

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4688785号
(P4688785)

(45) 発行日 平成23年5月25日(2011.5.25)

(24) 登録日 平成23年2月25日(2011.2.25)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 333/38 (2006.01)

C O 7 D 333/38 C S P

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045

請求項の数 8 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-500200 (P2006-500200)
 (86) (22) 出願日 平成16年1月13日 (2004.1.13)
 (65) 公表番号 特表2006-516273 (P2006-516273A)
 (43) 公表日 平成18年6月29日 (2006.6.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2004/000096
 (87) 国際公開番号 W02004/063186
 (87) 国際公開日 平成16年7月29日 (2004.7.29)
 審査請求日 平成18年12月26日 (2006.12.26)
 (31) 優先権主張番号 0300092-4
 (32) 優先日 平成15年1月15日 (2003.1.15)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオフェン-カルボキサミド誘導体および酵素 I K K-2 インヒビターとしてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - {[2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]
 メチル}フェニル)チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(N - エチル - N - (2 - メトキシエチル)
 アミノ)メチル]フェニル} - チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [ジメチルアミノメチル]フェニル}チオフェ
 ン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(2 - メトキシエチル)アミノ)メチル]フェ
 ニル}チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 - (1H - インドール - 3 - イル)エチ
 ル)アミノ)メチル}フェニル)チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {メチルアミノメチル}フェニル]チオフェ
 ン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {シクロプロピルアミノメチル}フェニル]チ
 オフェン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミ
 ノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミ
 ノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(4 - フルオロベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(1 - ナフチルメチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシ - 1 - メチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - メトキシベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - フルオロベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - フルオロベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - (トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(4 - メトキシベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - フェニルエチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシエチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - メトキシベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - [3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル]メチル)メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N, N - ジエチルアミノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - (2 - シアノエチル) - N - メチルアミノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - ベンジル - N - (2 - ヒドロキシエチル))アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(ビス - [2 - ヒドロキシエチル]アミノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
 から成る群から選択される化合物または医薬的に許容し得るその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容し得るその塩を、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とともに含有してなる医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容し得るその塩を、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とともに含有してなる噴射吸入(inhalation)もしくは吸気吸入(insufflation)による投与に適合させた医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の医薬組成物の製造法であって、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容し得るその塩を、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む方法。

【請求項 5】

治療に使用する請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容し得るその塩。

【請求項 6】

炎症性疾患の処置または予防に使用する医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容し得るその塩の使用。

【請求項 7】

該疾患が関節リウマチである請求項 6 記載の使用。

【請求項 8】

該疾患が慢性閉塞性肺疾患である請求項 6 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明はチオフェンカルボキサミド誘導体、その製造法、製造に使用する中間体、それを含むなる医薬組成物、およびその治療における使用に関する。

【背景技術】

【0002】

NF- κ B (核因子 B) ファミリーは転写因子 Rel ファミリーのホモダイマーおよびヘテロダイマーから構成される。これら転写因子の重要な役割は、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、MHC タンパク質、成長因子および細胞接着分子などの広範なスペクトルのプロ炎症性遺伝子の発現を誘発し、調和させることである (参照総説: Verma et al., Genes Dev. 9:2723-35, 1995; Siebenlist et al., Ann. Rev. Cell. Biol. 10:405-455, 1994; Baeuerle and Henkel, Ann. Rev. Immunol., 12:141-179, 1994; Barnes and Karin, New Engl. J. Med., 336:1066-1071, 1997)。

20

【0003】

最も共通に見出される Rel ファミリーダイマー複合体は、p50 NF- κ B および p65 RelA の複合体である (Baeuerle and Baltimore, Cell 53:211-217, 1988; Baeuerle and Baltimore, Genes Dev. 3:1689-1698, 1989)。休止条件下、NF- κ B ダイマーは阻害性タンパク質の I κ B ファミリーのメンバーにより、細胞質中に保持される (Beg et al., Genes Dev., 7:2064-2070, 1993; Gilmore and Morin, Trends Genet. 9:427-433, 1993; Haskil et al., Cell 65:1281-1289, 1991)。しかし、様々なサイトカインまたは他の外来刺激による細胞の活性化により、I κ B タンパク質は 2 つの重要な意味のあるセリン残基上でリン酸化され (Traenckner et al., EMBO J., 14:2876, 1995)、次いでユビキチン化とプロテオソーム仲介の分解を目標とする (Chen, Z.J. et al., Genes and Dev. 9:1586-1597, 1995; Scherer, D.C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:11259-11263, 1996; Alkalay, I. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:10599-10603, 1995)。放出された NF- κ B は、次いで、核に位置移動し、遺伝子の転写を活性化する (Beg et al., Genes Dev., 6:1899-1913, 1992)。

30

【0004】

広範な外部刺激が NF- κ B を活性化し得ることは既知である (Baeuerle, P.A., and Baltimore, V.R., Adv. Immunol., 65:111-136, 1997)。大多数の NF- κ B 活性化因子は I κ B をリン酸化させるが、明らかなことは、多数の経路がこの主要な事象の原因となることである。レセプター仲介 NF- κ B 活性化は、レセプターとアダプター/シグナル伝達分子 (例えば、TRADD、RIP、TRAF、MyD88) および関連するキナーゼ (IKK、NIK) 間の特定の相互作用に左右される (Song et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:9792-9796, 1997; Natoli et al., JBC 272:26079-26082, 1997)。環境ストレス、例えば、UV 光および - 放射線などは、別のあまり解明されていないメカニズムにより NF- κ B を刺激すると思われる。

40

【0005】

最新の文献は NF- κ B の活性化について一部解明している。この研究では特異的な IKK β / NF- κ B 相互作用を調整する 3 種の重要な酵素: NF- κ B 誘発キナーゼ (NIK

50

K)(Boldin et. al., Cell 85:803-815, 1996)、I Bキナーゼ - 1 (IKK - 1)(Didonato et. al., Nature 388:548, 1997; Regnier et. al., Cell 90:373 1997)およびI Bキナーゼ - 2 (IKK - 2)(Woronicz et. al., Science 278:866, 1997; Zandi et. al., Cell 91:243, 1997)を同定した。

【0006】

NIKは腫瘍壊死因子とインターロイキン - 1が引金を引くNF - Bシグナル伝達カスケードの共通のメディエーターの代表と思われ、かつI Bリン酸化の強力な誘発物質である。しかし、NIKはI Bを直接リン酸化することができない。

【0007】

IKK - 1およびIKK - 2はNIKの直ぐ下流に存在すると考えられ、3種I Bサブタイプのすべてを直接リン酸化し得る。IKK - 1およびIKK - 2はアミノ酸レベルで52%同一であるが、同様の基質特異性を示すと思われる；しかし、酵素活性は異なると思われる；IKK - 2はIKK - 1よりも数倍強力である。発現データは、変異誘発性と組合わせたとき、IKK - 1およびIKK - 2がC - 末端ロイシンジッパーモチーフを介して、ホモダイマーおよびヘテロダイマーを形成し得るが、ヘテロダイマー形態が好適であることを示唆する(Mercurio et. al., Mol. Cell Biol., 19:1526, 1999; Zandi et. al., Science; 281:1360, 1998; Lee et. al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319, 1998)。

【0008】

NIK、IKK - 1およびIKK - 2はすべてセリン/スレオニンキナーゼである。最近のデータが示すところによると、チロシンキナーゼもまたNF - Bの活性化制御に役割を果たしている。多くのグループが、TNF - 誘発NF - Bの活性化は、タンパク質チロシンホスファターゼ(PTP)およびチロシンキナーゼにより制御され得ることを示している(Amer et. al., JBC 273:29417-29423, 1998; Hu et. al., JBC 273:33561-33565, 1998; Kaekawa et. al., Biochem. J. 337:179-184, 1999; Singh et. al., JBC 271 31049-31054, 1996)。これら酵素の作用メカニズムは、I Bのリン酸化状況の制御にあると思われる。例えば、PTP1Bおよび未同定のチロシンキナーゼはI B - 上のリジン残基(K42)のリン酸化を直接制御していると考えられ、それがIKKによるリン酸化の標的として隣接するセリン残基の接近性に重要な影響を与える。

【0009】

いくつかのグループは、IKK - 1とIKK - 2が、IKAP(Cohen et. al., Nature 395:292-296, 1998; Rothwarf et. al., Nature 395:297-300, 1998)、MEKK - 1、推定MAPキナーゼホスファターゼ(Lee et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319-9324, 1998)、ならびにNIKおよびI Bなどのさらなるタンパク質と共同して“シグナロソーム”構造の一部を形成することを示している。データは現在出始めているところであり、そのデータは、IKK - 1とIKK - 2の両方がNIKと共同はするが、個別に活性化され、従って、NF - Bを活性化するシグナルのスペクトルにとって重要な組込み点を表し得ることを示唆する。重要なことは、MEKK - 1(推定シグナロソーム成分の1つおよびUV光、LPS誘発シグナル伝達分子および小GTPアーゼの標的)はIKK - 2を活性化するが、IKK - 1については活性化しないことが判明していることである。同様に、IKK - 1のNIKリン酸化はIKK - 1活性を劇的に上昇させるが、IKK - 2に対する効果はほんのわずかである(参照総説: Mercurio, F., and Manning, A.M., Current Opinion in Cell Biology, 11:226-232, 1999)。

NF - B活性化を阻害することは、炎症性疾患の処置における幅広い用途につながると思われる。

【0010】

NF - Bシグナル伝達は癌と転移の展開に重要な役割を果たすという証拠が集まりつつある。c - Rel、NF - B2またはI Bの異常発現は多数の腫瘍型および腫瘍細胞株において記載されており、現在のデータは、IKK - 2経由の構成的NF - Bシグナル伝達が広範囲の腫瘍細胞株にて起こることを示している。この活性は増殖因子シグナ

10

20

30

40

50

ル伝達における自己分泌ループの確立、または癌遺伝子生成物、例えば、Ras、AKT、Her 2 (これらはIKK複合体の活性化に関与する) など様々な上流の欠陥につながっている。構成的NF- κ B活性は一連の抗アポトーシス遺伝子、例えば、A1/Bcl-2、IEX-1、XIAPなどの活性化を経て癌遺伝子に寄与し、細胞死経路の抑制、および細胞増殖を促進するサイクリンD1の転写上方制御に導くと信じられる。他のデータはこの経路もまた細胞接着と細胞表面プロテアーゼの制御に関与しているらしいことを示している。このことは転移の発展におけるNF- κ B活性に対しさらなる役割のある可能性を示唆している。発癌におけるNF- κ B活性の関与を確認する証拠は、I κ Bの修飾形態(スーパーリプレッサーI κ B)の発現におけるインビトロおよびインビボでの腫瘍細胞増殖阻害である。

10

【0011】

多くの腫瘍型において観察される構成的NF- κ Bシグナル伝達に加えて、NF- κ Bはまた特定タイプの化学療法に応答して活性化されることが報告されている。化学療法処置と並行して、スーパーリプレッサー型I κ Bの発現を介してNF- κ B活性化を阻害すると、異種移植モデルにおいて化学療法の抗腫瘍効果の上昇することが示されている。従って、NF- κ B活性は誘発可能な化学抵抗性にも関係している。

【0012】

国際特許出願WO 01/58890号公報は、IKK-2インヒビターとして有用なある種のチオフェンカルボキサミド誘導体を開示している。ここで我々は望ましい薬理学的活性プロファイルを有するさらなる一群のチオフェンカルボキサミド誘導体、とりわけ有益な効力の上昇した誘導体を開示する。

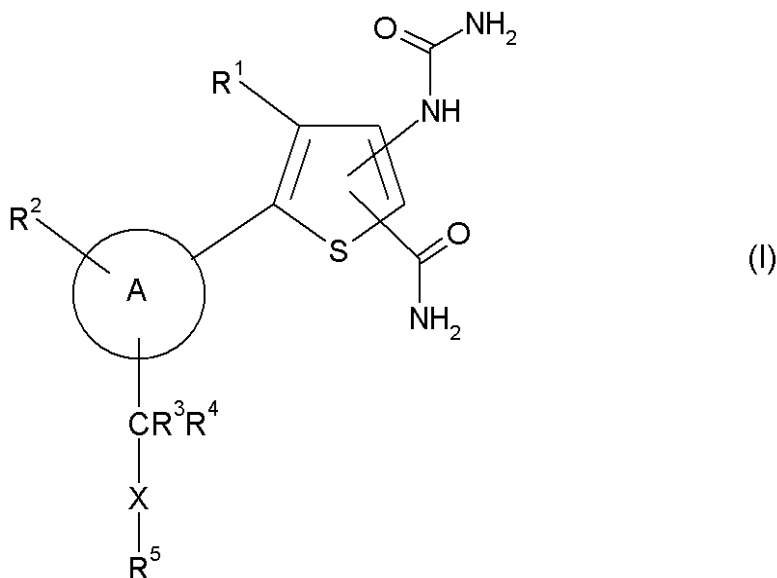
20

【発明の開示】

【0013】

本発明によると、式(I)：

【化1】



30

[ただし、式中、

R¹ はHまたはCH₃を表す；

R² は水素、ハロゲン、シアノ、C1～2アルキル、トリフルオロメチルまたはC1～2アルコキシを表す；

R³ およびR⁴ は独立してHまたはCH₃を表す；

または基CR³R⁴が一緒になってC3～6シクロアルキル環を表す；

Aは所望により1個または2個の窒素原子を含む6員の芳香環を表す；また、基-CR³

R⁴-X-R⁵はチオフェン環に対し環Aの4位に結合する；

XはNR⁶を表す；

50

【 0 0 1 4 】

R⁵ は H、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表す；当該シクロアルキル基は所望により O、S(O)_n または N R⁷ から選択される 1 個のヘテロ原子を含む；当該アルキル基はさらに所望により C N、O H、C 1 ~ 4 アルコキシ、F、C 5 ~ 1 0 の単環式もしくは二環式芳香環系から独立して選択される 1 個以上の基によって置換され、当該芳香環系は所望により O、S および N から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み、またさらに所望によりハロゲン、C 1 ~ 2 アルキル、C 1 ~ 2 アルコキシまたは C F₃ から独立して選択される 1 個以上の置換基によって置換されている；または当該アルキルはさらに所望により C 5 ~ 6 シクロアルキル環によって置換され、該シクロアルキル環は所望により O、S(O)_m または N R⁸ から選択されるヘテロ原子および / またはカルボニル基を含み、さらに所望により O H によって置換されている；

10

【 0 0 1 5 】

R⁶ は H または C 1 ~ 6 アルキルを表す；当該アルキルはさらに所望により C N、O H、C 1 ~ 4 アルコキシまたは 1 個以上のフッ素原子によって置換されている；

n および m は独立して整数 0、1 または 2 を表す；

R⁷ および R⁸ は独立して H または C 1 ~ 2 アルキルを表す]

で示される化合物および医薬的に許容し得るその塩が提供される。

【 0 0 1 6 】

式 (I) で示される一部の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。理解すべきことは、本発明が式 (I) で示される化合物のすべての幾何異性体および光学異性体ならびにラセミ体を含むその混合物を包含することである。互変異性体とその混合物はまた本発明の一側面を形成する。

20

一態様において、式 (I) における R¹ は H を表す。

他の態様において、式 (I) における R² は H を表す。

他の態様において、A は所望により置換基を有するフェニルを表す。

他の態様において、式 (I) における R³ および R⁴ はそれぞれ H を表す。

【 0 0 1 7 】

さらに他の態様において、R⁵ は C 1 ~ 4 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表す；当該シクロアルキル基は所望により O、S(O)_n または N R⁷ から選択されるヘテロ原子を含む；また、当該アルキル基はさらに所望により C N、O H、C 1 ~ 4 アルコキシ、F、C 5 ~ 1 0 の単環式および二環式芳香環系から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の基によって置換され、該芳香環系は所望により O、S および N から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み、またさらに所望によりハロゲン、C 1 ~ 2 アルキル、C 1 ~ 2 アルコキシおよび C F₃ から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されている；または当該アルキルはさらに所望により C 5 ~ 6 シクロアルキル環によって置換され、該シクロアルキル環は所望により O、S(O)_m または N R⁸ から選択されるヘテロ原子および / またはカルボニル基を含み、さらに所望により 1 個の O H 基によって置換されている。

30

【 0 0 1 8 】

他の態様において、R⁵ は C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表す；当該シクロアルキル基は所望により O、S(O)_n または N R⁷ から選択される 1 個のヘテロ原子を含む；また、当該アルキル基はさらに所望により C N、O H、C 1 ~ 4 アルコキシ、F、C 5 ~ 1 0 の単環式もしくは二環式芳香環系から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の基によって置換され、該芳香環系は所望により O、S および N から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み、またさらに所望によりハロゲン、C 1 ~ 2 アルキル、C 1 ~ 2 アルコキシおよび C F₃ から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されている；または当該アルキルはさらに所望により C 5 ~ 6 シクロアルキル環によって置換され、該シクロアルキル環は所望により O、S(O)_m または N R⁸ から選択されるヘテロ原子および / またはカルボニル基を含み、さらに所望により

40

50

1 個の OH 基によって置換されている。

【 0 0 1 9 】

他の態様において、 R^6 は H または C 1 ~ 4 アルキルを表す；当該アルキルは、所望により、CN、OH、C 1 ~ 4 アルコキシによって、または 1 個、2 個または 3 個のフッ素原子によって置換されている。

一態様において、式 (I) におけるカルボキサミド基は、チオフェン環の 3 位に結合する。

他の態様において、式 (I) におけるカルボキサミド基は、チオフェン環の 2 位に結合する。

【 0 0 2 0 】

一態様において、本発明は式 (I) で示される一群の化合物に関する；ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ H を表す；カルボキサミド基はチオフェン環の 3 位に結合する；式 (I) におけるカルボキサミド基はチオフェン環の 2 位に結合する；A は所望により置換基を有するフェニルを表す；また、 R^5 および R^6 は上記定義のとおりである。

【 0 0 2 1 】

他の態様において、本発明は式 (I) で示される一群の化合物に関する；ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ H を表す；カルボキサミド基はチオフェン環の 3 位に結合する；式 (I) におけるカルボキサミド基はチオフェン環の 2 位に結合する；A はフェニルを表す； R^6 は H または C 1 ~ 4 アルキルである；当該アルキルはさらに所望により、CN、OH、C 1 ~ 4 アルコキシによって、または 1 個、2 個または 3 個のフッ素原子によって置換されている；また、 R^5 は上記定義のいずれかを有する。

【 0 0 2 2 】

他の態様において、本発明は式 (I) で示される一群の化合物に関する；ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ H を表す；カルボキサミド基はチオフェン環の 3 位に結合する；式 (I) におけるカルボキサミド基はチオフェン環の 2 位に結合する；A はフェニルを表す； R^6 は H または C 1 ~ 4 アルキルである；当該アルキルはさらに所望により、CN、OH、C 1 ~ 4 アルコキシによって、または 1 個、2 個または 3 個のフッ素原子によって置換されている；また、 R^5 は C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表す；当該シクロアルキル基は所望により O、 $S(O)_n$ または NR^7 から選択される 1 個のヘテロ原子を含む；また、当該アルキル基はさらに所望により CN、OH、C 1 ~ 4 アルコキシ、F、C 5 ~ 10 の単環式および二環式芳香環系から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の基によって置換され、該芳香環系は所望により O、S および N から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み、またさらに所望によりハロゲン、C 1 ~ 2 アルキル、C 1 ~ 2 アルコキシおよび CF_3 から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されている；または当該アルキルはさらに所望により C 5 ~ 6 シクロアルキル環によって置換され、当該シクロアルキル環は、所望により O、 $S(O)_m$ または NR^8 から選択されるヘテロ原子および / またはカルボニル基を含み、さらに所望により 1 個の OH 基によって置換されている。

【 0 0 2 3 】

式 (I) で示される化合物および医薬的に許容し得るその塩は、それらが酵素 I K K - 2 のインヒビターであるという利点を有する。

本発明はさらに式 (I) で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩、エナンチオマーまたはラセミ体の製造法を提供する。

本発明によると、医薬として使用する式 (I) で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もまた提供される。

【 0 0 2 4 】

本発明のもう一つの側面では、I K K - 2 活性の阻害が有益である疾患または症状の処置または予防用の医薬の製造における式 (I) で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の使用が提供される。

10

20

30

40

50

本発明のさらに特定の側面では、炎症性疾患の処置または予防用の医薬の製造における式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の使用が提供される。

【0025】

本発明によると、I K K - 2 活性の阻害が有益である疾患または症状を処置するか、またはそのリスクを低減する方法であって、当該疾患または症状に罹患しているかまたはそのリスクのある対象者に、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の治療有効量を投与することを含む方法もまた提供される。

【0026】

さらに詳しくは、炎症性疾患またはその症状を処置するか、またはそのリスクを低減する方法であって、当該疾患または症状に罹患しているかまたはそのリスクのある対象者に、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の治療有効量を投与することを含む方法もまた提供される。

【0027】

本発明の具体的な化合物は以下に例示する化合物である：

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - {[2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]メチル}フェニル)チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(ビス - (2 - メトキシエチル)アミノ)メチル]フェニル}チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(N - エチル - N - (2 - メトキシエチル)アミノ)メチル]フェニル} - チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [ジメチルアミノメチル]フェニル}チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - N - (2 - メトキシエチル)アミノ)メチル]フェニル}チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(2 - メトキシエチル)アミノ)メチル]フェニル}チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル)アミノ]メチル}フェニル)チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {メチルアミノメチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {シクロプロピルアミノメチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

【0028】

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(4 - フルオロベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(3 - {2 - オキソピロリジン - 1 - イル}プロピル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(1 - ナフチルメチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド；

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(シクロペンチルアミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - [ピリジン - 2 - イル]エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 2 9 】

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(1, 2 - ジフェニル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メトキシ - 1 - メチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシ - 1 - メチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メチルベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - メトキシベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - フルオロベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - フルオロベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(4 - {フェニル}ブチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - (トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 3 0 】

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(5 - シアノベンチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メチル}プロピルアミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(4 - メトキシベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - フェニルエチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシエチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メトキシ - 2 - メチル}プロピル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - {ピリジン - 2 - イル}エチル)メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (ピリジン - 2 - イルメチル)メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;

【 0 0 3 1 】

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - メトキシエチル)エチルアミ

10

20

30

40

50

- ノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - {2 - メトキシエチル})メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - (2 - シアノエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - シアノエチル) - N - メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - イソプロピル - N - (2 - メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - メトキシベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ; 10
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - メトキシエチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル]メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - [3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル]メチル}メチルアミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - ヒドロキシエチル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ; 20
- 【 0 0 3 2 】
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロ - 3 - チエニル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - (2 - ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メトキシ - 2 - メチル)プロピルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - メトキシエチル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N, N - ジエチルアミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - (2 - シアノエチル) - N - メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - ベンジル - N - シアノエチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ; 40
- 【 0 0 3 3 】
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N - ベンジル - N - (2 - ヒドロキシエチル)]アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(ピス - [2 - ヒドロキシエチル]アミノ)メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド ;
- および医薬的に許容し得るその塩。
- 【 0 0 3 4 】

特に断りのない限り、用語“C 1 ~ 6 アルキル”とは本明細書では炭素原子 1 ないし 6 個の直鎖または分枝のアルキル基をいう。かかる基の例は、メチル、エチル、n - プロピ 50

ル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチルおよび t - ブチルを含む。用語 “ C 1 ~ 2 アルキル ” も同様に解釈するものとする。

【 0 0 3 5 】

特に断りのない限り、用語 “ C 2 ~ 6 アルケニル ” とは本明細書では炭素原子 2 ないし 6 個の直鎖または分枝の、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有するアルキル基をいう。かかる基の例はエテニルおよびプロペニルを含む。

特に断りのない限り、用語 “ C 3 ~ 6 シクロアルキル ” とは本明細書では炭素原子 3 ないし 6 個の飽和炭素環状環をいう。かかる基の例は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。

【 0 0 3 6 】

特に断りのない限り、用語 “ C 1 ~ 4 アルコキシ ” とは本明細書では炭素原子 1 ないし 4 個の直鎖または分枝のアルコキシ基をいう。かかる基の例は、メトキシ、エトキシおよびイソプロポキシを含む。用語 “ C 1 ~ 2 アルコキシ ” も同様に解釈するものとする。

特に断りのない限り、用語 “ ハロゲン ” は本明細書では、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードをいう。

所望により 1 個または 2 個の窒素原子を含む 6 員芳香環の例は、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンおよびピラジンを含む。

【 0 0 3 7 】

所望により O、S (O)_n または N R⁷ から選択される 1 個のヘテロ原子を含む C 3 ~ 6 シクロアルキル環の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - 1, 1 - ジオキシド、ピロリジニル、ピロリドニルおよびピペリジニルを含む。

【 0 0 3 8 】

所望により O、S および N から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む C 5 ~ 10 単環式または二環式芳香環系の例は、フェニル、ナフチル、インドリル、イソオキサゾリルおよびピラゾリルを含む。

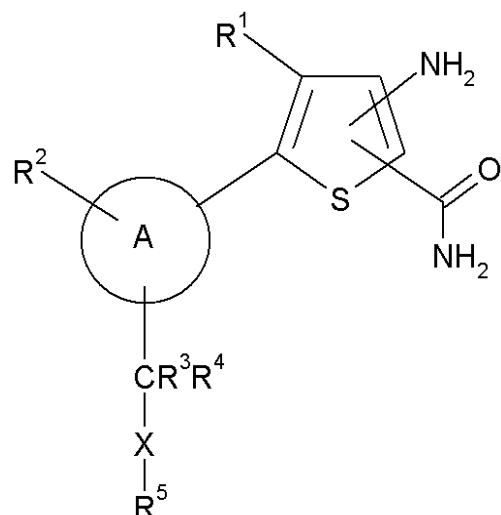
所望により O、S (O)_m または N R⁸ から選択されるヘテロ原子および / またはカルボニル基を含む C 5 ~ 6 シクロアルキル環の例は、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - 1, 1 - ジオキシド、ピロリジニル、ピロリドニルおよびピペリジニルを含む。

【 0 0 3 9 】

本発明によると、式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩、エナンチオマーまたはラセミ体の製造法であって、

(a) 式 (II) :

【 化 2 】



(II)

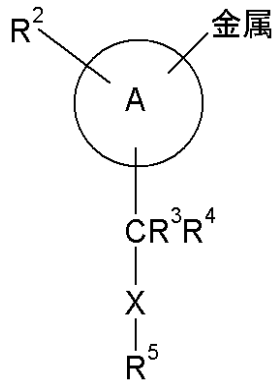
(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および X は式 (I) に定義のとおりである)

で示される化合物とイソシアナートとを反応させること；または

【 0 0 4 0 】

(b) 式 (III) :

【 化 3 】



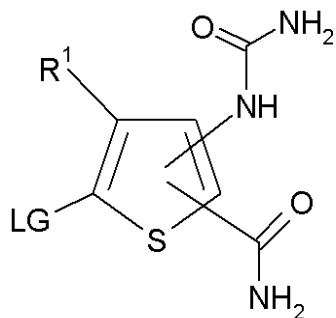
(III)

10

(式中、 A、 R²、 R³、 R⁴、 R⁵ および X は式 (I) に定義のとおりである)

で示される化合物と式 (IV) :

【 化 4 】



(IV)

20

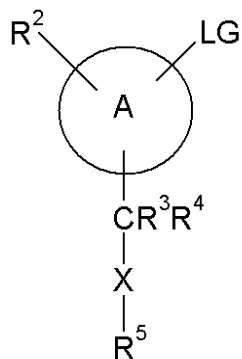
(式中、 R¹ は式 (I) に定義のとおりであり、 L G は脱離基を表す)

で示される化合物とを反応させること；または

【 0 0 4 1 】

(c) 式 (V) :

【 化 5 】



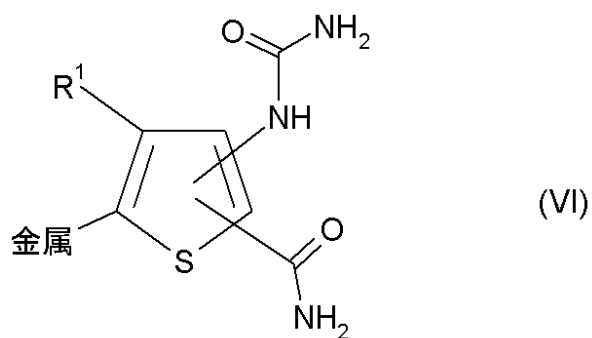
(V)

40

(式中、 A、 R²、 R³、 R⁴、 R⁵ および X は式 (I) に定義のとおりであり、 L G は脱離基を表す)

で示される化合物と式 (VI) :

【化 6】



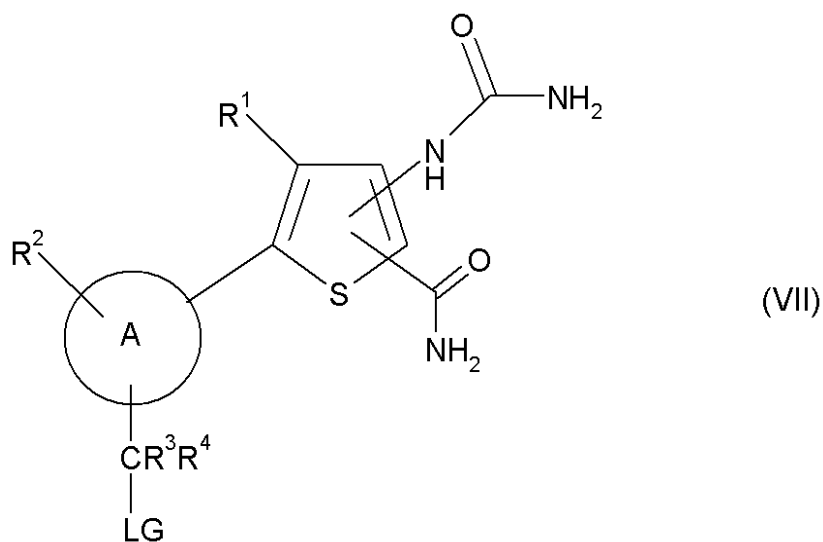
10

(式中、 R^1 は式 (I) に定義のとおりである)
 で示される化合物とを反応させること；または

【 0 0 4 2 】

(d) 式 (VII)：

【化 7】



20

30

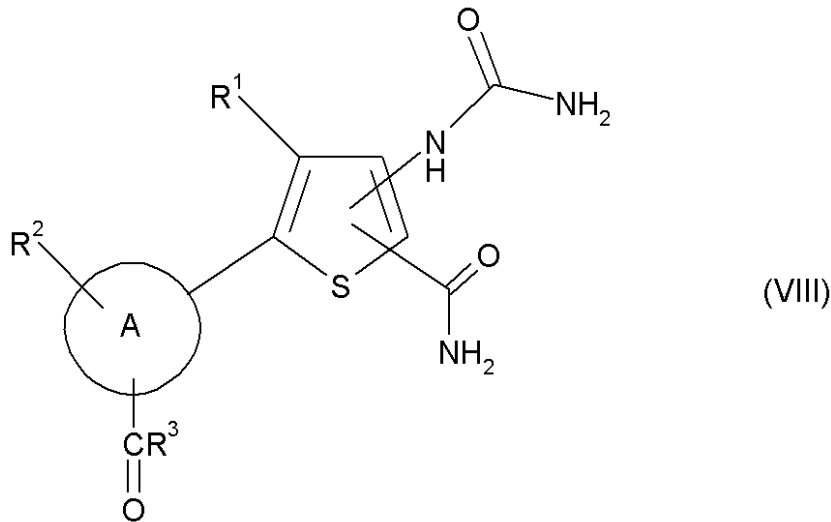
(式中、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は式 (I) に定義のとおりであり、 LG は脱離基を表す)

で示される化合物と式 $R^5 R^6 NH$ (式中、 R^5 および R^6 は式 (I) に定義のとおりである) で示されるアミンとを反応させること；または

【 0 0 4 3 】

(e) 式 (VIII)：

【化 8】



10

(式中、A、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)に定義のとおりである)

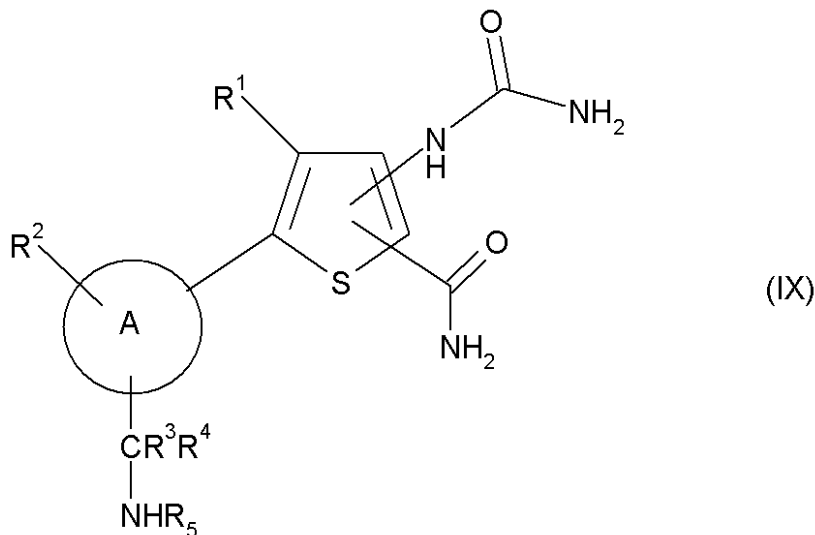
で示される化合物と式 $R^5 R^6 NH$ (式中、 R^5 および R^6 は式(I)に定義のとおりである)で示されるアミンとを還元的アミノ化条件下に反応させること；または

【0044】

(f) 式(IX)：

20

【化 9】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および A は式(I)に定義のとおりである)

で示される化合物とアルデヒドまたはケトンとを、還元的アミノ化条件下に反応させること；そして

必要な場合には、

40

得られる式(I)で示される化合物またはその別の塩を医薬的に許容し得る塩に変換するか；または得られる式(I)で示される化合物を式(I)で示されるさらなる化合物に変換し；要すれば、

得られる式(I)で示される化合物をその光学異性体に変換することを含む方法もまた提供される。

【0045】

方法(a)において、適切なイソシアナート試薬は、イソシアン酸トリメチルシリル、イソシアン酸トリクロロアセチルおよびイソシアン酸ナトリウムを含む。イソシアン酸トリメチルシリルとの反応は、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、適当な高温、例えば、反応混合物の還流温度で実施し得る。イソシアン酸ナトリウムとの反応は

50

、水性酢酸などの適当な溶媒系中、環境温度で実施し得る。イソシアン酸トリクロロアセチルの反応は、アセトニトリルなどの適当な溶媒系中、環境温度で実施し、次いでその混合物をアンモニアで処理し、一般式(I)の化合物とすることができる。好適な態様において、イソシアナートはイソシアン酸トリクロロアセチルである。

【0046】

方法(b)および(c)において、式(III)および(IV)で示される化合物または式(V)および(VI)で示される化合物は、パラジウムまたはニッケルなどの遷移金属錯体により提供される触媒の存在下に共に反応させる。式(III)および(VI)で示される化合物において、適切な条件下、“金属”はマグネシウム、亜鉛、銅、スズ、ケイ素、ジルコニウム、アルミニウムまたはホウ素などの金属または半金属でよい。適当な脱離基は、ヨード、ブromo、クロロ、トリフレートまたはホスホネートを含む。

10

【0047】

方法(d)において、式(VII)で示される化合物は適切な反応条件下にアミンと反応させる。この反応は塩基の存在下または不存在下に行い得る。かかる塩基は無機塩基でも有機塩基でもよい。適当な脱離基はヨード、ブromo、クロロ、スルホネートおよびトリフレートを含む。

【0048】

方法(e)において、式(VIII)で示されるカルボニル化合物は適切な還元的アミノ化反応条件下にアミンと反応させる。これら反応用の還元剤は、水素化シアノホウ素ナトリウムおよび水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムである。溶媒はオルトギ酸トリメチルおよびメタノールを含む。本方法にはチタン(IV)塩も使用し得る。あるいは、式(VIII)で示される化合物をアミンと反応させて、対応するイミンを形成させ、次いでこれを還元して式(I)の化合物とすることもできる。このルートの場合、さらなる還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを使用し得る。

20

方法(f)の条件は、方法(e)についての上記の条件と同様である。

【0049】

本発明方法においては、当業者も認識するように、出発原料試薬または中間体化合物における一部の官能基、例えば、ヒドロキシルまたはアミノ基などは保護基により保護する必要があり得る。従って、式(I)で示される化合物の調製では、適切な段階で1つ以上の保護基の付加および除去を含んでもよい。

30

官能基の保護および脱保護については文献(‘Protective Groups in Organic Chemistry’, edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), および ‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, WileyInterscience (1999))に記載がある。

【0050】

本発明は塩の形態、とりわけ酸付加塩の形態の式(I)で示される化合物を含む。適当な塩は有機酸および無機酸とで形成される塩である。かかる酸付加塩は通常医薬的に許容し得るものであるが、医薬的に許容し得ない酸の塩も当該化合物の調製と精製に有用であり得る。従って、好適な塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸により形成される塩を含む。

40

【0051】

式(I)で示される化合物の塩は、遊離の塩基、またはその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体を、1当量以上の適切な酸と反応させることにより形成し得る。反応は、該塩が不溶である溶媒もしくは媒体、または塩が可溶である溶媒(例えば、水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフランもしくはジエチルエーテル)、またはその混合物中で実施し得る(これら溶媒は減圧下に、または凍結乾燥により除去し得る)。反応は複分解工程であっても、またはイオン交換樹脂上で実施してもよい。

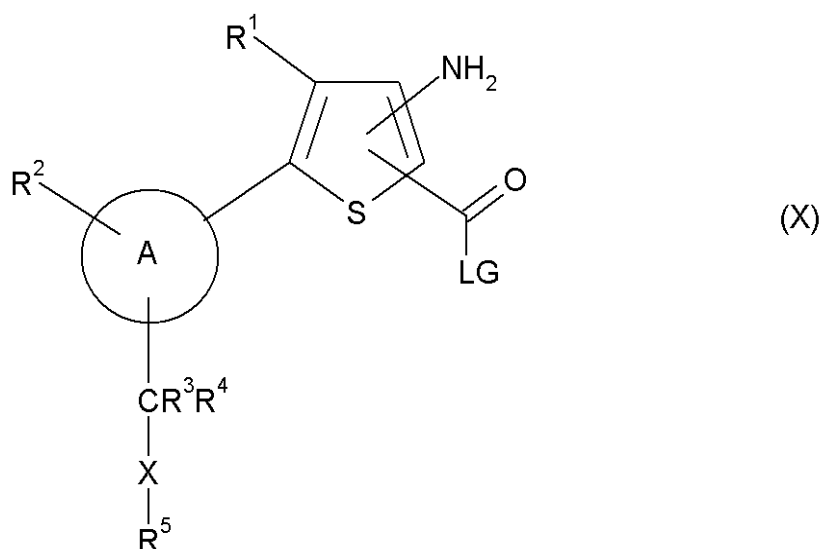
【0052】

式(II)で示される化合物は、文献(参照例: J. Heterocyclic Chem., 36, 333 (1999))

50

記載の標準的化学手段により調製するか、または式(X)：

【化10】



10

(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびXは式(I)に定義のとおりであり、LGは脱離基を表す)

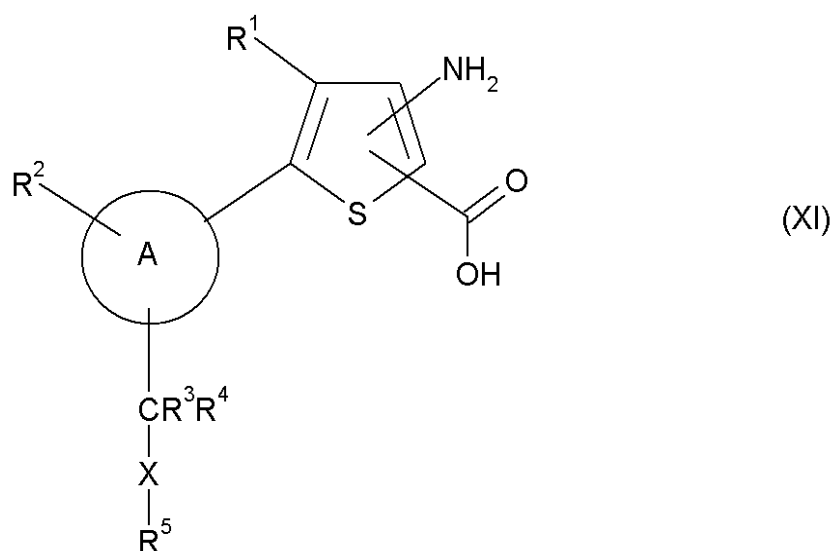
で示される化合物とアンモニアとの反応により調製し得る。適当な基LGはハロゲンであり、とりわけクロロである。

20

【0053】

式(X)においてLGがハロである場合の化合物は、対応する式(XI)：

【化11】



30

(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびXは式(I)に定義のとおりである)

40

で示される化合物と、塩化チオニルなどのハロゲン化剤とから調製し得る。

【0054】

式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(IX)で示される化合物は、市販品として入手し得るか、または本明細書に例示した標準的化学法を用いて調製し得る。

一部の新規中間体化合物は本発明のさらなる側面を形成する。

【0055】

式(I)で示される化合物は、医薬、とりわけIKK-2酵素インヒビターとしての活性を有し、IKK-2を阻害することが有益であるヒトおよび非ヒト動物の症状/疾患の処置(治療的または予防的)に使用し得る。かかる症状/疾患の例は、炎症性疾患または炎症性成分を伴う疾患である。具体的疾患は、炎症性関節炎、例えば、関節リウマチ、骨関

50

節症、脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節炎、狼瘡および骨吸収疾患；多発性硬化症、炎症性腸疾患、例えば、クローン病；喘息、慢性閉塞性肺疾患、気腫、鼻炎、重症筋無力症、グレーブス病、異種移植拒絶反応、乾癬、皮膚炎、アレルギー性障害、免疫複合性疾患、悪液質、ARDS、毒素ショック、心不全、心筋梗塞、アテローム動脈硬化症、再灌流障害、AIDS、癌およびインスリン耐性を特徴とする障害、例えば、糖尿病、高血糖症、高インスリン血症、異脂肪血症、肥満、多くの胞性卵巣疾患、高血圧、心血管疾患および症候群Xを含む。

【0056】

報告によると、発癌性および化学療法剤耐性の両方におけるNF- κ Bの役割は、小分子IKK-2インヒビターなどのIKK-2インヒビターの使用によりこの経路を阻害することで、癌に対する新規な単一療法、および/または化学療法剤耐性腫瘍処置用の重要なアジュバント療法を提供することが可能となり、IKK-2インヒビターと標準的療法または他の新規な薬剤との組合せ療法の結果としてアポトーシスの相乗的誘導が可能となることを示唆している。

10

【0057】

我々は特に、喘息、関節リウマチ、乾癬、クローン病などの炎症性腸疾患、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、骨吸収疾患、骨関節症、糖尿病/血糖制御および癌から選択される疾患に興味がある。

従って、本発明は、治療用として、本明細書に定義するように式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩を提供する。

20

【0058】

さらなる側面において、本発明は、治療用医薬の製造において、本明細書に定義するように式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の使用を提供する。

なおさらなる側面において、本発明は、IKK-2酵素活性の調節が有益である疾患または症状を処置するための医薬の製造において、本明細書に定義するように式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の使用を提供する。

本明細書の文面において、用語“治療”とは、特にそれに反する意味のない限り、“予防”の意味も含む。用語“治療的”および“治療的に”も同様に解釈すべきである。

【0059】

予防は当該疾患または症状について病歴がある個体または罹患の危険性が増大していると考えられる個体の処置に特に適切であると期待される。特定の疾患または症状にかかる危険のある個体は、該疾患または症状の家族病歴を有するもの、または該疾患または症状に特にかかり易いと遺伝子試験またはスクリーニングにより同定されているものである。

30

【0060】

本発明はなおさらにIKK-2仲介疾患の処置方法であって、本明細書に定義したように、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の治療有効量を患者に投与することを含む方法を提供する。

また、本発明は炎症性疾患、とりわけ喘息、関節リウマチまたは多発性硬化症の処置方法であって、当該疾患の罹患患者またはその危険性のある患者において、本明細書に定義したように、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩の治療有効量を該患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0061】

上記の治療に使用する場合の投与すべき用量は、勿論、採用する化合物、投与方式、所望の処置および指摘された障害により変わり得る。

式(I)で示される化合物および医薬的に許容し得るその塩はそれ自体で使用し得るが、一般には、式(I)の化合物/塩(有効成分)を医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせた医薬組成物の形態で投与する。投与方式により、該医薬組成物は、好ましくは、0.05~99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05~80%w、なおより好ましくは0.10~70%w、そしてさらにより好ましくは0.10~50%wの有効成分を含んでなる；重量パーセントはすべて総組成物にもとづく。

50

【0062】

本発明は、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせた、本明細書に定義したように式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩を含有してなる医薬組成物を提供する。

本発明はさらに本発明医薬組成物の製造法であって、本明細書に定義したように、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩を医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む方法を提供する。

【0063】

該医薬組成物は、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカンエーロゾルおよび乾燥粉末製剤の形態で局所的に(例えば、肺および/または気道に、または皮膚に)；または全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ、粉末または顆粒の形態で経口投与により、または溶液または懸濁液の形態で非経腸投与により、または皮下投与によるかまたは座剤の形態で直腸投与によるかまたは経皮的に投与し得る。適切な医薬製剤の選択と調製の常套的手法については文献(例えば、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988)に記載がある。

10

【0064】

本発明の一態様において、該組成物は噴射吸入(inhalation)または吸気吸入(insufflation)による投与に適合させ得る。例えば、該組成物は、例えば、微細化粉末として、または主に水溶液または懸濁液から形成されるエーロゾルなどの液状エーロゾルとして噴射吸入に、または例えば微細化粉末として吸気吸入に適した形態で投与され得る。

20

【0065】

噴射吸入または吸気吸入による送達は、薬物の全身吸収により容易に達成し得る濃度よりも、より高い濃度の薬物を所望の部位、すなわち、肺の上皮内膜に供給することで評価されよう。従って、より少量の用量を使用して、制御すべき特定細胞に局所的に薬物を送達することができる。これにより、薬物の全身性副作用が低減され、処置による有益な効果をより迅速に実現することができる。

【0066】

かかる投与は圧縮ガスを用いて薬物を容器から放出させるが、例えば、エーロゾル製剤では、加圧下の噴射ガスが搬送する微細な液体もしくは固体粒子を含んでなる製剤を使用し得る。エーロゾルは、液状担体および噴射剤の混合物に溶解、懸濁または乳化した薬物を含む。常套の噴射剤としては、例えば、炭化水素もしくはその他の適当なガスまたはその混合物を使用し得る。常套の定用量エーロゾル呼吸作動型送達装置(MDI)を採用し得る。あるいは、常套のネブライザーを用いて薬物投与することもできるが、この場合には、小滴として分散された薬物を含む実質的に均一なサイズの微細液体粒子が生成し、これが患者の気道に浸透する。

30

【0067】

あるいは、滑沢剤、担体または噴射剤の存在下または不存在下に薬物を含有する粉末組成物を使用することもできる。例えば、該化合物とラクトースもしくはデンプンなどの適当な粉末基剤との粉末混合物は、吸入器を補助として投与し得る単位投与形態で提供し得る。

40

【0068】

しかし、ある患者では肺で夥しい量の粘液を生じることがあり、かかる患者では当初吸入により処置することができないかもしれない。そのような場合、本発明の医薬組成物は注射または経口的に送達するのが好ましい。

本発明組成物は技術上周知の常套の医薬賦形剤を用い、常套の方法により入手することができる。従って、経口使用を企図する組成物は、例えば、1種以上の着色剤、甘味剤、芳香剤および/または保存剤を含み得る。

【0069】

本発明を以下の実施例により説明する：
以下の略号を使用する：

50

D C M : ジクロロメタン ;
 D M A N, N - ジメチルアセトアミド ;
 D M E 1, 2 - ジメトキシエタン
 D M F N, N - ジメチルホルムアミド ;
 T H F テトラヒドロフラン

特に断りのない限り、有機溶液は無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。

【 0 0 7 0 】

実施例 1

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

10

a) N - (4 - ブロモベンジル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン

臭化 4 - ブロモベンジル (1.5 g) を D M A (5 ml) 中、2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン (0.48 ml) および炭酸カリウム (0.99 g) とともに室温で 18 時間撹拌した。次いで、反応混合物を水 (40 ml) に注入し、エーテル (3 × 20 ml) で抽出した。併合した抽出液を水で洗浄し、乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、3 ~ 5 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出し、精製して、生成物を粘稠な無色の油状物として得た (0.885 g)。

MS (ES) 268 (M+H)⁺。

¹H NMR (CDCl₃) 3.15 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.46 (d, 2H)。

【 0 0 7 1 】

20

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

N - (ブロモベンジル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン (0.885 g)、ビス - (ピナコラト)ジボロン (1.68 g)、酢酸カリウム (0.97 g)、PdCl₂(dppf) (0.097 g) および D M A (15 ml) からなる混合物をアルゴン気流中、80 ° で 4 時間加熱し、次いで放冷した。2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - ブロモ - 3 - チオフェンカルボキサミド (0.349 g) を加え、次いで追加量の PdCl₂(dppf) (0.097 g) および 2 M 炭酸水素ナトリウム水 (4 ml) を加えた。混合物を 90 ° で 18 時間加熱し、室温に放冷した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を 2 M 水酸化ナトリウム水 (50 ml) と D C M (40 ml) に取り込んだ。層分離し、水層をさらに D C M (20 ml) で洗浄した。水相を濾過して少量の不溶物を除き、次いで濾液を濃塩酸にて中和した。沈殿生成物を濾取し、水で洗浄し、乾燥した。粗製物質を分取 H P L C にて精製し、生成物含有フラクションを併合し、濃アンモニア水で中和し、蒸発させ、淡褐色固体として生成物を得た (0.008 g)。

30

MS (ES) 371 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.84 - 2.95 (m, 1H), 3.11 - 3.30 (m, 2H), 3.79 (d, 2H), 6.98 (bs, 2H), 7.30 (bs, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 0 7 2 】

実施例 2

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}チオフェン - 3 - カルボキサミド

40

a) N - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキソボロラン - 2 - イル)ベンジル]プロパン - 2 - アミン

2 - [4 - (ブロモメチル)フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキソボロラン (0.5 g) とジメトキシメタン (10 ml) との溶液に、イソプロピルアミン (0.5 ml) を滴下し、得られる溶液を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に蒸発させ、直ちに使用した。

【 0 0 7 3 】

b) 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - {4 - [(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}チオフェン - 3 - カルボキサミド

50

N - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキソボロラン - 2 - イル)ベンジル]プロパン - 2 - アミン(0 . 4 6 g)、 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - プロモチオフェン - 3 - カルボキサミド(0 . 2 g)、炭酸ナトリウム(0 . 3 2 g)および D M E (1 5 ml) / 水(1 . 5 ml)混合物からなる溶液をアルゴン気流下に 8 0 に加熱した。次いで、テトラキス - (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5 . 1 g)を加え、反応物を 9 0 で 4 時間攪拌し、冷却し、減圧下に蒸発させた。残渣を D C M と飽和炭酸ナトリウム間に分配し、層間固体を濾取し、水で洗浄した。純生成物はカチオン交換クロマトグラフィーにより、アンモニア / メタノール混合物で溶出して得た(0 . 0 6 g)。

MS (ES) 333 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.0 (d, 6H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 6.9 (br, 2H), 7.3 (br, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (br, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)。

【 0 0 7 4 】

実施例 3

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

a) N - (4 - プロモベンジル) - 2 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル)エタンアミド

臭化 4 - プロモベンジル(5 g)と D M F (2 0 ml)との溶液にジ - (2 - メトキシエチル)アミン(6 ml)を環境温度で加えた。環境温度で 2 時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液に分配した。有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、黄色の油状物を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 2 0 % 酢酸エチル / イソヘキサンの勾配として精製し、標題化合物を澄明な油状物として得た(4 . 8 3 g)。

MS (M+H)⁺ 302。

¹H NMR (CDCl₃) 2.72 (t, 4H), 3.3 (s, 6H), 3.45 (t, 4H), 3.64 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.41 (d, 2H)。

【 0 0 7 5 】

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

N - (4 - プロモベンジル) - 2 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル)エタンアミド(1 . 6 g)と T H F (1 5 ml)との溶液をアルゴン下に - 6 0 に冷却した。ブチルリチウム(5 ml、1 . 6 M ヘキサン溶液)を滴下し、混合物をさらに 2 0 分間 - 6 0 で攪拌した。ホウ酸トリイソプロピル(1 . 8 ml)を加え、次いで混合物を室温に加温した。室温で 3 . 5 時間攪拌した後、T H F を真空下に除去し、D M E (2 0 ml)、水(2 ml)および 2 - (アミノカルボニル)アミノ - 5 - プロモ - チオフェン - 3 - カルボキサミド(0 . 4 7 g)を加えた。アルゴンを吹込み、1 5 分間超音波処理することにより混合物のガスを除去し、炭酸水素ナトリウム(0 . 4 4 5 g)および Pd (Ph ₃)₄ (0 . 1 g)を加え、アルゴン下に 1 8 時間 9 0 に加熱した。溶媒を真空下に除去し、残渣を 2 N 水酸化ナトリウム溶液と D C M に分配した。併合した相を濾過し、水相は 5 N 塩酸水を加えて pH 7 とした。沈殿が形成され、これを分取 h p l c により精製して生成物を固体として得た(0 . 0 1 g)。

MS (M+H)⁺ 407。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.62 (t, 4H), 3.19 (s, 6H), 3.39 (t, 4H), 3.61 (s, 2H), 6.87-6.95 (bs, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.61-6.9 (m, 2H), 10.97 (s, 1H)。

【 0 0 7 6 】

実施例 4

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

a) 標題化合物は実施例 3 (b)と同様の方法で、N - (4 - プロモベンジル) - N - (2 - エトキシエチル)エタンアミンから調製した；ただし、このものはイオン交換クロマトグラフィーにより精製してクリーム状固体として得た(0 . 1 8 g)。

MS (M+H)⁺ 377。

¹H NMR (DMSO-D₆) 0.97 (t, 3H), 2.48 (q, 2H 不明瞭), 2.57 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3

.39 (t, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.91 (bs, 2H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 10.97 (bs, 1H)。

【 0 0 7 7 】

b) N - (4 - ブロモベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) エタンアミン

N - (2 - エトキシエチル) エタンアミン (3 . 6 4 g) と D M F (4 0 ml) との溶液に、臭化 4 - ブロモベンジル (4 . 0 1 g) を加えた。環境温度で 1 8 時間撹拌した後、混合物をジエチルエーテルと水に分配した。有機相を 2 N 塩酸水で抽出し、これを次いで、2 N 水酸化ナトリウム溶液の添加により pH 1 0 とした。次いでこれをジエチルエーテルで抽出し、乾燥し、溶媒を真空下に除去して標題化合物を黄色の油状物として得た (4 . 2 5 g)

。

¹H NMR (DMSO-D₆) 0.95 (t, 2H), 2.45 (q, 3H), 2.55 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 2H)。

【 0 0 7 8 】

実施例 5

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

a) 標題化合物は実施例 4 (a) と同様の方法で、臭化 4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル (0 . 9 1 g) から調製し、固体として生成物を得た (0 . 1 5 5 g) 。

MS (M+H)⁺ 319。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.17 (s, 6H), 3.4 (s, 2H), 7.93 (bs, 2H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.6-7.7 (m, 2H), 10.97 (bs, 1H)。

【 0 0 7 9 】

b) 臭化 4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル

臭化 4 - ブロモベンジル (5 g) と D M F (2 0 ml) との溶液に、2 M - エタノール性ジメチルアミン溶液 (3 0 ml) を加えた。混合物を環境温度で 1 8 時間撹拌し、次いで、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液間に分配した。有機相を乾燥し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより 0 ~ 5 % メタノール / D C M の勾配で溶出精製して、澄明な油状物として生成物を得た。

MS (M+H)⁺ 214。

¹H NMR (CDCl₃) 2.21 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.43 (d, 2H)。

【 0 0 8 0 】

実施例 6

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - { 4 - [(N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - N - (2 - メトキシエチル) アミノ) メチル] フェニル } チオフェン - 3 - カルボキサミド

a) 標題化合物は、実施例 5 (a) と同様の方法で調製した；ただし、(4 - ブロモベンジル) - (2 - メトキシエチル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミンを使用した。

MS(ES) 429 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.7 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 6.9 (bs, 2H), 7.2 (bs, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.6-7.7 (s + bs, 2H), 10.9 (s, 1H)。

【 0 0 8 1 】

b) (4 - ブロモベンジル) - (2 - メトキシエチル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン

2 - ブロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (0 . 7 4 ml) 、 トリエチルアミン (1 . 1 3 ml) および D M F (3 0 ml) からなる溶液に、(4 - ブロモベンジル) - (2 - メトキシエチル) アミン (2 . 0 5 g) を加えた。得られる混合物を 1 8 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を乾燥し、蒸発させて油状物とし、これをカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル (6 0 ~ 1 0 0 %) / イソヘキサンの勾配で溶出精製して、(4 - ブロモベンジル) - (2 - メトキシエチル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン (1 . 8 4 g) を得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.1 (bs, 2H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.65 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.45 (d, 2H)。

【0082】

c) (4 - ブロモベンジル) - (2 - メトキシエチル)アミン

4 - ブロモベンズアルデヒド(17.2 g)とTHF(150 ml)との溶液に、2 - メトキシエチルアミン(16 ml)を加えた。氷酢酸(5.32 g)とMgSO₄(0.5 g)とを加え、混合物を45分間撹拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(29.7 g)を加え、得られる混合物を4時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムに分配した。有機層を乾燥し、濃縮して油状物とし、これをカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル(10 ~ 100%) / イソヘキサンの勾配で溶出、次いでメタノール / DCM(10 : 90)で溶出精製して、(4 - ブロモベンジル) - (2 - メトキシエチル)アミン(13.0 g)を黄色の油状物として得た。

MS (ES) 244 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.05 (bs, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.45 (d, 2H)。

【0083】

実施例 7

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

a) 2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - ブロモチオフェン - 3 - カルボキサミド(11.75 g)をDME(500 ml)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 ml)中で撹拌し、4 - ホルミルフェニルホウ酸(10 g)を加えた。フラスコにアルゴンを流し、次いでテトラキス - (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.1 g)を加えた。反応物を90で2時間撹拌し、次いで冷却、減圧下に蒸発させた。残渣をDCM(200 ml)と2 N水酸化ナトリウム溶液(100 ml)で処理し、20分間撹拌した。次いで、得られる固体を濾過単離し、エタノール(100 ml)中で破碎することにより精製して、淡緑色固体(5.75 g)として生成物を得た。

MS (ES) 290 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.05 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)。

【0084】

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

メタノール(10 ml)、(2 - メトキシエチル)アミン(0.18 ml)および水素化シアノホウ素ナトリウム(200 mg)からなる混合物中、2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド(300 mg)を18時間撹拌した。4 N塩酸を加え、混合物を酸性とした。これを濾過し、蒸発乾固し、2 N水酸化ナトリウム(5 ml)に溶かし、濾過し、固形炭酸カリウムにてpH 7に調整した。得られる固体を濾取し、水、エーテルで洗浄し、乾燥して淡黄褐色固体(180 mg)を生成物として得た。

MS (ES) 349 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.76 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.93 (bs, 2H), 7.30 (bs, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.71 (s, 1H), 10.98 (s, 1H)。

【0085】

実施例 8

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

DME(15 ml)、メタノール(15 ml)および氷酢酸(0.1 ml)からなる混合物中、2 - [

10

20

30

40

50

(アミノカルボニル)アミノ]-5-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-3-カルボキサミド(0.05 g)を撈拌した。トリプタミン(0.136 g)を加え、反応物を80 で2時間撈拌し、次いでポリマーに支持した水素化シアノホウ素(0.115 g)を加えた。反応物を80 でさらに4時間撈拌し、次いでポリマーに支持したベンズアルデヒド(1.33 g)を加えた。樹脂を濾去し、濾液を次いで10 gのSCXカラムに通し、メタノール(100 ml)で洗浄した。生成物を1 Mメタノール性アンモニア(50 ml)で洗浄し、次いでこの溶液を減圧下に蒸発乾固し、残渣をシリカ上のクロマトグラフィーによりDCM/メタノール(2 M-NH₃)(20:1)で溶出精製して、黄色粉末(0.032 g)として生成物を得た。

MS (ES) 434 (M+H)⁺.

10

¹H NMR (DMSO-D₆) 3.00 (s, 4H), 3.96 (s, 2H), 6.95-7.18 (m, 4H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)。

【0086】

実施例9～36の化合物は実施例8の一般的な方法を用い、2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-3-カルボキサミドおよび適切なアミンから調製した。

【0087】

実施例9

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

20

MS (ES) 303 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.29 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【0088】

実施例10

2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-[4-{シクロプロピルアミノメチル}フェニル]チオフェン-3-カルボキサミド

MS (ES) 329 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D₆) 0.23-0.28 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

30

【0089】

実施例11

2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-[4-{([(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)メチル}フェニル]チオフェン-3-カルボキサミド

MS (ES) 349 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.05 (d, 3H), 2.42 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

40

【0090】

実施例12

2-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-[4-{([(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)メチル}フェニル]チオフェン-3-カルボキサミド

MS (ES) 349 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.05 (d, 3H), 2.42 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【0091】

実施例13

50

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 375 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.47-1.58 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 3H), 2.52-2.56 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 3H), 3.84-3.92 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 0 9 2 】

実施例 1 4

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(4 - フルオロベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 399 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.69 (bs, 4H), 6.94 (s, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.47 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 0 9 3 】

実施例 1 5

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(3 - {2 - オキソピロリジン - 1 - イル}プロピル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 416 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.56-1.67 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.45 (2H obscured), 3.21 (t, 2H), 3.30 (2H obscured), 3.68 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.99 (s, 1H)。

【 0 0 9 4 】

実施例 1 6

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(1 - ナフチルメチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 431 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.81 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.39-7.57 (m, 8H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 10.99 (s, 1H)。

【 0 0 9 5 】

実施例 1 7

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 459 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.66-2.75 (m, 3H), 3.30 (1H obscured), 3.74 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 7H), 7.44 (d, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 10.99 (s, 1H)。

【 0 0 9 6 】

実施例 1 8

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(シクロペンチルアミノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 359 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.28-1.79 (m, 8H), 3.01 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 10.99 (s, 1H)。

【 0 0 9 7 】

実施例 1 9

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 382 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.69 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.32-7.

10

20

30

40

50

40 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (s, 1H) 11.00 (s, 1H)。

【 0 0 9 8 】

実施例 2 0

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - [ピリジン - 2 - イル]エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 396 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.88-2.92 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.64-7.71 (m, 3H), 8.47 (m, 1H), 11.00 (s, 1H)。

10

【 0 0 9 9 】

実施例 2 1

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 363 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.02 (s, 6H), 3.30 (2H obscured), 3.64 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.68 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 0 】

実施例 2 2

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(1, 2 - ジフェニル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 471(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.78-2.88 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 11H), 7.40 (d, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 1 】

実施例 2 3

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メトキシ - 1 - メチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 363(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 0.99 (d, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 5H), 3.65-3.81 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H) 7.63-7.72 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 2 】

実施例 2 4

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - ヒドロキシ - 1 - メチル)エチル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 349(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 0.96 (d, 3H), 3.30 (2H obscured), 3.64-3.80 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 3 】

実施例 2 5

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(2 - メチルベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 395(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.27 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 4 】

50

実施例 2 6

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(3 - メトキシベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

MS (ES) 411(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.67 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.88-6.98 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 5 】

実施例 2 7

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 - フルオロベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

10

MS (ES) 399(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.71 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 6 】

実施例 2 8

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(3 - フルオロベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

20

MS (ES) 399(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.68 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 7 】

実施例 2 9

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

MS (ES) 421(M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.38-1.50 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 2.51 (2H obscured), 2.57 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

30

【 0 1 0 8 】

実施例 3 0

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

MS (ES) 447 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.69 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.53-7.75 (m, 6H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 0 9 】

実施例 3 1

40

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

MS (ES) 384 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.34-1.50 (m, 6H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.61-7.73 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 1 0 】

実施例 3 2

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

50

本生成物は逆相分取 H P L C により精製し、白色粉末のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 0 5 5 g) として得た。

MS (ES) 347 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 0.95 (d, 6H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.7 (s, 2H), 11.0 (s, 1H)。

【 0 1 1 1 】

実施例 3 3

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(4 - メトキシベンジル)アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

10

MS (ES) 411 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 3.65 (bs, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.88 (d, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 1 2 】

実施例 3 4

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

MS (ES) 395 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.74 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.14-7.35 (m, 8H), 7.46 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

20

【 0 1 1 3 】

実施例 3 5

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

本生成物は逆相分取 H P L C により精製し、白色粉末のトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS (ES) 335 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.99 (t, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.22 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 11.02 (s, 1H)。

30

【 0 1 1 4 】

実施例 3 6

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

MS (ES) 377 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.11 (s, 6H), 2.37-2.48 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

40

【 0 1 1 5 】

実施例 3 7

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

a) 2 - プロモチオフェン - 4 - カルボン酸

文献(J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 2445)記載の方法に従い調製した。

MS (ES) 205 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.94 (bs, 1H)。

【 0 1 1 6 】

b) 2 - プロモ - 4 - (N - t - ブチルオキシカルボニル)アミノチオフェン

2 - プロモチオフェン - 4 - カルボン酸 (3 g) を乾燥加温 t - ブタノール (2 4 ml) に溶

50

かした。トリエチルアミン(2.02 ml)を加え、次いでジフェニルホスホリルアジド(3.12 ml)を加えた。この溶液をゆっくりと加熱還流し、還流下の加熱を一夜続けた。次いで、反応混合物を放冷し、水(150 ml)に注ぎ、酢酸エチル(3 × 100 ml)で抽出した。併合した抽出液を乾燥し、濾過、蒸発させた。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより5%酢酸エチル/ヘキサンで溶出精製して、白色固体(1.69 g)を得た。

MS (ES) 276 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.44 (s, 9H), 7.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

【0117】

c) 5 - ブロモ - 3 - [(t - ブチルオキシカルボニル)アミノ]チオフエン - 2 - カルボン酸

10

2 - ブロモ - 4 - (N - t - ブチルオキシカルボニル)アミノチオフエン(1.68 g)をアルゴン下、乾燥THF(45 ml)中で攪拌し、この溶液を-78℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(2 M溶液、7.55 ml)を滴下し、攪拌を3.5時間続けた。粉末化したCO₂(過剰)を加え、混合物をさらに10分間攪拌し、次いで室温に加温した。水(50 ml)を加え、THFを減圧除去し、水相を酢酸エチル(3 × 40 ml)で抽出した。併合した抽出液を1 M塩酸(50 ml)、水(50 ml)および塩水(50 ml)で洗浄し、乾燥、濾過して溶媒を蒸発させた。残渣をDCM中で粉碎し、濾取して淡黄色固体(1.57 g)として生成物を得た。

MS (ES) 320 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D6) 9.38 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 1.42 (s, 9H)。

20

【0118】

d) 5 - ブロモ - 3 - (t - ブチルオキシカルボニル)アミノチオフエン - 2 - カルボキサミド

5 - ブロモ - 3 - [(t - ブチルオキシカルボニル)アミノ]チオフエン - 2 - カルボン酸(0.80 g)をアセトニトリル(80 ml)中で攪拌した。ヒドロキシベンズトリアゾール(1.41 g)および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(2.62 g)を加え、室温での攪拌を10分間続けた。濃アンモニア水溶液(8 ml)を加え、反応混合物を1時間加熱還流した。アセトニトリルを蒸発除去した。水(100 ml)を加え、混合物を超音波処理し、破碎した。得られる淡灰白色固体を次いで濾取し、水で洗浄し、真空乾燥した(0.763 g)。

30

MS (ES) 319 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D6) 1.45 (s, 9H), 7.63 (brs, 2H), 7.78 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)。

【0119】

e) 3 - アミノ - 5 - ブロモチオフエン - 2 - カルボキサミド

5 - ブロモ - 3 - (t - ブチルオキシカルボニル)アミノチオフエン - 2 - カルボキサミド(0.76 g)をDCM(30 ml)中で攪拌した。トリフルオロ酢酸(5 ml)を加え、溶液を室温で1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 ml)に注ぎ、DCM(3 × 100 ml)で抽出した。併合した抽出液を塩水(150 ml)で洗浄し、乾燥し、濾過、蒸発させて黄色固体(0.511 g)を得た。

MS (ES) 221 (M+H)⁺。

40

¹H NMR (DMSO-D6) 6.50 (bs, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.87 (bs, 2H)。

【0120】

f) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ - 5 - ブロモチオフエン - 2 - カルボキサミド

3 - アミノ - 5 - ブロモチオフエン - 2 - カルボキサミド(0.25 g)を無水THF(10 ml)中で攪拌し、0℃に冷却し、イソシアン酸トリクロロアセチル(0.148 ml)を滴下した。混合物を環境温度まで加温し、1.5時間攪拌し、2 Mアンモニア/メタノール(16 ml)を加えた。1.5時間後、溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル中で破碎し、減圧乾燥して、標題化合物を黄色固体(0.26 g)として得た。

MS (ES) 264 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 6.63 (bs, 2H), 7.41 (bs, 2H), 7.97 (s, 1H), 10.02 (s, 1H)。

50

【 0 1 2 1 】

g) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボキサミド (2 g) を D M E (200 ml) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (40 ml) 中で攪拌し、3 - ホルミルフェニルホウ酸 (1.7 g) を加えた。フラスコにアルゴンを流し、次いで、テトラキス - (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.878 g) を加えた。反応物を 90 で 2 時間攪拌し、次いで冷却し、減圧下に蒸発させた。残渣を D C M (200 ml) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) で処理し、20 分間攪拌した。次いで、得られた固体を濾過単離し、エタノール (100 ml) 中での超音波処理により精製し、該固体を濾過単離して淡灰白色固体 (1.53 g) として生成物を得た。

10

MS (ES) 288 (M-H)⁻。

¹H NMR (DMSO-D₆) 6.68 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.03-10.12 (m, 2H)。

【 0 1 2 2 】

h) 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

標題化合物は実施例 8 の一般的方法を用い、3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミドから調製した。

MS (ES) 413 (M+H)⁺。

20

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.09 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 4H), 6.64 (s, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 6H), 7.59 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 10.07 (s, 1H)。

【 0 1 2 3 】

実施例 3 8 ~ 5 5 の化合物は、実施例 8 の一般的方法を用い、3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミドおよび適切なアミンを用いて調製した。

【 0 1 2 4 】

実施例 3 83 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {N - (2 - {ピリジン - 2 - イル}エチル)メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

30

MS (ES) 410 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.21 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.56 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 2 5 】

実施例 3 93 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {N - (ピリジン - 2 - イルメチル)メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 396 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.10 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 6.64 (s, 2H), 7.36-7.50 (m, 5H), 7.60 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.45-8.59 (m, 2H), 10.06 (s, 1H)。

40

【 0 1 2 6 】

実施例 4 03 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {N - ベンジル - N - メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 395 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.10 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 4H), 6.60 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.31-7.48 (m, 8H), 7.60 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 2 7 】

実施例 4 1

50

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

MS (ES) 377 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 0.99 (t, 3H), 2.50 (2H, obscured), 2.61 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【0 1 2 8】

実施例 4 2

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

10

MS (ES) 363 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.18 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.53 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.34-7.48 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【0 1 2 9】

実施例 4 3

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - (2 - シアノエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 434 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.63-2.77 (m, 4H), 3.60-3.67 (m, 4H), 6.60 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 6H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

20

【0 1 3 0】

実施例 4 4

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - シアノエチル) - N - メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 358 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.19 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【0 1 3 1】

30

実施例 4 5

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - イソプロピル - N - (2 - メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 391 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 0.99 (d, 6H), 2.57 (t, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (2H obscured), 3.60 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【0 1 3 2】

実施例 4 6

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (3 - メトキシベンジル)アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

40

MS (ES) 411 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 3.65-3.79 (m, 7H), 6.60 (s, 2H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【0 1 3 3】

実施例 4 7

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - メトキシエチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 440 (M+H)⁺。

50

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.66 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.74-7.82 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46-8.51 (m, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 3 4 】

実施例 4 8

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル]メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド
MS (ES) 413 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.01 (s, 3H), 2.07-2.16 (m, 6H), 3.23 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

10

【 0 1 3 5 】

実施例 4 9

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - [3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル]メチル}メチルアミノ}メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド
MS (ES) 400 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 3 6 】

実施例 5 0

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - ヒドロキシエチル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド
MS (ES) 349 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.17 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 3.47-3.57 (m, 4H), 4.34-4.39 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 3 7 】

実施例 5 1

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド
MS (ES) 349 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.69 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 3 8 】

実施例 5 2

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 3 - チエニル)メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド
MS (ES) 423 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.02-2.19 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 2H), 3.21-3.38 (2H obscured), 3.44-3.69 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

40

【 0 1 3 9 】

実施例 5 3

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - (2 - ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル]チオフエン - 2 - カルボキサミド
MS (ES) 425 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.57 (t, 2H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.27-7.42 (m, 7H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 4 0 】

実施例 5 4

50

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 375 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.47-1.59 (m, 1H), 1.73-1.95 (m, 4H), 3.55-3.77 (m, 5H), 3.84-3.94 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.34-7.51 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

【 0 1 4 1 】

実施例 5 5

K 3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[(2 - メトキシ - 2 - メチル)プロピル アミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド

MS (ES) 377 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.09 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.54 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 10.03 (s, 1H)。

【 0 1 4 2 】

実施例 5 6

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

a) N - (4 - ブロモベンジル) - 2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン

臭化 4 - ブロモベンジル (1.02 g) および N - (2 - メトキシエチル)メチルアミン (0.73 g) を DMF (20 ml) 中、環境温度で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物をジエチルエーテル (40 ml) と水 (40 ml) に分配した。水相をさらにジエチルエーテル (40 ml) で抽出し、併合した有機相を水 (50 ml) で洗浄し、乾燥、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル (0 ~ 50 %) / イソヘキサンの勾配で溶出精製し、黄色の油状物 (0.67 g) として生成物を得た。

MS (ES) 258 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.10 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H)。

【 0 1 4 3 】

b) 標題化合物は、実施例 3 (b) と同様の方法で、N - (4 - ブロモベンジル) - 2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン (0.632 g) および 2 - (アミノカルボニル)アミノ - 5 - ブロモ - チオフェン - 3 - カルボキサミド (0.215 g) から調製した。生成物は後処理後直接褐色固体 (0.142 g) として得た。

MS (ES) 363 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.15 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.62 (m, 2H), 10.96 (s, 1H)。

【 0 1 4 4 】

実施例 5 7

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {(N, N - ジエチルアミノ)メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

DME (10 ml) および DMA (5 ml) 中、2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド (0.1 g) を撹拌した。ジエチルアミン (0.2 ml) を加え、次いで、オルトギ酸トリメチル (5 ml) と酢酸 (0.5 ml) を加えた。反応物を 80 ° で 20 分間撹拌し、次いで、ポリマーに支持した水素化シアノホウ素 (0.45 g) を加えた。反応物を 80 ° でさらに 2 時間撹拌し、次いで、ポリマー支持イソシアナート (0.5 g) を加えた。樹脂を濾去し、濾液を 5 g の SCX カラムに通し、メタノール (25 ml) で洗浄した。生成物を 1 M メタノール性アンモニア (45 ml) により溶出し、この溶液を減圧下に蒸発乾固させ、残渣をシリカ上のクロマトグラフィーにより DCM / メタノール (9 : 1) で溶出精製し、灰白色固体 (0.012 g) として生成物を得た。

MS (ES) 347 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 0.95 (m, 6H), 2.55 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.25 (s

10

20

30

40

50

, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 4 5 】

実施例 5 8

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - シアノエチル) - N - メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

標題化合物は実施例 5 7 の一般的方法を用いて調製した。

MS (ES) 358 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.20 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

10

【 0 1 4 6 】

実施例 5 9

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - シアノエチルアミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

標題化合物は実施例 5 7 の一般的方法を用いて調製した。

MS (ES) 434 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.65 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.6 (s, 4H), 6.90 (s, 2H), 7.20 - 7.35 (m, 6H), 7.40 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 4 7 】

20

実施例 6 0

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ]メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

DME (10 ml) および DMA (5 ml) 中、2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - ホルミルフェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド (0.1 g) を撹拌した。2 - (メチルアミノ)エタノール (0.13 g) を加え、次いで、オルトギ酸トリメチル (5 ml) と酢酸 (0.5 ml) を加えた。反応物を 80 で 20 分間撹拌し、次いで、ポリマーに担持した水素化シアノホウ素 (0.45 g) を加えた。反応物を 80 でさらに 2 時間撹拌し、次いで、ポリマー支持ベンズアルデヒド (0.5 g) を加えた。樹脂を濾去し、濾液を 5 g の SCX カラムに通し、メタノール (25 ml) で洗浄した。生成物を 1 M メタノール性アンモニア (45 ml) により溶出し、この溶液を減圧下に蒸発乾固させた。シリカ上のクロマトグラフィーにより DCM / メタノール (9 : 1) で溶出精製し、灰白色固体 (0.072 g) として生成物を得た。

30

MS (ES) 349 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.15 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 4.35 (t, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 4 8 】

実施例 6 1

2 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - [4 - {[N - ベンジル - N - (2 - ヒドロキシエチル)]アミノ}メチル}フェニル]チオフェン - 3 - カルボキサミド

40

標題化合物は実施例 6 0 の一般的方法を用いて調製した。

MS (ES) 425 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D6) 2.45 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 4.40 (t, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.20 - 7.40 (m, 8H), 7.50 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【 0 1 4 9 】

実施例 6 2

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

50

標題化合物は実施例 60 の一般的方法を用いて調製した。

MS (ES) 379 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-D₆) 2.55 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【0150】

化合物の薬理学的評価

IKK - 2 フィルターキナーゼアッセイ

フィルターキナーゼアッセイを用いて化合物の IKK - 2 の阻害につき試験した。試験化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ 10 mM とした。該化合物は次いでキナーゼバッファー(50 mM トリス、pH 7.4; 0.1 mM - EGTA、0.1 mM オルトバナジン酸ナトリウムおよび 0.1% -メルカプトエタノール含有)に 1 対 40 に希釈した。この溶液から 2.5% DMSO / キナーゼバッファーにより 1 対 3 の段階希釈を行った。化合物の希釈液 20 μl を 96 穴プレートのウェルに 2 ウェルずつ加えた。化合物の替わりに、2.5% DMSO / キナーゼバッファー 20 μl を加え、対照ウェル(0% 阻害)とした。化合物の替わりに 0.5 M - EDTA 20 μl を加え、バックグラウンドウェル(100% 阻害)とした。

【0151】

酢酸マグネシウム、非標識 ATP、および ³³P - 標識 ATP の混合物 10 μl を各ウェルに加え、最終濃度が 10 mM 酢酸マグネシウム、1 μM - ATP および 0.1 μCi ³³P - ATP となるようにした。IKK - 2 (0.15 μg / ウェル)、I - 53 GST - IB (0.5 μg / ウェル) およびウシ血清アルブミン(BSA) (8.5 μg / ウェル) の混合物 20 μl を各ウェルに加え、反応を開始させた。最終反応容量は 50 μl であった。

【0152】

キナーゼ反応物を 21 で 80 分間インキュベートし、等容量(50 μl)の 20% トリクロロ酢酸(TCA)を加え、タンパク質を沈殿させることにより反応を停止させた。10 分間沈殿を形成させ、次いで GF / C ユニフィルター 96 穴プレート上で濾過した。各フィルターは約 1 ml の 2% TCA で 2 回洗浄した。フィルタープレートを 30 ~ 40 で 60 分間乾燥し、20 μl のシンチラントを各ウェルに加え、プレートを封印し、放射活性をパッカー・トップカウント・マイクロプレートシンチレーションカウンターにより計測した。

上記アッセイ法で試験した場合、実施例 1 ~ 62 の化合物は 10 μM 未満の IC₅₀ 値を与え、これらが有用な治療活性を示すと期待されることを示した。

【0153】

IKK - 1 フィルターキナーゼアッセイ

化合物の選択性は、フィルターキナーゼアッセイを用いて IKK - 1 の阻害につき試験することにより評価した。アッセイ条件は IKK - 2 フィルターキナーゼアッセイと同様であったが、ただし、IKK - 1 (0.25 μg / ウェル) と I - 53 GST IB (9 μg / ウェル) の混合物を各ウェルに加え、反応を開始させた。

【0154】

PBMC による LPS 誘発 TNF 産生の阻害

細胞における核因子 B(NF-κB)活性化に対する試験化合物の効果は、バクテリアリポ多糖類(LPS)により刺激したヒト末梢血単核細胞(PBMC)による腫瘍壊死因子アルファ(TNF-α)産生の阻害を測定することにより評価した。

【0155】

ヘパリンで抗凝固処理したヒト血液(250 ml)を健常ボランティアから採血した。血液の一部(25 ml)を 50 ml 容ポリプロピレン遠沈管中、20 ml のリンホプレップ(Lymphoprep)(ニコメッド; Nycomed)に積層した。遠沈管を 2,500 rpm で 30 分間遠心(ソルバル(Sorval) RT 600 B)した。PBMC 含有の白濁層を微細先端パストゥールピペットで採取し、8 本の清浄ポリプロピレン遠沈管に移し(1 管あたり約 10 ml)、リン酸緩衝食

10

20

30

40

50

塩水(PBS)にて50mlに希釈した。これらの遠沈管を2,000rpmで8分間遠心した。PBS(10ml)を各細胞ペレットに加え、その細胞をゆるやかに再懸濁した。細胞を4本の遠沈管にプールし、各管にPBSを加えてその容量を50mlとし、その遠沈管を1,400rpmで8分間遠心した。細胞ペレットを再度10mlのPBSに再懸濁し、2本の遠沈管にプールし、その容量をPBSで50mlとし、その遠沈管を900rpmで10分間遠心した。

【0156】

最終細胞ペレットを10mlの組織培養培地(1%熱不活化ヒト血清、L-グルタミンおよびペニシリンとストレプトマイシンを含有するRPMI)に、再度ゆるやかに再懸濁し、1本の遠沈管にまとめ、その容量をRPMI培地により30mlとした。細胞を計測し、細胞懸濁液を 2.6×10^6 細胞/mlに希釈した。

10

【0157】

試験化合物をDMSOに溶かして10mMとし、RPMI培地で1対250に希釈した(40μM)。次いで、化合物を0.4%DMSO/RPMI培地で1対3に段階希釈した。試験化合物希釈液の一部(50μl)を96穴プレートに移した。対照ウェルには化合物の代わりに0.4%DMSO/RPMIを容れた。

【0158】

細胞懸濁液の一部(100μl)を各ウェルに加え、プレートは37℃で30分間インキュベートした。50μlの40μg/ml-LPS(シグマ、L-4130)をウェルに加え、細胞によるTNFα産生を刺激し、プレートを37℃で一夜インキュベートした。陰性対照ウェルにはLPSの代わりにRPMI培地(50μl)を加えた。最終のインキュベーション容量は200μlであった。

20

【0159】

プレートを1,200rpmで4分間遠心し、TNFα濃度測定用に上清を取り出した。残りの細胞ペレットの生存度をWST-1試薬(ベーリンガー・マンハイム、1044807)にて測定した。10μlのWST-1試薬を含有する100μlのRPMIを各ウェルに加え、プレートを0.5~3時間インキュベートした。次いで、96穴プレート分光光度計により450nmでの吸光度を測定した。

【0160】

上清(新たに収穫するか、または-20℃で凍結保存)中のTNFαは、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)によって測定した。ELISAプレートは、96穴プレートのウェルをヒツジ抗ヒトTNFαモノクローナル抗体(コーティングバッファー(0.2g/lのアジ化ナトリウム含有0.5M炭酸塩/重炭酸塩バッファー、pH9.6)に希釈した1μg/ml抗体、100μl)で被覆し、4℃で一夜インキュベートすることにより調製した。ブランクウェルは被覆しなかった。ウェルを0.05%トゥイーン含有の0.1%BSA/PBS(PBS/トゥイーン)で洗浄し、次いで室温で1時間、1%BSA/コーティングバッファー(200μl)とインキュベートした。次いで、ウェルを0.1%BSA/PBS/トゥイーンで3回洗浄した。

30

【0161】

PBMCインキュベーションからの上清サンプルを1%BSA/PBS/トゥイーンで1対3に希釈した。これら希釈液の100μl部分をELISAプレートに加えた。他のウェルには100μlのTNFαの標準(10、3.3、1.1、0.37、0.12、0.04、0.014および0ng/ml)を容れた。ELISAプレートを室温で2時間インキュベートし、次いで、ウェルを0.1%BSA/PBS/トゥイーンで3回洗浄した。ウサギ抗ヒトTNFα抗体(2.5μg/ml溶液、100μl)を各ウェルに加え、プレートを室温で1.5時間インキュベートした。次いで、ウェルを0.1%BSA/PBS/トゥイーンで3回洗浄した。ヤギ抗ウサギIgG-西洋わさびペルオキシダーゼ複合体(ICN、674371;100μl;1対10,000希釈)を各ウェルに加え、プレートを室温で1.5時間インキュベートした。ウェルを0.1%BSA/PBS/トゥイーンで3回洗浄した。

40

50

【 0 1 6 2 】

ペルオキシダーゼ基質は1mgのTMB錠(シグマ、T-5525)を100 μ lのDMSO(100 μ l)に溶かし、これと36 μ lのUHP(BDH、30559; 1g錠を蒸留水25mlに溶解)とを10mlの0.1Mクエン酸/酢酸バッファー(pH6)に加えることにより調製した。基質100 μ lを各ウェルに加え、プレートを暗所にて室温で約30分間インキュベートした。各ウェルに2M硫酸25 μ lを加えて反応を停止させた。450nmでの吸光度を96穴プレート分光光度計にて測定した。

【 0 1 6 3 】

結 果

【表 1】

化合物	IKK-2の阻害 IC ₅₀ (μ M)	PBMCアッセイ における活性 IC ₅₀ (μ M)
実施例 1	0.0036	0.42
実施例 5	0.013	0.12
実施例 5 6	0.066	0.45
実施例 6 1	0.00056	0.34
実施例 8 0、 WO 01/58890	0.2	1.01
実施例 8 2、 WO 01/58890	0.26	1.15
実施例 7 7、 WO 01/58890	0.32	1.47

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)		A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)		A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)		A 6 1 K 9/72	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 11/00	

- (72)発明者 アラン・ウェリントン・フォール
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー
- (72)発明者 クレイグ・ジョンストーン
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー
- (72)発明者 アンドリュー・デイビッド・モーリー
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー
- (72)発明者 ジェフリー・フィリップ・ボイサー
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

審査官 鈴木 智雄

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 5 8 8 9 0 (W O , A 1)
独国特許出願公開第 1 0 0 3 4 6 2 4 (D E , A 1)
特表 2 0 0 2 - 5 3 4 4 2 4 (J P , A)
特表 2 0 0 7 - 5 1 7 8 4 3 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
CA/REGISTRY(STN)