

(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2005-508962

(P2005-508962A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 271/10  
A61K 31/4245  
A61P 1/04  
A61P 3/10  
A61P 7/00

F I

C07D 271/10 CSP  
A61K 31/4245  
A61P 1/04  
A61P 3/10  
A61P 7/00

テーマコード (参考)

4C056  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-535790 (P2003-535790)  
(86) (22) 出願日 平成14年10月16日 (2002.10.16)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年4月14日 (2004.4.14)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/011575  
(87) 国際公開番号 W02003/032987  
(87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)  
(31) 優先権主張番号 0124938.2  
(32) 優先日 平成13年10月17日 (2001.10.17)  
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 397009934  
グラクソ グループ リミテッド  
GLAXO GROUP LIMITED  
イギリス ミドルセックス ユービー6  
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
ー アペニュー グラクソ ウェルカム  
ハウス (番地なし)  
Glaxo Wellcome Hous  
e, Berkeley Avenue G  
reenford, Middlesex  
UB6 ONN, Great Brita  
in  
(74) 代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔

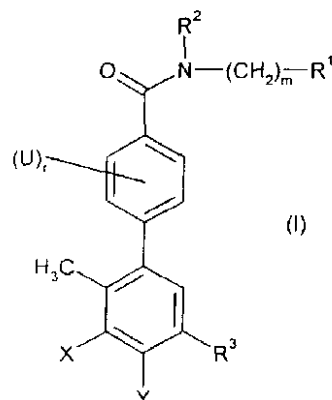
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2'-メチル-5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド誘導体およびp38キナーゼ阻害剤としてのそれらの使用

## (57) 【要約】

式(1) [式中、mが0~4である場合、R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>および-COOR<sup>4</sup>から選択され；mが2~4である場合、R<sup>1</sup>はさらにC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>SOR<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>および-NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から選択され；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよび-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルから選択され；R<sup>3</sup>は基であり、R<sup>6</sup>は、水素およびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；Uは、メチルおよびハロゲンから選択され；XおよびYは、それぞれ独立して、水素、メチルおよびハロゲンから選択され；mは、0、1、2、3および4から選択され、ここで、得られる炭素鎖の各炭素原子は場合により、独立してC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；nは、0、1、2および3から選択され；rは、0、1および2から選択される]の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、ならびに医薬として、特にp38キナーゼ阻害剤としてのそれらの使用。

【化1】

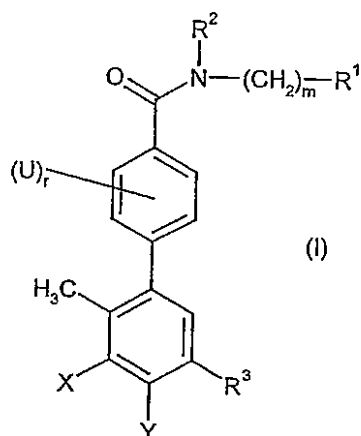


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (1) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

m が 0 ~ 4 である場合、 $R^1$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$  および  $-COOR^4$  から選択され；

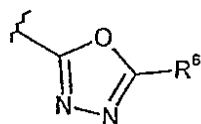
20

m が 2 ~ 4 である場合、 $R^1$  はさらに  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $NR^4R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4SOR^5$ 、 $-NR^4COR^5$  および  $-NR^4CONR^4R^5$  から選択され；

$R^2$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$  シクロアルキルから選択され；

$R^3$  は基；

## 【化 2】



30

であり、

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、場合により  $C_{1-4}$  アルキルで置換されているヘテロ環およびフェニルから選択され、ここで該フェニルは場合により、独立して  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲンから選択される 2 個以下の基で置換されているか；あるいは、 $R^4$  および  $R^5$  は、それが結合している窒素原子と一緒に、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員 ~ 6 員のヘテロ環もしくはヘテロアリール環を形成し、ここで該環は、2 個以下の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよく；

$R^6$  は、水素および  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

U は、メチルおよびハロゲンから選択され；

X および Y は、それぞれ独立して、水素、メチルおよびハロゲンから選択され；

40

m は、0、1、2、3 および 4 から選択され、ここで、得られる炭素鎖の各炭素原子は場合により、独立して  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 個または 2 個の基で置換されていてもよく；

n は、0、1、2 および 3 から選択され；

r は、0、1 および 2 から選択される]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

$R^1$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-CONHCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、メトキシ、 $-NHSO_2CH_3$  および  $-NHCOCH_3$  から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

50

$R^1$  が、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、ヒドロキシおよび $\text{NR}^4\text{R}^5$ から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$R^2$  が、水素、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $-\text{CH}_2-$ シクロプロピルから選択され、さらに好ましくは水素である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

$R^2$  が水素である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

$R^6$  が $C_{1-4}$ アルキルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

$m$  が0、1および2から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項8】

$p$  が0および1から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

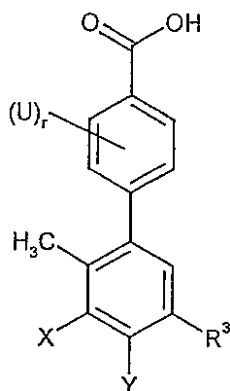
【請求項9】

実施例1～29のいずれか1つで規定される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項10】

(a) 式(XII)：

【化3】



20

30

(XII)

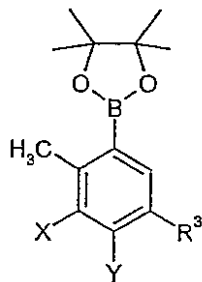
[式中、 $R^3$ 、 $U$ 、 $X$ 、 $Y$ および $r$ は請求項1で定義されているとおりである]の化合物を、式(XIII)：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $m$ は請求項1で定義されているとおりである]の化合物と、アミド形成条件下で反応させるか；

b) 式(XIV)：

【化4】



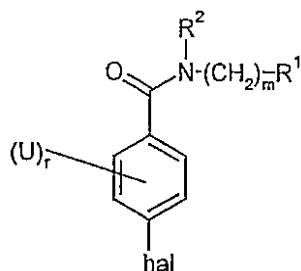
40

(XIV)

50

[ 式中、 $R^3$ 、 $X$ および $Y$ は請求項 1 で定義されているとおりである ]  
 の化合物を、式 (XV) :

【化 5】



10

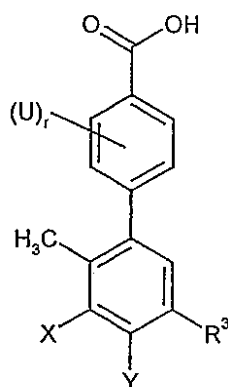
(XV)

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $m$ および $r$ は請求項 1 で定義されているとおりであり、 $hal$ はハロゲンである ]

の化合物と、触媒存在下で反応させるか ; または

c) 式 (XVI) :

【化 6】



20

(XVI)

30

[ 式中、 $R^3$ 、 $U$ 、 $X$ 、 $Y$ および $r$ は請求項 1 で定義されているとおりである ]  
 の化合物を、式 (XVII) :



[ 式中、 $R^1$ および $m$ は請求項 1 で定義されているとおりである ]

の化合物と、アミド形成条件下で反応させ、

続いて、式 (XVIII) :



[ 式中、 $R^2$ は請求項 1 で定義されているとおりであり、 $hal$ はハロゲンである ]

の化合物と、塩基の存在下で反応させること

を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法。

40

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1 種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤と混合させて含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

p38キナーゼ活性により媒介されるか、またはp38キナーゼの活性により産生されるサイトカインにより媒介される症状または疾患状態の治療方法であって、その治療が必要な患者に、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法。

【請求項 1 3】

50

治療に使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

p38キナーゼ活性により媒介されるか、またはp38キナーゼの活性により産生されるサイトカインにより媒介される症状または疾患状態の治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、ならびに特定の疾患および症状を治療するための医薬としての、特にp38キナーゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【発明の開示】

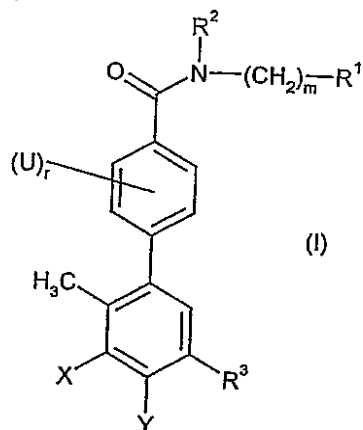
【0002】

本発明者らは、p38キナーゼの阻害剤である一群の新規な化合物を見い出した。

【0003】

本発明によれば、式 (I) :

【化 1】



【0004】

[式中、

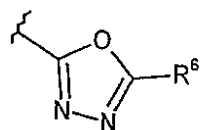
$m$  が 0 ~ 4 である場合、 $R^1$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$  および  $-COOR^4$  から選択され；

$m$  が 2 ~ 4 である場合、 $R^1$  はさらに  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $NR^4R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4SOR^5$ 、 $-NR^4COR^5$  および  $-NR^4CONR^4R^5$  から選択され；

$R^2$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$  シクロアルキルから選択され；

$R^3$  は基；

【化 2】



【0005】

であり、

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、場合により  $C_{1-4}$  アルキルで置換されているヘテロ環およびフェニルから選択され、ここで該フェニルは場合により、独立して  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲンから選択される 2 個以下の基で置換されているか；あるいは、 $R^4$  および  $R^5$  は、それが結合している窒素原子と一緒に、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員 ~ 6 員のヘ

10

20

30

40

50

テロ環もしくはヘテロアリアル環を形成し、ここで該環は、2個以下の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよく；

$R^6$ は、水素および $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

Uは、メチルおよびハロゲンから選択され；

XおよびYは、それぞれ独立して、水素、メチルおよびハロゲンから選択され；

mは、0、1、2、3および4から選択され、ここで、得られる炭素鎖の各炭素原子は場合により、独立して $C_{1-6}$ アルキルから選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

nは、0、1、2および3から選択され；

rは、0、1および2から選択される]

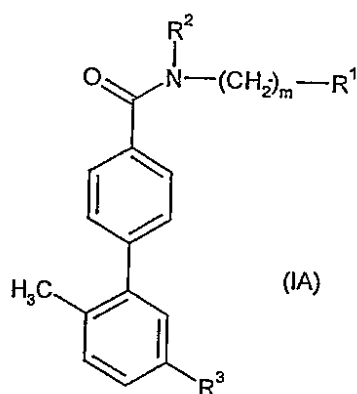
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0006】

本発明のさらなる実施形態によれば、式(IA)：

【化3】



20

【0007】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびmは上記で定義されているとおりである]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0008】

1つの好ましい実施形態においては、式(1)の化合物の分子量は1000を超えず、さらに好ましくは800を超えず、一層さらに好ましくは600を超えない。

30

【0009】

1つの好ましい実施形態においては、 $R^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキル(特にメチルもしくはイソプロピル)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル)、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、メトキシ、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{NHCOCH}_3$ から選択される。さらに好ましい1つの実施形態においては、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル(特に1,2-ジメチルプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチルおよびn-ペンチル)； $C_{3-7}$ シクロアルキル(特にシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロヘキシル)； $C_{2-6}$ アルケニル(特に2-メチルアリル)； $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ (特に $-\text{CONHCH}_3$ 、もしくはそこにおいて、 $R^4$ および $R^5$ が独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび場合により $C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択される2個以下の基で置換されているフェニルから選択されるもの)；ヒドロキシ；ならびに $\text{NR}^4\text{R}^5$ (特に、そこにおいて、 $R^4$ および $R^5$ が独立して水素および $C_{1-6}$ アルキルから選択されるもの)から選択される。

40

【0010】

1つの好ましい実施形態においては、 $R^2$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $-\text{CH}_2$ -シクロプロピルから選択され、さらに好ましくは水素である。

【0011】

1つの好ましい実施形態においては、 $R^4$ および $R^5$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキルおよびフェニルから選択される。特に好ましいものは、水素およびメチルである。さらに特

50

に好ましい基は、水素、エチル、および場合により  $C_{1-6}$  アルコキシから独立して選択される 2 個以下の基で置換されているフェニルである。

【0012】

1 つの好ましい実施形態においては、 $R^6$  は、 $C_{1-4}$  アルキルから選択され、さらに好ましくはメチルである。

【0013】

1 つの好ましい実施形態においては、X および Y は、それぞれ独立して、水素、塩素およびフッ素から選択される。さらに好ましい 1 つの実施形態においては、X はフッ素である。

【0014】

1 つの好ましい実施形態においては、m は、0、1 および 2 から選択され、m の炭素鎖が置換されている場合、これらの置換基は、好ましくは 1 個または 2 個のメチルである。m のさらに好ましい置換基は t-ブチルである。

【0015】

1 つの好ましい実施形態においては、r は、0 および 1 から選択される。特に、r は 0 である。

【0016】

本発明は、上記で記載した特定の基および好ましい基のあらゆる組合せを包含するものと理解すべきである。

【0017】

本発明による特定の化合物としては、実施例で述べるもの、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物が挙げられる。挙げることができる具体的な例としては、以下のものが含まれる。

【0018】

N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド；

N-(3,3-ジメチルブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド；および

N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド。

【0019】

本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、特定の数の炭素原子を含む直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖をいう。例えば、 $C_{1-6}$  アルキルとは、少なくとも 1 個で最大 6 個の炭素原子を含む直鎖状または分岐鎖状のアルキルを意味する。本明細書中で用いられる「アルキル」の例としては、それらに限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピルおよび t-ブチルが挙げられる。 $C_{1-4}$  アルキル基は、好ましくは、例えばメチル、エチルまたはイソプロピルである。上記のアルキル基は、場合により、1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよく、例えばトリフルオロメチルが挙げられる。

【0020】

本明細書中で用いられる「アルコキシ」という用語は、直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基をいい、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシまたはヘキシルオキシが挙げられる。 $C_{1-4}$  アルコキシ基は、好ましくは、例えばメトキシまたはエトキシである。

【0021】

本明細書中で用いられる「シクロアルキル」という用語は、場合により 1 個以下の二重結合を含んでいてもよい、特定の数の炭素原子を含む非芳香族系の炭化水素環をいう。例えば、 $C_{3-7}$  シクロアルキルとは、少なくとも 3 個で最大 7 個の環炭素原子を含む非芳香族系の環を意味する。本明細書中で用いられる「シクロアルキル」の例としては、それらに

10

20

30

40

50

限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。 $C_{3-6}$ シクロアルキル基が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。 $R^1$ が $C_{3-7}$ シクロアルキル基である場合、このシクロアルキル基は、場合により、 $C_{1-6}$ アルキルおよびフェニルから選択される1個以上の基で置換されていてもよい。

【0022】

本明細書中で用いられる「アルケニル」という用語は、特定の数の炭素原子を含み、かつ少なくとも1個の二重結合を含む直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖をいう。例えば、 $C_{2-6}$ アルケニルとは、少なくとも2個で最大6個の炭素原子を含み、かつ少なくとも1個の二重結合を含む直鎖状または分岐鎖状のアルケニルを意味する。本明細書中で用いられる「アルケニル」の例としては、それらに限定されるものではないが、エテニルおよびプロペニルが挙げられる。

10

【0023】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール環」および「ヘテロアリール」という用語は、酸素、窒素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、単環式で5員～7員の不飽和環をいう。好ましくは、このヘテロアリール環は5個または6個の環原子を有する。ヘテロアリール環の例としては、それらに限定されるものではないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびチリアジニルが挙げられる。上記の環は、場合により、 $C_{1-6}$ アルキルおよびオキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

20

【0024】

本明細書中で用いられる「ヘテロ環」および「ヘテロ環(系)の」という用語は、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、単環式で3員～7員の飽和または非芳香族系で不飽和の炭化水素環をいう。好ましくは、このヘテロ環は5個または6個の環原子を有する。ヘテロ環基の例としては、それらに限定されるものではないが、アジリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノおよびチオモルホリノが挙げられる。上記の環は、場合により、 $C_{1-6}$ アルキルおよびオキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

30

【0025】

本明細書中で用いられる「縮合二環式環」という用語は、2個の5～7員の飽和または不飽和炭化水素環を含む環系をいい、この環系は、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む。適切な縮合二環式環の例としては、それらに限定されるものではないが、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾジオキサニル、インダニルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられる。それぞれの環は、場合により、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、オキシ、 $-(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$ 、 $-CO(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$ およびイミダゾリルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。特に好ましい置換基は、塩素、イミダゾリル、および $-CH_2-N(CH_3)_2$ である。

40

【0026】

本明細書中で用いられる「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、元素フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。好ましいハロゲンは、フッ素、塩素および臭素である。特に好ましいハロゲンはフッ素である。

【0027】

本明細書中で用いられる「場合により(よって)」という用語は、その後に続いて記載されている事柄が起こってもよいし、起こらなくてもよいことを意味し、起こっている事柄と起こっていない事柄の両者を含む。

【0028】

50

本明細書中で用いられる「置換されている」という用語は、列挙されている置換基による置換をいい、特に記載がない限り、多重度の置換が可能である。

【0029】

本明細書中で用いられる「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明では、式（1）の化合物またはその塩）と溶媒によって形成される種々の化学量論の複合体をいう。本発明の目的のためのそのような溶媒は、溶質の生物学的活性に干渉しないものとすることができる。好適な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、用いられる溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。好適な薬学的に許容される溶媒の例としては、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは、用いられる溶媒は水である。

10

【0030】

式（1）の特定の化合物は、立体異性体の形態で存在することができる（例えば、それらは1個以上の不斉炭素原子を含むことができるか、またはcis-trans異性を示すことができる）。個々の立体異性体（エナンチオマーとジアステレオマー）およびこれらの混合物は、本発明の範囲に含まれる。本発明はまた、式（1）で表わされる化合物のそれぞれの異性体を、1つ以上のキラル中心が反転しているそれらの異性体との混合物として包含する。同様に、式（1）の化合物は、この式で示されるもの以外の互変異性形態で存在することができる、これらもまた、本発明の範囲に含まれることが理解される。

【0031】

本発明の化合物の塩もまたは、本発明の範囲に包含され、例えば、酸と式（1）の化合物中に存在する窒素原子との反応により生じる酸付加塩を含み得る。

20

【0032】

「薬学的に許容される塩」という用語に包含される塩とは、本発明の化合物の非毒性塩をいう。代表的な塩としては、次の塩が挙げられる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化塩、エデト酸カルシウム、カルシン酸塩、炭酸塩、塩化塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート（estolate）、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプテート（gluceptate）、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム、ムチン酸塩、ナプシレート（napsylate）、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモエート（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド（triethiodide）、トリメチルアンモニウム塩、ならびに吉草酸塩。本発明の化合物の製造では、薬学的に許容されない他の塩も有用となる場合があり、これらは本発明のさらに別の態様を構成する。

30

【0033】

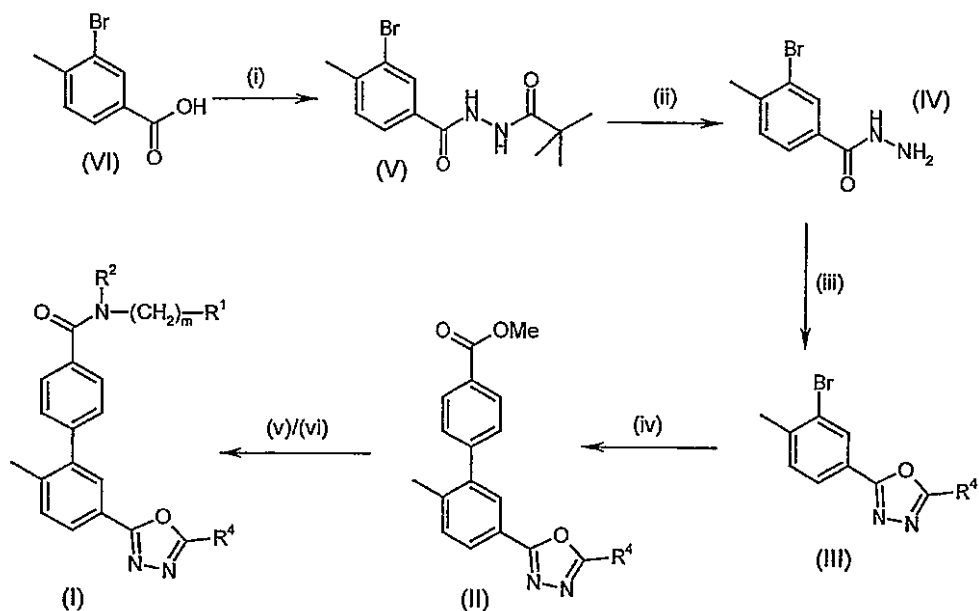
本発明の化合物は、標準的な化学を含む種々の方法により製造することができる。上記で定義した可変要素はいずれも、特にそうではないと明記されていない限り、引き続き上記で定義した意味を持つ。説明のための一般的な合成方法を以下に述べ、そして、本発明の特定の化合物を実施例で製造する。

40

【0034】

例えば、式（1）の化合物を製造するための一般的方法（A）は、下記のスキーム1に示す反応を含む。

## 【化 4】



スキーム 1

10

20

## 【 0 0 3 5 】

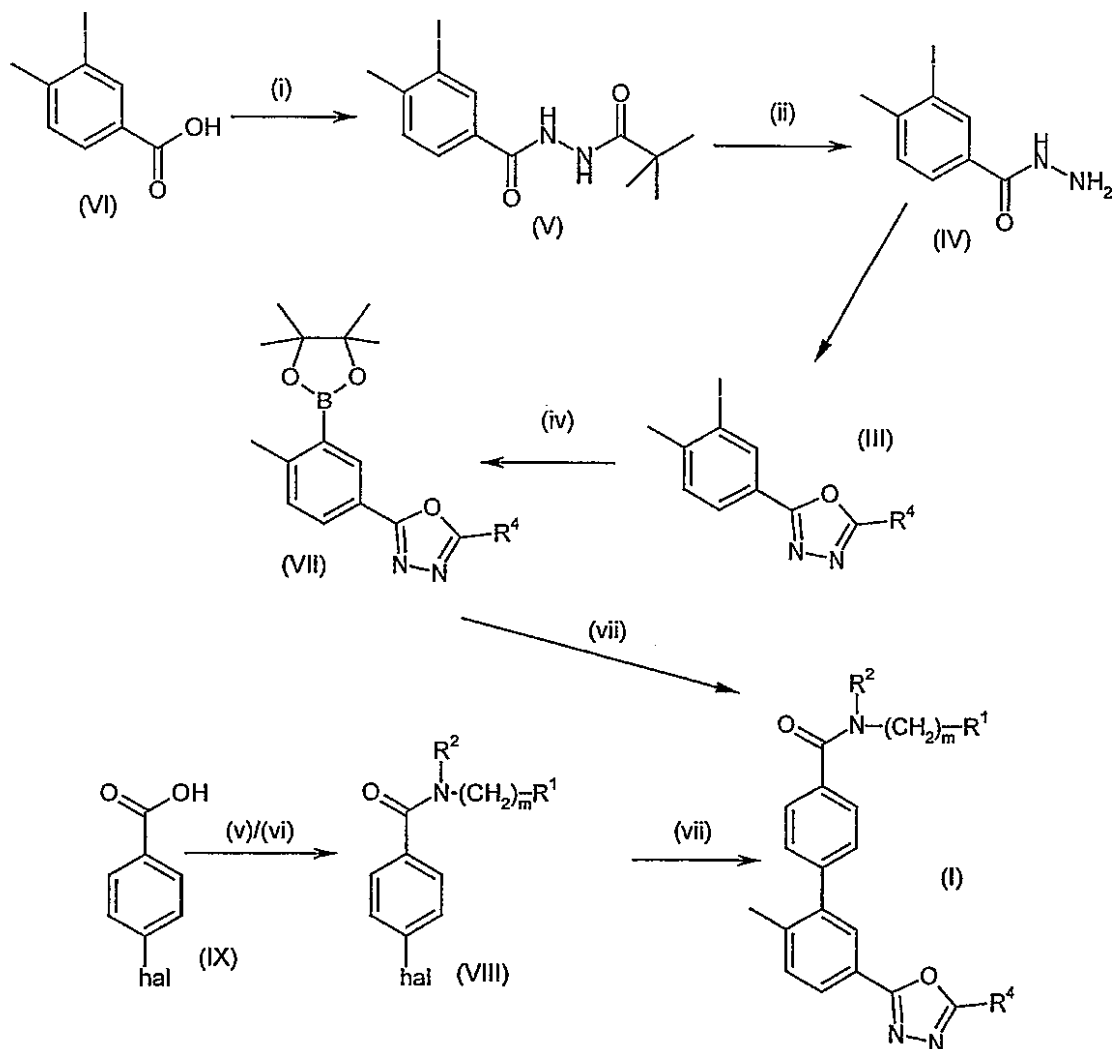
(i) t-ブチルカルバゼート、HOBT、HBTU、DIPEA、DMF

(ii) TFA

(iii)  $R^4C(OEt)_3$ (iv) (4-メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸、 $(Ph_3P)_4Pd$ 、 $CsCO_3$ 、DME(v) LiOH、THF、 $H_2O$ (vi)  $R^1(CH_2)_mNR^2H$ 、HOBT、HBTU、DIPEA、DMF

例えば、式 (I) の化合物を製造するための一般的方法 (B) は、下記のスキーム 2 に示す反応を含む。

## 【化 5】



スキーム 2

## 【 0 0 3 6 】

(i) t-ブチルカルバゼート、HOBT、HBTU、DIPEA、DMF

(ii) TFA

(iii)  $R^4C(OEt)_3$ (iv) ビス(ピナコレート)ジボロン、KOAc、 $PdCl_2dppf$ 、DMF(v)  $SOCl_2$ (vi)  $R^1(CH_2)_mNR^2H$   $Na_2CO_3$ 、アセトン(vii)  $(Ph_3P)_4P$ 、 $Na_2CO_3$ 、DMF

例えば、式 (I) の化合物を製造するための一般的方法 (C) は、下記のスキーム 3 に示す反応を含む。

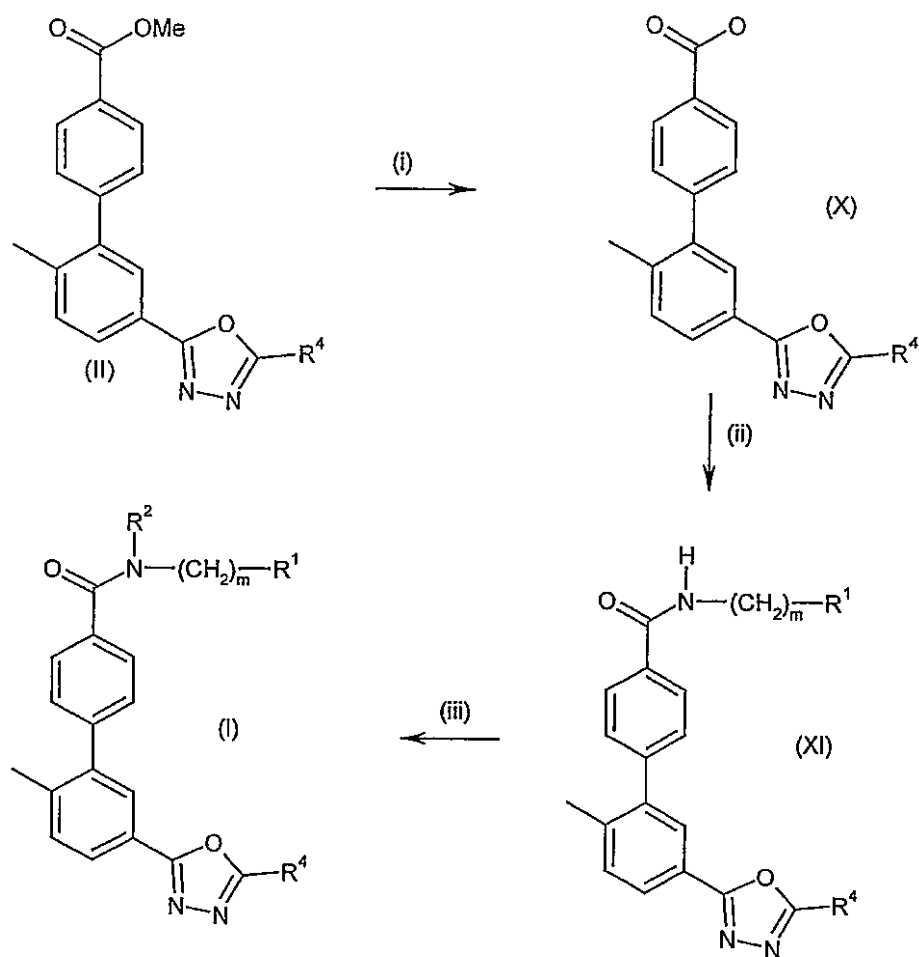
10

20

30

40

## 【化 6】



スキーム 3

## 【 0 0 3 7 】

(i) LiOH、THF、 $H_2O$ (ii)  $R^1-(CH_2)_m-NH_2$ 、HOBT、HBTU、DIPEA、DMF(iii)  $R^2-hal$ 、NaH、DMF

したがって、本発明によれば、式 (I) の化合物の製造方法であって、

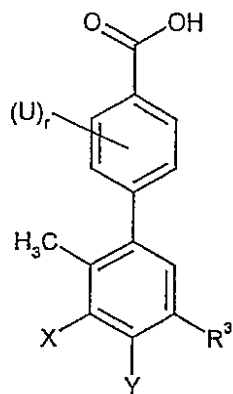
(a) 式 (XII) :

10

20

30

## 【化 7】

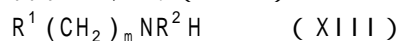


10

(XII)

## 【 0 0 3 8 】

[ 式中、 $R^3$ 、U、X、Yおよびnは上記で定義したとおりである ]  
 の化合物を、式 (XIII) :

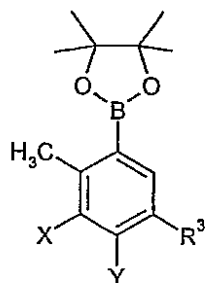


[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ およびmは上記で定義したとおりである ]  
 の化合物と、アミド形成条件下で反応させるか ;

20

b) 式 (XIV) :

## 【化 8】



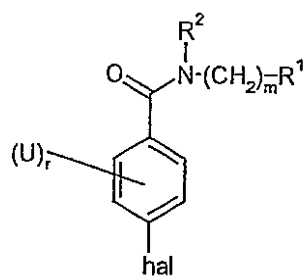
30

(XIV)

## 【 0 0 3 9 】

[ 式中、 $R^3$ 、XおよびYは上記で定義したとおりである ]  
 の化合物を、式 (XV) :

## 【化 9】



40

(XV)

## 【 0 0 4 0 】

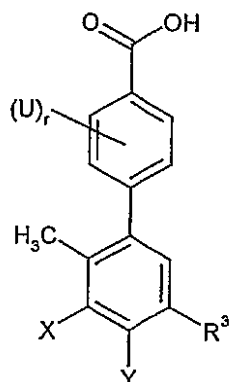
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、U、mおよびnは上記で定義したとおりであり、halはハロゲン、特に臭素またはヨウ素である ]

50

の化合物と、触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下で反応させるか；または

c) 式 (XVI) :

【化 10】



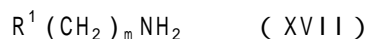
(XVI)

10

【0041】

[ 式中、 $R^3$ 、U、X、Yおよびnは上記で定義したとおりである ]

の化合物を、式 (XVII) :



[ 式中、 $R^1$ およびmは上記で定義したとおりである ]

の化合物と、アミド形成条件下で反応させ、

続いて、式 (XVIII) :



[ 式中、 $R^2$ およびhalは上記で定義したとおりである ]

の化合物と、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で反応させることを含む、上記方法が提供される。

20

【0042】

好適なアミド形成条件は、当業界では周知であり、例えばHOBt、HBTUおよびDIPEAの存在下で例えばDMF中で酸の溶液をアミンで処理することを含む。

30

【0043】

本発明の化合物、塩または溶媒和物は新規な化学物質として投与することが可能であるが、式 (1) の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物は、好都合には医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明の別の態様においては、式 (1) の化合物またその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合して含む医薬組成物が提供される。

【0044】

式 (1) の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物は、いずれかの適当な方法で投与向けに製剤化できる。例えば、それらは、局所投与用または吸入による投与用に、さらに好ましくは経口、経皮または非経口投与用に製剤化することができる。医薬組成物は、式 (1) の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物を制御放出できるような形態とすることができる。特に好ましい投与方法およびそれに対応する製剤は、経口投与である。

40

【0045】

経口投与する場合、医薬組成物は、例えば、許容される賦形剤を用いて慣用の手段で製造される錠剤（舌下錠剤を含む）およびカプセル剤（それぞれが遅延放出製剤および持続放出製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、乳濁液剤、溶液剤、シロップ剤または懸濁液剤の形態を取ることができ、またその形態で投与することができる。

50

## 【 0 0 4 6 】

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

## 【 0 0 4 7 】

カプセル剤は、上記で記載されるような粉末混合物を調製し、成形したゼラチンシースに充填することにより製造できる。充填操作の前に、コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を粉末混合物に添加することが可能である。アガーアガー、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加して、カプセル剤が摂取された時の薬のアベイラビリティを向上させることができる。

## 【 0 0 4 8 】

さらに、それが所望されるか必要である場合には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に混ぜ込むことができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖（ブドウ糖または乳糖など）、コーン甘味料、天然および合成のガム（アラビアゴム、トラガカントゴムまたはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蠟などが挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒もしくはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、圧縮して錠剤にすることにより製剤化される。粉末混合物は、適切に粉碎した化合物を上記で記載した希釈剤または基剤、そして場合により結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど）、液状遅延剤（パラフィンなど）、再吸収促進剤（第四級塩など）および/または吸収剤（ベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなど）と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプン糊、アカディア（acadia）粘液、またはセルロース系もしくはポリマー系の物質の溶液などの結合剤で湿潤させ、篩にかけることにより顆粒化できる。顆粒化の別の方法としては、粉末混合物を打錠機に通過させ、得られた完全に形成されていないスラグを、顆粒へと粉碎する。その顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により滑性化して、錠剤形成ダイにくっつかないようにすることができる。次に、滑性化した混合物を圧縮して錠剤にする。本発明の化合物は、自由流動性の不活性担体と組み合わせ、造粒工程またはスラグ化工程を行わずに直接錠剤へと圧縮してもよい。シェラックの密封用コーティング、糖もしくは高分子性物質のコーティングおよび蠟の艶出コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを設けてもよい。異なる単位剤形を区別するために、これらのコーティングに色素を添加することができる。

## 【 0 0 4 9 】

溶液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用液体は、所与の量が所定量の化合物を含むような単位剤形に調製できる。シロップ剤は、化合物を適切に風味付けした水性溶液に溶解させることにより調製でき、エリキシル剤は、非毒性のアルコール系ビヒクルを使用することにより調製される。懸濁液剤は、化合物を非毒性のビヒクルに分散させることにより製剤化できる。また、エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油またはサッカリンなどの矯味矯臭添加剤なども添加できる。

## 【 0 0 5 0 】

それが適切である場合、経口投与用の投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。製剤はまた、例えばコーティングにより、またはポリマーや蠟などへの粒状物質

10

20

30

40

50

の包埋により、放出を延長または持続させるように調製することもできる。

【0051】

本発明の化合物は、小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することも可能である。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成できる。

【0052】

また、本発明の化合物は、小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクル、および多層ベシクルなどのリポソームエマルジョン送達系の形態で投与することも可能である。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することが可能である。

10

【0053】

また、本発明の化合物は、化合物分子が結合されているモノクローナル抗体をそれぞれの担体として使用することにより送達することも可能である。本発明の化合物はまた、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結合させることも可能である。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタアクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイ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が挙げられる。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの1つのクラスと結合させることができ、例えばポリ乳酸、ポレブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋型もしくは両親媒性のブロックコポリマーが挙げられる。

20

【0054】

本発明は、0.1~99.5%、さらに特定すると0.5~90%の式(1)の化合物を、薬学的に許容される担体と組合せて含む医薬組成物を包含する。

【0055】

同様に、この組成物はまた、薬学の分野の当業者に周知のすべての形態を用いる経鼻、経眼、経耳、直腸、局所、静脈内(ボラス剤および点滴の両者)、腹腔内、関節内、皮下もしくは筋肉内、吸入もしくは通気の形態で投与することも可能である。

【0056】

経皮投与の場合、医薬組成物は、経皮イオン導入パッチなどの経皮パッチの形態で投与することが可能である。

30

【0057】

非経口投与の場合、医薬組成物は、注射または点滴(例えば、静脈内、脈管内もしくは皮下)として投与することが可能である。この組成物は、油性または水性のベシクル中の懸濁液剤、溶液剤または乳濁液剤の形態を取ることができ、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤などの特定の製剤化剤を含むことができる。注射により投与する場合、これらは、好ましくは添加した保存剤と共に、単回投与形または多回投与形の形態を取ることができる。非経口投与の別形態として、活性成分は適当なベシクルを用いた再構成用の粉末形態とすることができる。

40

【0058】

また、本発明の化合物は、デポー調製物としても製剤化できる。そうした長期作用性の製剤は、移植(例えば皮下もしくは筋肉内)または筋肉内注射により投与できる。したがって、例えば、本発明の化合物は、適当な高分子性または疎水性の物質と共に(例えば許容される油中の乳濁液として)またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性の誘導体として(例えば難溶性の塩として)製剤化できる。

【0059】

あるいはまた、この組成物は、局所投与用、例えば軟膏、クリーム、ローション、眼軟膏、点眼剤、点耳剤、口中洗浄剤、含浸包帯および縫合糸、ならびにエアロゾルの形態で製剤化することが可能であり、例えば保存剤、薬物の浸透を促進するための溶剤、ならび

50

に軟膏およびクリーム中の皮膚軟化剤などの適当な慣用の添加剤を含むことができる。そのような局所製剤は、例えばクリームまたは軟膏の基剤やローション用のエタノールもしくはオレイルアルコールなどの、適合性の慣用の担体も含むことができる。そのような担体は、製剤の約1重量%～約98重量%を構成することができ、さらに一般には、それらは製剤の約80重量%以下を構成する。

#### 【0060】

吸入により投与する場合、本発明による化合物は、好都合には、例えばジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素または他の好適なガスなどの適切な噴射剤を用いる、加圧式パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー製剤の形態で送達される。加圧式エアロゾルの場合、単位投与量は、一定量を送達するためのバルブを設けることにより確定できる。本発明の化合物と乳糖もしくはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含んでなる、例えば吸入器または通気器で使用するためのゼラチンのカプセル剤およびカートリッジ剤を製剤化することができる。

10

#### 【0061】

医薬組成物は、通常、特定の症状の治療または予防に有効な量で投与される。ヒトにおける初回投与には選択された症状の徴候の臨床監視を伴う。一般に、この組成物は、少なくとも約100 $\mu$ g/kg体重の活性薬剤の量で投与される。多くの場合、それらは、1日当たり約20mg/kg体重を超えない量で1回以上の用量で投与される。多くの場合、好ましくは、用量は、1日当たり約100 $\mu$ g/kg～約5mg/kg体重である。特に哺乳動物（特にヒト）へ投与する場合、活性薬剤の1日用量レベルは、0.1mg/kg～10mg/kgであり、典型的にはおよそ1mg/kgであると予想される。最適な投薬量は、各治療様式および適応についての標準的な方法により、その適用、その重篤度、投与経路、合併症状などを考慮に入れて決定されると理解されよう。いずれにしても個々の患者に最適な実際の用量は医師が決定するものであり、これは個々の患者の年齢、体重および応答によって異なる。選択した実際の用量の有効性は、例えば、その選択した投与量を投与した後で臨床的症狀または標準的な抗炎症性の指標を測定することにより容易に決定できる。上記の投薬量は、平均的な場合の例である。勿論、それより高い、またはそれより低い投薬量範囲が有利な個体の例もあり得、それらも本発明の範囲に包含される。本発明により治療されるような症状または疾患状態の場合、被験体において一定の1日レベルを長期間にわたって（例えば維持レジメンにおいて）維持することが特に有利となることがある。

20

30

#### 【0062】

別の態様において、本発明は、治療に使用するための、式(1)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0063】

本発明の化合物は、概ね、セリン/トレオニンキナーゼp38の阻害剤であり、したがって、p38キナーゼにより媒介されるサイトカイン産生の阻害剤である。「セリン/トレオニンキナーゼp38の阻害剤」という用語の意味には、後記で記載するアッセイに従ってp38のATP由来のリン酸基をタンパク質基質へと輸送する能力を阻害する化合物が含まれる。

#### 【0064】

本発明の化合物は、例えばp38 $\alpha$ 、p38 $\beta$ 、p38 $\gamma$  および/またはp38 $\delta$ などのp38の1種以上のアイソフォームに対して選択的であり得ることが理解されよう。1つの実施形態においては、本発明の化合物は、p38 $\alpha$  アイソフォームを選択的に阻害する。別の実施形態では、本発明の化合物は、p38 $\beta$  アイソフォームを選択的に阻害する。さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、p38 $\alpha$  アイソフォームおよびp38 $\beta$  アイソフォームを選択的に阻害する。化合物のp38アイソフォームに対する選択性を調べるためのアッセイは、例えばWO 99/61426、WO 00/71535およびWO 02/46158に記載されている。

40

#### 【0065】

P38キナーゼ活性は（局所的または全身にわたって）上昇することがあり、p38キナーゼは誤って一過的に活性化したり発現することがあり、p38キナーゼは不適当な位置で発現

50

したり活性化することがあり、p38キナーゼは構成的に発現することがあり、またはp38キナーゼは発現に異常がある場合もあり、そして同様に、p38キナーゼ活性により媒介されるサイトカインの産生が不適当な時期に不適当な場所で起こったり、または有害な高いレベルで起こったりすることが知られている。

#### 【0066】

したがって、本発明は、被験体における、p38キナーゼ活性により媒介される、またはp38キナーゼの活性により産生されるサイトカインにより媒介される症状または疾患状態の治療方法であって、その被験体に治療上有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。化合物は、単一もしくは多形の結晶形態、非晶質形態、単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、単一の立

10

#### 【0067】

また、本発明は、被験体、例えばヒトにおけるp38キナーゼ活性により媒介されるサイトカイン産生の阻害方法であって、サイトカイン産生の阻害が必要なその被験体に、治療的またはサイトカイン阻害量の本発明の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。この化合物は、単一もしくは多形の結晶形態、非晶質形態、単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、単一のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物として投与することができる。

#### 【0068】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物を与えることにより、これらの症状を治療する。「治療上有効用」とは、化合物の、症状を緩和する量もしくは症状を軽減する量、サイトカインを低減する量、サイトカインを阻害する量、キナーゼを調節する量、および/またはキナーゼを阻害する量を意味する。そのような量は、例えばサイトカインレベルを測定するか、臨床的症状の緩和を観察することによる、標準的な方法によって容易に決定できる。例えば、臨床医は、抗炎症治療について承認されている測定スコアをモニタリングすることができる。

20

#### 【0069】

本発明の化合物は、p38キナーゼの阻害もしくは調節が必要なあらゆる被験体、またはp38媒介サイトカイン産生の阻害または調節が必要なあらゆる被験体に投与することができる。特に、この化合物は、哺乳動物に投与できる。そのような哺乳動物としては、例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、イヌ、ネコ、霊長類（例えばチンパンジー、ゴリラ、アカゲザル）が挙げられ、最も好ましくはヒトである。

30

#### 【0070】

したがって、本発明は、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、喘息、乾癬、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、成人呼吸促進症候群、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、珪肺症、内毒素血症、トキシックショック症候群、炎症性腸疾患、結核、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病、筋萎縮性側索硬化症、癲癇、多発性硬化症、動脈瘤、脳卒中、過敏性腸症候群、筋肉変性、骨吸収疾患、骨粗鬆症、糖尿病、再灌流障害、移植片対宿主反応、同種移植拒絶、敗血症、全身性悪液質、感染もしくは悪性疾患に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、マラリア、ライ病、感染性関節炎、リーシュマニア症、ライム病、糸球体腎炎、通風、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性滑膜炎、通風性関節炎、脊椎炎、ならびに、椎間板ヘルニア症候群（herniated/ruptured/prolapsed intervertebral disk syndrome）、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎、線維筋痛症候群（fibromyalgic syndrome）などの非関節性炎症性症状、およびその他靱帯損傷（ligamentous sprain）や局所筋骨格損傷（regional musculoskeletal strain）に付随する炎症性症状、疼痛（炎症および/もしくは外傷に付随するもの）、大理石骨病、再狭窄、血栓症、新脈管形成、癌（乳癌、結腸癌、肺癌もしくは前立腺癌を含む）に罹患しているヒトまたは動物の被験体において症状を治

40

50

療または軽減するための方法であって、その被験体に治療上有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0071】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、ならびに乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む癌に罹患しているヒトまたは動物の被験体の治療方法であって、その被験体に治療上有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

10

【0072】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、ならびに乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む癌に罹患しているヒトまたは動物の被験体の治療方法であって、その被験体に治療上有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0073】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病および癲癇に罹患しているヒトまたは動物の被験体の治療方法であって、その被験体に治療上有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

20

【0074】

本発明のさらに別の態様は、慢性疼痛、痛覚脱失(analgesis)の急速発症、神経筋性疼痛、頭痛、癌疼痛、変形性関節症および慢性関節リウマチに付随する急性および慢性炎症性疼痛、手術後炎症性疼痛、神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、肝炎後性神経痛、炎症性神経障害ならびに片頭痛を含む疼痛のいずれかのタイプに罹患しているヒトまたは動物の被験体の治療方法であって、その被験体に治療上有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0075】

本発明のさらに別の態様は、p38キナーゼ活性により媒介されるかp38キナーゼ活性により産生されるサイトカインにより媒介される症状または疾患状態を治療するための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

30

【0076】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、変形性関節症、喘息、乾癬、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、成人呼吸促進症候群、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、珪肺症、内毒素血症、トキシックショック症候群、炎症性腸疾患、結核、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病、筋萎縮性側索硬化症、癲癇、多発性硬化症、動脈瘤、脳卒中、過敏性腸症候群、筋肉変性、骨吸収疾患、骨粗鬆症、糖尿病、再灌流障害、移植片対宿主反応、同種移植拒絶、敗血症、全身性悪液質、感染もしくは悪性疾患に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に続発する悪液質、マラリア、ライ病、感染性関節炎、リーシュマニア症、ライム病、糸球体腎炎、通風、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性滑膜炎、通風性関節炎、脊椎炎、ならびに、椎間板ヘルニア症候群、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎、線維筋痛症候群などの非関節性炎症性症状、およびその他靱帯損傷や局所筋骨格損傷に付随する炎症性症状、疼痛(炎症および/もしくは外傷に付随するもの)、大理石骨病、再狭窄、血栓症、新脈管形成、癌(乳癌、結腸癌、肺癌もしくは前立腺癌を含む)から選択される症状または疾患状態を治療するための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩も

40

50

しくは溶媒和物の使用を提供する。

【0077】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、ならびに乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む癌から選択される症状または疾患状態を治療するための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0078】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、ならびに乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む癌から選択される症状または疾患状態を治療するための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

10

【0079】

本発明のさらに別の態様は、慢性関節リウマチ、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病および癲癇から選択される症状または疾患状態を治療するための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0080】

本発明のさらに別の態様は、慢性疼痛、痛覚脱失の急速発症、神経筋性疼痛、頭痛、癌疼痛、変形性関節症および慢性関節リウマチに付随する急性および慢性炎症性疼痛、手術後炎症性疼痛、神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、肝炎後性神経痛、炎症性神経障害ならびに片頭痛を含む疼痛のいずれかのタイプを治療するための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

20

【0081】

式(1)の化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学的に機能性の塩および溶媒和物は、単独で、または上記の症状を治療するための他の治療薬剤と組み合わせて用いることができる。特に、慢性関節リウマチの治療では、他の化学療法剤または抗体薬剤との組合せが想定される。したがって、本発明による併用療法は、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の他の薬学的に活性な薬剤とを投与することを含む。式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に活性な薬剤とは、一緒に、または別々に投与することができ、別々に投与する場合、これはバラバラに、または逐次的にどのような順序でも行うことが可能である。式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と他の薬学的に活性な薬剤の量、ならびに互いの投与タイミングは、目的とする併用療法効果を達成するように選定される。慢性関節リウマチを治療するための式(1)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物と組み合わせて用い得る他の薬学的に活性な薬剤の例としては、次のものが挙げられる：アントルメチングアシル (amtolmetin guacil)、ミゾリピンおよびリメキソロン (rimexolone) のような免疫抑制剤；エタネルセプト、インフリキシマブ、ジアセレインのような抗TNF 剤；レフルノミドのようなチロシンキナーゼ阻害剤；スプレウム (subreum) のようなカリクレインアンタゴニスト；オブレルベキンのようなインターロイキン11アゴニスト；インターフェロン 1アゴニスト；NRD 101 (Aventis) のようなヒアルロン酸アゴニスト；アナキンラのようなインターロイキン1受容体アンタゴニスト；塩酸アミプリロースのようなCD8アンタゴニスト；ロイマコン (reumacon) のような アミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト；シペマスタットのようなマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤ならびにメトトレキセート、スルファサラジン、シクロスポリンA、ヒドロキシクロロキノン、オーラノフィン、オーロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウムおよびペニシルアミンなどの他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)。

30

40

50

## 【0082】

実施例

以下の実施例は、本発明を説明するための実施形態であるが、本発明の範囲を如何ようにも限定するものではない。試薬は、市販されているか、または文献の手順に従って調製する。

## 【0083】

LCMSは、カラム（3.3cm×4.6mm内径、3 $\mu$ m ABZ+PLUS）で、流速3mL/分、注入容量5 $\mu$ lにて、室温およびUV検出域215～330nmで行った。

## 【0084】

一般的方法A：

トリエチルオルトアセテート（20ml）中のヒドラジド（4.36mmol）の懸濁液を、100で2時間、次に130で1.5時間温めた。過剰のトリエチルオルトアセテートを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル（50ml）と水（50ml）とに分配した。有機物質を水（50ml）、食塩水（50ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧下で濃縮乾固し、残渣をシクロヘキサンで粉砕してオキサジアゾールを得た。

## 【0085】

一般的方法B：

t-ブトキシカルボニルヒドラジド（7.57mmol）を、0にて、トリフルオロ酢酸溶液に何回かに分けて添加した。添加が完了したら、溶液を0で15分間攪拌し、次に室温にて30分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル（100ml）と炭酸ナトリウム溶液（2N、100ml）とに分配した。水性画分を酢酸エチル（2回×75ml）で抽出した。1つに合わせた有機画分を食塩水（100ml）で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下で蒸発乾固して、ヒドラジドを得た。

## 【0086】

一般的方法C：

N,N-ジイソプロピルエチルアミン（69.75mmol）を0で、DMF（15ml）中の安息香酸（23.25mmol）、HOBT（23.25mmol）、t-ブチルカルバゼート（23.25mmol）、HBTU（27.9mmol）の溶液に滴下した。反応物を0で15分間攪拌し、次に室温にて6時間攪拌した。DMFを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM（150ml）と水（150ml）とに分配した。水性画分をDCM（2回×100ml）で抽出した。1つに合わせた有機画分を食塩水（100ml）で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下で蒸発乾固した。固体の残渣を炭酸ナトリウム水溶液（2N）で洗浄し、乾燥した。

一般的方法D：

DME（30ml）中の芳香族臭化物またはヨウ化物（4.0mmol）、フェニルボロン酸（4.8mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（100mg）および炭酸セシウム（2.4g）を、窒素下で90にて20時間加熱した。冷却した反応物をシリカに前吸着させ、シリカSPE（10g）のクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/シクロヘキサン勾配（0～100%の酢酸エチル）で溶出させた。1つに合わせた生成物画分を減圧下で蒸発乾固した。

## 【0087】

一般的方法E：

安息香酸メチル（1.0mmol）をTHF（10ml）に溶解し、水（10ml）中の水酸化リチウム－水和物（2.1mmol）の溶液を添加した。反応混合液を、75で4時間加熱した。THFを減圧下で蒸発させ、この溶液を塩酸（2N）で酸性化した。生成した沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥した。

## 【0088】

一般的方法F：

安息香酸（0.1mmol）、HOBT（0.1mmol）、PyBOP（0.1mmol）およびアミン（1.2mmol）を1.75mlのDMF中で混合し、DIPEA（52 $\mu$ l）を添加し、反応物を室温にて72時間攪拌した。DMFを減圧下で蒸発させ、残渣をDCMと炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機画分を分け取り、溶液を減圧下で蒸発乾固した。残渣を、シリカSPEのクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

にかけ、DCM/エタノール/アンモニア勾配 (500 : 8 : 1 から 40 : 8 : 1) で溶出させた。生成物画分を 1 つに合わせ、蒸発乾固した。残渣を、再度シリカ SPE のクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / シクロヘキサン勾配 (1 : 8 から 1 : 1) で溶出させた。生成物画分を減圧下で蒸発乾固した。

【0089】

一般的方法 G :

安息香酸 (3.1mmol)、HATU (3.7mmol)、DIPEA (6.8mmol) およびアミン (3.1mmol) を DMF (30ml) 中で混合し、80 ° で 18 時間加熱した。冷却した反応物から溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を DCM に溶解させた。この DCM 溶液を水酸化ナトリウム水溶液 (2M)、塩酸 (2M) および食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカのクロマトグラフィーにかけ、DCM/エタノール/アンモニア (500 : 8 : 1) で溶出させ、生成物画分から溶媒を減圧下で蒸発させた。

10

【0090】

一般的方法 H :

二級アミド (0.06mmol)、ヨードアルカンまたはブロモアルカン (3 滴) および水素化ナトリウム (鉱油中 60%、0.5mmol) を DMF (5ml) 中で 18 時間撹拌した。反応物を塩酸 (2N) で酸性化し、DCM (2 回 × 10ml) で抽出した。1 つに合わせた抽出物から DCM を減圧下で蒸発させ、残渣を、SPE (シリカ、1 g) により酢酸エチルで溶出させて精製した。酢酸エチルを減圧下で蒸発させて、三級アミドを得た。

20

【0091】

一般的方法 I :

安息香酸 (0.1mmol)、HATU (0.1mmol)、DIPEA (0.3mmol) およびアミン (0.12mmol) を THF (5ml) 中で混合し、室温にて 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を DCM に溶解した。この DCM 溶液を炭酸ナトリウム水溶液 (2M) で洗浄し、シリカ SPE (5 g) に吸着させ、DCM/エタノール/アンモニア勾配 (500 : 8 : 1 ~ 15 : 8 : 1) で溶出させた。溶媒を生成物画分から減圧下で蒸発させて、アミドを得た。

【0092】

実施例 1 : N-(3-ヒドロキシプロピル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

a) 2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (59mg、0.2mmol)、3-アミノ-1-プロパノール (15mg、0.2mmol) 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 (0.2mmol) を、無水 DCM (7ml) 中で懸濁し、窒素下で室温にて 20 時間撹拌した。3-アミノ-1-プロパノール (45mg、0.6mmol) を添加し、反応物を室温にて 21 時間撹拌した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (27mg、0.2mmol) を添加し、反応物を 35 ° で 70 時間加熱した。水 (10ml) を冷却した反応物に添加し、有機画分を分離した。有機相をシリカフラッシュカラムに吸着させ、DCM/エタノール/アンモニア勾配 (300 : 8 : 1 から 150 : 8 : 1) で溶出させた。生成物画分から溶媒を減圧下で留去して、N-(3-ヒドロキシプロピル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た (21mg、30%)。NMR ;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.52, (1H, t), 7.94-7.88, (3H, m), 7.75, (1H, m), 7.55-7.49, (3H, m), 3.47, (2H, t), 3.33, (2H, m), 2.56, (3H, s), 2.30, (3H, s), 1.69, (2H, m)。LCMS; 保持時間 2.68 分、MH<sup>+</sup> 352。

30

40

【0093】

(b) 2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸は、メチル 2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキレートから方法 E を用いて調製した。NMR ;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.03, (2H, d), 7.90, (1H, dd), 7.75, (1H, d), 7.57-7.52, (3H, m), 2.56, (3H, s), 2.30, (3H, s)。LCMS; 保持時間 3.14 分、MH<sup>+</sup> 295。

50

## 【 0 0 9 4 】

(c) メチル2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキレート

メチル2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキレートは、2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールおよび[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸から方法Dを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  8.12, (2H, d), 7.94, (1H, dd), 7.90, (1H, d), 7.43, (3H, m), 3.96, (3H, s), 2.61, (3H, s), 2.33, (3H, s)。LCMS; 保持時間3.37分、 $\text{MH}^+$  309。

## 【 0 0 9 5 】

(d) 2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールは、(3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジンから方法Aを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.08, (1H, d), 7.86, (1H, dd), 7.56, (1H, d), 2.56, (3H, s), 2.41, (3H, s)。LCMS; 保持時間3.19分、 $\text{MH}^+$  254。

## 【 0 0 9 6 】

(e) (3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジン

(3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジンは、t-ブチル2-(3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボキシレートから方法Bを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 9.82, (1H, b), 8.00, (1H, d), 7.73, (1H, dd), 7.42, (1H, d), 4.49, (2H, b), 2.36, (3H, s)。LCMS; 保持時間2.47分。

## 【 0 0 9 7 】

(f) t-ブチル2-(3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

t-ブチル2-(3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボキシレートは、3-ブromo-4-メチル安息香酸から方法Cを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 10.25, (1H, b), 8.94, (1H, b), 8.04, (1H, s), 7.76, (1H, d), 7.47, (1H, d), 2.39, (3H, s), 1.41, (9H, s)。LCMS; 保持時間3.24分、 $\text{MH}^+$  330。

## 【 0 0 9 8 】

実施例 2 : N-(シクロプロピル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (59mg、0.2mmol)、シクロプロピルアミン (11mg、0.2mmol) 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 (0.2mmol) を、無水DCM (7ml) 中で懸濁し、窒素下で室温にて20時間攪拌した。シクロプロピルアミン (33mg、0.6mmol) を添加し、反応物を室温で21時間攪拌した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (27mg、0.2mmol) を添加し、反応物を35℃で70時間加熱した。水 (10ml) を冷却した反応物に添加し、有機画分を分離した。有機相をシリカフラッシュカラムに吸着させ、DCM/エタノール/アンモニア (300 : 8 : 1) で溶出させた。溶媒を生成物画分から減圧下で留去して、N-(シクロプロピル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た (26mg、39%)。

## 【 0 0 9 9 】

NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.51, (1H, d), 7.92-7.88, (3H, m), 7.75, (1H, d), 7.54, (1H, d), 7.48, (2H, d), 2.87, (1H, m), 2.56, (3H, s), 2.30, (3H, s), 0.71, (2H, m), 0.59, (2H, m)。LCMS; 保持時間 2.89分、 $\text{MH}^+$  334。

## 【 0 1 0 0 】

実施例 3 : N-[(ジメチルアミノ)プロピル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

DIPEA (76  $\mu\text{l}$ 、0.6mmol) を、DMF (0.5ml) 中の2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (59mg、0.2mmol)、3-ジメチルアミノプロピルアミン (20mg、0.2mmol)、HBTU (91mg、0.24mmol) およびHOBt (27mg、0.2mmol) の溶液に添加した。反応物を室温にて16時間攪拌した。DMFを減圧下で留去し、残渣

10

20

30

40

50

をDCM (5ml) と水 (5ml) とに分配した。有機相をシリカフラッシュカラムに吸着させ、DCM/エタノール/アンモニア (80:8:1) で溶出させた。生成物画分を減圧下で濃縮して、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た (37mg、49%)。

【0101】

NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.58, (1H, t), 7.93, (2H, d), 7.89, (1H, dd), 7.76, (1H, d), 7.54, (1H, d), 7.50, (2H, d), 3.30, (2H, m), 2.56, (3H, s), 2.31, (3H, s), 2.28, (2H, t), 2.14, (6H, s), 1.67, (2H, m)。LCMS; 保持時間 2.25分、 $\text{MH}^+$  379。

【0102】

実施例4: N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド 10

a) シクロプロピルメチルアミン (78mg、1.10mmol) および2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボニルクロリド (115mg、0.368mmol) をDCM (15ml) 中で混合し、室温にて17時間撹拌した。反応物をシリカフラッシュカラムに吸着させ、DCM/エタノール/アンモニア (150:8:1) で溶出させた。生成物画分を減圧下で濃縮して、N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを白色泡状物質として得た (75mg、59%)。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.65, (1H, t), 7.95, (2H, d), 7.89, (1H, dd), 7.76, (1H, d), 7.55-7.49, (3H, m), 3.17, (2H, t), 2.56, (3H, s), 2.31, (3H, s), 1.05, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS; 保持時間 3.15分、 $\text{MH}^+$  348。 20

【0103】

b) 2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボニルクロリド

塩化オキサリル (0.073ml, 0.82mmol) を、DCM (10ml) 中の2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (200mg、0.68mmol) およびDMF (2滴) の懸濁液に0 で添加した。反応物を室温にて1.5時間撹拌し、溶媒を減圧下で留去して、2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボニルクロリドを白色固体として得た (0.212g, 100%)。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.03, (2H, d), 7.90, (1H, dd), 7.76, (1H, d), 7.56-7.53, (3H, m), 2.56, (3H, s), 2.30, (3H, s)。 30

【0104】

実施例5: N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

DIPEA (130  $\mu\text{l}$ , 1.0mmol) を、DMF (1.0ml) 中の2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (100mg、0.34mmol)、3-ジエチルアミノプロピルアミン (49mg、0.37mmol)、HBTU (155mg、0.41mmol) およびHOBT (46mg、0.34mmol) の溶液に添加した。反応物を室温にて66時間撹拌した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (5ml) と水 (5ml) とに分配した。有機相をシリカフラッシュカラムに吸着させ、DCM/エタノール/アンモニア (100:8:1) で溶出させた。生成物画分を減圧下で濃縮して、N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た (88mg、64%)。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 8.60, (1H, t), 7.92, (2H, d), 7.89, (1H, dd), 7.75, (1H, d), 7.54, (1H, d), 7.50, (2H, d), 3.30, (2H, m), 2.56, (3H, s), 2.46-2.41, (6H, m), 2.30, (3H, s), 1.65, (2H, m), 0.94, (6H, t)。LCMS; 保持時間 2.44分、 $\text{MH}^+$  407。 40

【0105】

実施例6: N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドは、N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド 50

およびヨードメタンから方法Hを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 7.89, (1H, dd), 7.76, (1H, d), 7.54, (1H, d), 7.47, (4H, s), 3.14-3.01, (5H, m), 2.56, (3H, s), 2.32, (3H, s), 1.08-0.95, (1H, b), 0.47, (2H, b), 0.29, (1H, b), 0.06, (1H, b)。LCMS; 保持時間 3.20分、 $\text{MH}^+$  362。

【0106】

実施例7: N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドは、2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸およびN-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアミンから方法Iを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 7.89, (1H, d), 7.76, (1H, s), 7.54, (1H, d), 7.46, (4H, s), 4.51-4.42, (1H, m), 3.49, (2H, s), 3.32, (3H, s), 2.95, (2H, s), 2.56, (3H, s), 2.32, (3H, s), 1.75, (2H, m)。LCMS; 保持時間 2.74分、 $\text{MH}^+$  366。

10

【0107】

実施例8: N-シクロヘキシル-N-エチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

N-シクロヘキシル-N-エチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドは、2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸およびN-シクロヘキシル-N-エチルアミンから方法Iを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 7.89, (1H, dd), 7.77, (1H, s), 7.54, (1H, d), 7.46, (2H, d), 7.41, (2H, d), 3.37, (2H, b), 3.22, (1H, b), 2.56, (3H, s), 2.31, (3H, s), 1.81-0.89, (13H, b)。LCMS; 保持時間 3.57分、 $\text{MH}^+$  404。

20

【0108】

実施例9: N-ジシクロプロピルメチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

N-ジシクロプロピルメチル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドは、2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸およびジシクロプロピルメチルアミンから方法Iを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 7.89, (1H, d), 7.77, (1H, d), 7.54, (1H, d), 7.46, (4H, m), 3.46, (2H, b), 3.22, (2H, b), 2.56, (3H, s), 2.32, (3H, s), 1.16, (1H, b), 0.98, (1H, b), 0.47, (4H, b), 0.33, (2H, b), 0.04, (2H, b)。LCMS; 保持時間 3.59分、 $\text{MH}^+$  402。

30

【0109】

実施例10: 2'-メチル-N-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-ペンチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-N-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-ペンチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドは、2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸およびメチルペンチルアミンから方法Iを用いて調製した。NMR;  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 7.89, (1H, dd), 7.76, (1H, d), 7.54, (1H, d), 7.47, (4H, s), 3.45, (1H, m), 3.23, (1H, m), 2.96-2.93, (3H, m), 2.56, (3H, s), 2.31, (3H, s), 1.59-1.51, (2H, m), 1.32, (2H, b), 1.08, (2H, b), 0.90-0.77, (3H, m)。LCMS; 保持時間 3.47分、 $\text{MH}^+$  378。

40

【0110】

実施例11: N-(シクロプロピルメチル)-5'-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

a) N-(シクロプロピルメチル)-5'-(ヒドラジノカルボニル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド (20mg, 0.06mmol) およびトリエチルオルトプロピオネート (211mg, 1.2mmol) を130 で18時間加熱した。過剰のトリエチルオルトプロピオネートを減圧下で留去し、残渣をシリカSPEにかけ、酢酸エチル/シクロヘキサン勾配 (1:8 から 1:0

50

)で溶出させた。溶媒を留去して、N-(シクロプロピルメチル)-5'-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た(16.9mg、78%)。LCMS; 保持時間 3.36分、MH<sup>+</sup> 362。

【0111】

b) N-(シクロプロピルメチル)-5'-(ヒドラジノカルボニル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

5'-[2-t-ブトキシカルボニル(ヒドラジノカルボニル)]-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド(450mg、1.06mmol)をトリフルオロ酢酸(4ml)に溶解し、室温にて3.5時間撹拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下で留去し、残渣をDCMと炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機相と生成した析出物を分離し、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、N-(シクロプロピルメチル)-5'-(ヒドラジノカルボニル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド(210mg、61%)を白色固体として得た。LCMS; 保持時間 2.79分、MH<sup>+</sup> 324。

10

【0112】

c) 5'-[2-t-ブトキシカルボニル(ヒドラジノカルボニル)]-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

4-[N-(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]フェニルボロン酸(356mg、1.63mmol)、t-ブチル2-(3-ブromo-4-メチルベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート(537mg、1.63mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(190mg、0.16mmol)および炭酸水素ナトリウム水溶液(1M、2.5ml)をDME(5ml)中で80℃にて9時間加熱した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカフラッシュカラムでDCM/エタノール/アンモニア(300:8:1)により溶出させて精製し、溶媒を留去した後で、5'-[2-t-ブトキシカルボニル(ヒドラジノカルボニル)]-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド(460mg、67%)を黄色泡状物質として得た。LCMS; 保持時間 3.28分、MH<sup>+</sup> 424。

20

【0113】

d) 4-[N-(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]フェニルボロン酸

(シクロプロピルメチル)アミン(470mg、6.0mmol)、4-カルボキシフェニルボロン酸(1.0g、6.0mmol)、HOBT(810mg、6.0mmol)、HBTU(2.73g、7.2mmol)およびDIPEA(1.71g、7.2mmol)をDMF(10ml)中で混合し、室温にて18時間撹拌した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCMおよび炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機相を分離し、水および食塩水で洗浄し、乾燥させた(硫酸マグネシウム)。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカフラッシュカラムでDCM/エタノール/アンモニア(15:8:1、次に10:10:1)により溶出させて精製し、溶媒を留去した後で、4-[N-(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]フェニルボロン酸を得た(300mg、23%)。NMR; <sup>1</sup>H [2H<sub>6</sub>] - DMSO 8.54, (1H, t), 8.18, (2H, s), 7.83, (2H, d), 7.78, (2H, d), 3.15, (2H, m), 1.02, (1H, m), 0.42, (2H, m), 0.21, (2H, m)。

30

【0114】

実施例12: N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-5'-(5-n-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

40

N-(シクロプロピルメチル)-5'-(ヒドラジノカルボニル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド(20mg、0.06mmol)およびトリエチルオルトブタレート(229mg、1.2mmol)を130℃で18時間加熱した。過剰のトリエチルオルトブタレートを減圧下で留去し、残渣をシリカSPEにかけ、酢酸エチル/シクロヘキサン勾配(1:8から1:0)で溶出させた。溶媒を留去して、N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-5'-(5-n-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。NMR; <sup>1</sup>H [2H<sub>6</sub>] - DMSO 8.64, (1H, t), 7.95, (2H, d), 7.90, (1H, dd), 7.76, (1H, d), 7.55, (1H, d), 7.50, (2H, d), 3.17, (2H, t), 2.89, (2H, t), 2.31, (3H, s), 1.77, (2H, m), 1.08, (1H, m), 0.96, (3H, t), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS; 保持時間 3.47分、MH<sup>+</sup> 376。

【0115】

50

実施例13：N-[2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-2-オキソエチル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-2-オキソエチル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドは、2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸および2-アミノ-N-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミドから方法Iを用いて調製した。NMR；  $^1\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ] - DMSO 9.93, (1H, s), 8.92, (1H, t), 8.01, (2H, d), 7.90, (1H, dd), 7.78, (1H, d), 7.56-7.53, (3H, m), 7.33, (1H, d), 7.10, (1H, dd), 6.89, (1H, d), 4.06, (2H, d), 3.71, (6H, m), 2.57, (3H, s), 2.32, (3H, s)。LCMS； 保持時間 2.96分、 $\text{MH}^+$  487。

【0116】

10

実施例14：N-(3,3-ジメチルブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および3,3-ジメチルブチルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M, 0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣を、マスディレクテッドHPLC (mass directed HPLC) により精製して、N-(3,3-ジメチルブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS； 保持時間 3.46分、 $\text{MH}^+$  378。

20

【0117】

実施例15：N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および2,3-ジメチルシクロヘキシルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCにより精製して、N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS； 保持時間 3.57分、 $\text{MH}^+$  404。

30

【0118】

実施例16：N-(イソブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) およびイソブチルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-(イソブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS； 保持時間 3.21分、 $\text{MH}^+$  350。

40

【0119】

実施例17：N-[2,2-ジメチル-1-(メチルアミノカルボニル)プロピル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および2-アミノ-N,3,3-トリメチ

50

ルブタナミド (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-[2,2-ジメチル-1-(メチルアミノカルボニル)プロピル]-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.03分、MH<sup>+</sup> 421。

【0120】

実施例18: 2'-メチル-N-(3-メチルシクロヘキシル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および3-メチルシクロヘキシルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、2'-メチル-N-(3-メチルシクロヘキシル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.50分、MH<sup>+</sup> 390。

10

【0121】

実施例19: N-シクロヘキシル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) およびシクロヘキシルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-シクロヘキシル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.38分、MH<sup>+</sup> 376。

20

【0122】

実施例20: N-シクロプロピル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) およびシクロプロピルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-シクロプロピル-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.25分、MH<sup>+</sup> 362。

30

40

【0123】

実施例21: (1,2-ジメチルプロピル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および1,2-ジメチルプロピルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-(1,2-ジメチルプロピル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジ

50

アゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS ; 保持時間 3.31分、 $MH^+$  364。

【 0 1 2 4 】

実施例 22 : N-(1,3-ジメチルペンチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および 1,3-ジメチルペンチルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて 18 時間静置した。DMF を減圧下で留去し、残渣を DCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCM を減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッド HPLC で精製して、N-(1,3-ジメチルペンチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS ; 保持時間 3.58分、 $MH^+$  392。

【 0 1 2 5 】

実施例 23 : N-(2-シクロヘキシルエチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および 2-シクロヘキシルエチルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて 18 時間静置した。DMF を減圧下で留去し、残渣を DCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCM を減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッド HPLC で精製して、N-(2-シクロヘキシルエチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS ; 保持時間 3.69分、 $MH^+$  404。

【 0 1 2 6 】

実施例 24 : 2'-メチル-N-(2-メチルブチル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および 2-メチルブチルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて 18 時間静置した。DMF を減圧下で留去し、残渣を DCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCM を減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッド HPLC で精製して、2'-メチル-N-(2-メチルブチル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS ; 保持時間 3.33分、 $MH^+$  364。

【 0 1 2 7 】

実施例 25 : N-(シクロブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および シクロブチルアミン (0.34mmol) を DMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて 18 時間静置した。DMF を減圧下で留去し、残渣を DCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCM を減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッド HPLC で精製して、N-(シクロブチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS ; 保持時間 3.15分、 $MH^+$  348。

【 0 1 2 8 】

実施例 26 : N-(1-シクロプロピルエチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

ル-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および1-シクロプロピルエチルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-(1-シクロプロピルエチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.13分、MH<sup>+</sup> 362。

10

## 【0129】

実施例27: N-(2,4-ジメチル-3-ペンチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および2,4-ジメチル-3-ペンチルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、N-(2,4-ジメチル-3-ペンチル)-2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.48分、MH<sup>+</sup> 392。

20

## 【0130】

実施例28: 2'-メチル-N-(1-メチルブチル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および1-メチルブチルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、2'-メチル-N-(1-メチルブチル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.33分、MH<sup>+</sup> 364。

30

## 【0131】

実施例29: 2'-メチル-N-(2-メチルアリル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

2'-メチル-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (11.3mg、0.034mmol)、HOBT (6.0mg、0.044mmol)、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 (8.0mg、0.042mmol) および2-メチルアリルアミン (0.34mmol) をDMF (0.7ml) 中で混合し、反応物を室温にて18時間静置した。DMFを減圧下で留去し、残渣をDCM (0.4ml) と水 (0.4ml) とに分配した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (0.5M、0.2ml) で洗浄し、DCMを減圧下で留去した。残渣をマスディレクテッドHPLCで精製して、2'-メチル-N-(2-メチルアリル)-5'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。LCMS; 保持時間 3.13分、MH<sup>+</sup> 348。

40

## 【0132】

略語

DCM ジクロロメタン  
DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン  
DME ジメトキシエタン  
DMF ジメチルホルムアミド

50

DMSO ジメチルスルホキシド

HATU 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HBTU 0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

PyBOP ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

SPE 固相抽出

THF テトラヒドロフラン

10

本発明の化合物のp38阻害剤としての活性は、以下のアッセイにおいて実証することができる。

#### 【0133】

##### p38キナーゼアッセイ

p38アッセイに用いたペプチド基質はビオチン-IPTSPITTTYFFFRRR-アミドであった。p38およびMEK6タンパク質を大腸菌(E.coli)発現系から均一に精製した。融合タンパク質をグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)でN末端にタグ付けした。100mM HEPES、pH 7.5中、1.5μMペプチドおよび10mM  $Mg(CH_3CO_2)_2$ の存在下での30nM MEK6タンパク質と120nM p38タンパク質との反応混合物20μLを、6%DMSO中に阻害剤15μLを含むまたは含まず、0.08μCi [γ-33P]ATPを含有する1.5μM ATP混合物15μLに加えてインキュベートすることで、最大の活性化がなし遂げられた。このときの対照は50 mM EDTAの存在(負の対照)または不在(正の対照)下での反応であった。反応を室温で60分間進行させ、50μLの250mM EDTAの添加によりクエンチして150μLのストレプトアビジンSPAビーズ(Amersham)を0.5mg/反応で混合した。Dynatechマイクロフルオロ白色U底プレートを密閉し、ビーズを一晩放置した。このプレートをPackard TopCountで60秒間計数した。生データを%I =  $100 \times (1 - (I - C2) / (C1 - C2))$  (式中、IはバックグラウンドのCPMであり、C1は正の対照であり、かつC2は負の対照である)に当てはめてIC<sub>50</sub>値を得た。

20

#### 【0134】

##### P38蛍光偏光法

P38は、社内で調製した。SB4777790-Rリガンドは、MgCl<sub>2</sub>、CHAPS、DTTおよびDMSOを含有するHEPESで希釈した。これを、Black NUNC 384ウェルプレートのブランクウェルに加えた。このリガンド混合物に P38を加え、次に、対照および化合物を含むその384ウェルプレートの残りの部分に加えた。プレートをLJL Analystで読み取り、Fluorescence Anisotropyを用いて化合物の阻害を算出した。

30

#### 【0135】

本記載および特許請求の範囲が一部を構成している出願は、いずれの後続出願に対しても優先権主張の基礎として使うことができる。そうした後続出願の特許請求の範囲は、本明細書中で記載されているあらゆる特徴またはそれらの組合せを対象としうる。それらは製品、組成物、方法、または使用の特許請求の範囲の形態を取ることが可能であり、例として(しかし限定するものではないが)以下の特許請求の範囲の1つ以上を包含し得る。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 02/11575

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4245 C07D271/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 32463 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2003		Date of mailing of the international search report 20/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Fink, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 02/11575**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:  
  
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 02/11575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9932463	A	01-07-1999	
		AU 1939999 A	12-07-1999
		CA 2315715 A1	01-07-1999
		DE 1042305 T1	19-04-2001
		EP 1042305 A1	11-10-2000
		ES 2154252 T1	01-04-2001
		JP 2001526276 T	18-12-2001
		WO 9932463 A1	01-07-1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/08	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/02	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/02	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 33/06	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100096183  
弁理士 石井 貞次
- (74)代理人 100118773  
弁理士 藤田 節
- (74)代理人 100125508  
弁理士 藤井 愛
- (72)発明者 アンジェル, リチャード, マーティン  
シーノオー イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ,  
ガンネルズ ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 バムボロー, ポール  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 コッカリル, ジョージ, スチュアート  
シーノオー イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ,  
ガンネルズ ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 スミス, キャサリン, ジェーン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ウォルカー, アン, ルイーゼ  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC07 AD01 AE03 AF01 AF06 FA16 FB01 FC01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC71 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06  
ZA08 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA38 ZA44 ZA45  
ZA51 ZA54 ZA59 ZA66 ZA68 ZA73 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96  
ZA97 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB35 ZB38 ZC20  
ZC31 ZC35 ZC54 ZC55

【要約の続き】

