

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4812999号
(P4812999)

(45) 発行日 平成23年11月9日(2011.11.9)

(24) 登録日 平成23年9月2日(2011.9.2)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 263/48 (2006.01) C O 7 D 263/48
C O 7 D 333/38 (2006.01) C O 7 D 333/38
C O 7 D 409/04 (2006.01) C O 7 D 409/04
C O 7 D 413/04 (2006.01) C O 7 D 413/04
C O 7 D 417/04 (2006.01) C O 7 D 417/04

請求項の数 9 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-558440 (P2001-558440)
 (86) (22) 出願日 平成13年2月7日(2001.2.7)
 (65) 公表番号 特表2003-522766 (P2003-522766A)
 (43) 公表日 平成15年7月29日(2003.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2001/000248
 (87) 国際公開番号 W02001/058890
 (87) 国際公開日 平成13年8月16日(2001.8.16)
 審査請求日 平成20年2月1日(2008.2.1)
 (31) 優先権主張番号 0003154.2
 (32) 優先日 平成12年2月12日(2000.2.12)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルテイエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (72) 発明者 アンドリュウ・バクスター
 イギリス、エルイー11・5アールエイチ
 、レスターシャー、ローバラ、ベイクウェ
 ル・ロード、アストラゼネカ・アール・ア
 ンド・ディ・チャーンウッド
 最終頁に続く

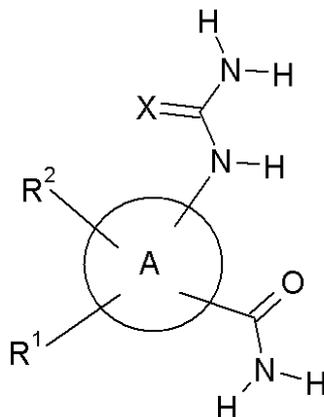
(54) 【発明の名称】 ヘテロ芳香族カルボキサミド誘導体及び酵素 I K K - 2 のインヒビターとしてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



[式中 :

A は、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、チアゾール及びオキサゾールから
選択され ;

R¹ はフェニル基又は酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 ないし 3 ヘテロ原子

を含む5 - ないし7 - 員ヘテロ芳香族環を表し；当該フェニル又はヘテロ芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^{10}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $-(CH_2)_nR^{11}$ 、 $-O(CH_2)_nR^{11}$ 又は $-OR^{12}$ から独立的に選択される1又は2以上の置換基によって所望により置換され；

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-NR^{18}COR^{19}$ 、 $-S(O)_mR^{20}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{18}SO_2R^{20}$ 、 $C_1 - C_2$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_2 - C_3$ アルキニル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ又は $C_1 - C_2$ アルカノイルを表し；

Xは酸素又は硫黄を表し；

それぞれの R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{12} は独立的に水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

R^{11} は $NR^{21}R^{22}$ を表し、ここで、 R^{21} 及び R^{22} は独立的に水素又は $C_1 - C_4$ アルコキシによって所望により置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり；又は R^{21} 及び R^{22} はそれらが結合している窒素原子と一体となって5 - 又は6 - 員飽和環であって所望によりさらにO、S又は NR^{23} 基を含むものを形成し、ここで、 R^{23} は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；又は R^{11} は OR^{24} を表し、ここで、 R^{24} は $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

それぞれの R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は独立的に水素原子又は $C_1 - C_2$ アルキルを表し；

mは整数0、1又は2を表し；

nは整数2、3又は4を表す]

及びそれらの光学異性体、ラセミ化合物及び互変異性体及びそれらの薬学的に許容される塩又は溶媒和物；

ただし、

Aがチオフエン、フラン又はピロールを表すとき、 R^1 は、4 - ピリジニル又は3 - ピラゾリルではなく；そして

Aがオキサゾール、チアゾール又はイミダゾールを表すとき、 R^1 は、3 - ピリジニル又は5 - ピリミジルではない。

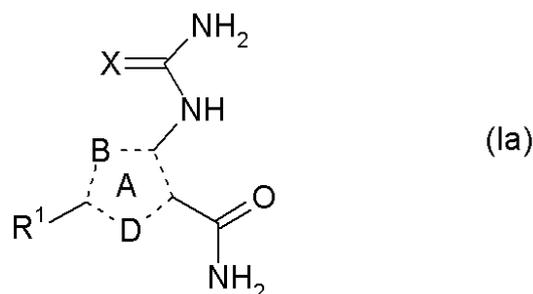
【請求項2】

Xが酸素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

基Aが以下の式(Ia)

【化2】



に示される通りに置換され、ここでB及びDは CR^2 、S、O及び NR^{25} から選択され、ここで R^2 は請求項1に定義の通りであり、そして R^{25} は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

環Aがチオフエンである、請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

10

20

30

40

50

R¹ が所望により置換されるフェニルである、請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R² が H 又はメチルである、請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R² が H である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物であって：

- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - イソブチルフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - エチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - メトキシピリジル)] - 4 - メチル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ピリミジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピラジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル)
- 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 -
チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) -
3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニ
ル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ
) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェン
カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チ
オフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル
)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカル
ボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - イソキサゾール
 - 5 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカル
ボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チ
オフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - チオフ
ェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキ
サミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキ
サミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 - メトキシピリジル)] - 3 - チオ
フェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 , 4 - ジメトキシピリミジル)]
- 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェ
ンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカ
ルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メタンсульフォニルフェニル) - 3 -
チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピロ
リル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノチエニル)) - 3 - チオ
フェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 -
イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサ
ミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキ
サミド ;

10

20

30

40

50

- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - クロロチエニル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチルピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - ブロモピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル) ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - (チアゾール - 4 - イル - メトキシ) フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - メチルフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノチオカルボニル) アミノ] - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

10

20

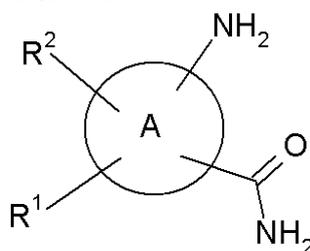
30

及びそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物 ;
から選択される化合物。

【請求項 9】

(a) 式 (I I) の化合物

【化 3】

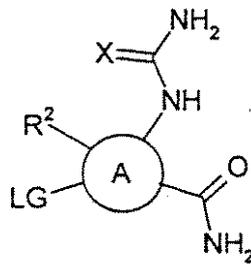


(II)

40

[ここで、A、R¹ 及び R² は請求項 1 で定義した通りである] の、イソシアネート (X = O) 又はイソチオシアネート (X = S) との反応 ; 又は
 (b) 式 (I I I) の化合物の、式 (I V) の化合物

【化4】

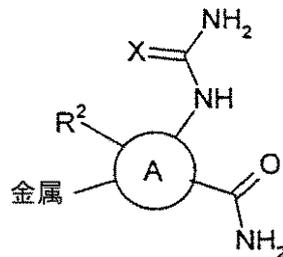
R¹- 金属

(III)

(IV)

との反応 [ここで、A、X、R¹ 及び R² は請求項1で定義した通りであり、そしてLGは脱離基を示す] ; 又は
(c) 式(V)の化合物の、式(VI)の化合物

【化5】

R¹-LG

(V)

(VI)

との反応 [ここで、A、X、R¹ 及び R² は請求項1で定義した通りであり、そしてLGは脱離基を示す] ;

そして必要な場合には、得られた式(I)の化合物、又はその他の塩を、その薬学的に許容される塩に変換し; 又は得られた式(I)の化合物を他の式(I)の化合物に変換し; そして望まれる場合には、得られた式(I)の化合物をその光学異性体に変換することを含む、請求項1ないし8のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヘテロ芳香族カルボキサミド誘導体、それらの製造に使用される方法及び中間体、それらを含んでいる医薬組成物及び治療でのそれらの使用に関する。

【0002】

発明の背景

NF - B (nuclear factor B) ファミリーは、転写因子のRelファミリーのホモ-及びヘテロダイマーからなる。これらの転写因子の重要な役割は、広スペクトルのプロ炎症性遺伝子の発現を誘導し、そして調整することであり、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、MHCタンパク質、成長因子及び細胞接着分子を含む(レビューのために、Verma et. al., Genes Dev. 9:2723-35, 1995; Siebenlist et. al., Ann. Rev. Cell Biol. 10:405-455, 1994; Bauerle and Henkel, Ann. Rev. Immunol., 12:141-179, 1994; Barnes and Karin, New Engl. J. Med., 336:1066-1071, 1997参照)。

【0003】

最も一般的に見出されるRelファミリーダイマー複合体は、p50 NFkB及びp65 RelAからなる(Bauerle and Baltimore, Cell 53:211-217, 1988; Bauerle and

10

20

30

40

50

Baltimore, *Genes Dev.* 3:1689-1698, 1989)。休眠条件下では、NF- κ B ダイマーは、阻害タンパク質である I κ B ファミリーのメンバーによって細胞質中に保持される (Beg et al., *Genes Dev.*, 7:2064-2070, 1993; Gilmore and Morin, *Trends Genet.* 9:427-433, 1993; Haskil et al., *Cell* 65:1281-1289, 1991)。しかし、種々のサイトカイン又は他の外部刺激によって細胞活性化すると、I κ B タンパク質は2つの必須セリン残基上でホスホリル化されることとなり (Traenckner et al., *EMBO J.*, 14:2876, 1995)、それからユビキチン化及びプロテオソーム介在性分解の標的となる (Chen, Z.J. et al., *Genes and Dev.* 9:1586-1597, 1995; Scherer, D.C. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:11259-11263, 1996; Alkalay, I. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:10599-10603, 1995)。放出された NF- κ B は次いで、核に転位し、そして遺伝子転写を活性化することができる (Beg et al., *Genes Dev.*, 6:1899-1913, 1992)。

10

【0004】

広範囲の外部刺激は NF- κ B を活性化することができると示された (Baeuerle, P.A., and Baichwal, V.R., *Adv. Immunol.*, 65:111-136, 1997)。主要な NF- κ B アクチベーターは NF- κ B ホスホリル化という結果となるが、多重経路がこの重要事象につながる事が明白である。レセプター介在性 NF- κ B 活性化は、レセプター及びアダプター/シグナリング分子 (例えば、TRADD、RIP、TRAF、MyD88) 及び関係キナーゼ (IRAK、NIK) の間の特定の相互作用に依存する (Song et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:9792-9796, 1997; Natoli et al., *JBC* 272:26079-26082, 1997)。環境ストレス、例えば、UV 光及び照射は、NF- κ B を、他の、より定義されていない機構を介して刺激するようである。

20

【0005】

最近の刊行物は、NF- κ B 活性化を一部解明した。この研究は特定の I κ B / NF- κ B 相互作用を調節する3つの重要な酵素を同定した：NF- κ B 誘導キナーゼ (NIK) (Boldin et al., *Cell* 85:803-815, 1996)、I κ B キナーゼ-1 (IKK-1) (Didonato et al., *Nature* 388:548, 1997; Regnier et al., *Cell* 90:373 1997) 及び I κ B キナーゼ-2 (IKK-2) (Woronicz et al., *Science* 278:866, 1997; Zandi et al., *Cell* 91:243, 1997) である。

【0006】

NIK は、腫瘍壊死因子及びインターロイキン-1によってトリガーされる NF- κ B シグナリングカスケードの共通メディエーターを表すようであり、そして I κ B ホスホリル化の有力なインデューサーである。しかし、NIK は I κ B を直接的にホスホリル化することはできない。

30

【0007】

IKK-1 及び IKK-2 は、NIK のすぐ下流にあると考えられ、そしてすべての3つの I κ B サブタイプを直接的にホスホリル化することができる。IKK-1 及び IKK-2 はアミノ酸レベルで52%同一であるが、類似の基質特異性を有するようである；しかし、酵素活性は異なるようである：IKK-2 は IKK-1 よりも数倍より有力である。突然変異誘発研究と組み合わせられた発現データは、IKK-1 及び IKK-2 が、それらの C-末端のロイジンジッパーモチーフを介してホモ-及びヘテロダイマーを形成することができ、ヘテロダイマー形態が好ましいことを示唆している (Mercurio et al., *Mol. Cell Biol.*, 19:1526, 1999; Zandi et al., *Science*; 281:1360, 1998; Lee et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:9319, 1998)。

40

【0008】

NIK、IKK-1 及び IKK-2 は、すべてセリン/スレオニンキナーゼである。最近のデータは、チロシンキナーゼがまた、NF- κ B の活性化を調節することにおいて役割を演じることを示した。多くのグループは、TNF- α 誘導性 NF- κ B 活性化が、タンパク質チロシンホスファターゼ (PTPase) 及びチロシンキナーゼによって調節されることができると示した (Amer et al., *JBC* 273:29417-29423, 1998; Hu et al., *JBC* 273:33561-33565, 1998; Kaekawa et al., *Biochem. J.* 337:179-184, 1999; Singh

50

et. al., JBC 271 31049-31054, 1996)。これらの酵素の作用の機構は、I B のホスホリル化状態を調節することにあるようである。例えば、P T P 1 B 及びまだ同定されていないチロシンキナーゼは、I B - 上のリジン残基 (K 4 2) のホスホリル化を直接的に制御するようであり、これは次いで、I K K によるホスホリル化のための標的としての隣接セリン残基の接近可能性への重要な影響を有する。

【 0 0 0 9 】

幾つかのグループは、I K K - 1 及び I K K - 2 が、I K A P (Cohen et. al., Nature 395:292-296, 1998; Rothwarf et. al., Nature 395:297-300, 1998)、M E K K - 1 という推定的 M A P キナーゼホスファターゼ (Lee et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 9319-9324, 1998)、並びに N I K 及び I B を含む付加的なタンパク質とともに、「sign 10 alsome」構造の一部を形成することを示した。I K K - 1 及び I K K - 2 の両方が N I K と関係するけれども、それらが異なって活性化され、そしてしたがって N F - B を活性化するシグナルのスペクトルについて重要な組み込み点を表し得ることを示唆するデータが、いま出現しつつある。M E K K - 1 (推定的 signalosome のコンポーネントの一つであって UV 光、L P S 誘導性シグナリング分子および小 G T P アーゼについての標的) は、I K K - 2 を活性化するが I K K - 1 を活性化しないことが見出されたことが重要である。同様に、I K K - 1 の N I K ホスホリル化は、I K K - 1 活性の劇的な増加という結果となるが、I K K - 2 へ小さい影響のみという結果である (レビューのために、Mercurio, F., 及び Manning, A.M., Current Opinion in Cell Biology, 11:226-232, 1999 参照)。

【 0 0 1 0 】

N F - B 活性の障害は、炎症性疾患の処置において広範囲に有用である可能性が有る。WO 98/02430 及び EP 853 083 は、種々の 4-ピリジル誘導体を開示し、そして EP 908 456 は種々の 3-ピラゾリル誘導体を開示している。

DE 19725450 は種々の 3-ピリジニル及び 5-ピリミジニル誘導体を開示している。

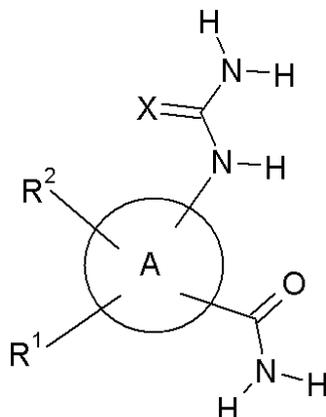
WO 99/46244、WO 98/54116 及び EP 202 538 は、生物学的活性を所有するといわれる一連の置換チエニル化合物を開示する。

【 0 0 1 1 】

発明の開示

本発明にしたがって、式 (I) の化合物：

【 化 6 】



(I)

【 0 0 1 2 】

[式中 :

A は、酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 又は 2 ヘテロ原子を含む 5 - 員ヘテロ芳香族環を表し；

R¹ は、フェニル基又は酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 ないし 3 ヘテロ原子を含む 5 - ないし 7 - 員ヘテロ芳香族環を表し；当該フェニル又はヘテロ芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- N R³ R⁴、- C O N R⁵ R⁶、- C O O R⁷、- N R⁸ C O R⁹、- S R¹⁰、- S (O)_m R¹⁰、- S O₂ N R⁵ R⁶、- N R⁸ S O₂ R¹ 40

10

20

30

40

50

R^0 、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $-(CH_2)_n R^{11}$ 、 $-O(CH_2)_n R^{11}$ 又は $-OR^{12}$ から独立的に選択される 1 又は 2 以上の置換基によって所望により置換され；

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-NR^{18}COR^{19}$ 、 $-S(O)_m R^{20}$ 、 $-SO_2 NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{18}SO_2 R^{20}$ 、 $C_1 - C_2$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_2 - C_3$ アルキニル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ又は $C_1 - C_2$ アルカノイルを表し；

【0013】

X は酸素又は硫黄を表し；

それぞれの R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{12} は水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキルを独立的に表し；

R^{11} は、 $NR^{21}R^{22}$ を表し、ここで R^{21} 及び R^{22} は、独立的に、水素又は $C_1 - C_4$ アルコキシによって所望により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；又は R^{21} 及び R^{22} はそれらが結合している窒素原子と一体となって 5 - 又は 6 - 員飽和環であって所望によりさらなる O、S 又は NR^{23} 基を含むものを形成し、ここで R^{23} は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；又は R^{11} は OR^{24} を表し、ここで R^{24} は $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

【0014】

それぞれの R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は独立的に水素原子又は $C_1 - C_2$ アルキルを表し；

m は整数 0、1 又は 2 を表し；

n は整数 2、3 又は 4 を表す；]

及びそれらの光学異性体、ラセミ化合物及び互変異性体及びそれらの薬学的に許容される塩又は溶媒和物を提供し；

【0015】

ただし：

A がチオフエン、フラン又はピロールを表すとき、 R^1 は、4 - ピリジニル又は 3 - ピラゾリルではなく；そして

A がオキサゾール、チアゾール又はイミダゾールであるとき、 R^1 は、3 - ピリジニル又は 5 - ピリミジルではない。

【0016】

ある種の式 (I) の化合物は、立体異性体形態で存在することができる。本発明はすべての式 (I) の化合物の幾何及び光学異性体及びラセミ化合物を含むそれらの混合物を含むことが理解される。互変異性体及びそれらの混合物はまた本発明の 1 側面を形成する。

好ましくは X は酸素を表す。

【0017】

式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩、鏡像異性体及びラセミ化合物はそれらが酵素 I K K 2 のインヒビターであるという利点を有する。

本発明はさらに、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体又はラセミ化合物の製造方法を提供する。

【0018】

本発明にしたがって、医薬としての使用のための、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体又はラセミ化合物を提供する。

本発明のさらなる側面は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体又はラセミ化合物の、I K K 2 活性の阻害が有益である疾患又は状態の処置又は予防のための、医薬の製造における使用を提供する。

【0019】

本発明のより特定の視点は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体又はラセミ化合物の、炎症性疾患の処置又は予防のための、医薬の製造における使用を

10

20

30

40

50

提供する。

【0020】

本発明にしたがって、I K K 2 活性の阻害が有益である疾患又は状態を処置し、又は危険を減少させる方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、又は鏡像異性体又はラセミ化合物を、当該疾患又は状態に罹患し、又は危険の有るヒトに投与することを含む方法をまた提供する。

【0021】

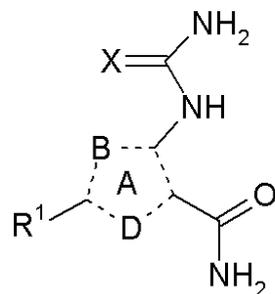
より特に、炎症性疾患に罹患し、又は危険の有るヒトで炎症性疾患を処置し、又は危険を減少させる方法であって、ここで該方法は、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体又はラセミ化合物を投与することを含む方法をまた提供する。

10

【0022】

式(I)においては、基Aは、酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される1又は2のヘテロ原子を含む5-員ヘテロ芳香族環である。好ましくは、Aは式(Ia)で以下に示すように置換され、ここでB及びDは、 CR^2 、S、O及び $NR^{2,5}$ から選択され、ここで $R^{2,5}$ は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである：

【化7】



20

【0023】

好ましくはA基はチオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、チアゾール及びオキサゾールを含む。環Aがチオフェンを表すのが特に好ましい。

【0024】

好適には、基 R^1 は、フェニル基、又は酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される1ないし3ヘテロ原子を含む5-ないし7-員ヘテロ芳香族環であり；当該フェニル又はヘテロ芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^{10}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $-(CH_2)_nR^{11}$ 、 $-O(CH_2)_nR^{11}$ 又は $-OR^{12}$ から選択される1又は2以上の置換基によって所望により置換される。好ましい置換基は、ハロゲン、シアノ、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、トリフルオロメチル、 $-O(CH_2)_nR^{11}$ 又は $-OR^{12}$ である。好ましい実施態様では、 R^1 は所望により置換されるフェニルを表す。さらなる好ましい実施態様では、 R^1 は所望により置換される5-又は6-員ヘテロ芳香族環であって酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される1又は2ヘテロ原子を含むものを表す。

30

40

【0025】

R^{11} は、 $NR^{21}R^{22}$ であり、そして R^{21} 及び R^{22} はそれらが結合している窒素原子と一体となって5-又は6-員飽和環を形成し、そのような環の好ましい例は、モルフォリン、ピロリジン及びピペラジン環を含む。 R^{11} が $NR^{21}R^{22}$ であり、そして R^{21} 及び R^{22} がアルキルであるとき、これらのアルキル基は好ましくはメチルである。

【0026】

式(I)の特に関連化合物は、 R^1 が所望により置換されるフェニルを表すものである。より好ましい R^1 は、フェニル、又はハロゲン、メトキシ、ヒドロキシ、 $OCH_2CH_2NMe_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_2NMe_2$ 、モルフィノリルエトキシ、ピロリジニルエ

50

トキシ及びピペリジリエトキシによって置換されるフェニルを表す。

【0027】

式(I)の基 R^2 がH、ハロゲン又は $C_1 - C_2$ アルキルを表すのが好ましい。 R^2 がH又はメチルを表すのがより好ましい。式(I)の基 R^2 がHを表すのがなおより好ましい。

【0028】

本発明の特に好ましい化合物はここに例示するもの：

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド；
3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

10

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - イソブチルフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

20

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

【0029】

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

30

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - モルフォリニル)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - ピロリジニル)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

40

【0030】

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - ピペリジニル)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - モルフォリニル)エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - ピロリジニル)エトキシ]

50

-]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
【 0 0 3 1 】
 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ; 10
 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 2 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
【 0 0 3 2 】
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - エチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ; 20
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ; 30
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
【 0 0 3 3 】
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ; 40
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [2 - (5 - メトキシピリジル)] - 4 - メチル - 3 - チオフェンカルボキサミド ; 50

【 0 0 3 4 】

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ピリミジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピラジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

【 0 0 3 5 】

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 - メトキシピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

【 0 0 3 6 】

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 , 4 - ジメトキシピリミジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メタンсульフォニルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノチエニル)) - 3 - チオ

10

20

30

40

50

フェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - クロロチエニル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド； 10

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチルピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - プロモピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド；

【 0 0 3 7 】

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド； 20

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル) ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - (チアゾール - 4 - イル - メトキシ) フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド； 30

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - メチルフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド；

【 0 0 3 8 】

5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド；

5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド；

2 - [(アミノチオカルボニル) アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド 40

；及びそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。

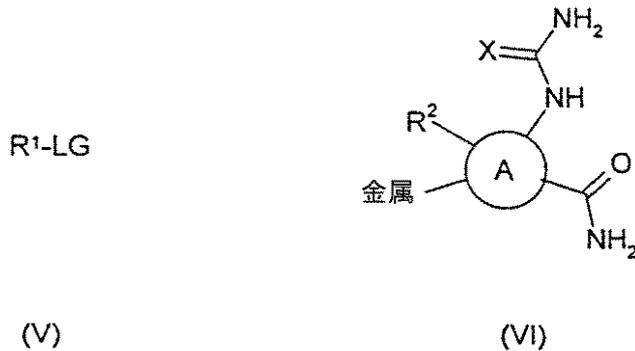
【 0 0 3 9 】

特記しない限り、用語「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1ないし6の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味するためにここでは言及する。そのような基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル及び*t*-ブチルを含む。用語「 $C_1 - C_2$ アルキル」は、同様に解釈されるべきである。

【 0 0 4 0 】

特記しない限り、用語「 $C_2 - C_3$ アルケニル」は、少なくとも1の炭素 - 炭素の二重結合を含んでいる2又は3炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキルを意味するためにこ 50

(c) 式(V)の化合物の式(VI)の化合物
【化10】



10

との反応[ここで、A、X、R¹及びR²は式(I)で定義した通りであり、そしてLGは脱離基を表す]；

【0047】

そして必要な場合、得られた式(I)の化合物、又はその他の塩を、その薬学的に許容される塩に変換すること；又は式(I)の得られた化合物を、他の式(I)の化合物に変換すること；そして望ましい場合、式(I)の得られた化合物をその光学異性体に変換すること

20

を含む。

【0048】

プロセス(a)において、好適なイソシアネート試薬は、トリメチルシリルイソシアネート、トリメチルシリルイソチオシアネート、クロロスルフォニルイソシアネート、トリクロロアセチルイソシアネート及びナトリウムイソシアネートを含む。トリメチルシリルイソシアネート又はトリメチルシリルイソチオシアネートとの反応は、溶媒、例えば、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド中で好適な高温、例えば反応混合物の還流温度で実施することができる。クロロスルフォニルイソシアネートとの反応を、溶媒、例えばトルエン中で、環境温度で実施することができる。ナトリウムイソシアネートとの反応を、好適な溶媒系、例えば酢酸水溶液中で、環境温度で実施することができる。トリクロロアセチルイソシアネート反応を、好適な溶媒系、例えばアセトニトリル中で、環境温度で実施し、そしてその後該混合物をアンモニアで処理し、一般式(I)の化合物を得ることができる。

30

【0049】

プロセス(b)及び(c)において、式(III)と(IV)又は式(V)と(VI)の化合物を、遷移金属、例えばパラジウム又はニッケルの錯体によって提供される触媒下でいっしょに反応させる。式(III)及び(VI)の化合物では、適当な条件下で、「金属」は、金属又は半金属、例えばマグネシウム、亜鉛、銅、すず、シリコン、ジルコニウム、アルミニウム又はホウ素であることができる。好適な脱離基は、ヨード、プロモ、クロロ、トリフレート又はホスホネートを含む。

40

【0050】

本発明の方法では、出発試薬または中間体化合物中のある種の官能基、例えばヒドロキシ又はアミノ基を、保護基によって保護することが必要であり得ることを、当業者は認識する。こうして、式(I)の化合物の製造は、適当なステージで、1又は2以上の保護基の付加又は除去を含み得る。

【0051】

官能基の保護及び脱保護は、'Protective Groups inorganic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups inorganic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)に十分に記載される。

50

【 0 0 5 2 】

本発明は、塩、特に酸付加塩の形態の式 (I) の化合物を含む。好適な塩は、有機及び無機酸の両方と形成されるものを含む。そのような酸付加塩は、通常は薬学的に許容され得るが、しかし、薬学的に許容されない酸の塩を所望の化合物の製造及び精製において利用し得る。こうして好ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタン sulfon 酸およびベンゼン sulfon 酸から形成される塩を含む。

【 0 0 5 3 】

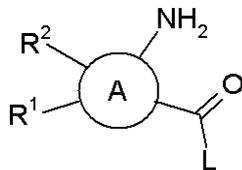
式 (I) の化合物の塩は、遊離塩基、又はその塩、鏡像異性体又はラセミ化合物の、適当な酸の 1 当量以上と反応させることによって形成し得る。該反応を、その塩が不溶性である溶媒又は媒体中で、又はその塩が可溶性である溶媒中で実施し得、それらは例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル又は溶媒の混合物であって、減圧又は凍結乾燥によって除去され得るものである。反応はまた、複分解プロセスであり得、又はイオン交換樹脂上で実施され得る。

10

【 0 0 5 4 】

式 (II) の化合物を、文献 [J. Het. Chem. 36, 333 (1999)] に記載される標準的化学によって又は式 (V I I) :

【 化 1 1 】



20

(VII)

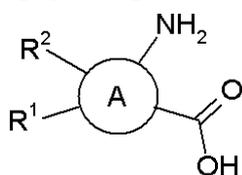
の化合物の、アンモニアとの反応によって製造することができ、ここで、A、R¹ 及び R² は、式 (I) で定義した通りであり、そして L は脱離基を表す。好適な基 L はハロゲン、特にクロロを含む。

【 0 0 5 5 】

式 (V I I) の化合物であって、ここで L はハロである化合物を、式 (V I I I) の対応する化合物

30

【 化 1 2 】



(VIII)

40

[ここで、A、R¹ 及び R² は式 (I) で定義した通りである] から、ハロゲン化剤、たとえば塩化チオニルで処理することによって、製造することができる。

【 0 0 5 6 】

式 (I I I)、(I V)、(V)、(V I) 及び (V I I I) の化合物は、商業的に入手可能であり、又はここに例示の標準的化学を使用して製造することができる。

ある種の新規中間体化合物は本発明のさらなる側面を形成する。

【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物は、医薬、特に I K K 2 酵素インヒビターとしての活性を有し、そして I K K 2 の障害が有益であるヒト及び非ヒト動物の状態 / 疾患の処置 (治療的又は予防

50

的)において使用され得る。そのような状態/疾患の例は、炎症性疾患又は炎症要素を有する疾患を含む。特定の疾患は、炎症性関節炎であってリウマチ様関節炎、変形性関節炎、脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節炎、狼瘡及び骨吸収性疾患を含むもの；多発性硬化症、炎症性腸疾患であってクローン病を含むもの；喘息、慢性閉塞性肺疾患、気腫、鼻炎、重症筋無力症、グレーブズ病、同種移植の拒絶反応、乾癬、皮膚炎、アレルギー性障害、免疫複合疾患、カヘキシー、ARDS、毒素性ショック、心血管障害、心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、再灌流傷害、AIDS及び癌を含む。

【0058】

こうして、本発明は、治療における使用のための前に定義したような、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を提供する。

10

【0059】

さらなる側面では、本発明は、治療における使用のための医薬の製造における前に定義したような、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用を提供する。

【0060】

なおさらなる側面では、本発明は、IKK2酵素活性の調節が有益である疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、前に定義したような式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用を提供する。

【0061】

本明細書の文脈では、用語「治療」はまた「予防」を含み、ただしそうでないとの特定の指摘が有るときはこの限りでない。用語「治療的」及び「治療的に」はこれにしたがって解釈されるものとする。

20

【0062】

予防は、所望の疾患又は状態の既往がある、又はその他そのような危険が増大していると考えられる、ヒトの処置を特に表すことが期待される。特定の疾患又は状態を発症する危険の有るヒトは、該疾患又は状態の家族歴を有するもの、又は該疾患又は状態を発生しやすいと、遺伝的試験又はスクリーニングによって同定されたものを一般に含む。

【0063】

本発明は、IKK2介在性疾患を処置する方法であって、患者に治療有効量の、前に定義したような、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を投与することを含む、方法をなおさらに提供する。

30

【0064】

本発明はまた、炎症性疾患、特に喘息、リウマチ様関節炎又は多発性硬化症を、当該疾患に罹患し、又はその危険のある患者で処置する方法であって、該患者に、前に定義したような、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を投与することを含む、方法を提供する。

【0065】

前記の治療的使用のために、投与される用量は、もちろん、使用される化合物、投与の様式、望まれる処置及び適応される障害で変化する。

【0066】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩及び溶媒和物を、それ自体で使用し得るが、一般に式(I)の化合物/塩/溶媒和物(活性成分)を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせてなる医薬組成物の形態で投与する。投与の様式に依存して、医薬組成物は好ましくは、0.05ないし99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05ないし80%w、なおより好ましくは0.10ないし70%w、そしてさらにより好ましくは0.10ないし50%w、の活性成分を含み、すべての重量パーセンテージは総組成物に基づく。

40

【0067】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせた、前に定義したような、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を含

50

む医薬組成物を提供する。

【0068】

本発明はさらに、前に定義したような、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0069】

該医薬組成物は、溶液剤、懸濁剤、ヘプタフルオロアルカンエアロゾル剤及び乾燥粉末製剤の形態で、局所的に(例えば、肺及び/又は気道又は皮膚に);全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ、粉末又は顆粒剤の形態で経口投与によって、又は溶液剤又は懸濁剤の形態で非経腸投与によって、又は皮下投与によって、又は坐薬の形態で直腸投与によって、又は経皮的に投与され得る。好適な医薬製剤の選択及び製造の慣行的な手法は、例えば、"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載される。

10

本発明は、以下の実施例によって例示するが限定しない:

【0070】

実施例 1

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド

3 - アミノ - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド (0.5 g)、トリメチルシリルイソシアネート (3 mL)、ジクロロメタン (15 mL) 及びジメチルホルムアミド (3 mL) を、3日間、加熱還流した。反応混合物を冷却し、得られた固体を濾別し、メタノールでそれからエーテルで洗浄し、表題の尿素を得た (0.39 g)。

20

m.p. >300 .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.06 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.50-7.37 (5H, m), 6.63 (2H, s).

【0071】

実施例 2

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) メチル 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレート

30

オキシ塩化リン (6.7 mL) をジメチルホルムアミド (11 mL) に、内部温度 25 以下を保持するために氷冷却しながら添加した。20分後、(3 - クロロフェニル)エタノン (5 g) を、内部温度 30 以下を保持しつつ、少しずつ添加した。反応混合物を 50 に加熱し、それからヒドロキシルアミン塩酸塩 (10 g) で注意深く処理した。反応混合物を、20分間室温で攪拌し、そして水 (50 mL) を添加した。さらに30分後、反応混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして蒸発させ、オイルを得た。このオイルをメタノール (50 mL) に溶解し、そしてメチルメルカプトアセテート (2.7 mL) 及びナトリウムメトキシド (メタノール中の 25% 溶液の 7.3 mL) で処理した。1時間の還流後、冷却された反応混合物は3分の1の体積に減少し、そして水を添加した。反応混合物を、3回酢酸エチルで抽出した。あわせた抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、そして残渣をジクロロメタン/イソヘキサン混合物で溶出させるシリカのクロマトグラフにかけ、副題のエステルを得た (2.0 g)。

40

m.p. 105-6 .

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.68 (1H, s); 7.60 (1H, m); 7.48 (2H, m); 7.02 (1H, s); 6.60 (2H, s); 3.74 (3H, s).

【0072】

b) 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸

メチル 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレート

50

(1 . 0 g)、2 M 水酸化ナトリウム (2 m L) 及びメタノール (1 0 m L) を 2 日間 7 0 ° で加熱した。メタノールを蒸発させ、そして残渣を 2 M 塩酸で酸性化した。酢酸エチルへの抽出、次いで乾燥 (M g S O ₄) 及び溶媒の蒸発により、副題の酸を得た (0 . 8 g)。

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, d); 7.60 (1H, m); 7.43 (2H, m); 7.02 (1H, s).

【 0 0 7 3 】

c) 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸 (0 . 8 g) 及び塩化チオニル (2 0 m L) を、1 時間加熱還流した。冷却後、過剰の塩化チオニルを蒸発させ、そして最終的なトレースをトルエンと共沸させることによって除去した。残渣をアセトニトリル (5 0 m L) に溶解し、そしてアンモニア (d 0 . 8 8 , 1 0 m L) を添加した。1 時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチル/ジクロロメタン混合物で溶出させるシリカのクロマトグラフにかけた。エーテルで磨砕して副題のアミドを得た (0 . 4 8 g)。

m.p. 164-5

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, d); 7.55 (1H, dd); 7.45 (2H, m); 7.02 (1H, s); 6.98 (2H, s); 6.50 (2H, s).

【 0 0 7 4 】

d) 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 1 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド及びトリメチルシリルイソシアネートから、製造した。m.p. >300 °C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.03 (1H, s); 8.30 (1H, s); 7.62 (1H, d); 7.60-7.40 (4H, m); 7.30-7.00 (1H, m); 6.70 (2H, s).

【 0 0 7 5 】

実施例 3

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

ナトリウムイソシアネート (1 . 0 8 g) を、攪拌されている 3 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (3 . 2 g) の酢酸 (1 5 0 m L) 及び水 (9 0 m L) 中の懸濁液に少しづつ添加した。2 0 時間後、固体を濾別しそして水、メタノール及びエーテルで洗浄した。メタノール/ジメチルスルフォキシドからの再結晶によって、表題の尿素 (0 . 5 g) を 1 : 1 ジメチルスルフォキシド溶媒和物として得た。

m.p. >320 °C.

MS (APCI) 278 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.07 (1H, s); 8.22 (1H, s); 7.67 (2H, t); 7.40 (2H, s); 7.29 (2H, t); 6.65 (2H, s).

【 0 0 7 6 】

実施例 3 a

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 3 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミドから製造した。

MS (ES) 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.03 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.6 (2H, d), 7.5 (2H, d), 7.4 (2H, s), 6.8 (2H, s).

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

実施例 3 b3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - イソブチルフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 3 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (4 - イソブチルフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミドから製造した。

MS (ES) 318 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.03 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.4 (2H, s), 7.2 (2H, m), 6.6 (2H, s), 2.4 (1H, m), 1.8 (2H, m), 0.8 (6H, m).

【 0 0 7 8 】

実施例 3 c3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 3 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミドから製造した。

MS (ES) 266 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.03 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.4 (3H, m), 7.1 (1H, t), 6.6 (2H, s).

【 0 0 7 9 】

実施例 43 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 1 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド及びトリメチルシリルイソシアネートから製造した。

m.p. >300 °C.

MS (APCI) 292 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.06 (1H, s); 8.12 (1H, s); 7.55 (2H, d); 7.37 (2H, s); 7.03 (2H, d); 6.61 (2H, s); 3.80 (3H, s).

【 0 0 8 0 】

実施例 53 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 1 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド及びトリメチルシリルイソシアネートから製造した。

¹H NMR (DMSO-D6) 10.0 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.4 (3H, m), 6.6 (2H, s).

【 0 0 8 1 】

実施例 63 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (0 . 5 g)、トリメチルシリルイソシアネート (2 mL)、ジメチルホルムアミド (2 mL) 及びジクロロメタンを 3 日間加熱還流した。冷却後、固体を濾別し、ジクロロメタン (100 mL) 中に懸濁し、そして三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中の 1 M 溶液の 5 mL) で処理した。3 日後、メタノール (50 mL) を添加した。1 時間後、溶媒を蒸発させ、残さを 2 M 塩酸で磨砕した。表題の尿素を濾別した (0 . 35 g)。

m.p. >300 °C.

MS (APCI) 278 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s); 9.71 (1H, s); 8.19 (1H, s); 7.41 (2H, m); 7.26 (1H, t); 7.03 (2H, m); 6.79 (1H, dd); 6.62 (2H, s).

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

実施例 7

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) 3 - アミノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸

実施例 2 (b) の方法によって、メチル 3 - アミノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレートから製造した。

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.60 (2H, m); 7.40 (2H, m); 6.92 (1H, s).

【 0 0 8 3 】

b) 3 - アミノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 (c) の方法によって、3 - アミノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸から製造した。

m.p. 87-89 °C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.60 (2H, m); 7.40 (2H, m); 7.00 (2H, s); 6.90 (1H, s); 6.42 (2H, s).

【 0 0 8 4 】

c) 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 1 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド及びトリメチルシリルイソシアネートから製造した。

m.p. >300 °C.

MS (APCI) 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.34 (2H, s); 6.80 (2H, m); 6.70 (2H, m); 6.52 (4H, m).

【 0 0 8 5 】

実施例 8

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) メチル 3 - アミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレート

実施例 2 (a) の方法によって、(2 - メトキシフェニル) エタノンから製造した。

m.p. 119-20 .

MS (APCI) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, dd); 7.40 (1H, t); 7.18 (1H, d); 7.05 (1H, s); 7.02 (1H, t); 6.45 (2H, s); 3.95 (3H, s); 3.75 (3H, s).

【 0 0 8 6 】

b) 3 - アミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸

実施例 2 (b) の方法によって、メチル 3 - アミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレートから製造し、そしてステップ (c) のために直接的に使用した。

【 0 0 8 7 】

c) 3 - アミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 (c) の方法によって、3 - アミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸から製造し、そしてステップ (d) のために直接的に使用した。

【 0 0 8 8 】

d) 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 1 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド及びトリメチルシリルイソシアネートから製造した。m.p. >300 °C.

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D6) 10.01 (1H, s); 8.33 (1H, s); 7.62 (1H, dd); 7.40-7.00 (5H, m); 6.57 (2H, s); 3.90 (3H, s).

【0089】

実施例 9

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {2 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (0.1 g)、三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中の 1 M 溶液の 2 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) を室温で 16 時間攪拌した。メタノール (5 mL) を添加し、1 時間後に溶媒を蒸発させた。2 M 塩酸 (10 mL) を添加し、そして 1 時間攪拌後に、フェノールを濾別し、そしてステップ (b) に直接的に使用した。

【0090】

b) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {2 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド

ジメチルホルムアミド (2 mL) 中のフェノール (0.05 g)、炭酸カリウム (0.05 g) 及び (2 - クロロエチル) ジメチルアミンヒドロクロリド (0.03 g) を、24 時間 80 で攪拌した。冷却された反応物を、酢酸エチル及び塩水に注いだ。水性層を分離し、そして酢酸エチルで 2 回洗浄した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして溶媒を蒸発させた。ジクロロメタン/メタノール混合物で溶出のシリカのクロマトグラフィーによって、表題の化合物 (6 mg) を得た。

m.p. 180 °C.

MS (APCI) 349 (M+H)⁺.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D6) 10.00 (1H, s); 8.40 (1H, s); 7.62 (1H, dd); 7.38 (3H, m); 7.20 (1H, d); 7.05 (1H, t); 6.60 (2H, s); 4.20 (2H, t); 2.80 (2H, t); 2.50 (6H, s).

【0091】

実施例 10

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミドから製造し、そしてステップ (b) に直接的に使用した。

【0092】

b) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミドから製造した。

m.p. >300 °C.

MS (APCI) 349 (M+H)⁺.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D6) 10.06 (1H, s); 8.12 (1H, s); 7.53 (2H, d); 7.40 (2H, s); 7.00 (2H, d); 6.60 (2H, s); 4.10 (2H, t); 2.60 (2H, t); 2.20 (6H, s).

【0093】

実施例 11

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) メチル 3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレート

実施例 2 (a) の方法によって、(3 - メトキシフェニル) エタノンから製造した。

m.p. 81-2 °C.

MS (APCI) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.40 (1H, t); 7.20 (1H, d); 7.15 (1H, m); 7.00 (2H, m); 6.60 (2H, s); 3.80 (3H, s); 3.70 (3H, s).

【 0 0 9 4 】

b) 3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸

実施例 2 (b) の方法によって、メチル 3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレートから製造し、そしてステップ (c) に直接的に使用した。

c) 3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 (c) の方法によって、3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸から製造した。

m.p. 101-3 °C.

MS (APCI) 249 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.35 (1H, t); 7.20 (1H, d); 7.10 (1H, m); 7.00-6.90 (4H, m); 6.42 (2H, s); 3.80 (3H, s).

【 0 0 9 5 】

d) 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 1 の方法によって、3 - アミノ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド及びトリメチルシリルイソシアネートから製造した。m.p. 105-6 °C.

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s); 8.23 (1H, s), 7.43 (2H, s); 7.39 (1H, t); 7.19 (1H, d); 7.10 (1H, s); 6.98 (1H, d); 6.62 (2H, s); 3.82 (3H, s).

【 0 0 9 6 】

実施例 1 2

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

クロロスルフォニルイソシアネート (0 . 0 8 1 m L) を、攪拌されている 0 の 2 - アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド (0 . 2 g) のトルエン (1 0 m L) 中の懸濁液に添加した。16時間の室温での攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をアセトニトリル (2 0 m L) 中に溶解した。10% 重炭酸ナトリウム溶液 (2 m L) を添加し、そして混合物を1時間、攪拌した。2 M 塩酸で酸性化後、溶液を酢酸エチルで3回抽出した。あわせた抽出物を乾燥し (M g S O ₄)、そして溶媒を蒸発させた。メタノール/ジクロロメタン混合物での溶出によるシリカのクロマトグラフィーにより、表題の尿素 (0 . 0 2 7 g) を得た。

m.p. 395 °C.

MS (APCI) 262 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.01 (1H, s); 7.73 (1H, s); 7.69 (1H, s); 7.58 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.40 (2H, t); 7.35-7.20 (2H, m); 7.00 (2H, s).

【 0 0 9 7 】

出発の 2 - アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミドを以下のように製造した：

フェニルアセトアルデヒド (7 . 2 g)、硫黄 (1 . 9 2 g)、シアノアセトアミド (5 . 1 g) 及びトリエチルアミン (4 . 5 3 m L) のジメチルホルムアミド (4 5 m L) 中の溶液を、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を水 (3 0 0 m L) に添加し、そして固体沈殿を濾別し、そして水で洗浄した。乾燥した固体をエーテルで磨砕し、そして収集した (5 . 5 g)。

MS (ES) 219 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.55 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.35 (5H, m), 7.1 (1H, m).

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

実施例 13

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 10 (a) の生成物及び N - (2 - クロロエチル) モルフォリンを使用して製造した。

MS (EI) 390 (M)⁺.

【 0 0 9 9 】

実施例 14

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 10 (a) の生成物及び N - (2 - クロロエチル) ピロリジンを使用して製造した。

MS (EI) 374 (M)⁺.

【 0 1 0 0 】

実施例 15

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 10 (a) の生成物及び N - (2 - クロロエチル) ピペリジンを使用して製造した。

MS (EI) 388 (M)⁺.

【 0 1 0 1 】

実施例 16

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 10 (a) の生成物及び N - (3 - クロロプロピル) ジメチルアミンを使用して製造した。

MS (EI) 362 (M)⁺.

【 0 1 0 2 】

実施例 17

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 6 の生成物及び N - (2 - クロロエチル) ジメチルアミンを使用して製造した。

MS (EI) 348 (M)⁺.

【 0 1 0 3 】

実施例 18

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 6 の生成物を及び N - (2 - クロロエチル) モルフォリンを使用して製造した。

MS (EI) 390 (M)⁺.

【 0 1 0 4 】

実施例 19

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 6 の生成物及び N - (2 - クロロエチル) ピロリジンを使用して製造した。

MS (EI) 374 (M)⁺.

【 0 1 0 5 】

実施例 20

10

20

30

40

50

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 6 の生成物及び N - (2 - クロロエチル) ピペリジンを使用して、製造した。

MS (EI) 388 (M)⁺.

【 0 1 0 6 】

実施例 2 1

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、実施例 6 の生成物及び N - (3 - クロロプロピル) ジメチルアミンを使用して製造した。

MS (EI) 362 (M)⁺.

【 0 1 0 7 】

実施例 2 2

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、ただし N - (2 - クロロエチル) モルフォリンを使用して製造した。

MS (APCI) 391 (M+H)⁺.

【 0 1 0 8 】

実施例 2 3

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、ただし N - (2 - クロロエチル) ピロリジンを使用して製造した。

MS (APCI) 375 (M+H)⁺.

【 0 1 0 9 】

実施例 2 4

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、ただし N - (2 - クロロエチル) ピペリジンを使用して製造した。

MS (APCI) 389 (M+H)⁺.

【 0 1 1 0 】

実施例 2 5

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } - 2 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (b) の方法によって、ただし N - (3 - クロロプロピル) ジメチルアミンを使用して製造した。

MS (APCI) 363 (M+H)⁺.

【 0 1 1 1 】

実施例 2 6

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

a) 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

エタノール (5 m L) 中の (4 - クロロフェニル) アセトン (1 . 7 g)、シアノアセトアミド (0 . 8 4 g)、硫黄 (0 . 3 6 g) 及びモルフォリン (1 m L) を、攪拌し、そして 5 5 で 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして少量の不溶物から濾過し、次いで水 (1 5 0 m L) に添加した。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄しそれから乾燥した

10

20

30

40

50

。次いで生成物をエーテルで磨砕し、そして収集した(1.0 g)。

MS (EI) 266 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.4 (2H, d), 7.3 (2H, d), 6.9 (2H, s), 6.8 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【0112】

b) 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド(0.44 g)を、アセトニトリル(25 mL)中に懸濁し、そしてトリクロロアセチルイソシアネート(0.2 mL)を10分にわたり攪拌しながら滴下した。さらに3時間室温で攪拌を継続し、それからメタノール(10 mL)中のアンモニアの2 M 溶液を添加し、そしてさらに2時間攪拌を継続した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を水で処理した。得られた固体を濾別し、そしてより多い水で洗浄した。粗生成物をジクロロメタン/メタノール混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけた。エーテルで磨砕し表題の尿素を得た(0.1 g)。

MS (ES) 310 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s), 7.4 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.25 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

【0113】

実施例 27

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26の方法によって、(4 - メチルフェニル)アセトンから製造した。MS (ES) 290 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04 (1H, m), 7.2 (6H, m), 6.7 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.25 (3H, s).

【0114】

実施例 28

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - エチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26の方法によって、1 - フェニル - 2 - ブタノンから製造した。

MS (ES) 290 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 9.6 (1H, m), 7.2 (7H, m), 6.6 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.0 (3H, t).

【0115】

実施例 29

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26の方法によって、(4 - メトキシフェニル)アセトンから製造した。

MS (ES) 306 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.25 (3H, m), 7.0 (2H, m), 6.75 (2H, m), 3.8 (3H, s), 2.2 (3H, s).

【0116】

実施例 30

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26の方法によって、(4 - フルオロフェニル)アセトンから製造した。

MS (ES) 294 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s), 8.3 (1H, m), 7.8 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, m), 2.2 (3H, s).

【0117】

10

20

30

40

50

実施例 3 12 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(3 - フルオロフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 294 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.0 (1H, s), 7.4 (3H, m), 7.2 (3H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

【 0 1 1 8 】

実施例 3 22 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

10

実施例 2 6 の方法によって、(3 - メトキシフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 306 (M+H)⁺.

【 0 1 1 9 】

実施例 3 32 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 340/342 (M+H)⁺.

20

¹H NMR (DMSO-D6) 7.25 (5H, m), 6.8 (2H, s), 3.9 (3H, s), 2.2 (3H, s).

【 0 1 2 0 】

実施例 3 42 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(2 - クロロフェニル) アセトンから製造した。MS (ES) 310/312 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.22 (1H, s), 7.6 (1H, m), 7.4 (3H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.05 (3H, s).

【 0 1 2 1 】

30

実施例 3 52 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(3 - トリフルオロメチルフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 344 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.65 (3H, m), 7.6 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

【 0 1 2 2 】

実施例 3 6

40

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(3 - メチル - 4 - メトキシフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 320 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.1 (3H, m), 6.95 (1H, d), 6.7 (2H, s), 3.8 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.15 (3H, s).

【 0 1 2 3 】

実施例 3 72 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル

50

) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 の方法によって、(3 , 5 - ジメトキシフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, m), 6.4 (3H, s), 3.8 (6H, s), 2.25 (3H, s).

【 0 1 2 4 】

実施例 382 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 の方法によって、(2 , 3 - ジメトキシフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.16 (1H, m), 7.2(1H, m), 7.05 (3H, m), 6.8 (1H, m), 6.7 (2H, m), 3.8 (3H, s), 3.5 (3H, s), 2.1(3H, s).

【 0 1 2 5 】

実施例 392 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 の方法によって、(4 - イソプロピルフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 316 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.25 (4H, s), 7.25 (2H, m), 6.7 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.2 (6H, d).

【 0 1 2 6 】

実施例 402 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 の方法によって、(3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 364 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, m), 6.6 (2H, s), 3.8 (6H, s), 3.7 (3H, s), 2.3 (3H, s).

【 0 1 2 7 】

実施例 412 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 の方法によって、(4 - ピリジル) アセトンから製造した。

MS (ES) 275 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 8.55 (2H, m), 7.2 (4H, m), 7.1 (2H, m), 2.35 (3H, s).

【 0 1 2 8 】

実施例 422 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 の方法によって、(2 - ピリジル) アセトンから製造した。

MS (ES) 275 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 9.9 (1H, s), 8.5 (1H, m), 7.8 (1H, m), 7.5 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.7 (2H, m).

【 0 1 2 9 】

a) (2 - ピリジル) アセトン

2 - ピコリン (2 g) を、テトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解し、そして溶液を - 75 に冷却した。プチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液の 14 . 73 ml) を、滴下し、そして混合物を 2 時間攪拌した。ジメチルアセトアミド (1 . 87 ml) をついて滴下し、そして反応物を室温まで暖めるに任せ、そしてさらに 2 時間攪拌を継続した。水 (8 . 6 ml) 及び 36% 塩酸 (1 . 3 ml) を添加し、さらに 30 分間攪拌後

10

20

30

40

50

、酢酸エチルを添加した。分離した溶媒相を、塩水で洗浄し、それから乾燥した (MgSO_4)。蒸発させるとオイルが得られ、そしてさらなる精製なくして使用した。

MS (ES) 134 (M-H)⁻.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.6 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.2 (2H, m), 3.9 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【0130】

実施例 4 3

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [2 - (5 - メトキシピリジル) - 4 - メチル - 3 - チオフェンカルボキサミド]

実施例 2 6 の方法によって、[2 - (5 - メトキシピリジル)]アセトンから製造した。

MS (ES) 307 (M-H)⁻.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6) 9.93 (1H, s), 8.26 (1H, d), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.33 (2H, bs), 6.72 (2H, bs), 3.83 (3H, s), 2.40 (3H, s).

【0131】

a) [2 - (5 - メトキシピリジル)]アセトン

実施例 4 2 (a) と類似の態様で、3 - メトキシ - 6 - メチルピリジンから製造した。

MS (ES) 166 (M+H)⁺.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.25 (1H, d), 7.22 - 7.10 (2H, m), 3.85 (5H, s), 2.22 (3H, s).

【0132】

b) 3 - メトキシ - 6 - メチルピリジン

3 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジン (2.5 g)、ナトリウムメトキシド (1.36 g) 及びフェニルトリメチルアンモニウムクロリド (4.33 g) の乾燥ジメチルホルムアミド (25 ml) 中の溶液を、アルゴン下で 2.5 時間加熱還流した。混合物を冷却するに任せ、次いで終夜室温で撹拌した。不溶物を濾過によって除去し、そしてエタノールで洗浄した。濾液を 6 M 塩酸で酸性化し、そして溶媒を減圧で除去した。残渣を次いで水で希釈し、2 M 水酸化ナトリウムで塩基性化し、そしてエーテルで抽出した。合わせた抽出物を、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物をヘキサン (1.55 g, 55%) 中の 3% 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

MS (ES) 124 (M+H)⁺.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.19 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 3.83 (3H, s), 2.48 (3H, s).

【0133】

実施例 4 4

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ピリミジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド]

実施例 2 6 の方法によって、(4 - ピリミジル)アセトンから製造した。

MS (ES) 278 (M-H)⁻.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6) 9.95 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.64 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.50 (2H, bs), 6.84 (2H, bs), 2.54 (3H, s).

【0134】

a) (4 - ピリミジル)アセトン

4 - メチルピリミジン (2 g) を、アルゴン下、乾燥テトラヒドロフラン (65 ml) 中で撹拌しそして溶液を -78 に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド (13.8 ml, 2 M 溶液) を 20 分にわたり滴下し、そして -78 で 1.5 時間撹拌を継続した後、N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (2.49 ml) を滴下した。反応混合物を、-78 でさらに 40 分間撹拌した後、1.25 時間にわたり室温に温まるに任せ、次いで飽和水性炭酸ナトリウム及び酢酸エチルの間で分配させた。層を分離し、そして水性層をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の 40 - 50% 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、オイルを得て、静置し

10

20

30

40

50

て結晶化させた (0 . 7 0 g , 2 4 %) 。

MS (ES) 135 (M-H)⁻ .

¹H NMR (CDCl₃) 14.40 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.35 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 5.29 (1H, s), 2.06 (3H, s).

【 0 1 3 5 】

実施例 4 5

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピラジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(2 - ピラジニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 278 (M+H)⁺ .

¹H NMR (DMSO-D6) 9.95 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.57 (1H, t), 8.42 (1H, d), 7.45 (2H, bs), 6.91 (2H, bs).

【 0 1 3 6 】

a) (2 - ピラジニル) アセトン

実施例 4 4 (a) の方法によって、2 - メチルピラジンから製造した。

MS (ES) 135 (M-H)⁻ .

¹H NMR (CDCl₃) 8.56 - 8.51 (2H, m), 8.48 (1H, d), 3.95 (2H, s), 2.28 (3H, s).

【 0 1 3 7 】

実施例 4 6

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(3 , 4 - ジクロロフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 342 (M-H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.0 (1H, s), 8.3 (2H, m), 7.6 (1H, m), 7.35 (3H, m), 6.8 (2H, m), 2.2 (3H, s).

【 0 1 3 8 】

実施例 4 7

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(4 - シアノフェニル) アセトンから製造した。

MS (ES) 299 (M-H)⁻ .

【 0 1 3 9 】

実施例 4 8

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (a) のように三臭化ホウ素を使用して、2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミドを脱メチル化することによって、製造した。

MS (ES) 290 (M-H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.02 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.2 (3H, m), 7.15 (2H, m), 6.8 (2H, m), 2.2 (3H, s).

【 0 1 4 0 】

実施例 4 9

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) アセトンを使用して製造した。

MS (ES) 401 (M-H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04(1H,s), 7.25 (3H, m), 7.1 (2H, m), 6.7 (2H, m), 4.05 (2H, m), 2.6 (2H, m), 2.4 (4H, m), 2.2 (3H, s) 1.5 (4H, m), 1.4 (2H, m).

10

20

30

40

50

【 0 1 4 1 】

(4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) アセトン を以下のように製造した： -

(4 - ヒドロキシフェニル) アセトン (1 . 5 g)、N - クロロエチルピペリジンヒドロクロリド (2 . 2 g) 及び炭酸カリウム (3 . 0 g) を、ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 中で攪拌し、そして 8 0 ° で 8 時間加熱した。反応混合物を、冷却しそして酢酸エチル及び水の間で分配した。分離した溶媒相を飽和塩水で 2 回 洗浄し、それから乾燥 (M g S O ₄) した。得られたオイルをさらなる精製なくして使用した。

MS (ES) 262 (M+H)⁺.

【 0 1 4 2 】

実施例 5 0

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、(4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) アセトンを使用して製造した。

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.35 (3H, m), 7.15 (1H, m), 7.0 (2H, m), 6.8 (2H, m), 4.05 (2H, m), 2.8 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.4 (3H, s) 1.0 (6H, t).

【 0 1 4 3 】

(4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) アセトン を、実施例 4 9 (a) と類似の方法で製造した。

MS (ES) 249 (M+H)⁺.

【 0 1 4 4 】

実施例 5 1

2 - [アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オンを使用して製造した。

1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オンを以下のように製造した： -

a) 1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オール

5 に冷却された、フラン (7 . 9 3 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 中の溶液へ、n - ブチルリチウム (8 0 . 2 m l , ヘキサン中の 1 . 6 M) を滴下した。混合物を 2 時間攪拌した。プロピレンオキシド (1 2 . 2 m l) の溶液を滴下し、そして得られた混合物を 0 ° で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてジエチルエーテルで抽出した。有機物を乾燥し (M g S O ₄) 及び濃縮した。粗オイルを蒸留しそして 1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オール (3 . 8 5 g , b . p . 6 8 - 7 0 ° , 6 . 0 m m において) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 7.35 (1H, d), 6.3 (1H, m), 6.1 (1H, d), 4.1 (1H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.8 (1H, s), 1.2 (3H, d).

【 0 1 4 5 】

b) 1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オン

1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オール (3 . 2 5 g) のジクロロメタン (2 0 0 m l) 中の溶液に、ピリジニウムクロロクロメート (1 3 . 0 g) を一遍に添加した。得られる混合物を室温で 5 時間攪拌し、それからシリカのスモールベッド (small bed of silica) を経由して濾過した。有機物を蒸発させ、粗生成物を得て、これをさらなる精製なくして使用した (3.53 g)。

¹H NMR (CDCl₃) 7.4 (1H, d), 6.35 (1H, m), 6.2 (1H, d), 3.7 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【 0 1 4 6 】

実施例 5 2

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

10

20

30

40

50

a) 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンニトリル
 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - フェニルプロパン - 2 - オン (1 g)、マロニトリル
 (0.39 g)、硫黄 (0.25 g)、トリエチルアミン (0.22 g) のエタノール (5 ml) 中の溶液を攪拌し、そして12時間85 で加熱した。反応混合物を、水 (200 ml) に添加し、そして酢酸エチル (100 ml) に2回抽出した。混合物を分離し、そして有機層を乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけた。溶媒を除去し、そして生成物を収集した (0.5 g)。

MS (ES) 267 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.65 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m).

【0147】

b) 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンニトリル (0.12 g) 及び濃硫酸 (1.5 ml) の混合物を攪拌し、そして50 で8時間加熱した。反応混合物を、pH 7 が得られるまで、飽和水性重炭酸ナトリウムに添加した。生成物を酢酸エチル (100 ml) に抽出し、そして有機相を無水硫酸ナトリウム (3 g) で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけた。溶媒を除去し、生成物を収集した (0.07 g)。

MS (ES) 285 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.35-7.45 (5H, m), 7.2 (2H, s), 6.2 (2H, s).

【0148】

c) 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド (0.35 g) を、テトラヒドロフラン (10 ml) 中に懸濁し、そしてトリクロロアセチルイソシアネート (0.19 g) を5分にわたり攪拌しながら滴下した。攪拌を1時間室温で継続し、それからメタノール (10 ml) 中のアンモニアの2M 溶液を添加し、攪拌をさらに12時間継続した。沈殿が形成し、ろ別し、そして酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、表題の尿素を得た (0.12 g)。

MS (ES) 328 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 9.2 (1H, s), 7.6 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m), 6.6 (2H, s).

【0149】

実施例 53

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 26 (b) の方法によって、2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミドを使用して製造した。NMR (DMSO-D6) 9.9 (1H, bs), 7.45 (2H, bs), 7.19 (1H, s), 6.85 (2H, bs), 2.49 (3H, s DMSOによって不明確となる), 2.35 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 297.3.

【0150】

出発材料の製造は以下のように達成した:

a) 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミドを、実施例 52 (b) の方法によって、2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) チオフェンから製造した。

NMR (DMSO-D6) 7.12 (2H, s), 7.08 (1H, s), 6.97 (2H, bs), 3.27 (3H, s), 2.44 (3H, s)

MS (M+H)⁺ 254.

b) 実施例 52 (a) の方法によって、1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - プロ

10

20

30

40

50

パン - 2 - オンを使用して、2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) チオフェンを製造した。

NMR (DMSO-D6) 7.63 (2H, s), 7.15 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H, s)

MS (M+H)⁺ 236.

【 0 1 5 1 】

c) 1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - プロパン - 2 - オン

2, 4 - ジメチルチアゾール (2 g) の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 中の溶液へ、- 70 でアルゴン下で、ヘキサン (12 ml) 中の 1.6 M n - ブチルリチウム (12 ml) を、温度を - 70 以下に保持しつつ、滴下した。- 60 で30分間の攪拌後、N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (1.9 ml) を添加した。混合物を環境温度に暖めるに任せ、それから水及び酢酸エチルの間に分配した。有機相を (MgSO₄) で乾燥し、そして溶媒を減圧で除去し黄色オイルを得た。これを溶離剤としてイソヘキサンないし40% 酢酸エチル/イソヘキサン勾配を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色オイルとして生成物を得た (630 mg, 23%)。

NMR (CDCl₃) 6.84 (1H, s), 4.1 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 156.

【 0 1 5 2 】

実施例 5 4

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

a) 2 - シアノ - 3 - ベンジル - 2 - プテン酸アミド (E / Z 混合物)

(フェニル) アセトン (5 g)、シアノアセトアミド (3.15 g)、酢酸アンモニウム (0.29 g) 及び酢酸 (0.45 mL) の混合物を、トルエン (50 mL) 中で、ディーン - スターク管を使用して還流し、水を6時間除去した。混合物を冷却し、そして結晶生成物をろ別し (3 g)、そしてさらなる精製なくして使用した。

MS (ES) 201 (M+H)⁺.

【 0 1 5 3 】

b) 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - シアノ - 3 - ベンジル - 2 - プテン酸アミド (E / Z 混合物) (1.0 g)、モルフオリン (0.5 mL) 及び硫黄 (0.18 g) のエタノール (10 mL) 中の混合物を、40 で3時間加熱攪拌した。冷却後、混合物を微量の不溶物から濾過し、そして濾液を水に添加した。得られた沈殿を濾別し、そしてさらなる水で洗浄し、次いで2 - プロパノールから結晶化させた (0.35 g)。

MS (ES) 233 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.4 (2H, m), 7.25 (3H, m), 6.9 (2H, s), 6.8 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【 0 1 5 4 】

c) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド (0.18 g) の氷酢酸 (5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の混合物に、ナトリウムイソシアネート (101 mg) を添加した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌し、それから水に注いだ。沈殿をろ別し、そしてさらなる水で洗浄した。生成物をジクロロメタン/メタノール混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけ、表題の生成物を固体として得た (30 mg)。

MS (ES) 276 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s), 7.4 (5H, m), 7.35 (1H, m), 6.6 (2H, s), 6.4 (2H, m), 2.4 (3H, s).

【 0 1 5 5 】

実施例 5 5

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 5 4 の方法によって、1 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - プロパン - 2 - オンから製造した。

MS (ES) 281 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 9.95 (1H, s), 7.5 (2H, bs), 6.9 (2H, bs), 6.4 (1H, s), 2.4 (3H, s), 2.25 (3H, s).

【 0 1 5 6 】

出発の 1 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - プロパン - 2 -オンは、以下のように製造した：

- 75 に冷却された、3, 5 - ジメチルイソキサゾール (5 . 28 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 中の溶液に、n - ブチルリチウム (37 . 4 ml , ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液) を滴下した。添加の完了後、混合物を - 75 で 2 時間攪拌した。N - メトキシ - N - メチルアセトアミドのテトラヒドロフラン (10 ml) 中の溶液を、15 分にわたり、滴下した。混合物を室温に暖めて、それからさらに 2 時間攪拌した。混合物を飽和酢酸アンモニウムでクエンチし、そしてジエチルエーテルで抽出した。有機物を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテル / ヘキサンの 1 : 1 混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけ、表題の化合物をオイルとして得た (1 . 57 g)。

MS (ES) 140 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6.1 (1H, s), 3.8 (2H, s), 2.3 (3H, s), 2.2 (3H, s).

【 0 1 5 7 】

実施例 5 6

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

a) 2 - アミノ - 3 - シアノチオフェン

2, 5 - ジヒドロキシ - 1, 4 - ジチアン (14 . 3 g) を、エタノール (250 ml) 中に懸濁しそしてマロニトリル (13 . 0 g) を添加した。混合物を 5 に冷却し、そしてエタノール (15 ml) 中のジエチルアミン (20 . 6 ml) を、温度が 5 で保持されるような速度で、添加した。混合物を次いで 30 - 35 °C で 1 . 5 時間加熱した。水 (280 ml) を添加し、そして混合物を破碎氷 (400 g) に注いだ。短時間後、淡茶色結晶が形成され、これらを濾別し、そしてフィルター上で乾燥した (14 . 6 g)。

MS (ES) 125 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6.7 (1H, d), 6.4 (1H, d), 4.8 (2H, bs).

【 0 1 5 8 】

b) 2 - アセチルアミノ - 3 - シアノチオフェン

2 - アミノ - 3 - シアノチオフェン (12 g) を無水酢酸 (34 ml) 中で、15 分間加熱還流し、冷却し、3 時間冷蔵した。結晶生成物を濾別した (13 . 6 g)。

MS (ES) 167 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.6 (1H, bs), 7.1 (2H, m), 2.1 (3H, s).

【 0 1 5 9 】

c) 2 - アセチルアミノ - 5 - ブロモ - 3 - シアノチオフェン

2 - アセチルアミノ - 3 - シアノチオフェン (13 . 5 g) を、ジメチルホルムアミド (110 ml) 中に溶解し、そして氷 / 水バスで冷却した。N - ブロモスクシンイミド (15 . 9 g) を少しずつ 20 分にわたり添加し、それから混合物を室温に暖め、及び 3 時間攪拌した。混合物をおよそ半分の体積に濃縮し、そして水を添加しそして生成物を沈殿させた。これを濾別し、そして 60 °C で減圧下で乾燥した (18 . 8 g)。

¹H NMR (DMSO-D6) 12.0 (1H, bs), 7.4 (1H, s), 2.1 (3H, s).

【 0 1 6 0 】

d) 2 - アセチルアミノ - 3 - シアノ - 5 - (4 - シアノフェニル) チオフェン

10

20

30

40

50

2 - アセチルアミノ - 5 - ブロモ - 3 - シアノチオフェン (5 0 0 m g)、4 - シアノフェニルボロン酸 (3 6 0 m g) 及び炭酸カリウム (8 4 5 m g) を、ジメトキシエタン (1 5 m l) 及び水 (2 m l) に添加し、そして系をアルゴンで 1 5 分間パーズした。テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (2 3 6 m g) を添加し、そして混合物を 8 0 ° C で 3 . 2 5 時間加熱した。混合物を冷却し、減圧で濃縮し、ジメトキシメタンのほとんどを除去し、ジクロロメタンを添加し、そして混合物を濾過し、生成物を淡茶色固体として得た (4 7 0 m g)。

MS (ES) 266 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.8 (5H, m), 2.1 (3H, s).

【 0 1 6 1 】

e) 2 - アミノ - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アセチルアミノ - 3 - シアノ - 5 - (4 - シアノフェニル) チオフェン (4 7 0 m g) を、エタノール (1 5 m l) 及び濃硫酸 (1 . 5 m l) 中で 2 . 5 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、そして減圧で濃縮した。残渣を冷却しながら 2 N 水酸化ナトリウムで塩基性化し、そして生成物を濾別しそして乾燥した (3 6 0 m g)。

MS (ES) 242 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.8 (1H, s), 7.7 (4H, m), 7.5 (2H, d), 7.3 (1H, bs), 7.0 (1H, bs).

【 0 1 6 2 】

f) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 (b) の方法によって、製造した。

MS (ES) 285 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 8.0 (1H, s), 7.8 (2H, d), 7.7 (3H, m), 7.4 (1H, bs), 7.0 (2H, bs).

【 0 1 6 3 】

実施例 5 7

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 5 6 (d - f) の方法によって製造し、ただし 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸を使用した。

MS (ES) 328 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 7.9 (1H, s), 7.7 (5H, m), 7.3 (1H, bs), 7.0 (2H, bs).

【 0 1 6 4 】

実施例 5 8

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 5 6 (d - f) の方法によって製造し、ただし、2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸を使用した。

MS (ES) 296 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 7.7 (2H, m), 7.6 (1H, m), 7.3 (2H, m), 7.2 (1H, m), 7.0 (2H, bs).

【 0 1 6 5 】

実施例 5 9

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 (b) の方法によって、2 - アミノ - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミドから製造した。

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO-D₆) 11.04 (1H, s), 8.46 - 8.41 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.81 - 7.73 (1H, m), 7.65 (1H, bs), 7.61 (1H, d), 7.27 (1H, bs), 7.19 - 7.12 (1H, m), 6.95 (2H, bs).

出発材料は以下のように製造した：

【 0 1 6 6 】

a) 2 - (2 - メトキシビニル) ピリジン

攪拌されている、メトキシメチルトリフェニルフォスホニウムクロリド (1 2 . 4 8 g) のテトラヒドロフラン (6 0 m l) 中の懸濁物を、アルゴン下で氷浴中で冷却した。カリウム *tert* - ブトキシド (3 6 . 4 1 m l , テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液) を次いで、30分間に渡り滴下し、深オレンジ - 赤色を得た。攪拌を 0 ~ 5 で50分間継続し、次いで混合物を - 7 8 に冷却した。2 - ピリジンカルボキシアリドを滴下し、そして - 7 8 でさらに2時間攪拌を継続し、室温に暖め、そして2時間攪拌した。ヘキサン (1 0 0 m l) を添加し、混合物を濾過しそして濾液を減圧で蒸発させた。残渣をヘキサン中の 1 0 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なシス - 2 - (2 - メトキシビニル) ピリジンを得た (0 . 9 1 g , 2 4 %) :

^1H NMR (CDCl₃) 8.51 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.63 - 7.55 (1H, m), 7.02 (1H, dd), 6.35 (1H, d, J = 7 Hz), 5.50 (1H, d, J = 7 Hz), 3.84 (3H, s);

及びシス：トランス生成物の混合物 (1 : 1 , 2.54 g, 67%):

^1H NMR (CDCl₃) 8.52 - 8.49 (0.5H, m), 8.46 - 8.41 (0.5H, m), 7.86 (0.5H, d), 7.63 - 7.48 (1.5H, m), 7.07 - 6.95 (1.5H, m), 6.35 (0.5H, d, J = 7 Hz), 5.87 (0.5H, d, J = 13 Hz), 5.50 (0.5H, d, J = 7 Hz), 3.84 (1.5H, s), 3.73 (1.5H, s).

【 0 1 6 7 】

b) 2 - アミノ - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - (2 - メトキシビニル) ピリジン (1 . 2 8 g) をエタノール (1 3 m l) 中に溶解し、そして該溶液に 6 M 硫酸 (3 . 6 m l) を添加した。溶液を 8 0 ° C で 2 0 分間加熱し、次いで 5 5 ° C に冷却するに任せた。モルフォリン (8 m l) 、次いでシアノアセトアミド (0 . 7 9 6 g) 及び硫黄 (0 . 3 3 4 g) を添加した。混合物を 5 5 ° C で 4 時間加熱した。室温に冷却後、溶液を水 (1 0 0 m l) に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲルに吸収させそしてジクロロメタン中の 2 - 5 % メタノールで溶出させ、オレンジ色固体を得た (345 mg, 17%).

MS (ES) 220 (M+H)⁺.

^1H NMR (DMSO-D₆) 8.36 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.76 - 7.67 (1H, m), 7.62 (2H, s), 7.54 (1H, d), 7.25 (1H, bs), 7.12 - 7.05 (1H, m), 6.83 (1H, bs).

【 0 1 6 8 】

実施例 6 0

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 5 9 の方法によって、3 - (2 - メトキシビニル) ピリジンから製造した。

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

^1H NMR (DMSO-D₆) 11.02 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.66 (1H, bs), 7.38 (1H, dd), 7.33 (1H, bs), 6.98 (2H, bs).

【 0 1 6 9 】

3 - (2 - メトキシビニル) ピリジン

実施例 5 9 (a) の方法によって、3 - ピリジンカルボキシアリドから製造した。1 : 2 . 1 であるシス：トランス生成物。

^1H NMR (CDCl₃) 8.66 (0.32H, d), 8.47 (0.68H, d), 8.39 - 8.32 (1H, m), 7.99 - 7.92 (0.32H, m), 7.55 - 7.49 (0.68H, m), 7.21 - 7.12 (1H, m), 7.06 (0.68H, d, J = 13 Hz), 6.25 (0.32H, d, J = 7 Hz), 5.75 (0.68H, d, J = 13 Hz), 5.20 (0.32H, d, J

10

20

30

40

50

= 7 Hz), 3.80 (0.96H, s), 3.70 (2.04H, s).

【 0 1 7 0 】

実施例 6 1

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 5 9 の方法によって、4 - (2 - メトキシビニル) ピリジンから製造した。

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.09 (1H, s), 8.50 (2H, d), 8.03 (1H, s), 7.72 (1H, bs), 7.44 (2H, d), 7.35 (1H, bs), 7.04 (2H, bs).

【 0 1 7 1 】

4 - (2 - メトキシビニル) ピリジン

実施例 5 9 (a) の方法によって、4 - ピリジンカルボキシアルデヒドから製造した。

1 : 1 . 1 3 であるシス : トランス生成物 .

MS (EI) 135 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8.48 (0.94H, d), 8.43 (1.06H, d), 7.41 (0.94H, d), 7.25 (0.53H, d, J = 14 Hz), 7.08 (1.06H, d), 6.32 (0.47H, d, J = 8 Hz), 5.70 (0.53H, d, J = 14 Hz), 5.17 (0.47H, d, J = 8 Hz), 3.85 (1.41H, s), 3.73 (1.59H, s).

【 0 1 7 2 】

実施例 6 2

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 - メトキシピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 5 9 の方法によって、2 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシビニル) ピリジンから製造した。

MS (ES) 293 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.96 (1H, bs), 8.27 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.61 (1H, bs), 7.28 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 6.85 (1H, d), 3.84 (3H, s).

【 0 1 7 3 】

2 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシビニル) ピリジン 実施例 5 9 (a) の方法によって、5 - (2 - メトキシピリジン) カルボキシアルデヒドから製造した。1 : 1.44であるシス : トランス生成物。

MS (EI) 165 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8.24 (0.41H, d), 7.98 (0.59H, d), 7.91 (0.41H, dd), 7.47 (0.59H, dd), 6.92 (0.59H, d, J = 13 Hz), 6.70 - 6.63 (1H, m), 6.11 (0.41H, d, J = 7 Hz), 5.72 (0.59H, d, J = 13 Hz), 5.14 (0.41H, d, J = 7 Hz), 3.92及び3.90 (3H, s), 3.76 (1.23H, s), 3.68 (1.77H, s).

【 0 1 7 4 】

5 - (2 - メトキシピリジン) カルボキシアルデヒドを以下のように製造した :

a) 臭素 (0 . 9 9 m l) を、攪拌されている、酢酸ナトリウム (1 . 5 9 g) 及び 2 - メトキシピリジン (1 . 9 3 m l) の酢酸 (1 0 m l) 中の懸濁物へ、滴下した。反応混合物を、室温で 2 5 分間攪拌し、次いで 8 0 で 2 . 5 時間加熱した。混合物を次いで冷却するに任せ、氷水に注ぎ、2 M 水酸化ナトリウムで中和し、そしてエーテルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン中の 5 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジンを無色オイルとして得た (1.75 g, 51%) 。

MS (ES) 190, 188 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8.20 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 3.90 (3H, s).

【 0 1 7 5 】

b) 5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (1 . 5 3 g) を乾燥テトラヒドロフラン (3 5 m l) 中でアルゴン下で - 7 8 で攪拌した。ブチルリチウム (6 . 6 m l , 1 . 6 M

10

20

30

40

50

溶液)を、溶液に滴下し、-78 で1.5時間攪拌を継続した。ジメチルホルムアミド(1.3mL)をついで滴下し、-78 でさらに30分間攪拌を継続した後、室温に温まるに任せた。反応混合物を、飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、そして水性相をエーテルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させた。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として5-(2-メトキシピリジン)カルボキシアルデヒドを得た(0.91g, 81%)。

¹H NMR (CDCl₃) 9.95 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 4.04 (3H, s).

【0176】

実施例63

2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-[5-(2,4-ジメトキシピリミジル)]-3-チオフェンカルボキサミド

実施例59の方法によって、2,4-ジメトキシ-5-(2-メトキシビニル)-ピリミジンから製造した。

MS (ES) 324 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.01 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.69 (1H, bs), 7.31 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 4.05 (3H, s), 3.94 (3H, s).

【0177】

5-(2,4-ジメトキシピリミジン)カルボキシアルデヒド

実施例62(b)の方法によって、5-プロモ-2,4-ジメトキシピリミジンから製造した。

MS (EI) 168 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 10.17 (1H, s), 8.78 (1H, s), 4.11 (3H, s), 4.09 (3H, s).

【0178】

2,4-ジメトキシ-5-(2-メトキシビニル)-ピリミジン

実施例59(a)の方法によって、5-(2,4-ジメトキシピリミジン)-カルボキシアルデヒドから製造した。

29% トランス生成物を単離した:

MS (EI) 196 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8.06 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 13 Hz), 5.64 (1H, d, J = 13 Hz), 4.02 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.67 (3H, s).

49% シス生成物を単離した:

¹H NMR (CDCl₃) 8.95 (1H, s), 6.19 (1H, d, J = 7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7 Hz), 3.97 (6H, s), 3.75 (3H, s).

【0179】

実施例64

2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-チオフェンカルボキサミド

a) 2-アミノ-3-チオフェンカルボキサミド

2,5-ジヒドロキシ-1,4-ジチアン(25g)及びシアノアセトアミド(19.3g)のエタノール(120mL)中の懸濁物を攪拌しそして50に加熱した。トリエチルアミン(9.2mL)を15分にわたり添加し、そして混合物を50でさらに2時間攪拌した。氷冷後、固体を濾別しそして乾燥した(21.4g)。

【0180】

b) 2-[(アミノカルボニル)アミノ]-3-チオフェンカルボキサミド

実施例26(b)の方法によって、2-アミノ-3-チオフェンカルボキサミドから製造した。

MS (ES) 186 (M+H)⁺.

【0181】

c) 2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-プロモ-3-チオフェンカルボキサミド

10

20

30

40

50

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 3 - チオフェンカルボキサミド (1 . 0 g) を酢酸 (2 0 m l) 中に溶解しそして臭素 (0 . 3 5 m l) の酢酸 (5 m l) 中の溶液を 5 分間にわたり急速に攪拌しつつ添加した。混合物を 9 0 分間攪拌し、それから水 (5 0 m l) に添加した。生成物を濾別しそして水で洗浄し、そして減圧で乾燥した (0 . 5 5 g) 。

MS (ES) 262/264 (M-H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.63 (1H, s), 7.9 (1H, m), 7.8 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m) .

【 0 1 8 2 】

d) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

10

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - ブロモ - 3 - チオフェンカルボキサミド (0 . 5 5 g) 、炭酸ナトリウム (0 . 4 4 g) 及び 4 - メトキシフェニル硼酸 (0 . 5 1 g) のジメトキシエタン (6 0 m l) 及び水 (2 m l) 中の溶液をアルゴンで 1 0 分間バージした。テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0 . 2 4 3 g) を、次いで添加し、そして混合物を 1 8 時間攪拌しながら還流した。冷却後、混合物を篩い、そして蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び 2 N 水酸化ナトリウムの間で分配し、そして固体境界層を濾別した (0 . 2 g) 。

MS (ES) 290 (M-H)⁺ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.54 (1H, s), 8.0 (1H, m), 7.9 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.35 (1H, m), 6.95 (2H, d), 3.8 (3H, s) .

20

【 0 1 8 3 】

e) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 9 (a) の方法によって、製造した。

MS (ES) 276 (M-H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.12 (1H, s), 8.0 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.4 (2H, d), 7.35 (1H, m), 6.9 (2H, d) .

【 0 1 8 4 】

実施例 6 5

30

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 4 (d) の方法によって、4 - クロロフェニル硼酸を使用して製造した。

MS (ES) 294 (M-H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 10.6(1H, s), 8.1(1H, s), 7.85(1H, s), 7.5(2H, d), 7.4(3H, m), 7.0(2H, m) .

【 0 1 8 5 】

実施例 6 6

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メタンсульフォニルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 4 (d) の方法によって、4 - メタンсульフォニルフェニル硼酸を使用して製造した。

40

MS (ES) 338.28 (M+H)⁻ .

¹H NMR (DMSO-D6) 11.06 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.70 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.00 (2H, s), 3.20 (3H, s) .

【 0 1 8 6 】

実施例 6 7

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 4 (d) の方法によって、1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリル - 2 - ボロン酸から製造した。

50

MS (ES) 351 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.97 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.2 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.85 (2H, m), 6.25 (2H, m), 1.40 (9H, s).

【 0 1 8 7 】

実施例 6 8

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノチエニル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 4 (d) の方法によって、5 - シアノチオフェニル - 2 - ボロン酸から製造した。

MS (ES) 291 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.1 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, d), 7.1 (2H, s).

【 0 1 8 8 】

実施例 6 9

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 4 (d) の方法によって、3 , 5 - ジメチルイソキサゾリル - 4 - ボロン酸から製造した。

MS (ES) 279 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.3 (1H, s), 6.9 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.3 (3H, s).

【 0 1 8 9 】

実施例 7 0

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 6 4 (d) の方法によって、3 - フリルボロン酸から製造した。

MS (ES) 250 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.9 (1H, s), 7.9 (1H, s), 7.7 (1H, m), 7.6 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, s), 6.9 (2H, s), 6.5 (1H, m).

【 0 1 9 0 】

実施例 7 1

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド (0 . 1 g)、水 (0 . 1 m l) 及びトリフルオロ酢酸 (2 m l) を、室温で 8 分間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 5 m l) に滴下した。生成物を、酢酸エチルに抽出し、そして有機層を分離した。粗生成物をメタノール / ジクロロメタン混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけた。溶媒を除去し生成物を収集した (0 . 0 4 g)。

MS (ES) 249 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.04 (1H, s), 10.86 (1H, s), 7.5 (1H, s), 7.2-7.15 (2H, m), 6.85 (2H, s), 6.7 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.05 (1H, m).

【 0 1 9 1 】

実施例 7 2

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

トリイソプロピルボレート (1 . 4 8 m l) を、攪拌されている、5 - プロモピリミジン (2 0 0 m g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 中の溶液にアルゴン下で添加した。溶液を次いで - 7 8 に冷却し、そして n - ブチルリチウム (3 . 3 0 m l , ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液) を滴下した。攪拌を - 7 8 で 5 分間継続した後、反応混合物を室温

10

20

30

40

50

に温まるに任せた。溶媒を減圧で除去し、ジメトキシエタン (12 ml)、次いで 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - プロモ - 3 - チオフェンカルボキサミド (200 mg) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水素水溶液 (3.5 ml) を添加した。フラスコをアルゴンでパージし、そしてテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (90 mg) を添加した。混合物を 90 で 4 時間加熱し、次いで冷却するに任せた。溶媒を減圧で除去し、そして残渣を 2 M 水酸化ナトリウム及びジクロロメタン中の 10% メタノールに溶かした。層を分離させ、そして水性層を濾過し、少量の不溶物を除去した。濾液を次いで 6 M 塩酸で中和し、そして形成された沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、そして乾燥した。生成物を次いでメタノールで磨砕し、ろ過によって収集し、そして高真空下で乾燥した (47 mg, 24%)。

10

MS (ES) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.02 (1H, bs), 9.01 (1H, s), 8.91 (2H, s), 7.93 (1H, s), 7.66 (1H, bs), 7.39 (1H, bs), 7.04 (2H, bs).

【0192】

実施例 7 3

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - (5 - クロロチエニル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 の方法によって、5 - クロロ - 2 - プロモチオフェンを使用して製造した。

MS(ES) 300.18 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0(1H, s), 7.75(1H, s), 7.50(1H, s), 7.25(1H, s), 7.0(1H, d), 6.95 (3H, d+bs).

20

【0193】

実施例 7 4

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチルピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 と類似の態様で、2 - プロモ - 5 - トリフルオロメチルピリジンから製造した。

MS (ES) 331 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6, 400 MHz) 11.17 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.76 (1H, bs), 7.39 (1H, bs), 7.07 (2H, bs).

30

【0194】

実施例 7 5

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [2 - (5 - プロモピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 と類似の態様で、2, 5 - ジプロモピリジンから製造した。

MS (ES) 343, 341 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6, 500 MHz) 11.07 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.63 (1H, bs), 7.58 (1H, d), 7.26 (1H, bs), 6.95 (2H, bs).

【0195】

実施例 7 6

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 の方法によって、5 - シアノ - 2 - プロモフランを使用して製造した。

MS(ES) 275 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.1 (1H, bs), 7.85 (1H, s), 7.8 (1H, bs), 7.6 (1H, d), 7.35 (1H, bs), 7.1 (2H, bs), 6.75 (1H, d).

40

【0196】

実施例 7 7

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル)エトキシ]フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

50

実施例 72 におけるように、4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] プロモベンゼンを使用して製造した。

MS(ES) 389(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO - D6) 10.98 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.25 (1H, d), 6.98 (2H, d), 6.9 (2H, s), 4.15 (2H, m), 1.6 (4H, M), 1.42 (2H, m).

【 0 1 9 7 】

4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] プロモベンゼンを以下のように製造した： - a) 4 - プロモフェノール (1 g)、N - (2 - クロロエチル) ピペリジンヒドロクロリド (0 . 9 4 g) 及び炭酸カリウム (1 . 7 6 g) をジメチルホルムアミド (1 5 m l) 中で攪拌し、そして 6 0 ° で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を冷却しそして酢酸エチル及び水の間で分配した。分離溶媒層を 2 N 水酸化ナトリウムで 2 回洗浄し、飽和塩水で 1 回洗浄し、それから乾燥した (M g S O ₄)。得られたオイルをさらなる精製なくして使用した。

MS (ES) 284 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.2 (2H, d), 6.9 (2H, d), 4.05 (2H, m), 2.62 (2H, t), 2.38 (4H, m), 1.48 (4H, m), 1.36 (2H, m).

【 0 1 9 8 】

実施例 78

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル) ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 72 におけるように、4 - [2 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニル) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 77 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 445(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.48 (2H, d), 6.96 (2H, d), 4.22 (2H, m), 3.62 (2H, m), 1.8 (4H, m), 1.56 (2H, m), 1.42 (6H, s), 1.36 (6H, s).

【 0 1 9 9 】

実施例 79

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - (チアゾール - 4 - イル - メトキシ) フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 72 におけるように、4 - [チアゾール - 4 - イル - メトキシ] プロモベンゼンであって実施例 77 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 375(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.91 (1H, s), 9.1 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.24 (1H, bs), 7.08 (2H, d), 6.9 (1H, bs), 5.11 (2H, s).

【 0 2 0 0 】

実施例 80

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 72 におけるように、4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 77 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 349(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11 (1H, s), 7.65 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.28 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.9 (2H, bs), 4.45 (2H, t), 3.5 (2H, t), 2.85 (6H, s).

【 0 2 0 1 】

実施例 81

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 72 におけるように、4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 77 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

10

20

30

40

50

MS(ES) 377(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11 (1H, s), 7.65 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.28 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.9 (2H, bs), 4.35 (2H, t), 3.5 (2H, t), 3.25 (4H, m), 1.2 (6H, t).

【 0 2 0 2 】

実施例 8 2

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 におけるように、4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 7 7 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

10

MS(ES) 391 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.9 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.15 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.55 (2H, bs), 4.4 (2H, s), 3.8 (4H, s), 3.4-2.8 (6H, bm).

【 0 2 0 3 】

実施例 8 3

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

- 7 5 に冷却された、フラン (5 9 8 m g) の乾燥テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中の溶液に、アルゴン下で、n - ブチルリチウム (7 . 1 6 m l , ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液) を滴下した。混合物を - 1 0 に温まるに任せそしてこの温度で 1 時間攪拌した。混合物を - 6 0 に冷却し、そしてトリイソプロピルボレート (3 . 0 4 m l) を添加し、添加後、混合物を室温に温まるに任せ、そしてさらに 0 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、そしてジメトキシエタン (1 2 m l) 、 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - プロモ - 3 - チオカルボキサミド及び飽和重炭酸ナトリウム (5 . 5 m l) を添加した。混合物をアルゴンでパージし、そしてテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (1 5 0 m g) を添加し、それからアルゴン雰囲気下で 4 時間還流した。混合物を濃縮し、それから酢酸エチル及び 2 N 水酸化ナトリウムの間で分配した。有機層を乾燥し (M g S O ₄) そして蒸発させた。残渣をメタノール / 塩化メチレン混合物で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物を固体として得た (1 5 2 m g) 。

20

30

MS (ES) 235 (M - NH₂)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.7 (1H, bs), 7.65 (1H, s), 7.5 (1H, s), 7.3 (1H, bs), 7.25 (1H, bs), 7.0 (2H, bs), 6.5 (2H, dd).

【 0 2 0 4 】

実施例 8 4

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - メチルフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 8 3 と類似の方法で、2 - メチルフランから製造した。

MS (ES) 266 (M + H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 7.7 (1H, bs), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 6.35 (1H, d), 6.1 (1H, d), 2.3 (3H, s).

40

【 0 2 0 5 】

実施例 8 5

5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 2 6 (b) におけるように、5 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミドから製造した。

NMR (DMSO-D6) 7.8 (2H, s), 7.75 (1H, s), 7.54 (1H, bs), 7.43 (1H, bs), 6.81 (2H, bs)

MS (M + H)⁺ 315.2 / 317.9.

50

【 0 2 0 6 】

出発材料を以下のように製造した：

濃硫酸 (5 m l) を 5 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボニトリル (4 9 0 m g) に 0 ° C で添加した。環境温度で 9 0 分間攪拌後、混合物を氷に注ぎ、そして炭酸カリウムの添加によって中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し次いで乾燥し (M g S O ₄) そして減圧下で蒸発させ、淡黄色固体を得た (4 2 0 m g , 8 0 %) 。

NMR (DMSO-D6) 7.67. (2H, s), 7.63 (1H, s), 7.15 (2H, bs), 6.99 (2H, bs). MS (M+Na) + 294.23/296.22.

【 0 2 0 7 】

実施例 8 6

5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 2 6 (b) のように 5 - アミノ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミドから製造し、クリーム状物を得た (5 4 %) 。

NMR (DMSO-D6) 9.26 (1H, bs), 8.08 (2H, d) 7.91 (2H, d), 7.52 (1H, bs), 7.43 (1H, bs), 6.79 (2H, bs).

MS(ES) (M+H)+ 315.28.

【 0 2 0 8 】

出発材料を実施例 8 5 におけるように作成し、ただし 5 - アミノ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボニトリルから出発し、クリーム状物を得た (6 1 %) 。

NMR (DMSO-D6) 7.93 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.16 (2H, bs) 6.99 (1H, bs).

MS (M-H)⁻ 270.3.

【 0 2 0 9 】

実施例 8 7

2 - [(アミノチオカルボニル) アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド (1 . 0 9 g , 5 m m o l) 及びトリメチルシリルイソチオシアネート (0 . 8 5 m l , 6 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド中の溶液を 7 5 で 7 日間攪拌した。N , N - ジメチルホルムアミドを溶解まで添加した。溶媒を除去しそして得られたスラリーをイソヘキサン、次いで塩化メチレン及びジエチルエーテルで溶出させるシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、生成物を黄色固体として得た (0 . 4 9 g , 3 5 %) 。

¹H NMR (DMSO-D6, 300MHz) 12.59 (1H, s), 8.40 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.53 (3H, d+s), 7.39 (2H, t), 7.25 (1H, t).

MS (ES) 278 (M+H)⁺.

【 0 2 1 0 】

化合物の薬理的評価

I K K 2 フィルターキナーゼアッセイ

化合物を、フィルターキナーゼアッセイを使用して I K K 2 の阻害について試験した。試験化合物をジメチルスルフォキシド (D M S O) 中で 1 0 m M に溶解した。次いで化合物を、キナーゼバッファー (0 . 1 m M E G T A , 0 . 1 m M ナトリウムオルトパナデート及び 0 . 1 % -メルカプトエタノールを含む 5 0 m M トリス、p H 7 . 4) 中に 4 0 倍に希釈した。キナーゼバッファー中の 2 . 5 % D M S O で、この溶液から 3 倍に連続希釈をした。2 0 μ l の化合物希釈物を、デュプリケートで 9 6 ウェルプレートに添加した。化合物の代わりに 2 0 μ l の、キナーゼバッファー中の 2 . 5 % の D M S O を、コントロールウェル (0 % 阻害) に添加した。化合物の代わりに 2 0 μ l の、0 . 5 M の E D T A を、バックグラウンドウェル (1 0 0 % 阻害) へ添加した。

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

10 μ l の、酢酸マグネシウム、非標識 ATP、及び ^{33}P -標識 ATP を、最終濃度が 10 mM 酢酸マグネシウム、1 μ M ATP 及び 0.1 μCi ^{33}P ATP であるように作成したそれぞれのウェルに添加した。20 μ l の、IKK2 (0.15 μg /ウェル)、1-53GST-I B (0.5 μg /ウェル) 及びウシ血清アルブミン (BSA) (8.5 μg /ウェル) の混合物を、それぞれのウェルに添加し、反応を開始させた。最終的な反応体積は、50 μ l であった。

【0212】

キナーゼ反応物を 21 で 80 分間インキュベートし、そして反応を等体積 (50 μ l) の 20% トリクロロ酢酸 (TCA) の添加によってタンパク質を沈殿させることによって停止させた。沈殿を 10 分間形成するに任せ、それから GF/C ユニフィルター 96 ウェルプレートで濾過した。それぞれのフィルターをおよそ 1 mM 2% TCA で 2 回洗浄した。フィルタープレートを 30 - 40 で 60 分間乾燥し、20 μ l シンチラントをそれぞれのウェルに添加し、そしてプレートをシールし、そして Packard Topcount マイクロプレートシンチレーションカウンターで放射性活性をカウントした。

10

【0213】

IKK1 フィルターキナーゼアッセイ

化合物の選択性をフィルターキナーゼアッセイを使用して IKK1 の阻害についてそれらを試験することによって評価した。アッセイ条件は、IKK2 フィルターキナーゼアッセイと同一であり、ただし、IKK1 (0.25 μg /ウェル) 及び 1-53GST-I B (9 μg /ウェル) の混合物をそれぞれのウェルに添加し、反応を開始させる。

20

【0214】

PBMCs による LPS - 誘導性 TNF 生産の阻害

細胞における試験化合物のヌクレアーファクターカッパ B (NF- κ B) 活性化に及ぼす影響を、細菌性リポ多糖類 (LPS) によって刺激されたヒト末梢性血液単核細胞 (PBMCs) によって生産される腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の阻害を測定することによって評価した。

【0215】

ヘパリンにより抗凝血性である、ヒト血液 (250 ml) を、健康なボランティアから収集した。血液のアリコート (25 ml) を、50 ml ポリプロピレン遠心管中の 20 ml Lymphoprep (Nycomed) においてレイヤー化した。管を 2500 rpm で 30 分間遠心分離した (Sorval RT600B)。PBMCs を含む濁った層を、先の細い Pasteur ピペットで収集し、8 つのクリーンなポリプロピレン遠心管 (管当たりおよそ 10 ml) に移し、そしてリン酸バッファー生食水 (PBS) で 50 ml に希釈した。これらの管を 2000 rpm で 8 分間遠心分離した。PBS (10 ml) をそれぞれの細胞ペレットに添加し、そして細胞を穏やかに再懸濁した。細胞を 4 つの遠心管にプールし、PBS をそれぞれの管に添加し、50 ml までの体積とし、そして管を 1400 rpm で 8 分間遠心分離した。細胞ペレットを再び、10 ml PBS 中に再懸濁し、2 つの遠心管にプールし、PBS で体積を 50 ml までとし、そして管を 900 rpm で 10 分間遠心分離した。

30

【0216】

最終的な細胞ペレットを穏やかに 10 ml 組織培養培地 (RPMI であって 1% 熱不活性化ヒト血清、L-グルタミン及びペニシリン及びストレプトマイシンを含むもの) に再懸濁し、1 つの管に合わせ、そして RPMI 培地で体積を 30 ml までとする。細胞をカウントし、そして細胞懸濁物を 2.6×10^6 細胞/ml に希釈した。

40

【0217】

試験化合物を DMSO 中に溶解して 10 mM とし、そして RPMI 培地で 250 倍に希釈した (40 μ M)。次いで化合物を、RPMI 培地中の 0.4% DMSO で 3 倍に連続的に希釈した。試験化合物希釈物のアリコート (50 μ l) を、96 ウェルプレートのウェルに移した。コントロールウェルは、化合物の代わりに RPMI 中の 0.4% DMSO を含んだ。

【0218】

50

細胞懸濁物のアリコート(100 µl)、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを37 °Cで30分間インキュベートした。50 µlの40 µg/ml LPS (Sigma, L-4130)を、ウェルに添加し、細胞によるTNF 生産を刺激し、そしてプレートを終夜37 °Cでインキュベートした。RPMI培地(50 µl)をLPSの代わりにネガティブコントロールウェルに添加した。最終的なインキュベーション体積は、200 µlであった。

【0219】

プレートを1200 rpmで4分間遠心分離し、そして上清をTNF 濃度の測定のために除去した。残りの細胞ペレットの生存性を、WST-1試薬(Boehringer Mannheim, 1044807)を使用して測定した。10 µl WST-1試薬を含む100 µl RPMI培地を、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを0.5ないし3時間インキュベートした。450 nmの吸光度を次いで、96ウェルプレート分光光度計を使用し測定した。

10

【0220】

上清中のTNF (新しく収集され、又は-20 °Cで凍結貯蔵された)を、酵素免疫測定法(ELISA)を使用して測定した。ELISAプレートを、96ウェルプレートのウェルを、ヒツジ抗ヒトTNF モノクローナル抗体(コートバッファー中に希釈された1 µg/ml抗体の100 µl; 0.5 M カルボネート/ピカルボネートバッファー, pH 9.6であって0.2 g/l アジ化ナトリウムを含むもの)でコートし、そして4時間終夜インキュベートすることによって調製した。ブランクウェルはコートしなかった。ウェルを、0.05% Tweenを含むPBS中の0.1% BSA (PBS/Tween)で1回洗浄し、ついでコートバッファー(200 µl)中の1% BSAと1時間室温でインキュベートした。ウェルを次いでPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。

20

【0221】

PBMCインキュベーションからの上清のサンプルを、PBS/Tween中の1% BSAで3倍に希釈した。これらの希釈物の100 µlアリコートをELISAプレートに添加した。他のウェルは、100 µl TNF 標準(10、3.3、1.1、0.37、0.12、0.04、0.014及び0 ng/ml)を含んだ。ELISAプレートを、室温で2時間インキュベートした後、ウェルをPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。ウサギ抗ヒトTNFα抗体(2.5 µg/ml 溶液の100 µl)を、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを室温で1.5時間インキュベートした。ウェルを次いでPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。ヤギ抗ウサギIgG-ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲート(ICN, 674371; 10,000倍希釈物の100 µl)を、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを室温で1.5時間インキュベートした。ウェルをPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。

30

【0222】

ペルオキシダーゼ基質を、1 mg TMBタブレット(Sigma, T-5525)を100 µl DMSO(100 µl)中に溶解し、そしてこれ及び36 µl UHPO (BDH, 30559; 25 ml 蒸留水に溶解した1 gタブレット)を10 ml 0.1 M クエン酸/酢酸バッファー, pH 6に添加することによって調製した。100 µl 基質をそれぞれのウェルに添加し、そしてプレートを暗所で室温でおよそ30分間インキュベートした。反応を25 µlの2 M 硫酸をそれぞれのウェルに添加することによって停止させた。450 nmの吸光度を96ウェルプレート分光光度計で測定した。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
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 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 スティーブン・ブロー

イギリス、エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ローバラ、バイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アラン・フォール

イギリス、エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミアサイド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

(72)発明者 クレイグ・ジョンストーン

イギリス、エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミアサイド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

(72)発明者 トーマス・マッキナリー

イギリス、エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ローバラ、バイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 2 4 3 0 (W O , A 1)

特開平 1 0 - 1 9 5 0 7 0 (J P , A)

特開平 1 1 - 3 0 2 2 7 7 (J P , A)

ZAYED, E.M. et al, Studies on 5-aminopyrazole derivatives. Synthesis of some new fused pyrazole derivatives, Monatshefte fuer Chemie, 1 9 8 4 年, Vol.115, No.4, p.431-6

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 263/, 333/, 409/, 413/, 417/

REGISTRY/CAPLUS(STN)