

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-519754

(P2007-519754A)

(43) 公表日 平成19年7月19日(2007.7.19)

(51) Int.C1.	F 1	特許出願番号
C07D 213/56	(2006.01)	C07D 213/56
C07D 233/64	(2006.01)	C07D 233/64
C07D 213/61	(2006.01)	C07D 213/61
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 239/42
C07D 239/26	(2006.01)	C07D 239/26

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-551626 (P2006-551626)	(71) 出願人	597173680 スミスクライン ビーチャム コーポレーション アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 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17年1月28日 (2005.1.28)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 苜輔
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月27日 (2006.9.27)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/003479	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02005/074643		
(87) 國際公開日	平成17年8月18日 (2005.8.18)		
(31) 優先権主張番号	60/540,621		
(32) 優先日	平成16年1月30日 (2004.1.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

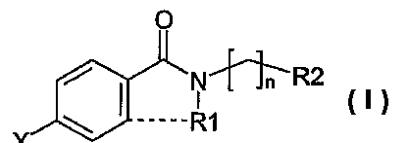
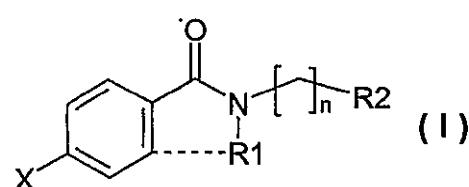
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

下記式(I)の化合物およびその塩、溶媒和物、および
生理学的に機能的な誘導体を提供する。

式(I)

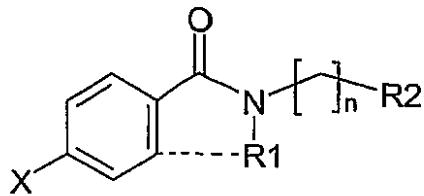


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

(I)

[式中:

R1は水素またはC₁₋₆アルキルであるか、あるいは破線で示されるようにフェニルに縮合して5または6員環を形成し、これは場合により二重結合を含有していてもよく；

nは0、1、2、3または4であり；

R2はアリールであり、これはハロゲン、NH₂、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシ、アリール、アリールオキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アルキルスルホニルおよび基R₃R₄NSO₂

20

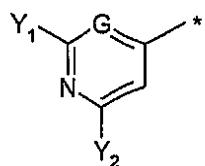
(式中、R₃およびR₄は独立して水素またはC₁₋₄アルキルである)、(CH₂)₀₋₃NHC₁₋₄アルキル、および5または6員ヘテロアリール基からなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよく；

あるいはnは0であり、かつR1およびR2は、それらが連結している窒素原子と一緒にになって、5もしくは6員の単環式複素環式環または9もしくは10員の二環式複素環式環を形成し、この場合、少なくともR1およびR2が連結している窒素原子を含有する環は非芳香族環であり、該5もしくは6員の単環式複素環式環または9もしくは10員の二環式複素環式環は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシ、アリール、アリールオキシおよびC₁₋₄アルコキシカルボニルからなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよく；

30

Xはインダゾリル、ピラゾリルまたは下記の基

【化 2】



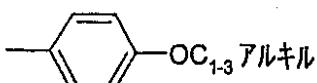
(式中

40

GはCHまたはNであり；

Y₁およびY₂は独立して水素、ハロゲンおよび基NR₅R₆ (式中、R₅およびR₆は独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、または

【化 3】



である)

である]

で示される化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的に機能的な誘導体。

50

【請求項 2】

R1が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

nが1または2である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

R2がアリールであり、これがハロゲンおよびC₁₋₄アルコキシからなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

nが0であり、かつR1およびR2が、それらが連結している窒素原子と一緒にになって、6員の単環式複素環式環または10員の二環式複素環式環を形成し、この場合、少なくともR1およびR2が連結している窒素原子を含有する各環が非芳香族であり、該6員の単環式複素環式環または10員の二環式複素環式環がともに、オキソ、C₁₋₄アルキル、フェニルおよびC₁₋₄アルコキシカルボニルから選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい、請求項1または請求項2に記載の化合物。

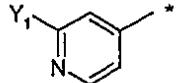
【請求項 6】

Xがインダゾリルまたはピラゾリルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

Xが下記の基である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物：

【化4】

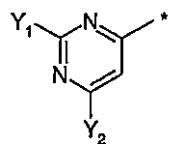


式中、Y₁は水素またはハロゲンである。

【請求項 8】

Xが下記の基である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物：

【化5】



式中、Y₁およびY₂の一方は水素であり、他方は水素、ハロゲンまたは基NR₅R₆であり、ここで、R₅およびR₆は独立して水素、C₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆アルケニルである。

【請求項 9】

下記化合物：

N-ベンジル-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド、
 N-(2-フェニルエチル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド、
 N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド、
 N-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド、
 4-(2-クロロ-4-ピリジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、
 N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリミジニル)ベンズアミド、
 4-[6-(アリルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、
 4-[6-アミノ-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、
 4-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミド、
 4-(2-{{[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-4-ピリミジニル)-N-{{[3-(メチルオキシ)フェ

10

20

30

40

50

ニル]メチル}ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(4-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{2-(メチルオキシ)フェニル}メチル}ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{2-(メチルフェニル)メチル}ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{4-(メチルオキシ)フェニル}メチル}ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インден-1-イル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンイル]ベンズア
 ミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{3-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}ベンズアミ
 ド、
 1,1-ジメチルエチル({3-{{4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)フェニル}カルボニル}アミノ)
 メチル}フェニル}メチル)カルバマート、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-プロモフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(フェニルメチル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}ベンズア
 ミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]ベンズアミド、
 6-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(フェニルメチル)-1(2H)-イソキノリノン、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{3-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル}ベン
 ズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(4-ビフェニルイルメチル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ベンズアミド、
 1,1-ジメチルエチル{3-{{1-{{4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)フェニル}カルボニル}アミノ)
 }エチル}フェニル}カルバマート、
 N-[(2-アミノフェニル)メチル]-4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)ベンズアミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンイル]ベンズア
 ミド、
 5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-
 オン、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{(1R)-1-[3-(メチルオキシ)フェニル]エチル}ベンズア
 ミド、
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1R)-1-フェニルプロピル]ベンズアミド
 またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体である、請求項1に記載の化
 合物。

【請求項10】

治療で使用するための、請求項1～9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

不適切なROCK-1活性によって媒介される障害の処置に使用するための、請求項1～9の
 いずれかに記載の化合物。

【請求項12】

哺乳類における、不適切なROCK-1活性によって媒介される障害の処置方法であって、請
 求項1～9のいずれかに記載の治療有効量の化合物を該哺乳類に投与する段階を含む方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 1 3】

不適切なROCK-1活性によって媒介される障害の処置に使用するための医薬品の製造における、請求項1～9のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

請求項1～9のいずれかに記載の治療有効量の化合物および1種または複数の製薬的に許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、ベンズアミド誘導体、該誘導体を含有する組成物および医薬品、ならびに前記化合物、組成物および医薬品の製造および使用方法に関する。前記ベンズアミド誘導体は、不適切なチロシンおよび/またはセリン/スレオニンキナーゼ活性に関連する疾患の治療に有用である。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

プロテインキナーゼ酵素ファミリーは重要な大規模酵素ファミリーである。現在、約50種のプロテインキナーゼが既知である。プロテインキナーゼは、種々のタンパク質中のアミノ酸側鎖のリン酸化を触媒する働きをする。この触媒作用は、ATP-Mg²⁺複合体のリン酸基を前記アミノ酸側鎖に転移させることに基づく。これらの酵素は細胞内のシグナル伝達過程の大部分を制御し、それによって細胞の機能、増殖、分化および破壊(アポトーシス)を支配する。この制御は、タンパク質中のセリン、スレオニンおよびチロシン残基のヒドロキシル基の可逆的リン酸化を介する。プロテインキナーゼは、多数の細胞機能、例えはシグナル伝達、転写調節、細胞運動性、および細胞分裂の重要な調節因子であることが研究で示されている。また、いくつかの癌遺伝子はプロテインキナーゼをコードすることが示されている。したがって、発癌に関してキナーゼが役割を果たすことが示唆される。これらの過程は高度に調節されており、その調節は各キナーゼ自体が1種またはそれ以上のキナーゼによって調節される複雑にかみ合った経路によって行われることが多い。したがって、異常または不適切なプロテインキナーゼ活性は、その異常キナーゼ活性に関連する疾患状態の発生に寄与する可能性がある。プロテインキナーゼは、その生理学的関連性、多様性および遍在性のせいで、生化学および医学研究において最も重要でかつ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。

【0 0 0 3】

典型的にプロテインキナーゼ酵素ファミリーは、そのリン酸化対象であるアミノ酸残基に基づいて2つの主要サブファミリー:プロテインチロシンキナーゼおよびプロテインセリン/スレオニンキナーゼに分類される。セリン/スレオニンキナーゼ(PSTK)には、サイクリックAMPおよびサイクリック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等が含まれる。これらのキナーゼは、通常、細胞質性であり、あるいは、場合によりアンカータンパク質によって、細胞の粒子画分と結び付いている。異常プロテインセリン/スレオニンキナーゼ活性は、多数の病状、例えは関節リウマチ、乾癬、敗血性ショック、骨粗鬆、多数の癌および他の増殖性疾患に関係があるとされており、あるいはその関与が疑われる。したがって、セリン/スレオニンキナーゼおよびそれらが一要素であるシグナル伝達経路はドラッグデザインの重要な標的である。チロシンキナーゼはチロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼも同様に細胞調節において重要な役割を果たす。これらのキナーゼには、分子、例えは成長因子およびホルモンのいくつかの受容体、例えは上皮細胞成長因子受容体、インスリン受容体、血小板由来成長因子受容体等が含まれる。多数のチロシンキナーゼは膜貫通型タンパク質であり、その受容体ドメインは細胞の外側に位置し、そのキナーゼドメインは内側に位置することが研究で示されている。なお、チロシンキナーゼのモジュレーターを同定す

10

20

30

40

50

るための多くの作業も進行中である。

【0004】

細胞が利用する主要なシグナル伝達系はRhoAシグナル伝達経路である。RhoAは小さなGTP結合タンパク質であり、このタンパク質はいくつかの細胞外刺激、例えば成長因子、ホルモン、機械的ストレス、浸透圧変化ならびに高濃度の代謝産物、例えばグルコースによって活性化され得る。RhoA活性化には、GTP結合、高次構造変化、翻訳後修飾(ゲラニルゲラニル化(geranylgeranyllization)およびファルネシル化)およびその内在性GTPアーゼ活性の活性化が関与する。活性化型RhoAはいくつかのエフェクタータンパク質、例えばROCKと相互作用可能であり、細胞の細胞質および核内にシグナルを伝達する。

【0005】

ROCK1および2は、RhoA-GTP複合体が物理的会合を介して活性化できるキナーゼファミリーの構成員である。活性化型ROCKは多数の基質をリン酸化し、中心的な細胞機能において重要な役割を果たす。ROCKの基質には、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニット(MBS、MYPT1とも称される)、アデューシン、モエシン、ミオシン軽鎖(MLC)、LIMキナーゼならびに転写因子FHLが含まれる。これらの基質がリン酸化されるとタンパク質の生物活性が変調され、ゆえに外部刺激に対する細胞の応答を変化させる手段が提供される。よく報告されている一例は、平滑筋収縮におけるROCKの関与である。血管の平滑筋はフェニレフリンによって刺激されると収縮する。フェニレフリンはアルファ-アドレナリン受容体を刺激し、これによりRhoAの活性化が生じることが研究で示されている。そして活性化型RhoAはROCK1のキナーゼ活性を刺激し、さらにこれがMBSをリン酸化する。このようなリン酸化は、ミオシン軽鎖ホスファターゼの酵素活性を阻害し、カルシウム依存性ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)によるミオシン軽鎖自体のリン酸化を増加させ、結果的にミオシン-アクチン束の収縮性を増加させて、平滑筋収縮を生じさせる。この現象はカルシウム感受性亢進(calcium sensitization)と称されることもある。ROCKは、平滑筋収縮に加えて、細胞機能、例えばアポトーシス、細胞遊走、転写活性化、線維形成(fibrosis)、細胞質分裂、炎症および細胞増殖に関与することも示されている。さらに、ニューロンでは、ミエリン随伴性阻害因子、例えばミエリン随伴性糖タンパク質(MAG)による軸索成長の阻害においてROCKが重大な役割を果たす。またROCK活性はニューロンの発達に関して成長円錐の崩壊を媒介する。両過程は、ROCKによって誘発される基質のリン酸化、例えばLIMキナーゼおよびミオシン軽鎖ホスファターゼのリン酸化によりニューロンのアクチン-ミオシン系の収縮性が増加することによって媒介されると考えられる。

【0006】

種々の疾患の治療においてROCKの阻害剤の使用が示唆されている。前記疾患には、循環器病、例えば高血圧症、慢性およびうつ血性心不全、心肥大、再狭窄、慢性腎不全およびアテローム性動脈硬化症が含まれる。さらに、その筋肉弛緩性に基づき、喘息、男性の勃起障害、女性の性機能不全および過活動膀胱症候群にも適している。ROCK阻害剤は抗炎症性を有することが示されている。ゆえに、神経炎症性疾患、例えばストローク(発作)、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症および炎症性疼痛、ならびに他の炎症性疾患、例えば関節リウマチ、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患の治療にそれらを使用できる。さらに、その神経突起伸長誘発作用に基づき、ROCK阻害剤は神経再生用の有用な薬物である可能性がある。この薬物は新規の軸索成長およびCNS内の損傷を横断する軸索の再配線を誘発するものである。したがって、ROCK阻害剤はCNS障害、例えば脊髄損傷、急性神経損傷(ストローク、外傷性脳損傷)、パーキンソン病、アルツハイマー病および他の神経変性障害の再生(回復)治療に有用でありそうである。ROCK阻害剤は細胞増殖および細胞遊走を低下させるため、癌および腫瘍転移の治療に有用である可能性がある。さらにまた、ROCK阻害剤がウイルス侵襲時の細胞骨格の再編成を抑制し、ゆえに抗ウイルスおよび抗細菌性適用における潜在的な治療上の価値をさらに有することを示唆する証拠がある。ROCK阻害剤はインスリン抵抗性および糖尿病の治療にも有用であるかもしれない。

【発明の開示】

10

20

30

40

50

【0007】

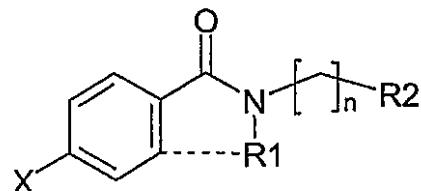
本発明者らは、ROCK活性の阻害剤である新規ベンズアミド化合物を発見した。したがってこの誘導体は、不適切なROCK活性に関連する障害の治療に潜在的に有用である。

【0008】

発明の概要

本発明の一側面では、下記式(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的な誘導体を提供する：

【化1】



(I)

【0009】

式中：

R1は水素またはC₁₋₆アルキルであるか、あるいは破線で示されるようにフェニルに縮合して5または6員環を形成し、これは場合により二重結合を含有してもよく； 20

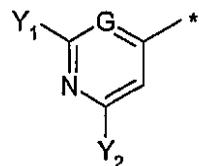
nは0、1、2、3または4であり；

R2はアリールであり、これはハロゲン、NH₂、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシ、アリール、アリールオキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アルキルスルホニルおよび基R₃R₄NSO₂（式中、R₃およびR₄は独立して水素またはC₁₋₄アルキルである）、(CH₂)₀₋₃NHC₁₋₄アルキル、および5または6員ヘテロアリール基からなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されてもよく；

あるいはnは0であり、かつR1およびR2は、それらが連結している窒素原子と一緒にになって、5もしくは6員の単環式複素環式環または9もしくは10員の二環式複素環式環を形成し、この場合、少なくともR1およびR2が連結している窒素原子を含有する環は非芳香族であり、該5もしくは6員の単環式複素環式環または9もしくは10員の二環式複素環式環は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシ、アリール、アリールオキシおよびC₁₋₄アルコキシカルボニルからなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されてもよく； 30

Xはインダゾリル、ピラゾリルまたは下記の基

【化2】



【0010】

(式中

GはCHまたはNであり；

Y₁およびY₂は独立して水素、ハロゲンおよび基NR₅R₆（式中、R₅およびR₆は独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、または

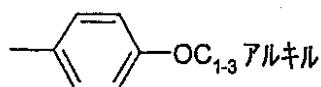
10

20

30

40

【化3】



【0011】

である)

である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

発明の詳細な説明

本明細書中で使用される用語「C₁₋₄アルキル」とは、1、2、3または4個の炭素原子を含有するすべての異性体型の直鎖状または分岐アルキルを表す。典型例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが含まれる。本明細書中で使用される用語「C₁₋₆アルキル」とは、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含有するすべての異性体型の直鎖状または分岐アルキルを表す。典型例には、C₁₋₄アルキルに関して上に列挙される基に加えて、ペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、n-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチルおよびヘキシルが含まれる。

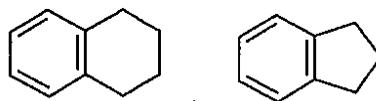
【0013】

本明細書中で使用される用語「C₁₋₄アルカノイル」とは、1~4個の炭素原子を有するアルカノイル基を表し、例えばメタノイル(すなわち「ホルミル」)、エタノイル(すなわち「アセチル」)、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、イソブタノイルおよびsec-ブタノイルである。

【0014】

本明細書中で使用される用語「アリール」とは、フェニルまたは8~11員の二環式芳香族基を表し、この場合、一方または両方の環は芳香族である。典型例には、フェニル、インデニル、アズレニルおよびナフチル、

【化4】



【0015】

が含まれる。

【0016】

本明細書中で使用される用語「アリールオキシ」とは、酸素原子を介して結合しているアリール基を表す。アリールオキシの例には、フェニルオキシおよびナフチルオキシが含まれる。

【0017】

本明細書中で使用される用語「アリールオキシC₁₋₆アルキル」とは、C₁₋₆アルキレン基を介して結合しているアリールオキシ基を表す。C₁₋₆アルキレン基は任意の適切な異性体型であってよい。アリールオキシC₁₋₆アルキルの例には、フェノキシエチルが含まれる。

【0018】

本明細書中で使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロ芳香族基(heteroaromatic group)」とは、1、2または3個の炭素原子が、N、OおよびSから独立して選択されるヘテロ原子によって置き換えられている5または6員の单環式芳香族基、または合計で1~6個の炭素原子が、N、OおよびSから独立して選択されるヘテロ原子によって置き換えられている8~11員の二環式芳香族基を表す。5または6員ヘテロ芳香族基の例には、フラニル、チエニル、ビロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、トリアゾリル、トリアジニル、ピリダジル、ピリミジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリルおよびピリミジニルが含まれる。

10

20

30

40

50

れ；8~11員ヘテロ芳香族基の例には、インダゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ナフチリジニル、キノリニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニルおよびイソキノリニルが含まれる。

【0019】

本明細書中で使用される用語「ヘテロシクリル(heterocyclic)」とは、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子(群)を含有する5または6員の芳香族でない環式基を表す。典型例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、ジオキサニルおよびジチアニルが含まれる。

【0020】

本明細書中で使用される用語「5または6員の単環式複素環式環または9または10員の二環式複素環式環」とは、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子(群)を含有する5または6員の非芳香族ヘテロシクリル基、またはN、OおよびSから独立して選択される合計で1、2または3個のヘテロ原子(群)を含有する9または10員の二環式ヘテロシクリル基を表し、この場合、少なくとも一方の環は非芳香族である。二環式複素環式環は縮合環系またはスピロ環系であってよい。R1およびR2によって形成される5または6員の単環式複素環式環または9または10員の二環式複素環式環はN連結型であることが理解されよう。5または6員の単環式複素環式環の例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルが含まれる。縮合構造を有する9または10員の二環式複素環式環の例には、テトラヒドロイソキノリニルが含まれる。スピロ構造を有する9または10員の二環式複素環式環の例には、トリアザスピロ[4.5]デカノニルが含まれる。

【0021】

本明細書中で使用される用語「ハロゲン」とは、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、またはヨウ素(I)を表し、用語「ハロ」とは、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)を表す。

【0022】

本明細書中で使用される用語「C_{1~6}アルコキシ」とは、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルコキシ(すなわち「アルキルオキシ」)基を表し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ネオペントキシ、sec-ペントキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、tert-ペントキシおよびヘキソキシである。

【0023】

本明細書中で使用される用語「ハロC_{1~4}アルキル」とは、ハロゲンで置換されているC_{1~4}アルキル基を表し、例えば-ClF₃である。同様に用語「ハロC_{1~4}アルコキシ」とは、ハロゲンで置換されているC_{1~4}アルコキシ基を表し、例えばCF₃O-である。

【0024】

本明細書中で使用される用語「C_{1~4}アルコキカルボニル」とは、基(C_{1~4}アルキル)OC(=O)-を表す。C_{1~4}アルコキカルボニルの例には、エチルオキシカルボニル(C₂H₅OC(=O)-)およびメチルオキシカルボニル(CH₃OC(=O)-)が含まれる。

【0025】

本明細書中で使用される用語「C_{2~6}アルケニル」とは、2~6個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素基を表す。「C_{2~6}アルケニル」の例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-ブテニル、およびイソブテニルが含まれる。

【0026】

本明細書中で使用される用語「塩」とは、無機または有機の酸または塩基から調製される本発明の化合物の任意の塩、四級アンモニウム塩および内部で形成される塩を表す。生物学的に許容される塩は医学的適用に特に適している。その理由は、親化合物と比べて水

溶性が高いからである。このような塩は、明らかに、生理学的に許容されるアニオンまたはカチオンを有する必要がある。本発明の化合物の生理学的に許容されるふさわしい塩には、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸とともに形成される酸付加塩、および有機酸、例えば酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファー硫酸(camphorsulfuric)、イソチオニ酸、粘液酸、ゲンチジン酸、イソニコチン酸、糖酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(embonic) (パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルフィニル酸(sulfinilic)、アルギン酸、ガラクトロン酸およびアリールスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸とともに形成される酸付加塩；アルカリ金属およびアルカリ土類金属および有機塩基、例えばN,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルマイン(meglumaine) (N-メチルグルカミン)、リシンおよびプロカインとともに形成される塩基付加塩；および内部で形成される塩が含まれる。生理学的に許容されないアニオンまたはカチオンを有する塩は、生理学的に許容される塩の調製および/または非治療的条件、例えばインビトロ条件での使用に関する有用な中間体として本発明の範囲内である。

10

【0027】

本明細書中で使用される用語「溶媒和物」とは、溶質(本発明では、式(I)または式(Ia)の化合物、またはその塩もしくは生理学的に機能的な誘導体)および溶媒によって形成される可変化学量論の複合体を表す。このような本発明のための溶媒は溶質の生物活性を妨げてはならない。適切な溶媒の例には、非限定的に、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が含まれる。好ましくは、使用される溶媒は製薬的に許容される溶媒である。適切な製薬的に許容される溶媒の例には、水、エタノールおよび酢酸が含まれる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

20

【0028】

本明細書中で使用される用語「生理学的に機能的な誘導体」とは、本発明の化合物の任意の製薬的に許容される誘導体、例えばエステルまたはアミドであって、哺乳類に投与された際に本発明の化合物またはその活性代謝産物を(直接または間接的に)提供する能力を有する誘導体を表す。このような誘導体は、過度の実験を要することなく、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practiceの教示内容を参照して当業者に自明である。上記文献は、生理学的に機能的な誘導体を教示する範囲において、参照により本明細書中に包含される。

30

【0029】

本明細書中で使用される用語「置換(されている)」とは、指定の置換基または置換基群での置換を表し、特に指定しない限り複数回の置換が許される。

40

【0030】

一態様では、R1は水素である。

【0031】

一態様では、nは1または2である。

【0032】

一態様では、R2はアリール(例えばフェニルまたはナフチル)であり、これはハロゲンおよびC₁₋₄アルコキシ(例えばメトキシまたはエトキシ)からなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい。

【0033】

別の態様では、nは0であり、かつR1およびR2は、それらが連結している窒素原子と一緒にになって、6員の単環式複素環式環(例えばピペリジニルまたはピペラジニル)または10員の二環式複素環式環を形成し、この場合、少なくともR1およびR2が連結している窒素原子を含有する各環は非芳香族であり(例えばテトラヒドロイソキノリニルまたはトリアザス

50

ピロ[4.5]デカノニル)、該6員の単環式複素環式環または10員の二環式複素環式環はともに、オキソ、C₁₋₄アルキル(例えばメチルまたはエチル)、フェニルおよびC₁₋₄アルコキシカルボニル(例えばエチルオキシカルボニルまたはメチルオキシカルボニル)から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい。

【0034】

一態様では、Xはインダゾリル、例えば1-H-インダゾール-5-イルである。

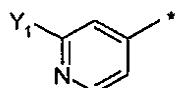
【0035】

別の態様では、Xはピラゾリル、例えば1H-ピラゾール-4-イルである。

【0036】

別の態様では、Xは下記の基である:

【化5】



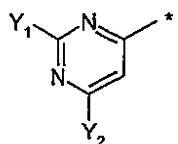
【0037】

式中、Y₁は水素またはハロゲン(例えばクロロ)である。

【0038】

別の態様では、Xは下記の基である:

【化6】



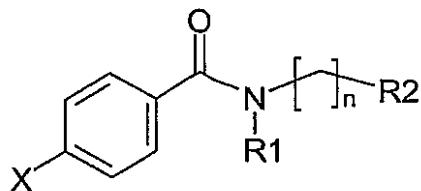
【0039】

式中、Y₁およびY₂の一方は水素であり、他方は水素、ハロゲンまたは基NR₅R₆であり、式中、R₅およびR₆は独立して水素、C₁₋₆アルキル(例えばメチルまたはエチル)またはC₂₋₆アルケニル(例えばアリル)である。

【0040】

別の側面では、本発明は下記式(Ia)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的な誘導体を提供する:

【化7】



30

40

(Ia)

【0041】

式中

R1は水素であり;

nは1または2であり;

R2はアリールであり、これはハロゲンおよびC₁₋₄アルコキシからなる群から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい;

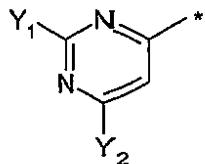
あるいはnは0であり、かつR1およびR2は、それらが連結している窒素原子と一緒にになって、6員の単環式複素環式環または10員の二環式複素環式環を形成し、この場合、該6員の

50

単環式複素環式環または10員の二環式複素環式環は、オキソ、C₁₋₄アルキル、フェニルおよびC₁₋₄アルコキシカルボニルから選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい；

Xはインダゾリル、ピラゾリル、4-ピリジニルまたは下記の基

【化8】



10

【0042】

式中、Y₁およびY₂は独立して水素、ハロゲンおよび基NR₅R₆（式中、R₅およびR₆は独立して水素、C₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆アルケニルである）である。

【0043】

式(Ia)の一態様では、R₂はフェニルであり、これは1または2個のC₁₋₄アルコキシ（例えばメトキシまたはエトキシ）によって場合により置換されていてもよい。

【0044】

式(Ia)の別の態様では、nは0であり、かつR₁およびR₂は、それらが連結している窒素原子と一緒にになって、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロイソキノリニルまたはトリアザスピロ[4.5]デカノニルを形成し、この場合、該6員の単環式複素環式環または10員の二環式複素環式環はともに、オキソ、C₁₋₄アルキル（例えばメチルまたはエチル）、フェニルおよびC₁₋₄アルコキシカルボニル（例えばエチルオキシカルボニルまたはメチルオキシカルボニル）から選択される1または2個の基によって場合により置換されていてもよい。

20

【0045】

式(Ia)の一態様では、Xは1H-インダゾール-5-イル、1H-ピラゾール-4-イル、4-ピリジニル、2-アミノ-4-ピリミジニル、6-アリルアミノ-4-ピリミジニルまたは6-アミノ-4-ピリミジニルである。

【0046】

30

本発明の化合物の具体例には下記化合物が含まれる：

N-ベンジル-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド

N-(2-フェニルエチル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド

N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド

N-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

4-(2-クロロ-4-ピリジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリミジニル)ベンズアミド

4-[6-(アリルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

4-[6-アミノ-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

4-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-(メチルオキシ)フェニル)メチル]ベンズアミド

4-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-4-ピリミジニル)-N-[(3-(メチルオキシ)フェニル)メチル]ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(4-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミド

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-メチルフェニル)メチル]ベンズアミド

40

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-メチルフェニル)メチル]ベンズアミド

50

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- {[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- (2,3-ジヒドロ-1H-インден-1-イル)ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンイル]ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- {[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ベンズアミド
 1,1-ジメチルエチル({3-[(4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)フェニル]カルボニル}アミノ)メチル]フェニル}メチル)カルバマート
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(3-プロモフェニル)メチル]ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(3-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(3-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- (フェニルメチル)ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- {(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(1S)-1-フェニルプロピル]ベンズアミド
 6-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(フェニルメチル)-1(2H)-イソキノリノン
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(3-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- {(3-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル)ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- (1-メチル-1-フェニルエチル)ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(3,5-ジクロロフェニル)メチル]ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- (4-ビフェニルイルメチル)ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(1R)-1-フェニルエチル]ベンズアミド
 1,1-ジメチルエチル{3- [1- ({4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)フェニル]カルボニル}アミノ)エチル]フェニル}カルバマート
 N- [(2-アミノフェニル)メチル]-4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンイル]ベンズアミド
 5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- {(1R)-1-[3-(メチルオキシ)フェニル]エチル}ベンズアミド
 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N- [(1R)-1-フェニルプロピル]ベンズアミド
 およびその塩、溶媒和物およびその生理学的に機能的な誘導体。

【0047】

式(I)および(Ia)の化合物は1種以上の形態で結晶化する能力を有する。これは多形として知られる特性である。このような多形相('polymorphs')は式(I)および(Ia)の範囲内であることが理解される。一般に多形は、温度または圧力またはその両者の変化に応じて生じ得る。また結晶化過程の変化に起因することもある。多形は、当技術分野で既知の種々の物理的特性、例えばX線回折パターン、溶解度、および融点によって識別できる。

【0048】

本明細書中に記載の特定の化合物は立体異性体として存在してよい(すなわち、1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有してよく、あるいはシス-トランス異性を示してよい)。個々の立体異性体(エナンチオマーおよびジアステレオ異性体)およびそれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。同様に、式(I)および(Ia)の化合物は、式中に示される以外の互変異性体として存在してよく、これらも本発明の範囲内に含まれることが理解される。

【0049】

上述のように、式(I)および(Ia)の化合物の個々のエナンチオマーを製造してよい。このようなエナンチオマーに関する好ましい立体化学についての指摘が提供されている。好ましい態様では、光学的に純粋なエナンチオマーが望ましい。用語「光学的に純粋なエナ

10

20

30

40

50

ンチオマー」とは、その化合物が、重量基準で約90%を超える所望の異性体、好ましくは重量基準で約95%を超える所望の異性体、最も好ましくは重量基準で約99%を超える所望の異性体を含有することを意味し、該重量パーセントは化合物の異性体(群)の総重量に基づく。

【0050】

各式の定義によって、または特に具体的に限定しない限り、下記態様では、上記規定の式(I)および式(Ia)の両者の範囲内の化合物を参照することが理解されよう。また、本明細書中に記載の本発明の態様、例えば使用および組成物は、式(I)および式(Ia)の両者に適用可能であることが理解される。

【0051】

本発明の化合物は、種々の方法、例えば標準化学によって製造してよい。特に指摘しない限り、前記規定の任意の可変部(variable)はその前記規定の意義を継続して有する。以下、説明用の一般的合成方法を挙げ、さらに実施例では本発明の特定化合物を製造する。

【0052】

有機合成の技術分野で既知の方法によって一般式(I)の化合物を製造してよい。下記合成スキームではその方法を部分的に説明する。すべての下記スキームでは、化学の一般原理にしたがって、感受性または反応性の基に関する保護基が必要に応じて使用されることがよく理解される。保護基の操作は有機合成の標準的方法(T. W. Green and P. G. M. Wilts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons)にしたがって行う。これらの基は化合物合成の好都合な段階で除去する。除去には当業者に自明の方法を使用する。方法の選択ならびに反応条件およびその実行順序は、式(I)の化合物の製造と一致するものとする。

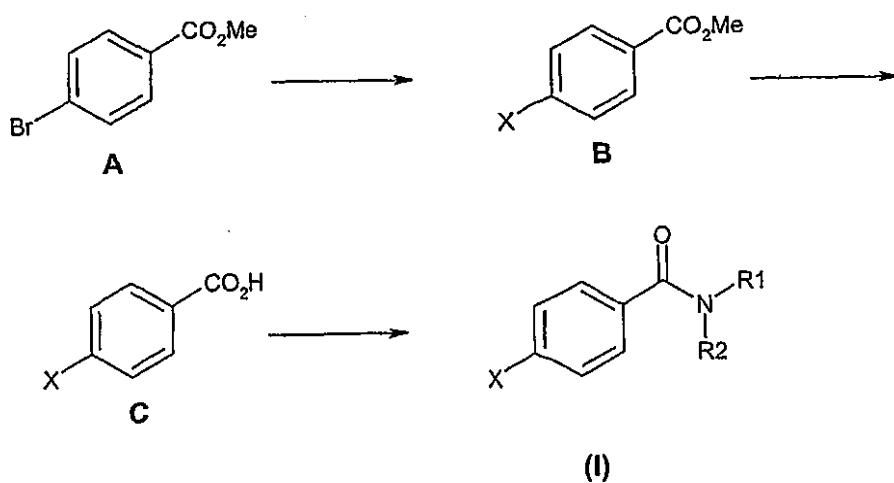
【0053】

式(I)および(Ia)の化合物は、種々の方法、例えば標準化学によって製造してよい。特に指摘しない限り、前記規定の任意の可変部はその前記規定の意義を継続して有する。スキーム1および2および3に説明用の一般的合成方法を挙げる。

【0054】

スキーム1

【化9】



【0055】

スキーム1で説明されるように、化合物A、4-ブロモ安息香酸メチルで出発して一般式(I)の化合物を合成してよい。Suzuki反応において、25~250の範囲の温度で、多くの場合、適切な添加物の存在下で、化合物Aを適切なヘテロアリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸エステルとカップリングしてBを得ることができる。例えば、1,2-ジメトキシエタン:エタノール(2:1)中、ジクロロビス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)および2M水性炭酸ナトリウムを用い、175で10分間、マイクロ波照射条件下で、Aと4-ブロモ安息香酸メチルを反応させることで、Bを得る。

10

20

30

40

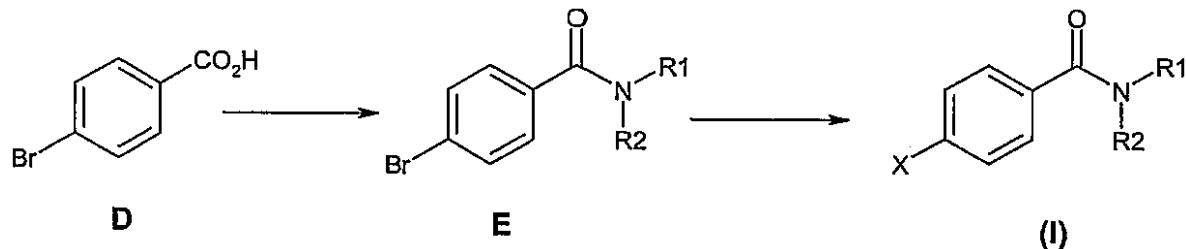
50

リジルボロン酸を反応させて化合物Bを得る。当業者に既知の任意の標準エステル加水分解手順を使用し、中間体Bを加水分解して酸にすることができる。例えば、化合物Bを1N水性水酸化リチウム:1,4-ジオキサン(1:1)で室温で2日間処理してカルボン酸Cを得る。当業者に既知の標準アミド結合形成反応を使用し、酸Cをアミンとカップリングして式(I)の化合物を得る。例えば、DMF中のポリスチレン支持カルボジイミドおよびHOBrで化合物Cを活性化し、次いでアミンを加え、数時間室温で搅拌して式(I)の化合物を得る。

【0056】

スキーム2

【化10】



10

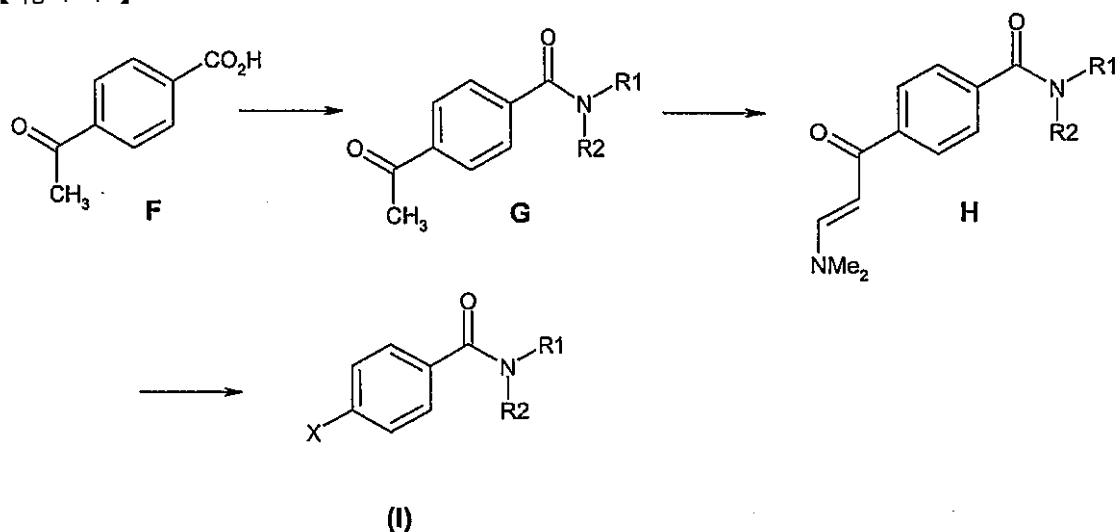
20

30

【0057】

スキーム2で示されるように、一般式Dの化合物から一般式(I)の化合物を合成できる。この場合、まず、当業者に既知のいくつかの有用なアミドカップリング反応によってカルボン酸Dをアミンとカップリングして一般式Eの化合物を得る。例えば、化合物DをDMF中のEDC塩酸塩およびHOBrで活性化し、アミンとカップリングして式Eの化合物を得ることができる。当業者に周知の種々の金属媒介性カップリング反応によって、式Eの化合物を式(I)の化合物に変換できる。例えば、Eのようなアリールハライドとアリールスズ種またはアリールボロン酸種の反応は、適切な溶媒中、適切な触媒および適切な塩基の存在下で、
~250 の範囲の温度で実行できる。これらの反応(アリールボロン酸の場合のSuzuki反応およびアリールスズ試薬の場合のStille反応)は文献で十分に説明されており、多数の触媒、塩基、溶媒、および温度の組み合わせが有用であると証明されている。例えば、*SmithSynthesizer*マイクロ波中で、ジメトキシエタン中のアリールボロン酸、水性炭酸ナトリウム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(I)とともに一般式Eの適切な化合物を150 で10分間加熱する方法は、一般式(I)の生成物の合成に有用な方法である。十分に説明されている他の反応、例えばHeck反応、Sonogashira反応、カルボニル化反応およびシアン化(cyanation)反応を使用して、化合物Eの臭素が異なる官能基(functionality)、例えば置換オレフィン、置換アセチレン、置換アミド、カルボン酸、またはニトリルで置き換えられている一般式(I)の他の化合物を合成してもよい。これらの種類のすべての反応では、多数の触媒、塩基、溶媒、および温度の組み合わせが調査され、所望の変換の実行に有用であることが証明されている。SuzukiおよびStille反応と同様に、多数の触媒、塩基、溶媒、および温度の組み合わせがSonogashira反応、Heck反応、カルボニル化反応、およびシアン化の実行に有用であると証明されている。

【化11】



10

(I)

【0058】

スキーム3

スキーム3は、一般式(I)の化合物を合成する代替の方法を図示する。適切なアミドカップリング反応を使用し、適切な溶媒中、適切な温度で化合物Fを反応させることによって化合物Gを合成できる。上記スキーム3で概説される安息香酸とアミンのアミドカップリング反応に有用な種々の条件が化学の文献において既知である。ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとともに加熱することによって式Gの化合物から式Hの化合物を製造できる。上記のように、さらに下記の詳細な例で説明されるように、これらの種類の条件を適用して一般式Hの化合物を得る。エナミノケトンを適切なビス求核試薬と縮合させ、環化して複素環にすることによって、一般式Hの化合物を一般式(I)の化合物に変換できる。例えば、適切な溶媒中、強塩基の存在下で、30~250 の範囲の温度でHをビス求核試薬と反応させて式(I)の化合物を得る。特に、還流エタノール中でナトリウムエトキシドの存在下でHを塩酸グアニジンと反応させて式(I)の化合物を得る。

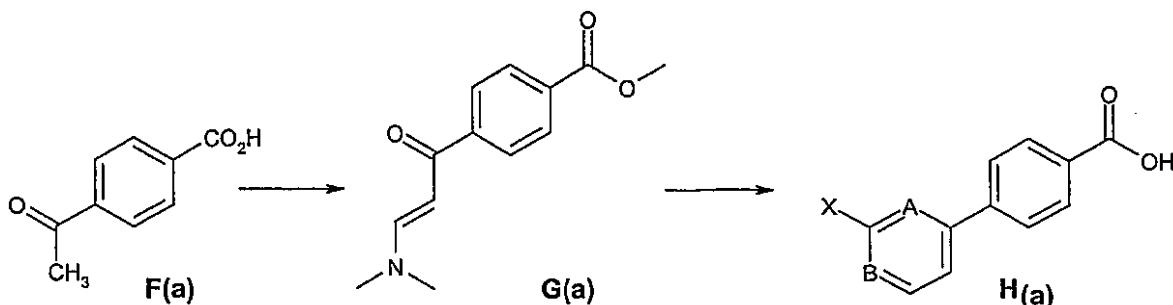
20

【0059】

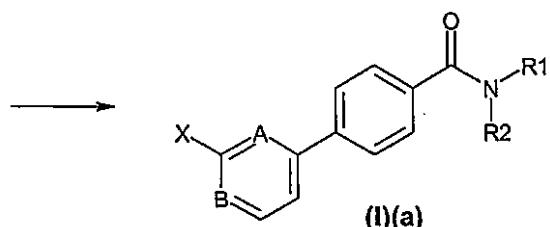
30

スキーム3aはスキーム3の一態様である。

【化12】



40



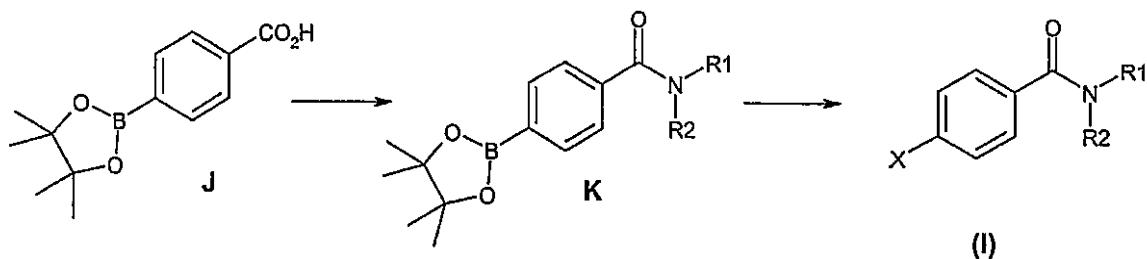
50

【0060】

スキーム3a

スキーム3は、一般式(I)の化合物を合成する代替の方法を図示する。ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとともに加熱することによって式F(a)の化合物から式G(a)の化合物を製造できる。エナミノケトンを適切なビス求核試薬と縮合させ、環化して複素環にすることによって、一般式G(a)の化合物を一般式H(a)の化合物に変換できる。例えば、適切な溶媒中、強塩基の存在下で、30~250の範囲の温度でG(a)をビス求核試薬と反応させて式H(a)の化合物を得る。特に、還流2-メトキシエタノール中で炭酸カリウムの存在下でG(a)を塩酸ゲアニジンと反応させて式H(a)の化合物を得る。適切なアミドカップリング反応を使用し、適切な溶媒中、適切な温度で一般式H(a)の化合物を反応させることによって一般式(I)(a)の化合物を合成できる。上記スキーム3aで概説される安息香酸とアミンのアミドカップリング反応に有用な種々の条件が化学の文献において既知である。

【化13】



【0061】

スキーム4

スキーム4は、Suzukiカップリング反応でフェニルボロン酸エステルを使用して式(I)の化合物を得る工程を説明する。適切な溶媒中、適切な温度で、適切なアミドカップリング反応によって、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸である化合物Jから化合物Kを製造できる。前記アミドカップリング手順(上記スキーム2を参照のこと)によって式Jの化合物から式Kの化合物を製造できる。前記Suzuki反応手順(上記スキーム2を参照のこと)を使用して式Kの化合物から式(I)の化合物を製造できる。

【0062】

場合により、スキーム1および2および4で図示される化学では、ボロン酸またはボロン酸エステルを利用する一般式(I)の化合物の合成を説明する。多数のボロン酸およびボロン酸エステルが市販されている。ボロン酸およびボロン酸エステルが市販されていない場合、標準的方法、例えばスキーム5(下記参照のこと)に図示される方法によって合成してよい。アリールまたはヘテロアリールボロン酸エステルは、適切な添加物を含む適切な溶媒中でアリールまたはヘテロアリールハライドをビス(ピナコラート)ジボロンおよび適切なパラジウム触媒と反応させることによって合成してよい。例えば、アリールハライドとビス(ピナコラート)ジボロンを、 $PdCl_2(dppf)_2$ 、および酢酸カリウムとともに、溶媒DMF中で、80度90分間反応させて、一般式Pのボロン酸エステルを得ることができる。アリールまたはヘテロアリールボロン酸は、溶媒、例えばTHFまたはジオキサン中、適切なアリールハライドまたはヘテロアリールハライドを強塩基、例えばn-BuLiまたはt-BuLiで処理し、次いで中間体である有機金属種を試薬と反応させてホウ素を導入することによって合成してよい。例えば、THF中、-70度、アリールハライドをn-ブチルリチウムと反応させ、次いでホウ酸トリイソプロピルを加えて、標準の最終作業後に、一般式Rのアリールボロン酸を得る。

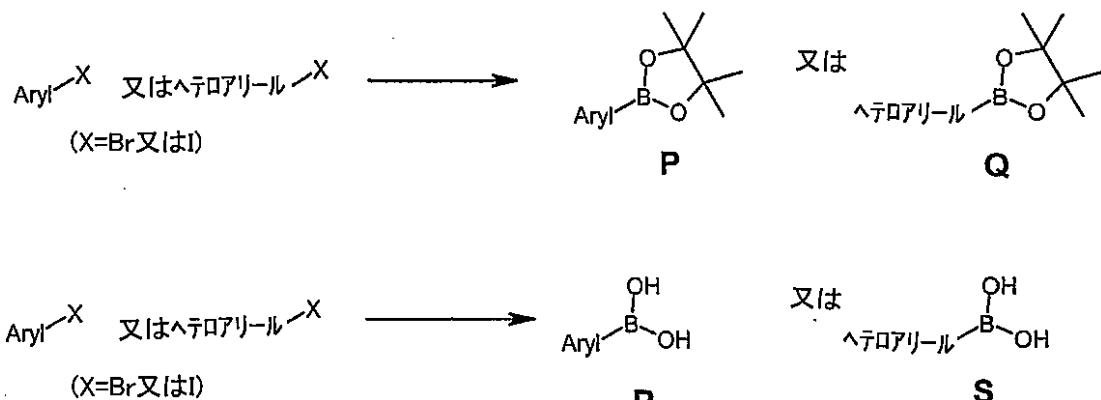
10

20

30

40

【化14】



【0063】

スキーム5

スキーム1、2、3および4で使用される中間体は市販の供給元から入手できるか、あるいは当業者はそれらを合成できる。いくつかの中間体は、例えばスキーム5で概説され、下記の実験の項でさらに詳しく述べられる合成手順によって合成してよい。

【0064】

上述のように、本発明の化合物は、不適切なROCK活性に関連する障害の治療に有用なROCK活性の阻害剤である。ゆえに本発明の別の側面では、治療で使用するための式(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的な誘導体を提供する。

【0065】

本発明の別の側面では、哺乳類における不適切なROCK-1活性によって媒介される障害の治療方法であって、治療有効量の式(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的な誘導体を該哺乳類に投与する段階を含む方法を提供する。

【0066】

本発明の別の側面では、不適切なROCK-1活性によって媒介される障害の治療に使用するための医薬品の製造における、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的な誘導体の使用を提供する。

【0067】

用語「不適切なROCK-1活性によって媒介される障害」には、循環器病(例えば高血圧症、慢性およびうっ血性心不全、心肥大、再狭窄、慢性腎不全およびアテローム性動脈硬化症);喘息、男性の勃起障害、女性の性機能不全および過活動膀胱症候群;神経炎症性疾患(例えばストローク、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症および炎症性疼痛);他の炎症性疾患(例えば関節リウマチ、過敏性腸症候群および炎症性腸疾患);脊髄損傷、急性神経損傷(ストローク、外傷性脳損傷)、パーキンソン病、アルツハイマー病および他の神経変性障害;癌および腫瘍転移;ウイルス性および細菌性疾患;および糖尿病が含まれる。

【0068】

治療上の使用に関して、治療有効量の式(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的な誘導体は、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、医薬組成物としての活性成分とすることも可能である。したがって、本発明は、治療有効量の式(I)の化合物、またはその生理学的に機能的な誘導体および1種またはそれ以上の製薬的に許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む医薬組成物をさらに提供する。式(I)の化合物およびその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は上記の通りである。担体(群)、希釈剤(群)または賦形剤(群)は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシ

ピエントに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。また本発明の別の側面では、式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体を1種またはそれ以上の製薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の製造方法を提供する。

【0069】

医薬製剤は、単位用量につき、あらかじめ決められた量の活性成分を含有する単位投与剤形で提供してよい。前記単位は、処置対象の症状、投与経路および患者の年齢、体重および状態に応じて、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(1)の化合物を含有してよく、あるいは単位用量につき、あらかじめ決められた量の活性成分を含有する単位投与剤形で医薬製剤を提供してよい。好ましい単位投与製剤は、上記の一日量または低用量(sub-dose)、またはその適切な分割量の活性成分を含有する製剤である。さらにまた、製薬技術分野で周知の任意の方法によってこのような医薬製剤を製造してよい。

【0070】

任意の適切な経路、例えば経口(例えば頬側または舌下)、経直腸、経鼻、局所(例えば頬側、舌下または経皮)、経膣または非経口(例えば皮下、筋肉内、静脈内または皮内)経路による投与に合わせて医薬製剤を調製してよい。このような製剤は、製薬技術分野で既知の任意の方法によって、例えば活性成分を担体(群)または賦形剤(群)と会合させることによって製造してよい。

【0071】

個別の単位、例えばカプセル剤または錠剤；粉末剤または顆粒剤；水性または非水性の液体中の溶液剤または懸濁液剤；食用フォーム剤またはホイップ剤；または水中油乳濁液剤または油中水乳濁液剤として、経口投与に適合させた医薬製剤を提供してよい。

【0072】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形式での経口投与では、経口用の、無毒の製薬的に許容される不活性担体、例えばエタノール、グリセリン、水等と活性薬物成分を組み合わせることができる。本化合物を粉碎して適切な微細サイズにし、同様に粉碎された医薬用担体、例えば食用炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトールと混合することによって粉末を調製する。香味物質、保存剤、分散剤および着色剤を含ませることもできる。

【0073】

カプセル剤の製造は、上記のように粉末混合物を調製し、成形済みゼラチン被包に充填することによって行う。充填操作前に、流動促進剤および滑沢剤、例えばコロイダルシリカ、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を粉末混合物に加えることができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天-寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムを加えて、カプセル剤摂取時の医薬品の有効性を改良することもできる。

【0074】

さらに、所望または必要であれば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物中に組み入れることもできる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろう等が含まれる。これらの投与剤形で使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、非限定的に、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が含まれる。錠剤の製剤化は、例えば粉末混合物を調製し、造粒またはスラッグし、滑沢剤および崩壊剤を加え、圧縮して錠剤にすることによって行う。粉末混合物の調製は、本化合物を適切に粉碎して、上記希釈剤または基剤と混合し、場合により、結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート(aliginate)、ゼラチン、またはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、再吸収促進剤、例えば四級塩および/または吸収剤、例

10

20

30

40

50

えばペントナイト、カオリンまたはリン酸カルシウムと混合することによって行う。粉末混合物は、結合剤、例えばシロップ、デンブンのり、アカディアゴムのりまたはセルロース系またはポリマー材料の溶液で湿らし、スクリーンに押し通すことによって粒子にすることができる。造粒の代替法として、粉末混合物を打錠機に通して処理することができ、その産物である不完全に形成されたスラッグを分解して顆粒にする。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉛油を加えることによって顆粒を潤滑し、錠剤成形型への固着を防ぐことができる。次いで、潤滑済み混合物を圧縮して錠剤にする。本発明の化合物を自由流動性の不活性担体と組み合わせ、造粒またはスラッグする段階を経由せずに直接圧縮して錠剤にすることもできる。シェラックの密封コーティング、糖またはポリマー材料のコーティングおよびろうのつや出し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提供できる。異なる単位用量剤形を識別するためにこれらのコーティングに色素を加えることができる。

10

【0075】

経口用液状剤、例えば溶液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を投与単位剤形で製造して、一定量の製剤があらかじめ決められた量の本化合物を含有するようになる。シロップ剤は、適切に香味づけされた水性溶液に本化合物を溶解することによって製造でき、一方、エリキシル剤は、無毒のアルコール性ビヒクルを使用することによって製造する。懸濁液剤は、無毒のビヒクルに本化合物を分散させることによって製剤化できる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存剤、香味添加物、例えばペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンまたは他の人工甘味料、等を加えることもできる。

20

【0076】

適切であれば、経口投与用の投与単位製剤をマイクロカプセル化することができる。例えば粒子材料にコーティングを施すか、あるいはポリマー、ろう等に包埋することによって、放出を延長または持続するように製剤を調製することもできる。

30

【0077】

式(I)の化合物、およびその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、リポソーム送達系、例えば小ユニラメラ小胞、大ユニラメラ小胞およびマルチラメラ小胞の形式で投与することもできる。リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンから形成させることができる。

30

【0078】

式(I)の化合物およびその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、該化合物分子がカップリングされている個別の担体としてのモノクローナル抗体を使用することによって送達してもよい。本化合物は、ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングしてもよい。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイール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を挙げることができる。さらにまた、本化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な種類の生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリイプシロンカブロラクトン(polepsilon caprolactone)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリラートおよびヒドロゲルの架橋型または両親媒性ブロック共重合体とカップリングしてよい。

40

【0079】

経皮投与に適合させた医薬製剤は、長期間にわたってレシピエントの表皮と密接に接触した状態で保持されることを意図する個別のパッチとして提供してよい。例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に概説されるように、イオン導入法によってパッチから活性成分を送達してよい。

【0080】

局所投与に適合させた医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、粉末剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤または油剤として製剤化

50

してよい。

【0081】

眼または他の外側組織、例えば口および皮膚の処置では、好ましくは局所軟膏剤またはクリーム剤として本製剤を適用する。活性成分を軟膏中で製剤化する場合、パラフィン系または水混和性軟膏基剤とともに使用してよい。あるいは、水中油クリーム基剤または油中水基剤を用いて活性成分をクリーム中で製剤化してよい。

【0082】

眼への局所投与に適合させた医薬製剤には点眼剤が含まれ、この場合、適切な担体、特に水性溶媒中に活性成分を溶解または懸濁する。

【0083】

口内の局所投与に適合させた医薬製剤には、ロゼンジ剤、トローチ剤および洗口剤が含まれる。

【0084】

経直腸投与に適合させた医薬製剤は坐剤または浣腸剤として提供してよい。

【0085】

担体が固体である、経鼻投与に適合させた医薬製剤には、例えば20~500ミクロンの範囲の粒子サイズを有する粗粉末剤が含まれる。この粗粉末剤は、鼻からの吸い込みを利用する様式で、すなわち鼻の近くに保持された粉末の容器から鼻腔を通して急速に吸入することによって投与する。担体が液状物である、鼻内噴霧剤または点鼻剤としての投与に適した製剤には、活性成分の水性または油性溶液剤が含まれる。

【0086】

吸入による投与に適合させた医薬製剤には微粒子ダスト剤またはミスト剤が含まれ、これは様々な種類の定用量加圧式エアロゾル、噴霧器または吸入器を用いて生成させてよい。

【0087】

経膣投与に適合させた医薬製剤は、膣坐剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として提供してよい。

【0088】

非経口投与に適合させた医薬製剤には、抗酸化剤、バッファー、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有してよい水性および非水性の滅菌注射用溶液剤;および懸濁化剤および増粘剤を含んでよい水性および非水性の滅菌懸濁液剤が含まれる。本製剤は、単位用量または複数回の用量の容器、例えば密封アンプルおよびバイアルに入れて提供してよい。また本製剤は凍結乾燥(Iyophilized)状態で保存してよい。この状態では使用直前に滅菌液状担体、例えば注射用水を加えることのみを必要とする。滅菌粉末剤、顆粒剤および錠剤から即製の注射用溶液剤および懸濁液剤を調製してよい。

【0089】

上記で特に言及した成分に加えて、本製剤には、対象の製剤の種類を考慮して、当技術分野で慣用の他の物質を含ませてよいことが理解されよう。例えば、経口投与に適した製剤には香味物質を含ませてよい。

【0090】

本発明の化合物の治療有効量は、多数の要因、例えばヒトまたは他の動物の年齢および体重、処置を必要とする正確な症状およびその重症度、製剤の性質、および投与経路に依存し、最終的には、担当医師または獣医師の判断で決定される。しかし、新生物の成長、例えば結腸癌または乳癌の処置に関する式(I)の化合物の有効量は、一般には、1日当たり、レシピエント(哺乳類)の体重1kg当たり、0.1~100 mgの範囲であり、より通常は、1日当たり、1~10 mg/体重kgの範囲である。ゆえに、70kgの成体哺乳類であれば、1日当たりの実際の量は通常70~700 mgであろう。この量は1日当たり一回量で投与してよく、あるいはより通常は、1日当たり数回(例えば2、3、4、5または6回)の低用量で投与し、合計の一日量が同一であるようにしてよい。本化合物の塩または溶媒和物、または生理学的に機

10

20

30

40

50

能的な誘導体の有効量は、式(1)の化合物自体の有効量の比率として決定してよい。他の上記症状の処置でも同様の用量が適切であろうと想定される。

【0091】

実施例

本明細書中で使用される場合、これらの処理、スキームおよび実施例で使用される記号および慣行は、同時期の科学文献、例えばJournal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistryで使用されるものと一致する。アミノ酸残基は、概して、標準的な1文字または3文字の略語表記を使用して指定する。これらのアミノ酸残基は特に記載しない限りL-立体配置であると見なす。特に記載しない限り、すべての出発物質は市販の供給元から入手し、それ以上精製することなく使用した。具体的には、実施例で、ならびに本明細書の全体を通して、以下の略語を使用することがある：

g (グラム);	mg (ミリグラム);	10
L (リットル);	mL (ミリリットル);	
μL (マイクロリットル);	psi (ポンド/平方インチ);	
M (モル濃度);	mM (ミリモル濃度);	
i. v. (静脈内);	Hz (ヘルツ);	
MHz (メガヘルツ);	mol (モル);	20
mmol (ミリモル);	rt (室温);	
min (分);	h (時間);	
mp (融点);	TLC (薄層クロマトグラフィー);	
T _r (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 (トリフルオロ酢酸無水物);	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);	30
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 (クロロギ酸イソブチル);	HOAc (酢酸);	
HOSu (N-ヒドロキシスルホキシド);	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);		30
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);	40
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 (ダルベッコ変法イーグル培地);		
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)ホスフィン酸塩化物);		
TBAF (フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム);		
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ァート).		
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 (アジ化ジフェニルホスホリル);		
fHNO ₃ (発煙HNO ₃);および		
EDTA (エチレンジアミンテトラ酢酸)。		

【0092】

エーテルに言及するすべての箇所はジエチルエーテルを指し；ブラインとはNaClの飽和水溶液を表す。特に指定しない限り、すべての温度は（摂氏温度）で表記する。特に記載しない限り、すべての反応は不活性雰囲気下で室温で行われる。

【0093】

¹H NMRスペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400計器、Bruker AVANCE-400、またはGeneral Electric QE-300で記録した。化学シフトは百万分率(ppm、単位)で表記する。結合定数はヘルツ(Hz)単位である。分裂パターンは見かけの多重度を示し、s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、quint(五重項)、m(多重項)、br(ブロード)として指定する。

【0094】

HPLCはGilson HPLCまたはShimadzu HPLCシステムで下記条件によって記録した。カラム：50 X 4.6mm (id) 5 μm Phenomenex Luna C-18充填ステンレス鋼；流速：2.0 mL/分；移動相：A相= 50mM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: 0-10%，B: 100-0%)、3.7-4.5分(A: 100%，B: 0%)；検出：UV 254nm；注入容量：3 μ L。

【0095】

低分解能質量スペクトル(MS)はJOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102、またはSCIEX-AP1ii分光計で記録し；LC-MSはmicromass 2MDおよびWaters 2690で記録し；高分解能MSはJOEL SX-102A分光計を使用して取得した。すべての質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオノ化(ESI)法、化学イオン化(CI)法、電子衝撃(EI)法または高速原子衝撃(FAB)法によって測定した。赤外(IR)スペクトルは、Nicolet 510 FT-IR分光計で1-mm NaClセルを使用して取得した。ほとんどの反応は、薄層クロマトグラフィー(0.25 mm E. Merckシリカゲルプレート(60F-254)、UV光で視覚化、5%エタノール性リンモリブデン酸またはp-アニスアルデヒド溶液)によってモニターした。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)で実施した。

【実施例1】

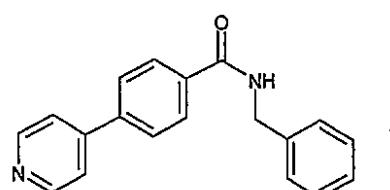
【0096】

実施例1

方法A(スキーム1を参照のこと)

N-ベンジル-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド

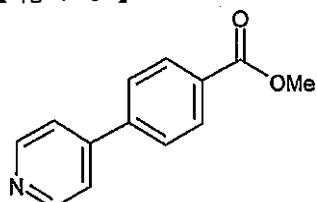
【化15】



【0097】

(a) 4-(4-ピリジニル)安息香酸メチルの製造

【化16】



【0098】

4-ブロモ安息香酸メチル(0.200 g, 0.930 mmol)、4-ピリジルボロン酸(0.172 g, 1.40

10

20

30

40

50

mmol)、2M Na_2CO_3 水溶液 (0.70 mL, 1.40 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (33 mg, 0.046 mmol)およびDME (3.0 mL)の混合物をCreatorTMマイクロ波機器で175^oで10分間反応させ、4-(4-ピリジニル)安息香酸メチル(0.20 g)を固体物として得た。

【0099】

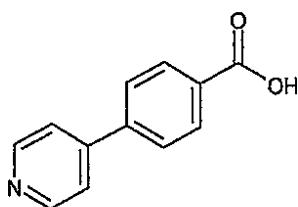
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 3.89 (s, 3H), 7.79 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J=6.2$ Hz, 2H); MS m/z 214 ($M+1$)⁺。

【0100】

(b) 4-(4-ピリジニル)安息香酸の製造

10

【化17】



【0101】

4-(4-ピリジニル)安息香酸メチル(0.20 g, 0.93 mmol)および1,4-ジオキサン(3 mL)の溶液に1M水酸化リチウム水溶液(3 mL)を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。減圧下でのロータリーエバポレーター処理によって揮発性物質を除去し、混合物に水(1 mL)を加えた。その混合物を濃HClで酸性化してpH 5にし、次いで追加の水(2 mL)で希釈した。ろ過によって固体物を回収し、減圧下で乾燥し、4-(4-ピリジニル)安息香酸(0.17 g)を固体物として得た。

【0102】

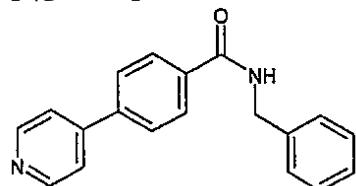
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.78 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 13.13 (br s, 1H); MS m/z 198 ($M-1$)⁻。

【0103】

(c) N-ベンジル-4-(4-ピリジニル)ベンズアミドの製造

30

【化18】



【0104】

Argonautポリスチレン支持カルボジイミド樹脂(519 mg, 0.69 mmol; 1.33 mmoles/g)をディンギー、HOBt (63 mg, 0.41 mmol)、およびDMF (3.0 mL)を含有するBohdanフィルターカートリッジに4-(4-ピリジニル)安息香酸(55 mg, 0.28 mmol)を加えた。その混合物を45分間振とうし、次いで反応物にベンジルアミン(26 μ L, 0.24 mmol)を加え、室温で2.5日間振とうを継続した。次いで、Argonaut MP-カーボナート樹脂(543 mg, 1.38 mmol)を加えて過剰のカルボン酸およびHOBtを除去し、振とうを4時間継続した。そのカートリッジからろ液を排出し、樹脂を含有するカートリッジにDMF (2.0 mL)を加えた。30分間振とう後、再度ろ液を排出し、ろ液を集め、高い減圧下で加熱して濃縮乾固した。プレ充填ISCOシリカゲルカートリッジ(4グラム)を使用して残留物を精製し、ヘキサン:AcOEt線形溶媒勾配(0%~100% AcOEt)で溶出させ、N-ベンジル-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド(29 mg)を固体物として得た。

40

50

【0105】

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 4.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.82 (AB q, J=4.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.70 (d, J=4.6 Hz, 2H); MS m/z 289 (M+1)⁺。

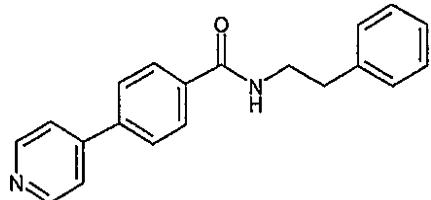
【実施例2】

【0106】

実施例2

N-(2-フェニルエチル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド

【化19】



10

【0107】

実施例1cと同様の様式で、4-(4-ピリジニル)安息香酸(55 mg, 0.28 mmol)、Argonautボリスチレン支持カルボジイミド樹脂(519 mg, 0.69 mmol; 1.33 mmoles/gロードィング)、HOBt (63 mg, 0.41 mmol)、フェネチルアミン(30 μL, 0.24 mmol)およびDMF (3.0 mL)からN-(2-フェニルエチル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド(18 mg)を固体物として得た。

20

【0108】

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 2.90 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.80 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.72 (t, 1H); MS m/z 303 (M+1)⁺。

【実施例3】

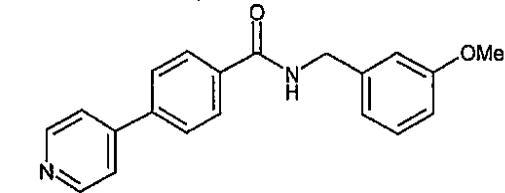
【0109】

実施例3

方法B(スキーム2を参照のこと)

N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド

【化20】

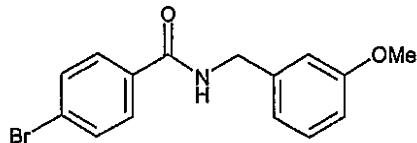


30

【0110】

(a) 4-ブロモ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミドの製造

【化21】



40

【0111】

4-ブロモ安息香酸(0.500 g, 2.49 mmol)、HOBt (0.404 g, 2.99 mmol)、EDC塩酸塩(0.573 g, 2.99 mmol)およびDMF (10 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、3-メトキシベンジルアミン(0.351 mL, 2.74 mmol)を加え、反応物を室温で18時間攪拌した。減圧下でのロータリーエバポレーター処理によってDMFを除去し、油状物をAcOEt:水(50 mL:10 mL)に分配した。相を分離し、水相をAcOEt (25 mL)で抽出した。有機層を集め、1N水酸

50

化ナトリウム水溶液(3 x 10 mL)、水(2 x 10 mL)で洗浄し、次いで20時間乾燥(MgSO₄)した。揮発性物質を除去し、4-ブロモ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(0.683 g)を油状物として得た。

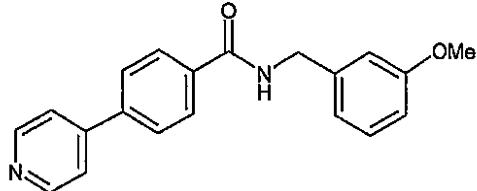
【0112】

MS m/z 320/322 (M+1)⁺。

【0113】

(b) N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミドの製造

【化22】



10

【0114】

4-ブロモ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(150 mg, 0.468 mmol)、4-ピリジルボロン酸(86 mg, 0.702 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.351 mL, 0.702 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(16 mg, 0.023 mmol)、DME(2.0 mL)およびEtOH(1.0 mL)の混合物をPersonal Chemistry製2-5 mL EmrysTM Process Vialに入れた。バイアルに蓋をし、Personal Chemistry CreatorTMマイクロ波機器で175 で10分間加熱した。その反応混合物を水(5.0 mL)で希釈し、AcOEt(40 mL)で抽出した。相を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥し、1.0 gのシリカゲル60(40-63 μ)の存在下で揮発性物質を除去した。プレ充填ISCOシリカゲルカートリッジ(4グラム)を使用してプレ吸着材料をクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン:AcOEt線形溶媒勾配(0% ~ 100% AcOEt)で溶出させ、N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリジニル)ベンズアミド(91 mg)を固体物として得た。

20

【0115】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 3.77 (s, 3H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.84-6.95 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J=4.6 Hz, 2H), 9.18 (t, J=6.0 Hz, 1H); MS m/z 319 (M+1)⁺。

30

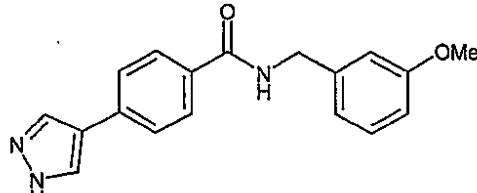
【実施例4】

【0116】

実施例4

N-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化23】



40

【0117】

4-ブロモ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(150 mg, 0.468 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.182 g, 0.702 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.351 mL, 0.702 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(16 mg, 0.023 mmol)、DME(2.0 mL)およびEtOH(1.0 mL)から実施例3bに記載の様式と同様の様式で製造し、N-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド(56 mg)を固体物として得た。

【0118】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 3.76 (s, 3H), 4.49 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.83-6.94

50

(m, 3H), 7.27 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 9.00 (t, J=6.0 Hz, 1H), 13.06 (br s, 1H); MS m/z 308 (M+1)⁺。

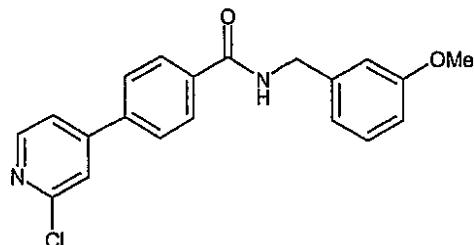
【実施例5】

【0119】

実施例5

4-(2-クロロ-4-ピリジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

【化24】



10

【0120】

4-ブロモ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(150 mg, 0.468 mmol)、2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.168 g, 0.702 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.351 mL, 0.702 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(16 mg, 0.023 mmol)、DME(2.0 mL)およびEtOH(1.0 mL)から実施例3bに記載の様式と同様の様式で製造し、4-(2-クロロ-4-ピリジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(66 mg)を固体物として得た。

20

【0121】

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 3.77 (s, 3H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.84-6.95 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.54 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.21 (t, J=6.1 Hz, 1H); MS m/z 353 (M+1)⁺。

30

【実施例6】

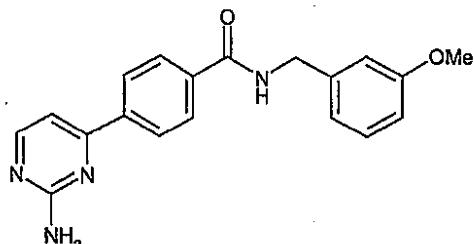
【0122】

実施例6

方法C(スキーム3を参照のこと)

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

【化25】

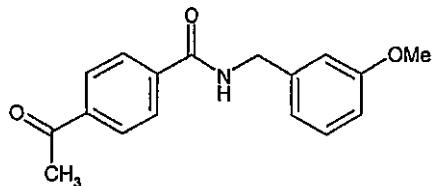


40

【0123】

(a) 4-アセチル-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミドの製造

【化26】



【0124】

4-アセチル安息香酸(0.409 g, 2.49 mmol)、HOBr(0.404 g, 2.99 mmol)、EDC(0.573 g, 2.99 mmol)、3-メトキシ-ベンジルアミン(0.351 mL, 2.74 mmol)、およびDMF(10 mL) 10 を使用して実施例3aと同様の様式で製造し、4-アセチル-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(0.677 g)を固体物として得た。

【0125】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.59 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.44 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.78-6.88 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.17 (t, J=5.8 Hz, 1H); MS m/z 284 (M+1)⁺。

【0126】

(b) 4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミドの製造

【化27】

4-アセチル-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(0.670 g, 2.36 mmol)およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.1 mL, 24 mmol)の混合物を3時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。減圧下でのロータリーエバポレーター処理によって揮発性物質を除去し、残留固体物をエーテル(50 mL)中でトリチュレートし、次いで固体物をろ過し、4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(0.651 g)を固体物として得た。

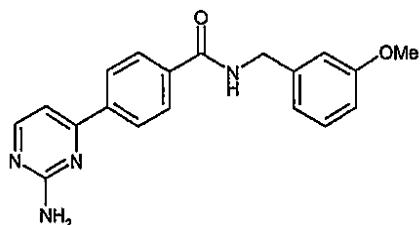
【0128】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.90/3.13 (2 x s, 6H), 3.70 (s, 3H), 4.43 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.82 (d, J=12.3 Hz, 1H), 6.77-6.87 (m, 3H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.08 (t, J=6.0 Hz, 1H); MS m/z 339 (M+1)⁺。

【0129】

(c) 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミドの製造

【化28】



10

20

30

40

50

【0130】

ナトリウムの小球(10 mg, 0.44 mmol)をEtOH (4.0 mL)に溶解した。そのナトリウムエトキシド/EtOHに塩酸グアニジン(42 mg, 0.44 mmol)を加え、15分後に4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル]-N-(3-メトキシベンジル)-ベンズアミド(150 mg, 0.44 mmol)を反応物に加え、3日間加熱還流した。その反応物を冷却し、水(4 mL)で希釈し、沈殿した固体物をろ過によって回収した。その固体物を少量の水、次いでエーテルですすぎ、次いで乾燥し、4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(3-メトキシベンジル)-ベンズアミド(116 mg)を固体物として得た。

【0131】

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 3.70 (s, 3 H), 4.44 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.78-6.88 (m, 3H), 7.17 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 9.10 (t, J=5.9 Hz, 1H); MS m/z 335 (M+1)⁺ 10

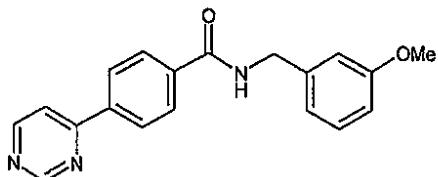
【実施例7】

【0132】

実施例7

N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリミジニル)ベンズアミド

【化29】



20

【0133】

DMF (3.0 mL)中の塩酸ホルムアミジン(0.107 g, 1.33 mmol)、K2CO3 (0.307 g, 2.22 mmol)、および4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(150 mg, 0.44 mmol)を使用して実施例6cと同様の様式で製造した。その反応物を110 で7日間加熱し、次いで冷却し、混合物をろ過した。その固体物をDMF (3 mL)ですすぎ、ろ液を集め、減圧下で濃縮した。得られた油状物を水:AcOEt (5 mL:50 mL)に分配し、相を分離した。水層をAcOEt (50 mL)で抽出し、有機層を集め、MgSO4で乾燥した。その有機層を濃縮乾固し、次いで実施例3bにあるようなカラムクロマトグラフィーによって精製し、N-(3-メトキシベンジル)-4-(4-ピリミジニル)ベンズアミド(65 mg)を固体物として得た。 30

【0134】

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 3.71 (s, 3 H), 4.45 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.79 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.16 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.88 (d, J=5.3 Hz, 1H), 9.15 (t, J=5.9 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H); MS m/z 320 (M+1)⁺ 40

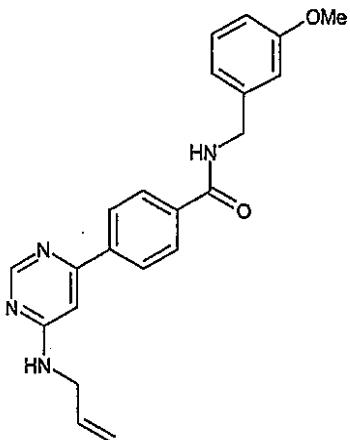
【実施例8】

【0135】

実施例8

方法D(スキーム4を参照のこと)4-[(アリルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

【化30】

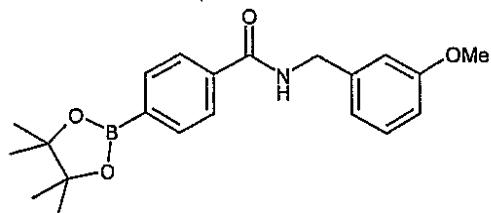


10

【0136】

(a) N-(3-メトキシベンジル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドの製造

【化31】



20

【0137】

実施例3aに記載の様式と同様の様式で、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(1.00 g, 4.03 mmol)、HOBt(0.654 g, 4.84 mmol)、EDC(0.928 g, 4.84 mmol)、3-メトキシベンジルアミン(0.567 mL, 4.43 mmol)およびDMF(15 mL)から、N-(3-メトキシベンジル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(1.25 g)を固体物として得た。

30

【0138】

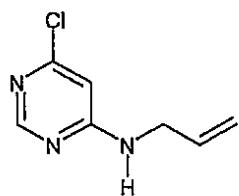
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm 1.27 (s, 12H), 3.69 (s, 3H), 4.41 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.77-6.86 (m, 3H), 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.1 Hz, 2H), 9.06 (t, J=6.1 Hz, 1H)。

30

【0139】

(b) N-アリル-6-クロロ-4-ピリミジンアミンの製造

【化32】



40

【0140】

4,6-ジクロロピリミジン(1.00 g, 6.71 mmol)、アリルアミン(0.528 mL, 7.05 mmol)、TEA(0.983 mL, 7.05 mmol)およびTHF(25 mL)の混合物を室温で20時間攪拌した。減圧下でのロータリーエバボレーター処理によって揮発性物質を除去し、残留した油状物を水:AcOEt(10 mL:50 mL)に分配した。相を分離し、水相をAcOEt(50 mL)で抽出した。有機層を集め、MgSO₄で乾燥し、濃縮乾固し、N-アリル-6-クロロ-4-ピリミジンアミン(1.02 g)を得た。

50

を固体物として得た。

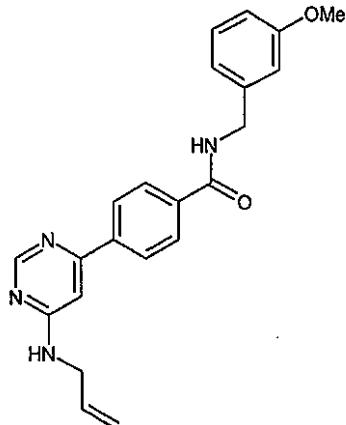
【0141】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 3.94 (br s, 2H), 5.10 (m, 2H), 5.84 (br s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1); MS m/z 170 (M+1)⁺。

【0142】

(c) 4-[6-(アリルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミドの製造

【化33】



10

20

【0143】

N-アリル-6-クロロ-4-ピリミジンアミン(50 mg, 0.29 mmol)、N-(3-メトキシベンジル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(0.129 g, 0.35 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.175 mL, 0.35 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(9.8 mg, 0.014 mmol)、DME(1.0 mL)およびEtOH(0.5 mL)から実施例4に記載の様式と同様の様式で製造し、4-[6-(アリルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(24 mg)を固体物として得た。

【0144】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 3.70 (s, 3H), 3.98 (br s, 2H), 4.44 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.08 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (br s, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.09 (t, J=6.1 Hz, 1H); MS m/z 375 (M+1)⁺。

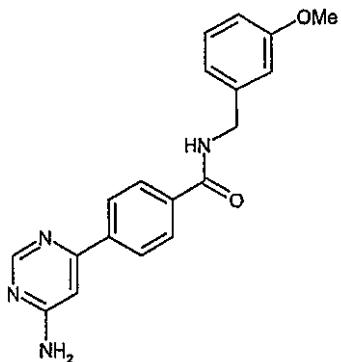
【実施例9】

【0145】

実施例9

4-[6-アミノ-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

【化34】



40

【0146】

50

実施例3bと同様の様式で、4-[6-(アリルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(18 mg, 0.048 mmol)、1,3-ジメチルバルビツール酸(7.5 mg, 0.048 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(2.8 mg, 0.0024 mmol)およびDCM(1.0 mL)の混合物を140 °Cで25分間加熱し、クロマトグラフィー後に、4-[6-アミノ-4-ピリミジニル]-N-(3-メトキシベンジル)-ベンズアミド(8.1 mg)を固体物として得た。

【0147】

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 3.71 (s, 3H), 4.44 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.79-6.89 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.23 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.10 (t, J=6.0 Hz, 1H); MS m/z 335 (M+1)⁺。

10

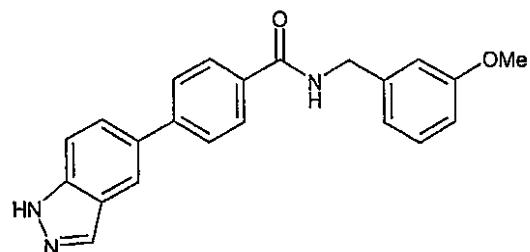
【実施例10】

【0148】

実施例10

4-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド

【化35】



20

【0149】

4-ブロモ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(150 mg, 0.468 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(0.171 g, 0.702 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.351 mL, 0.702 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(16 mg, 0.023 mmol)、DME(2.0 mL)およびEtOH(1.0 mL)から実施例3bに記載の様式と同様の様式で製造し、4-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド(4.8 mg)を固体物として得た。

30

【0150】

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 3.71 (s, 3H), 4.45 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.78-6.89 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J=10.4 Hz, 2H), 9.03 (t, J=6.0 Hz, 1H), 13.13 (br s, 1H); MS m/z 358 (M+1)⁺。

30

【実施例11】

【0151】

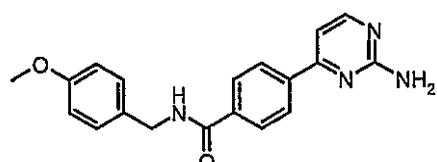
実施例11

方法A(スキーム3aを参照のこと)

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミド

40

【化36】

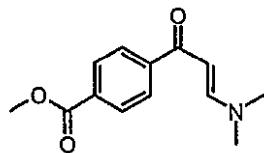


【0152】

(a) 4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル]安息香酸メチルの製造

50

【化37】



【0153】

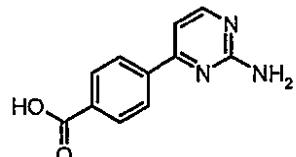
4-アセチル安息香酸(19 g, 116 mmol)をジメチルホルムアミドジメチルアセタール(43.8 mL)に懸濁し、混合物を18時間還流した。沈殿を形成させてろ過した。その固体物をエーテルで洗浄し、22.6 gの生成物を得た。そのろ液を濃縮し、EtOAcで抽出し、水で洗浄した。その有機相をブラインで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、濃縮し、600 mgの生成物を白色固体物として得た。上記2種の固体物を集め、23.2 g (84%)の生成物を白色固体物として得た。

10

【0154】

(b) 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)安息香酸の製造

【化38】



20

【0155】

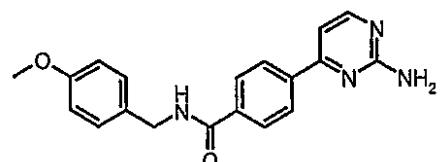
2-メトキシエタノール(400 mL)中の4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル]安息香酸メチル(23.2 g, 97 mmol)の溶液にグアニジンHCl塩(10.1 g, 107 mmol)および K_2CO_3 (40 g, 291 mmol)を加えた。その混合物を8時間加熱還流し、次いで室温で一晩置いた。沈殿を形成させてろ過した。その固体物をメタノールに溶解し、アセチルクロライド(4.3 eq)を加えて溶液を酸性にした。その溶液を3時間攪拌し、溶媒を除去し、46 gの固体物を得た(収量が定量的であった場合、最大で21 gのKClを含有した)。塩を除去することなく、上記固体物を次の段階で使用した。

30

【0156】

(c) 4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミドの製造

【化39】



40

【0157】

DMF(3 mL)中の4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)安息香酸(100 mg, 0.47 mmol)の溶液にEDCI(98 mg, 0.51 mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、HOBT(100 mg, 0.74 mmol)を加えた。その混合物を室温で10分間攪拌し、次いで1-[4-(メチルオキシ)フェニル]メタンアミン(70 mg, 0.51 mmol)を加えた。10分間攪拌した後に反応混合物にEDCIの第二の部分(98 mg)を加えた。次いで、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、エーテルを加えた。沈殿を形成させてろ過し、エーテルで洗浄し、46 mgの生成物(30%)を得た。MS m/z 335.2 ($M+1$)⁺。

【0158】

50

上記実施例11に記載の様式と同様の様式ですべての下記化合物を製造した。

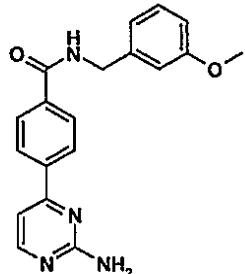
【実施例12】

【0159】

実施例12

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミド

【化40】



10

【0160】

MS m/z 335.2 ($M+1$)⁺。

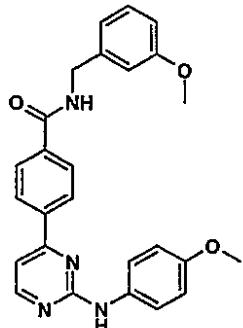
【実施例13】

【0161】

実施例13

4-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-4-ピリミジニル)-N-{[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンズアミド

【化41】



30

【0162】

MS m/z 441.1 ($M+1$)⁺。

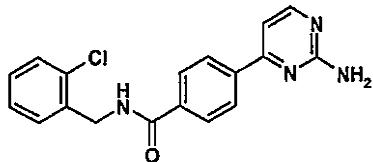
【実施例14】

【0163】

実施例14

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化42】



40

【0164】

MS m/z 339.2 ($M+1$)⁺。

【実施例15】

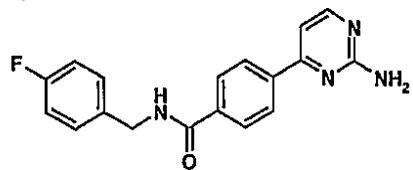
【0165】

実施例15

50

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化43】



【0166】

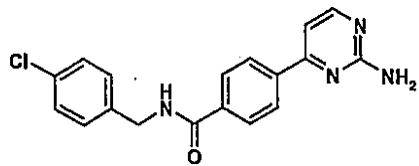
MS m/z 323.1 (M+1)⁺。

【実施例16】

【0167】

実施例164-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(4-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化44】



【0168】

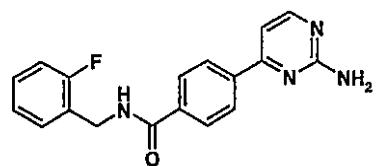
MS m/z 339.1 (M+1)⁺。

【実施例17】

【0169】

実施例174-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化45】



【0170】

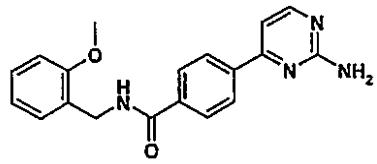
MS m/z 323.1 (M+1)⁺。

【実施例18】

【0171】

実施例184-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{{[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル}メチル}ベンズアミド

【化46】



【0172】

MS m/z 335.1 (M+1)⁺。

【実施例19】

【0173】

実施例194-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(2-メチルフェニル)メチル]ベンズアミド

10

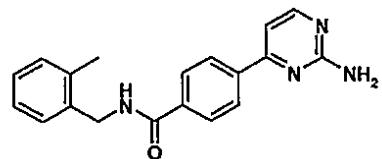
20

30

40

50

【化47】



【0174】

MS m/z 319.2 ($M+1$)⁺。

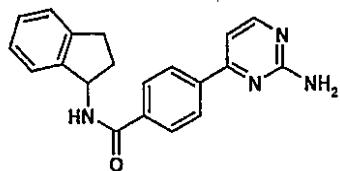
【実施例20】

【0175】

実施例20

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンズアミド

【化48】



【0176】

MS m/z 331.1 ($M+1$)⁺。

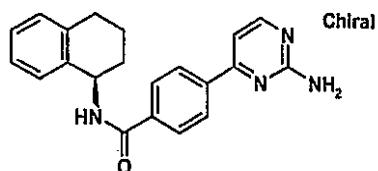
【実施例21】

【0177】

実施例21

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレン基]ベンズアミド

【化49】



【0178】

MS m/z 345.2 ($M+1$)⁺。

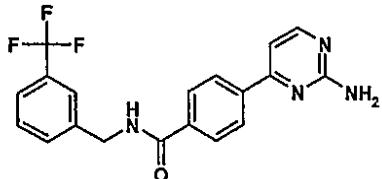
【実施例22】

【0179】

実施例22

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ベンズアミド

【化50】



【0180】

MS m/z 373.1 ($M+1$)⁺。

10

20

30

40

50

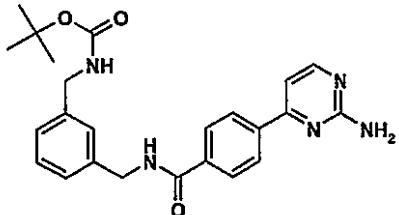
【実施例 23】

【0181】

実施例23

1,1-ジメチルエチル({3-[({4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)フェニル}カルボニル}アミノ)メチル}フェニル)カルバマート

【化51】



10

【0182】

MS m/z 434.1 ($M+1$)⁺。

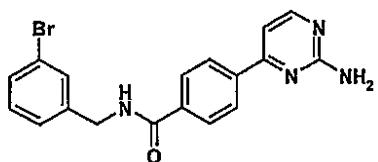
【実施例 24】

【0183】

実施例24

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-プロモフェニル)メチル]ベンズアミド

【化52】



20

【0184】

MS m/z 383.0 ($M+1$)⁺。

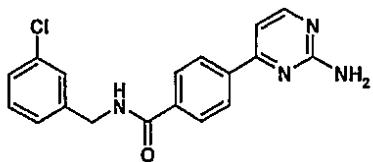
【実施例 25】

【0185】

実施例25

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-クロロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化53】



30

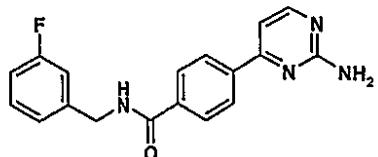
【実施例 26】

【0186】

実施例26

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化54】



40

【0187】

MS m/z 323.1 ($M+1$)⁺。

【実施例 27】

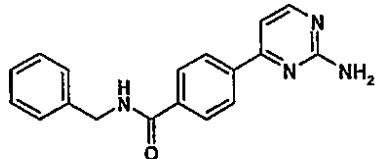
50

【0188】

実施例27

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(フェニルメチル)ベンズアミド

【化55】



10

【0189】

MS m/z 305.2 (M+1)⁺。

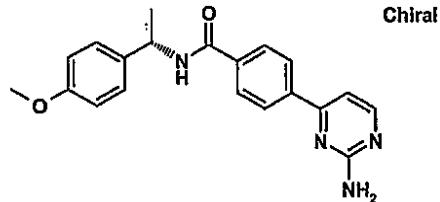
【実施例28】

【0190】

実施例28

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]ベンズアミド

【化56】



20

【0191】

MS m/z 349.2 (M+1)⁺。

【実施例29】

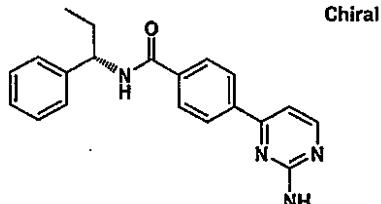
【0192】

実施例29

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]ベンズアミド

30

【化57】



【0193】

MS m/z 333.2 (M+1)⁺。

【実施例30】

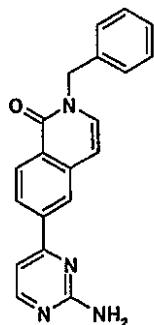
【0194】

実施例30

6-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(フェニルメチル)-1(2H)-イソキノリノン

40

【化58】



10

【0195】

MS m/z 329.1 (M+1)⁺。

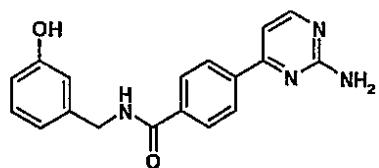
【実施例31】

【0196】

実施例31

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンズアミド

【化59】



20

【0197】

MS m/z 321.1 (M+1)⁺。

【実施例32】

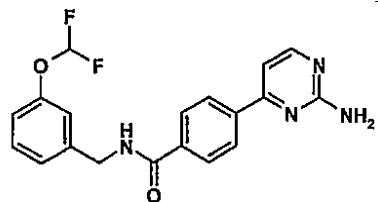
【0198】

実施例32

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル)メチル]ベンズアミド

30

【化60】



40

【0199】

MS m/z 371.1 (M+1)⁺。

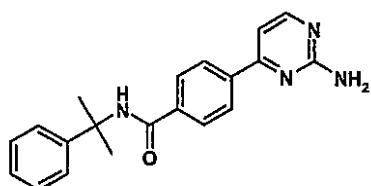
【実施例33】

【0200】

実施例33

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)ベンズアミド

【化61】



【0201】

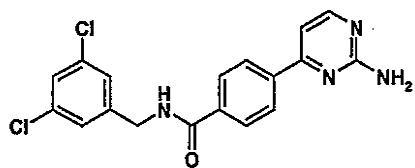
MS m/z 333.2 (M+1)⁺。

【実施例34】

【0202】

実施例344-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]ベンズアミド

【化62】



10

20

【0203】

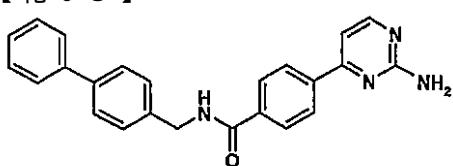
MS m/z 373.0 (M+1)⁺。

【実施例35】

【0204】

実施例354-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-(4-ビフェニルイルメチル)ベンズアミド

【化63】



30

【0205】

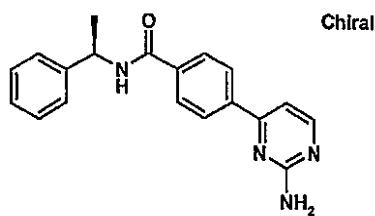
MS m/z 381.1 (M+1)⁺。

【実施例36】

【0206】

実施例364-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ベンズアミド

【化64】



40

【0207】

MS m/z 319.2 (M+1)⁺。

【実施例37】

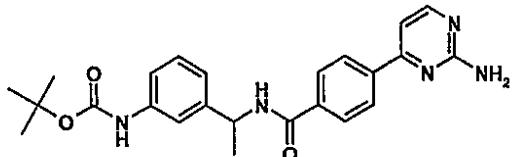
【0208】

50

実施例37

1,1-ジメチルエチル{3-[1-({[4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)フェニル]カルボニル}アミノ)エチル]フェニル}カルバマート

【化65】



10

【0209】

MS m/z 434.1 (M+1)⁺。

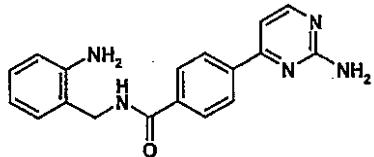
【実施例38】

【0210】

実施例38

N-[(2-アミノフェニル)メチル]-4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)ベンズアミド

【化66】



20

【0211】

MS m/z 320.2 (M+1)⁺。

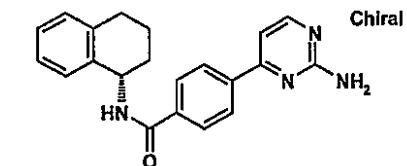
【実施例39】

【0212】

実施例39

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル]ベンズアミド

【化67】



30

【0213】

MS m/z 345.2 (M+1)⁺。

【実施例40】

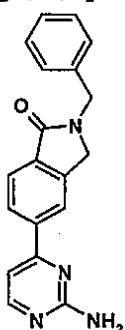
【0214】

実施例40

5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

40

【化 6 8】



10

【 0 2 1 5 】

MS m/z 317.1 (M+1)⁺。

【实施例 4-1】

【 0 2 1 6 】

実施例 41

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[(1R)-1-[3-(メチルオキシ)フェニル]エチル]ベンズアミド

【化 6 9】

Chiral

【 0 2 1 7 】

MS m/z 349.1 (M+1)⁺。

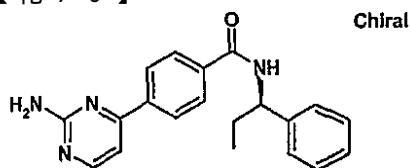
【实施例 4-2】

【 0 2 1 8 】

実施例42

4-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-N-[*(1R)*-1-フェニルプロピル]ベンズアミド

【化 7 0 】



[0 2 1 9]

MS m/z 333.2 (M+1)⁺.

【寒施例 4-3】

【 0 2 2 0 】

ROCKキナーヤアッヤイ：

Sf9細胞で発現させたヒト組換えROCK1キナーゼドメイン(アミノ酸2-543) (W09967283を参照のこと)を使用してROCK阻害剤活性を測定した。HisタグNTAカラムおよびSource15 HPLCクロマトグラフィーを使用してこの酵素を精製した。このRock-1活性のアッセイはペプチド基質とATP³³のインキュベーション段階を含み、その後、シンチレーション近接アッセイ(SPA - Amersham Pharmacia)によってそのペプチドへのP³³の取り込みを定量した。

【 0 2 2 1 】

50

IC50測定では、典型的に、試験化合物を10mMで100% DMSOに溶解し、以後100% DMSOに連続希釈した。典型的に、3倍希釈にて50uM～0.8nMのアッセイ濃度の11点希釈範囲にわたって化合物をアッセイした。bespoke曲線近似ソフトウェアによってIC50値を算出し、次いでpIC50に変換した。

【0222】

アッセイは不透明な白色壁の384ウェルプレートで実施し、総アッセイ容量は20uLであった。本アッセイでは下記物質を含有させた：1nM hROCK1；1uM ピオチン化ペプチド(ピオチン-Ahx-AKRRRLSSLRA-CONH2)；1uM ATP；1.85kBq ATP(³³P)/ウェル；25mM Hepes pH 7.4；15mM MgCl₂；0.015% BSA。その反応物を22℃で120分間インキュベートし、次いで60mM EDTAおよびストレプトアビジンPVT SPAビーズを含有する溶液50uLを加えて反応を停止させた。そのSPAビーズはウェル当たり0.14mgの濃度まで加えた。そのプレートを22℃で10分間インキュベートしておいた後、1500 rpmで1分間遠心分離した。Packard TopCountでシンチレーション計数することによってP³³の取り込みを定量した。10

【0223】

上記アッセイを用いて行ったすべての実例でRock-1に対する阻害活性が示され、そのpIC₅₀は5.0またはそれ以上であった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/03479						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 213/56, 231/12, 239/42; A61K 31/415, 416, 4418, 505 US CL : 544/329, 332, 546/340; 548/309.7, 375.1; 514/275, 357, 405, 406 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/329, 332; 546/340; 548/309.7, 375.1; 514/275, 357, 405, 406								
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; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 5,863,924 A (BERGER et al) 26 January 1999 (26.01.1999), see entire document</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">1-3, 5, 9</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 5,863,924 A (BERGER et al) 26 January 1999 (26.01.1999), see entire document	1-3, 5, 9
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A	US 5,863,924 A (BERGER et al) 26 January 1999 (26.01.1999), see entire document	1-3, 5, 9						
<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: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search 29 September 2005 (29.09.2005)		Date of mailing of the international search report 03 NOV 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) 305-3230		Authorized officer Deepak Rao  Telephone No. 571-272-1600						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/03479

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 4,6-8 and 10-14 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

- Remark on Protest
- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. |
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. |
| <input type="checkbox"/> | No protest accompanied the payment of additional search fees. |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
	A 6 1 P 31/12	
	A 6 1 P 31/10	

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

(72)発明者 ドリューリー,デヴィッド,ハロルド

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州,リサーチ トライアングル パーク,ピオ
ー ボックス 13398,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 ユング,デヴィッド,ケンドール

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州,リサーチ トライアングル パーク,ピオ
ー ボックス 13398,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 リン , ジェームズ , アンドリュー
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーク
- ボックス 13398 , 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
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーク
- ボックス 13398 , 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 リー , デニス
アメリカ合衆国 19406 ペンシルバニア州 , キング オブ ブルシア , スウェーデランド
ロード 709 , グラクソスミスクライン

(72)発明者 スティヴンガ , ロバート , エー
アメリカ合衆国 19406 ペンシルバニア州 , キング オブ ブルシア , スウェーデランド
ロード 709 , グラクソスミスクライン

(72)発明者 セホン , クラーク
アメリカ合衆国 19406 ペンシルバニア州 , キング オブ ブルシア , スウェーデランド
ロード 709 , グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA39 CA01 DA08 DA34 DB02 DB08 FA03
FA11 FA15 FA31 FA32 FA37
4C063 AA01 BB01 CC29 DD07 DD15 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC37 BC38 BC42 GA07 GA13 GA16
MA01 MA02 MA03 MA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08 ZA16
ZA21 ZA36 ZA39 ZA42 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA94
ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC20 ZC35