

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5787976号  
(P5787976)

(45) 発行日 平成27年9月30日 (2015. 9. 30)

(24) 登録日 平成27年8月7日 (2015. 8. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/02 (2006. 01)

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 37/08 (2006. 01)

A 6 1 P 37/08

請求項の数 12 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-503177 (P2013-503177)  
 (86) (22) 出願日 平成23年4月8日 (2011. 4. 8)  
 (65) 公表番号 特表2013-523802 (P2013-523802A)  
 (43) 公表日 平成25年6月17日 (2013. 6. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/050697  
 (87) 国際公開番号 W02011/124923  
 (87) 国際公開日 平成23年10月13日 (2011. 10. 13)  
 審査請求日 平成26年3月24日 (2014. 3. 24)  
 (31) 優先権主張番号 10159377.0  
 (32) 優先日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 511079148  
 レスビパート・リミテッド  
 イギリス・バツキンガムシャー エイチピ  
 ー12 4 イージー・ハイワイクーム・ホ  
 ルマーズファームウエイ50-100  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所  
 (72) 発明者 キング・アンダーウッド, ジョン  
 イギリス・ウスターシャー ジーエル19  
 3 ビーダブリュー・ペンドック・スクー  
 ルレーン・ムーレンドコテージ

最終頁に続く

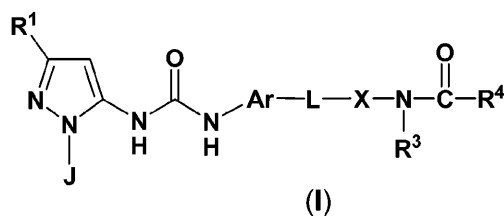
(54) 【発明の名称】 P38MAPキナーゼ阻害剤としてのピラゾリルウレア

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

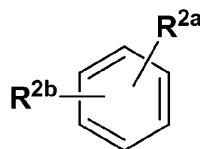
すべての立体異性体、互変異性体および同位元素誘導体を包含する式 (I) :

【化1】



[ 式中、  
 J は

## 【化 2】



を表し；

A r はナフチレンであり；

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、プロピル、i s o - プロピル、ブチルまたはt e r t - ブチルであり；

R<sup>2a</sup>は3位または4位のメチル、エチル、n - プロピル、i s o - プロピル、n - ブチルまたはt e r t - ブチルであり；

R<sup>2b</sup>はHであり；

Lは、O、- O C H<sub>2</sub> - または - O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - であり；

Xはピリジンであり；

R<sup>3</sup>はHであり；

R<sup>4</sup>はメチル、エチル、プロピル、ブチルおよびペンチルから選ばれる非分岐アルキルまたは - C H<sub>2</sub> C H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub>および - C H<sub>2</sub> C H ( C H<sub>3</sub> ) C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>から選ばれる分岐アルキルである]

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 2】

LがOである請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 3】

Lが - O C H<sub>2</sub> - もしくは - O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - を表す請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup>がt e r t - ブチルである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>2a</sup>が3位または4位のメチルである請求項 1 ~ 4 のいずれかに 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>4</sup>がメチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる非分岐アルキルである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 7】

すべての立体異性体、互変異性体および同位元素誘導体を包含する、N - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - ウレイド ) ナフタレン - 1 - イルオキシ ) エチル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミドまたはその製薬学的に許容できる塩である請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 8】

すべての立体異性体、互変異性体および同位元素誘導体を包含する、N - ( 4 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 - ( t e r t - ブチル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - ウレイド ) ナフタレン - 1 - イル ) オキシ ) メチル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミドまたはその製薬学的に許容できる塩である請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 9】

すべての立体異性体、互変異性体および同位元素誘導体を包含する、N - ( 4 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 - t e r t - ブチル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - ウレイド ) ナフタレン - 1 - イル ) オキシ ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミドまた

10

20

30

40

50

はその製薬学的に許容できる塩である請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 1 0】

1 もしくは複数の製薬学的に許容できる希釈剤もしくは担体と組み合わせられた請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物を有効成分として含んでなり、かつ、該化合物がステロイド、アゴニストおよびキサンチンから選ばれる他の有効成分と組み合わせられていてもよい、医薬。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物を有効成分として含んでなる、COPD ( 慢性気管支炎および肺気腫を包含する )、喘息、小児喘息、嚢胞性線維症、サルコイドーシス、特発性肺線維症、アレルギー性鼻炎、鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、結膜炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、関節リウマチもしくは変形性関節症対して二次的な炎症を起こした関節、関節リウマチ、膵炎、悪液質、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌および悪性黒色腫から選択される状態の処置もしくは予防に使用するため医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、p38 マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ酵素の阻害剤 ( 本明細書で p38 MAPキナーゼ阻害剤と称される ) である化合物、例えばその および キナーゼサブタイプ、ならびに製薬学的組合せ物を包含する治療、特に COPD のような肺の炎症性疾患を包含する炎症性疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

それぞれが組織特異的発現パターンを表す 4 種の p38 MAPK アイソフォーム ( それぞれ 、 、 および ) が同定されている。p38 MAPK および アイソフォームは全身で遍在的に発現され、そして多くの種々の細胞型で見出される。p38 MAPK および アイソフォームはある種の既知の小分子 p38 MAPK 阻害剤により阻害される。古い世代の化合物は、これらのアイソフォームの遍在的な発現パターンおよび該化合物のオフターゲット効果により高度に毒性であった。より最近の阻害剤は、p38 MAPK および アイソフォームに高度に選択的であり、しかもより広範な安全域を有するように改良されている。

【0003】

p38 MAPK および アイソフォームについては知られていることが少ない。これらのアイソフォームは ( p38 および p38 アイソフォームと異なり ) 特定の組織 / 細胞で発現される。p38 MAPK アイソフォームは、膵、精巣、肺、小腸および腎でより多く発現される。それはまたマクロファージ ( 非特許文献 1 ) 中でも豊富であり、そして好中球、CD4+ T細胞および内皮細胞 ( 非特許文献 2 ) で検出可能である。p38 MAPK の発現についてはほとんど知られていないが、しかしそれは脳、骨格筋および心臓、ならびにリンパ球およびマクロファージ中でより多く発現されている ( 非特許文献 2 ) 。

【0004】

p38 MAPK および p38 MAPK の選択的小分子阻害剤は現在利用可能でないが、1 種の既存化合物 BIRB 796 はパンアイソフォーム ( pan - isoform ) 阻害活性を有することが知られている。p38 および p38 阻害は、p38 および p38 を阻害するのに必要とされるものより高濃度の該化合物で観察される ( 非特許文献 3 ) 。BIRB 796 はまた、上流のキナーゼ MKK6 もしくは MKK4 によ

る p 3 8 M A P K もしくは J N K のリン酸化も減少させた。K u m a は、M A P K タンパク質への阻害剤の結合により引き起こされるコンホメーション変化が、そのリン酸化部位および上流のアクチベーターのドッキング部位の双方の構造に影響を及ぼし、従って p 3 8 M A P K もしくは J N K のリン酸化を減少させうる可能性を検討した。

【 0 0 0 5 】

p 3 8 M A P キナーゼは、ヒトの疾患における慢性の持続的炎症、例えば重症の喘息および C O P D の開始および維持に関与する多くのシグナル伝達経路で中枢的な役割を演じていると考えられている。現在、p 3 8 M A P キナーゼが様々な炎症前サイトカインにより活性化されること、ならびにその活性化がさらなる炎症前サイトカインの動員および放出をもたらすことを示す豊富な文献が存在する。事実、いくつかの臨床研究からのデータでは、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤で処置中の患者における疾患活動性の有益な変化が示されている。例えば、非特許文献 1 は、ヒト P B M C からの T N F （しかし I L - 8 でない）放出に対する p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤の阻害効果を記述している。慢性閉塞性肺疾患（C O P D）の処置における p 3 8 M A P キナーゼの阻害剤の使用が提案されている。p 3 8 M A P K / を標的とする小分子阻害剤は、一般にコルチコステロイド非感受性である C O P D を伴う患者から得た細胞および組織（非特許文献 1）、ならびにイン ビボの動物モデル（非特許文献 4；非特許文献 5）で炎症の多様なパラメータの低下に有効であることが判明している。I r u s e n らもまた、核中のグルココルチコイド受容体（G R）の結合親和性の低下を介するコルチコステロイド非感受性に対する p 3 8 M A P K / の関与の可能性を示唆している（非特許文献 6）。A M G 5 4 8、B I R B 7 9 6、V X 7 0 2、S C I O 4 6 9 および S C I O 3 2 3 を包含する様々な p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤での臨床経験が非特許文献 7 に記述されている。

【 0 0 0 6 】

C O P D は、根底にある炎症が、吸入コルチコステロイドの抗炎症効果に対し実質的に抵抗性であることが報告されている状態である。その結果、C O P D を処置するための優れた一方法は、固有の抗炎症効果、および C O P D 患者の肺組織の吸入コルチコステロイドに対する感受性を増大させる能力の双方を有する介入を開発することであろう。M e r c a d o らの最近の刊行物（非特許文献 8）は、p 3 8 をサイレンシングさせることがコルチコステロイドに対する感受性を回復させる可能性を有することを示している。従って、C O P D および重症の喘息の処置のための p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤の使用に対する「2 方向の」利益が存在しうる。

【 0 0 0 7 】

しかしながら、ヒトの慢性炎症性疾患の処置における p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤の利用性を妨げる主な障害物は、患者で観察される毒性であった。これは、上で具体的に挙げた全てを含む多くの進歩した該化合物が臨床開発から撤退せざるをえないほど十分に重篤であった。

【 0 0 0 8 】

改良された治療可能性を有する、とりわけ適切な治療用量でより有効であり、より長期間作用し、かつ/または毒性がより低い p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤として治療上有用な新たな化合物を同定かつ開発する必要性が存続する。本発明の一目的は、とりわけ治療での使用に適する良好な抗炎症の可能性を示す、例えばある種のサブタイプ特異性を伴い p 3 8 M A P キナーゼを阻害する化合物を提供することである。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 S m i t h , S . J . , ( 2 0 0 6 ) B r . J . P h a r m a c o l . 1 4 9 : 3 9 3 - 4 0 4

【 非特許文献 2 】 w w w . g e n e c a r d . o r g , K a r i n , K . , ( 1 9 9 9 ) J . I m m u n o l .

【 非特許文献 3 】 K u m a , Y . , ( 2 0 0 5 ) J . B i o l . C h e m . 2 8 0 : 1 9

10

20

30

40

50

4 7 2 - 1 9 4 7 9

【非特許文献4】Underwood, D. C. et al. (2000) Am. J. Physiol. 279: L895 - 902

【非特許文献5】Nath, P. et al., (2006) Eur. J. Pharmacol. 544: 160 - 167

【非特許文献6】Irusen, E. et al., (2002) J. Allergy Clin. Immunol. 109: 649 - 657

【非特許文献7】Lee et al. (2005) Current Med. Chem. 12: 2979 - 2994

【非特許文献8】Mercado et al. (2005) American Thoracic Society Abstract A56

【発明の概要】

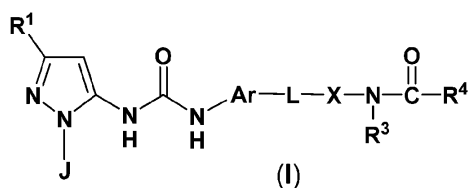
【0010】

# 発明の要約

本発明により、式(I)の化合物：

【0011】

【化1】

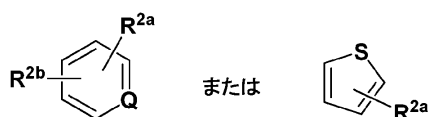


【0012】

[ 式中、  
J は

【0013】

【化2】



【0014】

を表し；

Ar はナフタレンもしくはフェニル環であり、そのいずれも、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - 4 モノアルキルアミノおよびC<sub>2</sub> - 8 ジアルキルアミノから独立して選択される1もしくは複数の基（例えば1, 2、もしくは3個の基）により場合によっては置換されることができ；

Q はNまたはCHであり；

R<sup>1</sup> はH、フェニル、または非環式もしくは脂環式鎖状態の飽和もしくは不飽和の分枝もしくは非分枝C<sub>1</sub> - 10 アルキレンであり、ここで鎖中の1もしくは複数の（例えば1, 2もしくは3個の炭素のような1～3個の）炭素は、-O-、-N- およびS(O)<sub>n</sub> から独立して選択されるヘテロ原子（1もしくは複数）により場合によっては置換されており、そしてこの鎖は：

1つのオキシ基、および/または

1もしくは複数（例えば1～6個の）のハロゲン原子

により場合によっては置換されており；

R<sup>2a</sup> はH、ハロ、飽和もしくは不飽和の分枝もしくは非分枝C<sub>1</sub> - 8 アルキレン鎖であり、ここで1もしくは複数（例えば1, 2もしくは3個の炭素のような1～3個の）の炭

10

20

30

40

50

素は、-O-、-N- および / または S (O) m から独立して選択されるヘテロ原子 (1 もしくは複数) により場合によっては置換されており、そしてこの鎖は 1 もしくは複数 (例えば 1 ~ 6 個の) のハロゲン原子により場合によっては置換されており;  $R^{2b}$  は H、ハロ、場合によっては OH により置換された  $C_{1-6}$  アルコキシまたは  $C_{1-6}$  アルキルであり;

L は、飽和もしくは不飽和の分枝もしくは非分枝  $C_{1-6}$  アルキレン鎖 ( $C_{1-3}$  アルキレンのような) であり、ここで 1 もしくは複数 (例えば 1, 2 もしくは 3 個の炭素のような 1 ~ 3 個の) の炭素が -O- および / または S から選択されるヘテロ原子により場合によっては置換されており、そしてこの鎖は 1 もしくは 2 個 (例えば 1 もしくは 2) のオキソ基により場合によっては置換されており;

X は  $C_{1-3}$  アルキルもしくは  $C_{1-3}$  ハロアルキルにより場合によっては置換されたピリジンまたはピリミジン環であり;

$R^3$  は H または  $C_{1-4}$  アルキルであり;

$R^4$  は  $C_{1-10}$  分枝もしくは非分枝の非環式もしくは脂環式アルキル鎖であり;

n は 0、1 もしくは 2 であり;

m は 0、1 もしくは 2 である]

またはそのすべての立体異性体、互変異性体および同位元素誘導体を包含するその製薬学的に許容できる塩が提供される。

【0015】

#### 発明の詳細な記載

本発明の化合物は、例えば p38 MAPK 酵素に有力な阻害活性を保有し、そして p38 アイソフォームよりも p38 アルファアイソフォームに選択性を示すことができるキナーゼ阻害剤である。この化合物は抗炎症活性の確立されたインビトロアッセイで効力を示す。例えば本発明の化合物は、分化した U937 細胞および THP-1 細胞からの LPS 誘導型の TNF 放出を遮断し、そして同様に分化した U937 細胞から IL-8 の刺激された放出を遮断する能力を示す。

【0016】

本発明にしたがい、本明細書に提供する化合物は肺での長期滞留を生じる特性を有し、治療作用の長期化をもたらすと考えられるので、局所的投与による炎症性肺疾患を治療するために特に適しており、これは 1 日に 2 回、またはただ 1 回の投与にも合う。

【0017】

加えて本発明の 1 もしくは複数の化合物は、特定の抗ウイルス活性も保有することができ、それにより例えば炎症性の肺障害を持つ患者におけるウイルス感染の症状を防止または改善するために有用となる。

【0018】

上記の特性は (単独で、もしくは組み合わせて) 本発明の化合物を、これらの望ましい特徴を持たない他の既知の化合物から区別するものである。

【0019】

本明細書で使用するアルキルは、限定されるものでないがメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ブチルおよび tert-ブチルのような直鎖もしくは分枝鎖アルキルを指す。一態様において、アルキルは直鎖アルキルを指す。

【0020】

本明細書で使用するアルコキシは、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシを指す。本明細書で使用するアルコキシは、酸素原子がアルキル鎖内に位置する態様、例えば  $-CH_2CH_2OCH_3$  もしくは  $-CH_2OCH_3$  のような  $-C_{1-3}$  アルキル  $OC_{1-3}$  アルキルにもまた及ぶ。従って一態様において、アルコキシは炭素を介して該分子の残部に結合されている。一態様において、アルコキシは酸素を介して該分子の残部に結合されている (例えば  $-OC_{1-6}$  アルキル)。一態様において、本開示は直鎖アルコキシに関する。

【0021】

10

20

30

40

50

本明細書で使用するヘテロアルキルは、1、2もしくは3個のような1もしくは複数の炭素がN、OもしくはS(O)<sub>r</sub>から選択されるヘテロ原子により置換されている分枝もしくは直鎖アルキルを指すことを意図しており、ここでrは0、1もしくは2を表す。ヘテロ原子は技術的に適切なように一級、二級もしくは三級炭素を置換し得る(すなわち、例えばCH<sub>3</sub>についてSH、OHもしくはNH<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>-についてNHもしくはOもしくはSO<sub>2</sub>、または-CH-もしくは分枝三級炭素基についてN)。

#### 【0022】

本明細書で使用するハロアルキルは、1ないし6個のハロゲン原子、例えば1ないし5個のハロゲンを有するアルキル基、例えばペルハロアルキル、特にペルクロロアルキルもしくはペルフルオロアルキル、より具体的には-CCl<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>もしくはCF<sub>3</sub>を指す。

10

#### 【0023】

C<sub>1-4</sub>モノアシルアミノおよびC<sub>2-8</sub>ジアシルアミノは、それぞれ-NHC(O)C<sub>1-4</sub>アルキルおよび-N(C=OC<sub>1-4</sub>アルキル)(C=OC<sub>1-4</sub>アルキル)を指すことを意図している。

#### 【0024】

C<sub>1-4</sub>モノアルキルアミノおよびC<sub>2-8</sub>ジアルキルアミノは、それぞれ-NHC<sub>1-4</sub>アルキルおよび-N(C<sub>1-4</sub>アルキル)(C<sub>1-4</sub>アルキル)を指すことを意図している。

#### 【0025】

20

本明細書で使用するアリールは、例えば、少なくとも1個の環がフェニルおよびナフチルのようなフェニル、ナフチル、アントラセニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルなどを包含する芳香族である、1から3個の環を有するC<sub>6-14</sub>単環もしくは多環系を指す。

#### 【0026】

ヘテロアリールは、6ないし10員の芳香族単環式環系もしくは二環式環系であり、ここで少なくとも1個の環はO、NおよびSから独立して選択される1もしくは複数の、例えば1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含んでなる芳香族核である。ヘテロアリールの例には、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランまたは1,2,3および1,2,4トリアゾールがある。

30

#### 【0027】

本明細書で使用するヘテロシクリルは、O、NおよびSから独立して選択される1もしくは複数の、例えば1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含んでなる5ないし6員の飽和もしくは部分的に不飽和の非芳香環を指し、場合によっては該環中の1もしくは2個の炭素がオキソ置換基を持つことができる。本明細書で使用するC<sub>5-6</sub>複素環の定義は、O、NおよびSから独立して選択される1もしくは複数の、例えば1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含んでなる5ないし6員の飽和もしくは部分的に不飽和の非芳香族炭素環式環を指し、ここで各ヘテロ原子は1個の炭素原子を置換し、そして場合によっては1もしくは2個の炭素が1個のオキソ置換基を持つことができる。明らかに、該環構造を形成もしくは保持することにおいて使用されないヘテロ原子のいかなる原子価も、水素もしくは置換基により適切に満たされることができる。従って、複素環上の置換基は、適切に炭素上もしくはNのようなヘテロ原子上にあることができる。複素環およびC<sub>5-6</sub>複素環の例には、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキソイミダゾリジン、ジオキサラン、チアゾリジン、イソキサゾリジン、ピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、チオモルホリンおよびオキサチアンがある。

40

#### 【0028】

ハロゲンには、フルオロ、クロロ、ブロモもしくはヨード、特にフルオロ、クロロもしくはブロモ、特にフルオロもしくはクロロがある。

50

## 【 0 0 2 9 】

本明細書で使用するオキソは  $C=O$  を指し、そして通常  $C(O)$  と表される。

## 【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する  $C_3 - 8$  シクロアルキルは、3 ないし 8 個の炭素原子を含有する飽和もしくは部分的に不飽和の非芳香族環を指すことを意図しており、ここで環は 8 個未満の炭素を含み、この環は場合により環中の炭素原子とアルキル置換基中の炭素の数の合計が全部で 8 を越えないか、または  $C_3 - 10$  シクロアルキルの場合は 10 を越えないように 1 もしくは複数のアルキル基を持つことができる。

## 【 0 0 3 1 】

$C_1 - 10$  アルキルは、 $C_1$  および  $C_{10}$  だけでなく  $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$  もしくは  $C_9$  も包含する。

10

## 【 0 0 3 2 】

$C_0 - 8$  アルキルは、 $C_0$  および  $C_8$  だけでなく  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、もしくは  $C_7$  も包含する。

## 【 0 0 3 3 】

少なくとも 1 個の炭素（例えば、1、2 もしくは 3 個の炭素、適切には 1 もしくは 2 個、とりわけ 1 個）が O、N、 $S(O)_p$  から選択されるヘテロ原子により置換されており、該鎖がオキソおよびハロゲンから独立して選択される 1 もしくは複数の基により場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和の分枝もしくは非分枝  $C_1 - 10$  アルキル鎖（または本明細書で使用する類似の用語）に関連して、当業者はヘテロ原子が、一級、二級もしくは三級炭素、すなわち  $CH_3$ 、 $-CH_2-$  もしくは  $-CH-$ 、三級炭素基もしくは  $-CH=$  を技術上適切のように置換しうることが明らかであろう。

20

## 【 0 0 3 4 】

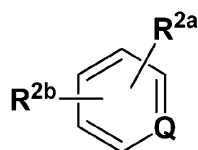
飽和もしくは不飽和の分枝もしくは非分枝  $C_1 - 10$  アルキル脂環式鎖とは、 $C_3 - 10$  シクロアルキルを指すことを意図する。

## 【 0 0 3 5 】

一態様では J は

## 【 0 0 3 6 】

## 【 化 3 】



30

## 【 0 0 3 7 】

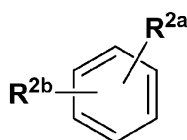
を表す。

## 【 0 0 3 8 】

一態様では J は

## 【 0 0 3 9 】

## 【 化 4 】



40

## 【 0 0 4 0 】

を表す。

## 【 0 0 4 1 】

一態様では  $R^1$  は場合により OH で置換される  $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 10$  シクロアルキル、 $C_3 - 10$  ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$  ハロアルキル、 $C_1 - 6$  アルキル O

50



$C(O)CH_3$  である。

【0042】

本開示の一態様において、 $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルもしくは *tert*-ブチル、特に *tert*-ブチルである式 (I) の化合物が提供される。

【0043】

一態様において、 $R^1$  は  $-C(CH_3)_2CH_2OH$  である。

【0044】

一態様において、 $R^1$  はシクロプロピル、または 1-メチルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または 1-メチルシクロヘキシル、またはアダマンチルである。

10

【0045】

一態様において、 $R^1$  はテトラヒドロピラニルまたは 4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。

【0046】

一態様において、 $R^1$  は  $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$  または  $-CCl_3$  である。

【0047】

一態様において、 $R^1$  はフェニルである。

【0048】

一態様において、置換基  $R^{2a}$  は、ピラゾール系に対する芳香族環 J の結合に関して 2、3 もしくは 4 位 (すなわちオルト、メタもしくはパラ位)、特にパラ (4-) 位にある。

20

【0049】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば 3 もしくは 4 位のメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチルもしくは *tert*-ブチル、特にメチルである。

【0050】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば 3 もしくは 4 位の  $-OH$  である。

【0051】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば 3 もしくは 4 位の、クロロのようなハロゲンである。

【0052】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば 3 もしくは 4 位の、 $-CH_2OH$  のようなヒドロキシ基により置換された  $-C_{1-6}$  アルキルである。

30

【0053】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば 3 もしくは 4 位の、 $-OCH_3$  のような  $-C_{1-6}$  アルコキシである。

【0054】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば 3 もしくは 4 位の、 $-SCH_3$  のような  $-SC_{1-6}$  アルキルである。

【0055】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば 3 もしくは 4 位の  $-SO_2CH_3$  のような  $-SO_2C_{1-6}$  アルキルである。

40

【0056】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば 3 もしくは 4 位に位置する  $-OCF_3$  である。

【0057】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば 3 もしくは 4 位に位置する  $-NR'R''$  であり、ここで  $R'$  は  $H$ 、 $-C_{1-3}$  アルキルまたは  $-SO_2C_{1-3}$  アルキルであり、そして  $R''$  は  $H$  または  $-C_{1-3}$  アルキルである。一態様において、 $R^{2a}$  は例えば 3 もしくは 4 位の  $-NH_2$  である。

【0058】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば 3 もしくは 4 位の  $-NH SO_2CH_3$  である。

【0059】

50

一態様において、 $R^{2b}$  はHである。

【0060】

一態様において、 $R^{2b}$  は例えば3位のクロロのようなハロである。

【0061】

一態様において、 $R^{2a}$  はクロロであり、そして $R^{2b}$  はクロロであり、例えば3, 4-ジクロロである。

【0062】

一態様において、例えばそれぞれ3, 4位の $R^{2a}$  がクロロであり、そして $R^{2b}$  が $-OCH_3$ である。

【0063】

一態様において、例えば3, 4位の $R^{2a}$  が $-OCH_3$ であり、そして $R^{2b}$  が $-OCH_3$ である。

【0064】

一態様において、例えばそれぞれ3, 4位の $R^{2a}$  がクロロであり、そして $R^{2b}$  が $-OH$ である。

【0065】

一態様において、置換基 $R^{2a}$  は、ピラゾール系に対する芳香族環Jの結合に関して2、3もしくは4位(すなわちオルト、メタもしくはパラ位)、特にパラ(4-)位にある。

【0066】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば3もしくは4位のメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルもしくはtert-ブチル、特にメチルである。

【0067】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば3もしくは4位の $-OH$ である。

【0068】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば3もしくは4位の、クロロのようなハロである。

【0069】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば3もしくは4位の、 $-CH_2OH$ のようなヒドロキシ基により置換された $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0070】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば3もしくは4位の、 $-OCH_3$ のような $-C_{1-6}$ アルコキシである。

【0071】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば3もしくは4位の、 $-SCH_3$ のような $-SC_{1-6}$ アルキルである。

【0072】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば3もしくは4位の $-SO_2CH_3$ のような $-SO_2C_{1-6}$ アルキルである。

【0073】

一態様において、 $R^{2a}$  は、例えば3もしくは4位に位置する $-OCF_3$ である。

【0074】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば3もしくは4位に位置する $-NR'R''$ であり、ここで $R'$ はH、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-SO_2C_{1-3}$ アルキルであり、そして $R''$ はHまたは $-C_{1-3}$ アルキルである。一態様において、 $R^{2a}$  は例えば3もしくは4位の $-NH_2$ である。

【0075】

一態様において、 $R^{2a}$  は例えば3もしくは4位の $-NH SO_2CH_3$ である。

【0076】

一態様において、 $R^{2b}$  はHである。

【0077】

10

20

30

40

50

一態様において、 $R^{2b}$  は例えば3位のクロロのようなハロである。

【0078】

一態様において、 $R^{2a}$  はクロロであり、そして $R^{2b}$  はクロロであり、例えば3, 4-ジクロロである。

【0079】

一態様において、例えばそれぞれ3, 4位の $R^{2a}$  がクロロであり、そして $R^{2b}$  が $-OCH_3$ である。

【0080】

一態様において、例えば3, 4位の $R^{2a}$  が $-OCH_3$ であり、そして $R^{2b}$  が $-OCH_3$ である。

【0081】

一態様において、例えばそれぞれ3, 4位の $R^{2a}$  がクロロであり、そして $R^{2b}$  が $-OH$ である。

【0082】

基QがNを表す本発明の一態様において、環上の置換基 $R^{2a}$  および $R^{2b}$  は製薬学的に許容されるものであり、そして式(I)の化合物が望ましくなくなり、それにより不安定となり、その結果、それらの目的とする用途に適さなくなるような高度に反応性の性質(例えばヘテロ原子に対してオルトに配置されたハロゲン原子のような)のものは含まない。

【0083】

一態様において、Jはピリジンであり、そして $R^{2a}$  はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルもしくはtert-ブチル、特に例えば2もしくは3位のメチルである。

【0084】

一態様において、Jはピリジンであり、そして $R^{2a}$  は例えば2もしくは3位の $-CH_2OH$ のようなヒドロキシル基により置換された $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0085】

一態様において、Jはピリジンであり、そして $R^{2a}$  は例えば2もしくは3位の $-OCH_3$ のような $-C_{1-6}$ アルコキシである。

【0086】

一態様において、Jはピリジンであり、そして $R^{2a}$  は例えば2もしくは3位の $-SCH_3$ のような $-SC_{1-6}$ アルキルである。

【0087】

一態様において、Jはピリジンであり、そして $R^{2a}$  は例えば3位の $-SO_2CH_3$ のような $-SO_2C_{1-6}$ アルキルである。

【0088】

一態様において、Jはピリジンであり、そして $R^{2a}$  は例えば3位に位置する $-OCF_3$ である。

【0089】

一態様において、Jがピリジンであり、そして $R^{2a}$  が例えば3もしくは4位に位置する $-NR'R''$ である場合、ここで $R'$ はH、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-SO_2C_{1-3}$ アルキルであり、そして $R''$ はHまたは $-C_{1-3}$ アルキルである。一態様において、 $R^{2a}$  は例えば2または3位の $-NH_2$ である。

【0090】

一態様において、Jがピリジンであり、そして $R^{2a}$  が例えば2もしくは3位の $-NHSO_2CH_3$ である。

【0091】

一態様において、Jがピリジンであり、そして $R^{2b}$  がHである。

【0092】

一態様において、LはO、 $CH_2$ 、 $C=O$ または $S(O)_t$ を表し、ここでtは0, 1

10

20

30

40

50

もしくは2、特に0または2である。

【0093】

一態様において、Lは $-OCH_2-$ または $-OCH_2CH_2-$ を表す。

【0094】

一態様において、Xはピリジンである。

【0095】

一態様において、 $R^3$ はHである。

【0096】

一態様において、 $R^4$ は非分枝アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ノニル、デシル、例えばメチルである。

10

【0097】

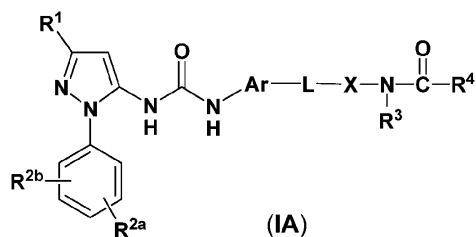
一態様において、 $R^4$ は分枝アルキル、例えば $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ などである。

【0098】

一態様において、本開示は、式(IA)の化合物：

【0099】

【化5】



20

【0100】

[式中、Ar、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、LおよびXは式(I)の化合物について上で定義されたとおりである]

に関する。

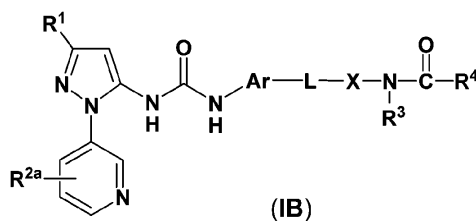
【0101】

一態様において、本開示は、式(IB)の化合物：

30

【0102】

【化6】



40

【0103】

[式中、Ar、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、LおよびXは式(I)の化合物について上で定義されたとおりである]

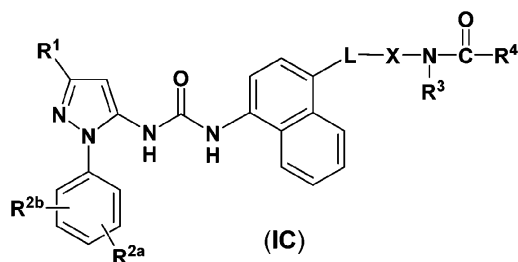
に関する。

【0104】

一態様において、本開示は、式(IC)の化合物：

【0105】

## 【化 7】



## 【 0 1 0 6 】

10

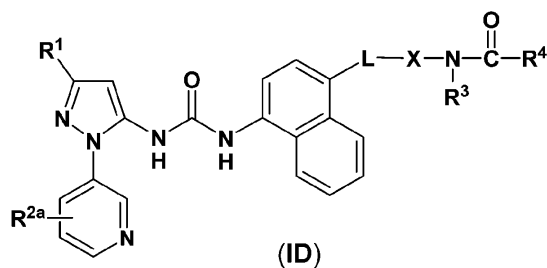
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $X$ は式( I )の化合物について上で定義されたとおりである ]  
 に関する。

## 【 0 1 0 7 】

一態様において、本開示は、式( I D )の化合物：

## 【 0 1 0 8 】

## 【化 8】



20

## 【 0 1 0 9 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $X$ は式( I )の化合物について上で定義されたとおりである ]  
 に関する。

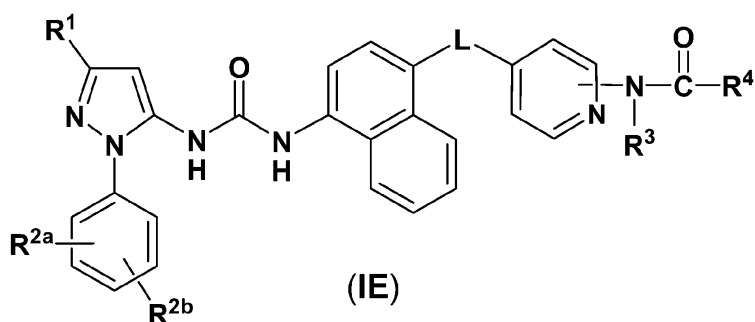
## 【 0 1 1 0 】

30

一態様において、本開示は、式( I E )の化合物：

## 【 0 1 1 1 】

## 【化 9】



40

## 【 0 1 1 2 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $L$ は式( I )の化合物について上で定義されたとおりである ]  
 に関する。

## 【 0 1 1 3 】

本発明の一態様において、式( I E )の化合物は、置換基 -  $NR^3C(O)R^4$  がピリジン環の 2 位に位置する構造を含んでなる。

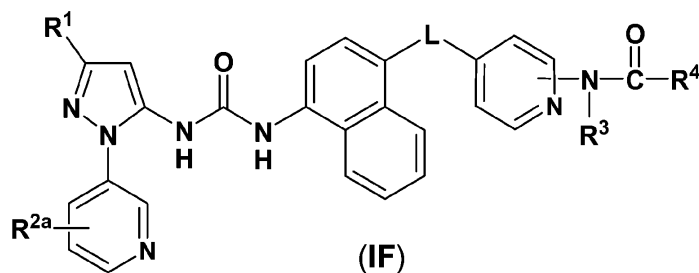
50

【 0 1 1 4 】

一態様において、本開示は、式 ( I F ) の化合物 :

【 0 1 1 5 】

【 化 1 0 】



10

【 0 1 1 6 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $L$  は式 ( I ) の化合物について上で定義されたとおりである ]

に関する。

【 0 1 1 7 】

本発明の一態様において、式 ( I F ) の化合物は置換基 -  $NR^3C(O)R^4$  がピリジン環の 2 位に位置する構造を含んでなる。

20

【 0 1 1 8 】

一態様において、本化合物は :

N - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレイド ) ナフタレン - 1 - イルオキシ ) エチル ) ピリジン 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 4 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 - ( tert - ブチル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレイド ) ナフタレン - 1 - イル ) オキシ ) メチル ) ピリジン 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 4 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 - ( tert - ブチル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレイド ) ナフタレン - 1 - イル ) オキシ ) ピリジン 2 - イル ) アセトアミド ;

30

またはそのすべての立体異性体、互変異性体および同位元素誘導体を包含するその製薬学的に許容できる塩である。

【 0 1 1 9 】

式 ( I ) の化合物の塩の例には、限定されるものでないが  $HCl$  および  $HBr$  塩のような無機酸の酸付加塩、ならびならびにメタンスルホン酸塩のような有機酸の付加塩を以下のようなすべての製薬学的に許容し得る塩を包含する。さらに塩の例には、塩基形をそのような適切な酸で処理することにより都合よく得ることができる製薬学的に許容し得る酸付加塩を含み、それには例えば硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸 ; あるいは例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸 ( すなわちエタン二酸 )、マロン酸、コハク酸 ( すなわちブタン二酸 )、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、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、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パモ酸等の有機酸を含む。

40

【 0 1 2 0 】

本明細書の開示は式 ( I ) の化合物の溶媒和物にまで及ぶ。溶媒和物の例は水和物を包含する。

【 0 1 2 1 】

本開示の化合物は、指定される原子が天然に存在するか、または天然に存在しない同位元素であるものを包含する。一態様において、同位元素は安定同位元素である。従って、本開示の化合物は例えば重水素含有化合物などを包含する。

50

## 【 0 1 2 2 】

本明細書に記載する化合物は、１もしくは複数のステレオジェン中心を包含することができ、そして本開示はそれらから生じるラセミ混合物、双方の鏡像異性体（例えばそれ以外の鏡像異性体を実質的に含まない）および、ジアステレオマーのようなすべての立体異性体を包含するように広がる。一態様において、１種の鏡像異性体が、対応する鏡像異性体を実質的に含まない精製された形態で存在する。

## 【 0 1 2 3 】

本開示は、本明細書で定義する化合物のすべての多形の形態にもまた及ぶ。

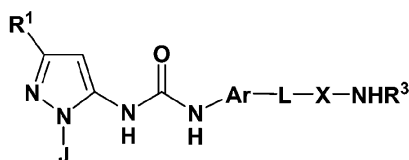
## 【 0 1 2 4 】

式Ⅰの化合物は、式（ⅠⅠ）の化合物：

10

## 【 0 1 2 5 】

## 【化 1 1】



(II)

20

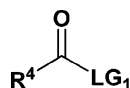
## 【 0 1 2 6 】

[ 式中、J、L、X、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびQは式（Ⅰ）の化合物について上記定義の通りである ]

を、式（ⅠⅠⅠ）の化合物：

## 【 0 1 2 7 】

## 【化 1 2】



(III)

30

## 【 0 1 2 8 】

[ ここで式中、R<sup>4</sup>は上記定義の通りであり、そしてLG<sub>1</sub>は脱離基、例えばクロロのようなハロゲンである ] と反応させることを含んでなる方法により調製することができる。この反応はDIEAまたはトリエチルアミンのような有機塩基の存在下で、そして非プロトン性溶媒またはDCMおよびDMFの混合物のような溶媒混合物中で適切に行われる。

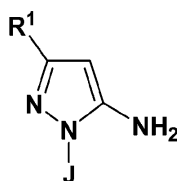
## 【 0 1 2 9 】

あるいは式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅴ）の化合物：

## 【 0 1 3 0 】

## 【化 1 3】

40



(V)

## 【 0 1 3 1 】

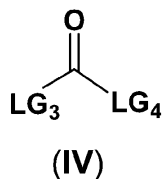
[ 式中、R<sup>1</sup>およびJは式（Ⅰ）の化合物について上で定義された通りである ]

50

を式 (IV) の化合物 :

【 0 1 3 2 】

【 化 1 4 】



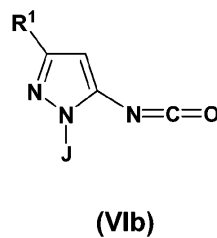
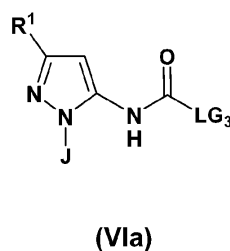
【 0 1 3 3 】

10

[ 式中、 $LG_3$  および  $LG_4$  はそれぞれ独立に脱離基を表す ]  
と反応させて、式 (V Ia) の化合物 (例えば  $LG_3$  および  $LG_4$  が双方とのイミダゾリルを表す場合) : あるいは式 (V Ib) の化合物 (例えば基  $LG_3$  および  $LG_4$  がクロロのようなハロゲン、またはトリクロロメトキシのようなトリハロメトキシを表す場合) :

【 0 1 3 4 】

【 化 1 5 】



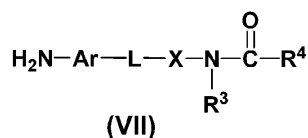
20

【 0 1 3 5 】

を生じ、続いて式 (V II) の化合物 :

【 0 1 3 6 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 3 7 】

[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L$ 、 $X$  および  $Ar$  は式 (I) の化合物について上記定義の通りである ]

と反応させる。

【 0 1 3 8 】

この反応は、適切には、立体的障害を持つ塩基、例えば D I P E A の存在下で、ジクロロメタンのような非プロトン性溶媒中で実施する。

40

【 0 1 3 9 】

当業者には、式 (I V a) および (V I b) により表される化合物が一般に反応性中間体であり、そしてその場で形成され、そして単離せずに式 (V II) の化合物と反応させて式 (I) の化合物を生成することができると理解されるだろう。さらに当業者は上記の方法の間、例えば O H 基もしくは N H<sub>2</sub> 官能基 ( f u n c t i o n ) を含む化学的に感受性の官能基を含んでなる任意の基  $R^1$ 、J 上の  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  には適切な保護基の使用が必要となる可能性があるとして理解するだろう。

【 0 1 4 0 】

式 (I I) の化合物は、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $L$  および  $X$  が式 (I) の化合物について上記定義

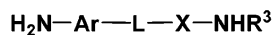
50



の通りである式 ( V I I I ) の化合物 :

【 0 1 4 1 】

【 化 1 7 】



(VIII)

【 0 1 4 2 】

を、上記のように式 ( V ) の化合物から生成した式 ( V I a ) の化合物または式 ( V I b ) の化合物と、ジクロロメタンのような非プロトン性溶媒および適切な塩基、例えば D I P E A 中で、必要ならば化学的に感受性の官能基に適切な保護基を使用して反応させることにより調製することができる。

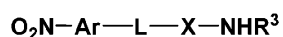
10

【 0 1 4 3 】

式 ( V I I ) の化合物は、式 ( I X ) の化合物 :

【 0 1 4 4 】

【 化 1 8 】



(IX)

20

【 0 1 4 5 】

[ 式中、 $\text{R}^3$ 、Ar、L および X は式 ( I ) の化合物について上記定義の通りである ] を、式 ( I I I ) の化合物と反応させることにより調製することができる。この反応は適当には D I P E A もしくはトリエチルアミンのような有機塩基の存在下、D C M および D M F のような非プロトン性溶媒もしくは溶媒混合物中で実施する。

【 0 1 4 6 】

そのように生成した中間体から、式 ( V I I ) の化合物は、次いで例えば炭素担持パラジウムのような適切な触媒の存在下での水素化により、ニトロアレーンから対応するアミンへの還元により生じる。特定の場合、この還元工程は、例えば氷酢酸中での鉄のように金属を溶解する条件下で化学的に行うことが有利となり得る。

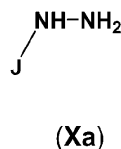
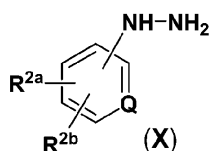
30

【 0 1 4 7 】

式 ( V ) の化合物は、式 ( X ) または ( X a ) のフェニルヒドラジン :

【 0 1 4 8 】

【 化 1 9 】



40

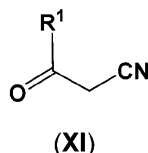
【 0 1 4 9 】

[ 式中、J、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{2b}$  および Q は式 ( I ) の化合物について上記定義の通りである ]

と、式 ( X I ) の化合物 :

【 0 1 5 0 】

【化 2 0】



【 0 1 5 1】

〔式中、 $R^1$  は式 (I) の化合物について上記定義の通りである〕  
との縮合から誘導することができる。

10

【 0 1 5 2】

この反応は、エタノールのようなアルコール溶媒中、および  $HCl$  のような無機酸の存在下で行うことができ、続いて  $THF$  のような溶媒中にて水酸化リチウムのような塩基で処理して遊離塩基として生成物を遊離する。

【 0 1 5 3】

任意の置換基  $R^1$  または  $R^{2a}$  または  $R^{2b}$  が感受性の官能基を含む式 (I) の化合物は、上記記載の方法により式 (V) の化合物から調製することができ、ここで該官能基が合成的変換中に適切に保護され、続いて脱保護工程を行う。例えば  $R^1$  または  $R^{2a}$  または  $R^{2b}$  がヒドロキシアルキルを含んでなる式 (V) の化合物は、ヒドロキシル官能基を例えばシリルエーテルとして保護することにより上記方法により式 (I) の化合物に転換することができる。このヒドロキシル基は、保護基の切断により合成手順の最後に生じることができ：例えばシリル保護基は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて除去することができる。

20

【 0 1 5 4】

任意の置換基  $R^1$  または  $R^{2a}$  または  $R^{2b}$  が、例えば  $-(CH_2)_xCH_2OH$  のようなヒドロキシアルキルからなる式 (V) の化合物は、1もしくは複数の置換基  $R^1$  または  $R^{2a}$  または  $R^{2b}$  が例えば  $-(CH_2)_xCO_2H$  のような対応する酸（ここで  $x$  は式 (I) の化合物に相当である）を含んでなる式 (V) の化合物を、適切な溶媒、例えば  $THF$  中でボランのような試薬を使用して還元することにより調製することができる。次いでヒドロキシルは場合により例えばシリルエーテルとして保護されることができ、そしてこの中間体を、 $R^1$  または  $R^{2a}$  または  $R^{2b}$  が保護されたヒドロキシアルキル基である式 (I) の化合物に上記の方法の 1 つにより変換する。

30

【 0 1 5 5】

式 (VII) の化合物は、式 (IX) の化合物を対応するアミンに、例えば炭素担持パラジウムのような適切な触媒の存在下での水素化を使用して還元することにより調製することができる。

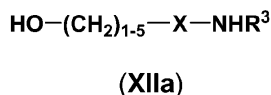
【 0 1 5 6】

基  $L$  が  $-O(CH_2)_{1-5}-$  により表されるフラグメントを含んでなる式 (IX) の特定の化合物は、 $X$  および  $R^3$  が式 (I) の化合物について上記定義の通りである式 (XIIa) の化合物

40

【 0 1 5 7】

【化 2 1】



【 0 1 5 8】

および式 (XIII) の化合物

【 0 1 5 9】

【化 2 2】



(XIII)

【0160】

〔式中、Ar は式 (I) の化合物について上記定義の通りである〕  
 との反応を、例えばミツノカップリング条件下で、一般的にはトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィンおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなジアルキルアゾジカルボキシレートの存在で反応することにより得ることができる。該反応は、適切には THF のような極性の非プロトン性溶媒中で行う。

10

【0161】

あるいは基 L が  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}-$  により表されるフラグメントを含んでなる式 (IX) の特定の化合物は、式 (XIIa) の化合物と、式 (XIV) の化合物

【0162】

【化 2 3】



(XIV)

20

【0163】

〔式中、Ar が式 (I) の化合物について上記定義の通りであり、そして Z がハロゲン原子、最も好ましくはフッ素である〕  
 との芳香族求核置換 ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) 反応により得ることができる。この反応は水素化ナトリウムのような強塩基の存在下で、THF のような非プロトン性溶媒中で行う。

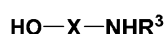
【0164】

基 L が O である、すなわちオキサリンカーである式 (IX) の特定の化合物は、X および  $\text{R}^3$  が式 (I) の化合物について定義した通りである式 (XIIb) の化合物

【0165】

【化 2 4】

30



(XIIb)

【0166】

と式 (XIV) の化合物との反応により得ることができる。この反応はアセトニトリルのような極性の非プロトン性溶媒中で、DBU のような有機塩基の存在下で行うことができる。

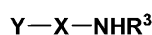
【0167】

基 L が O である、すなわちオキサリンカーである式 (IX) の特定の化合物は、X および  $\text{R}^3$  が式 (I) の化合物について定義した通りであり、そして Y がハロゲン原子、好ましくは塩素である式 (XIIc) の化合物

40

【0168】

【化 2 5】



(XIIc)

【0169】

と式 (XII) の化合物との反応により得ることができる。この反応は NMP のような極性の非プロトン性溶媒中で、濃塩酸のような強い無機酸の存在下にて高温、例えば 17

50

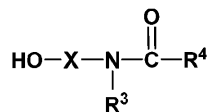
0 ないし 190 で行うことができる。

【0170】

基 L が O である、すなわちオキサリンカーである式 (VII) の特定の化合物は、式 (XIId) の化合物

【0171】

【化26】



(XIId)

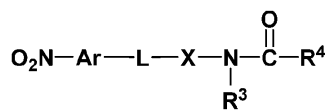
10

【0172】

【式中、X、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は式 (I) の化合物について定義した通りである】  
と式 (XIV) の化合物との反応を介して得ることができ、式 (XV) の化合物

【0173】

【化27】



(XV)

20

【0174】

を生成する。

【0175】

式 (VII) の化合物は、式 (XV) の化合物からニトロアレーンの対応するアミンへの還元により生じる。この変換は DCM、MeOH および酢酸のような適切な溶媒混合物中で、適切な金属触媒、例えばグラファイト担持白金で、室温にて接触水素化により行うことができる。あるいはこの反応は化学的手段により、例えば鉄粉末のような金属を使用して、氷酢酸のような酸の中で、60 のような高温で行うことが有利となり得る。

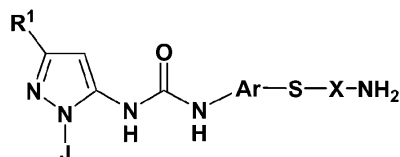
30

【0176】

Ar、X、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> が上記定義の通りであり、そして基 L が S、すなわちチオエーテルリンカーである式 (I) の特定の化合物は、式 (IIb) の化合物から、式 (II) の化合物について上に記載した方法により調製することができる。式 (IIb) の化合物は、Ar、R<sup>3</sup> および X が上記定義の通りであり、そして L が S である式 (VIIII) の化合物から、上記式 (VIa) の化合物または式 (VIb) の化合物との反応により調製することができる。

【0177】

【化28】



(IIb)

40

【0178】

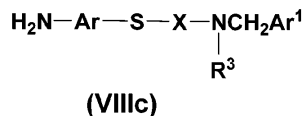
R<sup>3</sup>、Ar、J および X が上記定義の通りであり、そして L が S である、すなわち L がチオエーテルリンカーである式 (VIIII) の化合物は、基 Ar<sup>1</sup> が電子が豊富な芳香族核を持ち、これにより基 -CH<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup> をアシドリシスにより切断し易くする脱離基であ

50

る式(VIIIC)の化合物から調製することができる。この目的に適する芳香族基は、例えば2,4-ジメトキシベンゼンなどである。上記定義の式(VIII)の所望の化合物は、式(VIIIC)の化合物を、メタノールのようなアルコール溶媒中で、還流のような高温で例えば塩酸を用いた酸が媒介する分解により得ることができる：

【0179】

【化29】



10

【0180】

式(VIIIC)の化合物は、ArおよびXが上記定義の通りであり、そしてYがハロゲン原子、好ましくは塩素である式(XVI)の化合物と、R<sup>3</sup>およびAr<sup>1</sup>が上記定義の通りである式(XVII)の化合物との反応から得ることが可能である。この反応は、式(XX)のアミンそのままの中の式(XVII)の化合物を溶液として、120のような適切な温度で加熱することにより行うことができる。

【0181】

【化30】



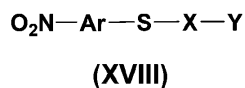
20

【0182】

[式中、X、Y、Ar<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は上記定義の通りである。]  
式(XVI)の化合物は、式(XVII)の化合物の還元、例えば水素および適切な金属触媒を使用した接触還元により調製することができる。この還元工程は、EtOAc, MeOHおよびAcOHのような溶媒の混合物中で、炭素担持白金上、50のような高温で都合よく行うことができる。

【0183】

【化31】



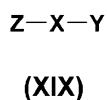
30

【0184】

式(XVII)の化合物は、上記定義の式(XV)の化合物と、式(XIX)の化合物

【0185】

【化32】



40

【0186】

[Xは上記定義の通りであり、Zはハロゲン原子、好ましくはフッ素であり、そしてYはハロゲン原子、好ましくは塩素である]  
とを適切な硫黄求核剤と一緒に反応させることにより調製できる。例えばこの反応は、硫黄源として硫化水素ナトリウムを使用して、DMFのような極性の非プロトン性溶媒中で、有機塩基、例えばDIPEAの存在下で周囲温度で行うことができる。

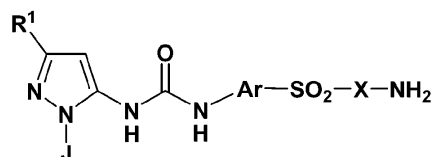
【0187】

50

式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $Ar$ および $X$ は上記定義の通りであり、 $R^3$ は $H$ であり、そして $L$ は $SO_2$ であり、すなわち $L$ はスルホニルリンカーである式(I)の特定の化合物は、上記記載の1もしくは複数の方法により式(IIc)の化合物から調製することができる。

【0188】

【化33】



(IIc)

10

【0189】

式(IIc)の化合物は、式(XX)の化合物

【0190】

【化34】



(XX)



(XXI)

20

【0191】

[ 式中、 $Ar$ 、 $X$ および $P^1$ は上記定義の通りである ]

から、その場で式(XXI)のイソシアネートに変換し、続いて単離せずに式(V)の化合物との反応により誘導することができる。この変換は式(XX)の化合物を式(IVb)の化合物(式中、例えば基 $LG_3$ は塩素のようなハロゲンであり、そして $LG_4$ はトリクロロメトキシのようなトリハロメトキシである)に、式(IVb)の化合物がジホスゲンとなるように暴露し、引き続き式(V)の化合物と混合することにより行うことができる。この反応はDCMのような不活性な非プロトン性溶媒中で都合よく行われ、そして例えば0℃に冷却することができる。次いで所望の式(IIc)の化合物は、そのようにして得た生成物から脱保護工程により生じることができる。例えば $P^1$ が $Boc$ 基を表す場合、式(IIc)の化合物は、TFAのような酸を用いてDCMのような不活性溶媒中で、都合よく0℃から室温で保護基を除去した後に得られる。

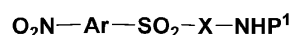
30

【0192】

式中、 $Ar$ 、 $X$ および $P^1$ は上記定義の通りである式(XX)の化合物は、式(XXII)の化合物の還元により得ることができる。

【0193】

【化35】



(XXII)

40

【0194】

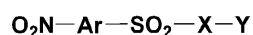
この還元は、例えばEtOAc、MeOHおよびAcOHのような適切な溶媒系中の炭素担持パラジウムのような適切な触媒上で、必要ならば例えば30℃のように温めながら水素化により行うことができる。

【0195】

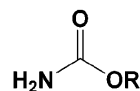
式(XXII)の化合物は、式(XVIIa)の化合物

【0196】

## 【化 3 6】



(XVIIIa)



(XXIII)

## 【 0 1 9 7】

〔式中、ArおよびXは上記定義の通りであり、そしてYはハロゲン原子、好ましくは塩素である〕

から、式(XXI)の化合物を使用したアミド化反応により入手可能である。この変換に適する式(XXII)の化合物は、該化合物(XXII)が $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ となるように、式中Rがtert-ブチルを表す。この転換に適する条件は、例えば式(XVIIa)の化合物と式(XXV)の化合物との触媒系(XantPhosのようなホスフィンリガンドの存在下で $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ から生じるような)の存在下での反応である。この反応は、THFのような極性の非プロトン性溶媒中で、そして塩基、例えば炭酸セシウムのような無機塩基の存在下で都合よく行われる。

10

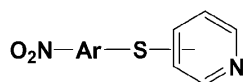
## 【 0 1 9 8】

Arが前記定義の通りであり、そしてXがピリジンである式(XVIIa)の化合物は、式(XXIV)の化合物

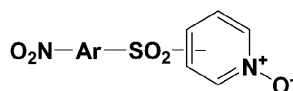
## 【 0 1 9 9】

20

## 【化 3 7】



(XXIV)



(XXV)

## 【 0 2 0 0】

から、式(XXV)の化合物の酸化、続いて塩素化剤での処理により誘導することができる。式(XXIV)の化合物を式(XXV)の化合物へ転換するための適切な酸化試薬は、例えばm-CPBAである。この反応はDCMのようなハロゲン化溶媒中で、そして一般的には室温未満で、例えば0℃で行うことができる。続く塩素化工程は、オキシ塩化リンのような試薬を使用して、高温、例えば100℃で行うことができる。

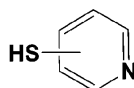
30

## 【 0 2 0 1】

式(XXIV)の化合物は、上記定義の通りである式(XIV)の化合物と式(XXVI)の化合物との反応から得ることができる：

## 【 0 2 0 2】

## 【化 3 8】



(XXVI)

40

## 【 0 2 0 3】

この反応はDCMのような極性の非プロトン性溶媒中で、そして一般的には塩基、例えば炭酸カリウムのような無機塩基の存在下で、そして必要ならば例えば0℃に冷却して都合よく行うことができる。

## 【 0 2 0 4】

式(III)、(IVa)、(IVb)、(V)、(X)、(XI)、(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIII)、(XIV)、(XVI)、(XIX)、(XXII)、(XXVI)の化合物、およびスキーム中で具体的に説明されるある種

50

他の化合物は、商業的に入手可能であるか、または引用された手順を使用して得たか、または常法により当業者により容易に製造し得るかのいずれかである。例えば、Regan, J. et al.; J. Med. Chem., 2003、46、4676-4686、国際公開第00/043384号パンフレット、同第2007/087448号パンフレット、および同第2007/089512号パンフレットを参照されたい。

【0205】

該方法が効率的であることを確実にするためには、1もしくは複数の上記反応の間に化学的に感受性の基を保護するための保護基が必要となる可能性がある。従って、所望により、または必要な場合は、中間体化合物を通例の保護基を使用することにより保護することができる。保護基およびそれらの除去手段は、Theodora W. Greene and Peter G. M. Wutsによる“Protective Groups in Organic Synthesis”、John Wiley & Sons Incにより刊行；第4版、2006、ISBN-10: 0471697540に記載されている。

10

【0206】

新規中間体は本発明の観点として特許請求する。

【0207】

一つの観点において、該化合物は治療、例えばCOPDおよび/または喘息に有用である。

【0208】

20

今日までに開発されたp38MAPK阻害化合物は、典型的には経口投与を意図している。この投与法には適切な薬物動態プロファイルを有する化合物を選択することにより、それらの十分な作用時間を達成するための最適化が関与する。この方法は、治療に有効な薬物濃度を確立し、そして投与の後、および間で維持して望ましい臨床上の利益を提供することを確実にする。この処方 of 必然的な結果として、全ての身体組織、とりわけ肝および消化管が疾患状態で悪影響を受けていてもいなくても、治療に活性な濃度の薬物に慢性的に暴露されるようになることである。

【0209】

代替の方法は、炎症を起こした器官に薬物を直接投与する処置の取り組み（局所療法）を計画することである。この取り組みは全ての慢性炎症性疾患を処置するのに適しているわけではないが、それは肺疾患（喘息、COPD）、皮膚疾患（アトピー性皮膚炎および乾癬）、鼻疾患（アレルギー性鼻炎）ならびに胃腸疾患（潰瘍性大腸炎）で広範囲に利用されてきた。

30

【0210】

局所療法において、有効性は、該薬物が長期の持続的作用期間を有し、しかも全身毒性の危険性を最小限にするために関連する器官に保持されることを確実にすること、あるいは薬物の所望の効果を持続するために利用可能な活性薬物の「貯蔵所」を生成する製剤を製造することのいずれかにより達成し得る。この最初の取り組みは、抗コリン作用薬チオトロピウム（Spiriva）により例示される。この化合物は、COPDの処置として肺に局所投与され、そしてその標的受容体に対する例外的高親和性を有し、非常に遅いオフ速度（off rate）および必然的に長期的作用持続期間をもたらす。

40

【0211】

本開示の一観点により、例えば肺に局所投与するためのp38MAPキナーゼ阻害剤としての式の化合物の使用が提供される。

【0212】

本開示の一観点では、本明細書の化合物は、とりわけCOPDの処置のための肺への局所送達のような局所送達に特に適している。

【0213】

このように観点では、吸入すなわち肺への局所投与によるCOPDおよび/または喘息、特にCOPDもしくは重症の喘息の処置のための式（I）の化合物の使用が提供される

50



。有利には、肺への投与は、患者に対する副作用を最小限にしつつ実現されるべき化合物の有益な効果を可能にする。

【0214】

一観点では、該化合物はBIRB 796より長い作用期間を有する。

【0215】

一態様において、該化合物はコルチコステロイドでの処置に対し患者を感作するのに適する。

【0216】

本明細書の化合物は関節リウマチの処置にもまた有用となりうる。

【0217】

さらに本発明は、場合によっては1もしくは複数の製薬学的に許容できる希釈剤もしくは担体と組み合わせて本開示の化合物を含んでなる製薬学的組成物を提供する。

【0218】

希釈剤および担体は非経口、経口、局所、粘膜および直腸投与に適するものを包含する。

【0219】

上で挙げたように、こうした組成物は、例えば、とりわけ液体溶液もしくは懸濁液の形態で非経口、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内もしくは動脈周囲投与のために；とりわけ錠剤もしくはカプセル剤の形態で経口投与のために；とりわけ散剤、点鼻薬もしくはエアゾル剤の形態で局所、例えば肺もしくは鼻内投与、および経皮投与のために；例えば頬側、舌下もしくは腔粘膜への粘膜投与のため、ならびに例えば坐剤の形態で直腸投与のために調製することができる。

【0220】

この組成物は単位剤形で便宜的に投与することができ、そして例えばRemington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、ペンシルバニア州、イーストン(1985)に記載されている製薬学的技術分野で周知な任意の方法により調製することができる。非経口投与のための製剤は、滅菌水もしくは生理食塩水、プロピレングリコールのようなアルキレングリコール、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物起源の油、水素化ナフタレンなどを補形剤として含有しうる。鼻投与のための製剤は固体であることができ、そして補形剤、例えば乳糖もしくはデキストランを含有でき、または点鼻薬もしくは定量スプレー剤の形態での使用のために水性もしくは油性溶液でもよい。頬側投与のためには、典型的な補形剤には、糖、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アルファ化デンプンなどがある。

【0221】

経口投与に適する組成物は、1もしくは複数の生理学的に適合性の担体および/または補形剤を含むことができ、そして固体もしくは液体の形態であってよい。錠剤およびカプセル剤は、結合剤、例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントもしくはポリビニルピロリドン；乳糖、ショ糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシンのような増量剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールもしくはシリカのような滑沢剤；およびラウリル硫酸ナトリウムのような界面活性剤とともに調製することができる。液体組成物は、懸濁化剤、例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、糖シロップ、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースもしくは可食脂肪；レシチンもしくはアラビアゴムのような乳化剤；アーモンド油、ココナッツ油のような植物油、タラ肝油もしくはラッカセイ油；ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)およびブチル化ヒドロキシルエン(BHT)のような保存剤のような通例の添加物を含有できる。液体組成物は、単位剤形を提供するために例えばゼラチン中にカプセル化することができる。

【0222】

固体の経口剤形には、錠剤、2片硬殻カプセル剤および軟質弾性ゼラチン(SEG)カ

10

20

30

40

50

プセル剤がある。

【 0 2 2 3 】

乾燥殻製剤は、典型的には約 4 0 % ないし 6 0 % 濃度のゼラチン、約 2 0 % ないし 3 0 % 濃度の可塑剤（グリセリン、ソルビトールもしくはプロピレングリコールのような）、および約 3 0 % ないし 4 0 % 濃度の水を含んでなる。保存剤、色素、乳白剤および着香料のような他の材料もまた存在しうる。液体充填物質は、賦形剤、または鉱物油、植物油、トリグリセリド、グリコール、多価アルコールおよび界面活性剤のような賦形剤の組合せ中に溶解、可溶化または（ミツロウ、硬化ヒマシ油もしくはポリエチレングリコール 4 0 0 0 のような懸濁化剤で）分散された固体の薬物あるいは液体の薬物を含んでなる。

【 0 2 2 4 】

適切には、式（ I ）の化合物は肺に局所投与される。ゆえに、われわれは、本発明により、場合によっては 1 もしくはそれ複数の局所で許容できる希釈剤もしくは担体と組み合わせて本開示の化合物を含んでなる製薬学的組成物を提供する。肺への局所投与はエアゾル製剤の使用により達成しうる。エアゾル製剤は、典型的には、クロロフルオロカーボン（ C F C ）もしくはハイドロフルオロカーボン（ H F C ）のような適切なエアゾル噴射剤中に懸濁もしくは溶解された有効成分を含んでなる。適切な C F C 噴射剤には、トリクロロモノフルオロメタン（噴射剤 1 1 ）、ジクロロテトラフルオロメタン（噴射剤 1 1 4 ）およびジクロロジフルオロメタン（噴射剤 1 2 ）がある。適切な H F C 噴射剤にはテトラフルオロエタン（ H F C - 1 3 4 a ）およびヘプタフルオロプロパン（ H F C - 2 2 7 ）がある。噴射剤は、典型的には総吸入組成物の 4 0 % ないし 9 9 . 5 % 、例えば 4 0 % ないし 9 0 重量 % を含んでなる。該製剤は、補助溶媒（例えばエタノール）および界面活性剤（例えばレシチン、ソルビタントリオレートなど）を含む補形剤を含んでなることができる。エアゾル製剤はキャニスター中に包装され、そして適する用量が計量バルブ（例えば B e s p a k 、 V a l o i s もしくは 3 M により供給される）によって送達される。

【 0 2 2 5 】

肺への局所投与は、水溶液もしくは懸濁液のような加圧されない製剤の使用によってもまた達成しうる。これはネブライザーによって投与することができる。また肺への局所投与は乾燥粉末製剤の使用により達成することもできる。乾燥粉末製剤は、典型的には 1 ~ 1 0 ミクロンの質量平均径（ M M A D ）をもつ微粉形態の本開示の化合物を含有する。該製剤は一般には、通常大きな粒子サイズ、例えば 1 0 0 μ m 以上の質量平均径（ M M A D ）の乳糖のような局所で許容できる希釈剤を含有する。例示の乾燥粉末デリバリーシステムには、 S P I N H A L E R 、 D I S K H A L E R 、 T U R B O H A L E R 、 D I S K U S および C L I C K H A L E R がある。

【 0 2 2 6 】

本開示の化合物は治療活性を有することを意図している。さらなる観点において、本発明は医薬品としての使用のための本開示の化合物を提供する。

【 0 2 2 7 】

また本開示の化合物は、 C O P D （慢性気管支炎および肺気腫を包含する）、喘息、小児喘息、嚢胞性線維症、サルコイドーシス、特発性肺線維症、アレルギー性鼻炎、鼻炎、副鼻腔炎、とりわけ喘息、慢性気管支炎および C O P D を包含する呼吸器障害の処置に有用となりうる。

【 0 2 2 8 】

また本開示の化合物は、患者の状態がコルチコステロイドに対し不応性になった場合にコルチコステロイドでの処置に対し患者の状態を再感作することができる。

【 0 2 2 9 】

本開示の 1 もしくは複数の化合物は、アレルギー性結膜炎、結膜炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、関節リウマチもしくは変形性関節症に二次的な炎症を起こした関節を包含する局所（ t o p i c a l ）もしくは局所（ l o c a l ）治療により処置できるある種の状態の処置に有用となるとも期待される。

【 0 2 3 0 】

10

20

30

40

50

本開示の化合物は、関節リウマチ、肺炎、悪液質を包含するある種の他の状態、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌および悪性黒色腫を包含する腫瘍の増殖および転移の抑制の処置に有用であることもまた期待される。

#### 【0231】

本開示の化合物は、例えばインフルエンザを包含する状態の処置における抗ウイルス薬として有用であると考えられる。とりわけ、本開示の化合物は、該ウイルス感染の処置もしくは予防での使用に適することができ、そして特にウイルス負荷量を低減かつ／または感染後の症状を改善することが可能でありうる。

#### 【0232】

従って、さらなる一観点において、本発明は、上で挙げられた状態の処置に使用するために本明細書に記載する化合物を提供する。

10

#### 【0233】

さらなる一観点において、本発明は、上で挙げた状態を処置する医薬品を製造するための本明細書に記載する化合物の使用を提供する。

#### 【0234】

さらなる一観点において、本発明は、本開示の化合物もしくはその製薬学的組成物の有効量を個体に投与することを含んでなる、上で挙げた状態の処置方法を提供する。

#### 【0235】

「処置」という用語は、予防的ならびに治療的処置を包含することを意図している。

#### 【0236】

20

本開示の化合物は、1もしくは複数の他の有効成分、例えば上で挙げられた状態を処置するのに適する有効成分と組み合わせて投与することもできる。例えば、呼吸器障害の処置のための可能な組合せには、ステロイド（例えばブデソニド、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランフロ酸エステル、フルチカゾンフロ酸エステル）、アゴニスト（例えばテルブタリン、サルブタモール、サルメテロール、ホルモテロール）、および／またはキサンチン（例えばテオフィリン）との組合せを包含する。

#### 【0237】

#### 実験の部

##### 略語

30

本明細書で使用する略語は以下の表に定めるように定義する。定義していない略語は、いずれもそれらの一般的に受け入れられている意味を伝えることを意図する。

A c O H	氷酢酸
a q	水性
A c	アセチル
A T P	アデノシン - 5' - 三リン酸
B A L F	気管支肺胞洗浄液
9 - B B N	9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル
b r	広い
B S A	ウシ血清アルブミン
C a t C a r t ( 商 標 )	触媒カートリッジ
C B z	ベンジルオキシカルボニル
C D I	1 , 1 - カルボニル - ジイミダゾール
C O P D	慢性閉塞性肺疾患
d	二重項
D C M	ジクロロメタン
D I A D	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン

40

50

DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC・HCl	1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル )	
( ES <sup>+</sup> )	カルボジイミド塩酸塩	
Et	エレクトロスプレーイオン化、陽イオンモード	
EtOAc	エチル	
FCS	酢酸エチル	
HOBT	ウシ胎児血清	
時間	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
時間 P	時間 ( 1 もしくは複数 )	10
JNK	西洋ワサビペルオキシダーゼ	
KHMDs	c - Jun N末端キナーゼ	
( M + H ) <sup>+</sup>	カリウムヘキサメチルジシラザン	
MAPK	プロトン化分子	
Me	マイトジェンタンパク質活性化タンパク質 キナーゼ	
MeCN	メチル	
MeOH	アセトニトリル	
MHz	メタノール	
min	メガヘルツ	
MOM - Br	分 ( 1 もしくは複数 )	20
MTT	プロモメチルメチルエーテル	
m / z :	臭化 3 - ( 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル ) - 2	
NMM	, 5 - ジフェニルテトラゾリウム	
NMP	質量電荷比	
NMR	N - メチルモルホリン ( 4 - メチルモルホリン )	
Oxone ( 商標 )	1 - メチルピロリジン - 2 - オン ( N - メチル -	
Ph	2 - ピロリドン )	
PBS	核磁気共鳴 ( 分光法 )	
Pd <sub>2</sub> ( dba ) <sub>3</sub>	カリウムペルオキシモノサルフェート	
PPH <sub>3</sub>	フェニル	30
PyBOP ( 商標 )	リン酸緩衝生理的食塩水	
q	トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )	
室温	トリフェニルホスフィン	
RP HPLC	( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) トリピロリジノ	
s	ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
SCX	四重項	
SDS	室温	
S <sub>N</sub> Ar	逆相高速液体クロマトグラフィー	
t	一重項	
TBAF	固体支持陽イオン交換 ( 樹脂 )	40
TBDMS - Cl	ドデシル硫酸ナトリウム	
TFA	芳香族求核置換	
THF	三重項	
TMB	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TNF	tert - ブチルメチルクロロシラン	
TMS - Cl	トリフルオロ酢酸	
	テトラヒドロフラン	
	3 , 3' , 5 , 5' - テトラメチルベンジジン	
	腫瘍壊死因子	
	トリメチルシリルクロライド [ クロロトリメチルシラン ]	50

X a n t P h o s

4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチル  
キサンテン

## 【 0 2 3 8 】

## 一般手順

すべての出発材料および溶媒は、市販されている供給元から得るか、または引用されている文献に従い調製した。特に言及しないかぎり、すべての反応物を攪拌した。有機溶液は無水硫酸マグネシウムで常法に従い乾燥した。水素化は、述べられた条件下で T h a l e s H - c u b e フローリアクターで実施した。

## 【 0 2 3 9 】

カラムクロマトグラフィーは、示した量を使用して充填済みシリカ ( 2 3 0 - 4 0 0 ムッシュ、4 0 - 6 3  $\mu$ m ) カートリッジで行った。S C X は S u p e l c o から購入し、そして使用前に 1 M 塩酸で処理した。別の方法で述べられない限り、精製しようとする反応混合物を最初に M e O H で希釈し、そして数滴の A c O H で酸性にした。この溶液を S C X に直接かけ、そして M e O H で洗浄した。所望の物質をその後、M e O H 中 1 % N H<sub>3</sub> で洗浄することにより溶出した。

## 【 0 2 4 0 】

調製用逆相高速液体クロマトグラフィー：

A g i l e n t S c a l a r カラム C 1 8、5  $\mu$ m ( 2 1 . 2  $\times$  5 0 mm )、2 1 5 および 2 5 4 nm での UV 検出を使用して、1 0 分にわたり 0 . 1 % v / v ギ酸を含有する H<sub>2</sub>O - M e C N 勾配で流速 2 8 mL / 分で溶出する。勾配情報：0 . 0 ~ 0 . 5 分；9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N；0 . 5 ~ 7 . 0 分；9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N から 5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N まで傾斜；7 . 0 ~ 7 . 9 分；5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N で保持；7 . 9 ~ 8 . 0 分；9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N に戻る；8 . 0 ~ 1 0 . 0 分；9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N で保持。

## 【 0 2 4 1 】

## 分析法

逆相高速液体クロマトグラフィー：

方法 1：A g i l e n t S c a l a r カラム C 1 8、5  $\mu$ m ( 4 . 6  $\times$  5 0 mm ) もしくは W a t e r s X B r i d g e C 1 8、5  $\mu$ m ( 4 . 6  $\times$  5 0 mm ) 2 1 5 および 2 5 4 nm での UV 検出を使用して、7 分にわたり 0 . 1 % v / v ギ酸 ( 方法 1 酸性 ) もしくは N H<sub>3</sub> ( 方法 1 塩基性 ) のいずれかを含有する H<sub>2</sub>O - M e C N 勾配で流速 2 . 5 mL / 分で溶出する。勾配情報：0 . 0 ~ 0 . 1 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N；0 . 1 ~ 5 . 0 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N から 5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N まで傾斜；5 . 0 ~ 5 . 5 分、5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N で保持；5 . 5 ~ 5 . 6 分、5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N で保持、流速を 3 . 5 mL / 分に上げる；5 . 6 ~ 6 . 6 分、5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N で保持、流速 3 . 5 mL / 分；6 . 6 ~ 6 . 7 5 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N に戻る、流速 3 . 5 mL / 分；6 . 7 5 ~ 6 . 9 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N で保持、流速 3 . 5 mL / 分；6 . 9 ~ 7 . 0 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N で保持、流速を 2 . 5 mL / 分に下げる。

方法 2：4 0 で A g i l e n t E x t e n d C 1 8 カラム、1 . 8  $\mu$ m ( 4 . 6  $\times$  3 0 mm )：2 5 4 nm での UV 検出を使用して、4 分にわたり 0 . 1 % v / v ギ酸を含有する H<sub>2</sub>O - M e C N 勾配で流速 2 . 5 ~ 4 . 5 mL / 分で溶出する。勾配情報：0 ~ 3 . 0 0 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N から 5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N まで傾斜；3 . 0 0 ~ 3 . 0 1 分、5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N で保持、流速を 4 . 5 mL / 分に上げる；3 . 0 1 - 3 . 5 0 分、5 % H<sub>2</sub>O - 9 5 % M e C N で保持；3 . 5 0 - 3 . 6 0 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N に戻る、流速を 3 . 5 0 mL / 分に下げる；3 . 6 0 - 3 . 9 0 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N にて保持；3 . 9 0 - 4 . 0 0 分、9 5 % H<sub>2</sub>O - 5 % M e C N で保持、流速を 2 . 5 mL / 分に下げる。

## 【 0 2 4 2 】

<sup>1</sup> H N M R 分光法：

10

20

30

40

50

参照として残留非重水素化溶媒をしてBruker Avance III分光計で400 MHz

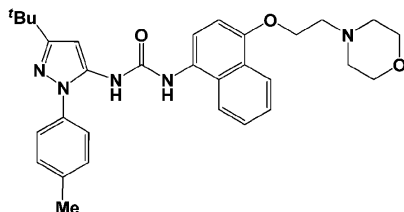
【0243】

化合物例

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) ウレア : B I R B 796

【0244】

【化39】



10

【0245】

B I R B 796のサンプルは、公開されている手順に従い調製した : Cirillo, P. F., Gilmore, T. A., Hickey, E., Regan, J. and Zhang, L. H. Aromatic Heterocyclic Compounds as Antiinflammatory Agents、国際公開第00/43384号パンフレット(27 Jul 2000)。

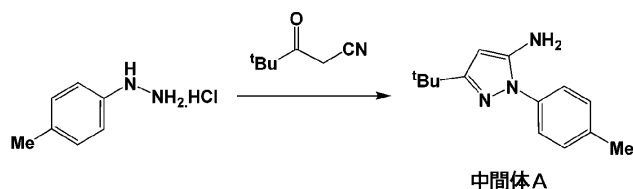
20

【0246】

中間体A : 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【0247】

【化40】



中間体A

30

【0248】

アミノピラゾール中間体A1は、公開されている手順 : Cirillo, P. F. et al., 国際公開第2000/43384号パンフレット, 27 Jul 2000に従いp - トリルヒドラジン塩酸塩および4,4 - ジメチル3 - オキサペンタンニトリルの縮合により調製した。

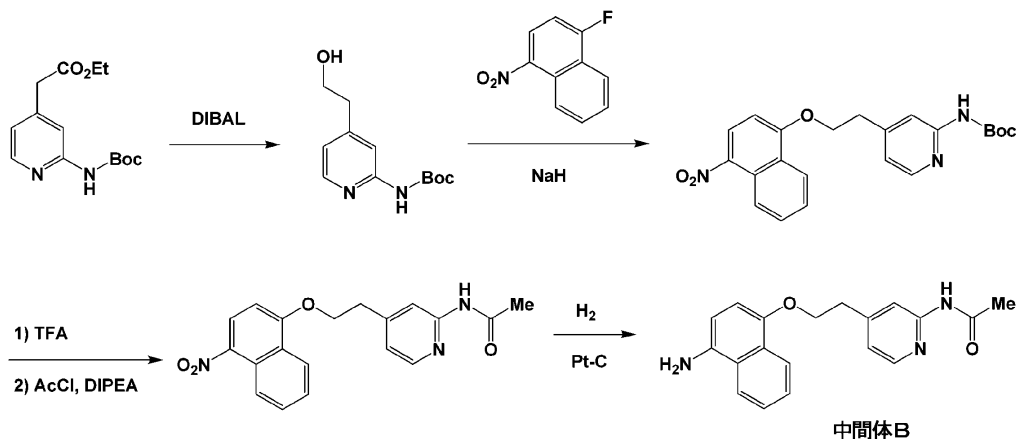
【0249】

中間体B : N - ( 4 - ( 2 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) エチル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

【0250】

40

## 【化 4 1】



10

## 【0251】

THF (100 mL) 中のエチル 2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)アセテート (国際公開第2007089512号パンフレット) (10.0 g, 35.7 mmol) 溶液に、N<sub>2</sub> 下で -78 °C にて THF 中の DIBAL 溶液 (1.0 M, 71.0 mL, 71.0 mmol) を1時間にわたり加えた。反応混合物を -78 ~ -60 °C で40分間攪拌し、次いで1時間にわたり -15 °C に温めた。この溶液を -78 °C に再冷却し、そしてさらに DIBAL 溶液 (36.0 mL, 36.0 mmol) のアリコートで処理し、そして -40 °C に温まるようにし、そして1時間攪拌した。反応は水 (10 mL)、続いて MgSO<sub>4</sub> を慎重に添加することによりクエンチした。固体を濾過により取り出し、そして濾液を真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO<sub>2</sub>, 330 g, ヘキサン中の EtOAc、65% v/v, 単一溶出)、tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イルカルバメート (6.0 g, 64%) を黄色い固体として得た：m/z 239 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

20

## 【0252】

THF (70 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イルカルバメート (6.0 g, 25 mmol) 溶液に 0 °C で、水素化ナトリウム (2.52 g, 鉬物油中 60% wt 分散物、63.0 mmol) を加え、そして明黄色の懸濁液を20分間攪拌し、次いで 1-フルオロ-4-ニトロナフタレン (4.81 g, 25.2 mmol) を用いて1回で処理した。室温で2時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL)、続いて EtOAc (100 mL) で処理し、そして境界に形成した固体を濾過により集めた。有機層を分離し、そして飽和の水 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、次いで真空下で乾燥そして蒸発させて、オレンジ色の固体を生成した。2種類の固体をあわせ、そして MeOH (50 mL) でトリチュレートして tert-ブチル 4-(2-(4-ニトロナフタレン-1-イルオキシ)エチル)ピリジン-2-イルカルバメートを黄色い固体として得た (11.0 g, 98%)：m/z 410 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

30

40

## 【0253】

DCM (10.0 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(4-ニトロナフタレン-1-イルオキシ)エチル)ピリジン-2-イルカルバメート (900 mg, 2.20 mmol) の懸濁液に TFA (10.0 mL) を加え、そして反応混合物を室温で一晩攪拌した。生じた混合物を真空下で蒸発させ、そして残渣を SCX 捕捉および遊離にかけた。このようにして得た粗生成物を THF (8.0 mL) および DIPEA (660 μl, 3.8 mmol) に溶解し、そしてアセチルクロライド (147 μl, 2.06 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、混合物を飽和の水性 NaHCO<sub>3</sub> (10.0 mL) で希釈し、そして EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして真空下で乾燥および蒸発させた。残渣をアセトニトリルと MeOH 中の NH<sub>3</sub>

50

溶液 (7 M, 1 : 1 v / v, 20 mL) の混合物に溶解し、そして10分後、真空下で再蒸発させた。残渣をMeOH (10.0 mL) でトリチュレートしてN - (4 - (2 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イルオキシ) エチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミドを黄色い固体として得た (570 mg, 74%) : m / z 352 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

#### 【0254】

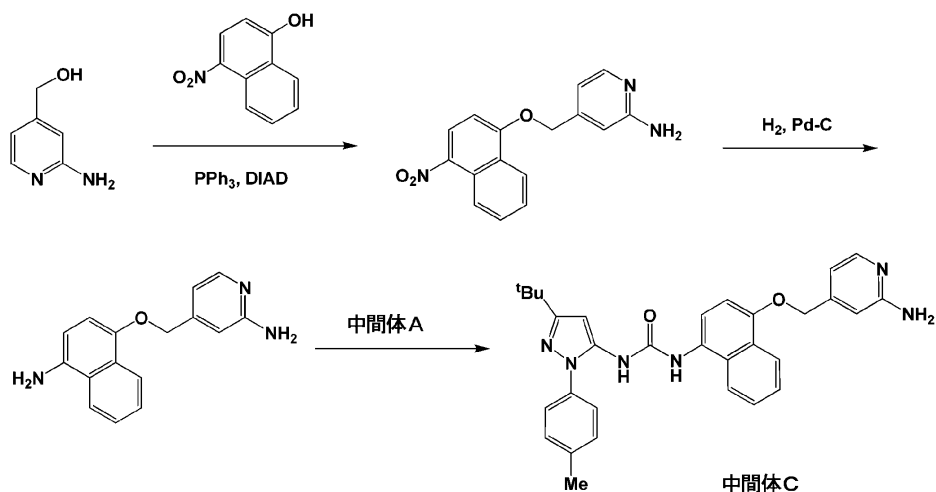
AcOH : MeOH (6 : 1 v / v, 54 mL) 混合物中のN - (4 - (2 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イルオキシ) エチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (570 mg, 1.62 mmol) 溶液を、Thales H - cube (1 mL min<sup>-1</sup>, 30 mm, 10% Pt / C Cat - Cart, 完全 H<sub>2</sub>, 45 ) を通すことによる水素化にかけた。溶媒を真空下で蒸発させて除去し、そして残渣をSCX捕捉および遊離にかけて、表題化合物、中間体Bを生成した (550 mg, 100%) : m / z 322 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

#### 【0255】

中間体C : 1 - (4 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) メトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ウレア

#### 【0256】

#### 【化42】



#### 【0257】

THF (50 mL) 中の4 - ニトロナフトール (5.17 g, 27.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (10.75 g, 41.0 mmol) および2 - アミノピリジン - 4 - メタノール (5.09 g, 41.0 mmol) 溶液に、-15 でDIAD (8.07 mL, 41.0 mmol) を滴下し、次いで混合物を室温に温め、そして一晩攪拌した。揮発物を真空下で除去し、そして残渣をEtOAc (150 mL) でトリチュレートし、そして粗生成物を濾過により集め、そしてEtOAc (100 mL) で洗浄した。2回目のMeOH (100 mL) を用いたトリチュレートで、2 - アミノ - 4 - ((4 - ニトロナフタレン - 1 - イルオキシ) メチル) ピリジン (4.54 g, 56%) を黄色い固体として得た : m / z 296 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

#### 【0258】

MeOH (200 mL) およびAcOH (200 mL) 中の2 - アミノ - 4 - ((4 - ニトロナフタレン - 1 - イルオキシ) メチル) ピリジン (4.50 g, 15.24 mmol) 溶液を、Thales H - cube (2.0 mL . min<sup>-1</sup>, 40 , 55 mm 10% Pt / C Cat - Cart, 完全水素モード) に通し、そして揮発物を真空下で除去した。粗生成物をSCX捕捉および遊離にかけ、そして溶媒を真空下で除去して



、2-アミノ-4-((4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)メチル)ピリジンを(3.82 g, 94%) 紫色の固体として得た： $m/z$  266 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。  
【0259】

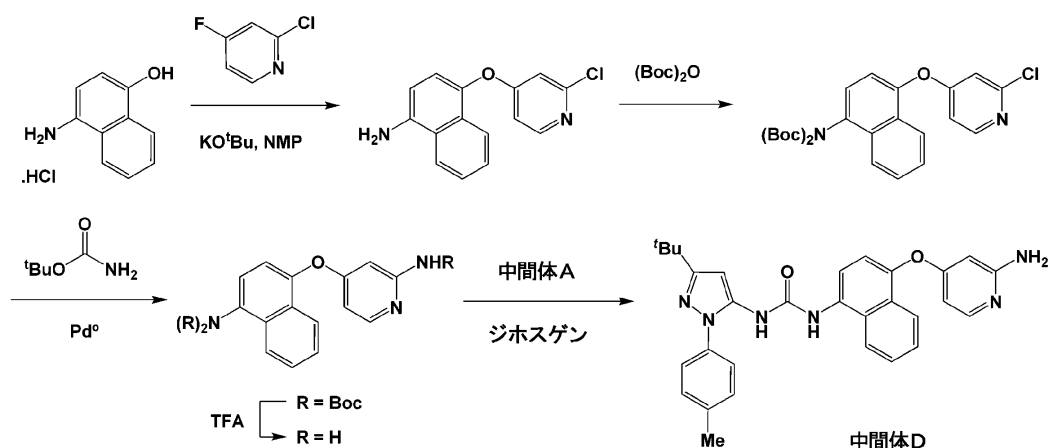
DCM (15 mL) 中のCDI (4.18 g, 25.8 mmol) 溶液を、窒素下でDCM (15 mL) 中の中間体A (5.91 g, 25.8 mmol) 溶液に40分間に渡って滴下した。生じた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで窒素下でDCM中の2-アミノ-4-((4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)メチル)ピリジン (3.80 g, 12.9 mmol) 溶液に滴下し、そして混合物を一晩攪拌した。揮発物を真空下で除去し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して( $SiO_2$ , 120 g, DCM中のMeOH, 0-6%, 勾配溶出)、表題化合物、中間体Cをオフホワイト色の固体として得た(4.27 g, 63%)： $m/z$  521 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

10

【0260】

中間体D：1-(4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア  
【0261】

【化43】



20

【0262】

NMP (40 mL) 中の2-クロロ-4-フルオロピリジン (1.26 g, 9.58 mmol) および4-アミノ-1-ナフトール塩酸塩 (750 mg, 3.83 mmol) の攪拌溶液に、-20℃でカリウムtert-ブトキシド (1.29 g, 11.50 mmol) を加え、次いで反応混合物を室温で2.5時間温めた。混合物を水 (100 mL) で希釈し、そしてEtOAc (100 mL and 2 x 80 mL) で抽出し、そして合わせた有機抽出物をブライン (150 mL) で洗浄し、真空下で乾燥そして蒸発させた。粗生成物をSCX捕捉および遊離にかけ、そして揮発物を真空下で除去して4-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-アミンを茶色い固体として得た(1.02 g, 92%)： $m/z$  271 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

30

【0263】

THF (30 mL) 中の4-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-アミン (1.02 g, 3.76 mmol) の攪拌溶液に、0℃でDMAP (34 mg, 0.282 mmol)、次いでジ-tert-ブチルジカルボネート (904 mg, 4.14 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温に温めた。1.5時間後、混合物を0℃に再度冷却し、そして追加のジ-tert-ブチルジカルボネート (904 mg, 4.14 mmol) のアリコートを加えた。生じた混合物を0℃で15分間、そして室温で16時間攪拌し、そして水 (40 mL) で希釈し、そしてEtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (75 mL) で洗浄し、真空下で乾燥そして蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して( $SiO_2$ , 80 g, 0-40%のイソヘキサン中EtOAc、勾配溶出)、

40

50

4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - N , N - ジ - t e r t - ブチルカルバメート紫色の固体として得た ( 8 9 2 m g , 4 8 % ) : m / z 4 7 1 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 。

【 0 2 6 4 】

4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - N , N - ジ - t e r t - ブチルカルバメート ( 8 9 2 m g , 1 . 8 9 m m o l ) 、 t e r t - ブチル カルバメート ( 6 6 6 m g , 5 . 6 8 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 9 2 6 m g , 2 . 8 4 m m o l ) 、 P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 4 3 m g , 0 . 0 4 7 m m o l ) および X a n t P h o s ( 5 5 m g , 0 . 0 9 5 m m o l ) の混合物を、T H F ( 1 0 . 0 m L ) に懸濁し、そして窒素で徹底的にパージし、次いで 1 5 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、そして水 ( 3 5 m L ) で希釈し、そして E t O A c ( 3 5 m L および 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、真空下で乾燥そして蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して ( S i O <sub>2</sub> , 8 0 g , 0 - 3 0 % のイソヘキサン中 E t O A c 、勾配溶出 ) 、 t e r t - ブチル 4 - ( 4 - ( N , N - ジ - ( t e r t - ブチルオキシカルボニル ) アミノ ) ナフタレン - 1 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル カルバメートを白色固体として得た ( 2 8 9 m g , 2 8 % ) : m / z 5 5 2 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 。

10

【 0 2 6 5 】

D C M ( 8 . 0 m L ) 中の t e r t - ブチル 4 - ( 4 - ( N , N - ジ - ( t e r t - ブチルオキシカルボニル ) アミノ ) ナフタレン - 1 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル カルバメート ( 2 8 9 m g , 0 . 5 2 4 m m o l ) の攪拌溶液に、0 で T F A ( 4 . 0 m L ) を加え、そして生じた混合物を室温に温めた。5 時間後、揮発物を真空下で除去し、そして残渣を M e O H ( 5 . 0 m L ) に溶解し、そして S C X 捕捉にかけた。揮発物を真空下で除去して、4 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - アミン , ( 1 1 6 m g , 8 5 % ) を茶色 - オレンジ色の油として得た : m / z 2 5 2 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 。

20

【 0 2 6 6 】

D C M ( 2 0 m L ) および飽和の水性 N a H C O <sub>3</sub> ( 1 4 m L ) 中で激しく攪拌した中間体 A ( 2 0 6 m g , 0 . 9 0 0 m m o l ) の混合物に、0 でトリクロロメチルクロロホルメート ( 3 2 5 μ L , 2 . 7 0 m m o l ) を 1 回で加え、そして攪拌を 0 で 8 0 分間続行した。有機層を分離し、そして真空下で乾燥そして蒸発させて 3 - t e r t - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾールをオレンジ色の油として得た。この物質を高真空下で 3 0 分間吸水し、次いで T H F ( 6 . 0 m L ) に溶解し、そして生じた溶液を窒素下にて 0 で次の工程で使用するために維持した。

30

【 0 2 6 7 】

T H F ( 3 . 0 m L ) 中の 4 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - アミン ( 1 1 6 m g , 0 . 4 6 2 m m o l ) および D I P E A ( 2 4 0 μ l , 1 . 3 9 m m o l ) の攪拌溶液に、0 で上で調製したイソシアネート溶液のアリコート ( 2 . 0 m L , 0 . 3 0 0 m m o l ) を加え、そして生じた混合物を室温に温めた。追加のイソシアネート溶液のアリコートを、1 . 5 時間後 ( 1 . 0 m L , 0 . 1 5 0 m m o l ) およびさらに 3 . 5 時間後 ( 0 . 5 m L , 0 . 0 7 5 m m o l ) に反応混合物に加えた。混合物を室温で 2 0 時間維持し、次いで水 ( 3 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 2 x 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、そして真空下で乾燥そして蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して ( S i O <sub>2</sub> ; 1 2 g , イソヘキサン中 2 5 - 1 0 0 % の [ E t O A c 中の 5 % M e O H ] 、勾配溶出 ) 、表題化合物、中間体 D を茶色い油として生成した ( 1 2 7 m g , 4 9 % ) : m / z 5 0 7 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 。

40

【 実施例 1 】

【 0 2 6 8 】

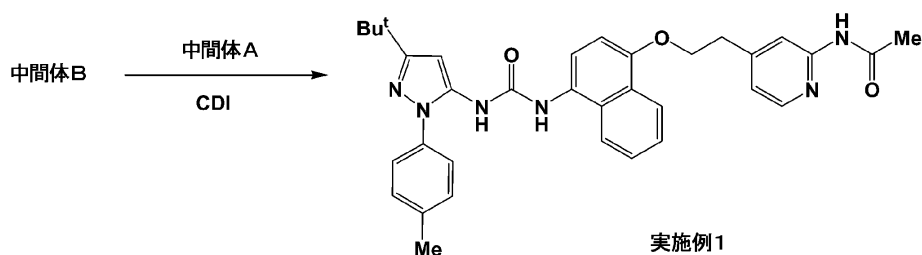
N - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾ

50

ール - 5 - イル) ウレイド) ナフタレン - 1 - イルオキシ) エチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド;

【 0 2 6 9 】

【 化 4 4 】



10

【 0 2 7 0 】

DCM (1.0 mL) 中の CDI (416 mg, 2.57 mmol) 懸濁液に、DCM (2.0 mL) 中の中間体 A (589 mg, 2.57 mmol) 溶液を、1.5 時間にわたり加え、そして 1 時間後、DCM (6.0 mL) 中の中間体 B (550 mg, 1.71 mmol) 溶液を加え、そして反応混合物を室温で 16 時間維持した。反応混合物をシリカに直接乗せ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO<sub>2</sub>, 40 g, イソヘキサン中の EtOAc, 50 - 100%, 勾配溶出)、表題化合物、実施例 1 を得た (700 mg, 71%): m/z 577 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.26 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.20 (2H, t), 4.37 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (3H, 重複する m), 7.55 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.90 (1H, d), 8.20 (3H, 重複する m), 8.57 (1H, s), 8.77 (1H, s) and 10.40 (1H, s).

20

【 実施例 2 】

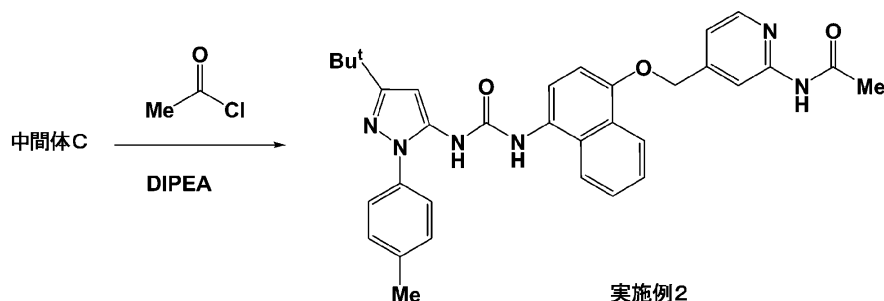
【 0 2 7 1 】

N - (4 - ((4 - (3 - (3 - (tert - ブチル) - 1 - (p - トリル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ウレイド) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド;

30

【 0 2 7 2 】

【 化 4 5 】



40

【 0 2 7 3 】

DCM / DMF (10 : 1, 1.1 mL) 中の中間体 C (40 mg, 0.08 mmol) および DIPEA (15 μL, 0.09 mmol) の混合物に、アセチルクロライド (6 μL, 0.08 mmol) を加えた。室温で 40 分間攪拌した後、さらに DIPEA (15 μL, 0.09 mmol) およびアセチルクロライド (6 μL, 0.08 mmol) を順次加え、そして攪拌を 30 分間続行した。反応混合物を AcOH で希釈し、そして SCX 捕捉および遊離による精製にかけた。そのようにして得た粗生成物を、DCM でトリチュレートして表題化合物、実施例 2 を淡いオレンジ色の固体として得た (21 mg, 5

50

0 % ) ;  $R^t$  3.86 min (方法1 塩基性) ;  $m/z$  563 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1.29 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.36 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.57 - 7.63 (3H, 重複する m), 7.92 (1H, m), 8.29 - 8.33 (3H, 重複する m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.53 (1H, s) .

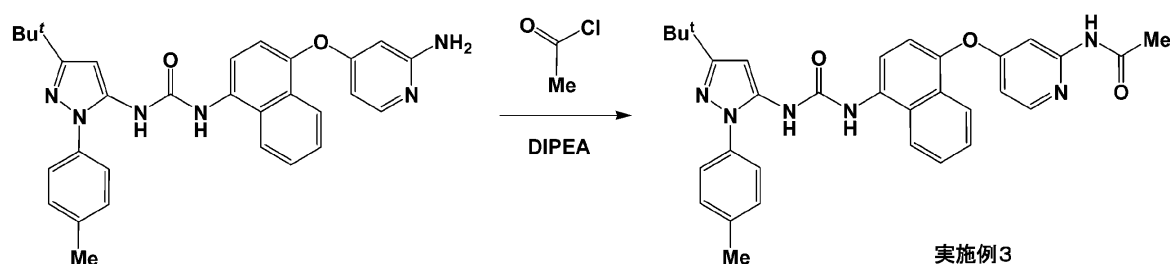
【実施例3】

【0274】

N - ( 4 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 - ( tert - ブチル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレイド ) ナフタレン - 1 - イル ) オキシ ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

【0275】

【化46】



【0276】

THF (5.0 mL) 中の 1 - ( 4 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレア (40 mg, 0.08 mmol) および DIPEA (69  $\mu$ L, 0.40 mmol) の混合物に、0 で  $N_2$  下にてアセチルククロライド (22  $\mu$ L, 0.08 mmol) を加え、そして混合物を 0 で 30 分間維持し、ついで室温に 16 時間温めた。反応を MeOH 中の  $NH_3$  (1% w/v, 2.0 mL) 溶液の添加でクエンチし、そして室温で 45 分後、揮発物を真空下で蒸発させた。残渣を SCX 捕捉および遊離による精製、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 ( $SiO_2$ , 12 g, イソヘキサン中の [EtOAc 中の 5% MeOH], 0 - 70%, 勾配溶出) にかけた。このようにして得た不純物を再度、SCX 捕捉および遊離およびフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 ( $SiO_2$ , 12 g, イソヘキサン中の [EtOAc 中の 5% MeOH], 0 - 65%, 勾配溶出) にかけて、表題化合物、実施例 3 を白色固体として得た (12 mg, 27%) ;  $R^t$  2.26 min (方法 2) ;  $m/z$  549 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1.29 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.63 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.56 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, 重複する m), 7.83 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.19 (1H, d), 9.02 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.52 (1H, s) .

【0277】

生物学的試験：実験法

酵素阻害アッセイ

本明細書に開示する化合物の酵素阻害活性を、ドナーおよびアクセプター双方のフルオロフォア (Z - LYTE、Invitrogen Ltd., ペーザリー、英国) で標識した合成ペプチドを使用する蛍光共鳴エネルギー転移 (FRET) により測定した。組換えリン酸化 p38 MAPK (MAPK12: Invitrogen) を HEPES 緩

10

20

30

40

50

衝液で希釈し、所望の最終濃度の試験化合物と混合し、そして室温で2時間インキュベートした。FRETペプチド(2 μM)およびATP(100 μM)を酵素/化合物の混合物に添加し、そして1時間インキュベートした。発色試薬(プロテアーゼ)を蛍光マイクロプレートリーダー(Varioskan(商標)Flash, ThermoFisher Scientific)に添加してから1時間後に検出した。部位特異的プロテアーゼはリン酸化されていないペプチドのみを切断し、そしてFRETシグナルを除外する。各反応のリン酸化レベルを、フルオレセイン発光(アクセプター)に対するクマリン発光(ドナー)の比を使用して計算し、高い比は高リン酸化そして低い比は低リン酸化レベルを示す。各反応の阻害パーセントを阻害されない対照に対して計算し、そして50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)をその後濃度反応曲線から計算した。

10

#### 【0278】

p38 MAPK アイソフォーム(MAPK14: Invitrogen)について、酵素活性を下流の分子MAPKAP-K2の活性化/リン酸化のレベルを測定することにより間接的に評価した。p38 MAPK タンパク質を試験化合物と2時間、室温で混合した。p38 不活性標的MAPKAP-K2(Invitrogen)およびMAPKAP-K2のリン酸化標的であるFRETペプチド(2 μM)、およびATP(100 μM)を次いで該酵素/化合物の混合物に添加し、そして生じた混合物を1時間インキュベートした。発色試薬をその後添加し、そして1時間、該混合物をインキュベートした後、蛍光による検出でアッセイプロトコルを終了した。

20

#### 【0279】

細胞能力(cellular Potency)アッセイ:

##### 1) d-U937細胞におけるLPS誘導型TNF / IL-8放出

ヒト単球細胞株U937細胞を、ホルボールミリスレートアセテート(PMA; 100 ng/ml)との48から72時間のインキュベーションによりマクロファージ型細胞に分化させた。細胞を最終濃度の試験化合物と2時間プレインキュベートし、次いで0.1 μg/mlのLPS(大腸菌(E. Coli): O111:B4由来、Sigma)で4時間刺激した。上清はサンドイッチELISA(Duo-set, R&D systems)によるTNF およびIL-8濃度の測定のために集めた。TNF 産生の阻害は、各濃度の試験化合物で10 μg/mlのBIRB796により達成されたものを賦形剤対照との比較によりパーセントとして計算した。相対的50%有効濃度(REC<sub>50</sub>)を、結果として生じる濃度反応曲線から決定した。IL-8生産の阻害は、賦形剤対照との比較により各濃度の試験化合物で計算した。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を、結果として生じる濃度反応曲線から決定した。

30

#### 【0280】

##### 2) THP-1細胞におけるLPS-誘導型TNF 放出

ヒト単核細胞株THP-1細胞を、3 μg/mlのLPS(大腸菌(E. Coli): O111:B4由来、Sigma)で4時間刺激し、そして上清をサンドイッチELISA(Duo-set, R&D systems)によるTNF 濃度の測定用に回収した。TNF 産生の阻害は、賦形剤対照との比較により各濃度で算出した。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を、結果として生じる濃度反応曲線から決定した。

40

#### 【0281】

##### 3) BEAS2B細胞におけるPoly I:C誘導型ICAM-1誘導

Poly I:C(1 μg/ml)(Invivogene Ltd., San Diego, CA)は、Oligofectamin(Invitrogen, Carlsbad, CA)を用いてBEAS2B細胞(ヒト気管支上皮細胞ATCC)にトランスフェクトした。細胞を最終濃度の試験化合物で2時間プレインキュベーションし、そして細胞表面上のICAM1発現レベルを細胞に基づくELISAにより測定した。Poly I:Cのトランスフェクションから18時間の時点で、細胞をPBS中4%のホルムアルデヒドで固定し、次いで内因性ペルオキシダーゼを0.1%のアジ化ナトリウムおよび1%の過酸化水素の添加により停止させた。細胞を洗浄バッファー(PBS中0.1%のTwee

50

n : P B S - T w e e n ) で洗淨した。そしてウェルを P B S - T w e e n 中の 5 % ミルクで 1 時間ブロッキングした後、細胞を抗 - ヒト I C A M - 1 抗体 ( C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y , D a n v e r s , M A ) と 1 % B S A P B S 中で一晩、4 でインキュベートした。細胞を P B S - T w e e n で洗淨し、そして 2 次抗体 ( H R P - 結合抗 ウサギ I g G , D a k o L t d . , G l o s t r u p , D e n m a r k ) とインキュベートした。I C A M - 1 シグナルは、基質を加え、そして分光計を使用して 6 5 5 n m の参照波長に対する 4 5 0 n m の吸収を読み取ることにより検出した。次いで細胞を P B S - T w e e n で洗淨し、そして各ウェル中の全細胞数をクリスタルバイオレット染色後に 5 9 5 n m の吸収を読み取りにより測定し、そして 1 % S D S 溶液により溶出した。測定された O D 4 5 0 - 6 5 5 の読み取りは、各ウェル中の O D 5 9 5 の読み取りで除算することにより細胞数について補正した。I C A M - 1 発現の障害は、賦形剤対照との比較により試験化合物の各濃度で算出した。5 0 % 障害濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を、結果として生じる濃度反応曲線から決定した。

【 0 2 8 2 】

#### MTT アッセイ：細胞生存能

分化した U 9 3 7 細胞を各試験化合物とともに 2 通りの手順でプレインキュベートした：第一は 5 % F C S 中 4 時間、そして第二は 1 0 % F C S 中で 2 4 時間。上清を 2 0 0  $\mu$  L の新たな培地で置き換え、そして 1 0  $\mu$  L の M T T ストック溶液 ( 5 m g / m L ) を各ウェルに添加した。1 時間のインキュベーション後に培地を除去し、2 0 0  $\mu$  L の D M S O を各ウェルに添加し、そしてプレートを 1 時間軽く振とうした後、5 5 0 n m での吸収を読み取った。細胞生存率の低下パーセントを、賦形剤 ( 0 . 5 % D M S O ) 処理に対して各ウェルについて計算した。その結果、賦形剤に対する薬物処理の細胞生存率の明らかな増加を、負のパーセントとして表にする。

【 0 2 8 3 】

上記のプロトコールを使用して測定した本明細書に開示する化合物実施例のインビトロプロファイルを以下に提示する ( 表 1 ) 。

【 0 2 8 4 】

【 表 1 】

表 1 : 化合物実施例のインビトロプロファイル

実施例 番号	細胞プロファイル								
	酵 素 阻 害				L P S / T N F α		L P S - I L 8	M T T アッセイ <sup>a</sup>	
					T H P - 1		d - U 9 3 7		
	I C <sub>50</sub> ( n M )				I C <sub>50</sub> ( n M )	R E C <sub>50</sub> ( n M )	I C <sub>50</sub> ( n M )	4 h	2 4 h
B I R B 7 9 6	1 2	2 9 6	N E <sup>b</sup>	N E <sup>b</sup>	4 . 1	4 . 8	N E <sup>b</sup>	-	-
2	2 . 5	1 9 5	N T	1 6 6	N T	3 . 6	N T	-	+ <sup>\$</sup>
3	6 . 7	1 4 6	N T	< 1 8	1 . 6	1 . 0	N T	-	+

a ) 細胞生存能アッセイ + = > 3 0 % 阻害 ; - = 1 0  $\mu$  g / m l で < 3 0 % 阻害 ; \$ = 1  $\mu$  g / m l で負 ;

b ) 1  $\mu$  g / m l の濃度で効果なし

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)		A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 15/00	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439	

- (72)発明者 伊藤 一洋  
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2 エイゼット・インペリアルカレツジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレツジバイオインキュベーター・レスピパート・リミテッド内
- (72)発明者 ストロング, ピーター  
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2 エイゼット・インペリアルカレツジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレツジバイオインキュベーター・レスピパート・リミテッド内
- (72)発明者 ラベポート, ウィリアム・ガース  
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2 エイゼット・インペリアルカレツジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレツジバイオインキュベーター・レスピパート・リミテッド内
- (72)発明者 シヤロン, キヤサリン・エリザベス  
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2 エイゼット・インペリアルカレツジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレツジバイオインキュベーター・レスピパート・リミテッド内
- (72)発明者 マレイ, ピーター・ジョン  
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2 エイゼット・インペリアルカレツジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレツジバイオインキュベーター・レスピパート・リミテッド内
- (72)発明者 ウィリアムズ, ジョナサン・ガレス  
イギリス・ノッティンガム エヌジー1 1 ジーエフ・ペニーフットストリート・バイオシテイノッティンガム・シグナチャーケミカルサービシズリミテッド内
- (72)発明者 オニオンズ, スチュアート・トーマス  
イギリス・ノッティンガム エヌジー1 1 ジーエフ・ペニーフットストリート・バイオシテイノッティンガム・シグナチャーケミカルサービシズリミテッド内

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2008-534632(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D  
A 6 1 K  
A 6 1 P  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )