

(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2006-516626

(P2006-516626A)

(43) 公表日 平成18年7月6日(2006.7.6)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C 07D 401/04 (2006.01)	C 07D 401/04	4 C 06 3
A 61K 31/4439 (2006.01)	A 61K 31/4439	4 C 08 6
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00	1 O 1
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61P 19/02	
A 61P 17/06 (2006.01)	A 61P 17/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-503012 (P2006-503012)	(71) 出願人	597173680 スミスクライン ピーチャム コーポレーション アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19 101 フィラデルフィア市 フランクリン プラザ 1番
(86) (22) 出願日	平成16年1月27日 (2004.1.27)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 苜輔
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月22日 (2005.9.22)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/002076	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02004/069160	(74) 代理人	100125508 弁理士 藤井 愛
(87) 國際公開日	平成16年8月19日 (2004.8.19)		
(31) 優先権主張番号	60/443,462		
(32) 優先日	平成15年1月28日 (2003.1.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/452,335		
(32) 優先日	平成15年3月5日 (2003.3.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学的化合物

(57) 【要約】

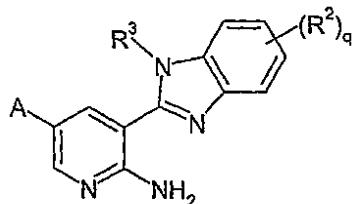
本明細書には、SGK-1阻害剤として有用なベンズイミダゾリル-ピリジン誘導体が記載されている。また、記載の発明は、そのようなベンズイミダゾリル-ピリジン誘導体の製造方法、ならびに不適切なSGK-1活性により媒介される疾患の治療における、それらの使用方法も包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】



(I)

10

[式中、

Aは、アリールであり；

R²は、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヘテロアリール、-S(O)₂NR⁴R⁵
、-C(O)OR⁶または-C(O)NR⁴R⁵であり；

qは、1、2、3または4であり；

R³は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；R⁴は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；R⁵は、-HまたはC₁～C₃アルキルであるか；あるいはR⁴とR⁵は、それらが結合している窒素と一緒にになってヘテロシクリル環を形成し、その環は、場合により1個または2個の追加の酸素、S(O)_mまたは窒素原子を含み；その窒素原子は、場合によりC₁～C₃アルキル基で置換されており；

mは、0、1または2であり；

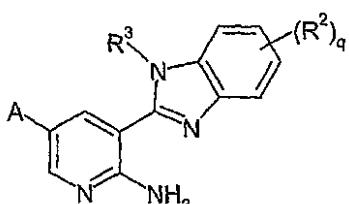
R⁶は、C₁～C₆アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 2】

式(I)：

【化 2】



(I)

30

[式中、

Aは、場合により少なくとも1個のR¹基で置換されているアリールであり；R¹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、-CN、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵または-N(H)C(O)NR⁴R⁵であり；R²は、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヘテロアリール、-S(O)₂NR⁴R⁵
、-C(O)OR⁶または-C(O)NR⁴R⁵であり；

qは、1、2、3または4であり；

R³は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；R⁴は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；R⁵は、-HまたはC₁～C₃アルキルであるか；あるいはR⁴とR⁵は、それらが結合している窒素と一緒にになってヘテロシクリル環を形成し、その環は、場合により1個または2個の追加の酸素、S(O)_mまたは窒素原子を含み；その窒素原子は、場合によりC₁～C₃アルキル基で置換されており；

40

50

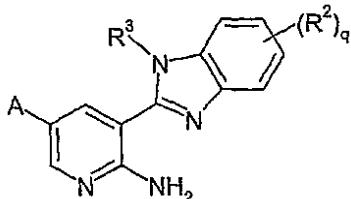
mは、0、1または2であり；
R⁶は、C₁～C₆アルキルである】

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項3】

式(I)：

【化3】



(I)

10

[式中、

Aは、場合により少なくとも1個のR¹基で置換されているアリールであり；

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、-CN、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵または-N(H)C(O)NR⁴R⁵であり；

R²は、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヘテロアリール、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)OR⁶または-C(O)NR⁴R⁵であり；

qは、1、2、3または4であり；

R³は、-Hであり；

R⁴は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；

R⁵は、-HまたはC₁～C₃アルキルであるか；あるいは

R⁴とR⁵は、それらが結合している窒素と一緒にになってヘテロシクリル環を形成し、その環は、場合により1個または2個の追加の酸素、S(O)_mまたは窒素原子を含み；その窒素原子は、場合によりC₁～C₃アルキル基で置換されており；

mは、0、1または2であり；

R⁶は、C₁～C₆アルキルである】

20

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

30

【請求項4】

Aがフェニルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Aが少なくとも1個のR¹で置換されているフェニルであり、それぞれのR¹が、独立してC₁～C₆アルコキシ、ハロまたは-CNから選択される、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項6】

それぞれのR¹が独立してメトキシ、-CNまたは-Fから選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

それぞれのR¹がメトキシである、請求項5に記載の化合物。

40

【請求項8】

qが1または2であり、それぞれのR²が独立して-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-S(O)₂NR⁴R⁵または-C(O)OR⁶から選択される、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項9】

qが1または2であり、それぞれのR²が独立して-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、-S(O)₂NR⁴R⁵または-C(O)OR⁶から選択される、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項10】

qが1であり、R²が-F、-CH₃、-C(O)OCH₃または-S(O)₂NH₂である、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項11】

50

q が1であり、 R^2 が $-S(O)_2NH_2$ である、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項12】

R^3 が C_1 ～ C_3 アルキルである、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項13】

R^3 が C_1 ～ C_3 メチルである、請求項1～3に記載の化合物。

【請求項14】

R^3 が-Hである、請求項1～3に記載の化合物

【請求項15】

以下のもの：

3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン； 10

3-(6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；

メチル2-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシレート；

2-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；

3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；

メチル2-[2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシレート；

3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン； 20

2-[2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

5-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン；

3-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン；

2-[2-アミノ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

2-[2-アミノ-5-(3-シアノフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

2-[2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

2-[2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-アミン；または

5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン；ならびに

それらの塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体

からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項16】

治療上有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項17】

哺乳動物における障害の治療方法であって、その障害が、不適切なSGK-1活性により媒介されるものであり、その哺乳動物に、治療上有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を投与することを含む前記方法。

【請求項18】

10

20

30

40

50

哺乳動物におけるSGK-1活性の阻害方法であって、その哺乳動物に、治療上有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を投与することを含む前記方法。

【請求項19】

治療において使用するための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項20】

不適切なSGK-1活性により媒介される障害の治療において使用するための医薬の調製における、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンズイミダゾリル-ピリジン誘導体、それらを含む組成物および医薬、ならびにそのような化合物、組成物および医薬の調製方法および使用に関する。そのようなベンズイミダゾリル-ピリジン誘導体は、不適切なSGK-1活性に関連する疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

重要で大きな1つの酵素のファミリーは、プロテインキナーゼ酵素ファミリーである。現在、約400種の異なる既知のプロテインキナーゼが存在する。しかし、プロテインキナーゼの形成をコードするのはヒトゲノムの3～4パーセントであるので、ヒトの体内には数千種もの異なる別個のキナーゼが存在すると思われる。プロテインキナーゼは、ATP-Mg²⁺複合体の -リン酸をそのアミノ酸側鎖へと移動させることによって、種々のタンパク質中のアミノ酸側鎖のリン酸化の触媒を担っている。これらの酵素は、細胞内のシルナル伝達プロセスの大部分を調節して、タンパク質中のセリン、トレオニンおよびチロシン残基の水酸基の可逆的リン酸化を介して、細胞の機能、増殖、分化および破壊（アポトーシス）を司っている。研究の結果、プロテインキナーゼが、シグナル伝達、転写調節、細胞運動および細胞分裂を含む多くの細胞機能の重要な制御物質であることが示された。また、幾つかの癌遺伝子もプロテインキナーゼをコードすることが示されており、キナーゼが腫瘍形成においてある役割を担っていることが示唆される。これらのプロセスは、多くの場合は複雑で互いに連動しあう経路（それぞれのキナーゼが1種以上のキナーゼにより調節される）によって高度に調節されている。したがって、異常または不適切なプロテインキナーゼの活性は、こうした異常なキナーゼ活性に関連する疾患状態を引き起こす一因となり得る。プロテインキナーゼは、それらの生理学的な関連性、多様性および広い関わりのために、生化学的および医学的研究において最も重要で広く研究されている酵素ファミリーの1つになっている。

20

30

【0003】

プロテインキナーゼファミリーの酵素は、典型的には、それらがリン酸化するアミノ酸残基に基づいて、2つの主要なサブファミリー（プロテインチロシンキナーゼとプロテインセリン/トレオニンキナーゼ）に分類されている。セリン/トレオニンキナーゼ（PSTK）としては、環状AMPおよび環状GMP依存性プロテインキナーゼ、カルシウムおよびリン脂質依存性プロテインキナーゼ、カルシウムおよびカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ、カゼインキナーゼ、細胞分裂周期プロテインキナーゼなどが含まれる。これらのキナーゼは、通常、細胞質に存在するか、あるいは、おそらくはアンカータンパク質（anchoring proteins）により細胞の顆粒画分に結合している。異常なプロテインセリン/トレオニンキナーゼの活性は、慢性関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショック、骨喪失、多くの癌および他の増殖性疾患などの多くの病状に関与しているか、またはそうではないかと疑われている。したがって、セリン/トレオニンキナーゼおよびそれらが関与するシグナル伝達経路は、薬物設計の重要なターゲットである。チロシンキナーゼは、チロシン残基をリ

40

50

ン酸化する。チロシンキナーゼは、細胞の調節において同じく重要な役割を担っている。これらのキナーゼとしては、表皮増殖因子受容体、インスリン受容体、血小板由来の増殖因子受容体といった増殖因子やホルモンなどの分子の幾つかの受容体が挙げられる。研究により、多くのチロシンキナーゼが、その受容体ドメインが細胞の外側に存在し、そのキナーゼドメインが内側に存在する、膜貫通タンパク質であることが示された。また、チロシンキナーゼのモジュレーターを同定するためにも、多くの研究が進んでいる。

【0004】

血清および糖質コルチコイド調節型キナーゼ1 (SGK-1) は、セリン / トレオニンプロテインキナーゼであり、その機能は、細胞増殖および電解質恒常性に関連していると考えられる。SGK-1は、プロテインキナーゼBを含む細胞内キナーゼファミリーの1メンバーである。それは、糖質コルチコイドおよび鉱質コルチコイドにより転写的に誘導されるが、PI3-キナーゼおよびPDK-1によるインスリンおよびIGF-1媒介リン酸化により活性化される。SGK-1は、疾患状態に関する幾つかの機構を媒介すると考えられる。上記で示したように、IGF-1はSGK-1を活性化し、腎纖維化の一要素であるフィブロネクチンの合成に関与する。したがって、SGK-1は、フィブロネクチンの合成に対するIGF-1の作用を媒介する可能性がある。インスリンおよびIGF-1もまた、 Na^+ の輸送を調節する。抗利尿剤であるアルドステロンは、SGK-1の発現を誘発し、次いで上皮 Na^+ チャネルを活性化して、 Na^+ の輸送に影響を及ぼす。したがって、SGK-1は、腎疾患および心血管疾患におけるインスリン、IGF-1およびアルドステロンにより誘導される Na^+ 保持の媒介を担っている可能性がある。また、SGK-1は、例えはトロンビンによる細胞増殖を必要とする修復プロセスも媒介する可能性がある。トロンビンは、腎細胞の増殖を引き起こし、腎細胞内のSGK-1の発現を亢進させる。したがって、SGK-1は、腎疾患および心血管疾患において電解質バランスを調節するため、ならびに腎疾患での有害な細胞の増殖における、新規な治療方法を提供する可能性がある。

【発明の開示】

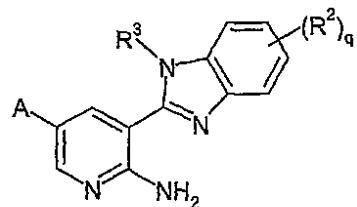
【0005】

本発明者らは、SGK-1活性の阻害剤である新規なベンズイミダゾリル-ピリジン化合物を見出した。そのようなベンズイミダゾリル-ピリジン誘導体は、不適切なSGK-1活性が関連する障害の治療において有用である。

【0006】

本発明の1つの態様においては、式(I)：

【化1】



(I)

【0007】

[式中、

Aは、アリールであり；

R^2 は、-H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヘテロアリール、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ または $-C(O)NR^4R^5$ であり；

qは、1、2、3または4であり；

R^3 は、-Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^4 は、-Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 は、-Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか；あるいは

R^4 と R^5 は、それらが結合している窒素と一緒にになってヘテロシクリル環を形成し、その

10

20

30

40

50

環は、場合により1個または2個の追加の酸素、S(0)_mまたは窒素原子を含み；その窒素原子は、場合によりC₁～C₃アルキル基で置換されており；

mは、0、1または2であり；

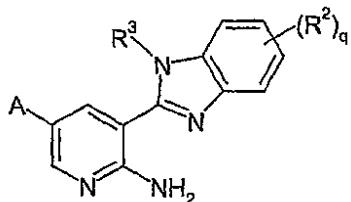
R⁶は、C₁～C₆アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0008】

本発明の第2の態様においては、式(I)：

【化2】



(I)

【0009】

[式中、

Aは、場合により少なくとも1個のR¹基で置換されているアリールであり；

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、-CN、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵または-N(H)C(O)NR⁴R⁵であり；

R²は、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヘテロアリール、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)OR⁶または-C(O)NR⁴R⁵であり；

qは、1、2、3または4であり；

R³は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；

R⁴は、-HまたはC₁～C₃アルキルであり；

R⁵は、-HまたはC₁～C₃アルキルであるか；あるいは

R⁴とR⁵は、それらが結合している窒素と一緒にになってヘテロシクリル環を形成し、その環は、場合により1個または2個の追加の酸素、S(0)_mまたは窒素原子を含み；その窒素原子は、場合によりC₁～C₃アルキル基で置換されており；

mは、0、1または2であり；

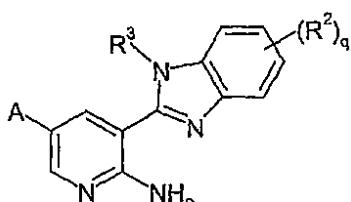
R⁶は、C₁～C₆アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0010】

本発明の第3の態様においては、式(I)：

【化3】



(I)

【0011】

[式中、

Aは、場合により少なくとも1個のR¹基で置換されているアリールであり；

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、-CN、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵または-N(H)C(O)NR⁴R⁵であり；

R²は、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヘテロア

10

20

30

40

50

リール、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ または $-C(O)NR^4R^5$ であり；

q は、1、2、3または4であり；

R^3 は、-Hであり；

R^4 は、-Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 は、-Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか；あるいは

R^4 と R^5 は、それらが結合している窒素と一緒にになってヘテロシクリル環を形成し、その環は、場合により1個または2個の追加の酸素、 $S(O)_m$ または窒素原子を含み；その窒素原子は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されており；

m は、0、1または2であり；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0012】

本発明の第4の態様においては、治療上有効量の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0013】

本発明の第5の態様においては、哺乳動物における障害の治療方法であって、その障害が不適切なSGK-1活性により媒介されるものであり、その哺乳動物に、治療上有効量の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を投与することを含む上記方法が提供される。

【0014】

本発明の第6の態様においては、治療において使用するための、式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0015】

本発明の第7の態様においては、不適切なSGK-1活性により媒介される障害の治療において使用するための医薬の調製における、式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の使用が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本明細書中で用いられる「有効量」という用語は、例えば研究者または臨床医によって想定される組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する薬物または薬剤の量を意味する。さらに、「治療上有効量」という用語は、そのような量が投与されていない対応する被験体と比較した場合に、疾患、障害または副作用の治療、治癒、予防または改善が向上するか、あるいは疾患または障害の進行速度が低下する任意の量を意味する。また、この用語は、その範囲に、正常な生理学的機能を増強させるのに有効な量も包含する。

【0017】

本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、1～12個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素基をいい、これは、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルキル」の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルなどが挙げられる。

【0018】

本明細書中で用いられる「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」および「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、

10

20

30

40

50

少なくとも 1 個、 多くともそれぞれ 3 個または 6 個の炭素原子を含む、 上記で定義したようなアルキル基をいう。本発明において有用なそのような分岐鎖状または直鎖状のアルキル基の例としては、 限定するものではないが、 メチル、 エチル、 n-プロピル、 イソプロピル、 イソブチル、 n-ブチル、 t-ブチル、 n-ペンチル、 イソペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

本明細書中で用いられる「アルキレン」という用語は、 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状の二価の炭化水素基をいい、 これは、 場合により、 C₁ ~ C₆ アルキル、 C₁ ~ C₆ アルコキシ、 C₁ ~ C₆ アルキルスルファニル、 C₁ ~ C₆ アルキルスルフェニル、 C₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、 オキソ、 ヒドロキシ、 メルカプト、 場合によりアルキルで置換されているアミノ、 カルボキシ、 場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、 アリール、 ヘテロアリール、 ヘテロシクリル、 場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、 ニトロ、 シアノ、 ハロおよびC₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、 多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルキレン」の例としては、 限定するものではないが、 メチレン、 エチレン、 n-プロピレン、 n-ブチレンなどが挙げられる。

【 0 0 2 0 】

本明細書中で用いられる「C₁ ~ C₃ アルキレン」および「C₁ ~ C₆ アルキレン」という用語は、 少なくとも 1 個、 多くともそれぞれ 3 個または 6 個の炭素原子を含む、 上記で定義したようなアルキレン基をいう。本発明において有用な「C₁ ~ C₆ アルキレン」基および「C₁ ~ C₆ アルキレン」基の例としては、 限定するものではないが、 メチレン、 エチレン、 n-プロピレン、 n-ブチレン、 イソペンチレンなどが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

本明細書中で用いられる「ハロゲン」という用語は、 フッ素(F)、 塩素(Cl)、 臭素(Br)またはヨウ素(I)をいい、「ハロ」という用語は、 ハロゲン基：フルオロ(-F)、 クロロ(-Cl)、 ブロモ(-Br)およびヨード(-I)をいう。

【 0 0 2 2 】

本明細書中で用いられる「C₁ ~ C₆ ハロアルキル」という用語は、 少なくとも 1 個のハロ基で置換されている炭素原子をそれぞれ少なくとも 1 個、 多くても 6 個含む、 上記で定義したようなアルキル基をいい、 ここで、 ハロとは本明細書中で定義したとおりである。本発明において有用なそのような分岐鎖状または直鎖状のハロアルキル基の例としては、 限定するものではないが、 独立して 1 個以上のハロ(例えば、 フルオロ、 クロロ、 ブロモおよびヨード)で置換されているメチル、 エチル、 プロピル、 イソプロピル、 イソブチルおよびn-ブチルが挙げられる。

【 0 0 2 3 】

本明細書中で用いられる「シクロアルキル」という用語は、 3 ~ 10 個の炭素原子を含む非芳香族環状炭化水素環をいい、 これは、 場合により、 それを介して結合し得るC₁ ~ C₆ アルキルリンカーを含む。同様にして、「C₃ ~ C₇ シクロアルキル」という用語は、 3 ~ 7 個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環をいい、 これは、 場合により、 それを介して結合し得るC₁ ~ C₆ アルキルリンカーを含む。C₁ ~ C₆ アルキル基とは、 上記で定義したとおりである。本発明において有用な代表的な「C₃ ~ C₇ シクロアルキル」基としては、 限定するものではないが、 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挙げられる。

【 0 0 2 4 】

本明細書中で用いられる「複素環式」という用語または「ヘテロシクリル」という用語は、 3 ~ 12 員の非芳香族複素環式の環をいい、 これは、 飽和であるか、 1 以上の不飽和度を有し、 S、 S(0)、 S(0)₂、 O または N から選択される 1 以上のヘテロ原子置換を含み、 場合により、 C₁ ~ C₆ アルキル、 C₁ ~ C₆ アルコキシ、 C₁ ~ C₆ アルキルスルファニル、 C₁ ~ C₆ アルキルスルフェニル、 C₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、 オキソ、 ヒドロキシ、 メルカプト、 場合によりアルキルで置換されているアミノ、 カルボキシ、 場合によりアルキルで置換されて

10

20

30

40

50

いるカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはC₁～C₆ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。そのような環は、場合により、1個以上の他の「複素環式」の環またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。「複素環」部分の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピベリジン、ピペラジン、2,4-ピペラジンジオン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェンなどが挙げられる。

【0025】

本明細書中で用いられる「複素環式スピロ環系」または「ヘテロシクリルスピロ環系」という用語は、3～12員の非芳香族の複素環式環を有する環系をいい、これは、飽和であるか、1以上の不飽和度を有し、S、S(0)、S(0)₂、0またはNから選択される1以上のヘテロ原子置換を含み、さらなる環は、複素環式またはアリールもしくはヘテロアリールまたはシクロアルキル環であり、その環系のその環は、共通して1個の原子を有し、場合により、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルスルファニル、C₁～C₆アルキルスルフェニル、C₁～C₆アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはC₁～C₆ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。「複素環式スピロ環系」部分の例としては、限定するものではないが、トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オノンが挙げられる。

【0026】

本明細書中で用いられる「アリール」という用語は、場合により置換されているベンゼン環、または1個以上の場合により置換されているベンゼン環と縮合して例えばアントラセン、フェナントレンもしくはナフタレン環系を形成する場合により置換されているベンゼン環系をいう。場合により含まれる代表的な置換基としては、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルスルファニル、C₁～C₆アルキルスルフェニル、C₁～C₆アルキルスルホニル、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルもしくはアシルで置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキル、アリールもしくはヘテロアリールで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、アロイルアミノ、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、場合によりアリール、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキルもしくはC₁～C₆アルキルスルホニルで置換されているアリール、ウレイド、アリール尿素、アルキル尿素、シクロアルキル尿素、アルキルチオ尿素、アリールオキシまたはアルアルコキシであり、多重置換が許容される。「アリール」基の例としては、限定するものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニル、ならびにそれらの置換誘導体が挙げられる。

【0027】

本明細書中で用いられる「アラルキル」という用語は、C₁～C₃アルキレンリンカーを介して結合されている、本明細書中で定義されるようなアリールまたはヘテロアリール基をいい、ここで、C₁～C₃アルキレンとは、本明細書中で定義したとおりである。「アラルキル」の例としては、限定するものではないが、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソキサゾリルメチル、5-メチル-3-イソキサゾリルメチルおよび2-イミダゾリルエチルが挙げられる。

【0028】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール」という用語は、単環式の5～7員芳香環、

10

20

30

40

50

またはそのような単環式の5～7員芳香環を2つ含む縮合二環式もしくは三環式の芳香環系をいう。これらのヘテロアリール環は、1個以上の窒素、イオウおよび/または酸素へテロ原子を含み、ここで、N-オキシドおよびイオウオキシドおよびジオキシドが許容可能なヘテロ原子置換であり、場合により、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルスルファニル、C₁～C₆アルキルスルフェニル、C₁～C₆アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、C₁～C₆ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択される3個以下のメンバーにより置換されていてもよく、多重置換が許容される。本明細書で用いられる「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソ-ピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、ならびにそれらの置換形態が挙げられる。

【0029】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリーレン」という用語は、1個以上の窒素、酸素またはイオウのヘテロ原子を含む、5～7員の芳香環二価基または多環式で複素環式の芳香環二価基をいい、ここで、N-オキシドならびにイオウモノオキシドおよびイオウジオキシドが許容されるヘテロ芳香族置換であり、場合により、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルスルファニル、C₁～C₆アルキルスルフェニル、C₁～C₆アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロまたはC₁～C₆ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。多環式の芳香環系二価基では、環のうちの1つ以上が1個以上のヘテロ原子を含み得る。本明細書中で用いられる「ヘテロアリーレン」の例は、フラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイル、1,3-チアゾール-2,4-ジイル、1,3-チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル、ピリミジン-2,4-ジイル、キノリン-2,3-ジイルなどである。

【0030】

本明細書中で用いられる「アルコキシ」という用語は、基R_aO-をいい、ここで、R_aは上記で定義したようなアルキルであり、「C₁～C₃アルコキシ」および「C₁～C₆アルコキシ」という用語は、本明細書中で定義されるようなアルコキシ基をいい、ここでアルキル部分は、少なくとも1個、多くても3個または6個の炭素原子を含む。本発明において有用な代表的な「C₁～C₃アルコキシ」基および「C₁～C₆アルコキシ」基としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシおよびt-ブトキシが挙げられる。

【0031】

本明細書中で用いられる「アミノ」という用語は、基-NH₂をいう。

【0032】

本明細書中で用いられる「アルキルアミノ」という用語は、基-NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなアルキルである。

【0033】

本明細書中で用いられる「アリールアミノ」という用語は、基-NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなアリールである。

10

20

30

40

50

【0034】

本明細書中で用いられる「アラルキルアミノ」という用語は、基-NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなアラルキル基である。

【0035】

本明細書中で用いられる「アルアルコキシ」という用語は、基R_bR_aO-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなアルキレンであり、R_bは上記で定義したようなアリールまたはヘテロアリールである。

【0036】

本明細書中で用いられる「アリールオキシ」という用語は、基R_aO-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなアリールまたはヘテロアリールである。

10

【0037】

本明細書中で用いられる「ウレイド」という用語は、基-NHC(0)NH₂をいう。

【0038】

本明細書中で用いられる「アリール尿素」という用語は、基-NHC(0)NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなアリールである。

【0039】

本明細書中で用いられる「アリールチオ尿素」という用語は、基-NHC(S)NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなアリールである。

20

【0040】

本明細書中で用いられる「アルキル尿素」という用語は、基-NHC(0)NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなアルキルである。

【0041】

本明細書中で用いられる「シクロアルキル尿素」という用語は、基-NHC(0)NHR_aをいい、ここでR_aは上記で定義したようなシクロアルキルである。

【0042】

本明細書中で用いられる「C₃～C₇シクロアルコキシ」という用語は、基R_aO-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなC₃～C₇シクロアルキルである。本発明において有用な代表的なC₃～C₇シクロアルコキシ基としては、限定するものではないが、シクロブトキシおよびシクロペントキシが挙げられる。

30

【0043】

本明細書中で用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、基R_aO-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなハロアルキルであり、「C₁～C₆ハロアルコキシ」という用語は、本明細書中で定義されるようなハロアルコキシ基をいい、ここでハロアルキル部分は少なくとも1個、多くても6個の炭素原子を含んでいる。本発明において有用な代表的なC₁～C₆ハロアルコキシ基としては、限定するものではないが、トリフルオロメトキシが挙げられる。

【0044】

本明細書中で用いられる「アルキルスルファニル」という用語は、基R_aS-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなアルキルであり、「C₁～C₆アルキルスルファニル」という用語は、本明細書中で定義されるようなアルキルスルファニル基をいい、ここでアルキル部分は少なくとも1個、多くても6個の炭素原子を含んでいる。

40

【0045】

本明細書中で用いられる「ハロアルキルスルファニル」という用語は、基R_aS-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなハロアルキルであり、「C₁～C₆ハロアルキルスルファニル」という用語は、本明細書中で定義されるようなハロアルキルスルファニル基をいい、ここでアルキル部分は少なくとも1個、多くても6個の炭素原子を含んでいる。

【0046】

本明細書中で用いられる「アルキルスルフェニル」という用語は、基R_aS(0)-をいい、ここでR_aは上記で定義したようなアルキルであり、「C₁～C₆アルキルスルフェニル」という用語は、本明細書中で定義されるようなアルキルスルフェニル基をいい、ここでアルキ

50

ル部分は少なくとも 1 個、多くても 6 個の炭素原子を含んでいる。

【 0 0 4 7 】

本明細書中で用いられる「アルキルスルホニル」という用語は、基 $R_a S(0)_2 -$ をいい、ここで R_a は上記で定義したようなアルキルであり、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル」という用語は、本明細書中で定義されるようなアルキルスルホニル基をいい、ここでアルキル部分は少なくとも 1 個、多くても 6 個の炭素原子を含んでいる。

【 0 0 4 8 】

本明細書中で用いられる「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、基 $-NHS(0)_2 R_a$ をいい、ここで R_a は上記で定義したようなアルキルであり、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ」という用語は、本明細書中で定義されるようなアルキルスルホニルアミノ基をいい、ここでアルキル部分は少なくとも 1 個、多くても 6 個の炭素原子を含んでいる。
10

【 0 0 4 9 】

本明細書中で用いられる「アリールスルホニルアミノ」という用語は、基 $-NHS(0)_2 R_a$ をいい、ここで R_a は上記で定義したようなアリールである。

【 0 0 5 0 】

本明細書中で用いられる「アルキルカルボキシアミド」という用語は、基 $-NHC(0)R_a$ をいい、ここで R_a は、上記のようなアルキル、アミノ、またはアルキル、アリールもしくはヘテロアリールで置換されているアミノである。

【 0 0 5 1 】

本明細書中で用いられる「アルキルカルボキシ」という用語は、基 $-C(0)R_a$ をいい、ここで R_a は上記のようなアルキルである。
20

【 0 0 5 2 】

本明細書中で用いられる「オキソ」という用語は、基 $=O$ をいう。

【 0 0 5 3 】

本明細書中で用いられる「メルカプト」という用語は、基 $-SH$ をいう。

【 0 0 5 4 】

本明細書中で用いられる「カルボキシ」という用語は、基 $-C(0)OR_a$ をいい、ここで R_a は H または本明細書中で定義されるようなアルキルである。

【 0 0 5 5 】

本明細書中で用いられる「シアノ」という用語は、基 $-CN$ をいう。
30

【 0 0 5 6 】

本明細書中で用いられる「シアノアルキル」という用語は、基 $-R_a CN$ をいい、ここで R_a は上記で定義したようなアルキルである。本発明において有用な代表的な「シアノアルキル」基としては、限定するものではないが、シアノメチル、シアノエチルおよびシアノイソプロピルが挙げられる。

【 0 0 5 7 】

本明細書中で用いられる「アミノスルホニル」という用語は、基 $-S(0)_2 NH_2$ をいう。

【 0 0 5 8 】

本明細書中で用いられる「カルバモイル」という用語は、基 $-OC(0)NHR_a$ をいい、ここで R_a は水素または本明細書中で定義されるようなアルキルである。
40

【 0 0 5 9 】

本明細書中で用いられる「カルボキサミド」という用語は、基 $-C(0)NH_2$ をいう。

【 0 0 6 0 】

本明細書中で用いられる「スルファニル」という用語は、基 $-S-$ をいうものとする。

【 0 0 6 1 】

本明細書中で用いられる「スルフェニル」という用語は、基 $-S(0)-$ をいうものとする。

【 0 0 6 2 】

本明細書中で用いられる「スルホニル」という用語は、基 $-S(0)_2 -$ または $-SO_2 -$ をいうものとする。

【 0 0 6 3 】

本明細書中で用いられる「アシル」という用語は、基 $R_aC(0)-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

【0064】

本明細書中で用いられる「アロイル」という用語は、基 $R_aC(0)-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなアリールである。

【0065】

本明細書中で用いられる「アロイルアミノ」という用語は、基 $R_aC(0)NH-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなアリールである。

【0066】

本明細書中で用いられる「ヘテロアロイル」という用語は、基 $R_aC(0)-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなヘテロアリールである。 10

【0067】

本明細書中で用いられる「アルコキシカルボニル」という用語は、基 $R_aOC(0)-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなアルキルである。

【0068】

本明細書中で用いられる「アシルオキシ」という用語は、基 $R_aC(0)O-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。 15

【0069】

本明細書中で用いられる「アロイルオキシ」という用語は、基 $R_aC(0)O-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなアリールである。 20

【0070】

本明細書中で用いられる「ヘテロアロイルオキシ」という用語は、基 $R_aC(0)O-$ をいい、ここで R_a は本明細書中で定義されるようなヘテロアリールである。

【0071】

本明細書中で用いられる「場合により（よって）」という用語は、その後に記載されている事象が起こっていても起こっていなくてもよく、起こっている事象と起こっていない事象の両者を含むことを意味する。

【0072】

本明細書中で用いられる「生理学的に機能性の誘導体」という用語は、哺乳動物に投与すると、（直接的または間接的に）本発明の化合物またはその活性な代謝産物を提供することができる、本発明の化合物の薬学的に許容される任意の誘導体（例えばエステルまたはアミド）をいう。こうした誘導体は、当業者であれば、過度な実験を行わずとも明らかであり、BurgerのMedicinal Chemistry And Drug Discovery, 第5版, 第1巻: Principles and Practice (生理学的に機能性の誘導体を教示する程度に、参照により本明細書に組み込まれる)の教示を参照されたい。 30

【0073】

本明細書中で用いられる「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明では、式(1)の化合物またはその塩もしくは生理学的に機能性の誘導体）と溶媒とから形成される、さまざまの化学量論の複合体をいう。本発明の目的のためのそのような溶媒は、上記溶質の生物学的活性に干渉しないものとすることができます。好適な溶媒の例としては、限定するものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、用いられる溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。好適な薬学的に許容される溶媒の例としては、限定するものではないが、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。 40

【0074】

本明細書中で用いられる「置換（されている）」という用語は、指定の置換基による置換をいい、特に指示がない限り、多重置換が許容される。

【0075】

本明細書で記載される化合物のうち特定のものは、1つ以上のキラル原子を含み得るか 50

、あるいは2種のエナンチオマーとして存在し得る。本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、ならびに精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマーとして富化された混合物を含む。また、本発明の範囲には、上記の式(I)で表わされる化合物の個々の異性体、ならびにそれらの完全もしくは部分的に平衡化された混合物も含まれる。また、本発明は、1つ以上のキラル中心が反転しているその異性体との混合物としての、上記の式で表わされる化合物の個々の異性体も包含する。また、式(I)の化合物の任意の互変異性体および互変異性体の混合物は、式(I)の化合物の範囲に含まれることが理解される。

【0076】

本明細書にしたがって、上記の式(I)の化合物について言及する場合、特にそうではないと限定されていない限り、A、q、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶に関して上記で定義したような式(I)の範囲に含まれる化合物をいうものと理解されよう。10

【0077】

上記で述べたように、Aは、アリールである。そのようなアリール基は、「アリール」についての定義において上記で指示したように置換され得ることが理解される。1つの好ましい実施形態において、Aは、少なくとも1個のR¹で置換されているアリールであり、ここでR¹は上記で定義したとおりである。

【0078】

1つの実施形態において、Aは、アリールである。1つの好ましい実施形態において、Aは、フェニルまたは少なくとも1個のR¹で置換されているフェニルであり、さらに好ましくは、Aは、少なくとも1個のR¹で置換されているフェニルである。R¹は上記で定義したとおりである。20

【0079】

1つの実施形態において、R¹はC₁～C₆アルコキシ、ハロまたは-CNであり、好ましくはR¹はメトキシ、-CNまたは-Fであり、さらに好ましくはR¹はメトキシである。

【0080】

1つの実施形態において、qは1または2であり、それぞれのR²は独立して、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-S(O)₂NR⁴R⁵または-C(O)OR⁶から選択され；好ましくは、qは1または2であり、それぞれのR²は独立して、-H、ハロ、C₁～C₆アルキル、-S(O)₂NR⁴R⁵、または-C(O)OR⁶から選択され；さらに好ましくは、qは1であり、R²は-F、-CH₃、-C(O)OCH₃または-S(O)₂NH₂であり；最も好ましくは、qは1であり、R²は-S(O)₂NH₂である。R⁴、R⁵およびR⁶は上記で定義したとおりである。30

【0081】

1つの実施形態において、R³は、C₁～C₃アルキル、好ましくはメチルである。1つの好ましい実施形態において、R³は-Hである。

【0082】

本発明の化合物の具体例としては、次のものが挙げられる。

【0083】

3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；
 3-(6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；
 メチル2-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシレート；
 2-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；
 3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；
 3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン；
 メチル2-[2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシレート；
 3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン；
 2-[2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；40
50

5-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン；

3-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン；

2-[2-アミノ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

2-[2-アミノ-5-(3-シアノフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

2-[2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

2-[2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド；

3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-アミン；または

5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン；ならびに

それらの塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【0084】

典型的には、本発明の塩は、薬学的に許容される塩である。「薬学的に許容される塩」という用語に包含される塩とは、本発明の化合物の非毒性の塩をいう。本発明の化合物の塩は、式(I)の化合物中の置換基の窒素から誘導される酸付加塩を含み得る。代表的な塩としては、次の塩が挙げられる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化塩、エデト酸カルシウム塩、カルシン酸塩、炭酸塩、塩化塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩(edisylate)、エストル酸塩(estolate)、エシル酸塩(esylate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩(gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン(hydramine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化塩、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、メチル臭化塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸ーカリウム塩、ムチン酸塩(mucate)、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、バモエート(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオレート(teoclate)、トリシル酸塩、トリエチオダイド(triethiodide)、トリメチルアンモニウム、ならびに吉草酸塩。本発明の化合物の製造には、薬学的に許容されない他の塩も有用となる場合があり、これらは本発明のさらに別の態様を構成する。

【0085】

治療における使用の場合、治療上有効量の式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、そのままの化学物質として投与することが可能であるが、それらの活性成分を医薬組成物として提供することも可能である。したがって、本発明はさらに、治療上有効量の式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。式(I)の化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は上記のとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントには有害でない、という意味で許容されるものでなければならない。また、本発明の別の態様によれば、式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体を、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の調製方法も提供される。

【0086】

医薬製剤は、単位用量あたり所定量の活性成分を含む単位剤形で提供することができる

10

20

30

40

50

。そのような単位は、治療しようとする症状、投与経路、ならびに患者の年齢、体重および病態に応じて、例えば、0.5mg～1g、好ましくは1mg～700mg、さらに好ましくは5mg～100mgの式(I)の化合物を含み得るか、あるいは、医薬製剤は、単位用量あたり所定量の活性成分を含む単位剤形で提供することができる。好ましい単位投薬製剤は、本明細書において上記で述べたような活性成分の一日用量もしくは分割用量(sub-dose)、またはそれらの適切な一部を含むものである。さらに、そのような医薬製剤は、製薬業界で周知の方法のいずれかによっても調製することができる。

【0087】

医薬製剤は、例えば経口(口腔内もしくは舌下を含む)、直腸内、経鼻、局所(口腔内、舌下もしくは経皮を含む)、腔内または非経口(皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む)経路などのいずれの適当な経路による投与向けにも適合させることができる。そのような製剤は、例えば活性成分を担体または賦形剤と結合させる方法など、製薬業界において公知のいずれの方法によっても調製することができる。10

【0088】

経口投与に適合させる医薬製剤は、カプセル剤もしくは錠剤などのバラになっている単位；粉剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性の液体中の溶液剤または懸濁液剤；食用のフォーム(泡)もしくはホイップ；または水中油型の液体エマルジョンもしくは油中水型の液体エマルジョンとして提供できる。10

【0089】

例えば、錠剤もしくはカプセル剤の形態で経口投与する場合、活性薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などの、経口用で非毒性の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。粉剤は、上記化合物を適切な細粒径に粉碎し、同様に粉碎した食用炭水化物(例えばデンプンまたはマンニトール)などの薬学的担体と混合することにより調製される。矯味矯臭剤、防腐剤、分散剤および着色剤も存在させることができる。20

【0090】

カプセル剤は、上記のような粉末混合物を調製し、成形したゼラチンシースに充填することにより製造される。充填操作の前に、コロイド状シリカ、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添加することが可能である。アガーアガー、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添加して、カプセル剤が摂取された時の薬のアベイラビリティを向上させることができる。30

【0091】

さらに、それが所望されるか必要である場合には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に混ぜ込むことができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖(ブドウ糖または-乳糖など)、コーン甘味料、天然および合成のガム(アラビアガム、トラガカントガムまたはアルギン酸ナトリウムなど)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蝋などが挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤としては、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、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒もしくはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を混合し、圧縮して錠剤により製剤化される。粉末混合物は、適切に粉碎した化合物を上記の希釈剤または基剤、そして場合により結合剤(カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど)、液状遅延剤(パラフィンなど)、再吸収促進剤(第四級塩など)および/または吸収剤(ベントナイト、カオリיןまたはリン酸二カルシウムなど)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、デンプン糊、アカディア(acadia)粘液、またはセルロース系もしくはポリマー系の物質の溶液などの結合剤で湿潤させ、篩にかけることにより顆粒化できる。顆粒化の別の方法として、粉末混合物は錠剤機に通過させると、得4050

られたものは完全に形成されていないスラグであり、これを顆粒へと粉碎する。その顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉛油の添加により滑性化して、錠剤形成ダイにくつかないようにしてもよい。次に、滑性化した混合物を圧縮して錠剤にする。本発明の化合物は、自由流動性の不活性担体と組み合わせ、造粒工程またはスラグ化工程を行わずに直接錠剤へと圧縮してもよい。シェラックの密封用コーティング、糖もしくは高分子性物質のコーティングおよび蠍の艶出コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを施してもよい。これらのコーティングに色素を添加して、異なる単位剤形を区別することができる。

【0092】

溶液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用液体は、所与の量が所定量の化合物を含むような単位剤形に調製できる。シロップ剤は、化合物を適切に風味付けした水性溶液に溶解させることにより調製でき、エリキシル剤は、非毒性のアルコール系媒体を使用することにより調製される。懸濁液剤は、化合物を非毒性の媒体に分散させることにより製剤化できる。また、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ルエーテルなどの安定化剤および乳化剤、防腐剤、ペパーミント油または天然甘味料もしくはサッカリンもしくは他の合成甘味料などの矯味矯臭添加剤も添加できる。

【0093】

それが適切である場合、経口投与向けの投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。製剤はまた、例えばコーティングにより、またはポリマーや蠍などへの粒状物質の包埋により、放出を延長または持続させるように調製することもできる。

【0094】

式(1)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、小さな单層ベシクル、大きな单層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することも可能である。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できる。

【0095】

また、式(1)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、その化合物分子が結合されているモノクローナル抗体をそれぞれの担体として使用することにより送達することも可能である。化合物はまた、ターゲッティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと結合させることも可能である。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタアクリルアミド-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yl残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンが挙げられる。さらに、化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの1つのクラスと結合させることができ、例えばポリ乳酸、ポレブ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、ポリジヒドロビラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋型もしくは両親媒性のブロックコポリマーが挙げられる。

【0096】

経皮投与に適合させる医薬製剤は、長時間にわたってレシピエントの表皮とぴったり接触したままにするような個々のパッチとして提供することができる。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に概説的に記載されているようなイオン導入によりパッチから送達できる。

【0097】

局所投与に適合させる医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたは油剤として製剤化することができる。

【0098】

眼または他の外部組織（例えば口部や皮膚）の治療のためには、製剤は、好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして適用される。軟膏として製剤化する場合、活性成分は、パラフィン系または水混和性の軟膏基剤と共に使用できる。あるいはまた、活性成分は、

10

20

30

40

50

水中油型のクリーム基剤または油中水型の基剤を用いてクリームとして製剤化できる。

【0099】

眼への局所投与に適合させる医薬製剤としては、活性成分が適切な担体（特に水性溶媒）中に溶解または懸濁されている点眼剤が挙げられる。

【0100】

口部における局所投与に適合させる医薬製剤としては、ロゼンジ剤、香剤およびうがい剤が挙げられる。

【0101】

直腸内投与に適合させる医薬製剤は、坐剤または浣腸として提供することができる。

【0102】

経鼻投与に適合させる担体が固体の医薬製剤としては、鼻呼吸を行うようにして、すなわち鼻の近くに保持した粉末の容器から鼻孔を通して素早く吸入することにより投与される、粒径が例えば20～500ミクロンの範囲の粗い粉剤が挙げられる。鼻スプレーまたは点鼻剤として投与するための、担体が液体である好適な製剤としては、活性成分の水性または油性の溶液が挙げられる。

【0103】

吸入による投与に適合させる医薬製剤としては、微細粒子のダストまたはミストが挙げられ、これらは種々のタイプの定量加圧式エアロゾル、ネブライザーまたは通気器によって生じさせることができる。

【0104】

膣内投与に適合させる医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム（泡）またはスプレー製剤として提供することができる。

【0105】

非経口投与に適合させる医薬製剤としては、抗酸化剤、緩衝化剤、静菌剤、および製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質を含んでいてもよい水性および非水性の無菌注射液；ならびに懸濁剤および増粘剤を含んでいてもよい水性および非水性の無菌懸濁液が挙げられる。この製剤は、単回投与用または多回投与用の容器、例えば密封したアンプルやバイアル内で提供してもよいし、使用直前に無菌の液状担体（例えば注射用の水）を添加するだけですむフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することもできる。用時調合注射液および懸濁液は、無菌の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製できる。

【0106】

上記の製剤は、上記で特に述べた成分に加えて、対象の製剤のタイプに関連する当業界で一般的な他の薬剤を含むことができると理解すべきであり、例えば、経口投与に適するものとしては矯味矯臭剤が挙げられる。

【0107】

本発明の化合物の治療上有効量は、例えば、ヒトまたは他の動物の年齢や体重、治療を必要とする症状そのものおよびその重篤度、製剤の性質、ならびに投与経路などの多くの要因によって決まってくるものであり、最終的には担当の医師または獣医師の裁量に委ねられる。しかし、腫瘍の増殖（例えば結腸癌または乳癌）を治療するための式(I)の化合物の有効量は、一般に、0.1～100mg/kg（レシピエント（哺乳動物）の体重）/日の範囲であり、さらに一般には、1～10mg/kg（体重）/日の範囲である。したがって、70kgの哺乳動物成体の場合、1日あたりの実際の量は、通常70～700mgであり、この量は、1日あたり単回用量で投与してもよいし、さらに一般には、総一日用量が同じになるように1日当たり数回（例えば2回、3回、4回、5回または6回）の分割用量で投与してもよい。それらの塩または溶媒和物または生理学的に機能性の誘導体の有効量は、式(I)の化合物そのものの有効量の一部として決定することができる。上記で述べた他の症状の治療には、同様の投薬量が適当であることが想定される。

【0108】

式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、プロテインキナーゼSGK-1を阻害することにより、慢性腎疾患、鬱血性心不全および心血管リモ

10

20

30

40

50

デリングにおいて用途があると考えられる。

【0109】

したがって、本発明はまた、医学的治療、特にSGK-1活性により媒介される障害の治療において使用するための、式(I)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学的に機能性の誘導体も提供する。

【0110】

本明細書中で言及する不適切なSGK-1活性とは、特定の哺乳動物被験体において予期される正常なSGK-1活性から逸脱しているあらゆるSGK-1活性である。不適切なSGK-1活性は、例えば、活性の異常な増大またはSGK-1活性のタイミングもしくは制御の異常の形をとることがある。その場合、こうした不適切な活性は、例えば、プロテインキナーゼの過剰発現または突然変異により起こる可能性があり、それにより、不適切または無制御な活性化が起こる。

【0111】

本発明は、無制御なSGK-1活性に関連する障害を予防および／もしくは治療するためにSGK-1を調節、モジュレートもしくは阻害する方法に関する。特に、本発明の化合物は、特定の形態の腎疾患および心血管疾患、ならびに鬱血性心不全の治療にも使用できる。

【0112】

本発明のさらなる態様は、SGK-1活性により媒介される障害に罹患している哺乳動物の治療方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体をその被験体に投与することを含む方法を提供する。1つの好ましい実施形態では、その障害は感受性の癌である。

【0113】

本発明のさらなる態様は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物もしくはその生理学的に機能性の誘導体の、SGK-1活性を特徴としている障害を治療するための医薬の調製における使用を提供する。

【0114】

本発明の化合物は、標準的な化学を含む種々の方法により製造できる。先に定義した変数はいずれも、特に指示がない限り、引き続き、先に定義した意味を持つものとする。代表的な一般的合成方法を下記で述べるが、そこでは、本発明の特定の化合物を実施例において調製している。

【0115】

一般式(I)の化合物は、以下の合成スキームによりある程度述べるような有機合成の分野で公知の方法により調製できる。下記に記載するスキーム全てにおいて、化学の一般原理に従ってそれが必要である場合には、反応を受け易い基または反応性の基に対して保護基を用いることは十分に理解されよう。保護基は、有機合成の標準的方法に従って操作される(T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts (1991) Protecting groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に容易に理解される方法を用いて、化合物合成の適当な段階で除去する。プロセスならびに反応条件およびそれらの実施順序の選択は、式(I)の化合物の調製と整合性をとらねばならない。当業者であれば、式(I)の化合物中に立体中心が存在するか否かが判るであろう。したがって、本発明は、可能性のある立体異性体を両者とも含み、ラセミ化合物だけでなく、それぞれのエナンチオマーも含む。化合物が単一のエナンチオマーとして望まれる場合、それは、立体特異的な合成または最終生成物もしくは任意の慣用の中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当業界で公知のいずれの適切な方法によっても実施可能である。例えば、E. L. Eliel, S. H. WilenおよびL. N. ManderによるStereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

【0116】

式(I)の化合物は、スキーム1および2に示し、後記の実施例のセクションでさらに詳細に説明する合成工程に従って調製できる。これらのスキームは、実施形態を用いて示すが、そこにおいて、Aはフェニルまたは置換フェニルである。 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記の

10

20

30

40

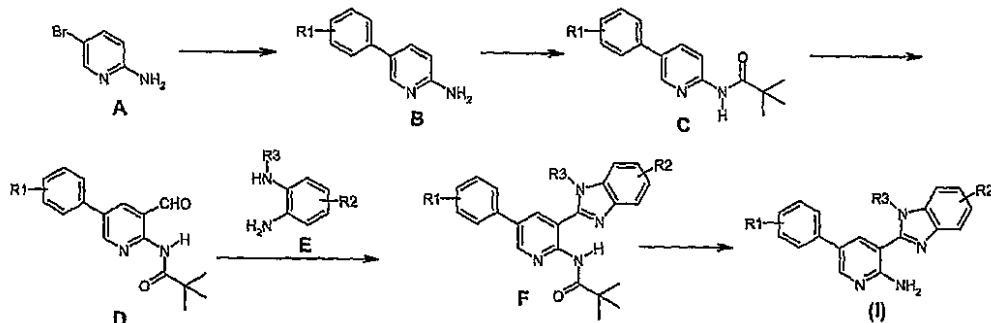
50

とおりである。

【0117】

スキーム1

【化4】



10

【0118】

スキーム1に示すように、式(I)の化合物は、Fで示すような官能化ピリジンの脱保護により合成できる。スキーム1で窒素保護基として示すピバロイル基は、例えば塩酸で処理することにより、または当業者に公知である他の方法により除去できる。この合成スキームでは、他の適切な窒素保護基も使用可能である。

【0119】

式Fの化合物は、適当な溶媒中で、30~250℃の温度にて、多くの場合は適切な添加剤の存在下で、式Dのアルデヒドを式Eのフェニレンジアミンと反応させることにより調製できる。例えば、マイクロ波装置内で、適切なアルデヒドD、適切なフェニレンジアミンEおよびNaHSO₃を、ジメチルアセトアミド中で200℃にて10分間にわたり加熱することにより、式Fの化合物が得られる。

20

【0120】

当業者であれば分かるように、式Eの化合物は、市販されているものであってもよいし、あるいは標準的な文献の方法により合成してもよい。

【0121】

式Dの化合物は、THFまたはジオキサンなどの溶媒中で、式Cの化合物を、n-BuLiまたはt-BuLiなどの強塩基と反応させ、続いて、中間体である有機金属種をジメチルホルムアミドなどの幾つかの適切なホルミル化試薬のいずれかと反応させることにより合成できる。スキーム1に示すピバロイル部分の代わりに、配向性オルトメタル化に有用であるとして当業者に公知である他の窒素保護基を使用することが可能である。

30

【0122】

式Cの化合物は、窒素保護基の組込みに有用であることが当業者に知られている標準的な合成方法により合成できる。例えば、塩化メチレンなどの溶媒中で、式Bの適切な置換アミノピリジンを塩化ピバロイルおよびトリエチルアミンと反応させることにより、式Cの化合物が得られる。

【0123】

式Bの化合物は、適当な溶媒中で、適切な触媒および適切な塩基の存在下で、30~250℃の温度にて、2-アミノ-5-ブロモ-ピリジンAをアリールスズ種またはアリールボロン酸種と反応させることにより合成できる。これらの反応（アリールボロン酸を用いる鈴木反応、およびアリールスズ試薬を用いるStille反応）は、文献に十分に記載されており、多くの触媒、塩基、溶媒および温度の組み合わせが有用であることが判明している。例えば、SmithSynthesizer（商標）マイクロ波装置内で、ジメトキシエタン中で、2-アミノ-5-ブロモ-ピリジンをアリールボロン酸、炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)と共に、150℃にて10分間にわたり加熱することは、式Bの生成物を合成するのに有用な1つの方法である。

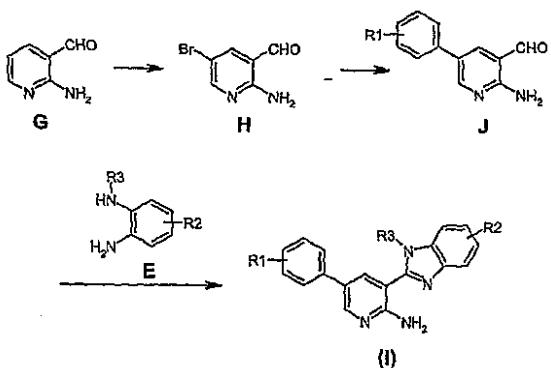
40

【0124】

スキーム2

50

【化5】



10

【0125】

スキーム2に示すように、一般式(I)の化合物はまた、適切な溶媒中で、30～250 の温度にて、多くの場合は適切な添加剤の存在下で、式Jのアルデヒドを、式Eのフェニレンジアミンと反応させることによっても合成できる。例えば、SmithSynthesizer(商標)マイクロ波装置内で、適切なアルデヒドJ、適切なフェニレンジアミンEおよびNaHSO₃を、ジメチルアセトアミド中で、200 にて10分間にわたり加熱することにより、式(I)の化合物が得られる。ここでもまた、R¹、R²およびR³は上記のとおりである。

【0126】

式Jの化合物は、適切な溶媒中で、適切な触媒および適切な塩基の存在下で、30～250 の温度にて、2-アミノ-3-ホルミル-5-プロモ-ピリジンをアリールスズ種またはアリールボロン酸種と反応させることにより合成できる。これらの反応(アリールボロン酸を用いる鈴木反応、およびアリールスズ試薬を用いるStille反応)は、文献に十分に記載されており、多くの触媒、塩基、溶媒および温度の組み合わせが有用であることが判明している。例えば、SmithSynthesizer(商標)マイクロ波装置内で、2-アミノ-3-ホルミル-5-プロモ-ピリジンをアリールボロン酸、炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)と共に、ジメトキシエタン中で、150 にて10分間にわたり加熱することは、式Jの生成物の合成に有用な1つの方法である。

【0127】

化合物Hである2-アミノ-3-ホルミル-5-プロモ-ピリジンは、適切な溶媒中で、化合物Gである2-アミノ-3-ホルミル-ピリジンを臭素化試薬と反応させることにより合成できる。例えば、この反応は、ジエチルエーテル中で臭素で臭素化することにより達成できる。

【0128】

ここで、本発明の特定の実施形態を、単なる例示として説明する。例示の化合物について示す物理的データは、それらの化合物の割り当てられた構造と合致するものである。

【実施例】

【0129】

本明細書中で用いられる、これらのプロセス、スキームおよび実施例で用いる記号および規則は、現代の科学文献、例えばJournal of the American Chemical SocietyやJournal of Biological Chemistryにおいて用いられているものと一致するものとする。アミノ酸残基を示すのに、標準的な一文字または三文字の略語を一般に用いる。これらは、特に明記されていない限り、L立体配置のものとみなす。特に明記されていない限り、全ての出発物質は、商業的供給元から入手し、さらに精製を行わずに用いた。具体的には、実施例および明細書全体において、次の略語を用いる。

【0130】

20

30

40

g (グラム) ;	mg (ミリグラム) ;
L (リットル) ;	mL (ミリリットル) ;
μ L (マイクロリットル) ;	psi (平方インチあたりのポンド) ;
M (モル) ;	mM (マイクロモル) ;
i. v. (静脈内) ;	Hz (ヘルツ) ;
MHz (メガヘルツ) ;	mol (モル) ;
mmol (ミリモル) ;	rt (周囲温度) ;
min (分) ;	h (時間) ;
mp (融点) ;	TLC (薄層クロマトグラフィー) ;
Tr (保持時間) ;	RP (逆相) ;
MeOH (メタノール) ;	i-PrOH (イソプロパノール) ;
TEA (トリエチルアミン) ;	TFA (トリフルオロ酢酸) ;
TFAA (無水トリフルオロ酢酸) ;	THF (テトラヒドロフラン) ;
DMSO (ジメチルスルホキシド) ;	AcOEt (酢酸エチル) ;
DME (1, 2-ジメトキシエタン) ;	DCM (ジクロロメタン) ;
DCE (ジクロロエタン) ;	DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) ;
DMPU (N, N'-ジメチルプロピレン尿素) ;	CDI (1, 1-カルボニルジイミダゾール) ;
IBCF (イソブチルクロロホルメート) ;	HOAc (酢酸) ;
HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド) ;	HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;
mCPBA (メタ-クロロ過安息香酸) ;	
EDC (1-[3-ジメチルアミノ]プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩) ;	
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル) ;	FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル) ;
DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ;	CBZ (ベンジルオキシカルボニル) ;
Ac (アセチル) ;	atm (気圧) ;
TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル) ;	TMS (トリメチルシリル) ;
TIPS (トリイソプロピルシリル) ;	TBS (t-ブチルジメチルシリル) ;
DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) ;	BSA (ウシ血清アルブミン) ;
ATP (アデノシン三リン酸) ;	HRP (西洋ワサビペルオキシダーゼ) ;
DMEM (ダルベッコ改変イーグル培地) ;	
HPLC (高圧液体クロマトグラフィー) ;	
BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド) ;	
TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド) ;	
HBTU(0-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) ;	
HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) ;	
DPPA (ジフェニルホスホリルアジド) ;	
fHNO ₃ (発煙 HNO ₃) ; および	
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)	

10

20

30

40

エーテルについていう場合は全て、ジエチルエーテルのことであり；ブラインとは、NaClの飽和水溶液をいう。特に指示がない限り、全ての温度は（摂氏）で表わす。全ての反応は、特に明記されていない限り、不活性雰囲気下で室温にて行った。

【0131】

¹H NMRスペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400装置、Bruker AVANCE-400またはGeneral Electric QE-300で記録した。化学シフトは百万分の1 (ppm、単位) で表わす。カップリング定数はヘルツ (Hz) の単位とする。分裂パターンは見かけの多重度で記載し、s (一重項) 、d (二重項) 、t (三重項) 、q (四重項) 、m (多重項) 、br (ブロード) として割り当てる。

【0132】

50

HPLCは、 Gilson HPLCまたはShimadzu HPLC装置で、次の条件により記録した。カラム：5 μmのPhenomenex Luna C-18を充填した50×4.6mm（内径）のステンレス鋼；流速：2.0mL/分；移動相：A相=50mMの酢酸アンモニウム（pH 7.4）、B相=アセトニトリル、0～0.5分（A：100%、B：0%）、0.5～3.0分（A：100～0%、B：0～100%）、3.0～3.5分（A：0%、B：100%）、3.5～3.7分（A：0～100%、B：100～0%）、3.7～4.5分（A：100%、B：0%）；検出：UV 254nm；注入容量：3 μL。

【0133】

低分解能質量スペクトル（MS）は、JOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102またはSCIEX-APIiiスペクトロメーターで記録した。LC-MSは、微量2MDおよびWaters 2690で記録した。高分解能MSは、JOEL SX-102Aスペクトロメーターを用いて得た。全ての質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化（ESI）下、化学イオン化（CI）下、電子衝撃（EI）下で、または高速原子衝撃（FAB）法により得た。赤外（IR）スペクトルは、1mmのNaClセルを用いてNicolet 510 FT-IRスペクトロメーターで得た。大部分の反応は、薄層クロマトグラフィーにより0.25mm E Merckシリカゲルプレート（60F-254）でモニターし、UV光、リンモリブデン酸の5%エタノール溶液またはp-アニスアルデヒド溶液を用いて視覚化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル（230～400メッシュ、Merck）で行った。

10

【0134】

以下の実施例における交換可能なプロトン、特に塩酸塩についてのものは、極めてプロードである場合が多く、したがって、その場合には、有意義な積分および化学シフトのデータを得ることが困難になる。したがって、そのようなデータは、以下のNMRデータには含めなかった。

20

【0135】

実施例1

3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩

【化6】

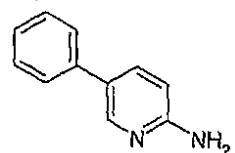


30

【0136】

(a)5-フェニルピリジン-2-アミンの調製

【化7】



40

【0137】

2-アミノ-5-ブロモピリジン（5.0g、28.90mmol）、フェニルボロン酸（7.05g、57.80mmol）、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)（1.01g、1.45mmol）および2M Na₂CO₃（水溶液）（24mL、48mmol）を150mLのジメトキシエタン中で合わせ、1時間にわたり加熱還流した。冷却したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄した。溶媒を除去して、琥珀色の油状物を得た。これをヘキサン／酢酸エチル（1：1）で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、5-フェニルピリジン-2-アミン（2.42g）を黄褐色の固体として得た。

【0138】

1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 6.04 (s, 2 H) 6.51 (dd, J=8.64, 0.73 Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.54 (m, 2 H) 7.68 (dd, J=8.57, 2.56 Hz, 1 H) 8.23 (dd

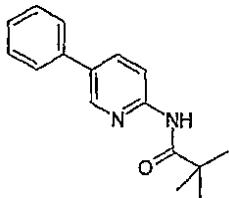
50

, $J=2.56, 0.66$ Hz, 1 H) MS m/z 171 ($M+1$)⁺。

【0139】

(b)2,2-ジメチル-N-(5-フェニルピリジン-2-イル)プロパンアミドの調製

【化8】



10

【0140】

5-フェニルピリジン-2-アミン (2.4g、14.10mmol) を75mLのジクロロメタンに溶解した。溶液をトリエチルアミン (1.57g、15.51mmol) およびトリメチルアセチルクロリド (1.87g、15.51mmol) で処理し、混合物を室温で1時間攪拌した。シリカゲル (9g) を添加し、溶媒を減圧除去した。残渣をヘキサン / 酢酸エチル (5 : 1) で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、2,2-ジメチル-N-(5-フェニルピリジン-2-イル)プロパンアミド (2.58g) を白色固体として得た。

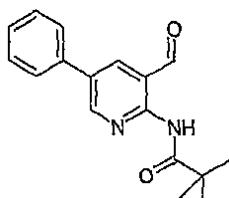
【0141】

^1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 1.25 (s, 9 H) 7.37 (m, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.71 (m, 2 H) 8.11 (m, 2 H) 8.64 (dd, $J=2.42, 0.66$ Hz, 1 H) 9.89 (s, 1 H) MS m/z 255 (M+1)⁺。

【0142】

(c)N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

【化9】



30

【0143】

2,2-ジメチル-N-(5-フェニルピリジン-2-イル)プロパンアミド (2.5g、9.83mmol) を80mLの無水THFに溶解し、0まで冷却した。N-ブチルリチウム (2.5Mのヘキサン溶液) (9.8mL、24.57mmol) をゆっくり添加した。反応混合物を0で2時間攪拌し、次にN,N-ジメチルホルムアミド (3.6g、49.15mmol) を添加した。反応混合物を冷浴から外し、放置して室温まで温めた。30分後、水で反応を停止させた。混合物をEtOAcで抽出し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を除去し、残渣をヘキサン / 酢酸エチル (2 : 1) で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (1.87g)を得た。

【0144】

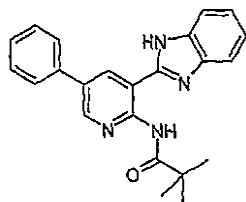
^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 1.28 (s, 9 H) 7.45 (m, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.79 (m, 2 H) 8.38 (d, $J=2.56$ Hz, 1 H) 8.97 (d, $J=2.56$ Hz, 1 H) 9.76 (s, 1 H) 10.53 (s, 1 H) MS m/z 283 (M+1)⁺。

【0145】

(d)N-[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

40

【化10】



【0146】

N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (0.1g、0.3 5mmol)、o-フェニレンジアミン (0.038g、0.35mmol) およびNaHSO₃ (0.039、0.53mmol) を3mLのジメチルアセトアミド中で合わせ、SmithSynthesizer (商標) マイクロ波装置内で250 にて10分間加熱した。冷却したら、溶媒を除去し、残渣をヘキサン / 酢酸エチル(20分間かけてEtOAを0 ~ 100%にする)で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、N-[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド (0.036g)を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 1.37 (s, 9 H) 7.32 (m, 2 H) 7.45 (m, 1 H) 7.56 (t, J=7.60 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J=8.33, 1.19 Hz, 2 H) 8.81 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 12.87 (s, 1 H) 13.38 (s, 1 H) MS m/z 371 (M+1)⁺。

【0147】

(e)3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩の調製 20

N-[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド (0.036g、0.1mmol) および3mLのEtOH中のHCl 2滴を、SmithSynthesizer (商標) マイクロ波装置内で150 まで10分間加熱した。冷却したら、黄色の固体を減圧濾過により回収して、3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩 (0.018g)を得た。

【0148】

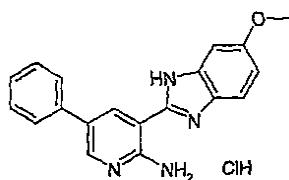
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 7.33 (dd, J=6.04, 3.11 Hz, 2 H) 7.45 (t, J=7.42 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.60 Hz, 2 H) 7.71 (s, 2 H) 7.84 (d, J=7.14 Hz, 2 H) 8.53 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 9.11 (d, J=2.01 Hz, 1 H) MS m/z 287 (M+1)⁺。

【0149】

実施例2

3-(6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩

【化11】



【0150】

N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (0.075g、0.27mmol (実施例1(c)を参照)、4-メトキシ-o-フェニレンジアミン (0.044g、0.32mmol) およびNaHSO₃ (0.029、0.40mmol) を3mLのジメチルアセトアミド中で合わせ、SmithSynthesizer (商標) マイクロ波装置内で200 まで10分間加熱した。冷却したら、反応混合物を4mLのH₂Oで希釈した。固体を減圧濾過により回収し、ヘキサンで濯いだ。固体を3mLのEtOH中の濃HCl 20μLと合わせ、SmithSynthesizer (商標) マイクロ波装置内で150 まで10分間加熱した。冷却したら、緑色の固体を減圧濾過により回収して、3-(6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩 (0.048g)を得た。

【0151】

1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 3.83 (s, 3 H) 6.94 (dd, J=8.72, 2.27 Hz, 1 H) 7. 50

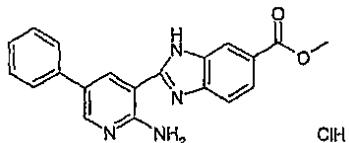
14 (s, 1 H) 7.43 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.56 (m, 3 H) 7.83 (d, J=7.56 Hz, 2 H) 8.49 (d, J=2.06 Hz, 1 H) 9.07 (d, J=2.06 Hz, 1 H) MS m/z 317 (M+1)⁺。

【0152】

実施例3

メチル2-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシレート塩酸塩

【化12】



10

【0153】

N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび3,4-ジアミノ安息香酸メチルを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。

【0154】

1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 3.89 (s, 3 H) 7.44 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.54 Hz, 2 H) 7.83 (m, 3 H) 7.94 (dd, J=8.50, 1.46 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.57 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H) MS m/z 345 (M+1)⁺。

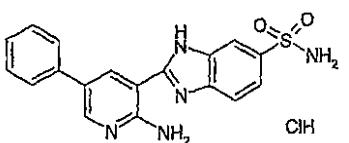
20

【0155】

実施例4

2-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド塩酸塩

【化13】



30

【0156】

N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび3,4-ジアミノベンゼン-1-スルホンアミドを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。

【0157】

1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 7.42 (m, 3 H) 7.55 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 7.81 (m, 4 H) 8.13 (s, 1 H) 8.56 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.88 (bs, 1 H) 9.04 (d, J=1.90 Hz, 1 H) MS m/z 364 (M-1)⁻。

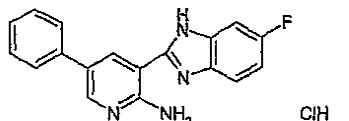
40

【0158】

実施例5

3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩

【化14】



【0159】

N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび4-フルオロ-o-フェニレンジアミンを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。

50

【0160】

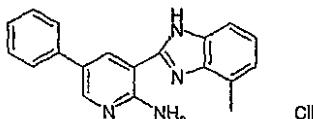
1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 7.18 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.25 Hz, 1 H) 7.54 (m, 3 H) 7.72 (dd, J=7.25, 4.17 Hz, 1 H) 7.83 (m, 2 H) 8.53 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.07 (d, J=2.05 Hz, 1 H) MS m/z 305 (M+1)⁺。

【0161】

実施例6

3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-フェニルピリジン-2-アミン塩酸塩

【化15】



10

【0162】

N-(3-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび2,3-ジアミノトルエンを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。

【0163】

1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 2.62 (s, 3 H) 7.12 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.62 Hz, 1 H) 7.50 (m, 4 H) 7.82 (d, J=7.18 Hz, 2 H) 8.51 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H) MS m/z 301 (M+1)⁺。

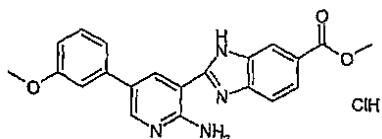
20

【0164】

実施例7

メチル2-[2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシレート塩酸塩

【化16】



30

【0165】

N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび3,4-ジアミノ安息香酸メチルを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドは、実施例1のステップ(a)、(b)および(c)の一連の工程を用い、ステップ(a)では3-メトキシフェニルボロン酸を用いて合成した。

【0166】

1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) ppm 3.87 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.43 (m, 3 H) 7.78 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 9.20 (d, J=1.90 Hz, 1 H) MS m/z 375 (M+1)⁺。

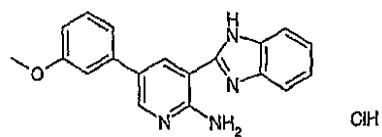
40

【0167】

実施例8

3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン塩酸塩

【化17】



【0168】

N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミ

50

ドおよびオルト-フェニレンジアミンを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドは、実施例1のステップ(a)、(b)および(c)の一連の工程を用い、ステップ(a)では3-メトキシフェニルボロン酸を用いて合成した。

【0169】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.87 (s, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.39 (m, 5 H) 7.71 (dd, J=5.20, 3.74 Hz, 2 H) 8.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H) MS m/z 317 (M+1)⁺。

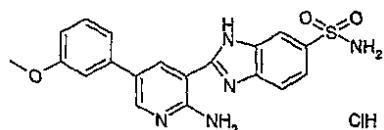
【0170】

実施例9

10

2-[2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド塩酸塩

【化18】



【0171】

N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび3,4-ジアミノベンゼン-1-スルホンアミドを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドは、実施例1のステップ(a)、(b)および(c)の一連の工程を用い、ステップ(a)では3-メトキシフェニルボロン酸を用いて合成した。

20

【0172】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.87 (s, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.42 (m, 5 H) 7.78 (dd, J=8.64, 1.61 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) MS m/z 396 (M+1)⁺。

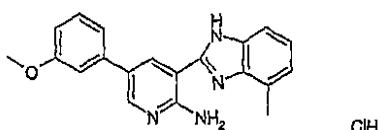
【0173】

実施例10

30

5-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン塩酸塩

【化19】



【0174】

N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび2,3-ジアミノトルエンを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドは、実施例1のステップ(a)、(b)および(c)の一連の工程を用い、ステップ(a)では3-メトキシフェニルボロン酸を用いて合成した。

40

【0175】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 2.62 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 7.02 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 8.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) MS m/z 331 (M+1)⁺。

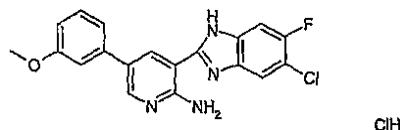
【0176】

実施例11

3-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン塩酸塩

50

【化20】



【0177】

N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび1,2-ジアミノ-4-クロロ-5-フルオロベンゼンを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。N-(3-ホルミル-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドは、実施例1のステップ(a)、(b)および(c)の一連の工程を用い、ステップ(a)では3-メトキシフェニルボロン酸を用いて合成した。

【0178】

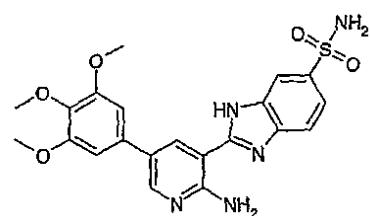
¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.86 (s, 3 H) 7.00 (d, J=9.52 Hz, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.45 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=5.57 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 9.03 (d, J=1.90 Hz, 1 H) MS m/z 369 (M+1)⁺。

【0179】

実施例12

2-[2-アミノ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド

【化21】



【0180】

N-(3-ホルミル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび3,4-ジアミノベンゼン-1-スルホンアミドを用いた以外は実施例2で述べた手順を用いて、標題化合物を合成した。N-(3-ホルミル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドは、実施例1のステップ(a)、(b)および(c)の一連の工程を用い、ステップ(a)では3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸を用いて合成した。

【0181】

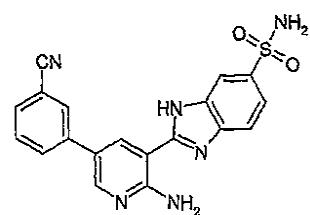
¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.69 (s, 3 H) 3.89 (s, 6 H) 6.98 (s, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.84 (m, 5 H) 8.52 (s, 2 H) 13.31 (s, 1 H) MS m/z 456 (M+1)⁺。

【0182】

実施例13

2-[2-アミノ-5-(3-シアノフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド

【化22】



【0183】

(a)2-アミノ-5-プロモニコチンアルデヒドの調製

10

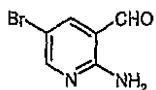
20

30

40

50

【化23】



【0184】

無水ジエチルエーテル中の2-アミノピリジン-3-カルボキシアルデヒド(10g、81.88mmol)の攪拌溶液に、臭素(5.45ml、106.44mmol)を滴下した。反応物を周囲温度で30分間攪拌した。琥珀色の固体を濾過し、酢酸エチルに溶解した。この酢酸エチル溶液を1NのNaOHで、ついでブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発させて、2-アミノ-5-プロモニコチナルデヒド(14.6g、88%の収率)を得た。

10

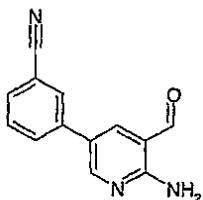
【0185】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 7.69 (brs, 2H) 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 9.81 (s, 1H) MS m/z 202 (M+1)⁺。

【0186】

(b)3-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル)ベンゾニトリルの調製

【化24】



20

【0187】

2-アミノ-5-プロモニコチナルデヒド(0.1g、0.5mmol)、3-シアノフェニルボロン酸(0.146g、1.0mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.017g、0.02mmol)およびK₂CO₃(0.14g、1.0mmol)を4:1のCH₃CN:H₂O 3mL中で合わせ、SmithSynthesizer(商標)マイクロ波装置内で150まで5分間加熱した。冷却したら、反応混合物をヘキサン/酢酸エチル(10分間かけて0%のEtOAcから100%のEtOAcにする)で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、3-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(46mg)を固体として得た。

30

【0188】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 7.66 (t, J=7.51 Hz, 1 H) 7.79 (m, 3 H) 8.06 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.51 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 9.96 (s, 1 H) MS m/z 224 (M+1)⁺。

【0189】

(c)2-[2-アミノ-5-(3-シアノフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミドの調製

3-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(0.06g、0.27mmol)、3,4-ジアミノベンゼン-1-スルホンアミド(0.050g、0.27mmol)およびNaHSO₃(0.029、0.40mmol)を2mLのジメチルアセトアミド中で合わせ、SmithSynthesizer(商標)マイクロ波装置内で200まで10分間加熱した。冷却したら、溶媒を除去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル(10分間かけてEtOAcを0~100%にする)で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、2-[2-アミノ-5-(3-シアノフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド(0.046g)を固体として得た。

40

【0190】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 7.30 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.74 (m, 4 H) 7.87 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.13 (m, J=20.69 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.61 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=6.77 Hz, 1 H) 13.36 (s, 1 H) MS m/z 391 (M+1)⁺。

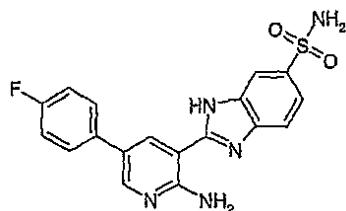
【0191】

実施例14

50

2-[2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド

【化25】



【0192】

10

2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボキシアルデヒドおよび3,4-ジアミノベンゼン-1-スルホンアミドを用いた以外は実施例13のステップ(c)の手順を用いて、標題化合物を合成した。2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボキシアルデヒドは、実施例13のステップ(b)に従い、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて合成した。

【0193】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 7.33 (m, 3 H) 7.76 (m, 5 H) 8.05 (m, 3 H) 8.48 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=8.88, 1.92 Hz, 1 H) 13.37 (s, 1 H) MS m/z 384 (M+1)⁺。

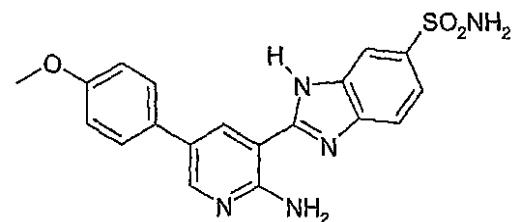
【0194】

20

実施例15

2-[2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド

【化26】

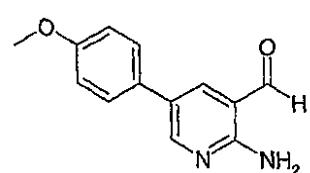


30

【0195】

(a)2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ニコチンアルデヒド

【化27】



【0196】

40

2-アミノ-5-ブロモニコチンアルデヒド (1.61g、8 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (2.43g、16mmol) および無水炭酸カリウム (2.21g、16mmol) を50mLのCH₃CN/H₂O (8:2) に溶解し、1 mol% のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (56mg、0.08mmol) を攪拌下で添加した。反応混合物を加熱還流し、2時間攪拌した。反応混合物を放置冷却し、次いでジエチルエーテルと水とに分配した。水層をさらに少量のジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をブライインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。化合物を、シリカゲルで、30%のEtOAc/ヘキサンで溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ニコチンアルデヒド (0.85g、47%)を得た。

【0197】

¹H NMR (300 MHz, d-DMSO) ppm 3.78 (s, 3 H) 7.0 (d, 2 H) 7.57 (s, 2H) 7.59 (d,

50

2 H) 8.28 (d, J = 2.7, 1 H) 8.55 (d, J = 2.7, 1 H) 9.95 (s, 1 H) MS m/z 229.21 (M+1)⁺。

【0198】

(b) 2-[2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド

2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ニコチンアルデヒド (61.6mg、0.27mmol)、3,4-ジアミノベンゼン-1-スルホンアミド (59.7mg、0.32mmol) およびNaHSO₃ (29.2mg、0.4mmol) を3mlのジメチルアセトアミドに懸濁した。反応混合物をSmithSynthesizer (商標) マイクロ波装置内で200 まで10分間加熱した。冷却したら、4 : 1 のH₂O / EtOAc 5mlを添加してスラリーを得、これを1時間攪拌した。固体を減圧濾過により回収し、水で、次いでジエチルエーテルで洗浄し、15時間にわたり減圧乾燥して、2-[2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-スルホンアミド (16mg)を得た。

10

【0199】

1H NMR (300 MHz, d-DMSO) ppm 3.82 (s, 3 H), 7.08 (d, 2H), 7.35 (s 2 H), 7.69 (d, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 8.1 (s, 1 H) 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)

MS m/z 396 (M+1)⁺。

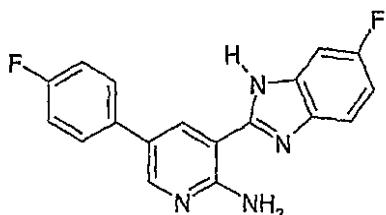
【0200】

実施例16

20

3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-アミン

【化28】

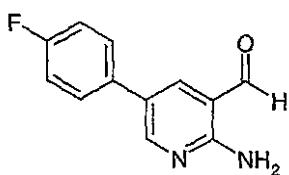


30

【0201】

(a) 2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒドの調製

【化29】



【0202】

実施例15のステップ(a)の手順を用い、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド (1.2g、93%)を得た。

40

【0203】

1H NMR (300 MHz, d-DMSO) ppm 7.26 (m, 2 H) 7.65 (s, 2 H) 7.69 (m, 2 H) 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 9.95 (s, 1 H), MS m/z 217.16 (M+1)⁺。

。

【0204】

(b) 3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-アミンの調製

実施例15のステップ(b)の手順を用い、2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒドおよび4-フルオロ-o-フェニレンジアミンを用いて、3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミ

50

ダゾール-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-アミンを得た。

【0205】

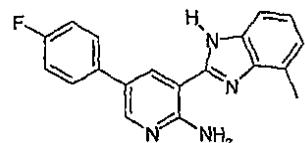
¹H NMR (300 MHz, d-DMSO) ppm 7.12 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 8.20 (br s 2H) 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 13.2 (br s 1H) MS m/z 323.4 (M+1)⁺。

【0206】

実施例17

5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン

【化30】



【0207】

実施例15のステップ(b)の手順を用い、2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒドおよび2,3-ジアミノトルエンを用いて、5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンを得た。

【0208】

¹H NMR (300 MHz, d-DMSO) ppm 2.61 (s, 3 H) 7.06 (d, 1 H) 7.15 (t, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.47 (d, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.45 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8.78 (d, J = 2 Hz, 1 H)

MS m/z 319.45 (M+1)⁺。

【0209】

生物学的データ

SGK-1酵素アッセイ (SGK1e) :

本発明の化合物を、バキュロウイルス発現ベクター系から精製した酵素を用いた基質リン酸化アッセイにおいて、血清糖質コルチコイド調節キナーゼ-1 (SGK-1) プロテインセリン / トレオニンキナーゼ阻害活性について試験した。組換えバキュロウイルスは、SGK-1の細胞内ドメインを発現するようにしたものである (GenBankアクセスション番号AAD41091)。このウイルスは、ヒト酵素の、アミノ酸61~431を含む末端切断型形態を発現した。酵素を活性化するために422番目のセリンをアスパラギン酸と置換し、精製を容易にするために6個のヒスチジン残基をアミノ末端に附加した。タンパク質は、Ni-NTAアガロースアフィニティクロマトグラフィーを用いて精製した。ペプチド基質は、クロスチド (Crossstide) (ビオチン-Ahx-GRPRTSSFAEG-OH) と命名される、N末端をビオチン化した合成ペプチドとし、これは、MAPKAPキナーゼ-1 / Rskおよびp70 S6キナーゼによってリン酸化されたセリンを囲むGSK3中の配列に相当する。

【0210】

この方法では、単離された酵素の、-リン酸のATPからビオチン化クロスチド内のセリン / トレオニン残基への移動を触媒する能力を測定する。反応は、96ウェルのポリスチレン丸底プレートで、最終容量30 μLで行った。反応混合物は、62.5 mMのHEPES (pH 7.4)、10 mMのMgCl₂、0.1 mMのEDTA、0.0024%のTWEEN-20および1 mMのDTT (新しいものを毎日添加)、10 μMのATP、0.2 μCiの[³³P]ATP / 反応物、4 μMのクロスチドペプチド基質、ならびに1 nMのSGK1酵素を含むものとした。反応は、指定の酵素を添加することにより開始させた。反応を2時間にわたり進行させ、次いで、50 mMのEDTAを添加することにより停止させ、記載されているようなシンチレーション近似アッセイ手順 (McDonald, O.B., Antonsson, B., Arkinstal, S., Marshall, C.J., およびWood, E.R. (1999) Analytical Biochemistry, 268, 318-329) を用いて定量した。

【0211】

10

20

30

40

50

分析対象の化合物は、Me₂SOに溶解させて1 mMとし、96ウェルプレートの11の列にMe₂SOで1～3回連続希釈した。各濃度のもの1 μLをアッセイプレートの対応するウェルに移した。これにより、0.56nM～33.3 μMの最終化合物の濃度範囲ができた。

【0212】

用量応答データは、データ変換方程式 (data reduction formula) : $100 * (U1 - C2) / (C1 - C2)$ を用いて算出した対照に対する%を化合物の濃度に対してプロットし、以下の式：

$$y = ((V_{max} \cdot X) / (K + X))$$

[式中、V_{max}は上部漸近線であり、KはIC₅₀である]

により記載される曲線に適合させた。

【0213】

10

例示した実施例1～17を全て、記載のアッセイを用いて実施したところ、SGK-1に対して阻害活性を示し、pIC₅₀は4.0以上であった。代表的な実施例を表1に示す。

【表1】

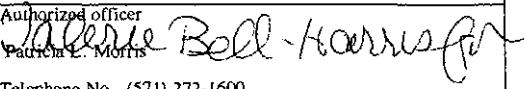
20

実施例番号	SGK1e
1	+++
4	+++
7	+++
11	+++
14	+++
17	+++

【0214】

+=pIC₅₀が4.0～5.0；++=pIC₅₀が5.0～6.0；+++=pIC₅₀が6.0より高い

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/02076						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 401/04; A61K 31/4439 US CL : 546/273.4; 514/341 <u>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</u>								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/273.4; 514/341								
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 practicable, search terms used) CAS Online								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US 5,922,725 A (TEUBER et al.) 13 July 1999, see entire document.</td> <td style="text-align: center;">I-20</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 5,922,725 A (TEUBER et al.) 13 July 1999, see entire document.	I-20
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A	US 5,922,725 A (TEUBER et al.) 13 July 1999, see entire document.	I-20						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.								
* Special categories of cited documents: "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 20 July 2004 (20.07.2004)		Date of mailing of the international search report 27 JAN 2005						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 872-9306		Authorized officer  Telephone No. (571) 272-1600						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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 ドリューリー , デイビッド , ハロルド

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーオー ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(72)発明者 ハンター , ロバート , ニール , ザ サード

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーオー ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC26 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 MA01 MA04 ZA89 ZA96 ZA97 ZB15
ZB26 ZB35 ZC02