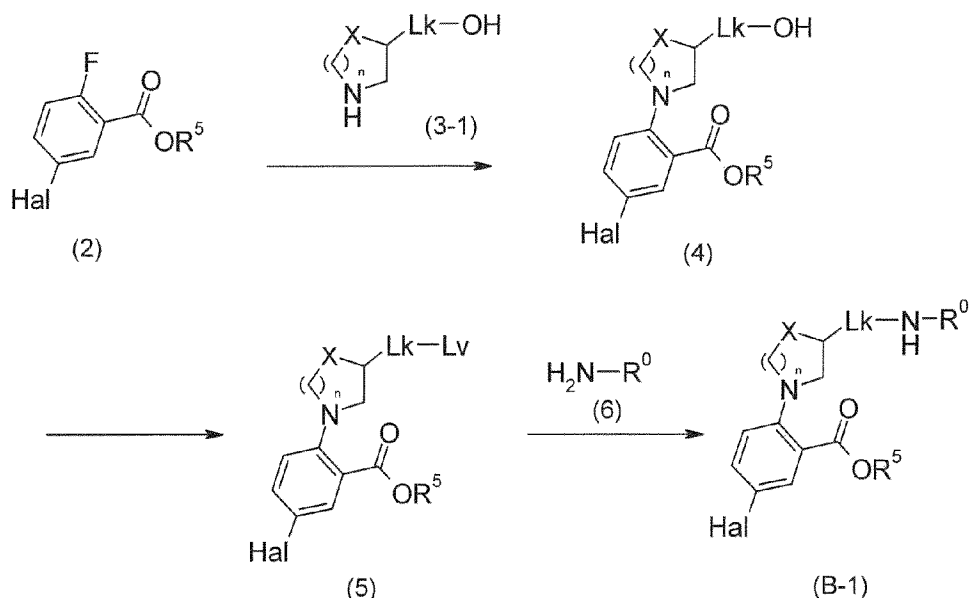
〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0032] (原料合成3)

[化5]



(式中、Lvは、ハロゲン、-OMs、-OTs等を示す。)

原料化合物(B)の一態様である化合物(B-1)は、化合物(2)を化合物(3-1)と反応させて得られた(4)を、化合物(5)に変換した後、化合物(6)を反応させることにより得られる。化合物(4)は、化合物(2)及び化合物(3-1)から前述の原料合成2に記載の方法と同様にして得られる。化合物(5)は、化合物(4)のOH基

を通常の方法(日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)等)を用いて、ハロゲン、 $-OMs$ 、や $-OTs$ 等の脱離基へ変換することにより得られる。最終段階で、化合物(B-1)は、化合物(5)と化合物(6)を、前記原料合成2と同様の条件を用いて反応させることにより得られる。

[0033] 式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0034] 式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

なお、試験例2から試験例6において、被験薬は0.5%メチルセルロース懸濁液を用いた。

[0035] 試験例1：IK1チャンネル開口活性測定試験

384ウェルマイクロプレートに12000cells/wellとなるように細胞((1)T84細胞(IK1チャンネルを発現していることが知られている)又は(2)ヒトIK1チャンネル発現細胞(導入遺伝子:NM_002250.2 使用細胞:CHO dhfr-))を播種した。終夜インキュベーションした後、培地を吸引し、FLIPR Membrane Potential Assay Reagent(FLIPR Membrane Potential Assay kit、Molecular Devices社)を20 μ L添加し、室温にて1時間インキュベーションした。蛍光強度を530nm/590nmにて測定し、pre値とした。被験薬の入ったバッファー溶液(HBSS中に0.01% pluronic acid及び20mM Hepes-NaOH(pH7.4);0.2% CHAPSを含む)を20 μ L添加し、室温にて1時間インキュベーションした後、post値を測定した。NS-3

09 (6,7-ジクロロ-1H-インドール-2,3-ジオン 3-オキシム, Sigma-Aldrich社 ; 0.2 μ M; DMSO溶液) 処理を100%とし、DMSO処理を0%としたときの相対値から被験薬の活性を求めた。各濃度における活性値(%)を被験薬の濃度に対しプロットし、Logistic回帰法によりEC₅₀ 値を算出した。

[0036] 本発明におけるいくつかの代表的な実施例化合物のIK1チャンネル開口作用のEC₅₀値を下記表に示す(表中、No. は番号、Exは実施例化合物番号をそれぞれ意味する。以下同様。)。表1にはT84細胞を用いた際の結果を示し、表2にはヒトIK1チャンネル発現細胞(導入遺伝子: NM_002250.2, 使用細胞: CHO dhfr-)を用いた際の結果を示した。

[0037] [表1]

No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀
Ex10	3.89 μ M	Ex14	3.17 μ M
Ex11	3.07 μ M	Ex16	8.04 μ M
Ex12	1.75 μ M	Ex18	0.920 μ M
Ex13	3.76 μ M	Ex19	1.50 μ M

[0038] [表2]

No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀
Ex10	0.093 μ M	Ex14	0.028 μ M
Ex11	0.011 μ M	Ex16	0.033 μ M
Ex12	0.024 μ M	Ex18	0.048 μ M
Ex13	0.052 μ M	Ex19	0.0055 μ M

[0039] 試験例2: ラット結腸拡張刺激による腹痛に対する効果

Wistar雄性ラット(日本クレア社)にイソフルラン麻酔下で結腸にバルーンを挿入した。覚醒後、被験薬を経口投与し、1時間後にバルーン拡張誘発の腹痛を腹部屈曲反応を指標として計測した。刺激は5分間隔で、各刺激(15, 30, 45, 60 mmHg)を5分間繰り返し行った。溶媒群と被験薬群の有意差検定はStudent's t-testあるいは、Dunnett多重比較検定を用いて群間比較で行った。各検定においてP<0.05のとき有意差があると判断した。

[0040] 本発明におけるいくつかの代表的な実施例化合物の、ラット結腸拡張刺激による腹痛試験における有効性を下記表に示す(表中、MEDは最小有効量を意

味する。以下同様。)。実施例化合物Ex10及びEx18は、それぞれ下記表に示す用量で有意な作用を示した。

[0041] [表3]

No.	MED	No.	MED
Ex10	0.3 mg/kg	Ex18	0.3 mg/kg

[0042] 試験例3：アジュバント誘発関節炎ラットの後肢荷重差に対する抑制効果

本モデルは炎症性疼痛を検討するモデルである。雌性Lewisラット(日本チャールスリバー社)右後肢足蹠に10mg/mLとなるように流動パラフィンで懸濁した結核死菌H37Ra(DIFCO社)50 μ Lを皮下投与した。翌日に溶媒又は被験薬を経口投与した。1あるいは2時間後に左右後肢の荷重差をIncapacitance Tester(Linton Instrumentation社)を用いて計測した。溶媒群と被験薬群の有意差検定はStudent's t-testあるいは、Dunnett多重比較検定を用いて群間比較で行った。各検定において $p < 0.05$ のとき有意差があると判断した。

[0043] 本発明におけるいくつかの代表的な実施例化合物の、アジュバント誘発関節炎ラット試験における有効性を下記表に示す。実施例化合物Ex10、Ex11、Ex14及びEx18は、それぞれ下記表に示す用量で有意な作用を示した。

[0044] [表4]

No.	MED	No.	MED
Ex10	3 mg/kg	Ex14	1 mg/kg
Ex11	3 mg/kg	Ex18	3 mg/kg

[0045] 試験例4：モノヨードアセテート誘発変形性関節症モデルにおける後肢荷重差に対する抑制効果

本モデルは変形性関節症のモデルとされており、本モデルを用いて変形性関節症性疼痛に関する作用が評価できる。本試験は、The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010年, vol.334, p.955-963に基づいて実施した。イソフルラン麻酔下にて、雄性SDラット(日本チャールスリバー社)の右膝関節腔内にモノヨードアセテート(以下、MIAという)(Sigma-Aldrich社)溶液を1mg/site、単回投与した。MIAは生理食塩水に溶解して27ゲ-

ジ0.5インチ針を用いて50 μ L投与した。MIA投与3週間後に溶媒又は被験薬を経口投与した。1あるいは2時間後に左右後肢の荷重差をIncapacitance Tester (Linton Instrumentation社)を用いて計測した。溶媒群と被験薬群の有意差検定はStudent's t-testあるいは、Dunnett多重比較検定を用いて群間比較で行った。各検定において $p < 0.05$ のとき有意差があると判断した。

[0046] 本発明におけるいくつかの代表的な実施例化合物のモノヨードアセテート誘発変形性関節症モデルに対する有効性を下記表に示す。実施例化合物Ex10、Ex11、Ex14及びEx18は、それぞれ下記表に示す用量で有意な作用を示した。

[0047] [表5]

No.	改善率	No.	改善率
Ex10	>50%(1mg/kg)	Ex14	42%(1mg/kg)
Ex11	>50%(1mg/kg)	Ex18	>50%(1mg/kg)

[0048] 試験例5：レセルピン誘発筋痛モデルにおける圧痛閾値に対する効果

本モデルは線維筋痛症病態を模したモデルである。本試験は、Pain, 2009年, vol. 146, p26-33の記載に基づいて実施した。雄性SDラット(日本エスエルシー社)にレセルピン(1mg/kg)を1日1回3日間皮下投与した。5日後に溶媒又は被験薬を経口投与した。2時間後に腓腹筋にてRandall-Selitto機器(室町機械社)を用いて圧痛閾値を計測した。溶媒群と被験薬投与群の有意差検定はStudent's t-testあるいは、Dunnett多重比較検定を用いて群間比較で行った。ここで、レセルピンを投与していない正常ラットに溶媒を投与した値を100%、溶媒を投与したレセルピン群の値を0%とした。各検定において $p < 0.05$ のとき有意差ありと判断した。

[0049] その結果、本発明における代表的な実施例化合物10(Ex10)は1mg/kgの投与では50%を超えた改善率を示した。これは有意な作用であった。

[0050] 試験例6：迷走神経切除ラットにおける圧痛閾値に対する作用

本モデルは、線維筋痛症様の症状を呈するモデルであることが報告されている。本モデルはNeuroscience, 2009年, vol. 164, p. 1252-1262に基づいて作成

した。雄性SDラット(日本エスエルシー社)をソムノペンチルにて麻酔し、剣状突起付近を毛刈りした。剣状突起から尾部側へ正中線に沿って切開した。横隔膜下で胃、食道を露出し、食道の両側にある迷走神経を切除した。筋肉、皮膚を順に縫合した。術後1~3週間後圧痛閾値の低下を確認した。溶媒又は被験薬を経口投与し、2時間後に腓腹筋にてRandall-Selitto機器(室町機械社)を用いて圧痛閾値を計測した。溶媒群と被験薬群の有意差検定はStudent's t-testあるいは、Dunnett多重比較検定を用いて群間比較で行った。各検定において $p < 0.05$ のとき有意差ありと判断した。

[0051] 本発明におけるいくつかの代表的な実施例化合物の有効性を偽手術群に溶媒を投与した群の値を100%、手術群に溶媒を投与した群の値を0%とした改善率で下記表に示す。実施例化合物Ex10、Ex14、Ex15及びEx18は、それぞれ下記表に示す用量で有意な作用を示した。

[0052] [表6]

No.	改善率	No.	改善率
Ex10	>50%(3mg/kg)	Ex15	>50%(3mg/kg)
Ex14	>50%(3mg/kg)	Ex18	>50%(3mg/kg)

[0053] 上記試験の結果、いくつかの代表的な式(I)の化合物又はその塩が、IK1チャンネル開口活性を示すことが確認された。従って、本発明化合物はIK1チャンネル開口活性、即ち、IK1チャンネル活性化作用を有することが示された。

また上記試験の結果、式(I)の化合物又はその塩は、ラット結腸拡張刺激に対する腹痛に対する効果、アジュバント誘発関節炎ラットの後肢荷重差に対する抑制効果、モノヨードアセテート誘発変形性関節症モデルにおける後肢荷重差に対する抑制効果、レセルピン誘発筋痛モデルにおける圧痛閾値に対する効果、および、迷走神経切除ラットにおける圧痛閾値、の点において有効性を示した。従って、式(I)の化合物又はその塩は、内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症等の予防及び／又は治療に使用できる。ここで、内臓痛は、ある態様としては、IBS症状(腹痛)である。また、変形性関節症性疼痛とは、変形性関節症による疼痛のことで

ある。

さらに上記試験の結果から、IK1チャンネル活性化剤が炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、又は線維筋痛症等の予防及び／又は治療にも使用できることが見出された。

[0054] 式(I)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0055] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はEtOHを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0056] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばEtOHのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテ

リア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0057] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0058] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0059] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.01~30 mg/kg、更に好ましくは0.01~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

[0060] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

[0061] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0062] 以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製造法を製造例に、式(I)の化合物の製造法を実施例にそれぞれ示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0063] また、実施例、製造例、後記表中、及び明細書中において、以下の略号を用いることがある。

AIBN: 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル、brine: 飽和食塩水、BINAP: 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、CHAPS: 3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート、DCE: ジクロロエタン、DCM: ジクロロメタン、DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン、DME: 1,2-ジメトキシエタン、DMF: N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO: ジメチルスルホキシド、DPPF: 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、Et₂O: ジエチルエーテル、EtOAc: 酢酸エチル、EtOH: エタノール、HBSS: ハンクス平衡塩液、Hepes: 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸、Hepes-NaOH(pH7.4): NaOHを用いてpHを7.4に調整したHepes水溶液、KOBu^t: カリウム tert-ブトキシド、MED: 最小有効量、MeOH: メタノール、MgSO₄: 無水硫酸マグネシウム、Na₂SO₄: 無水硫酸ナトリウム、NaOBu^t: ナトリウム tert-ブトキシド、Pd(OAc)₂: 酢酸パラジウム(II)、Pd₂dba₃: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、Pd(PPh₃)₄: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、P(Bu^t)₃: トリ-tert-ブチルホスフィン、PPh₃: トリフェニルホスフィン、nBuLi: ノルマルブチルリチウム、TEA: トリエチルアミン、THF: テトラヒドロフ

ラン、シリカゲルカラム：シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

—OMs:メタンスルホンルオキシ、—OTs:p-トルエンスルホンルオキシ。

No.:番号、Pr:製造例化合物番号、Ex:実施例化合物番号、Ref:参考にした実施例又は製造例、(例えば、後記表でEx15のRefの欄にEx10と記載されている場合には、実施例化合物15(Ex15)が実施例化合物10(Ex10)の文章実施例に記載された方法と同様にして製造できることを示す。)、Dat:物理化学データ、Str:化学構造式、Inf:光学活性の情報、及び、化合物の塩の情報を示す。(Chiralは光学活性体であることを示す。塩に関して特に記載のない場合には、フリー体であることを示す。また、例えば表中でHClと記載のある場合には一塩酸塩であることを示す。)

NMR(CDCI₃):CDCl₃溶媒中で測定した¹H-NMRのケミカルシフトδ値、NMR(DMSO-d₆):DMSO-d₆溶媒中で測定した¹H-NMRのケミカルシフトδ値、NMR(DMSO-d₆+D₂O):DMSO-d₆にD₂Oを添加して測定した¹H-NMRのケミカルシフトδ値。

EI:EI-MSで測定したm/z値、ESI:ESI-MSで測定したm/z値、APCI:APCI-MSで測定したm/z値、APCI/ESI:APCIとESIの同時に測定したm/z値。なお、ESI等の接尾辞に+又は-がある場合、+はポジティブイオンモード、-はネガティブイオンモードで測定したMS値を意味する。

[0064] また、便宜上、濃度mol/LをMと表記する。例えば、1M NaOH水溶液は1mol/LのNaOH水溶液であることを意味する。

[0065] 粉末X線回折は、RINT-TTRII(RIGAKU社)を用い、管球:Cu、管電流:300 mA、管電圧:50 kV、サンプリング幅:0.020°、走査速度:4°/min、波長:1.54056 Å、測定回折角範囲(2θ):2.5~40°の条件で測定した。

各結晶はそれぞれ粉末X線回折パターンで特徴付けられるが、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0066] 製造例 1

6-クロロ-1-ベンゾチオフェン(6.00 g)およびTHF(180 mL)の混合物に、-78

℃にてnBuLiのヘキサン溶液(1.59 M, 33.6 mL)を滴下し、-78℃にて30分間攪拌した。反応混合物を-40℃に昇温して5分間攪拌した後、-40℃にてヨードメタン(10.1 g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、12時間攪拌した。反応混合物に室温にて水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、MgSO₄にて乾燥後、減圧下濃縮して、6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン(6.41 g)を得た。

[0067] 製造例 2

6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン(6.40 g)、クロロホルム(100 mL)および臭素(5.88 g)の混合物を室温にて18時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、有機層を水、10% Na₂S₂O₃水溶液、次いでbrineにて順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン)にて精製して、3-ブロモ-6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン(8.50 g)を得た。

[0068] 製造例 3

6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン(1.57 g)、酢酸(8 mL)およびN-ブロモコハク酸イミド(1.58 g)の混合物を60℃にて18時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物をクロロホルムで希釈した。有機層を飽和Na₂S₂O₃水溶液、飽和Na₂CO₃水溶液、水、次いでbrineで順に洗浄し、MgSO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン)にて精製して、3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン(1.94 g)を得た。

[0069] 製造例 4

6-クロロ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(10.0 g)とTHF(100 mL)の混合物に氷冷下にてボラン-硫化ジメチル錯体(12.4 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。更に、反応混合物を50℃にて4時間、次いでジオキサン(50 mL)を加え、80℃にて2時間攪拌した。氷冷した反応混合物に水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、MgSO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/EtOAc)にて精製して、(6-クロロ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メタノール(3.83 g)を

得た。

[0070] 製造例 5

(6-クロロ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メタノール(5.94 g)をDCM(59 mL)に溶解し、氷冷下にて塩化チオニル(4.89 g)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に塩化チオニル(1.63 g)を更に加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にEtOAcを加え、有機層を飽和重曹水次いでbrineにて順に洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン)にて精製して6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン(4.93 g)を得た。

[0071] 製造例 6

6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン(4.93 g)とTHF(47 mL)の混合物を、水素化リチウムアルミニウム(1.19 g)とTHF(30 mL)の混合物に氷冷下にて加え、氷冷下にて30分間攪拌した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した後、氷冷下にて水(1.2 mL)、15% NaOH水溶液(1.2 mL)、次いで水(3.6 mL)を順に加え、室温にて30分間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン)にて精製して、6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン(4.02 g)を得た。

[0072] 製造例 7

4-クロロ-2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(21.1 g)、ロダニン(16.7 g)、酢酸ナトリウム(39.2 g)および酢酸(68 mL)の混合物を4時間加熱還流した。室温まで放冷した反応混合物に水(300 mL)を加え、3時間攪拌した。析出物を濾取し、減圧下乾燥した(34.1 g)。得られた物(34.1 g)にNaOH(31.7 g)の水(284 mL)溶液を加え、80℃にて3時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に濃塩酸(66 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取した(29.3 g)。得られた物(29.3 g)とDMSO(293 mL)およびKOBu^t (26.2 g)の混合物を80℃で終夜攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に、飽和クエン酸水(450 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾

燥して6-クロロ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(21.9 g)を得た。

[0073] 製造例 8

6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(2.17 g)、銅(0.25 g)、およびキノリン(8 mL)の混合物を200℃にて5時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物をEtOAcにて希釈した。有機層を1M 塩酸次いでbrineで順に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン)にて精製して、6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン(1.62 g)を得た。

[0074] 製造例 9

6-クロロ-1-ベンゾチオフェン(7.20 g)およびTHF(216 mL)の混合物に、-78℃にてnBuLiのヘキサン溶液(2.76M;18.6 mL)を滴下し、-78℃にて30分間攪拌した。反応混合物を-40℃に昇温して5分間攪拌した後、-40℃にてN-フルオロベンゼンスルホンイミド(21.5 g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、12時間攪拌した。反応混合物に室温にて水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン)にて精製して、6-クロロ-2-フルオロ-1-ベンゾチオフェン(3.12 g)を得た。

[0075] 製造例 10

アルゴン雰囲気下、3-ブromo-6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン(8.48 g)、ホウ酸トリイソプロピル(11.0 g)およびTHF(148 mL)の混合物に、-78℃にてnBuLiのヘキサン溶液(1.59M;36.7 mL)を滴下し、-78℃にて30分間攪拌した。反応混合物を、室温まで昇温して1時間攪拌した後、室温にて1M 塩酸を加え30分間攪拌し、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加え、析出物を濾取した。濾取した物を減圧下乾燥し、(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)ボロン酸(1.47 g)を得た。

[0076] 製造例 11

アルゴン雰囲気下、6-クロロ-2-フルオロ-1-ベンゾチオフェン(3.11 g)およびTHF(62 mL)の混合物に、 -78°C にてnBuLiのヘキサン溶液(2.76M; 9.1 mL)を滴下した。反応混合物を40分間かけて -50°C まで昇温した後、ホウ酸トリイソプロピル(6.27 g)を加え、室温に昇温して12時間攪拌した。室温にて反応混合物に1M 塩酸を加え15分間攪拌し、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にEtOAcとヘキサンの混合溶媒を加え、生じた析出物を濾取した。濾取した物を減圧下乾燥して、(6-クロロ-2-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)ボロン酸(2.81 g)を得た。

[0077] 製造例 1 2

アルゴン雰囲気下、1-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-4-メチルベンゼン(8.10 g)およびTHF(55 mL)の混合物に、 -10°C にてイソプロピルマグネシウムクロリドのTHF溶液(2.0M; 27.2 mL)を滴下し、 -10°C にて45分間攪拌した。反応混合物に、 -75°C にてヨウ素(18.4 g)およびTHF(26 mL)の混合物を滴下し、 -75°C にて3時間攪拌した。反応混合物に、 -75°C にて飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物に室温にて飽和重曹水を加えた後、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮して、1-クロロ-4-フルオロ-2-ヨード-5-メチルベンゼン(9.71 g)を得た。

[0078] 製造例 1 3

1-クロロ-4-フルオロ-2-ヨード-5-メチルベンゼン(9.71 g)およびDMF(120 mL)の混合物に、室温にてジフルオロ(フルオロスルホニル)酢酸メチルエステル(18.2 mL)およびヨウ化銅(2.74 g)を加え、アルゴン雰囲気下、 95°C にて3時間半攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に、EtOAcを加えて攪拌後、不溶物をセライト濾過により濾別した。濾液に水を加えた後、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン)にて精製して、1-クロロ-4-フルオロ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.64 g)を得た。

[0079] 製造例 1 4

1-クロロ-4-フルオロ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.64 g)

および四塩化炭素(85 mL)の混合物に、室温にてN-ブロモコハク酸イミド(5.19 g)、AIBN(218 mg)を加え、80℃にて12時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、N-ブロモコハク酸イミド(5.19 g)、AIBN(218 mg)を追加し、80℃にて1日間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に、飽和重曹水、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン)にて精製して、1-(ブロモメチル)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.08 g)を得た。

[0080] 製造例 15

1-(ブロモメチル)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.08 g)とアセトニトリル(31 mL)の混合物に、4-メチルモルホリン 4-オキシド(2.47 g)を加え、水浴下にて1時間、さらに室温にて1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で飽和塩化アンモニウム水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製して、5-クロロ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.32 g)を得た。

[0081] 製造例 16

5-ブromo-2-フルオロ安息香酸メチルエステル(5.00 g)、(2S)-モルホリン-2-イルメタノール(3.39 g)、DIPEA (4.16 g)およびDMSO(25 mL)の混合物を80℃にて36時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に水を加え、EtOAcと Et_2O の混合溶媒にて抽出した。有機層を水、次いでbrineにて順に洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製して、5-ブromo-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(4.69 g)を得た。

[0082] 製造例 17

5-ブromo-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(3.08 g)、DCM (46 mL)およびTEA(2.83 g)の混合物に、室温にて塩化メタンスルホニル(2.35 g)を加え、室温にて2時間攪拌した。室温にて反

応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣とDMSO(15 mL)およびシクロブチルアミン(6.63 g)の混合物を60℃にて18時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に水を加え、EtOAcとEt₂Oの混合溶媒にて抽出した。有機層を水、次いでbrineにて順に洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、塩基性シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製して、5-ブロモ-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(1.96 g)を得た。

[0083] 製造例 18

(4-[4-ブロモ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチル)(3.00 g)、MeOH(10 mL)、および、塩化水素のジオキサン溶液(4M; 10 mL)の混合物を室温にて3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層を Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮して5-ブロモ-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)安息香酸メチルエステル(1.96 g)を得た。

[0084] 製造例 19

5-ブロモ-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)安息香酸メチルエステル(950 mg)に、DCE (19 mL)、酢酸(364 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.93 g)を順に混合し、アセトアルデヒド(401 mg)を加え、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え10分間激しく攪拌した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、塩基性シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製して、5-ブロモ-2-(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)安息香酸メチルエステル(624 mg)を得た。

[0085] 製造例 21

(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)ボロン酸(598 mg)、5-ブロモ-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(577 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (202 mg)、DME(11.5 mL)、および2M Na_2

CO₃水溶液(2.6 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下80℃にて5時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物をEtOAcとEt₂Oの混合溶媒を用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/EtOAc)で精製して、5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(750 mg)を得た。

[0086] 製造例 2 1 - 1

(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)ボロン酸(2.40g)、5-ブromo-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(2.50g)、Pd(PPh₃)₄(875 mg)、DME(50 mL)および2M Na₂CO₃水溶液(11.4 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下80℃にて終夜攪拌した。室温まで放冷した反応混合物をEtOAcにて希釈し、セライト濾過により不溶物を除去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/EtOAc)で精製して、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(3.18 g)を得た。

[0087] 製造例 2 2

アルゴン雰囲気下、5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(740 mg)、DCM(14.8 mL)およびTEA(0.69 mL)の混合物に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル(0.28 mL)を加え、室温に昇温して2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した後、有機層をbrineで洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/EtOAc)にて精製し、5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(791 mg)を得た。

[0088] 製造例 2 2 - 1

5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-(ヒドロキ

シメチル)モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(3.18 g)、DCM(32 mL)およびTEA(2.24 g)の混合物に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル(1.86 g)を加え、同温で1.5時間攪拌した。氷冷下にて反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮して、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(3.58 g)を得た。

[0089] 実施例 1

(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)ボロン酸(1.02 g)、5-ブromo-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(898 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (271 mg)、DME(29 mL)および2M Na_2CO_3 水溶液(4.7 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下100℃にて18時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層を MgSO_4 にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、塩基性シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製して、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(970 mg)を得た。

[0090] 実施例 1 O

5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(950 mg)、1M NaOH水溶液(9.5 mL)およびEtOH(10 mL)の混合物を、50℃にて12時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物を1M 塩酸にて中和し、減圧下濃縮した。残渣を、オクタデシルシリカゲルカラム(溶出溶媒：0.001M 塩酸/ジオキサン)にて精製した。溶出画分を減圧下濃縮した後、EtOHと混合し、1M 塩酸(1.8 mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をEtOHにて洗浄し、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル]安息香酸一塩酸塩(830 mg)を得た。

[0091] 実施例 2 5

5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2S)-2-[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(1.00 g)、DMSO(10 mL)およびシクロブチルアミン(1.35 g)の混合物を60℃にて12時間攪拌した後、80℃にて更に12時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を、塩基性シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製し、5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル}モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(845 mg)を得た。

[0092] 実施例 30

5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチルエステル(293 mg)、DCM(5 mL)およびTEA(207 mg)の混合物に、室温にて塩化メタンスルホニル(178 mg)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。室温にて反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣とDMSO(4 mL)および1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(610 mg)の混合物を60℃にて18時間攪拌した後、80℃にて更に6時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層を水、次いでbrineにて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン/EtOAc)にて精製し、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(3R)-3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-イル]安息香酸メチルエステル(114 mg)を得た。

実施例 31

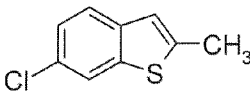
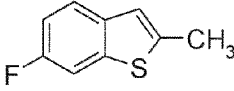
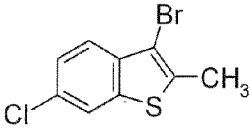
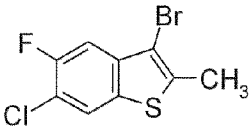
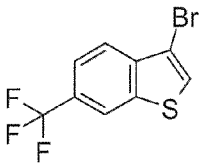
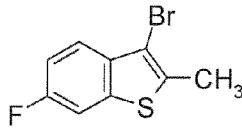
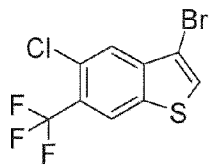
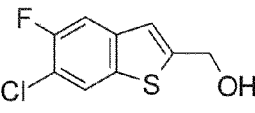
アルゴン雰囲気下、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-[(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル}モルホリン-4-イル]安息香酸メチルエステル(2.05 g)、1M NaOH水溶液(6.0 mL)およびMeOH(15 mL)の混合物を50℃にて19時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に1M 塩酸(6.0 mL)を加

え、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：クロロホルム/MeOH)にて精製した。精製物をジオキサン/H₂O(40 mL/2 mL)と混合し、47%臭化水素酸水溶液(0.70 mL)を加えて60℃にて13時間攪拌した。室温まで放冷した後、析出物を濾取して、5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-{(2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}安息香酸一臭化水素酸塩(1.65 g)を得た。

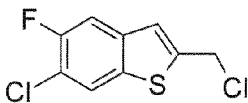
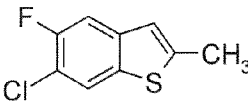
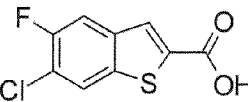
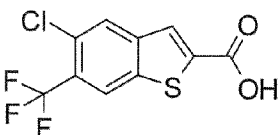
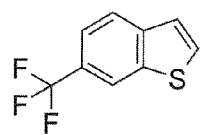
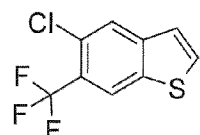
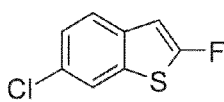
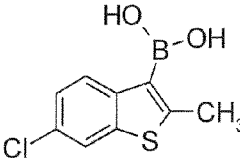
[0093] 上記製造例若しくは実施例の方法と同様にして、後記表に示す製造例及び実施例の化合物を製造した。

[0094]

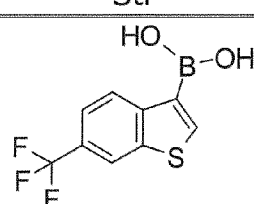
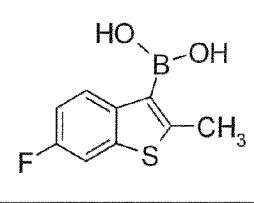
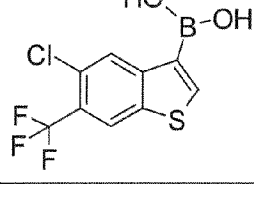
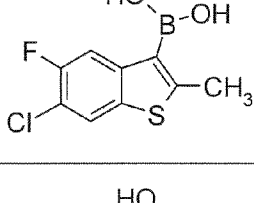
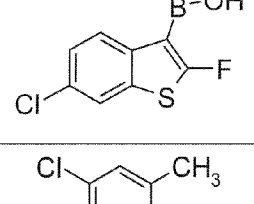
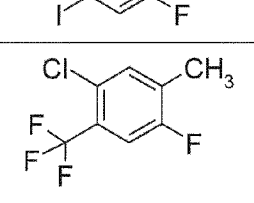
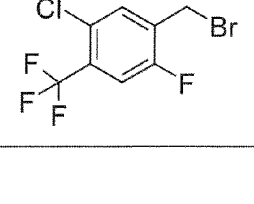
[表7]

No.	Str
Pr1	
Pr1-1	
Pr2	
Pr2-1	
Pr3	
Pr3-1	
Pr3-2	
Pr4	

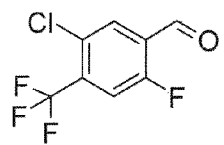
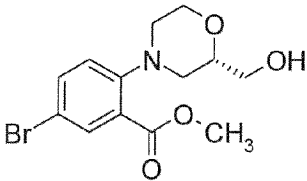
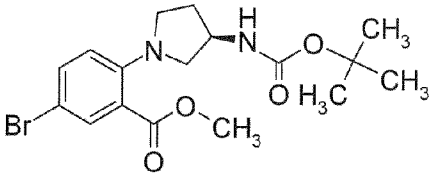
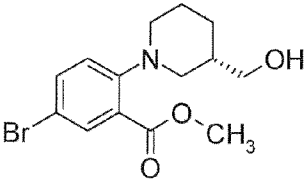
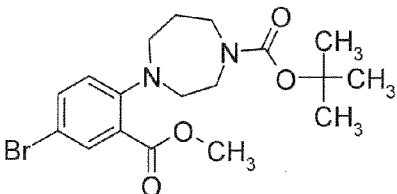
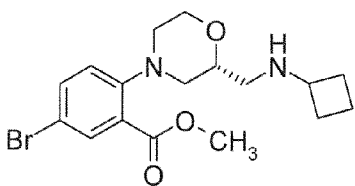
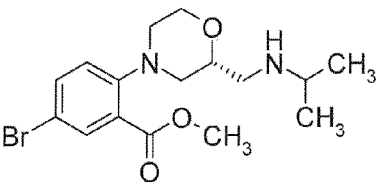
[表8]

No.	Str
Pr5	
Pr6	
Pr7	
Pr7-1	
Pr8	
Pr8-1	
Pr9	
Pr10	

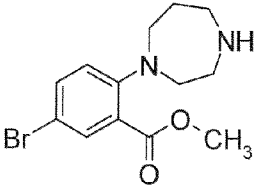
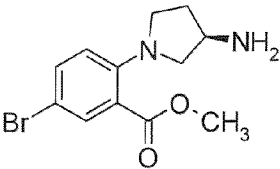
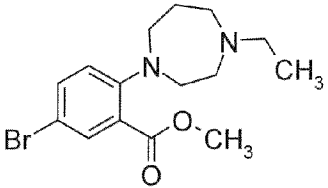
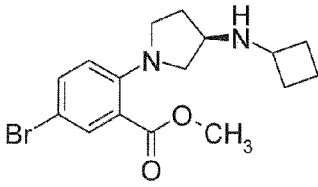
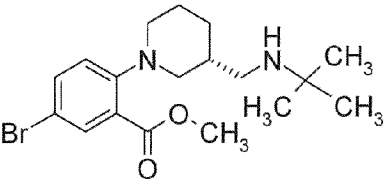
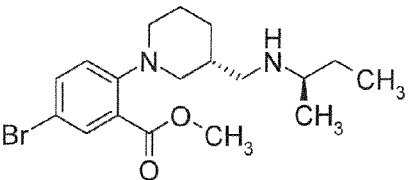
[表9]

No.	Str
Pr10-1	
Pr10-2	
Pr10-3	
Pr10-4	
Pr11	
Pr12	
Pr13	
Pr14	

[表10]

No.	Inf	Str
Pr15		
Pr16	Chiral	
Pr16-1	Chiral	
Pr16-2	Chiral	
Pr16-3		
Pr17	Chiral	
Pr17-1	Chiral	

[表11]

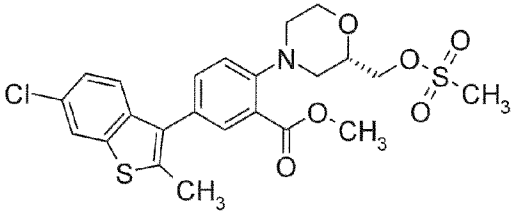
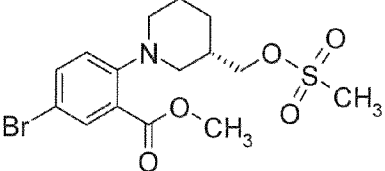
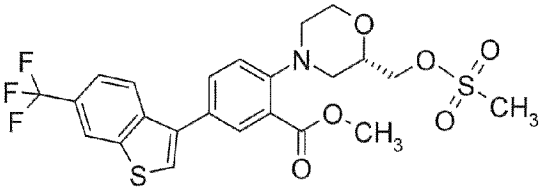
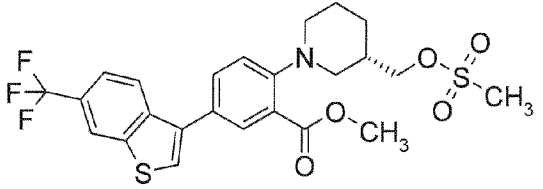
No.	Inf	Str
Pr18		
Pr18-1	Chiral	
Pr19		
Pr19-1	Chiral	
Pr20	Chiral	
Pr20-1	Chiral	

[表12]

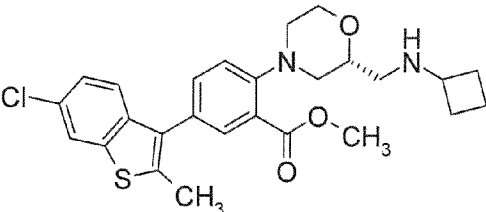
No.	Inf	Str
Pr21	Chiral	
Pr21-1	Chiral	
Pr21-2	Chiral	
Pr21-3	Chiral	
Pr21-4	Chiral	
Pr22	Chiral	

[0100]

[表13]

No.	Inf	Str
Pr22-1	Chiral	
Pr22-2	Chiral	
Pr22-3	Chiral	
Pr22-4	Chiral	

[0101] [表14]

No.	Inf	Str
Ex1	Chiral	

[0102]

[表15]

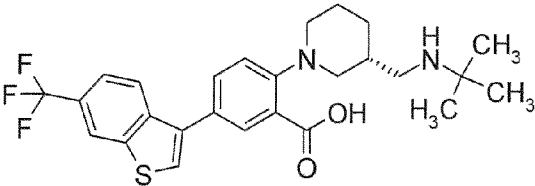
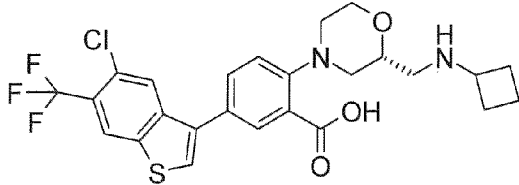
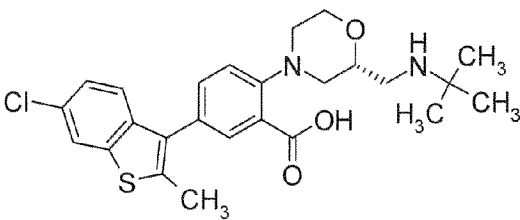
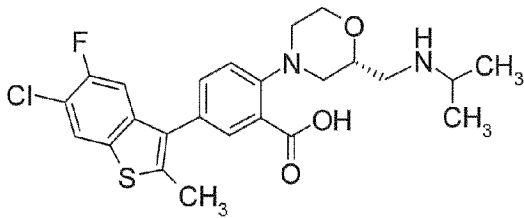
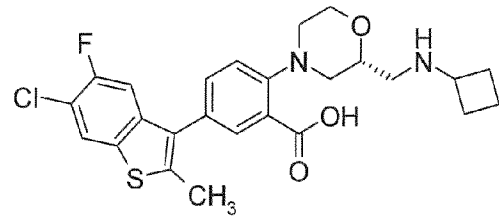
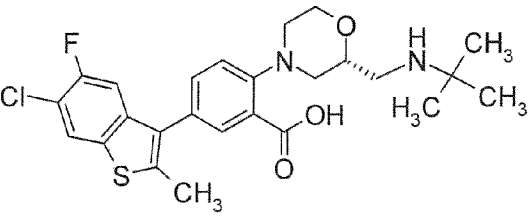
No.	Inf	Str
Ex2	Chiral	
Ex3	Chiral	
Ex4	Chiral	
Ex5	Chiral	
Ex6	Chiral	
Ex7	Chiral	

[0103]

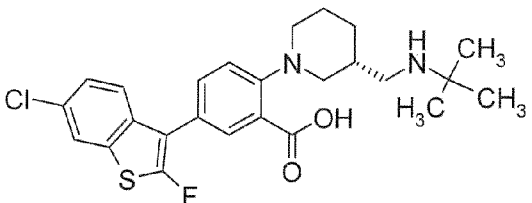
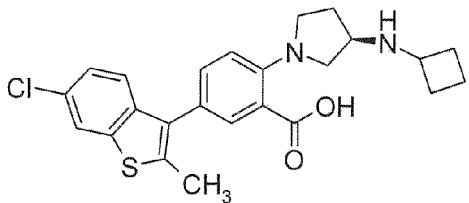
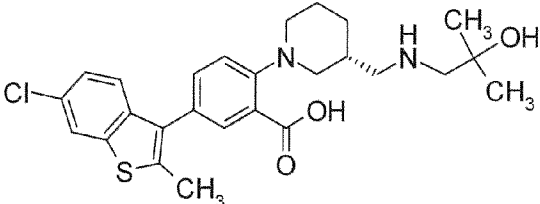
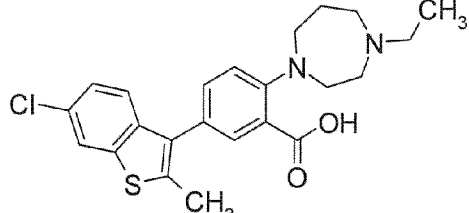
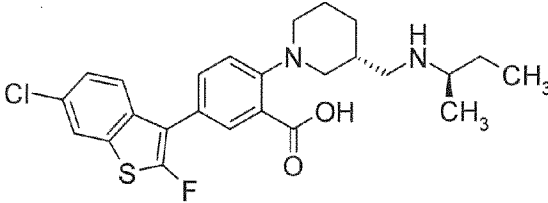
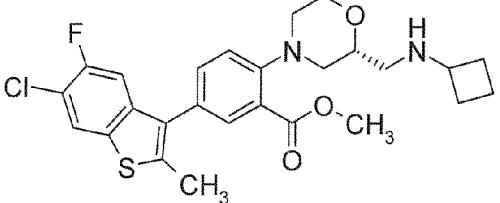
[表16]

No.	Inf	Str
Ex8		
Ex9	Chiral	
Ex10	HCl Chiral	
Ex11	HCl Chiral	
Ex12	HCl Chiral	
Ex13	HCl Chiral	

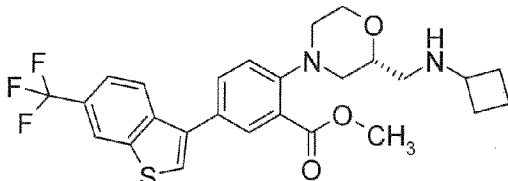
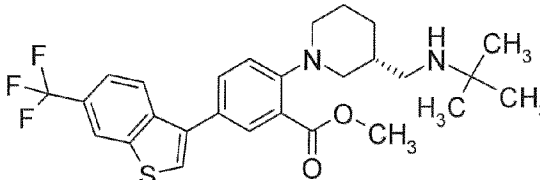
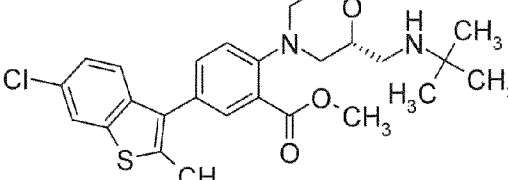
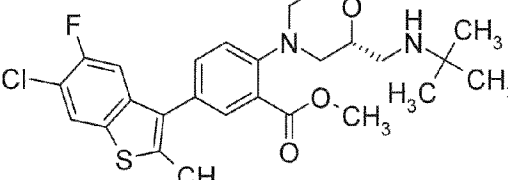
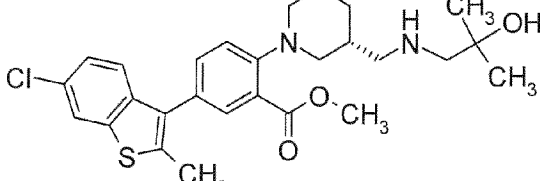
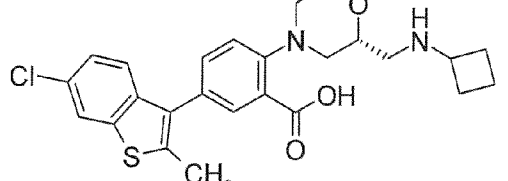
[表17]

No.	Inf	Str
Ex14	HCl Chiral	
Ex15	HCl Chiral	
Ex16	HCl Chiral	
Ex17	HCl Chiral	
Ex18	HCl Chiral	
Ex19	HCl Chiral	

[表18]

No.	Inf	Str
Ex20	HCl Chiral	
Ex21	HCl Chiral	
Ex22	HCl Chiral	
Ex23	HCl	
Ex24	HCl Chiral	
Ex25	Chiral	

[表19]

No.	Inf	Str
Ex26	Chiral	
Ex27	Chiral	
Ex28	Chiral	
Ex29	Chiral	
Ex30	Chiral	
Ex31	HBr Chiral	

[0107]

[表20]

No.	Ref	Dat
Pr1	Pr1	NMR(CDCl ₃):2.57(3H,d,J=1.2Hz),6.91-6.94(1H,m),7.25(1H,dd,J=2.0,8.5Hz),7.54(1H,d,J=8.5Hz),7.71(1H,d,J=2.0Hz)
Pr1-1	Pr1	NMR(CDCl ₃):2.55(3H,s),6.91(1H,s),7.03(1H,dt,J=2.4,8.8Hz),7.41(1H,dd,J=2.2,8.8Hz),7.55(1H,dd,J=5.1,8.7Hz)
Pr2	Pr2	NMR(CDCl ₃):2.53(3H,s),7.32-7.37(1H,m),7.56-7.62(1H,m),7.67-7.71(1H,m)
Pr2-1	Pr2	NMR(CDCl ₃):2.55(3H,s),7.46(1H,d,J=9.3Hz),7.75(1H,d,J=6.4Hz)
Pr3	Pr3	EI:280,282
Pr3-1	Pr3	NMR(CDCl ₃):2.53(3H,s),7.15(1H,dt,J=2.4,8.8Hz),7.42(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),7.64(1H,dd,J=5.0,8.8Hz)
Pr3-2	Pr3	EI:314,316
Pr4	Pr4	NMR(CDCl ₃):1.92(1H,t,J=6.1Hz),4.92(2H,dd,J=0.8,6.1Hz),7.13-7.17(1H,m),7.46(1H,d,J=9.4Hz),7.82(1H,d,J=6.6Hz)
Pr5	Pr5	NMR(CDCl ₃):4.82(2H,d,J=0.8Hz),7.22-7.24(1H,m),7.47(1H,d,J=9.3Hz),7.81(1H,d,J=6.6Hz)
Pr6	Pr6	NMR(CDCl ₃):2.57(3H,d,J=1.2Hz),6.90(1H,brs),7.37(1H,d,J=9.6Hz),7.72(1H,d,J=6.6Hz)
Pr7	Pr7	ESI-: 229
Pr7-1	Pr7	APCI/ESI-: 279
Pr8	Pr8	EI:202
Pr8-1	Pr8	EI:236
Pr9	Pr9	NMR(CDCl ₃):6.67(1H,d,J=2.3Hz),7.31(1H,dd,J=1.9,8.6Hz),7.52(1H,d,J=8.6Hz),7.61-7.65(1H,m)
Pr10	Pr10	NMR(DMSO-d ₆ +D ₂ O):2.66(3H,s),7.34(1H,dd,J=2.0,8.7Hz),7.91-7.97(2H,m)
Pr10-1	Pr10	NMR(DMSO-d ₆ +D ₂ O):7.71(1H,d,J=8.5Hz),8.42(1H,s),8.46(1H,s),8.55(1H,d,J=8.5Hz)
Pr10-2	Pr10	ESI-: 209
Pr10-3	Pr10	APCI/ESI-: 279
Pr10-4	Pr10	ESI-: 243

[表21]

No.	Ref	Dat
Pr11	Pr11	NMR(DMSO-d ₆ +D ₂ O): 7.37-7.49(1H,m), 7.93-8.07(2H,m)
Pr12	Pr12	EI: 270
Pr13	Pr13	EI: 212
Pr14	Pr14	EI: 290, 292
Pr15	Pr15	EI: 226
Pr16	Pr16	APCI/ESI+: 330, 332
Pr16-1	Pr16	ESI+: 399, 401
Pr16-2	Pr16	ESI+: 328, 330
Pr16-3	Pr16	NMR(CDCl ₃): 1.35-1.50(9H,m), 1.84-2.00(2H,m), 3.20-3.36(4H,m), 3.41-3.63(4H,m), 3.88(3H,s), 6.89(1H,d,J=8.9Hz), 7.36-7.43(1H,m), 7.68(1H,d,J=2.6Hz)
Pr17	Pr17	APCI/ESI+: 383, 385
Pr17-1	Pr17	APCI/ESI+: 371, 373
Pr18	Pr18	APCI/ESI+: 313, 315
Pr18-1	Pr18	NMR(CDCl ₃): 1.72-1.83(1H,m), 2.11-2.21(1H,m), 2.91(1H,dd,J=5.2,9.9Hz), 3.24-3.32(1H,m), 3.34-3.43(2H,m), 3.60-3.68(1H,m), 3.88(3H,s), 6.65(1H,d,J=9.0Hz), 7.37(1H,dd,J=2.6,9.0Hz), 7.69(1H,d,J=2.6Hz)
Pr19	Pr19	APCI/ESI+: 341, 343
Pr19-1	Pr19	ESI+: 353, 355
Pr20	Ex25	APCI/ESI+: 383, 385
Pr20-1	Ex25	APCI/ESI+: 383, 385
Pr21	Pr21	APCI/ESI+: 450
Pr21-1	Pr21-1	APCI/ESI+: 432
Pr21-2	Pr21	APCI/ESI+: 452
Pr21-3	Pr21	APCI/ESI+: 450
Pr21-4	Pr21	APCI/ESI+: 430
Pr22	Pr22	APCI/ESI+: 528
Pr22-1	Pr22-1	APCI/ESI+: 510
Pr22-2	Pr22	ESI+: 406, 408
Pr22-3	Pr22	APCI/ESI+: 530
Pr22-4	Pr22	APCI/ESI+: 528

[表22]

No.	Ref	Dat
Ex1	Ex1	APCI+:485 NMR(DMSO-d ₆):1.50-1.69(4H,m),2.06-2.13(2H,m),2.40-2.48(4H,m),2.55-2.65(2H,m),2.85-2.93(1H,m),3.11-3.18(2H,m),3.25-3.32(1H,m),3.55-3.68(2H,m),3.82(3H,s),3.88-3.93(1H,m),7.23(1H,d,J=8.5Hz),7.36-7.38(2H,m),7.50(1H,dd,J=2.3,8.5Hz),7.59(1H,d,J=2.3Hz),8.10(1H,s) NMR(CDCl ₃):1.59-1.79(4H,m),2.17-2.30(2H,m),2.46(3H,s),2.60(1H,dd,J=4.0,12.2Hz),2.67-2.81(2H,m),3.00(1H,dt,J=3.1,11.4Hz),3.17-3.32(3H,m),3.80-3.94(5H,m),3.97-4.04(1H,m),7.14(1H,d,J=8.4Hz),7.24(1H,dd,J=1.9,8.6Hz),7.35(1H,d,J=8.6Hz),7.41(1H,dd,J=2.2,8.4Hz),7.73(1H,d,J=2.2Hz),7.75(1H,d,J=1.9Hz)
Ex2	Ex1	APCI+:469 NMR(DMSO-d ₆):1.46-1.68(4H,m),2.04-2.15(2H,m),2.41-2.52(4H,m),2.56-2.66(2H,m),2.86-2.94(1H,m),3.11-3.18(2H,m),3.27-3.33(1H,m),3.56-3.69(2H,m),3.82(3H,s),3.88-3.94(1H,m),7.18-7.24(2H,m),7.38(1H,dd,J=5.2,8.8Hz),7.50(1H,dd,J=2.1,8.4Hz),7.59(1H,d,J=2.1Hz),7.87(1H,dd,J=2.4,9.2Hz)
Ex3	Ex1	APCI/ESI+:539 NMR(CDCl ₃):1.59-1.79(4H,m),2.16-2.29(2H,m),2.56-2.82(3H,m),3.00(1H,dt,J=3.1,11.3Hz),3.16-3.32(3H,m),3.77-3.95(5H,m),3.96-4.05(1H,m),7.16(1H,d,J=8.4Hz),7.58(1H,dd,J=2.2,8.4Hz),7.60(1H,s),7.90(1H,d,J=2.2Hz),7.93(1H,s),8.24(1H,s)
Ex4	Ex1	APCI+:491
Ex5	Ex1	APCI/ESI+: 489
Ex6	Ex1	APCI/ESI+: 455
Ex7	Ex1	APCI/ESI+: 489 NMR(CDCl ₃):1.57-1.79(4H,m),2.13-2.29(2H,m),2.53-2.80(3H,m),2.99(1H,dt,J=3.1,11.4Hz),3.17-3.31(3H,m),3.79-3.94(5H,m),3.97-4.04(1H,m),7.14(1H,d,J=8.6Hz),7.34(1H,dd,J=2.0,8.6Hz),7.54-7.59(2H,m),7.70(1H,d,J=2.0Hz),7.90(1H,d,J=2.2Hz)
Ex8	Ex1	APCI/ESI+: 443

[表23]

No.	Ref	Dat
Ex9	Ex1	APCI/ESI+: 489
Ex10	Ex10	ESI+: 471 NMR(DMSO-d ₆):1.68-1.88(2H,m),2.11-2.35(4H,m),2.47(3H,s),2.85-3.15(4H,m),3.16-3.33(2H,m),3.64-3.84(2H,m),3.98-4.14(2H,m),7.35-7.43(2H,m),7.55(1H,d,J=8.4Hz),7.65(1H,dd,J=2.2,8.4Hz),7.83(1H,d,J=2.2Hz),8.11-8.16(1H,m),9.10(1H,brs),9.33(1H,brs)
Ex11	Ex10	APCI/ESI+: 475 NMR(DMSO-d ₆):1.68-1.88(2H,m),2.10-2.30(4H,m),2.80-3.14(4H,m),3.17-3.25(1H,m),3.25-3.40(1H,m),3.64-3.81(2H,m),3.94-4.12(2H,m),7.48-7.55(2H,m),7.63(1H,d,J=8.7Hz),7.77(1H,dd,J=2.1,8.3Hz),7.96(1H,d,J=2.1Hz),8.22(1H,d,J=2.1Hz),9.03(1H,brs),9.20(1H,brs)
Ex12	Ex10	APCI/ESI+: 491 NMR(DMSO-d ₆):1.67-1.88(2H,m),2.07-2.31(4H,m),2.86-3.14(4H,m),3.20(1H,d,J=11.7Hz),3.25-3.32(1H,m),3.64-3.82(2H,m),3.96-4.13(2H,m),7.56(1H,d,J=8.3Hz),7.78(1H,d,J=8.8Hz),7.83-7.89(1H,m),8.00-8.08(2H,m),8.19(1H,s),8.63(1H,s),9.11(1H,brs),9.40(1H,brs)
Ex13	Ex10	ESI+: 455 NMR(DMSO-d ₆):1.69-1.86(2H,m),2.12-2.35(4H,m),2.46(3H,s),2.86-3.14(4H,m),3.17-3.24(1H,m),3.26-3.33(1H,m),3.65-3.80(2H,m),4.01-4.11(2H,m),7.23(1H,dt,J=2.5,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=5.2,8.8Hz),7.56(1H,d,J=8.4Hz),7.65(1H,dd,J=2.1,8.4Hz),7.83(1H,d,J=2.1Hz),7.89(1H,dd,J=2.4,9.1Hz),9.20(1H,brs),9.52(1H,brs)
Ex14	Ex10	APCI/ESI+: 491 NMR(DMSO-d ₆):1.21-1.41(10H,m),1.63-1.76(1H,m),1.90-2.03(2H,m),2.11-2.22(1H,m),2.82-2.99(3H,m),3.01-3.10(1H,m),3.13-3.21(1H,m),3.35-3.42(1H,m),7.77-7.84(2H,m),7.95(1H,dd,J=2.2,8.2Hz),8.02(1H,d,J=8.6Hz),8.21(1H,d,J=2.0Hz),8.24(1H,s),8.47(1H,brs),8.58-8.74(2H,m)

[表24]

No.	Ref	Dat
Ex15	Ex10	APCI/ESI+: 525 NMR(DMSO-d ₆): 1.68-1.87(2H,m), 2.11-2.30(4H,m), 2.84-3.15(4H,m), 3.16-3.34(2H,m), 3.66-3.83(2H,m), 3.97-4.13(2H,m), 7.54(1H,d,J=8.5Hz), 7.86(1H,dd,J=2.3,8.5Hz), 7.99(1H,s), 8.02(1H,d,J=2.3Hz), 8.28(1H,s), 8.80(1H,s), 9.07(1H,brs), 9.28(1H,brs)
Ex16	Ex10	APCI/ESI+: 473 NMR(DMSO-d ₆): 1.31(9H,s), 2.47(3H,s), 2.87-3.04(2H,m), 3.07-3.37(4H,m), 3.72-3.82(1H,m), 3.98-4.13(2H,m), 7.34-7.42(2H,m), 7.54(1H,d,J=8.3Hz), 7.65(1H,dd,J=2.2,8.3Hz), 7.83(1H,d,J=2.2Hz), 8.11-8.14(1H,m), 8.54(1H,brs), 8.80(1H,brs)
Ex17	Ex10	ESI+: 477
Ex18	Ex10	APCI/ESI+: 489 NMR(DMSO-d ₆): 1.68-1.87(2H,m), 2.11-2.35(4H,m), 2.48(3H,s), 2.84-3.15(4H,m), 3.16-3.24(1H,m), 3.25-3.34(1H,m), 3.65-3.81(2H,m), 3.99-4.11(2H,m), 7.27(1H,d,J=10.2Hz), 7.53(1H,d,J=8.3Hz), 7.64(1H,dd,J=1.8,8.3Hz), 7.81(1H,d,J=1.8Hz), 8.30(1H,d,J=6.9Hz), 9.14(1H,brs), 9.42(1H,brs)
Ex19	Ex10	APCI/ESI+: 491 NMR(DMSO-d ₆): 1.31(9H,s), 2.48(3H,s), 2.88-3.04(2H,m), 3.06-3.27(4H,m), 3.71-3.82(1H,m), 3.99-4.14(2H,m), 7.28(1H,d,J=10.2Hz), 7.53(1H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,dd,J=2.2,8.3Hz), 7.82(1H,d,J=2.2Hz), 8.31(1H,d,J=7.0Hz), 8.48-8.65(1H,m), 8.89-9.03(1H,m)
Ex20	Ex10	ESI+: 475
Ex21	Ex10	ESI+: 441
Ex22	Ex10	ESI+: 487
Ex23	Ex10	APCI/ESI+: 429
Ex24	Ex10	APCI/ESI+: 475

[表25]

No.	Ref	Dat
Ex25	Ex25	APCI/ESI+: 503 NMR(CDCl ₃):1.61-1.79(4H,m),2.17-2.28(2H,m),2.46(3H,s),2.60(1H,dd,J=4.1,12.2Hz),2.68-2.81(2H,m),3.00(1H,dt,J=3.1,11.5Hz),3.18-3.31(3H,m),3.80-3.93(5H,m),3.97-4.04(1H,m),7.14(1H,d,J=8.4Hz),7.17(1H,d,J=9.9Hz),7.38(1H,dd,J=2.2,8.4Hz),7.71(1H,d,J=2.2Hz),7.77(1H,d,J=6.6Hz)
Ex26	Ex25	APCI/ESI+: 505 NMR(CDCl ₃):1.59-1.81(4H,m),2.17-2.31(2H,m),2.61(1H,dd,J=4.0,12.3Hz),2.68-2.81(2H,m),3.00(1H,dt,J=3.0,11.4Hz),3.17-3.33(3H,m),3.80-3.95(5H,m),3.98-4.04(1H,m),7.15(1H,d,J=8.5Hz),7.55(1H,s),7.59-7.64(2H,m),7.91-8.00(2H,m),8.20(1H,brs)
Ex27	Ex25	APCI/ESI+: 505 NMR(CDCl ₃):0.95-1.20(10H,m),1.68-1.95(4H,m),2.39-2.63(3H,m),2.76-2.87(1H,m),3.30-3.39(1H,m),3.43-3.55(1H,m),3.92(3H,s),7.14(1H,d,J=8.4Hz),7.53(1H,s),7.56(1H,dd,J=2.2,8.4Hz),7.61(1H,d,J=1.4,8.6),7.86(1H,d,J=2.2Hz),7.96(1H,d,J=8.6Hz),8.17-8.20(1H,m)
Ex28	Ex25	APCI/ESI+: 487 NMR(CDCl ₃):1.11(9H,s),2.45(3H,s),2.61(1H,dd,J=4.3,11.5Hz),2.71-2.84(2H,m),3.02(1H,dt,J=3.1,11.5Hz),3.17-3.25(1H,m),3.27-3.35(1H,m),3.78-3.93(5H,m),3.97-4.04(1H,m),7.14(1H,d,J=8.3Hz),7.24(1H,dd,J=1.8,8.6Hz),7.35(1H,d,J=8.6Hz),7.40(1H,dd,J=2.1,8.3Hz),7.71(1H,d,J=2.1Hz),7.75(1H,d,J=1.8Hz)
Ex29	Ex25	APCI/ESI+: 505 NMR(CDCl ₃):1.12(9H,s),2.46(3H,s),2.61(1H,dd,J=4.4,11.5Hz),2.72-2.83(2H,m),3.02(1H,dt,J=3.1,11.4Hz),3.17-3.25(1H,m),3.28-3.34(1H,m),3.78-3.94(5H,m),3.97-4.04(1H,m),7.14(1H,d,J=8.4Hz),7.18(1H,d,J=10.0Hz),7.39(1H,dd,J=2.3,8.4Hz),7.69(1H,d,J=2.3Hz),7.77(1H,d,J=6.6Hz)
Ex30	Ex30	APCI/ESI+: 501

[表26]

No.	Ref	Dat
Ex31	Ex31	ESI+: 471 NMR(DMSO-d ₆):1.72-1.88(2H,m),2.07-2.26(4H,m),2.47(3H,s),2.83-3.16(4H,m),3.18-3.32(2H,m),3.68-3.82(2H,m),3.91-4.01(1H,m),4.04-4.14(1H,m),7.34-7.42(2H,m),7.54(1H,d,J=8.4Hz),7.65(1H,dd,J=2.2,8.4Hz),7.83(1H,d,J=2.0Hz),8.14(1H,dd,J=0.6,1.8Hz),8.72-8.94(2H,m) 2 θ (°)=8.3,16.3,16.9,17.2,24.0

産業上の利用可能性

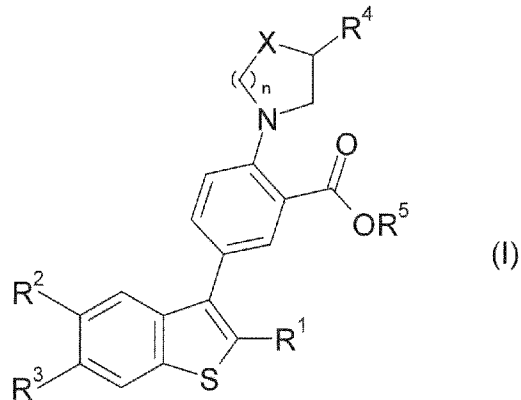
[0114] 本発明化合物は、IK1チャンネル活性化作用を有し、内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症等の予防及び／又は治療薬として使用できる。

また、本発明で得られた知見により、IK1チャンネル活性化剤は、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、又は線維筋痛症の予防及び／又は治療薬としても使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式(I)の化合物又はその塩。

[化1]



(式中、

Xは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、又は、 $-N(\text{低級アルキル})-$ 、

nは、1 から 3 の整数、

R¹は、 $-H$ 、ハロゲン、又は、低級アルキル、

R²及びR³は、それぞれ同一又は互いに異なって、 $-H$ 、ハロゲン、低級アルキル、又は、ハロ低級アルキル、

R⁴は、 $-H$ 、又は、 $-Lk-NH-R^0$ 、

Lkは、低級アルキレン、又は、結合、

R⁰は、低級アルキル、 $-低級アルキレン-OH$ 、又は、シクロアルキル

、

ここで、R⁴が $-H$ の場合、Xは $-N(\text{低級アルキル})-$ であり、

R⁵は、 $-H$ 、又は、低級アルキルである。)

[請求項2] R⁴が $-Lk-NH-R^0$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] Xが $-O-$ 又は $-CH_2-$ である、請求項 2 に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] nが2である、請求項 3 に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] Lkが $-CH_2-$ である、請求項 4 に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] R⁵が $-H$ である、請求項 5 に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] R⁰がC₄アルキル、 $-C_4$ アルキレン $-OH$ 又はC₃₋₈シクロアルキルである、

請求項 6 に記載の化合物又はその塩。

[請求項8] R^1 が低級アルキルであり、 R^2 が $-H$ であり、 R^3 がハロゲンであり、 R^4 が $-Lk-NH-R^0$ であり、 Lk が $-CH_2-$ であり、 R^0 が C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^5 が $-H$ であり、 X が $-O-$ であり、 n が2である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] R^1 が低級アルキルであり、 R^2 がハロゲンであり、 R^3 がハロゲンであり、 R^4 が $-Lk-NH-R^0$ であり、 Lk が $-CH_2-$ であり、 R^0 が C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^5 が $-H$ であり、 X が $-O-$ であり、 n が2である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 下記の群から選択される、請求項 7 に記載の化合物又はその塩。
5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-((2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル)安息香酸、
5-(6-クロロ-2-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-((2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル)安息香酸、
2-((3R)-3-[(tert-ブチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル)-5-[6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル]安息香酸、
5-[5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-2-((2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル)安息香酸、
及び、
5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-((2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル)安息香酸。

[請求項11] 5-(6-クロロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-((2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル)安息香酸又はその塩である、請求項 10 に記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 5-(6-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-((2R)-2-[(シクロブチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル)安息香酸

又はその塩である、請求項 10 記載の化合物又はその塩。

- [請求項13] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。
- [請求項14] 中間コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル活性化剤である請求項 13 に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、及び線維筋痛症からなる群より選択される疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物である請求項 13 に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、及び線維筋痛症からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項17] 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、及び線維筋痛症からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項18] 内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、及び線維筋痛症からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩。
- [請求項19] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる内臓痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、及び線維筋痛症からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療方法。
- [請求項20] 中間コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル活性化剤を有効成分とする炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、神経障害性疼痛、及び線維筋痛症の予防及び／又は治療薬。