(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-519695
(P2007-519695A)
(43)公表日　平成19年7月19日(2007.7.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 231/56	(2006.01)	C07D 231/56	F	4C063
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	4C086
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00	101	
A61P 19/02	(2006.01)	A61P 19/02		
A61P 11/06	(2006.01)	A61P 11/06		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 54 頁）　最終頁に続く

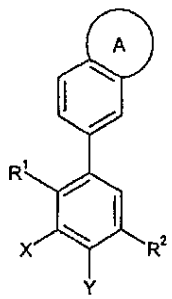
(21)出願番号　特願2006-550298 (P2006-550298)
(86)(22)出願日　平成17年1月27日 (2005.1.27)
(85)翻訳文提出日　平成18年9月8日 (2006.9.8)
(86)国際出願番号　PCT/GB2005/000281
(87)国際公開番号　WO2005/073219
(87)国際公開日　平成17年8月11日 (2005.8.11)
(31)優先権主張番号　0402140.8
(32)優先日　平成16年1月30日 (2004.1.30)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　597173680
スミスクライン　ビーチャム　コーポレーション
アメリカ合衆国　ペンシルバニア州　１９１０１　フィラデルフィア市　フランクリン　プラザ　１番
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100125508
弁理士　藤井　愛

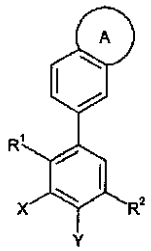
最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｉ．Ａ．関節リウマチの治療においてｐ３８キナーゼ阻害剤として使用するための縮合ヘテロアリール誘導体

(57)【要約】



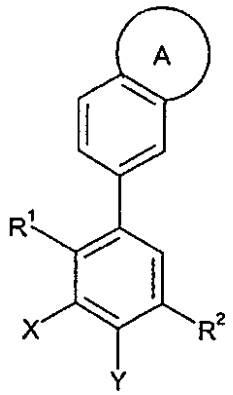
(I)



(I)

式(I)の化合物はp38キナーゼの阻害剤であり、p38キナーゼ活性により仲介される、またはp38の活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病の治療に有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I):
【化１】



(I)

[式中、
Aは、-$(CH_2)_m$ヘテロシクリルにより置換された縮合5員ヘテロアリール環であり、ここで、上記ヘテロシクリルは、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、-$(CH_2)_n$フェニル、-OR^3、-$(CH_2)_nCO_2R^3$、-NR^3R^4および-$CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されており、また
Aは、場合により、-OR^3、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CN、-CO_2R^3、および場合によりヒドロキシにより置換されたC_{1-6}アルキルから選択される1個の置換基によりさらに置換されており；
R^1は、メチルおよびクロロから選択され；
R^2は、-NH-CO-R^5および-CO-NH-$(CH_2)_q$-R^6から選択され；
R^3およびR^4は、それぞれ独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；
R^5は、水素、C_{1-6}アルキル、-$(CH_2)_q$-C_{3-7}シクロアルキル、トリフルオロメチル、場合によりR^7および／またはR^8により置換された-$(CH_2)_r$ヘテロアリール、ならびに場合によりR^7および／またはR^8により置換された-$(CH_2)_r$フェニルから選択され；
R^6は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、-$CONHR^9$、場合によりR^7および／またはR^8により置換されたフェニル、ならびに場合によりR^7および／またはR^8により置換されたヘテロアリールから選択され；
R^7は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、-$(CH_2)_q$-C_{3-7}シクロアルキル、-$CONR^9R^{10}$、-NHCOR^{10}、ハロゲン、-CN、-$(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$、トリフルオロメチル、場合により1個以上のR^8基により置換されたフェニル、および場合により1個以上のR^8基により置換されたヘテロアリールから選択され；
R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、および-$(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$から選択され；
R^9およびR^{10}は、それぞれ独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され、または
R^9およびR^{10}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄およびN-R^{13}から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し、ここで、上記環は2個以下のC_{1-6}アルキル基により置換されていてもよく；
R^{11}は、水素、C_{1-6}アルキルおよび場合によりC_{1-6}アルキルにより置換された-$(CH_2)_q$-C_{3-7}シクロアルキルから選択され；
R^{12}は、水素およびC_{1-6}アルキルから選択され、または
R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄およびN-R^{13}から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し；

R^{13}は、水素およびメチルから選択され；
XおよびYは、それぞれ独立して水素、メチルおよびハロゲンから選択され；
mおよびqは、それぞれ独立して0、1および2から選択され；
nおよびrは、それぞれ独立して0および1から選択され；
sは、0、1、2および3から選択され；
但し、
Aは、$-(CH_2)_mNR^{14}R^{15}$によっては置換されず、ここで、R^{14}およびR^{15}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄およびNR^{16}（R^{16}は水素またはメチルである）から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し、
mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリル基は、C_{1-2}アルキルまたは$-(CH_2)_nCO_2R^3$により場合により置換された窒素を含む5または6員ヘテロシクリル環ではなく、
式(I)の化合物は4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルではない]の化合物、またはその製薬上許容される誘導体。

【請求項２】
Aが、酸素および窒素から独立して選択される2個のヘテロ原子を含有する縮合5員ヘテロアリール環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項３】
Aが$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルにより置換されており、ここで、ヘテロシクリルは酸素および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員環であり、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されている、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項４】
R^1がメチルである、前記の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項５】
R^2が$-CO-NH-(CH_2)_q-R^6$である、前記の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項６】
Xがフッ素である、前記の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項７】
実質的に実施例1～9のいずれか一つを参照して前記のように定義される請求項1に記載の化合物、またはその製薬上許容される誘導体。

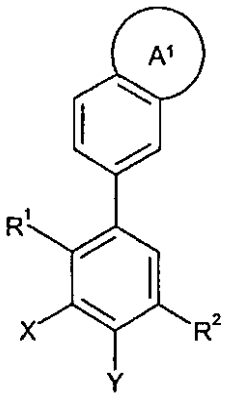
【請求項８】
N-シクロプロピル-3-フルオロ-4-メチル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンズアミド；
N-シクロプロピル-3-フルオロ-4-メチル-5-[1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンズアミド；および
3-{1-[(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル}-N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド
から選択される化合物、またはその製薬上許容される誘導体。

【請求項９】
少なくとも1種の請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその製薬上許容される誘導体を、1種以上の製薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項１０】
治療に用いるための、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される誘導体。

【請求項１１】
p38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼの活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病の治療または予防に使用するための、請求項1～8

のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される誘導体。
【請求項１２】
治療を必要とする患者に請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、p38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼの活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病を治療する方法。
【請求項１３】
p38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼの活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病の治療に使用するための医薬品の製造における、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される誘導体の使用。
【請求項１４】
請求項1～8のいずれか1項記載の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を調製する方法であって、
(a) 式(II)
【化２】

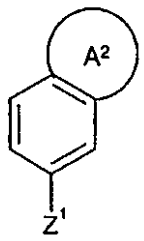


(II)

[式中、R^1、R^2、XおよびYは請求項1に定義された通りであり、A^1は無置換の縮合5員ヘテロアリール環である]
の化合物を、式(III)

Z-$(CH_2)_m$ヘテロシクリル (III)

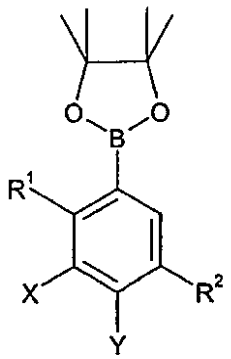
[式中-$(CH_2)_m$ヘテロシクリルは請求項1に定義された通りであり、Zはハロゲンである]
のハロゲン化物誘導体と、塩基の存在下で反応させること；
(b) 式(IV)
【化３】



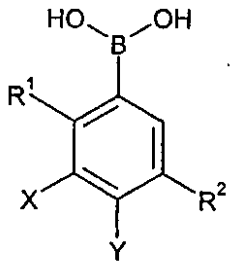
(IV)

[式中、A^2は請求項1に定義された通りのA、またはAもしくはA^1の保護された形であり、Z^1はハロゲンである]
の化合物を、式(VA)または(VB)

【化４】

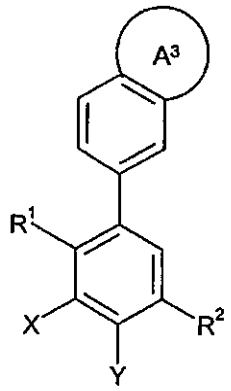


(VA)



(VB)

[式中、R^1、R^2、XおよびYは請求項1に定義された通りである]
の化合物と、触媒の存在下で反応させること；
(c) 式(XI)
【化５】



(XI)

[式中、R^1、R^2、XおよびYは請求項1に定義された通りであり、A^3は$-(CH_2)_m$ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは置換されていない）により置換された縮合5員ヘテロアリール環である]
の化合物を好適な試薬と反応させること；または
(d) ある請求項1に定義された通りの式(I)の化合物を最終段階で修飾して、別の請求項1に定義された通りの式(I)の化合物を与えること
を含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規化合物およびそれらの医薬品としての使用、特にp38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼの活性により生産されるサイトカインにより仲介され

る状態または疾病を治療するためのp38キナーゼ阻害剤としての使用に関する。

【発明の開示】

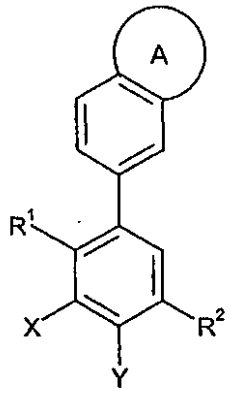
【０００２】

今回、本発明者らはp38キナーゼの阻害剤である新規化合物群を見出した。

【０００３】

本発明によれば、式(I):

【化１】



(I)

【０００４】

[式中、

Aは、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルにより置換された縮合5員ヘテロアリール環であり、ここで、上記ヘテロシクリルは、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されており、また

Aは、場合により、$-OR^3$、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CN、$-CO_2R^3$、および場合によりヒドロキシにより置換されたC_{1-6}アルキルから選択される1個の置換基によりさらに置換されており；

R^1は、メチルおよびクロロから選択され；

R^2は、$-NH-CO-R^5$および$-CO-NH-(CH_2)_q-R^6$から選択され；

R^3およびR^4は、それぞれ独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；

R^5は、水素、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_q-C_{3-7}$シクロアルキル、トリフルオロメチル、場合によりR^7および／またはR^8により置換された$-(CH_2)_r$ヘテロアリール、ならびに場合によりR^7および／またはR^8により置換された$-(CH_2)_r$フェニルから選択され；

R^6は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、$-CONHR^9$、場合によりR^7および／またはR^8により置換されたフェニル、ならびに場合によりR^7および／またはR^8により置換されたヘテロアリールから選択され；

R^7は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、$-(CH_2)_q-C_{3-7}$シクロアルキル、$-CONR^9R^{10}$、$-NHCOR^{10}$、ハロゲン、-CN、$-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$、トリフルオロメチル、場合により1個以上のR^8基により置換されたフェニル、および場合により1個以上のR^8基により置換されたヘテロアリールから選択され；

R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、および$-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$から選択され；

R^9およびR^{10}は、それぞれ独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され、または

R^9およびR^{10}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄および$N-R^{13}$から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し、ここで、上記環は2個以下のC_{1-6}アルキル基により置換されていてもよく；

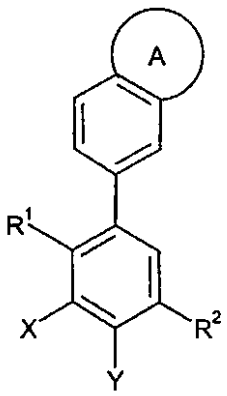
R^{11}は、水素、C_{1-6}アルキルおよび場合によりC_{1-6}アルキルにより置換された$-(CH_2)_q-C_{3-7}$シクロアルキルから選択され；

R^{12}は、水素およびC_{1-6}アルキルから選択され、または
R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄および$N-R^{13}$から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し；
R^{13}は、水素およびメチルから選択され；
XおよびYは、それぞれ独立して水素、メチルおよびハロゲンから選択され；
mおよびqは、それぞれ独立して0、1および2から選択され；
nおよびrは、それぞれ独立して0および1から選択され；
sは、0、1、2および3から選択され；
但し、
Aは、$-(CH_2)_mNR^{14}R^{15}$によっては置換されず、ここで、R^{14}およびR^{15}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄およびNR^{16} (R^{16}は水素またはメチルである)から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し、
mが0である場合、$-(CH_2)_m$ ヘテロシクリル基は、C_{1-2}アルキルまたは$-(CH_2)_nCO_2R^3$により場合により置換された窒素を含む5または6員ヘテロシクリル環ではなく、
式(I)の化合物は4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルではない]の化合物、またはその製薬上許容される誘導体が提供される。

【０００５】

本発明の別の実施形態によれば、式(IA):

【化２】



(IA)

【０００６】

[式中、
Aは、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルにより置換された縮合5員ヘテロアリール環であり、ここで、上記ヘテロシクリルは、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されており、また
Aは、場合により、$-OR^3$、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CN、$-CO_2R^3$、場合によりヒドロキシにより置換されたC_{1-6}アルキルから選択される1個の置換基によりさらに置換されており；
R^1は、メチルおよびクロロから選択され；
R^2は、$-NH-CO-R^5$および$-CO-NH-(CH_2)_q-R^6$から選択され；
R^3およびR^4は、それぞれ独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；
R^5は、水素、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_q-C_{3-7}$シクロアルキル、トリフルオロメチル、場合によりR^7および／またはR^8により置換された$-(CH_2)_r$ヘテロアリール、ならびに場合によりR^7および／またはR^8により置換された$-(CH_2)_r$フェニルから選択され；
R^6は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、$-CONHR^9$、場合によりR^7および／ま

たはR^8により置換されたフェニル、ならびに場合によりR^7および／またはR^8により置換されたヘテロアリールから選択され；

R^7は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、$-(CH_2)_q-C_{3-7}$シクロアルキル、$-CONR^9R^{10}$、$-NHCOR^{10}$、ハロゲン、-CN、$-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$、トリフルオロメチル、場合により1個以上のR^8基により置換されたフェニル、および場合により1個以上のR^8基により置換されたヘテロアリールから選択され；

R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、および$-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$から選択され；

R^9およびR^{10}は、それぞれ独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され、または

R^9およびR^{10}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄および$N-R^{13}$から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し、ここで、上記環は2個以下のC_{1-6}アルキル基により置換されていてもよく；

R^{11}は、水素、C_{1-6}アルキルおよび場合によりC_{1-6}アルキルにより置換された$-(CH_2)_q-C_{3-7}$シクロアルキルから選択され；

R^{12}は、水素およびC_{1-6}アルキルから選択され、または

R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、酸素、硫黄および$N-R^{13}$から選択されるもう1個のヘテロ原子を場合により含有する5または6員複素環を形成し；

R^{13}は、水素およびメチルから選択され；

XおよびYは、それぞれ独立して水素、メチルおよびハロゲンから選択され；

mおよびqは、それぞれ独立して0、1および2から選択され；

nおよびrは、それぞれ独立して0および1から選択され；

sは、0、1、2および3から選択され；

但し、

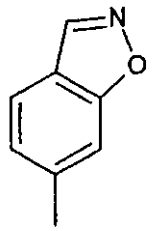
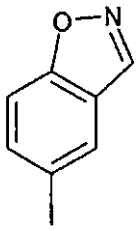
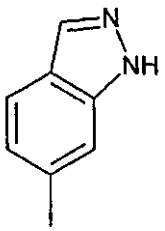
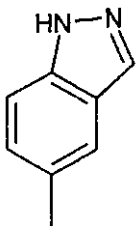
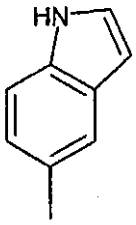
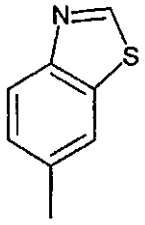
mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリル基は、C_{1-2}アルキルまたは$-(CH_2)_nCO_2R^3$により場合により置換された窒素を含む5または6員ヘテロシクリル環ではない]

の化合物、またはその製薬上許容される誘導体が提供される。

【０００７】

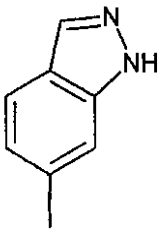
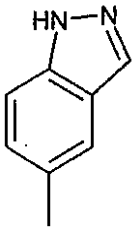
一実施形態では、Aには、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される2個以下のヘテロ原子を含有する縮合5員ヘテロアリール環が含まれる。別の実施形態では、Aには、酸素および窒素から独立して選択される2個以下のヘテロ原子を含有する縮合5員ヘテロアリール環が含まれる。さらに別の実施形態では、Aには、酸素および窒素から独立して選択される2個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリール環、たとえば2個の窒素原子を含有する環が含まれる。好適なA基の例には、下に示すような縮合イソキサゾリル、ピラゾリル、ピロリルおよびチアゾリル環が含まれる：

【化３】

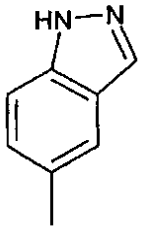
【０００８】
たとえば、好適なA基には下に示すような縮合ピラゾリル環が含まれる：

【化４】

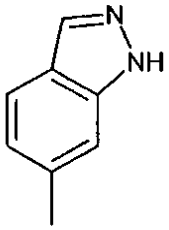
【０００９】
A基の代表的な例は、下に示すような縮合ピラゾリル環である：

【化５】



【００１０】
A基の別の代表的な例は、下に示すような縮合ピラゾリル環である：

【化６】



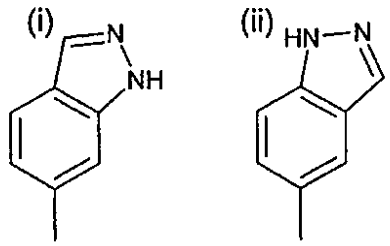
【００１１】
式(I)の化合物の代表的な例は、環Aが、環のいずれかの位置で-$(CH_2)_m$ヘテロシクリル

により置換されているものである。

【００１２】

たとえば、式(I)の化合物には、環Aが位置(i)または(ii)において、例えば下記のような位置(ii)において、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルにより置換された縮合ピラゾリル環である化合物が含まれる。

【化７】



【００１３】

一実施形態では、上記ヘテロシクリルは、酸素および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環である。ヘテロシクリルの代表的な例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルが含まれる。ヘテロシクリルの別の代表的な例には、ピペリジニルおよびピペラジニルが含まれる。別の実施形態では、ヘテロシクリルは1個の酸素原子を含有する5または6員複素環である。たとえば、ヘテロシクリルはテトラヒドロピランである。

【００１４】

ヘテロシクリルは場合により置換されており、置換基はヘテロシクリルのいずれの位置に存在してもよい。たとえば、ヘテロシクリルが硫黄原子を含有する場合、硫黄原子は2個以下のオキソ置換基を有してもよい。

【００１５】

一実施形態では、ヘテロシクリルは、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、特にC_{1-4}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から選択される1個の置換基により置換されている。別の実施形態では、ヘテロシクリルは、オキソ、C_{3-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から選択される1個の置換基により置換されている。別の実施形態では、ヘテロシクリルは、オキソ、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から選択される1個の置換基により置換されている。さらに別の実施形態では、ヘテロシクリルは、場合により、$-(CH_2)_n$フェニル、$-(CH_2)_nCO_2R^3$および$-CONR^3R^4$から選択される1個の置換基により置換されている。ヘテロシクリル置換基の代表的な例は$-(CH_2)_n$フェニルである。ヘテロシクリル置換基の別の代表的な例には$-(CH_2)_nCO_2R^3$および$-CONR^3R^4$が含まれる。

【００１６】

R^1の代表的な例はメチルである。

【００１７】

R^2の代表的な例は$-CO-NH-(CH_2)_q-R^6$である。

【００１８】

一実施形態では、R^3およびR^4は、水素およびC_{1-4}アルキルから独立して選択される。R^3の代表的な例は、C_{1-4}アルキル、たとえば、エチルまたはt-ブチルである。R^4の代表的な例は水素である。

【００１９】

一実施形態では、R^5は、場合によりR^7および／またはR^8により置換された$-(CH_2)_r$ヘテロアリールである。

【００２０】

一実施形態では、R^6は、C_{3-7}シクロアルキル、場合によりR^7および／またはR^8により置換されたフェニル、および場合によりR^7および／またはR^8により置換されたヘテロアリー

ルから選択される。別の実施形態では、R^6はC_{1-6}アルキルおよびC_{3-7}シクロアルキルから選択される。R^6の代表的な例は、C_{3-6}シクロアルキル、特にシクロプロピルである。R^6の別の代表的な例は、C_{1-4}アルキル、特にエチルである。

【００２１】

一実施形態では、R^7およびR^8は、それぞれ独立して、C_{1-4}アルコキシまたは$-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$である。

【００２２】

一実施形態では、R^9およびR^{10}はそれぞれ独立して水素またはC_{1-4}アルキルである。

【００２３】

一実施形態では、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、場合によりもう1個の酸素原子をさらに含有する5または6員複素環を形成する。

【００２４】

一実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、水素、塩素およびフッ素から選択される。別の実施形態では、Xは水素およびフッ素から選択される。Xの代表的な例はフッ素である。Xの別の代表的な例は水素である。Yの代表的な例は水素である。

【００２５】

一実施形態では、mは1および2から選択される。別の実施形態では、mは0および1から選択される。mの代表的な例は1である。ｍの別の代表的な例は0である。

【００２６】

一実施形態では、mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、酸素もしくは硫黄を含有する、または酸素、硫黄および窒素から独立して選択される2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されている。あるいは、mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、窒素を含有する5または6員複素環であって、オキソ、C_{3-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される1または2個の置換基により置換されている。あるいは、mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、窒素を含有する5または6員複素環であって、C_{1-2}アルキルおよび$-(CH_2)_nCO_2R^3$から独立して選択される2個の置換基により置換されている。

【００２７】

また、mが1または2である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されている。

【００２８】

別の実施形態では、mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、酸素もしくは硫黄を含有する、または酸素、硫黄および窒素から独立して選択される2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されている。あるいは、mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、窒素を含有する5または6員複素環であって、オキソ、C_{3-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-NR^3R^4$および$-CONR^3R^4$から独立して選択される1または2個の置換基により置換されている。あるいは、mが0である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、窒素を含有する5または6員複素環であって、C_{1-2}アルキルおよび$-(CH_2)_nCO_2R^3$から独立して選択される2個の置換基により置換されている。

【００２９】

また、mが1または2である場合、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環であって、場合により、オキソ、C_{1-6}アルキル、$-(CH_2)_n$フェニル、$-OR^3$、$-(CH_2)_nCO_2R$

^{3}、-$NR^{3}R^{4}$および-$CONR^{3}R^{4}$から独立して選択される2個以下の置換基により置換されている。

【００３０】

nの代表的な例は1である。nの別の代表的な例は0である。

【００３１】

qの代表的な例は0である。

【００３２】

一実施形態では、rは0である。

【００３３】

一実施形態では、sは0である。

【００３４】

本発明は上記の実施形態ならびに特定のおよび好ましい基のすべての組合せを含むものと理解されるべきである。また、本発明は特定の基または変数、たとえば、R^{3}、R^{4}、R^{8}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、n、qまたはsが2個以上存在し得る式(I)の化合物を包含するものと理解されるべきである。上記のような化合物において、それぞれの基または変数は、挙げられた値から独立して選択される。

【００３５】

本発明の特定の化合物には、実施例に記載された化合物およびそれらの製薬上許容される誘導体、たとえば、N-シクロプロピル-3-フルオロ-4-メチル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンズアミンおよびその製薬上許容される誘導体が含まれる。

【００３６】

本明細書において、「製薬上許容される」という用語は、製薬における使用に適した化合物を意味する。医薬品に使用するのに適した本発明の化合物の塩または溶媒和物は、対イオンまたは会合する溶媒が製薬上許容されるものである。けれども、製薬上許容されない対イオンまたは会合する溶媒を有する塩または溶媒和物は、たとえば、本発明の他の化合物およびそれらの製薬上許容される塩および溶媒和物の調製における中間体として使用するために、本発明の範囲に含まれる。

【００３７】

本明細書において、「製薬上許容される誘導体」という用語は、受容者に投与された際に本発明の化合物、またはその活性代謝物または活性残基を与えることができる（直接または間接的に）、本発明の化合物のすべての製薬上許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグ、例えば、エステルを意味する。上記の誘導体は多くの実験をしなくても当業者は知ることができる。それでもなお、「Burgerの医化学および薬物の発見」第5版、第1巻、「原理および実践」(Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice)の記載を参照する。上記の文献を上記誘導体に関する内容の範囲で参照により本明細書に組み入れる。好ましい製薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物、エステル、カルバミン酸エステルおよびリン酸エステルである。特に好ましい製薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物およびエステルである。最も好ましい製薬上許容される誘導体は塩およびエステル、特に塩である。

【００３８】

本発明の化合物は製薬上許容される塩の形であり、および／または製薬上許容される塩として投与される。好適な塩に関する総論については、Bergeら、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照されたい。

【００３９】

一般的に、製薬上許容される塩は、必要に応じて所望の酸または塩基を用いて容易に調製することができる。塩は溶液から沈殿させて濾過により収集してもよいし、溶媒を蒸発させることにより回収してもよい。

【００４０】

本発明の化合物の塩は、たとえば、式(I)の化合物中に存在する窒素原子と酸との反応

により得られる酸付加塩を含む。「製薬上許容される塩」という用語に包含される塩は、本発明の化合物の無毒の塩を指す。好適な付加塩は無毒の塩を形成する酸から形成され、例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート、エストレート、エシレート、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリラルサニレート、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミン塩、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サッカレート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド塩、トリフルオロ酢酸塩、および吉草酸塩が挙げられる。

【００４１】

製薬上許容される塩基塩には、トリメチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、およびイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンなどの第一、第二および第三アミンの塩を含む有機塩基の塩が含まれる。

【００４２】

有機化学の分野の当業者は、多くの有機化合物が、反応をおこなった、または沈殿または結晶化をおこなった溶媒と複合体を形成することを理解するであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として知られている。本明細書において、「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明においては式(I)の化合物またはその塩）および溶媒により形成されるさまざまな化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためには、上記の溶媒は溶質の生物活性を妨害してはならない。好適な溶媒の例には、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が含まれる。好ましくは使用される溶媒は製薬上許容される溶媒である。好適な製薬上許容される溶媒の例には、水、エタノールおよび酢酸が含まれる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。水との複合体は、「水和物」として知られている。本発明の化合物の溶媒和物は本発明の範囲に含まれる。

【００４３】

本明細書において、「プロドラッグ」という用語は、体内で、たとえば血液中での加水分解により、その薬理効果を有する活性型に変換される化合物を意味する。製薬上許容されるプロドラッグは、T. HiguchiおよびV. Stella、「新規の送達システムとしてのプロドラッグ」(Prodrugs as Novel Delivery Systems)、第14 巻、A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche編、「薬物設計における生体可逆担体」(Bioreversible Carriers in Drug Design)、American Pharmaceutical AssociationおよびPergamon Press, 1987; およびD. Fleisher, S. RamonおよびH. Barbra 「経口薬物送達の改良：プロドラッグの使用による溶解度の限界の克服」(“Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”)、Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130に記載されている。これらの文献を参照により本明細書に組み入れる。

【００４４】

プロドラッグは、それを患者に投与した時にin vivoで式(I)の化合物を放出するような共有結合により結合したキャリヤーである。一般的にプロドラッグは、通常の操作またはin vivoのいずれかにより開裂して元の化合物を生成するように官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグには、たとえば、ヒドロキシまたはアミン基に、患者に投与された時に開裂して元のヒドロキシまたはアミン基を生成するような基を結合した本発

明の化合物が含まれる。そこで、プロドラッグの代表的な例には（これらに限定されないが）、式(I)の化合物のアルコールおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体が含まれる。さらに、カルボン酸(-COOH)の場合には、メチルエステル、エチルエステル等のエステルが用いられる。エステルは、それ自体で活性であり、および/または人の体内のin vivoの条件下で加水分解される。好適な製薬上許容されるin vivoで加水分解可能なエステル基には、人の体内で容易に開裂して元の酸またはその塩を生成するものが含まれる。

【００４５】

本明細書において、「アルキル」という用語は、特定された数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素鎖を指す。たとえば、C_{1-6}アルキルは1個以上6個以下の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルを意味する。本明細書において使用される「アルキル」の例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル、t-ブチルおよびヘキシルが含まれる。たとえば、メチル、エチル、イソプロイルまたはt-ブチルのようなC_{1-4}アルキル基が好ましい。上記のアルキル基は、場合により、たとえばトリフルオロメチルのように、1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

【００４６】

本明細書において、「アルコキシ」という用語は、特定された数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基を指す。たとえば、C_{1-6}アルコキシは1個以上6個以下の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシを意味する。本明細書において使用される「アルえコキシ」の例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシが含まれる。たとえば、メトキシまたはエトキシのようなC_{1-4}アルコキシ基が好ましい。

【００４７】

本明細書において、「シクロアルキル」という用語は、特定された数の炭素原子を有し、場合により1個までの二重結合を有してもよい非芳香族炭化水素環を指す。たとえば、C_{3-7}シクロアルキルは、3個以上7個以下の環炭素原子を有する非芳香族環を意味する。本発明において使用される「シクロアルキル」の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。たとえば、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような、C_{3-6}シクロアルキル基が好ましい。

【００４８】

本明細書において、「ヘテロアリール環」または「ヘテロアリール」という用語は、他に定義されない限り、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環5～7員不飽和炭化水素環を指す。好ましくはヘテロアリール環は5または6個の環原子を有する。ヘテロアリール環の例には、これらに限定されないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルが含まれる。上記の環は、場合により、C_{1-6}アルキルおよびオキシから独立して選択される1個以上の置換基により置換されていてもよい。

【００４９】

本明細書において、「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、他に定義されない限り、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環3～7員飽和炭化水素環を指す。好ましくは、複素環は5または6個の環原子を有する。ヘテロシクリル基の例には、これらに限定されないが、アジリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルおよびチオモルホリノが含まれる。上記の環は、場合により、C_{1-6}アルキルおよびオキシから独立して選択される1個以上の置換基に

より置換されていてもよい。

【００５０】

本明細書において、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の元素を指す。好ましいハロゲンはフッ素、塩素および臭素である。特に好ましいハロゲンはフッ素および塩素である。

【００５１】

本明細書において、「場合により」という用語は、それに続いて記載される事柄が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、起こった事柄と起こらなかった事柄の両方を含む。

【００５２】

本明細書において、「置換された」という用語は、挙げられた置換基（1つまたは複数）による置換を指し、他に記載しない限り、多重の置換も含まれる。

【００５３】

ある種の式(I)の化合物は立体異性体として存在し得る（たとえば、それらは1個以上の不斉炭素原子を含む可能性があり、またはシス-トランス異性を示す可能性がある）。個々の立体異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびこれらの混合物は本発明の範囲に含まれる。本発明はまた、1個以上のキラル中心が反転した異性体との混合物である式(I)で表される化合物の個々の異性体をも包含する。同様に、式(I)の化合物は式に示された形とは異なる互変異性体として存在してもよく、これらもまた本発明の範囲に含まれると理解される。

【００５４】

ジアステレオマーまたはシス-トランス異性体の分離は通常の技術、たとえば、分別結晶、クロマトグラフィーまたはHPLCにより達成することができる。物質の立体異性体混合物もまた、対応する光学的に純粋な中間体から、または好適なキラル支持体を用いた対応するラセミ体の分割（例えば、HPLCによる）により、または対応するラセミ体と必要に応じた好適な光学活性酸または塩基との反応により形成されたジアステレオマー塩の分別結晶により調製される。

【００５５】

さらに、構造(I)の化合物のいくつかの結晶型は多形として存在し得るが、これも本発明に含まれる。

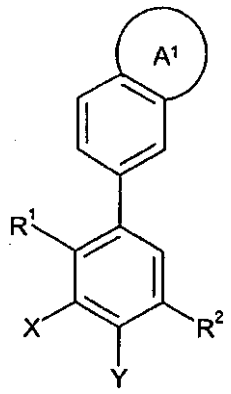
【００５６】

本発明の化合物は標準的な化学を含むさまざまな方法により作ることができる。先に定義した可変基は他に指示されない限り、以下でも先に定義された通りの意味を有する。一般的な合成法の例を下に記載した後、本発明の特定の化合物を実施例として調製する。

【００５７】

式(I)の化合物は、式(II)

【化８】



(II)

【００５８】

[式中、R^1、R^2、XおよびYは上で定義された通りであり、A^1は無置換の縮合5員ヘテロアリール環である]
の化合物を、好適な試薬、たとえば式(III)

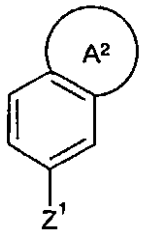
$Z\text{-}(CH_2)_m$ヘテロシクリル (III)

[式中、$\text{-}(CH_2)_m$ヘテロシクリルは上で定義された通りであり、Zはハロゲン、特に塩素または臭素である]
のハロゲン化物誘導体と、たとえば、水素化ナトリウムなどの塩基およびDMFなどの溶媒の存在下で反応させることにより調製される。

【００５９】

式(I)の化合物または式(II)の化合物は、式(IV)

【化９】

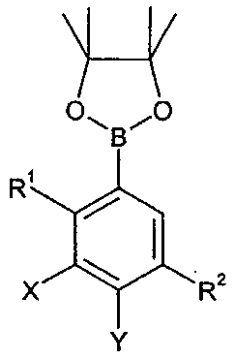


(IV)

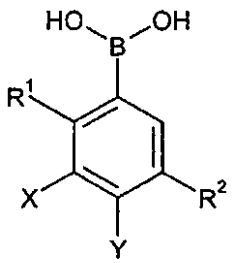
【００６０】

[式中、A^2は上で定義された通りのAであり（この場合、得られる生成物は式(I)の化合物である）、またはA^2は上で定義された通りのA^1であり（この場合、得られる生成物は式(II)の化合物である）、またはA^2はAまたはA^1の保護された形であり、Z^1はハロゲン、特に臭素である]
の化合物を式(VA)または(VB)

【化１０】



(VA)



(VB)

【００６１】

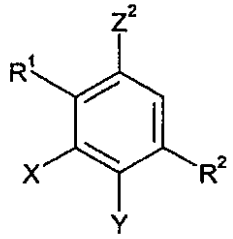
[式中、R^1、R^2、XおよびYは上で定義された通りである]

の化合物と、触媒、たとえばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下で反応させ、必要な場合には保護基を除去することにより調製される。

【００６２】

式(VA)の化合物は、たとえば、式(VI)

【化１１】



(VI)

【００６３】

[式中、R^1、R^2、XおよびYは上で定義された通りであり、Z^2はハロゲン、特にヨウ素である]

の化合物を、DMFなどの溶媒中で、ビス(ピナコラート)ジボロン、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体($PdCl_2$(ppdf))および酢酸カリウムと反応させることにより調製される。

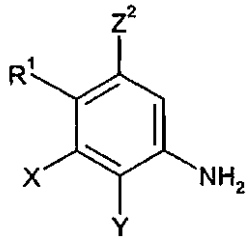
【００６４】

式(VB)の化合物は、たとえば、上で定義された通りの式(VI)の化合物を、THFなどの溶媒中で、n-ブチルリチウムおよびホウ酸トリイソプロピルと反応させることにより調製される。

【００６５】

R^2が-NH-CO-R^5である場合、式(VI)の化合物は、式(VII)

【化１２】



(VII)

【００６６】

[式中、R^1、X、YおよびZ^2は上で定義された通りである]

のアミンを、式(VIII)

R^5CO_2H (VIII)

[式中、R^5は上で定義された通りである]

の酸化合物と、アミドを生成する条件下で反応させることにより調製される。

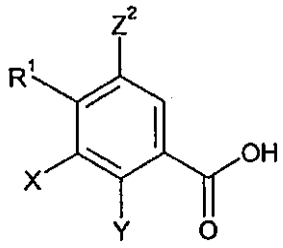
【００６７】

好適なアミド生成条件は当業者に公知であり、式(VII)のアミン、式(VIII)の酸、およびHATUのDMFなどの溶媒中の混合物にDIPEAなどの塩基を加えることを含む。

【００６８】

あるいは、R^2が-CO-NH-$(CH_2)_q$-R^6である場合、式(VI)の化合物は、対応する式(IX)

【化１３】



(IX)

【００６９】

[式中、R^1、X、YおよびZ^2は上で定義された通りである]

の酸化合物から、該酸をたとえば塩化チオニルで処理することにより、たとえば酸塩化物などの酸の活性化型に変換した後、その活性化された酸を式(X)

$$R^6\text{-}(CH_2)_q\text{-}NH_2 \qquad (X)$$

[式中、R^6は上で定義された通りである]

のアミン化合物と、アミドを生成する条件下で反応させることにより容易に調製される。

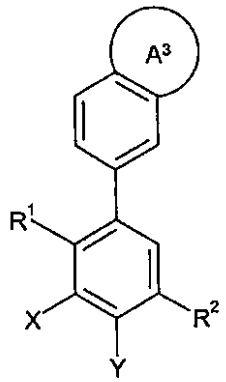
【００７０】

好適なアミド生成条件は当業者に公知であり、式(IX)の酸またはその活性化型の、たとえばDMF中の溶液を、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で式(X)のアミンにより処理することを含む。

【００７１】

また、式(I)の化合物は、式(XI)

【化１４】



(XI)

【００７２】

[式中、R^1、R^2、XおよびYは上で定義された通りであり、A^3は$-(CH_2)_m$ヘテロシクリル（ここでヘテロシクリルは置換されていない）により置換された縮合5員ヘテロアリール環である]

の化合物を、好適な試薬と反応させることにより調製される。たとえば、$-(CH_2)_m$ヘテロシクリルがピペリジニルである場合、窒素原子をイソシアン酸エチルと反応させて式(I)の化合物を形成する。

【００７３】

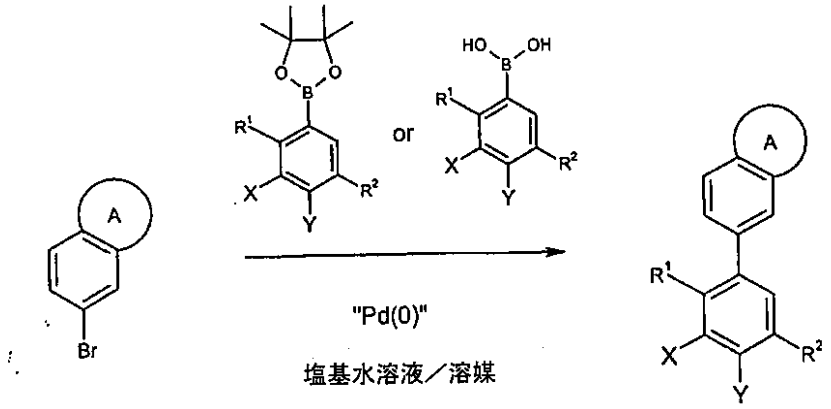
あるいは、別の一般法は、ある式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に修飾する最終段階を含む。ある式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に変換するための好適な官能基の変換は当業者に公知であり、たとえば、「総合複素環化学II」(Comprehensive Heterocyclic Chemistry II)、A. R. Katritzky, C. W. ReesおよびE. F. V. Scriven編(Pergamon Press, 1996)、「総合有機官能基変換」(Comprehensive Organic Functional Group Transformations)、A.R. Katritzky, O. Meth-CohnおよびC.W. Rees 編(Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995)、「総合有機化学」(Comprehensive Organic Chemistry)、D. BartonおよびW. D. Ollis 編(Pergamon Press, Oxford, 1979)、および「総合有機変換」(Comprehensive

Organic Transformations)、R.C. Larock (VCH Publishers Inc., New York, 1989)に記載されている。

【００７４】

たとえば、式(I)の化合物を調製するための1つの一般法は、下記のスキーム1に記載する反応を含む。

【化１５】

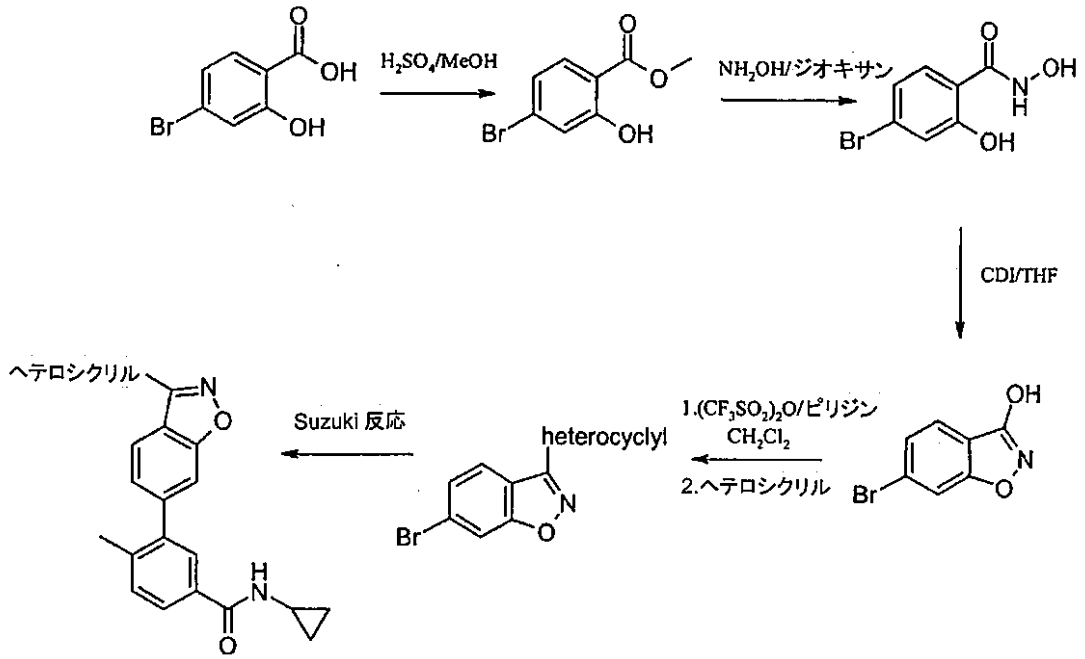


スキーム１

【００７５】

たとえば、式(I)の化合物を調製するための別の方法は、下記のスキーム2に記載する反応を含む。

【化１６】



スキーム２

【００７６】

たとえば、式(I)の化合物を調製するための別の方法は、下記のスキーム3に記載する反応を含む。

【化１７】

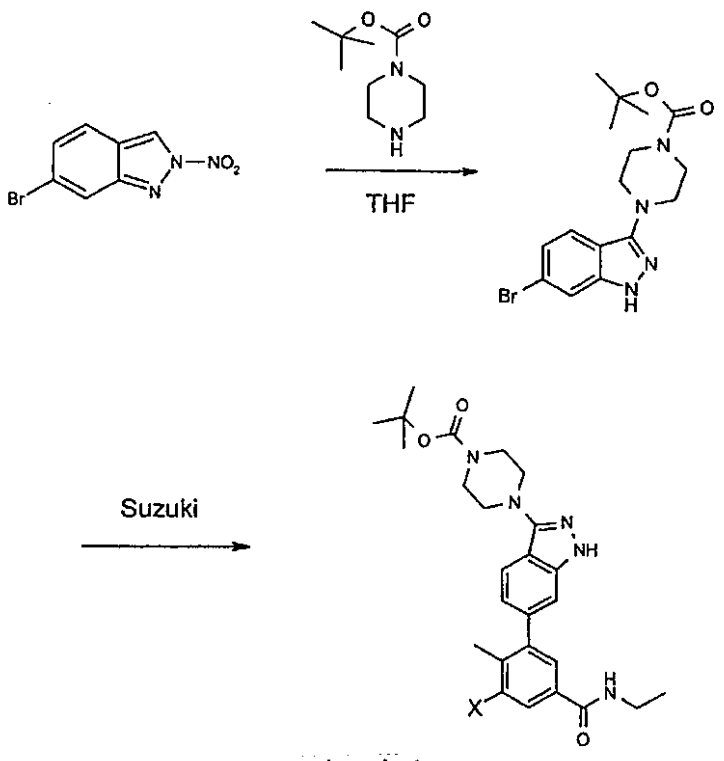


スキーム３

【００７７】

たとえば、式(I)の化合物を調製するための別の方法は、下記のスキーム4に記載する反応を含む。

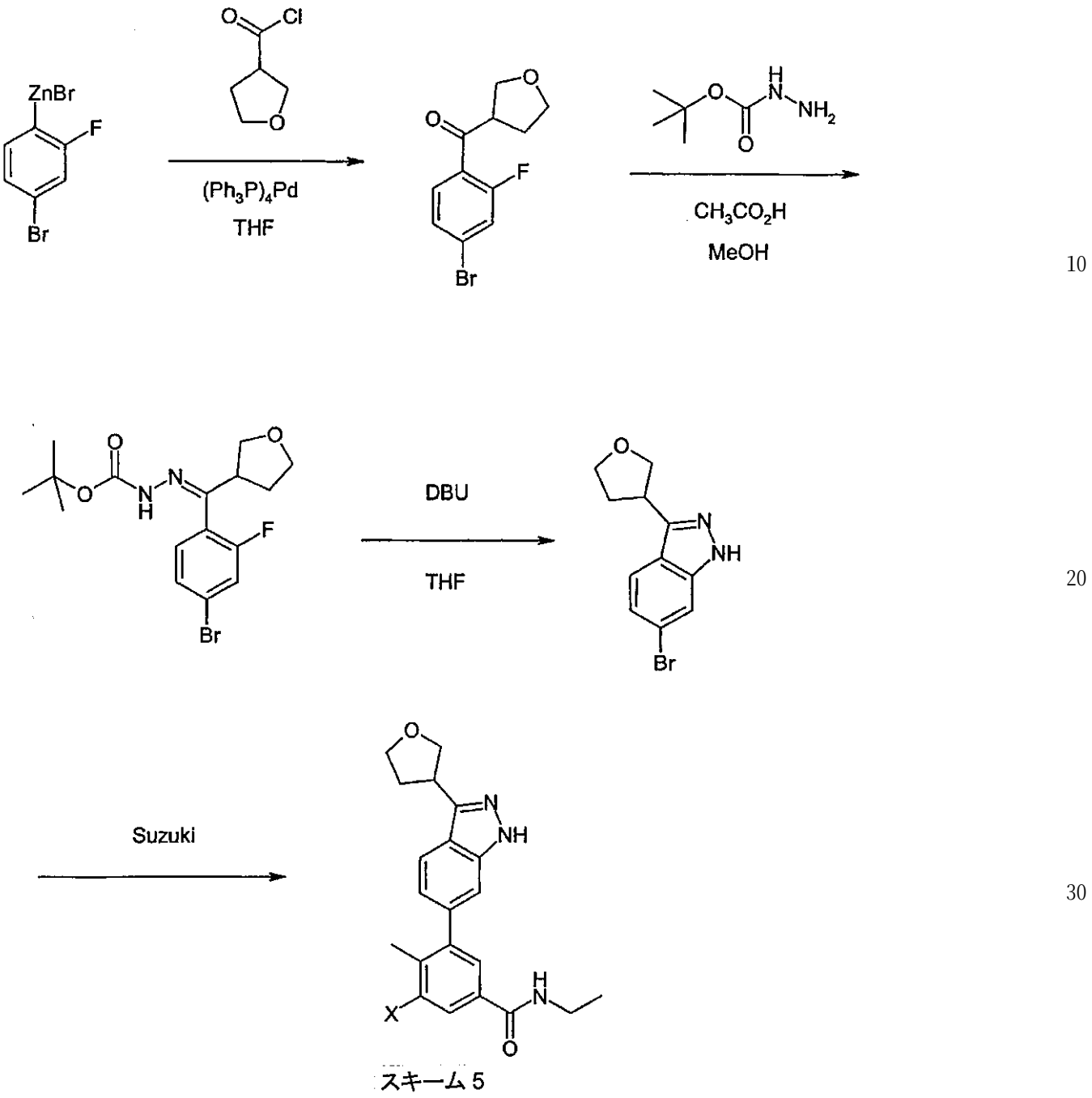
【化１８】



スキーム４

たとえば、式(I)の化合物を調製するための別の方法は、下記のスキーム5に記載する反応を含む。

【化１９】

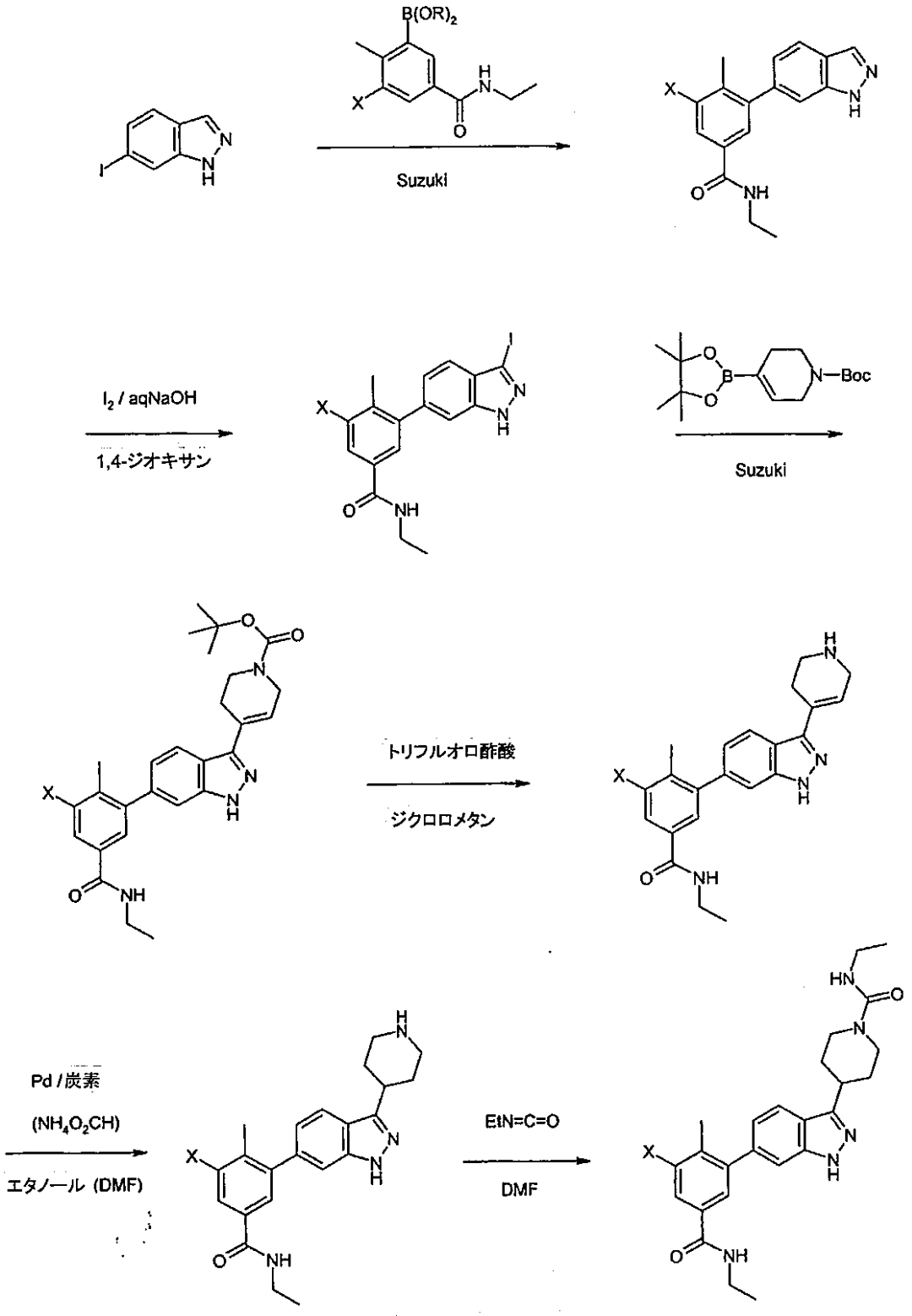


スキーム５

【００７８】

たとえば、式(I)の化合物を調製するためのさらに別の方法は、下記のスキーム6に記載する反応を含む。

【化２０】



スキーム６

【００７９】

当業者は、本発明の化合物の調製において、望まれない副反応を防ぐために分子中の1個またはそれ以上の反応性の基を保護することが必要である、および／または望ましいことを理解するであろう。本発明に使用するのに適した保護基は当業者に公知であり、通常の方法により使用することができる。たとえば、「有機合成における保護基」(“Protective groups in organic synthesis”)、T.W. GreeneおよびP.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991)、または「保護基」(“Protecting Groups”)、P.J. Kocienski (Georg Thieme

Verlag 1994)を参照されたい。好適なアミノ保護基の例には、アシル型保護基（たとえば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル）、芳香族ウレタン型保護基（たとえば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換されたCbz）、脂肪族ウレタン保護基（たとえば、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル）およびアルキル型保護基（たとえば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル）が含まれる。好適な酸素保護基には、たとえば、トリメチルシリルまたはtert-ブチルジメチルシリルなどのアルキルシリル基；テトラヒドロピラニルまたはtert-ブチルなどのアルキルエーテル；または酢酸エステルなどのエステルが含まれる。

【００８０】

本発明の化合物を化学物質そのものとして投与することも可能であるが、式(I)の化合物およびそれらの製薬上許容される誘導体は、たとえば、想定される投与経路および標準的な製薬法を考慮して選択された好適な賦形剤、希釈剤および／または担体と薬物とが混合されている場合のような、医薬組成物の形で投与すると便利である。

【００８１】

そこで、本発明の別の態様では、少なくとも1種の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を、1種以上の製薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と共に含む医薬組成物を提供する。上記の賦形剤、希釈剤または担体は、製剤の他の成分と共存できるという意味で、また、受容者そのものに有害でないという意味で、「許容される」物でなければならない。

【００８２】

別の態様によれば、本発明は、活性成分として、少なくとも1種の本発明の化合物またはその製薬上許容される誘導体を、1種以上の製薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と共に含む、治療、特にp38キナーゼの阻害剤による改善が可能な状態に冒されているヒトまたは動物の被験体の治療に使用するための医薬組成物を提供する。

【００８３】

本発明はまた、治療上有効な量の本発明の化合物および製薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体（それらの組合せを含む）を含む医薬組成物を提供する。

【００８４】

さらに、本発明により、少なくとも1種の本発明の化合物またはその製薬上許容される誘導体を製薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と混合することを含む、医薬組成物を調製する方法が提供される。

【００８５】

医薬組成物は人間の医学および獣医学においてヒトまたは動物に使用され、典型的には1種以上の製薬上許容される賦形剤、希釈剤または担体を含む。治療における使用に許容される担体または希釈剤は製薬の技術分野において公知であり、たとえば、「Remingtonの薬学」(Remington’s Pharmaceutical Sciences)、Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro編、1985)に記載されている。製薬用賦形剤、希釈剤または担体は、想定される投与経路および標準的な製薬技術を考慮して選択される。医薬組成物は、賦形剤、希釈剤また担体として、またはそれに加えて、好適な結合剤、滑沢剤、懸濁剤、被覆剤および可溶化剤を含んでもよい。

【００８６】

保存剤、安定化剤、色素および着香料も医薬組成物に加えることができる。保存剤の例には、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが含まれる。抗酸化剤および懸濁剤も使用することができる。

【００８７】

いくつかの実施形態では、本発明の薬物をシクロデキストリンと組み合わせて使用することもできる。シクロデキストリンは薬物分子と包接および非包接複合体を形成することが知られている。薬物-シクロデキストリン複合体の形成により、薬物分子の溶解度、溶解速度、バイオアベイラビリティーおよび／または安定性の特性が変化する。薬物-シク

ロデキストリン複合体は、一般的にほとんどの剤形および投与経路に有用である。薬物と直接複合体化する代わりに、シクロデキストリンを補助添加物、たとえば担体、希釈剤または可溶化剤として使用してもよい。アルファ、ベータおよびガンマシクロデキストリンが最もよく使用され、好適な例は、WO 91/11172、WO 94/02518およびWO 98/55148に記載されている。

【００８８】

本発明の化合物は、湿式粉砕などの公知の粉砕方法を使用して粉砕され、錠剤形成および他の製剤に適した粒径とされる。本発明の化合物の微細に粉砕された（ナノパーティクル）調製物は、たとえばWO 02/00196 (SmithKline Beecham)に記載されるように、当業者に公知の方法により調製することができる。

【００８９】

異なる送達システムに応じて異なる組成物／製剤が必要とされる。例として、本発明の医薬組成物は、ミニポンプを使用して、またはたとえば鼻内スプレーもしくは吸入用エアロゾルもしくは摂取用溶液として粘膜経路により、または組成物をたとえば静脈内、筋内または皮下経路により送達するための注射用剤形として製剤して非経口経路により、送達するように製剤される。あるいは、製剤は両方の経路により送達されるように設計される。

【００９０】

薬物が胃腸管粘膜を通して粘膜送達される場合、それは胃腸管を通過する間に安定に存在することができなくてはならない。たとえば、タンパク質分解に対して抵抗性で、酸性のpHに対して安定で、胆汁の界面活性作用に対して抵抗性でなくてはならない。

【００９１】

適切な場合には、医薬組成物は吸入により、坐剤またはペッサリーとして、ローション、溶液、クリーム、軟膏または粉剤の剤形で局所的に、皮膚パッチを用いて、デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤を含有する錠剤の形で、または薬剤単独でまたは賦形剤と混合してのいずれかでカプセルもしくはオビュール(ovules)に入れて、または着香料または着色剤を含有するエリキシル、溶液または懸濁液の剤形で経口経路により投与することができる。あるいは、それらは非経口経路により、たとえば静脈内、筋内または皮下に注射することができる。非経口投与には、組成物は、他の物質、たとえば、血液と等張の溶液を作るのに十分な量の塩または単糖類を含有する無菌水溶液の形で使用されるのが最も良い。口腔または舌下投与には、組成物は通常の方法により製剤化することができる錠剤または口腔錠の剤形で投与される。

【００９２】

投与（送達）経路には、これらに限定されないが、経口（たとえば、錠剤、カプセルとして、または摂取可能な溶液として）、局所、粘膜（たとえば、鼻内スプレーまたは吸入用エアロゾルとして）、鼻内、非経口（たとえば、注射用剤形により）、胃腸管、髄腔内、腹腔内、筋内、静脈内、子宮内、眼内、皮内、頭蓋内、気管内、膣内、脳室内、大脳内、皮下、眼科（硝子体内、または眼房内を含む）、経皮、直腸、口腔、硬膜外および舌下のうちの1つ以上が含まれる。すべての化合物を同じ経路により投与する必要がないことを理解すべきである。同様に、組成物が2種以上の活性化合物を含む場合には、それらの成分を別の経路により投与してもよい。

【００９３】

式(I)の化合物ならびにその製薬上許容される塩および溶媒和物はあらゆる好適な方法により投与するために製剤化することができる。それらは、たとえば、局所投与用に、または吸入による投与用に、またはより好ましくは経口、経皮または非経口投与用に製剤される。医薬組成物は式(I)の化合物およびその製薬上許容される誘導体の制御放出を可能にする剤形としてもよい。好ましい実施形態では、本発明の薬物は、経口、口腔または舌下などのように全身送達される。特に好ましい投与方法およびそれに対応する製剤は、経口投与である。

【００９４】

経口投与には、医薬組成物は、たとえば、即効性、徐放性、修飾、遅延、パルスまたは制御放出適用のための許容される賦形剤を用いて従来の手段により調製された、錠剤（舌下錠を含む）およびカプセル（それぞれ持続放出および遅延放出製剤を含む）、オビュール、丸剤、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ、乳液、溶液、シロップまたは懸濁液の剤形とされ、上記剤形として投与される。

【００９５】

たとえば、錠剤またはカプセルの剤形による経口投与のためには、活性薬物成分を、エタノール、グリセロール、水等の経口用の無毒の製薬上許容される不活性担体と混合する。錠剤は、微結晶セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、デンプン（好ましくはトウモロコシ、ジャガイモ、またはタピオカデンプン）、グリコールデンプンナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびある種の複合ケイ酸塩などの崩壊剤、およびポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムなどの顆粒化結合剤を含有してもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクなどの滑沢剤を含んでもよい。

【００９６】

同様のタイプの固体の組成物は、ゼラチンカプセルの充填剤としても使用される。この点で好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖または高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液および／またはエリキシルのためには、薬物をさまざまな甘味料または着香料、着色剤または色素と、乳化剤および／または懸濁剤と、および水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリンなどの希釈剤と、およびそれらの組合せと組み合わせる。

【００９７】

粉末は化合物を好適な微細な粒径に粉砕し、同様に粉砕した食用炭水化物、たとえばデンプンまたはマンニトールなどの医薬担体と混合することにより調製される。着香料、保存剤、分散剤および着色剤もまた加えることができる。

【００９８】

カプセルは、上記の通りに粉末混合物を調製し、形成されたゼラチンの鞘に充填することにより作ることができる。充填操作の前に、コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を粉末混合物に加えることができる。また、カプセルを摂取した時の薬物のアベイラビリティーを改善するために、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を加えることもできる。

【００９９】

さらに、所望または必要に応じて好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤も混合物に組み入れることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータラクトースなどの天然の糖、トウモロコシ甘味料、アラビアゴム、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウ等が含まれる。これらの剤形に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、これらに限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が含まれる。

【０１００】

錠剤は、たとえば、粉末混合物を調製し、顆粒化またはスラッグ化し、滑沢剤および崩壊剤を加えて、錠剤に圧縮することにより製剤される。粉末混合物は、好ましくは粉砕した化合物を上記の希釈剤または基剤、および場合により、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの再吸収促進剤および／またはベントナイト、カオリンまたはリ

ン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘質物またはセルロース性もしくはポリマー性材料の溶液などの結合剤により湿らせ、スクリーンを通すことにより顆粒化することができる。顆粒化する代わりに、粉末混合物を打錠機に通して、得られた不完全に形成されたスラッグを顆粒に粉砕してもよい。顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることにより、打錠型に付着するのを防ぐために滑沢化することができる。次に、滑沢化された混合物を錠剤に圧縮する。本発明の化合物はまた、流動性の不活性担体と混合して、顆粒化またはスラッグ化の段階を経ずに直接錠剤に圧縮することもできる。セラックの密閉コーティング、糖またはポリマー材料のコーティングおよびロウの光沢コーティングからなる透明なまたは不透明な保護コーティングを施すことができる。異なる単位剤形を識別するために、これらのコーティングに色素を加えることができる。

【０１０１】

溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口用の液体は、与えられた量があらかじめ決められた量の化合物を含有するような単回用量剤形として調製することができる。シロップは化合物を好適な風味を付けた水溶液に溶解することにより調製されるのに対して、エリキシルは無毒のアルコール媒体を使用することにより調製される。懸濁液は化合物を無毒の媒体に分散させることにより製剤化することができる。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミントオイルまたはサッカリンなどの風味添加物等も加えることができる。

【０１０２】

適当な場合には経口投与のための単回用量製剤はマイクロカプセル化することができる。製剤はまた、たとえば粒子状の材料をポリマー、ロウ等によりコーティングするか、それらに埋め込むことにより、放出を延長または遅延させるように調製することもできる。

【０１０３】

また、本発明の化合物は、小型単層小胞、大型単層小胞および多重膜小胞などのリポソーム送達システムの形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

【０１０４】

また、本発明の化合物は、個別の担体として、上記化合物分子を結合したモノクローナル抗体を使用することにより送達してもよい。本発明の化合物はまた、標的化薬物担体としての可溶性ポリマーと結合してもよい。上記のポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが含まれる。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用なある種の生物分解性ポリマー、たとえば、ポリ酢酸、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと結合させてもよい。

【０１０５】

本発明は、0.1～99.5%、より好ましくは0.5～90%の式(I)の化合物を製薬上許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物を含む。

【０１０６】

同様に、上記組成物は、鼻、眼、耳、直腸、局所、静脈内（ボーラスおよび注入の両方）、腹腔内、関節内、皮下もしくは筋内、吸入または通気の形態で、すべて医薬の技術分野において公知の剤形を用いて投与することができる。

【０１０７】

経皮投与には、医薬組成物は経皮イオン導入パッチなどの経皮パッチの剤形で与えられる。

【０１０８】
本発明の化合物を非経口投与する場合には、上記投与の例には、薬物の静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋内または皮下投与；および／または吸入技術を使用するもののうちの1つ以上が含まれる。非経口投与においては、医薬組成物は注射または連続注入（たとえば、静脈内、血管内または皮下）により与えられる。組成物は、油性または水性媒体中の懸濁液、溶液または乳液の剤形を取ることができ、懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの製剤用の薬剤を含有してよい。注射による投与には、これらは単回用量剤形、または好ましくは保存剤を加えた多数回用量剤形の形を取ることができる。あるいは、非経口投与のために、活性成分を、好適な媒体により再構成するための粉剤としてもよい。非経口投与には、化合物を、他の物質、たとえば溶液を血液と等張にするために十分な量の塩またはグルコースを含有する無菌水溶液の剤形で使用するのが最良である。水溶液は、必要ならば、適切に緩衝化される（好ましくは3～9のpHに）。無菌状態での好適な非経口製剤の調製は、当業者に公知の標準的な製薬技術により容易に達成される。
【０１０９】
本発明の組成物は直接の注射により投与してもよい。
【０１１０】
また、本発明の化合物は、デポ製剤として調製してもよい。このような持続作用型製剤は、植え込み（たとえば、皮下または筋内）により、または筋内注射により投与される。そこで、たとえば、本発明の化合物を好適なポリマーまたは疎水性材料（たとえば、許容される油中の乳液として）またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性の誘導体として、たとえば難溶性の塩として製剤化することができる。
【０１１１】
あるいは、組成物は局所適用のために、たとえば、軟膏、クリーム、ローション、眼軟膏、点眼剤、点耳剤、口腔洗浄剤、含浸包帯および縫合、およびエアロゾルの剤形で製剤化することができ、たとえば、保存剤、薬物の浸透を補助するための溶媒、および軟膏およびクリーム中の皮膚軟化剤を含む適切な通常の添加剤を含有することができる。また、上記のような局所製剤は、共存可能な通常の担体、たとえば、クリームまたは軟膏基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールを含有してもよい。上記の担体は、製剤の約1～約98重量％を構成し、より一般的にはそれらは製剤の約80重量％までを構成する。
【０１１２】
皮膚に局所適用するために、本発明の薬物を、たとえば鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ロウおよび水のうちの1種以上の混合物に懸濁または溶解された活性化合物を含有する好適な軟膏として製剤化することができる。
【０１１３】
あるいは、本発明の薬物を、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水のうちの1種以上の混合物に懸濁または溶解した好適なローションまたはクリームとして製剤化することができる。
【０１１４】
吸入による投与のために、本発明の化合物は、好適な噴射剤、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタンまたはヘプタフルオロプロパンなどのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素または他の好適な気体を使用して加圧パックまたはネブライザーからエアロゾルスプレー製剤の形で便利に送達される。加圧エアロゾルの場合には、単回用量は計量された量を送達するためのバルブを用いて決定される。インハラーまたは吸入器で使用するために、本発明の粉末混合物およびラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有する、たとえばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤することができる。

【０１１５】
あるいは、本発明の化合物は、坐剤またはペッサリーの剤形で投与することができ、またはゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏または粉剤の剤形で局所適用してもよい。
【０１１６】
また、本発明の化合物は、肺または直腸経路により投与される。それらはまた眼経路により投与される。眼への使用のために、化合物は、pHを調節した等張の無菌生理食塩水中の微細サスペンションとして、または好ましくはpHを調節した等張の無菌生理食塩水中の溶液として、場合により塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を加えて製剤される。あるいは、それらはワセリンなどの軟膏として製剤される。
【０１１７】
一般的に、医薬組成物は、特定の状態（一つまたは複数）の治療または予防に有効な量を投与される。ヒトへの最初の投与は、選択された状態の症状を臨床的にモニターしながらおこなわれる。一般的に組成物は、活性薬物の量が約100μg/ kg体重以上となるように投与される。ほとんどの場合、それらは1日あたり約20mg/kg体重以下の量で1回以上投与される。好ましくは、ほとんどの場合、用量は1日あたり約100μg/kg～約5mg/kg体重である。特に哺乳類、特にヒトへの投与には、活性薬物の1日あたりの投与レベルは0.1 mg/kg～10 mg/kgであり、典型的には約1 mg/kgである。最適な投与量は、適応症、その重篤度、投与経路、合併症状等を考慮に入れて、それぞれの治療法および適応症に対して標準的な方法により決定されると理解される。いかなる場合にも、医師が、個々に対して最も適した実際の投与量を決定するが、これは使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用の期間、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食餌、投与の方式および時間、排泄速度、薬物の併用、特定の状態の重篤度および特定の個体の反応により変化する。選択された実際の用量の有効性は、たとえば、選択された用量を投与した後の臨床的な症状または標準的な抗炎症の兆候を測定することにより、容易に測定できる。上記の投与量は平均的な場合の例である。もちろん、より高いまたは低い投与量が優れている個々の場合が存在し、このような場合も本発明の範囲に含まれる。本発明により治療される状態または疾病には、長期間、たとえば持続レジメにおいて、被験体における一定のレベルを毎日維持することが特に有益であり得る。ヒトへの経口および非経口投与においては、薬物の毎日の投与レベルは1回または複数回で投与される。
【０１１８】
別の態様において、本発明は、治療に使用するための式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を提供する。
【０１１９】
本発明の化合物は、一般的にセリン／スレオニンキナーゼp38の阻害剤であり、したがってp38キナーゼにより仲介されるサイトカイン生産の阻害剤でもある。「セリン／スレオニンキナーゼp38の阻害剤」という用語の意味には、下記のアッセイによるATPからタンパク質基質にリン酸基を転移させるp38の能力を妨害する化合物が含まれる。
【０１２０】
本発明の化合物はp38の1種以上のイソ型、たとえばp38α、p38β、p38γおよび／またはp38δに選択的であり得ることが理解されるであろう。一実施形態では、本発明の化合物はp38αイソ型を選択的に阻害する。別の実施形態では、本発明の化合物はp38βイソ型を選択的に阻害する。さらに別の実施形態では、本発明の化合物はp38αおよびp38βイソ型を選択的に阻害する。化合物のp38イソ型に対する選択性を測定するためのアッセイは、たとえば、WO 99/61426、WO 00/71535およびWO 02/46158に記載されている。
【０１２１】
p38キナーゼ活性は上昇し得ること（局所的に、または体全体で）、p38キナーゼは一時的に間違って活性化または発現され得ること、p38キナーゼは不適切な場所で発現または活性化され得ること、p38キナーゼは構成的に発現され得ること、またはp38キナーゼ発現は不安定であり得ることが知られている。同様に、p38キナーゼ活性により仲介されるサ

イトカイン生産は不適切な時間、不適切な場所において生じ得ること、または有害な高レベルで生じ得ることが知られている。

【０１２２】

したがって、本発明は、p38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼ活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病の治療または予防に使用するための式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を提供する。

【０１２３】

本発明はまた、被験体に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、被験体におけるp38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼ活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病の治療方法を提供する。上記化合物は、単一のまたは多形結晶型（1つまたは複数）、アモルファス形、単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、単一のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物として投与することができる。

【０１２４】

本発明はまた、サイトカイン生産阻害を必要とする被験体に、治療上有効なまたはサイトカインを阻害する量の本発明の化合物を投与することを含む、被験体、たとえばヒトにおけるp38キナーゼ活性により仲介されるサイトカイン生産を阻害する方法を提供する。上記化合物は、単一のまたは多形結晶型（1つまたは複数）、アモルファス形、単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、単一のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物として投与することができる。

【０１２５】

本発明は、治療上有効な量の本発明の化合物を提供することによりこれらの状態を治療する。「治療上有効な量」とは、化合物の、症状を軽減するまたは症状を減少させる量、サイトカインを減少させる量、サイトカインを阻害する量、キナーゼを調節する量および／またはキナーゼを阻害する量を意味する。上記の量は、サイトカインの量の測定または臨床的な症状の軽減の観察などの標準的な方法により容易に決定することができる。たとえば、医師は抗炎症治療の受容測定値をモニターすればよい。治療という場合に、急性の治療または予防ならびに確立した症状の軽減を含むことが理解されるであろう。

【０１２６】

本発明の化合物は、p38キナーゼの阻害または調節を必要とする、またはp38仲介サイトカイン生産の阻害または調節を必要とするすべての被験体に投与することができる。特に、上記化合物は哺乳類に投与される。上記哺乳類には、たとえば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、イヌ、ネコ、チンパンジー、ゴリラ、アカゲザル、および最も好ましくはヒトなどの霊長類が含まれる。

【０１２７】

したがって、本発明は、被験体に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、たとえば、関節リウマチ、変形性関節症、ぜんそく、乾癬、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、成人呼吸窮迫症候群、慢性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、珪肺、内毒素血症、毒素性ショック症候群、炎症性腸疾患、結核、アテローム性動脈硬化、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化、てんかん、多発性硬化、動脈瘤、脳卒中、過敏性腸症候群、筋肉変性、骨吸収病、骨粗しょう症、糖尿病、再灌流障害、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶反応、敗血症、全身性悪液質、感染または悪性腫瘍に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に伴う悪液質、マラリア、ハンセン病、感染性関節炎、リューシュマニア症、ライム病、糸球体腎炎、痛風、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性滑膜炎、通風性関節炎、脊椎炎、および非関節性炎症状態、たとえば、椎間板ヘルニア症候群、破裂性椎間板症候群、脱椎間板症候群、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎、線維筋痛症候群および靱帯のねんざおよび局所的筋骨格緊張に伴う他の炎症性の状態、痛み、たとえば、炎症および／または外傷に伴う

もの、大理石骨病、再狭窄、血栓症、血管形成、乳癌、結腸癌、肺癌または前立腺癌を含む癌に罹患したヒトまたは動物の被験体の症状を治療する、または減少させる方法を提供する。

【０１２８】

本発明の別の態様では、被験体に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、関節リウマチ、ぜんそく、乾癬、慢性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、てんかんならびに乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む癌に罹患したヒトまたは動物の被験体を治療する方法を提供する。

【０１２９】

本発明の別の態様では、被験体に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、関節リウマチ、ぜんそく、乾癬、慢性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病ならびに乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む癌に罹患したヒトまたは動物の被験体を治療する方法を提供する。

【０１３０】

本発明の別の態様では、被験体に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、関節リウマチ、ぜんそく、慢性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病およびてんかんに罹患したヒトまたは動物の被験体を治療する方法を提供する。

【０１３１】

本発明の別の態様では、被験体に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、慢性の痛み、急激に発症した痛覚脱失、神経筋痛、頭痛、癌の痛み、変形性関節症および関節リウマチに伴う急性および慢性の炎症性の痛み、手術後の炎症性の痛み、神経障害性の痛み、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、肝後神経痛、炎症性神経障害および偏頭痛を含むあらゆるタイプの痛みを有するヒトまたは動物の被験体を治療する方法を提供する。

【０１３２】

本発明の別の態様では、式(I)の化合物、またはその製薬上許容される誘導体の、p38キナーゼ活性により仲介される、またはp38キナーゼ活性により生産されるサイトカインにより仲介される状態または疾病の治療に使用するための医薬品の製造における使用が提供される。

【０１３３】

式(I)の化合物およびそれらの誘導体は、単独で、または上記の状態を治療するための他の治療薬と組み合わせて使用される。そこで、本発明は別の態様において、本発明の化合物またはその製薬上許容される誘導体と別の治療薬とを含む組合せを提供する。

【０１３４】

特に、関節リウマチの治療において、他の化学療法または抗体薬が想定される。そこで、本発明の併用療法は、少なくとも1種の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩または溶媒和物および少なくとも1種の他の薬理活性物質の投与を含む。式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物および他の薬理活性物質は一緒にまたは別々に投与されてよく、別々に投与される場合には、これは別々に、または続けて（いかなる順番でもよい）おこなわれる。式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物および他の薬理活性物質の量、ならびに投与の相対的な時間は所望の併用療法効果が達成されるように選択される。適切な用量は当業者には容易に理解されるであろう。治療に必要な本発明の化合物の量は、治療される状態の性質および患者の年齢および状態によって変化し、最終的には治療に当たる医師の判断によることが理解されるであろう。関節リウマチの治療に式(I)の化合物およびそれらの塩および溶媒和物と併用することができる他の薬理活性物質の例には、アムトルメチン・グアシル(amtolmetin guacil)、ミゾリビン(mizoribine)およびリメキソロン(rimexolone)などの免疫抑制剤；エタネルセプト

(etanercept)、インフリキシマブ(infliximab)、ジアセレイン(diacerein)などの抗TNFα薬；レフルノミド(leflunomide)などのチロシンキナーゼ阻害剤、スブレウム(subreum)などのカリクレインアンタゴニスト；オプレルベキン(oprelvekin)などのインターロイキン11アゴニスト；インターフェロンベータ1アゴニスト；NRD-101（Aventis）などのヒアルロン酸アゴニスト；アナキンラ(anakinra)などのインターロイキン1受容体アンタゴニスト；塩酸アミプリロース(amiprilose hydrochloride)などのCD18アンタゴニスト；レウマコン(reumacon)などのベータアミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト；シペマスタット(cipemastat)などのマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；およびメトトレキセート(methotrexate)、スルファサラジン(sulphasalazine)、シクロスポリンA(cyclosporin A)、ヒドロキシコロキン(hydroxychoroquine)、アウラノフィン(auranofin)、アウロチオグルコース(aurothioglucose)、金チオリンゴ酸ナトリウム(gold sodium thiomalate)およびペニシラミン(penicillamine)などの他の抗リウマチ予防維持薬(DMARDs)が含まれる。

【０１３５】

上に記載された組合せは医薬製剤の形で使用されるように提供されると便利である。そこで、上で定義された組合せと製薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬製剤は、本発明の別の態様を構成する。

【０１３６】

上記の組合せの個々の成分は、順次または同時に、別々のまたは一緒の医薬製剤として、いかなる便利な経路によって投与されてもよい。

【０１３７】

順次投与する場合には、本発明の化合物または第2の治療薬のいずれを先に投与してもよい。投与が同時である場合には、上記組合せは、同じ医薬組成物または別々の医薬組成物のどちらとして投与されてもよい。

【０１３８】

同じ製剤に組み合わされる場合には、二つの化合物は互いに、および製剤の他の成分に対して安定で、共存可能でなくてはならないことが理解されるであろう。別々に製剤される場合には、それらは、その化合物に関して当業者に公知である、いかなる便利な製剤として、提供されてもよい。

【実施例】

【０１３９】

以下の実施例は本発明の実施形態を例示するものであって、いかなる意味でも本発明の範囲を限定するものではない。試薬は購入するか、文献の方法に従って調製できる。

【０１４０】

5-ブロモインダゾールは、A. Arnautuら、Tetrahedron Letters, 2002, 43, 2695に記載の方法により調製できる。

【０１４１】

{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ボロン酸は、WO 03/068747に記載の方法により調製できる。

【０１４２】

2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピランはAldrichより購入できる。

【０１４３】

2-(ブロモメチル)テトラヒドロフランはLancasterより購入できる。

【０１４４】

4-ベンジル-2-(クロロメチル)モルホリンはMaybridge Internationalより購入できる。

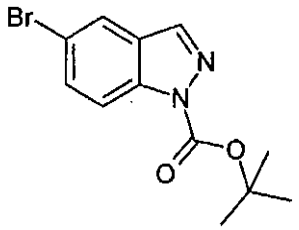
【０１４５】

LCMSは、カラム(3.3cm × 4.6mm ID, 3μm ABZ+PLUS)により、流速3ml/min、インジェクション量5μl、室温、215～330nmのUV検出範囲で実施した。溶媒A: 10mM酢酸アンモニウム水溶液＋0.1%ギ酸。溶媒B: 95%アセトニトリル＋0.05%ギ酸。勾配：0% A/0.7分、0-100% A/3.5分、100% A/1.1分、100-0% A/0.2分。

【０１４６】

中間体1: 5-ブロモ-1H-イミダゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

【化２１】



【０１４７】

5-ブロモインダゾール(2g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(250mg)およびトリエチルアミン(1.55ml)のアセトニトリル(50ml)中の懸濁液を氷冷しながら撹拌し、ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(2.8ml)のアセトニトリル(20ml)溶液により、温度を5℃未満に保ちながら15分間処理した。反応混合物を室温に暖めた後、18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカ(100g)を用いたカラムクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル(15:1)により溶離して精製し、表題の化合物を得た(2.27g)。

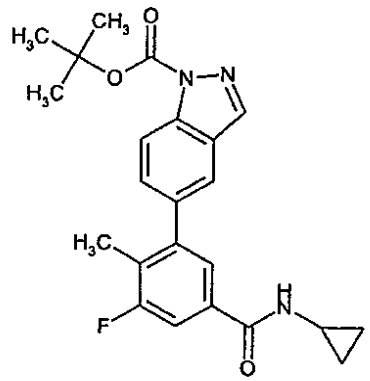
【０１４８】

LC-MS: Rt 3.55分。

【０１４９】

中間体2: 5-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化２２】



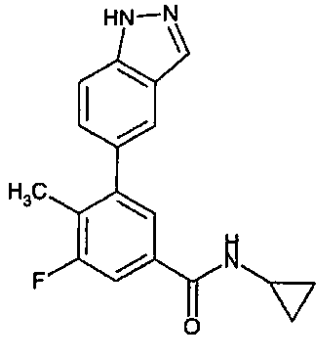
【０１５０】

5-ブロモ-1H-イミダゾール-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体1、1.07g）、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ボロン酸(0.85g)、炭酸ナトリウム(1.9g)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.42g)の1,2-ジメトキシエタン(70ml)中の混合物を、窒素雰囲気下で20時間還流しながら撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水(50ml)および酢酸エチル(50ml)により分配した。水層を酢酸エチル(3×30ml)により再抽出し、有機抽出物を合わせて疎水性フィルターチューブを用いて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカを用いたカラムクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル(75:25～60:40)により溶離して精製し、表題の化合物(3.1g)を得た。LC-MS: Rt 3.46分、MH+ 410。

【０１５１】

中間体3: N-シクロプロピル-3-フルオロ-5-(1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンズアミド

【化２３】



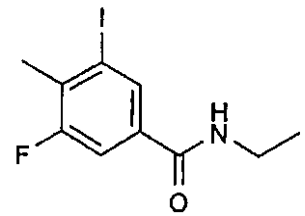
【０１５２】

5-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体2、0.46g）の、塩化水素のジオキサン溶液(4M、7ml)中の混合物を、窒素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン(20ml)および水酸化ナトリウム水溶液(2M、20ml)により分配した。有機層を疎水性フィルターチューブを用いて分離し、溶媒を蒸発させ、残渣をVarian Bond-Elut SPEカートリッジ（シリカ、10g）を用いて、クロロホルム：メタノール(100:0～98:2)により溶離して精製し、表題の化合物(0.06g)を得た。LC-MS: Rt 2.96分、MH+ 310。

【０１５３】

中間体4: N-エチル-3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズアミド

【化２４】



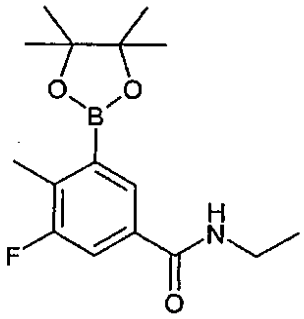
【０１５４】

3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸（中間体11、20g）を塩化チオニル(20ml)中で110℃に1時間加熱した。過剰な塩化チオニルを減圧蒸発させ、残ったオイルをDCM (100ml)に溶解した。炭酸カリウム(21g)を溶液に加えた後、エチルアミン(THF中2M、70ml)をゆっくりと加えた。反応液を室温で一晩置き、濾過して、残渣を酢酸エチルにより洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて、減圧下で蒸発乾固させ、得られた固体をエーテル／シクロヘキサン(1:1)により洗浄して、表題の化合物を淡褐色の固体(18.5g)として得た。NMR: [δH d_6-DMSO] 8.58(1H, b), 8.15(1H, s), 7.64(1H, d), 3.26(2H, quin), 2.33 (3H, s), 1.11(3H, t)。

【０１５５】

中間体5: N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化２５】



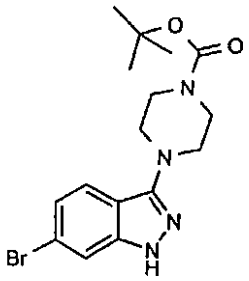
【０１５６】

N-エチル-3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズアミド（中間体4、10.9g）、ビスピナコラートジボラン(9.9g)、Pd(dppf)Cl_2 (600mg)および酢酸カリウム(17.3g)をDMF (210ml)中に混合した。混合物を脱気した後、窒素雰囲気下で85℃に18時間加熱した。反応液を冷却してシリカに吸着させ、シリカカラムに適用し、酢酸エチル／シクロヘキサン勾配(5-25% 酢酸エチル)により溶離した。得られた生成物をシクロヘキサンから再結晶して表題の化合物を白色の固体(2.83g)として得た。NMR: [δH d_6-DMSO] 8.54(1H, bt), 7.94(1H, s), 7.68(1H, d), 3.27,(2H, quin), 2.42(3H, s), 1.32(12H, s), 1.11(3H, t)。

【０１５７】

中間体6: 4-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化２６】



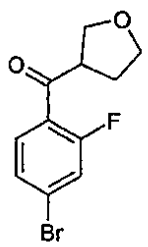
【０１５８】

6-ブロモ-2-ニトロ-2H-インダゾール(50mg)および1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(107mg)のTHF (1ml)溶液を18時間還流しながら撹拌した。追加の1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(107mg)およびDMAP (～10mg)を加えて24時間加熱を続けた。混合物をメタノールにより希釈した後、逆相分取HPLCにより精製して、表題の化合物を黄色のオイル(28mg)として得た。LC-MS: Rt 3.5分、MH+ 382。

【０１５９】

中間体7: (4-ブロモ-2-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-3-フラニル)メタノン

【化２７】



【０１６０】

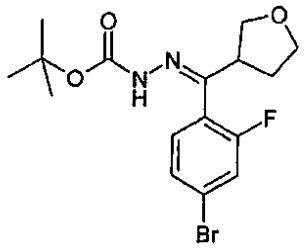
塩化チオニル(3ml)中のテトラヒドロ-3-フロ酸(500mg)を、窒素雰囲気下、110℃で1.5

時間攪拌した。溶媒を蒸発させて塩化テトラヒドロ-3-フランカルボニルを褐色のオイル(480g)として得た。塩化テトラヒドロ-3-フランカルボニル(480mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (206mg)のテトラヒドロフラン(2ml)中の混合物を窒素雰囲気下、室温で撹拌し、4-ブロモ-2-フルオロフェニル(ヨード)亜鉛のテトラヒドロフラン溶液(0.5M、7.16ml)をゆっくりと加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液(1M、10ml)を加えた。混合物を酢酸エチル(2×10ml)により抽出し、有機相を疎水性フィルターチューブを用いて乾燥し、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカカラムを用いたクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル勾配により溶離して精製し、表題の化合物を褐色のオイル(850mg)として得た。LC-MS: Rt 2.92分。

【０１６１】

中間体8: 2-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-3-フラニル)メチリデン]ヒドラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化２８】



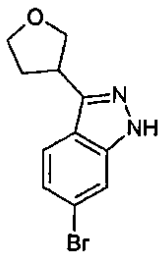
【０１６２】

(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-3-フラニル)メタノン（中間体7、850mg）、ヒドラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(616mg)および酢酸(1ml)のメタノール(5ml)中の混合物を、窒素雰囲気下、20時間還流しながら撹拌した。溶媒を減圧除去して、残渣を酢酸エチルおよび水により分配した。有機相を炭酸水素ナトリウム(1M、10ml)により洗浄し、疎水性フィルターチューブを用いて乾燥し、減圧濃縮して、表題の化合物を褐色のオイル(1.1g)として得た。LC-MS: Rt 3.13分。

【０１６３】

中間体9: 6-ブロモ-3-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1H-インダゾール

【化２９】



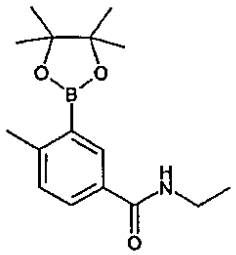
【０１６４】

2-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-3-フラニル)メチリデン]ヒドラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体8、1.1g）および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(424μl)のテトラヒドロフラン(12ml)中の混合物をバイアル瓶に入れて密封し、電子レンジ中で150℃に30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(15ml)および水(15ml)により分配し、有機層を疎水性フィルターチューブを用いて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカカラムを用いたクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル勾配により溶離して精製し、表題の化合物を無職のガラス状物質(405mg)として得た。LC-MS: Rt 2.92分。

【０１６５】

中間体10: N-エチル-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化３０】



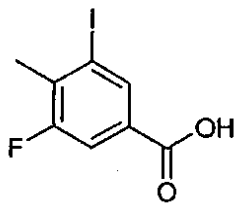
【０１６６】

エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2M、5ml)のクロロホルム(30ml)中の溶液を撹拌しながら、4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(1.3g)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(1.44g)および3H-[1,2,3]1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(0.077g)を加え、混合物を24時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ、疎水性フィルターチューブを通し、有機層を減圧濃縮した。残った固体をSCXカートリッジを用いて、メタノールにより溶離して精製し、表題の化合物を淡黄色の固体(1.36g)として得た。LC-MS: Rt 3.2分。

【０１６７】

中間体11: 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸

【化３１】



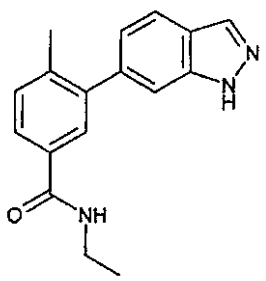
【０１６８】

3-フルオロ-4-メチル安息香酸(149.7g)のトリフルオロメタンスルホン酸(1050ml)溶液を、窒素雰囲気下、－22℃でヨードコハク酸イミド(203.5g)により1.25時間かけて少しずつ処理した。混合物を－20℃で撹拌し、追加のヨードコハク酸イミドを2.5時間後(46.5g)および20.5時間後(30g)に加えた。混合物を－20℃でさらに24時間攪拌した後、混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液(10%、1.5 l)および氷(3kg)をゆっくりと加えた。得られた沈殿を濾過により収集し、酢酸エチル(5 l)およびチオ硫酸ナトリウム水溶液(10%、1.5 l)を加えて撹拌した。有機相を乾燥し($MgSO_4$)、～1.5lに濃縮した後、一晩置いた。沈殿を濾過により収集し、濾液を濃縮してさらに物質を得て、表題の化合物を白色の固体(133.9g)として得た。LC-MS: Rt 3.60, MH+ 281。

【０１６９】

中間体12: N-エチル-3-(1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド

【化３２】



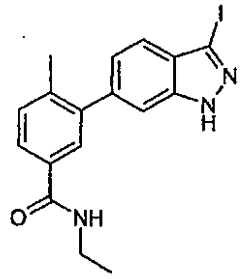
【０１７０】

6-ヨード-1H-インダゾール(0.45g)、N-エチル-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド（中間体10、0.54g）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.05g)および炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、1ml)のイソプロパノール(10ml)中の混合物を撹拌しながら、電子レンジ中で150℃に30分間加熱した。反応混合物を水中(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(3×25ml)により抽出した。抽出物を水(25ml)により洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。残ったオイルをシリカ(50g)を用いたカラムクロマトグラフィーにより、エーテル／酢酸エチル(7:3)により溶離して精製し、表題の化合物を淡黄色の泡状物質(0.25g)として得た。LC-MS: Rt 2.7分。

【０１７１】

中間体13: N-エチル-3-(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド

【化３３】



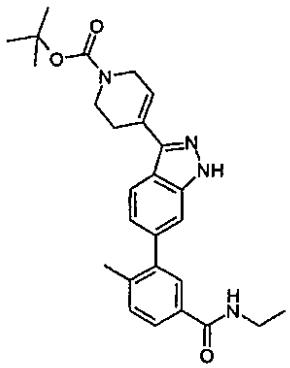
【０１７２】

N-エチル-3-(1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体12、1.1g）の1,4-ジオキサン(20ml)溶液および水酸化ナトリウム水溶液(2M、20ml)を撹拌しながらヨウ素(1.35g)を加えた後、室温で10分間撹拌した。反応混合物を重亜硫酸ナトリウム水溶液(10%、25ml)およびクエン酸水溶液(10%、25ml)により処理した。混合物を酢酸エチル(3×25ml)により抽出し、有機抽出物を水(30ml)により洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧濃縮して、表題の化合物(1.54g)を得た。LC-MS: Rt 3.29分、MH^+ 406。

【０１７３】

中間体14: 4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化３４】



【０１７４】

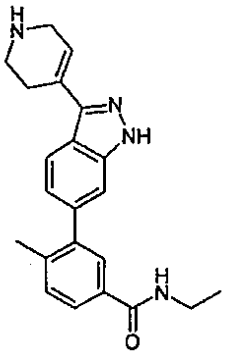
N-エチル-3-(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体13、1.1g）、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体10、0.84g）、炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、5.4ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (63mg)のイソプロパノール(15ml)中の混合物をバイアル瓶に入れて密封し、電子レンジ中で、150℃で30分間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチル／クロロホルム(1:1)および水により分配した。有機層を疎水性フィルターチューブを用いて分離し、溶媒を蒸発させ、残った固体をシリカを用いたカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：シクロヘキサン

勾配により溶離して精製し、表題の化合物を黄色の固体(0.86g)として得た。LC-MS: Rt 3.79分 MH+ 461。

【０１７５】

中間体15: N-エチル-4-メチル-3-[3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド

【化３５】



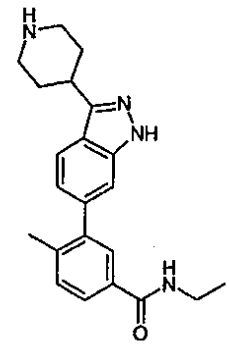
【０１７６】

4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体14、550mg）のジクロロメタン(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、トリフルオロ酢酸(0.89ml)を滴下した後、室温で2時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸(0.89ml)を加え、さらに1時間攪拌を続けた。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールに溶解し、SCXイオン交換カートリッジに適用した。アンモニア水(0.88)のメタノール溶液(10%)により溶離して、表題の化合物を白色の固体(432mg)として得た。LC-MS: Rt 2.23分、MH+ 361。

【０１７７】

中間体16: N-エチル-4-メチル-3-[3-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド

【化３６】



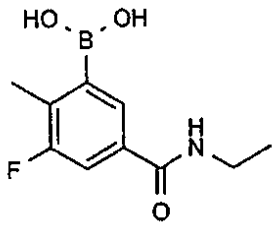
【０１７８】

N-エチル-4-メチル-3-[3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド（中間体15、360mg）のエタノール(10ml)およびDMF (3ml)中の溶液に10% パラジウム-炭素(50mg)を加えて水素雰囲気下で24時間攪拌した。触媒を濾過により除去して、溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールに溶解してSCXイオン交換カートリッジに適用した。カートリッジをアンモニア水(0.88)のメタノール溶液(10%)により溶離し、得られた生成物をさらにシリカのカラムにより、ジクロロメタン／メタノール勾配により溶離して精製し、表題の化合物(210mg)を得た。LC-MS: Rt 2.31分、MH+ 363。

【０１７９】

中間体17: {5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ボロン酸

【化３７】



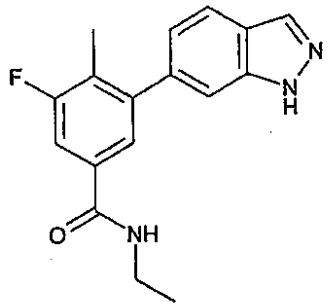
【０１８０】

N-エチル-3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズアミド（中間体4、4.81g）の無水THF（75ml)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、1.23g)を少しずつ加えた。得られた混合物を－75℃に冷却し、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、20ml)を20分間かけて滴下した。ホウ酸トリイソプロピル（8ml)を5分間かけて加え、反応混合物を－75℃で6時間攪拌した。水(20ml)を加え、混合物を一晩かけて15℃に温め、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにより分配した。有機相を塩化アンモニウム水溶液および食塩水により洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、シリカカラム(10g)に適用し、酢酸エチル／ジクロロメタン勾配(0～100%酢酸エチル)、次いでメタノールにより溶離した。メタノール分画を減圧濃縮して、表題の化合物を白っぽい泡状物質(550mg)として得た。NMR: [δH d_4-MeOH] 7.55(1H, s), 7.48(1H, d), 3.38(2H, q), 3.30(2H, b), 2.28,(3H, s), 1.20(3H, t)。

【０１８１】

中間体18: N-エチル-3-フルオロ-5-(1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド

【化３８】



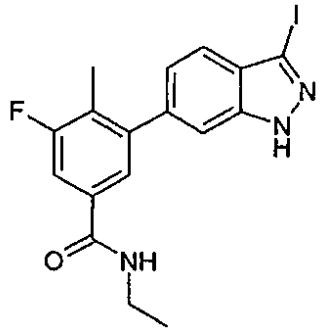
【０１８２】

6-ヨード-1H-インダゾール(0.5g)、{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ボロン酸（中間体17、0.56g）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.05g)および炭酸水素ナトリウム(1M、1ml)のイソプロパノール(10ml)中の混合物を撹拌しながら、電子レンジ中で150℃に30分間加熱した。反応混合物を水(30ml)中に注ぎ、酢酸エチル(3×20ml)により抽出した。抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。残ったオイルをシリカ(50g)を用いたカラムクロマトグラフィーにより、エーテル／酢酸エチル(4:1)により溶離して精製した。得られた生成物を少量のジクロロメタンと共に粉砕し、表題の化合物を淡黄色の固体(0.15g)として得た。LC-MS: Rt 2.96分、MH+ 298。

【０１８３】

中間体19: N-エチル-3-フルオロ-5-(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド

【化３９】



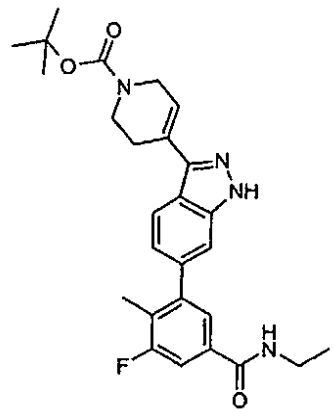
【０１８４】

N-エチル-3-フルオロ-5-(1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体18、0.15g）の1,4-ジオキサン(4ml)溶液および水酸化ナトリウム水溶液(2M、4ml)を撹拌しながらヨウ素(0.153g)を加えた後、室温で45分間撹拌した。反応混合物をクエン酸水溶液(20%、20ml)、次いでメタ重亜硫酸ナトリウム(2g)により処理した。混合物を水により希釈した後、酢酸エチル(2×30ml)により抽出した。有機抽出物を水(30ml)により洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧濃縮して、表題の化合物を淡黄色の泡状物質(0.21g)として得た。LC-MS: Rt 3.41分、MH^+ 424。

【０１８５】

中間体20: 4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化４０】



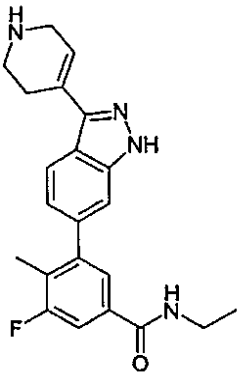
【０１８６】

N-エチル-3-フルオロ-5-(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体19、2.34g）、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（1.71g）、炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、11.1ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (129mg)のイソプロパノール(10ml)中の混合物を3つに分け、バイアル瓶に入れて密封し、電子レンジ中で、150℃で25分間撹拌した。反応混合物を合わせ、溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルおよび水により分配した。有機層を疎水性フィルターチューブを用いて分離し、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカカラムを用いたクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：シクロヘキサン勾配により溶離して精製し、表題の化合物を黄色の泡状物質(1.76g)として得た。LC-MS: Rt 3.7分。

【０１８７】

中間体21: N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-[3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド

【化４１】



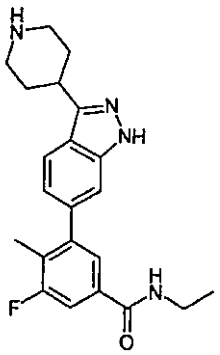
【０１８８】

4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体20、50mg）のジクロロメタン(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、室温でトリフルオロ酢酸(2.73ml)を滴下した後、室温で1時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸(1.73ml)を加えて、混合物を窒素雰囲気下、室温でさらに1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をメタノールに溶解して、SCXイオン交換カートリッジに適用した。アンモニア(0.88)のメタノール溶液により溶離して、表題の化合物を白色の固体(1.15g)として得た。LC-MS: 2.34分、MH+ 379。

【０１８９】

中間体22: N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-[3-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド

【化４２】



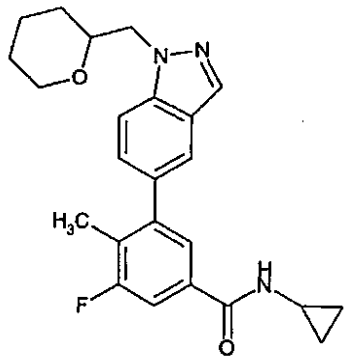
【０１９０】

N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-[3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド（中間体21、100mg）、10% パラジウム-炭素(20mg)およびギ酸アンモニウム(50mg)のエタノール(10ml)中の混合物を、窒素雰囲気下、90℃で1時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮した。生成物をメタノールに溶解して、SCXイオン交換カートリッジに適用した。アンモニア(0.88)のメタノール溶液により溶離して、表題の化合物を白色の固体(89mg)として得た。LC-MS: 2.30分、MH+ 381。

【０１９１】

実施例1: N-シクロプロピル-3-フルオロ-4-メチル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンズアミド

【化４３】



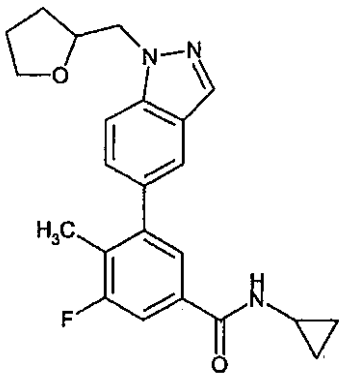
【０１９２】

DMF (5ml)中のN-シクロプロピル-3-フルオロ-5-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体3、45mg）に水素化ナトリウム(鉱油中60%、12mg)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(20.5μl)を加えて、18時間攪拌を続けた。混合物をクロロホルム／酢酸エチル(1:1、5ml)により希釈し、水(2×5ml)により洗浄した。有機相を減圧濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、表題の化合物を無色のガラス状物質(23mg)として得た。LC-MS: Rt 3.35分、MH+ 408。

【０１９３】

実施例2: N-シクロプロピル-3-フルオロ-4-メチル-5-[1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]ベンズアミド

【化４４】



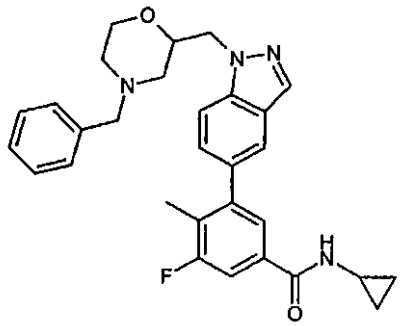
【０１９４】

DMF (5ml)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%、12mg)、N-シクロプロピル-3-フルオロ-5-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体3、45mg）および2-(ブロモメチル)テトラヒドロフラン(26mg)を用いて実施例1の方法を実施して、表題の化合物を無色のガラス状物質(17mg)として得た。LC-MS: Rt 3.15分、MH+ 394。

【０１９５】

実施例3: 3-{1-[(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル}-N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド

【化４５】



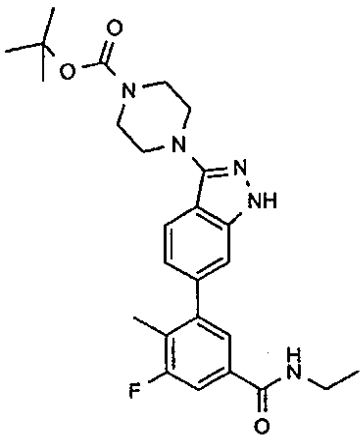
【０１９６】

DMF (5ml)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%、19.4mg)、N-シクロプロピル-3-フルオロ-5-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンズアミド（中間体3、100mg）および4-ベンジル-2-(クロロメチル)モルホリン (87.6mg)を用いて実施例1の方法を実施して、粗生成物(70mg)を得た。一部分(10mg)を分取HPLCに適用し、表題の化合物を白色の固体(7.6mg)として得た。LC-MS: Rt 2.65分、MH+ 499。

【０１９７】

実施例4: 4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化４６】



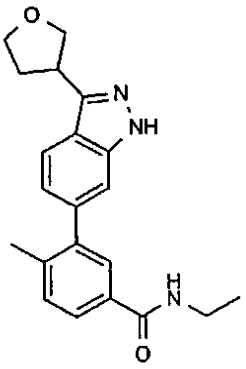
【０１９８】

4-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体6、28mg）、N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド（中間体5、27mg）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2mg)および炭酸水素ナトリウム水溶液(0.125ml)のイソプロパノール(0.5ml)中の混合物を、電子レンジ中で150℃に15分間加熱した。水およびDCMを加え、疎水性フィルターチューブを用いて有機相を分離した。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相分取HPLCにより精製して、表題の化合物(16mg)を得た。LC-MS: Rt 3.3分、MH+ 482。

【０１９９】

実施例5: N-エチル-4-メチル-3-[3-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド

【化４７】



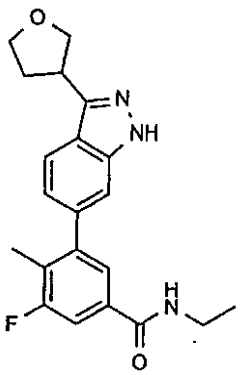
【０２００】

6-ブロモ-3-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1H-インダゾール（中間体9、84mg）、N-エチル-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド（中間体10、91mg）、炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、630μl)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (7mg)のイソプロパノール(4ml)中の混合物を、バイアル瓶に入れて密封し、電子レンジ中で、150℃で15分間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカカラムを用いたクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル勾配により溶離して精製し、表題の化合物を白色の固体(36mg)として得た。LC-MS: Rt 2.84分、MH+ 350。

【０２０１】

実施例6: N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-[3-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド

【化４８】



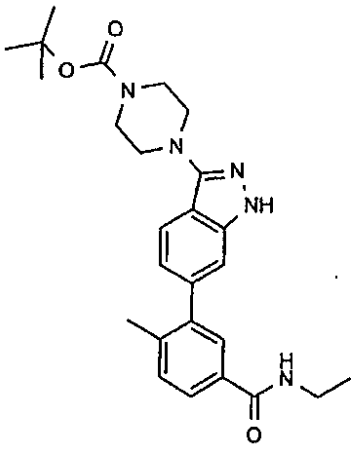
【０２０２】

6-ブロモ-3-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1H-インダゾール（中間体9、84mg）、N-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド（中間体5、97mg）、炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、630μL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (7mg)のイソプロパノール(4ml)中の混合物を、バイアル瓶に入れて密封し、電子レンジ中で、150℃で15分間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカカラムを用いたクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル(50:50～0:100)により溶離して精製し、表題の化合物を白色の固体(44mg)として得た。LC-MS: Rt 2.95分、MH+ 368。

【０２０３】

実施例7: 4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化４９】



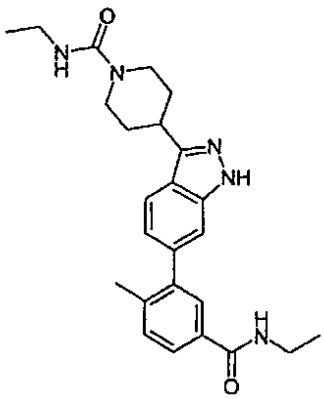
【０２０４】

4-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（中間体6、660mg）、N-エチル-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド（中間体10、598mg）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(25mg)および炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、1.5ml)のイソプロパノール(6ml)中の混合物を、電子レンジ中で、150℃で20分間撹拌した。DCMおよび水を加え、疎水性フィルターチューブを用いて有機相を分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカカラムを用いたクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン：酢酸エチル勾配により溶離して精製し、表題の化合物(660mg)を得た。LC-MS: Rt 3.3分、MH+ 464。

【０２０５】

実施例8: N-エチル-4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化５０】



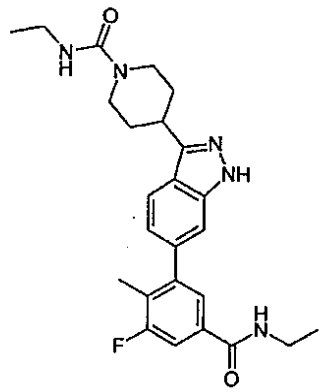
【０２０６】

DMF (3ml)中のN-エチル-4-メチル-5-[3-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド（中間体16、20mg）に、窒素雰囲気下、室温でイソシアン酸エチル(4μl)を加え、反応混合物を室温で30分間撹拌した。生成物を減圧濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固体(13mg)として得た。LC-MS: Rt 2.75分、MS+ 434。

【０２０７】

実施例9: N-エチル-4-(6-{5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化５１】



【０２０８】

イソシアン酸エチル(6.5μl)およびN-エチル-3-フルオロ-4-メチル-5-[3-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-イル]ベンズアミド（中間体22、30mg）のDMF (3ml)中の混合物を、窒素雰囲気下、室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取HPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固体(18mg)として得た。LC-MS: Rt 2.93分、MS+ 452。

【０２０９】

略語

BOC	t-ブトキシカルボニル
CDI	カルボニルジイミダゾール
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
Et	エチル
h	時間
Hal	ハロゲン
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
MeOH	メタノール
min	分
Ms	メシル
$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンとの複合体(1:1)
Rt	保持時間
SPE	固相抽出
THF	テトラヒドロフラン

【０２１０】

生物学的実施例

式(I)の化合物のp38阻害剤としての活性は、下記のin vitroのアッセイにより測定できる。

【０２１１】

蛍光異方性キナーゼ結合アッセイ1

キナーゼ酵素、蛍光リガンドおよびさまざまな濃度の試験化合物を、試験化合物が存在しない時には蛍光リガンドが顕著に酵素に結合し(＞50%)、十分な濃度(＞10×K_i)の強力な阻害剤の存在下では結合していない蛍光リガンドの異方性が結合したものの値と測定可

能に異なるような条件下で、熱力学的平行に達するまで共にインキュベートした。

【０２１２】

キナーゼ酵素の濃度は好ましくは≧1×K_fである。必要な蛍光リガンドの濃度は使用される装置、蛍光および物理化学的特性に依存する。使用される濃度はキナーゼ酵素の濃度よりも低くなくてはならず、好ましくはキナーゼ酵素濃度の半分未満である。典型的なプロトコールは以下の通りである。

【０２１３】

すべての成分は、最終組成が62.5 mM HEPES、pH 7.5、1.25 mM CHAPS、1.25 mM DTT、12.5 mM $MgCl_2$ 3.3% DMSOである緩衝液に溶解した。

p38酵素濃度：12 nM

蛍光リガンド濃度：5 nM

試験化合物濃度：0.1 nM ～ 100μM

成分を、30μlの最終体積で、NUNC 384ウェルブラックマイクロタイタープレート中で、平衡に達するまで(5～30分間)インキュベートした。

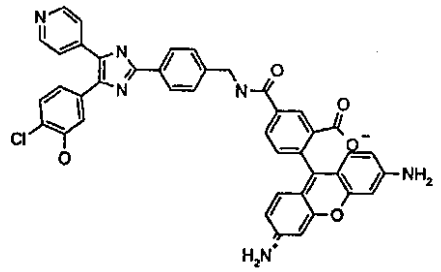
蛍光異方性は、LJL Acquestにより測定した。

定義： K_i ＝ 阻害剤結合の解離定数

K_f ＝ 蛍光リガンド結合の解離定数

蛍光リガンドは、5-[2-(4-アミノメチルフェニル)-5-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-4-イル]-2-クロロフェノールおよびローダミングリーンから誘導される下記の化合物：

【化５２】



である。

【０２１４】

蛍光異方性キナーゼ結合アッセイ2（大量アッセイ）

キナーゼ酵素、蛍光リガンドおよびさまざまな濃度の試験化合物を、試験化合物が存在しない時には蛍光リガンドが顕著に酵素に結合し(＞50%)、十分な濃度(＞10×K_i)の強力な阻害剤の存在下では結合していない蛍光リガンドの異方性が結合したものの値と測定可能に異なるような条件下で、熱力学的平行に達するまで共にインキュベートした。

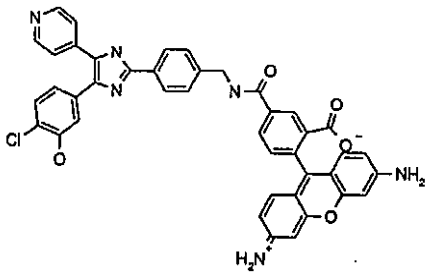
【０２１５】

キナーゼ酵素の濃度は好ましくは2×Kfである。必要な蛍光リガンドの濃度は使用される装置、蛍光および物理化学的特性に依存する。使用される濃度はキナーゼ酵素の濃度よりも低くなくてはならず、好ましくはキナーゼ酵素濃度の半分未満である。

【０２１６】

蛍光リガンドは、5-[2-(4-アミノメチルフェニル)-5-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-4-イル]-2-クロロフェノールおよびローダミングリーンから誘導される下記の化合物：

【化５３】



である。

【０２１７】

組み替えヒトp38αをGST-標識タンパク質として発現した。このタンパク質を活性化するために、3.5μMの不活性化p38αを、50 mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1 mM EGTA、0.1% 2-メルカプトエタノール、0.1mMバナジン酸ナトリウム、10mM MgAc、0.1mM ATPおよび200nM MBP-MKK6 DD中、30度で30分間インキュベートした。活性化後、p38αを再精製し、標準的なフィルター結合アッセイを用いて活性を測定した。

【０２１８】

プロトコール：すべての成分を、62.5 mM HEPES、pH 7.5、1.25 mM CHAPS、1 mM DTT、12.5 mM $MgCl_2$の組成の緩衝液に、最終濃度が12nM p38αおよび5nM蛍光リガンドとなるように溶解する。30μlのこの反応混合物を、1μlのさまざまな濃度の試験化合物(最終濃度0.28 nM～16.6μM)またはDMSO媒体(最終濃度3%)を含有するNUNC 384ウェルブラックマイクロタイタープレートのウェルに加え、室温で30～60分間平衡化する。蛍光異方性をMolecular Devices Acquestにより測定する（励起485nm／発光535nm）。

定義：　Ki ＝ 阻害剤結合の解離定数

　　Kf ＝ 蛍光リガンド結合の解離定数

【０２１９】

蛍光異方性キナーゼ結合アッセイ3（少量アッセイ）

キナーゼ酵素、蛍光リガンドおよびさまざまな濃度の試験化合物を、試験化合物が存在しない時には蛍光リガンドが顕著に酵素に結合し(＞50%)、十分な濃度(＞10×Ki)の強力な阻害剤の存在下では結合していない蛍光リガンドの異方性が結合したものの値と測定可能に異なるような条件下で、熱力学的平行に達するまで共にインキュベートした。

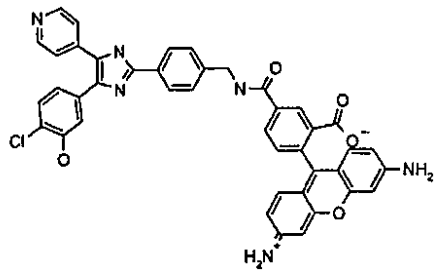
【０２２０】

キナーゼ酵素の濃度は好ましくは2×Kfである。必要な蛍光リガンドの濃度は使用される装置、蛍光および物理化学的特性に依存する。使用される濃度はキナーゼ酵素の濃度よりも低くなくてはならず、好ましくはキナーゼ酵素濃度の半分未満である。

【０２２１】

蛍光リガンドは、5-[2-(4-アミノメチルフェニル)-5-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-4-イル]-2-クロロフェノールおよびローダミングリーンから誘導される下記の化合物：

【化５４】



である。

【０２２２】

組み替えヒトp38αをGST-標識タンパク質として発現した。このタンパク質を活性化するために、3.5μMの不活性化p38αを、50 mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1 mM EGTA、0.1% 2-メルカプトエタノール、0.1mMバナジン酸ナトリウム、10mM MgAc、0.1mM ATPおよび200nM MBP-MKK6 DD中、30度で30分間インキュベートした。活性化後、p38αを再精製し、標準的なフィルター結合アッセイを用いて活性を測定した。

【０２２３】

プロトコール：すべての成分を、62.5 mM HEPES、pH 7.5、1.25 mM CHAPS、1 mM DTT、12.5 mM $MgCl_2$の組成の緩衝液に、最終濃度が12nM p38αおよび5nM蛍光リガンドとなるように溶解する。6μlのこの反応混合物を、0.2μlのさまざまな濃度の試験化合物(最終濃度0.28 nM～16.6μM)またはDMSO媒体(最終濃度3%)を含有するGreiner 384ウェルブラック少量マイクロタイタープレートのウェルに加え、室温で30～60分間平衡化する。蛍光異方性をMolecular Devices Acquestにより測定する（励起485nm／発光535nm）。

定義：　Ki ＝ 阻害剤結合の解離定数

　　Kf ＝ 蛍光リガンド結合の解離定数

【０２２４】

結果

実施例に記載された化合物を上記のアッセイの少なくとも一つで試験した。それらは、10μM未満のIC_{50}値または6より大きいpK_i値のいずれかを有していた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte al Application No
PCT/GB2005/000281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/04 C07D405/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/092567 A (LABORATOIRES FOURNIER SA; BARTH, MARTINE; DODEY, PIERRE; PAQUET, JEAN-) 21 November 2002 (2002-11-21) page 4, Formula (I) page 15, line 28 - page 16, line 26	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 May 2005	17/05/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hoepfner, W

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/000281

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte al Application No
PCT/GB2005/000281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02092567 A	21-11-2002	FR 2824827 A1	22-11-2002
		CA 2447305 A1	21-11-2002
		EP 1387826 A1	11-02-2004
		WO 02092567 A1	21-11-2002
		JP 2004534033 T	11-11-2004
		US 2004138287 A1	15-07-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ 17/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/04	
Ａ６１Ｐ 37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ 11/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02	
Ａ６１Ｐ 27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ 11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ 9/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04	
Ａ６１Ｐ 7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ 1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ 31/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/06	
Ａ６１Ｐ 9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ 25/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ 21/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/02	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 25/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
Ａ６１Ｐ 21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ 19/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ 3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ 37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ 31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ 33/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/06	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 19/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/06	
Ａ６１Ｐ 7/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ 13/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08	
Ｃ０７Ｄ 405/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/06	ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/416	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/416	
Ｃ０７Ｄ 413/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/06	
Ａ６１Ｋ 31/5377	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ 31/496	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ｃ０７Ｄ 405/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/04	
Ｃ０７Ｄ 401/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/04	
Ａ６１Ｋ 31/454	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カンポス，セバスチャン，アンドレ
イギリス国 エスジー１ ２エヌワイ ハートフォードシャー，スティーヴネイジ，ガンネルズ

ウッド　ロード，グラクソスミスクライン
(72)発明者　スワンソン，スティーブン
イギリス国　エスジー１　２エヌワイ　ハートフォードシャー，スティーヴネイジ，ガンネルズ
ウッド　ロード，グラクソスミスクライン
(72)発明者　ウォーカー，アン，ルイーズ
イギリス国　エスジー１　２エヌワイ　ハートフォードシャー，スティーヴネイジ，ガンネルズ
ウッド　ロード，グラクソスミスクライン

Ｆターム(参考)　4C063 BB01 BB03 CC22 CC54 DD10 DD11 DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC37 BC50 BC73 GA02 GA07 GA09
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33
ZA34 ZA36 ZA37 ZA44 ZA54 ZA59 ZA60 ZA61 ZA66 ZA68
ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZC20