

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4845733号
(P4845733)

(45) 発行日 平成23年12月28日 (2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日 (2011.10.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/89 (2006.01)

C O 7 D 213/89 C S P

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 10 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-522975 (P2006-522975)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月9日 (2004.8.9)
 (65) 公表番号 特表2007-501831 (P2007-501831A)
 (43) 公表日 平成19年2月1日 (2007.2.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/008972
 (87) 国際公開番号 W02005/014550
 (87) 国際公開日 平成17年2月17日 (2005.2.17)
 審査請求日 平成19年8月3日 (2007.8.3)
 (31) 優先権主張番号 0318814.1
 (32) 優先日 平成15年8月11日 (2003.8.11)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 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
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節

最終頁に続く

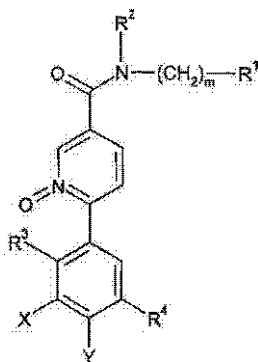
(54) 【発明の名称】 P38キナーゼ阻害剤としての3-アミノカルボニル、6-フェニル置換ピリジン-1-オキシ
 ド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



(I)

(式中、

R¹は、水素、C₁₋₆アルキル(C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選
 択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよい)、C₂₋₆アルケニル、1個
 以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル、R⁵
 およびR⁶から独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいフ

エニル、ならびに R^5 および R^6 から独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいヘテロアリアルから選択され、

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよび1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され、

または $(CH_2)_mR^1$ および R^2 は、それらが結合された窒素原子と一緒にあって、最大3個の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい4~6員ヘテロ環を形成し；

R^3 は、クロロもしくはメチルであり；

R^4 は、基 $-NH-CO-R^7$ もしくは $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$ であり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $-(CH_2)_sNHSO_2R^{10}$ 、ハロゲン、CN、OH、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、およびトリフルオロメチルから選択され；

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

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキル、トリフルオロメチル、 R^{13} および/もしくは R^{14} により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ ヘテロアリアル、ならびに R^{13} および/もしくは R^{14} により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、 $CONHR^9$ 、 R^{13} および/もしくは R^{14} により場合によって置換されていてもよいフェニル、ならびに R^{13} および/もしくは R^{14} により場合によって置換されていてもよいヘテロアリアルから選択され；

R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-6} アルキルから各々独立に選択されるか、

または R^9 および R^{10} は、それらが結合された窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄およびN- R^{15} から選択される1個のさらなるヘテロ原子を場合によって含んでもよい5もしくは6員ヘテロ環を形成し、ここで該環は最大2個の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよく；

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキルおよび1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され、

R^{12} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択されるか、

または R^{11} および R^{12} は、それらが結合された窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄およびN- R^{15} から選択される1個のさらなるヘテロ原子を場合によって含んでもよい5もしくは6員ヘテロ環を形成し；

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、ハロゲン、CN、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、トリフルオロメチル、1個以上の R^{14} 基により場合によって置換されていてもよいフェニルおよび1個以上の R^{14} 基により場合によって置換されていてもよいヘテロアリアルから選択され；

R^{14} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^{15} は、水素およびメチルから選択され；

XおよびYは、水素、メチルおよびハロゲンから各々独立に選択され；

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、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから独立に選択される最大2個の基で場合によって置換されていてもよく；

qは、0、1および2から選択され；

rは、0および1から選択され；ならびに

sは、0、1、2および3から選択される)

の化合物、または製薬上許容し得るその塩。

【請求項2】

10

20

30

40

50

R¹が、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ならびにR⁵およびR⁶から独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいフェニルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²が水素である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R³がメチルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

Xがフッ素である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項6】

R⁴が-CO-NH-(CH₂)_q-R⁸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】

R⁸が1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2-メチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

20

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルエチル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-プロピル-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

30

N-シクロプロピル-3-{5-[(3-エチル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1-オキシド-2-ピリジニル}-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

40

N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-{[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(2,5-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-{[5-フル

50

オロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

N-{[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ; および

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(2-エチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

から選択される請求項 1 に記載の化合物、または製薬上許容し得るその塩。

【請求項 9】

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ; および

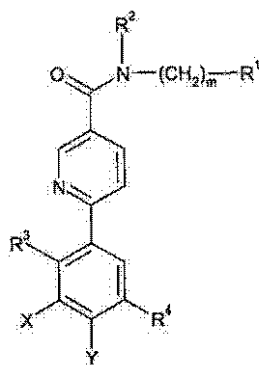
6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド ;

ならびに製薬上許容し得るその塩から選択される請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

式(II) :

【化 2】



(II)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y および m は請求項 1 で定義された通りである)

の化合物を、酸化剤と反応させることを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物または製薬上許容し得るその塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物および、p38キナーゼ活性により媒介されるか、もしくは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の

10

20

30

40

50

ための、薬剤、特にp38キナーゼ阻害剤としてのその使用に関する。

【発明の開示】

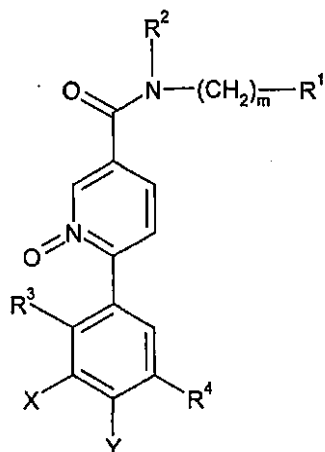
【0002】

本発明者らは、p38キナーゼの阻害剤である一群の新規化合物を発見した。

【0003】

本発明に従って、式(I)：

【化1】



10

(I)

20

【0004】

(式中、

R¹は、水素、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル、R⁵およびR⁶から独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいフェニル、ならびにR⁵およびR⁶から独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、

R²は、水素、C₁₋₆アルキルおよび1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよい-(CH₂)_q-C₃₋₇シクロアルキルから選択され、

30

または(CH₂)_mR¹およびR²は、それらが結合された窒素原子と一緒に、最大3個のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよい4~6員ヘテロ環を形成し；

R³は、クロロもしくはメチルであり；

R⁴は、基-NH-CO-R⁷もしくは-CO-NH-(CH₂)_q-R⁸であり；

R⁵は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよい-(CH₂)_q-C₃₋₇シクロアルキル、-CONR⁹R¹⁰、-NHCOR¹⁰、-SO₂NHR⁹、-(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰、ハロゲン、CN、OH、-(CH₂)_sNR¹¹R¹²、およびトリフルオロメチルから選択され；

R⁶は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび-(CH₂)_sNR¹¹R¹²から選択され；

40

R⁷は、水素、C₁₋₆アルキル、1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよい-(CH₂)_q-C₃₋₇シクロアルキル、トリフルオロメチル、R¹³および/もしくはR¹⁴により場合によって置換されていてもよい-(CH₂)_rヘテロアリール、ならびにR¹³および/もしくはR¹⁴により場合によって置換されていてもよい-(CH₂)_rフェニルから選択され；

R⁸は、水素、C₁₋₆アルキル、1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル、CONHR⁹、R¹³および/もしくはR¹⁴により場合によって置換されていてもよいフェニル、ならびにR¹³および/もしくはR¹⁴により場合によって置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；

R⁹およびR¹⁰は、水素およびC₁₋₆アルキルから各々独立に選択されるか、

50

または R^9 および R^{10} は、それらが結合された窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄およびN- R^{15} から選択される1個のさらなるヘテロ原子を場合によって含んでもよい5もしくは6員ヘテロ環を形成し、ここで該環は最大2個の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されている；

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキルおよび1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されているもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され、

R^{12} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択されるか、

または R^{11} および R^{12} は、それらが結合された窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄およびN- R^{15} から選択される1個のさらなるヘテロ原子を場合によって含んでもよい5もしくは6員ヘテロ環を形成し；

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、1個以上の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されているもよい $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、ハロゲン、CN、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、トリフルオロメチル、1個以上の R^{14} 基により場合によって置換されているもよいフェニルおよび1個以上の R^{14} 基により場合によって置換されているもよいヘテロアリールから選択され；

R^{14} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^{15} は、水素およびメチルから選択され；

XおよびYは、水素、メチルおよびハロゲンから各々独立に選択され；

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、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから独立に選択される最大2個の基で場合によって置換されているもよく；

qは、0、1および2から選択され；

rは、0および1から選択され；ならびに

sは、0、1、2および3から選択される)

の化合物、またはその製薬上許容し得る誘導体が提供される。

【0005】

好ましい実施形態においては、式(I)の化合物の分子量は1000を超えず、より好ましくは800を超えず、さらにより好ましくは600を超えない。

【0006】

R^1 の代表的な例としては、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される最大3個の基により場合によって置換されているもよい C_{1-6} アルキル、特に C_{1-6} アルコキシにより場合によって置換されているもよい C_{1-6} アルキル、具体的には、メトキシにより場合によって置換されているもよい1-メチルエチル、n-プロピル、2-メチルプロピル、t-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピルまたは1,2,2-トリメチルプロピル、ならびに、 R^5 および R^6 から独立に選択される最大3個の基、特に1もしくは2個の基により場合によって置換されているもよいフェニルが挙げられる。

【0007】

R^2 の代表的な例は、水素である。

【0008】

結合された窒素原子と一緒にあって、最大3個の C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されているもよい4~6員ヘテロ環を形成する $(CH_2)_mR^1$ および R^2 の代表的な例は、結合された窒素原子と一緒にあって、1または2個の C_{1-4} アルキル基により場合によって置換されているもよいピペリジニル環を形成する $(CH_2)_mR^1$ および R^2 である。

【0009】

R^3 の代表的な例は、メチルである。

【0010】

R^4 の代表的な例は、 $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$ である。

【0011】

10

20

30

40

50

R⁵の代表的な例としては、C₁₋₄アルキル、具体的には、メチルまたはエチル、ハロゲン、具体的には、塩素またはフッ素、およびトリフルオロメチルが挙げられる。

【0012】

R⁶の代表的な例としては、C₁₋₄アルキル、具体的には、メチルまたはエチル、ハロゲン、具体的には、塩素またはフッ素、およびトリフルオロメチルが挙げられる。

【0013】

一実施形態においては、R⁸は、1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル、CONHR⁹、R¹³および/もしくはR¹⁴により場合によって置換されていてもよいフェニル、ならびにR¹³および/もしくはR¹⁴により場合によって置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。R⁸の代表的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどの1個以上のC₁₋₆アルキル基により場合によって置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、特にシクロプロピルである。

10

【0014】

一実施形態においては、XおよびYは、水素、塩素およびフッ素から各々独立に選択される。Xの代表的な例は、フッ素である。Yの代表的な例は、水素である。

【0015】

mの代表的な例としては、0および1が挙げられる。mの炭素鎖が置換されている場合、その置換基は1または2個のメチル基であるのが好ましい。

【0016】

20

qの代表的な例は、0である。

【0017】

本発明は、本明細書に上記された特定の、および好ましい基の全ての組合せを網羅すると理解されるべきである。また、本発明は、特定の基またはパラメーター、例えば、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、qもしくはsが2回以上生じる式(1)の化合物を包含することも理解されるべきである。そのような化合物においては、それぞれの基またはパラメーターは列挙された値から独立に選択されると理解されるであろう。

【0018】

本発明に従う特定の化合物としては、実施例に記載されるもの、および製薬上許容し得るその誘導体が挙げられる。記載することができる特定例としては、

30

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

40

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；および

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキシアミド 1-オキシド；

ならびに製薬上許容し得るその誘導体が挙げられる。

【0019】

本明細書で用いる用語「製薬上許容し得る」とは、医薬としての使用に好適である化合物を意味する。医学における使用に好適である本発明の化合物の塩および溶媒和物は、対

50

イオンまたは結合溶媒が製薬上許容し得るものである。しかしながら、製薬上許容されない対イオンまたは結合溶媒を含む塩および溶媒和物も、例えば、本発明の他の化合物ならびに製薬上許容し得るその塩および溶媒和物の調製における中間体としての使用にとっては、本発明の範囲内にある。

【0020】

本明細書で用いる用語「製薬上許容し得る誘導体」とは、レシipientへの投与に際して、本発明の化合物、またはその活性な代謝産物もしくは残基を提供することができる(直接的にも間接的にも)、本発明の化合物の任意の製薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、例えば、エステルを意味する。そのような誘導体は、過度の実験を行うことなく、当業者には認識可能である。それでも、そのような誘導体を教示する程度まで参照により本明細書に組み入れられるものとするBurger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, Vol 1: Principles and Practiceの教示を参照されたい。好ましい製薬上許容し得る誘導体は、塩、溶媒和物、エステル、カルバメートおよびリン酸エステルである。特に好ましい製薬上許容し得る誘導体は、塩、溶媒和物およびエステルである。最も好ましい製薬上許容し得る誘導体は、塩およびエステルである。

10

【0021】

本発明の化合物は、製薬上許容し得る塩の形態にあってもよく、および/または製薬上許容し得る塩として投与してもよい。好適な塩に関する総論については、Bergeら、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照されたい。

【0022】

典型的には、製薬上許容し得る塩を、所望の酸または塩基を好適に用いることにより、容易に調製することができる。塩は溶液から沈降させることもできるし、濾過により回収するか、または溶媒の蒸発により回収することもできる。

20

【0023】

本発明の化合物の塩は、例えば、酸と、式(I)の化合物中に存在する塩基性窒素原子との反応から得られる酸付加塩を含んでもよい。用語「製薬上許容し得る塩」に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性塩を指す。好適な付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成され、その例は酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシラート、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルセブテート、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、ヒドラバミン、臭化水素塩、塩酸塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、ムケート、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩(エンボナート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸ノニリン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サッカレート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクラート、トシラート、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩および吉草酸塩である。

30

40

【0024】

製薬上許容し得る塩基性塩としては、トリメチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムのものなどのアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウムのものなどのアルカリ土類金属塩ならびに有機塩基との塩、例えば、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンなどの1級、2級および3級アミンの塩が挙げられる。

【0025】

有機化学の分野における通常の知識を有する者であれば、多くの有機化合物が、それらが反応するか、またはそれらが沈降するか、もしくは結晶化する溶媒と複合体を形成し得ることを理解できるであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として知られる。本明細書

50

で用いる用語「溶媒和物」は、溶質(本発明においては、式(1)の化合物またはその塩)および溶媒により形成される可変性化学量論の複合体を指す。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。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。用いられる好ましい溶媒は、製薬上許容し得る溶媒である。好適な製薬上許容し得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。用いられる最も好ましい溶媒は、水である。水との複合体は「水和物」として知られる。本発明の化合物の溶媒和物は本発明の範囲内にある。

【0026】

本明細書で用いる用語「プロドラッグ」は、例えば、血中での加水分解により、体内で医学的作用を有するその活性な形態に変換される化合物を意味する。製薬上許容し得るプロドラッグは、T. HiguchiおよびV. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche(編), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987;ならびにD. Fleisher, S. RamonおよびH. Barbra 「経口薬剤送達の改良：プロドラッグの使用による可溶性の限界の克服(Improved oral drug delivery: solubility limitation overcome by the use of prodrugs)」, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130に記載されており、これらの各々は参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0027】

プロドラッグは、そのようなプロドラッグを被験体に投与する場合、in vivoで式(1)の化合物を放出する任意の共有結合された担体である。一般的には、プロドラッグは、日常的な操作またはin vivoで修飾が切断された場合に親化合物が得られるような方法で官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグとしては、例えば、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が任意の基と結合しており、被験体に投与した場合に切断されてそのヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が形成される本発明の化合物が挙げられる。かくして、プロドラッグの代表的な例としては、限定されるものではないが、式(1)の化合物のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基の酢酸、蟻酸および安息香酸誘導体が挙げられる。さらに、カルボン酸(-COOH)の場合、メチルエステル、エチルエステルなどのエステルを用いることができる。エステルはそのままの状態で活性であってもよいし、および/またはヒトの体内のin vivoでの条件下で加水分解可能であってもよい。好適な製薬上許容し得るin vivoで加水分解可能なエステル基としては、ヒト体内で容易に分解して親の酸またはその塩を放出するものが挙げられる。

【0028】

本明細書で用いる用語「アルキル」は、特定数の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を指す。例えば、 C_{1-6} アルキルは、少なくとも1個、および最大で6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキルを意味する。本明細書で用いる「アルキル」の例としては、限定されるものではないが、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、t-ブチルおよびヘキシルが挙げられる。 C_{1-4} アルキル基、例えば、メチル、エチル、イソプロピルまたはt-ブチルが好ましい。前記アルキル基は、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である。

【0029】

本明細書で用いる用語「アルケニル」は、特定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または分枝鎖の炭化水素鎖を指す。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、少なくとも2個、および最大で6個の炭素原子を含み、少なくとも1個の二重結合を含む直鎖または分枝鎖アルケニルを意味する。本明細書で用いる「アルケニル」の例としては、限定されるものではないが、エテニル、プロベニル、3-ブテニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、3-ヘキセニルおよび1,1-ジメチルブタ-2-エニルが挙げられる。

【0030】

本明細書で用いる用語「アルコキシ」は、特定数の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルコキシ基を指す。例えば、 C_{1-6} アルコキシは、少なくとも1個、および最大6個の炭素原

10

20

30

40

50

子を含む直鎖または分枝鎖アルコキシを意味する。本明細書で用いる「アルコキシ」の例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシおよびヘキシルオキシが挙げられる。例えば、メトキシまたはエトキシなどの C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。

【0031】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」は、最大1個の二重結合を含んでもよい特定数の炭素原子を含む非芳香族炭化水素環を指す。例えば、 C_{3-7} シクロアルキルは、少なくとも3個、および最大7個の環炭素原子を含む非芳香環を意味する。本明細書で用いる「シクロアルキル」の例としては、限定されるものではないが、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。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などの C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。前記シクロアルキル基は、1個以上の C_{1-6} アルキル基、例えば、1または2個のメチル基で置換されていていてもよい。一実施形態においては、シクロアルキル基は、最大4個の C_{1-6} アルキル基、例えば、1または2個の C_{1-6} アルキル基、特に、メチルもしくはエチルなどの1または2個の C_{1-4} アルキル基により置換されていていてもよい。

【0032】

本明細書で用いる用語「ヘテロアリール環」および「ヘテロアリール」は、酸素、窒素および硫黄から独立に選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む単環式の5~7員不飽和炭化水素環を指す。このヘテロアリール環は5または6個の環原子を有するのが好ましい。ヘテロアリール環の例としては、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、ピラジニルおよびトリアジニルが挙げられる。前記環は、 C_{1-6} アルキルおよびオキシから独立に選択される1個以上の置換基により置換されていていてもよい。用語「ヘテロアリール環」および「ヘテロアリール」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縮合芳香環をも指す。縮合芳香環の例としては、限定されるものではないが、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、シノリニルおよびフタラジニル、特にベンゾフラニルが挙げられる。

【0033】

本明細書で用いる用語「ヘテロ環」および「ヘテロシクリル」は、特に定義しない限り、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、単環式の3~7員の飽和炭化水素環または非芳香族の不飽和炭化水素環を指す。このヘテロシクリル環は5または6個の環原子を有するのが好ましい。ヘテロシクリル基の例としては、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、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルおよびチオモルホリノが挙げられる。前記環は C_{1-6} アルキルおよびオキシから独立に選択される1個以上の置換基により置換されていていてもよい。

【0034】

本明細書で用いる用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の元素を指す。好ましいハロゲンはフッ素、塩素および臭素である。特に好ましいハロゲンはフッ素または塩素である。

【0035】

本明細書で用いる用語「場合によって」、「必要に応じて」は、それに続く記載された事象が起こっても起こらなくてもよく、起こる事象および起こらない事象の両方を含む。

【0036】

本明細書で用いる用語「置換された」は、指定された1個または複数個の置換基による

10

20

30

40

50

置換を指し、特に記述しない限り複数の置換度が許容される。

【0037】

立体異性体に関して、構造式(I)の化合物は、1個以上の非対称炭素原子を有してもよく、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生じてよい。そのような異性体も全て、それらの混合物も含めて本発明の範囲内に含まれる。

【0038】

シス(Z)およびトランス(E)異性も生じてよい。本発明は、本発明の化合物の個々の立体異性体、および好適な場合には、その混合物と一緒に、その個々の互変異性体を含む。

【0039】

ジアステレオ異性体またはシスおよびトランス異性体の分離は、従来の技術、例えば、分画結晶化、クロマトグラフィーまたはHPLCなどにより達成することができる。薬剤の立体異性混合物は、対応する光学的に純粋な中間体から調製するか、または好適なキラル支持体を用いた、対応するラセミ体のHPLCなどによるか、もしくは好適な光学的に活性な酸もしくは塩基と、対応するラセミ体との反応により形成されるジアステレオ異性体の塩の分画結晶化による分解により調製することもできる。

【0040】

さらに、構造式(I)の化合物の結晶形態のいくらかが多形体として存在してもよく、これも本発明に含まれるものとする。

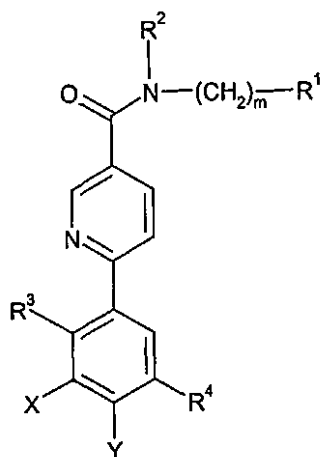
【0041】

本発明の化合物は、標準的な化学反応などの種々の方法により製造することができる。任意の以前に定義された変数は、特に指摘しない限り、以前に定義された意味を持ち続けるであろう。例示的な一般的合成方法を以下で説明し、次いで、本発明の特定の化合物を実施例において調製する。

【0042】

式(I)の化合物は、式(II)：

【化2】



(II)

【0043】

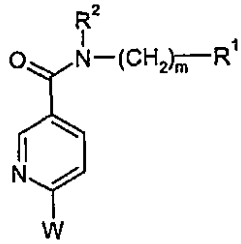
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Yおよびmは上記で定義された通りである)

の化合物を、DCM(ジクロロメタン)などの溶媒中、mCPBA(3-クロロペルオキシ安息香酸)などの酸化剤と反応させることにより調製することができる。

【0044】

式(II)の化合物は、式(III)：

【化 3】



(III)

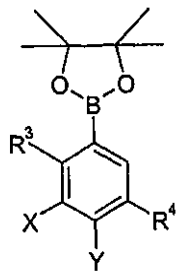
【 0 0 4 5 】

10

(式中、 R^1 、 R^2 、および m は上記で定義された通りであり、 W はハロゲン、特に臭素または塩素である)

の化合物を、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、式(IVA)または(IVB)：

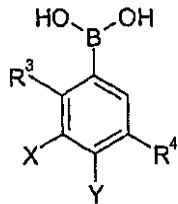
【化 4 - 1】



20

(IVA)

【化 4 - 2】



30

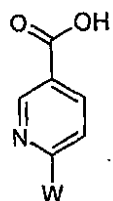
(IVB)

(式中、 R^3 、 R^4 、 X および Y は上記で定義された通りである)
の化合物と反応させることにより調製することができる。

【 0 0 4 6 】

式(III)の化合物は、式(V)：

【化 5】



40

(V)

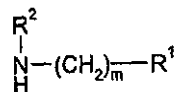
【 0 0 4 7 】

(式中、 W は上記で定義された通りである)

の対応する酸化合物から、該酸を、例えば、チオニルクロリドを用いた処理により、酸、例えば、酸塩化物の活性化された形態に変換した後、かくして形成された活性化された酸を、式(VI)：

50

【化6】



(VI)

【0048】

(式中、 R^1 、 R^2 および m は上記で定義された通りである)

のアミン化合物と、アミド形成条件下で反応させることにより、容易に調製することができる。

10

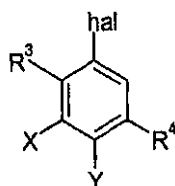
【0049】

好適なアミド形成条件は当業界で公知であり、例えば、アセトンもしくはジクロロメタン中の式(V)の酸、またはその活性化形態の溶液を、炭酸ナトリウムの存在下で式(VI)のアミンを用いて処理することを含む。

【0050】

式(IVA)の化合物は、式(VII)：

【化7】



20

(VII)

【0051】

(式中、 R^3 、 R^4 、 X および Y は上記で定義された通りであり、 hal はハロゲン、特に臭素またはヨウ素である)

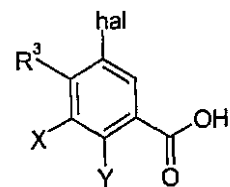
の化合物を、DMFなどの溶媒中、ビス(ピナコラート)ジボロン、 PdCl_2dppf および酢酸カリウムと反応させることにより調製することができる。

【0052】

30

あるいは、 R^4 が $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^8$ である場合、式(IVA)の化合物は、式(VIII)：

【化8】



(VIII)

【0053】

40

(式中、 R^3 、 hal 、 X および Y は上記で定義された通りである)

の酸化合物を、DMFなどの溶媒中、ビス(ピナコラート)ジボロン、 PdCl_2dppf および酢酸カリウムと反応させた後、上記で定義された式(V)のアミン化合物との反応によりアミドを形成させることにより調製することができる。

【0054】

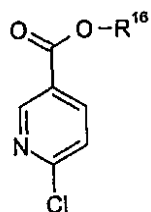
式(IVB)の化合物は、例えば、上記で定義された式(VII)の化合物を、THFなどの溶媒中、 n -ブチルリチウムおよびホウ酸トリイソプロピルと反応させることにより調製することができる。

【0055】

式(II)の化合物は、式(IX)：

50

【化9】



(IX)

【0056】

10

(式中、 R^{16} は C_{1-6} アルキル、特にメチルまたはエチルである)

の化合物を、上記で定義された式(IVA)または(IVB)の化合物と反応させた後、かくして形成された酸を、アミド形成条件下で、上記で定義された式(VI)のアミンと反応させることにより調製することができる。

【0057】

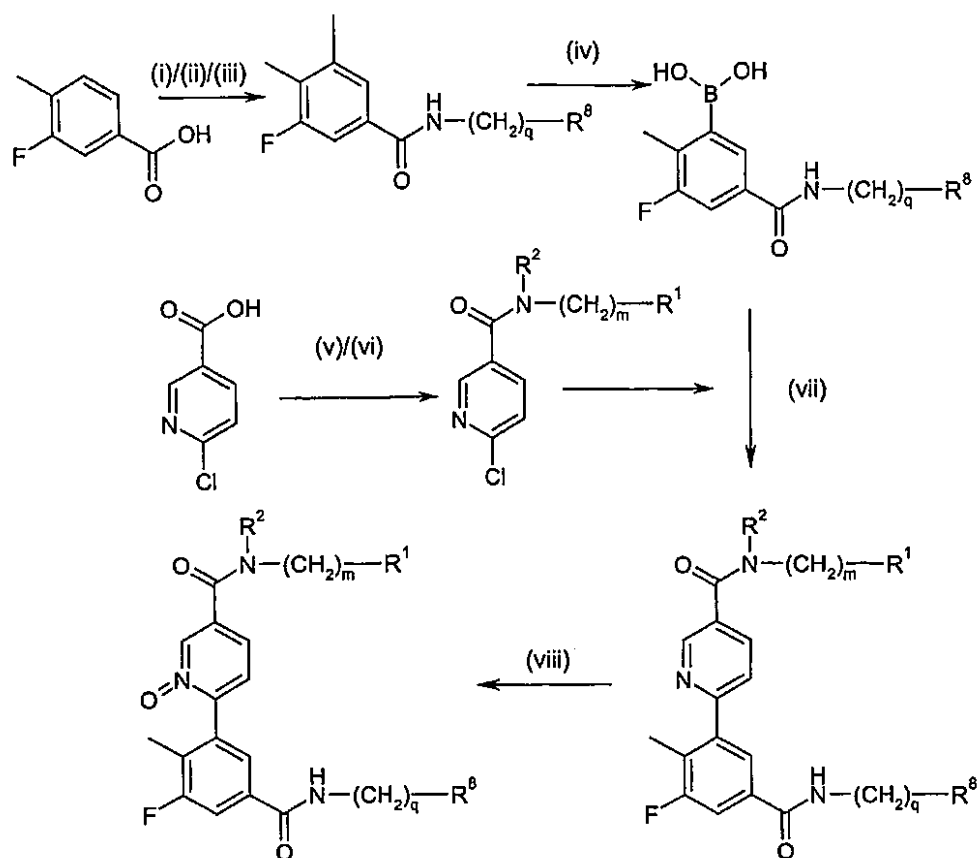
例えば、式(I)の化合物を調製するための1つの一般的な方法は、以下のスキーム1に説明される反応を含む。

【0058】

スキーム1

【化10】

20



30

40

【0059】

- i. NIS、 F_3CSO_3H
- ii. $SOCl_2$
- iii. $R^8(CH_2)_qNH_2$ 、 Na_2CO_3 、DCM
- iv. NaH、n-BuLi、THF、 $(i-PrO)_3B$
- v. $SOCl_2$
- vi. $R^1(CH_2)_mR^2NH$ 、 Na_2CO_3 、DCM

50

vii. NaHCO_3 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール

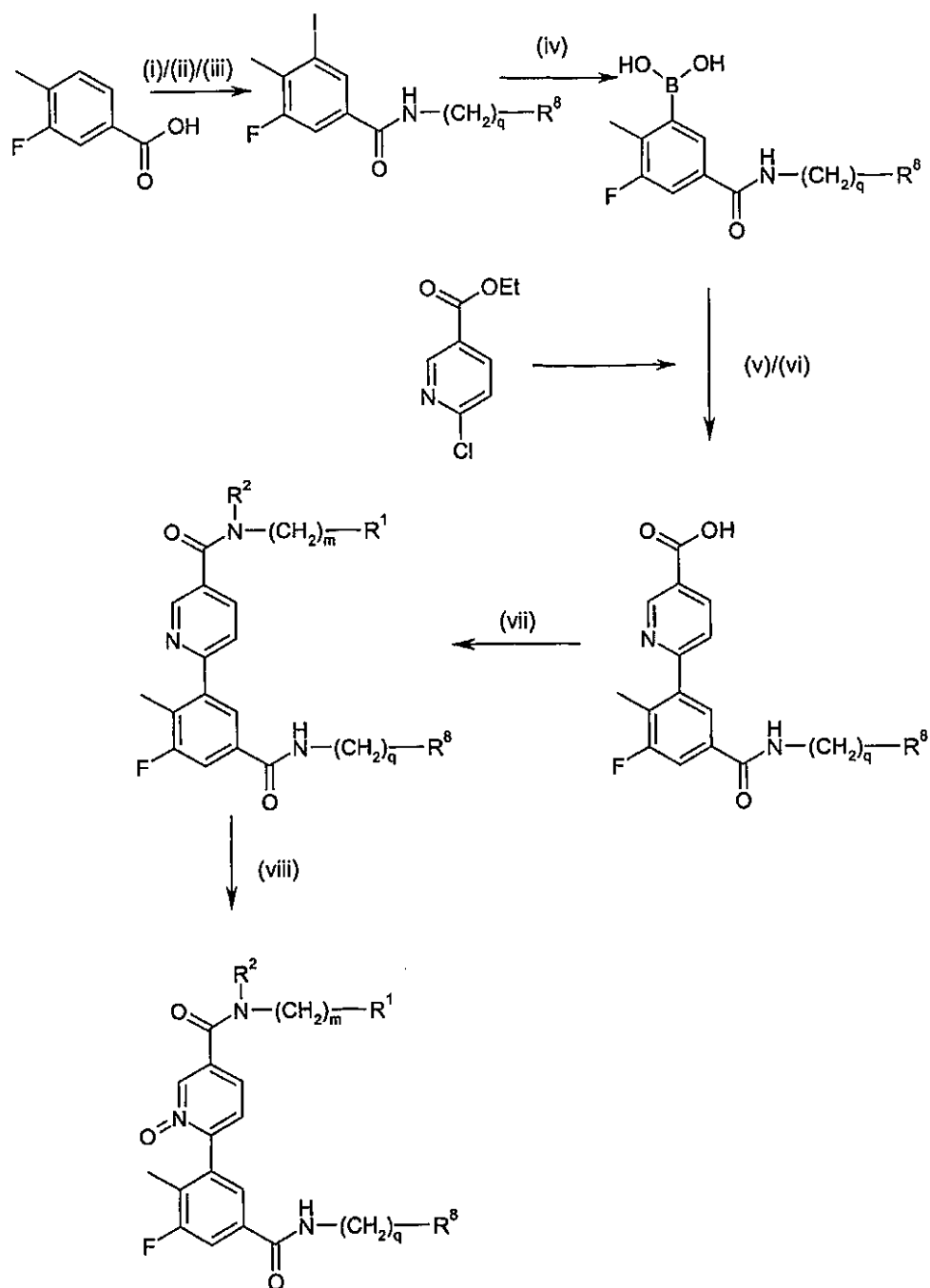
viii. mCPBA, DCM

例えば、式(1)の化合物を調製するための別の一般的方法は、以下のスキーム2に説明される反応を含む。

【0060】

スキーム2

【化11】



【0061】

i. NIS, $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$

ii. SOCl_2

iii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , DCM

iv. NaH, n-BuLi, THF, $(i\text{-PrO})_3\text{B}$

v. NaHCO_3 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール

vi. NaOH, MeOH

10

20

30

40

50

vii. $R^1(CH_2)_mR^2NH$ 、HATU、DIPEA、DMF

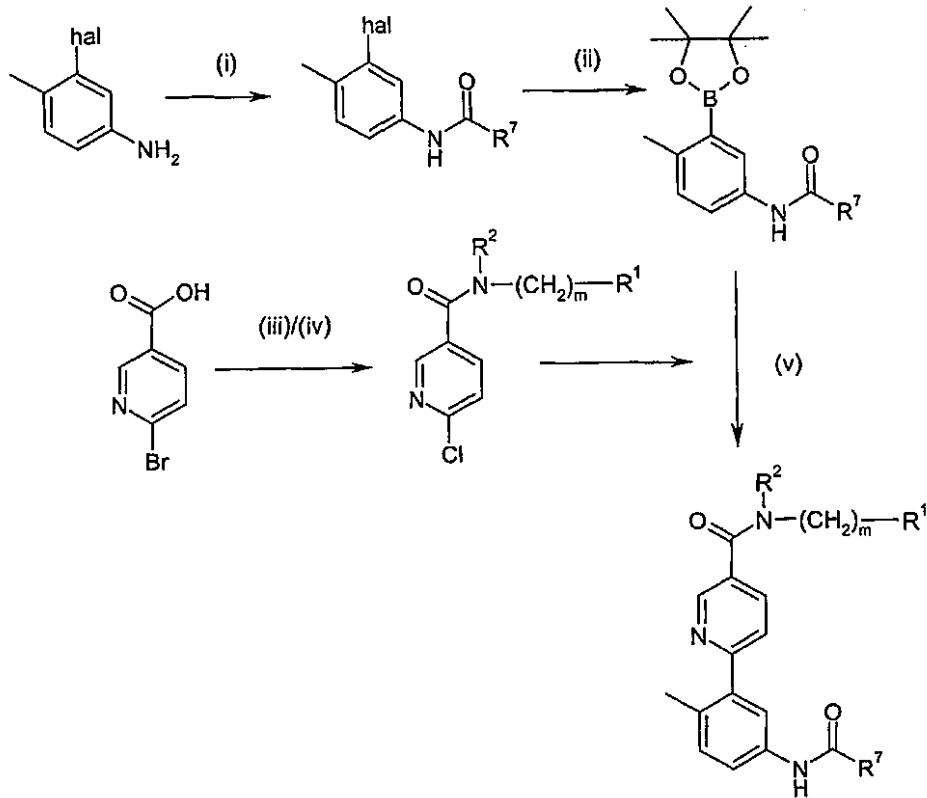
viii. mCPBA、DCM

例えば、式(II)の化合物を調製するための1つの一般的な方法は、以下のスキーム3に説明される反応を含む。

【0062】

スキーム3

【化12】



10

20

【0063】

i. R^7CO_2H 、HATU、DIPEA、DMF

ii. ビス(ピナコラート)ジボロン、 $PdCl_2dppf$ 、KOAc、DMF

iii. $SOCl_2$

iv. $R^1(CH_2)_mR^2NH$ 、 Na_2CO_3 、アセトン

v. Na_2CO_3 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール

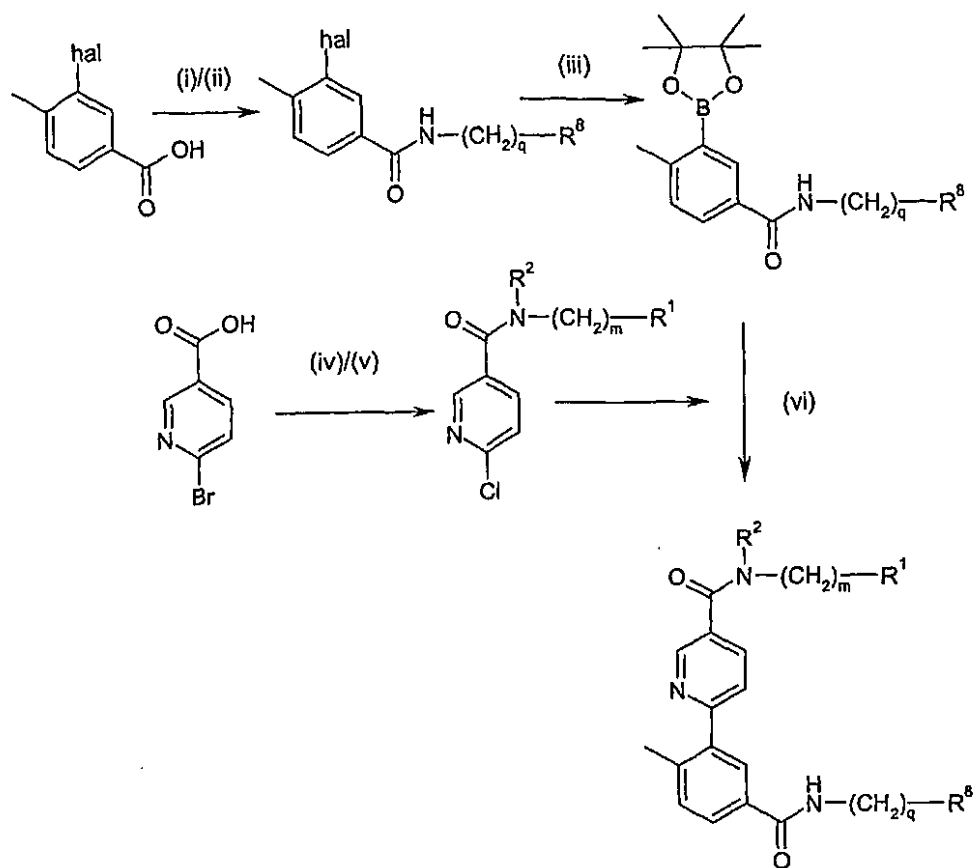
例えば、式(II)の化合物を調製するための別の一般的な方法は、以下のスキーム4に説明される反応を含む。

【0064】

スキーム4

30

【化 1 3】



10

20

【 0 0 6 5 】

- i. SOCl_2
- ii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$ 、 Na_2CO_3 、アセトン
- iii. ビス(ピナコラート)ジボロン、 PdCl_2dppf 、 KOAc 、DMF
- iv. SOCl_2
- v. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$ 、 Na_2CO_3 、アセトン
- vi. Na_2CO_3 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール

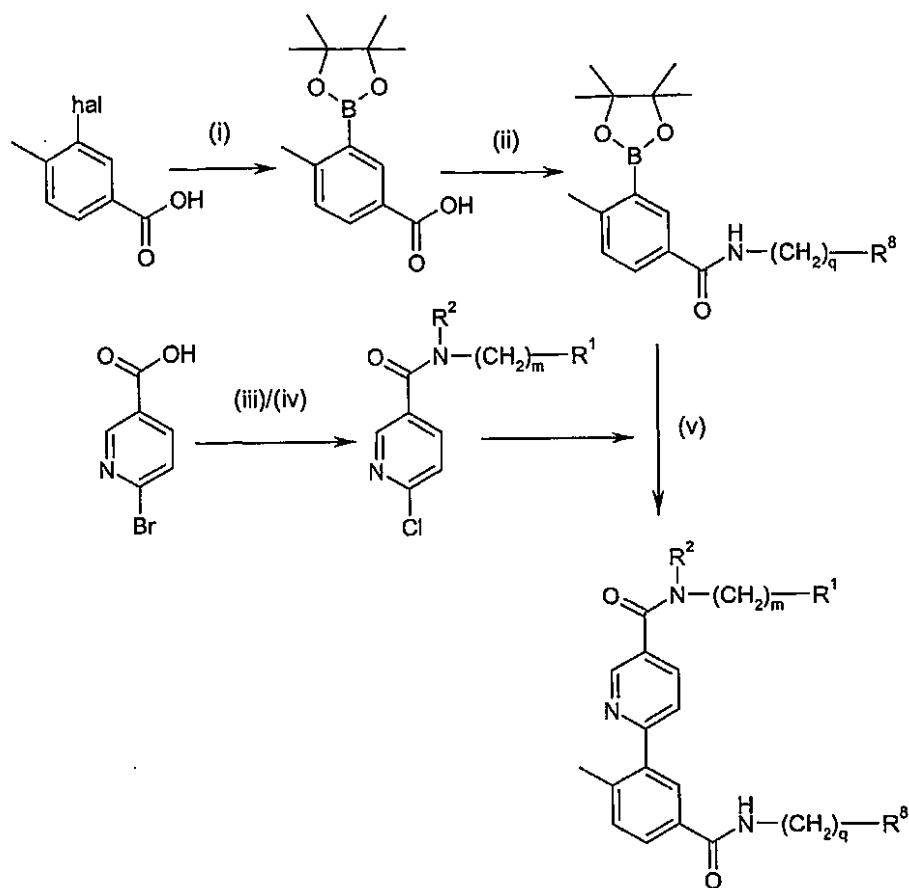
30

例えば、式(II)の化合物を調製するための別の一般的な方法は、以下のスキーム5に説明される反応を含む。

【 0 0 6 6 】

スキーム5

【化 1 4】



10

20

【 0 0 6 7】

- i. ビス(ピナコラート)ジボロン、PdCl₂dppf、KOAc、DMF
- ii. R⁸(CH₂)_qNH₂、HATU、DIPEA、DMF
- iii. SOCl₂
- iv. R¹(CH₂)_mR²NH₂、Na₂CO₃、DCM
- v. Na₂CO₃、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール

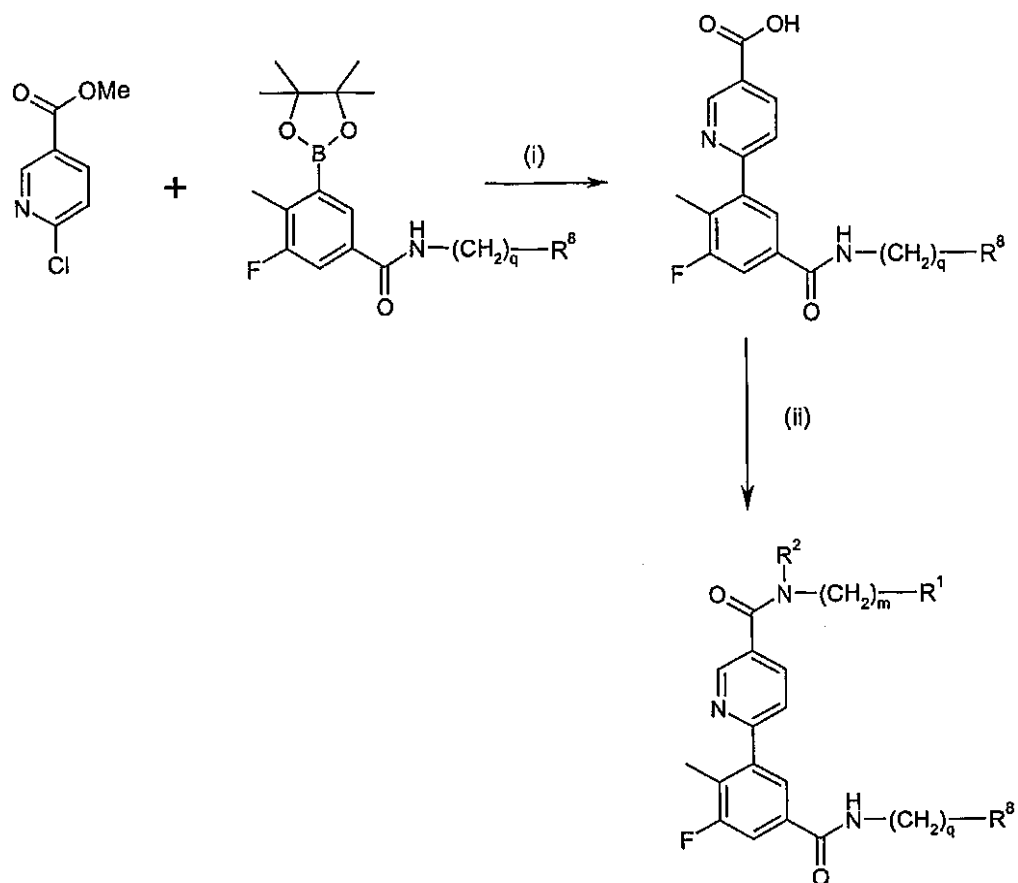
30

例えば、式(II)の化合物を調製するための別の一般的な方法は、以下のスキーム6に説明される反応を含む。

【 0 0 6 8】

スキーム6

【化 15】



10

20

【0069】

- i. NaHCO₃、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール
 ii. R¹(CH₂)_mR²NH、HATU、DIPEA、DMF

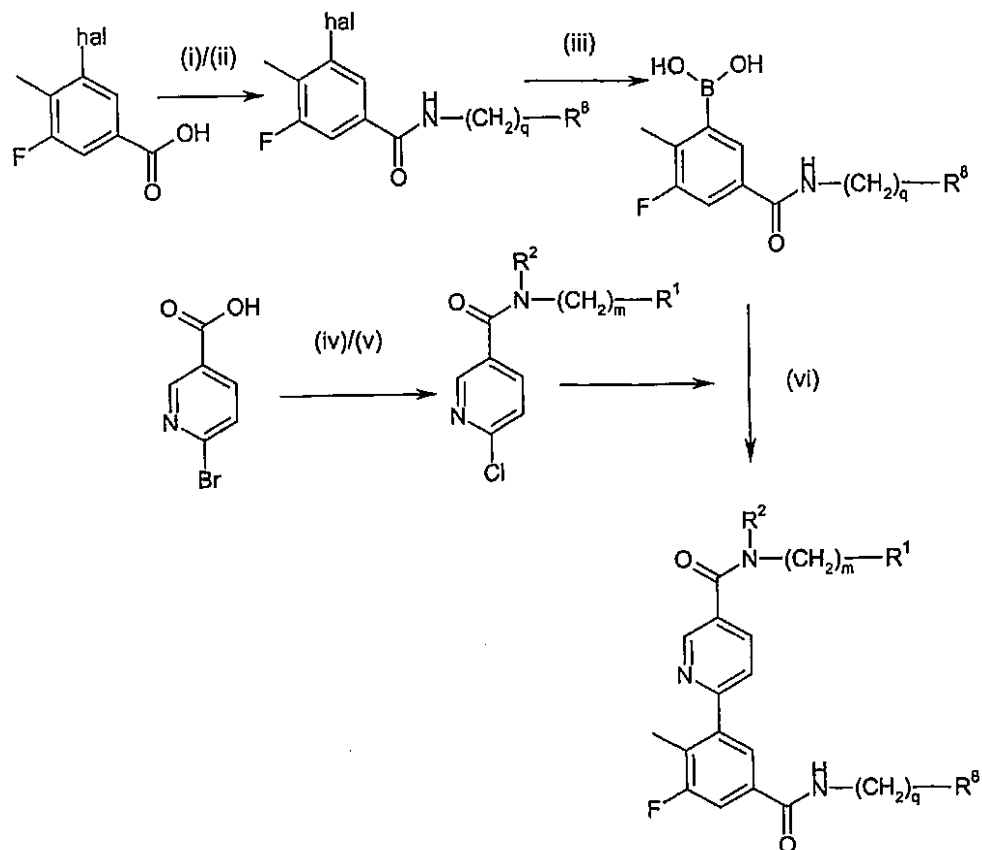
例えば、式(II)の化合物を調製するためのさらなる一般的方法は、以下のスキーム7に説明される反応を含む。

30

【0070】

スキーム7

【化 16】



10

20

【0071】

- $SOCl_2$
- $R^8(CH_2)_qNH_2$, Na_2CO_3 , DCM
- NaH , $n-BuLi$, THF, $(iPrO)_3B$
- $SOCl_2$
- $R^1(CH_2)_mR^2NH$, Na_2CO_3 , DCM
- $NaHCO_3$, テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、プロパン-2-オール

30

当業者であれば、本発明の化合物またはその誘導体の調製において、前記分子中の1個以上の感受性の高い基を保護して、望ましくない副反応を防止することが必要であり、および/または望ましいことを理解できるであろう。本発明による使用にとって好適な保護基は、当業者には公知であり、従来の様式で用いることができる。例えば、T.W. Greene および P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991) による「有機合成における保護基(Protective groups in organic synthesis)」または P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) による「保護基(Protecting Groups)」を参照されたい。好適なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基(例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル)、芳香族ウレタン型保護基(例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換Cbz)、脂肪族ウレタン保護基(例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、*t*-ブチルオキシカルボニル(Boc)、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル)ならびにアルキル型保護基(例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル)が挙げられる。好適な酸素保護基の例としては、例えば、トリメチルシリルもしくは *tert*-ブチルジメチルシリルなどのアルキルシリル基；テトラヒドロピラニルもしくは *tert*-ブチルなどのアルキルエーテル；または酢酸エステルなどのエステルが挙げられる。

40

【0072】

本発明の化合物を未加工の化合物として投与することは可能であるが、便利には、式(1)の化合物およびその製薬上許容し得る誘導体を、例えば、該薬剤が、意図される投与経路および標準的な製薬上の実務に関して選択された好適な製薬上の賦形剤、希釈剤および

50

／または担体との混合物中にある場合、医薬組成物の形態で投与するのが都合がよい。

【0073】

かくして、本発明の別の態様においては、本発明者らは、少なくとも1種の式(I)の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤、希釈剤および／または担体と共に含む医薬組成物を提供する。この賦形剤、希釈剤または担体は、製剤の他の成分と共存可能であり、レシピエントに対して有毒でないという意味で「許容し得る」ものでなければならない。

【0074】

さらなる態様に従って、本発明は、治療、および特に、p38キナーゼの阻害剤による改善に対して敏感な症状を罹患するヒトまたは動物被験体の治療における使用のための、活性成分として、少なくとも1種の本発明の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤、希釈剤および／または担体と共に含む医薬組成物を提供する。

10

【0075】

本発明はまた、治療上有効量の本発明の化合物ならびに製薬上許容し得る賦形剤、希釈剤および／または担体(その組合せを含む)を含む医薬組成物も提供する。

【0076】

さらに、少なくとも1種の本発明の化合物または製薬上許容し得るその誘導体と、製薬上許容し得る賦形剤、希釈剤および／または担体とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法も、本発明により提供される。

20

【0077】

前記医薬組成物は、ヒト医学および獣医学におけるヒトまたは動物の使用のためのものであってよく、典型的には、任意の1種以上の製薬上許容し得る賦形剤、希釈剤または担体を含む。治療の使用のための許容し得る担体または希釈剤は製薬業界で公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro(編) 1985)に記載されている。製薬上の賦形剤、希釈剤または担体の選択を、意図される投与経路および標準的な製薬上の実務に関して選択することができる。前記医薬組成物は、賦形剤、希釈剤もしくは担体として、またはそれらに加えて、任意の好適な結合剤、潤滑剤、懸濁剤、被覆剤および可溶化剤を含んでもよい。

【0078】

30

保存剤、安定化剤、着色剤および香料でさえ、前記医薬組成物中に供給することができる。保存剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。酸化防止剤および懸濁剤を用いることもできる。

【0079】

いくつかの実施形態のために、本発明の薬剤をシクロデキストリンと組み合わせて用いることもできる。シクロデキストリンは薬剤分子との封入および非封入複合体を形成することが知られている。薬剤-シクロデキストリン複合体の形成により、薬剤分子の可溶性、解離速度、生体利用能および／または安定性を改変することができる。薬剤-シクロデキストリン複合体は、一般的には、多くの剤形および投与経路にとって有用である。薬剤との直接的な複合体化の代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤として、例えば、担体、希釈剤または可溶化剤として用いることもできる。 -、 -および -シクロデキストリンが最も一般的に用いられ、好適な例はWO 91/11172、WO 94/02518およびWO 98/55148に記載されている。

40

【0080】

本発明の化合物は、ウェットミルなどの公知の粉碎手順を用いて粉碎して、錠剤形成および他の製剤にとって好適な粒子径を得ることができる。本発明の化合物の微細に分割された(ナノ粒子)調製物を、当業界で公知の方法により調製することができ、例えば、WO 02/00196 (SmithKline Beecham)を参照されたい。

【0081】

異なる送達系に応じて、異なる組成物／製剤の要件が存在してもよい。例えば、本発明

50

の医薬組成物は、ミニポンプを用いるか、または例えば、吸入用の鼻用スプレーもしくはエアロゾルもしくは食用溶液として、粘膜経路によるか、または該組成物は例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下経路による送達のために、注入可能な形態により製剤化する非経口的に送達されるように製剤化することができる。あるいは、この製剤を、両方の経路により送達されるように設計することもできる。

【0082】

前記薬剤は、胃腸管粘膜を介して粘膜的に送達する場合、胃腸管の通過中に安定なままにすることが可能であるべきである。例えば、それはタンパク質分解に対して抵抗性を有し、酸性pHにおいて安定であり、かつ胆汁の界面活性作用に対して抵抗性を有するべきである。

10

【0083】

好適な場合、前記医薬組成物は、吸入により、座薬もしくはベッサリーの形態で、典型的には、ローション、溶液、クリーム、軟膏もしくは粉末の形態で、皮膚パッチの使用により、スターチもしくはラクトースなどの賦形剤を含む錠剤の形態で経口的に、またはカプセルもしくはオービュール(ovules)中で単独もしくは賦形剤との混合物で、または香料もしくは着色料を含むエリキシル剤、溶液もしくは懸濁液の形態で投与することができるか、あるいは、これらを、例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下的に、非経口的に注入することができる。非経口投与のためには、前記組成物を、他の物質、例えば、溶液を血液と等張性にするための十分な塩または単糖類を含む滅菌水性溶液の形態で用いるのが最もよい。頬または舌下投与のためには、前記組成物を、従来の様式で製剤化することができる錠剤または口ゼンジ剤の形態で投与することができる。

20

【0084】

投与(送達)の経路としては、限定されるものではないが、経口(例えば、錠剤、カプセルとして、もしくは食用溶液として)、局所、粘膜(例えば、吸入のための鼻スプレーもしくはエアロゾルとして)、鼻、非経口(例えば、注入可能な形態)、胃腸管、脊椎内、筋肉内、静脈内、子宮内、眼内、皮内、頭蓋内、気管内、腔内、脳血管内、脳内、皮下、眼(ガラス体内もしくはカメラ内)、経皮、直腸、頬、硬膜外および舌下のうちの1つ以上が挙げられる。前記化合物の全てが同じ経路により投与される必要はないことが理解されるべきである。同様に、前記組成物が2種以上の活性成分を含む場合、これらの成分を異なる経路により投与することができる。

30

【0085】

式(1)の化合物ならびにその製薬上許容し得る塩および溶媒和物は、任意の好適な様式での投与のために製剤化することができる。これらを、例えば、局所投与もしくは吸入による投与、またはより好ましくは、経口、経皮もしくは非経口投与のために製剤化することができる。前記医薬組成物は、式(1)の化合物およびその製薬上許容し得る誘導体の制御された放出を行うことができるような形態にあってもよい。好ましい実施形態においては、本発明の薬剤を、経口的、頬的または舌下的などの全身的に送達する。特に好ましい投与方法、および対応する製剤は、経口投与である。

【0086】

経口投与のためには、前記医薬組成物は、例えば、即時、遅延、改変、持続、パルス、もしくは制御放出用途のための許容し得る賦形剤と共に従来の手段により調製された錠剤(舌下錠など)およびカプセル(それぞれ時間放出型および持続放出型製剤を含む)、種子、ピル、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ剤、乳液、溶液、シロップまたは懸濁液の形態を取ってもよい。

40

【0087】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与のために、活性薬剤成分は、経口用で非毒性的な製薬上許容し得る不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと混合することができる。錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、スターチ(好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモもしくはタピオカのスターチ)、ナトリウムスタ

50

ーチグリコレート、クロスカルメロースナトリウムおよび特定の複合ケイ酸塩などの崩壊剤、ならびにポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチンおよびアカシアなどの顆粒結合剤も含んでもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセロールベヘネートおよびタルクなどの潤滑剤を含有させることもできる。

【0088】

同様の型の固体組成物を、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることもできる。この点で好ましい賦形剤としては、ラクトース、スターチ、セルロース、ミルク糖、または高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液および/またはエリキシル剤については、前記薬剤を、種々の甘味料もしくは香料、着色物質もしくは染料と、乳化剤および/もしくは懸濁剤と、ならびに水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリンなどの希釈剤、ならびにそれらの混合物と混合することができる。

10

【0089】

粉末剤は、前記化合物を好適な微小サイズに細分化し、食用炭水化物、例えば、スターチまたはマンニトールなどの同様に細分化された医薬担体と混合することにより調製される。香料、保存剤、分散剤および着色料を存在させることもできる。

【0090】

カプセルは、上記のように粉末混合物を調製し、形成されたゼラチン鞘に充填することにより作製することができる。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ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に前記粉末混合物に添加することができる。寒天-寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加して、カプセルを摂取する際の医薬品の利用能を改良することもできる。

20

【0091】

さらに、所望の場合または必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤を前記混合物中に組み入れることもできる。好適な結合剤としては、スターチ、ゼラチン、グルコースもしくは -ラクトースなどの天然の糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与形態に用いられる潤滑剤としては、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、限定されるものではないが、スターチ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが挙げられる。

30

【0092】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、顆粒化するか、またはスラッキングし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、錠剤に圧縮することにより製剤化する。粉末混合物は、好適に細分化された前記化合物を、上記の希釈剤もしくは塩基、および必要に応じて、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶液減速剤、四価塩などの再吸収促進剤および/もしくはベントナイト、カオリンもしくはリン酸二カリウムなどの吸収剤と混合することにより調製される。この粉末混合物は、シロップ、スターチペースト、アカディア粘液またはセルロース状物質もしくはポリマー性物質などの結合剤で湿潤させ、スクリーンを介して力を加えることにより顆粒化することができる。顆粒化の代わりとして、粉末混合物を、錠剤製造機を通して走らせると、得られるものは不完全に形成されたスラッグであり、これを顆粒に崩壊させる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたはミネラルオイルの添加により、顆粒を潤滑化させて、錠剤を形成する染料が粘着するのを防止することができる。次いで、潤滑化された混合物を錠剤に圧縮する。本発明の化合物は、自由流動不活性担体と混合し、顆粒化工程またはスラッキング工程を行うことなく、直接的に錠剤に圧縮することもできる。シェラックのシーリングコート、糖もしくはポリマー物質のコーティングおよびワックスの研磨コーティングからなる透明または不透明な保護コーティングを提供するこ

40

50

とができる。染料をこれらのコーティングに添加して、異なる投与単位を識別することができる。

【0093】

溶液、シロップ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前記化合物を含有するように単位投与剤形中で調製することができる。シロップは、好適に香り付けされた水性溶液中に前記化合物を溶解することにより調製することができるが、エリキシル剤は、非毒性アルコールビヒクルの使用により調製する。懸濁剤は、前記化合物を非毒性ビヒクル中に分散することにより製剤化することができる。エトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミントオイルもしくはサッカリンなどの香り添加物などを添加することもできる。

10

【0094】

好適な場合、経口投与のための単位投与製剤をマイクロカプセル化することができる。この製剤を調製して、例えば、粒子状物質をコーティングするか、またはポリマー、ワックスなどの中に粒子状物質を埋め込むことにより、放出を延長するか、または持続させることができる。

【0095】

本発明の化合物は、小ユニラメラベシクル、大ユニラメラベシクルおよびマルチラメラ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できる。リポソームを、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などの種々のリン脂質から形成させることができる。

20

【0096】

本発明の化合物は、前記化合物分子を結合させた個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達することもできる。本発明の化合物は、標的化可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと結合させることもできる。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、またはパラミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらに、本発明の化合物は、薬剤の制御された放出を達成するのに有用な生体内分解可能なクラスのパリマー、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された、または両親媒性ブロックコポリマーに結合させることもできる。

30

【0097】

本発明は、0.1~99.5%、より具体的には、0.5~90%の式(1)の化合物と、製薬上許容し得る担体とを含む医薬組成物を含む。

【0098】

同様に、前記組成物は、鼻、眼、耳、直腸、局所、静脈内(ボラスおよび輸液の両方)、腹膜内、関節内、皮下もしくは筋肉内、吸入もしくは通気形態で投与することもでき、用いる形態は全て製薬業界における通常の知識を有する者にとっては公知である。

【0099】

経皮投与のために、前記医薬組成物は、経皮電気泳動的パッチなどの経皮パッチの形態で与えることができる。

40

【0100】

本発明の化合物を非経口的に投与する場合、そのような投与の例としては、前記薬剤を静脈内、動脈内、腹膜内、鞘内、心室内、尿管内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内もしくは皮下的に投与すること、および/または輸液技術を用いることのうちの1つ以上が挙げられる。非経口投与については、前記医薬組成物を、注入液または連続輸液として(例えば、静脈内、血管内または皮下的に)与えることができる。前記組成物は、油性もしくは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳液などの形態を取ってもよく、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤用薬剤を含んでもよい。あるいは、非経口投与のために、前記

50

活性成分は好適なビヒクルを含む再構成のための粉末形態にあってもよい。経口投与のために、前記化合物を、例えば、溶液を血液と等張性にするのに十分な塩またはグルコースなどの他の物質を含んでもよい滅菌水性溶液の形態で用いるのが最もよい。この水性溶液を、必要に応じて、好適に緩衝化させるべきである(好ましくは3~9のpHに)。滅菌条件下での好適な非経口製剤の調製は、当業者には公知の標準的な製薬技術により容易に達成される。

【0101】

本発明の組成物は、直接注入により投与することもできる。

【0102】

本発明の組成物は、デポー製剤として製剤化することもできる。そのような長時間作用製剤を、埋め込み(例えば、皮下もしくは筋肉内的に)または筋肉内注入により投与することができる。かくして、例えば、本発明の化合物を、好適なポリマー性もしくは疎水性物質(例えば、許容し得る油中の乳液として)またはイオン交換樹脂と共に、また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することができる。

10

【0103】

あるいは、前記組成物を、局所適用のために、例えば、軟膏、クリーム、ローション、眼軟膏、点眼剤、点耳剤、口内洗浄液、染み込んだ包帯および縫合系ならびにエアロゾルの形態で製剤化することができ、例えば、保存剤、薬剤の浸透を援助する溶媒、ならびに軟膏およびクリーム中の皮膚軟化剤などの好適な従来の添加剤を含んでもよい。そのような局所製剤は、例えば、クリームもしくは軟膏の基剤、およびローションのためのエタノールもしくはオレイン酸アルコールなどの適合可能な従来の担体をも含んでもよい。そのような担体は、約1~約98重量%の前記製剤を構成し、より通常は、それらは最大で約80重量%の前記製剤を構成する。

20

【0104】

皮膚への局所適用については、本発明の薬剤を、例えば、1種以上の以下のもの：ミネラルオイル、液体ワセリン、白ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水との混合物中に懸濁もしくは溶解された活性化合物を含む好適な軟膏として製剤化することができる。

【0105】

あるいは、それを、例えば、1種以上の以下のもの：ミネラルオイル、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の混合物中に懸濁もしくは溶解された好適なローションまたはクリームとして製剤化することができる。

30

【0106】

吸入による投与については、本発明による化合物を、加圧パックもしくはネブライザーから、好適な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタンもしくはヘプタフルオロプロパンなどのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素または他の好適な気体を用いて、エアロゾルスプレー提供物の形態で都合よく送達する。加圧されたエアロゾルの場合、一定量を送達するためのバルブを提供することにより、投与単位を決定することができる。本発明の化合物とラクトースまたはスターチなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含む、吸入器または通気器における使用のための、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤化することができる。

40

【0107】

あるいは、本発明の化合物は、座薬もしくはペッサリーの形態で投与するか、またはゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏もしくは粉末剤の形態で局所的に適用することができる。

【0108】

本発明の化合物は、経肺経路または直腸経路により投与することもできる。これらを眼

50

経路により投与することもできる。眼の使用については、前記化合物を、等張性の、pH調節された、滅菌生理食塩水中の微小化された懸濁液として、または、好ましくは、必要に応じて、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤と混合した、等張性の、pH調節された、滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化することができる。あるいは、これらを、ワセリンなどの軟膏中で製剤化することができる。

【0109】

一般的には、前記医薬組成物は、特定の症状の治療または予防にとって有効な量で投与される。ヒトにおける最初の投与を、選択された症状に関する兆候の臨床的モニタリングにより達成する。一般的には、前記組成物を、少なくとも約100 µg/kg体重の活性薬剤の量で投与する。多くの場合、これらを1日あたり約20 mg/kg体重の過剰でない量の1種以上の用量で投与することができる。好ましくは、多くの場合、用量は1日あたり、約100 µg/kg ~ 約5 mg/kg体重である。特に哺乳動物、および特にヒトへの投与については、活性薬剤の日用量レベルは0.1 mg/kg ~ 10 mg/kgであり、典型的には約1 mg/kgであることが期待される。最適な用量は、症状などを悪化させる、徴候、その重篤度、投与経路を考慮に入れて、それぞれの治療の様式および徴候に関する標準的方法により決定されるであろうことが理解されるであろう。いずれの事象においても、医師であれば、その個体にとって最も好適である実際の用量を決定できるであろうし、それは用いようとする特定の化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出の速度、薬剤の組合せ、特定の症状の重篤度ならびに特定の個体の応答に応じて変化するであろう。選択された実際の用量の有効性を、例えば、選択された用量の投与の後に臨床的な兆候または標準的な抗炎症性徴候を測定することにより容易に決定することができる。上記の用量は、平均的な場合の例である。勿論、より高いか、またはより低い用量範囲が正当である個々の例も存在してもよく、そのようなものも本発明の範囲内にある。本発明により治療される症状または疾患状態について、例えば、維持計画において、被験体における一貫した日用量レベルを長期間に渡って維持することが特に有益である。ヒトへの経口および非経口投与については、前記薬剤の日用量レベルは、単回または分割された用量であってもよい。

【0110】

別の態様においては、本発明は、治療における使用のための、式(1)の化合物またはその製薬上許容し得る誘導体を提供する。

【0111】

本発明の化合物は、一般的には、セリン/トレオニンキナーゼp38の阻害剤であり、従って、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もある。用語「セリン/トレオニンキナーゼp38の阻害剤」の意味の中には、以下に記載のアッセイに従って、ATPからリン酸基をタンパク質基質に転位させるp38の能力を妨害する化合物が含まれる。

【0112】

本発明の化合物は、p38の1種以上のアイソフォーム、例えば、p38 α 、p38 β 、p38 γ および/またはp38 δ について選択的であることが理解されるであろう。一実施形態においては、本発明の化合物は、p38 α アイソフォームを選択的に阻害する。別の実施形態においては、本発明の化合物は、p38 β アイソフォームを選択的に阻害する。さらなる実施形態においては、本発明の化合物は、p38 γ およびp38 δ アイソフォームを選択的に阻害する。p38アイソフォームに関する化合物の選択性を決定するためのアッセイが、例えば、WO 99/61426、WO 00/71535およびWO 02/46158に記載されている。

【0113】

p38キナーゼ活性を上昇させることができ(局所的に、もしくは体内全体で)、p38キナーゼを誤って一時的に活性化するか、もしくは発現させることができ、p38キナーゼを不適当な位置で発現させるか、もしくは活性化することができ、p38キナーゼを構成的に発現させることができ、またはp38キナーゼ発現は随伴性であってもよく、同様に、p38キナーゼ活性により媒介されるサイトカイン産生は不適当な時間、不適当な位置で起こってもよく、またはそれは有害なほど高レベルで起こってもよいことが知られている。

【0114】

従って、本発明は、被験体において、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もしくは疾患状態の治療のための方法であって、該被験体に治療上有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容し得る誘導体を投与することを含む、前記方法を提供する。この化合物は、単一性もしくは多形性結晶形態、非結晶形態、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異性体またはジアステレオ異性体の混合物として投与することができる。

【0115】

本発明はまた、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を阻害する方法であって、サイトカイン産生の阻害を必要とする該被験体に、治療的な量、またはサイトカインを阻害する量の本発明の化合物を投与することを含む、前記方法を提供する。この化合物を、単一性もしくは多形性結晶形態、非結晶形態、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異性体またはジアステレオ異性体の混合物として投与することができる。

10

【0116】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物を提供することにより、これらの症状を治療するものである。「治療上有効量」とは、症状を軽減するか、もしくは症状を減少させる量、サイトカインを減少させる量、サイトカインを阻害する量、キナーゼを調節する量および/またはキナーゼを阻害する量の化合物を意味する。そのような量を、サイトカインレベルを測定するか、または臨床的症状の軽減を観察することによるなどの標準的な方法により容易に決定することができる。例えば、医師であれば、抗炎症的治療のための許容される測定スコアをモニターすることができる。治療に対する参照は、急性的な治療または予防ならびに確立された症状の軽減を含むことが理解されるであろう。

20

【0117】

本発明の化合物は、p38キナーゼの阻害もしくは調節を必要とするか、またはp38により媒介されるサイトカイン産生の阻害もしくは調節を必要とする任意の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することができる。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、チンパンジー、ゴリラ、アカゲザル、および最も好ましくはヒトなどの霊長類が挙げられる。

30

【0118】

かくして、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、アレルギー性関節炎、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、内毒血症、毒性ショック症候群、炎症性腸疾患、結核、アテローム動脈硬化症、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、多発性硬化症、動脈瘤、卒中、過敏腸症候群、筋肉変性、骨再吸収疾患、骨粗鬆症性糖尿病、再灌流障害、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶、敗血症、全身性悪液質、感染もしくは悪性疾患に対する二次悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に対する二次悪液質、マラリア、らい病、感染性関節炎、リーシュマニア症、ライム病、糸球体腎炎、痛風、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性滑膜炎、痛風性関節炎、脊椎炎、ならびに非関節性炎症状態、例えば、ヘルニア性椎間円板症候群、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎、線維筋肉症候群ならびに靭帯捻挫および領域性骨格筋挫傷、疼痛と関連する他の炎症症状、例えば、炎症および/もしくは外傷、大理石骨病、再狭窄、血栓症、血管新生、乳癌、大腸癌、肺癌もしくは前立腺癌などの癌と関連する炎症症状を罹患するヒトまたは動物の被験体における症状を治療または軽減する方法であって、該被験体に治療上有効量の式(I)の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を投与することを含む、前記方法を提供する。

40

【0119】

本発明のさらなる態様は、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

50

マー病、パーキンソン病、てんかんならびに乳癌、大腸癌、肺癌および前立腺癌などの癌を罹患するヒトまたは動物被験体の治療方法であって、該被験体に治療上有効量の式(1)の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0120】

本発明のさらなる態様は、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、大腸癌、肺癌および前立腺癌などの癌を罹患するヒトまたは動物被験体の治療方法であって、該被験体に治療上有効量の式(1)の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を投与することを含む、前記方法を提供する。

10

【0121】

本発明のさらなる態様は、慢性関節リウマチ、喘息、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病およびてんかんを罹患するヒトまたは動物被験体の治療方法であって、該被験体に治療上有効量の式(1)の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0122】

本発明のさらなる態様は、慢性疼痛、無痛の迅速な開始、神経筋肉疼痛、頭痛、癌性疼痛、変形性関節症および慢性関節リウマチに関連する急性および慢性炎症性疼痛、術後の炎症性疼痛、神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、肝炎後神経痛、炎症性神経障害および片頭痛などの任意の型の疼痛を罹患するヒトまたは動物被験体の治療方法であって、該被験体に治療上有効量の式(1)の化合物または製薬上許容し得るその誘導体を投与することを含む、前記方法を提供する。

20

【0123】

本発明のさらなる態様は、p38キナーゼ活性により媒介されるか、または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の治療における使用のための薬剤の製造における、式(1)の化合物、または製薬上許容し得るその誘導体の使用を提供する。

【0124】

上記の症状の治療のために、式(1)の化合物およびその誘導体を、単独で、または他の治療剤と組み合わせて用いることができる。かくして、本発明は、さらなる態様において、本発明の化合物またはその製薬上許容し得る誘導体と、さらなる治療剤とを含む組合せを提供する。

30

【0125】

特に、慢性関節リウマチの治療においては、他の化学療法剤または抗体との組合せが想定される。かくして、本発明による組合せ治療は、少なくとも1種の式(1)の化合物または製薬上許容し得るその塩もしくは溶媒和物および少なくとも1種の他の製薬上活性な薬剤の投与を含む。式(1)の化合物または製薬上許容し得るその塩もしくは溶媒和物および他の製薬上活性な薬剤を、一緒に、または別々に投与することができるが、別々に投与する場合、これを別々に、または任意の順序で連続的に行うことができる。式(1)の化合物または製薬上許容し得るその塩もしくは溶媒和物および他の製薬上活性な薬剤の量ならびに相対的な投与のタイミングを選択して、望ましい組合せ治療の効果を達成することができる。好適な用量は、当業者により容易に理解されるであろう。治療に必要な本発明の化合物の量は、治療しようとする症状の性質および年齢および患者の症状に応じて変化し、究極的には、医師または獣医師の裁量にあることが理解されるであろう。慢性関節リウマチ治療のために式(1)の化合物およびその塩および溶媒和物と組み合わせて用いることができる他の製薬上活性な薬剤の例としては、アントルメチングアシル、ミゾリピンおよびリメキソロンなどの免疫抑制剤；エタネルセプト、インフリキシマブ、ジアセレインなどの抗TNF 剤；レフノミドなどのチロシンキナーゼ阻害剤；スプレウムなどのカリクレインアンタゴニスト；オプレルベキンなどのインターロイキン11アゴニスト；インターフェロン 1アゴニスト；NRD-101(Aventis)などのヒアルロン酸アゴニスト；アナキンラなどの

40

50

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などのCD8アンタゴニスト；リウマチ薬などのアミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト；シペマスタットなどの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サート、スルファサラジン、シクロスポリンA、ヒドロキシクロキン、オーラノフィン、オーロチオグルコース、金ナトリウムチオマレートおよびペニシラミンなどの他の疾患改変抗リウマチ剤(DMARD)が挙げられる。

【0126】

上記で言及した組合せを、医薬製剤の形態での使用のために都合よく提供し、かくして、製薬上許容し得る担体または賦形剤と共に上記で定義された組合せを含む医薬製剤も本発明のさらなる態様を包含する。

10

【0127】

そのような組合せの個々の成分を、任意の都合のよい経路により、別々の、もしくは組み合わせた医薬製剤中で、連続的もしくは同時に投与することができる。

【0128】

投与が連続的である場合、本発明の化合物または第2の治療剤を最初に投与してもよい。投与が同時的である場合、前記組合せを同じか、または異なる医薬組成物中で投与してもよい。

【0129】

同じ製剤中で組み合わせる場合、2つの化合物は安定であり、それぞれ他方および該製剤中の他の成分と共存可能でなければならないことが理解されるであろう。別々に製剤化する場合、それらを任意の都合のよい製剤中で、そのような化合物について当業界で公知である様式で都合よく提供することができる。

20

【実施例】

【0130】

以下の実施例は、本発明の例示的な実施形態であり、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するものではない。試薬は市販されているものであるか、または文献中の手順に従って調製したものである。

【0131】

N-tertブチル-6-クロロニコチンアミドは、例えば、EP 1 103 546、WO 00/64430、WO 99/21543、DE 3 633 485またはJP 2000344752に記載の手順により調製することができる。

30

【0132】

2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミンは、例えば、Synlett, (2001), (10), 1623-25またはWO 00/46179に記載の手順により調製することができる。

【0133】

2-エチルベンジルアミンは、例えば、Energy and Fuels (1994), 8(4), 990-1001に記載の手順により調製することができる。

【0134】

3-エチルピペリジンは、Organic & Biomolecular Chemistry, (2003), 1(3), 498-506、Journal of Heterocyclic Chemistry, (1979), 16(2), 297-9、Helvetica Chimica Acta, (1975), 58(8), 2261-7、DE 2111765またはBulletin de la Societe Chimique de France, (1996), (9), 2729-33に記載の手順により調製することができる。

40

【0135】

LCMSは、3 ml/分の流速、5 μ lの注入量、室温および215~330 nmのUV検出範囲で、カラム(3.3 cm x 4.6 mm ID、3 μ m ABZ+PLUS)上で行った。

【0136】

一般的方法A

6-プロモニコチン酸(100 mg, 0.5 mmol)を、塩化チオニル(0.63 ml)中、95 $^{\circ}$ Cで2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM(2 ml)中に溶解した。この溶液に、アミン(0.5 mmol)および炭酸ナトリウム(100 mg)を加え、反応物を室温にて2時間撹拌した。反応物を濾過し、残渣をDCMで洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を乾燥

50

するまで減少させたところ、所望の6-クロロニコチンアミドが得られた。

【表 1】

生成物	アミン	MH ⁺	保持時間(分)
中間体 1 : 6-クロロ-N-(2,2-ジメチルプロピル)ニコチンアミド	2,2-ジメチルプロピルアミン	227	2.82
中間体 2 : 6-クロロ-N-(2-メチルプロピル)ニコチンアミド	2-メチルプロピルアミン	213	2.63
中間体 3 : 6-クロロ-N-プロピルニコチンアミド	プロピルアミン	199	2.38

10

【0137】

中間体4:N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミド

3-プロモ-N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド(中間体5, 900mg)、ビスピナコラートジボロン(4.5 g)、酢酸カリウム(2.1 g)およびPdCl₂dppf (75 mg)をDMF (40ml)中で混合し、100 °で18時間加熱した。冷却した反応物をシリカ上に吸収させ、SPE(Si 2 x 10 g)に印加した。SPEを酢酸エチル/シクロヘキサン勾配(0-6.25% 酢酸エチル)を用いて溶出させた。溶媒を減圧下で生成物画分から蒸発させ、残渣をシクロヘキサンから再結晶させたところ、N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミド(260 mg)が得られた。LCMS: MH⁺ 320、保持時間3.39分。

20

【0138】

中間体5: 3-プロモ-N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド

3-フルオロ-4-メチル安息香酸(462 mg, 3.0 mmol)を窒素下で臭素(2.31 ml, 45 mmol)および鉄粉(252 mg, 4.5mmol)の攪拌した混合物に加えた。反応物を20 °にて4時間攪拌した後、16時間静置した。チオ硫酸ナトリウム溶液(200 ml)を加え、生成物を酢酸エチル中に抽出した(3 x 150 ml)。酢酸エチル抽出物を合わせ、減圧下で蒸発させた。粗生成物(異性体の混合物)をジメチルホルムアミド(7 ml)中に溶解した。シクロプロピルアミン(208 μl, 3.0 mmol)、HOBT (405 mg, 3.0 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(575 mg, 3.0 mmol)およびDIPEA (525 μl, 3.0 mmol)を、攪拌した溶液に加えた。反応物を20 °にて5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水の間に分配した。合わせた酢酸エチル抽出物を水性炭酸水素ナトリウムおよび塩酸(0.5 M)で連続的に洗浄した後、乾燥(硫酸マグネシウム)させた。酢酸エチルを減圧下で蒸発させ、残渣をシクロヘキサン:酢酸エチル(6:1)を用いて溶出するシリカバイオテージクロマトグラフィーにより精製したところ、3-プロモ-N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド (359 mg, 44%)が得られた。NMR: ¹H - CDCl₃ 7.68, (1H, s), 7.39, (1H, d), 6.19, (1H, bs), 2.88, (1H, m), 2.36, (3H, d), 0.88, (2H, m), 0.63, (2H, m). LCMS: MH⁺ 272。

30

40

【0139】

中間体 6:{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸

THF (75 ml)中のN-シクロプロピル-5-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアミド(中間体7, 5 g)を0 °に冷却し、水素化ナトリウム(60%, 1.23 g)を10分間かけて一部ずつ添加した。発泡が終了した後、反応物を-75 °に冷却し、n-ブチルリチウム(ヘキサン中の1.6M, 20 ml)を、-70 °未満の温度を維持しながら25分間かけて添加した。ホウ酸トリイソブ

50

ロピル(8ml)を反応物に10分間かけて加え、反応物を-70℃にて4時間攪拌した。反応物を水(20 ml)でクエンチし、混合物を5℃に暖めた。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和塩化アンモニウムおよび酢酸エチルの間に分配した。有機相を飽和塩化アンモニウム、塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下で乾燥するまで減少させた。残渣をDCM/酢酸エチル中に溶解し、酢酸エチル/DCM勾配(5-100%酢酸エチル)および次いでメタノールで溶出するシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させたところ、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸が得られた。LCMS: MH^+ 238、保持時間2.19分。

【0140】

中間体7: N-シクロプロピル-5-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアミド

10

N-ヨードスクシンイミド(22.5 g)を、トリフルオロメタンスルホン酸(100 ml)中の3-フルオロ-4-メチル安息香酸(15.4 g)の溶液に0℃で3時間かけて一部ずつ添加した後、反応物を一晩、室温まで暖めた。反応混合物を氷/水(400 ml)中に注ぎ、沈殿物を濾過除去し、水で洗浄した。固体残存物を酢酸エチルに溶解し、水性チオ硫酸ナトリウム(x2)、次いで塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を塩化チオニル(30 ml)と混合し、100℃で2.5時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で冷却した反応物から除去し、残渣をDCM(100 ml)中に溶解した。炭酸ナトリウム(25 g)およびシクロプロピルアミン(13 ml)を溶液に加え、反応物を室温にて72時間攪拌した。反応物を濾過し、残渣をDCMおよび酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合わせた濾液および洗浄液から減圧下で蒸発させた。残渣をシリカ上に吸収させ、酢酸エチル/シクロヘキサン勾配(22 - 28%酢酸エチル)で溶出するフラッシュシリカカラム上でクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を減圧下で乾燥するまで減少させたところ、N-シクロプロピル-5-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアミドが得られた。LCMS: MH^+ 320、保持時間3.16分。

20

【0141】

中間体8: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ニコチン酸

N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミド(中間体4, 3.2 g)、メチル6-クロロニコチン酸(1.73 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(210 mg)および水性炭酸水素ナトリウム(1M, 30 ml)をプロパン-2-オール(100 ml)中で混合し、90℃にて18時間加熱した。反応物を冷却させ、減圧下でプロパン-2-オールを除去した。残渣を酢酸エチルおよび水性炭酸水素ナトリウム(1M)の間に分配した。水相を塩酸(2N)で酸性化し、酢酸エチル(x2)で抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧下で乾燥するまで減少させた。得られた気泡をエーテルで磨砕したところ、固体として6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ニコチン酸が得られた。LCMS: MH^+ 315、保持時間2.87分。

30

【0142】

中間体9: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルエチル)-3-ピリジンカルボキサミド

N-tertブチル-6-クロロニコチンアミド(100 mg)、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸(中間体6, 100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg)および水性炭酸水素ナトリウム(4 ml)を、プロパン-2-オール(8 ml)中で混合し、窒素下で90℃にて18時間加熱した。溶媒を冷却した反応物から減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中にできるだけ溶解させた。溶液をSPE (SCX, 10 g)に印加し、酢酸エチルで洗浄した。生成物をメタノール/.880アンモニアを用いてカラムから溶出させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、SPE (シリカ, 0.5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、エーテルで磨砕したところ、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルエチル)-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH^+ 370、保持時間2.86分。

40

50

【 0 1 4 3 】

中間体 10: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド

6-クロロ-N-[(R)-3,3-ジメチル-2-ブチル]ニコチンアミド(中間体11, 100 mg)、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸(中間体6, 100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mg)および水性炭酸水素ナトリウム(4 ml)をプロパン-2-オール(8 ml)中で混合し、窒素下で90 °Cにて18時間加熱した。溶媒を冷却した反応物から減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中にできるだけ溶解させた。溶液をSPE (SCX, 10 g)に印加し、酢酸エチルで洗浄した。生成物をメタノール/.880アンモニアを用いてカラムから溶出させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、SPE (シリカ, 0.5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、エーテルで磨砕したところ、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH⁺ 398、保持時間3.05分。

10

【 0 1 4 4 】

中間体 11: 6-クロロ-N-[(R)-3,3-ジメチル-2-ブチル]ニコチンアミド

塩化チオニル(1.1 ml)中の6-クロロニコチン酸(430 mg)を90 °Cで2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM (10 ml)中に溶解した。この溶液に、(R)-3,3-ジメチル-2-ブチルアミン(0.5 ml)および炭酸ナトリウム(1.0 g)を加え、混合物を室温にて18時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥するまで減少させたところ、6-クロロ-N-[(R)-3,3-ジメチル-2-ブチル]ニコチンアミドが得られた。NMR: ¹H [²H₆] - DMSO 8.72, (1H, d), 8.25-8.20, (2H, m), 7.62, (1H, d), 3.95, (1H, m), 1.07, (3H, d), 0.89, (9H, s)。

20

【 0 1 4 5 】

中間体12: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド

DMF (8 ml)中の3-アミノペンタン(147 μl)をDMF(8 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ニコチン酸(中間体8, 200 mg)、HATU (228 mg)およびDIPEA (348 μl)の混合物に添加し、反応物を室温にて18時間攪拌した。DMFを減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中に溶解し、SCX SPE (10 g)に印加した。SPEを酢酸エチル、次いでメタノール/酢酸エチル(1:9)で洗浄し、生成物を.880アンモニア/酢酸エチル(1:1:8)で溶出した。生成物画分を減圧下で乾燥するまで減少させ、酢酸エチル/シクロヘキサンを用いて溶出するシリカSPE (500 mg)上で精製したところ、溶媒の蒸発後に6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH⁺ 384、保持時間3.14分。

30

【 0 1 4 6 】

中間体 13: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-3-ピリジンカルボキサミド

6-クロロ-[(S)-1-メトキシ-2-プロピル]ニコチンアミド(中間体14, 100 mg)、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸(中間体6, 100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mg)および水性炭酸水素ナトリウム(4ml)をプロパン-2-オール(8 ml)中で混合し、窒素下で90 °Cにて18時間加熱した。溶媒を冷却した反応物から減圧下で蒸発させ、酢酸エチル中にできるだけ溶解した。溶液をSPE (SCX, 10 g)に印加し、酢酸エチルで洗浄した。生成物を、メタノール/.880アンモニアを用いてカラムから溶出させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、SPE (シリカ, 0.5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、エーテルで磨砕したところ、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH⁺ 386、保持時間2.58分。

40

50

【 0 1 4 7 】

中間体14: 6-クロロ-[(S)-1-メトキシ-2-プロピル]ニコチンアミド

塩化チオニル(1.1 ml)中の6-クロロニコチン酸(430 mg)を90 °Cで2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM (10 ml)中に溶解した。この溶液に、(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミン(0.5 ml)および炭酸ナトリウム(1.0g)を加え、混合物を室温にて18時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥するまで減少させたところ、6-クロロ-[(S)-1-メトキシ-2-プロピル]ニコチンアミドが得られた。NMR: ^1H [$^2\text{H}_6$] - DMSO 8.83, (1H, d), 8.55, (1H, bd), 8.24, (1H, dd), 7.64, (1H, d), 4.19, (1H, m), 3.40, (2H, m), 3.26, (3H, s), 1.14, (3H, d)。

【 0 1 4 8 】

中間体15: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド

6-クロロ-N-[(S)-3,3-ジメチル-2-ブチル]ニコチンアミド(中間体16, 100 mg)、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸(中間体6, 100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mg)および水性炭酸水素ナトリウム(4 ml)をプロパン-2-オール(8 ml)中で混合し、窒素下で90 °Cにて18時間加熱した。溶媒を冷却した反応物から減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中にできるだけ溶解した。溶液をSPE (SCX, 10 g)に印加し、酢酸エチルで洗浄した。生成物をメタノール/0.880アンモニアを用いてカラムから溶出させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、SPE (シリカ, 0.5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、エーテルで磨砕したところ、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH^+ 398、保持時間3.05分。

【 0 1 4 9 】

中間体16: 6-クロロ-N-[(S)-3,3-ジメチル-2-ブチル]ニコチンアミド

塩化チオニル(1.1 ml)中の6-クロロニコチン酸(430 mg)を90 °Cで2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM (10 ml)中に溶解した。この溶液に、(S)-3,3-ジメチル-2-ブチルアミン(0.5 ml)および炭酸ナトリウム(1.0 g)を加え、混合物を室温にて18時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥するまで減少させたところ、6-クロロ-N-[(S)-3,3-ジメチル-2-ブチル]ニコチンアミドが得られた。NMR: ^1H [$^2\text{H}_6$] - DMSO 8.72, (1H, d), 8.25-8.20, (2H, m), 7.62, (1H, d), 3.95, (1H, m), 1.07, (3H, d), 0.89, (9H, s)。

【 0 1 5 0 】

中間体17: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド

6-クロロ-[(R)-(-)-3-メチル-2-ブチル]ニコチンアミド(中間体18, 100 mg)、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸(中間体6, 100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mg)および水性炭酸水素ナトリウム(4 ml)をプロパン-2-オール(8 ml)中で混合し、窒素下で90 °Cにて18時間加熱した。溶媒を冷却した反応物から減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中にできるだけ溶解した。溶液をSPE (SCX, 10g)に印加し、酢酸エチルで洗浄した。生成物を、メタノール/0.880アンモニアを用いてカラムから溶出させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、SPE (シリカ, 0.5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、エーテルで磨砕したところ、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH^+ 384、保持時間2.93分。

【 0 1 5 1 】

中間体18: 6-クロロ-[(R)-(-)-3-メチル-2-ブチル]ニコチンアミド

塩化チオニル(1.1 ml)中の6-クロロニコチン酸(430 mg)を90 °Cにて2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM (10 ml)中に溶解した。この溶液に、(

10

20

30

40

50

R)-(-)-3-メチル-2-ブチルアミン(0.5 ml)および炭酸ナトリウム(1.0 g)を加え、混合物を室温にて18時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥するまで減少させたところ、6-クロロ-[(R)-(-)-3-メチル-2-ブチル]ニコチンアミドが得られた。NMR: ^1H [$^2\text{H}_6$] - DMSO 8.83, (1H, d), 8.43, (1H, bd), 8.25, (1H, dd), 7.64, (1H, d), 3.84, (1H, m), 1.76, (1H, m), 1.11, (3H, d), 0.89, (6H, m)。

【0152】

中間体19: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド

6-クロロ-[(S)-(+)-3-メチル-2-ブチル]ニコチンアミド(中間体20, 100 mg)、{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸(中間体6, 100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mg)および水性炭酸水素ナトリウム(4 ml)をプロパン-2-オール(8 ml)中で混合し、窒素下で90℃にて18時間加熱した。溶媒を冷却した反応物から減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中にできるだけ溶解した。溶液をSPE (SCX, 10 g)に印加し、酢酸エチルで洗浄した。生成物をメタノール/0.880アンモニアを用いてカラムから溶出させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、SPE (シリカ, 0.5 g)を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、エーテルで磨砕したところ、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミドが得られた。LCMS: MH^+ 384、保持時間2.93分。

【0153】

中間体20: 6-クロロ-[(S)-(+)-3-メチル-2-ブチル]ニコチンアミド

塩化チオニル(1.1 ml)中の6-クロロニコチン酸(430 mg)を90℃で2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM (10 ml)中に溶解した。この溶液に、(S)-(+)-3-メチル-2-ブチルアミン (0.5 ml)および炭酸ナトリウム(1.0 g)を加え、混合物を室温にて18時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥するまで減少させたところ、6-クロロ-[(S)-(+)-3-メチル-2-ブチル]ニコチンアミドが得られた。NMR: ^1H [$^2\text{H}_6$] - DMSO 8.83, (1H, d), 8.43, (1H, bd), 8.25, (1H, dd), 7.64, (1H, d), 3.84, (1H, m), 1.76, (1H, m), 1.11, (3H, d), 0.89, (6H, m)。

【0154】

一般的方法B

DMF(1 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ニコチン酸(中間体8, 0.14 mmol)およびTBTU (0.14 mmol)に、DMF(0.5 ml)およびDIPEA(0.075 ml)中のアミン(約25 mg)の溶液を加えた。反応物を窒素下、室温にて6日間攪拌し、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール中に溶解し、アミノプロピルSPE (1 g)を通して濾過した。濾液を乾燥するまで蒸発させ、クロロホルム中に溶解し、水で洗浄した。クロロホルム画分を、エーテル、酢酸エチルおよびメタノールで溶出するシリカSPE上でのクロマトグラフィーによりさらに精製した。生成物画分を乾燥するまで減少させ、エーテルを磨砕したところ、白色の固体として生成物が得られた。

【表 2】

生成物	アミン	MH+	保持時間(分)
中間体 21: N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド	4-クロロ- α -メチルベンジルアミン	452	3.24
中間体 22: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	3,4-ジメチルベンジルアミン	432	3.21
中間体 23: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-{[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ピリジンカルボキサミド	2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジルアミン	490	3.26
中間体 24: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(2,5-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	2,5-ジメチルベンジルアミン	432	3.22
中間体 25: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-{[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ピリジンカルボキサミド	5-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルアミン	490	3.26
中間体 26: N-{[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド	2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン	540	3.46
中間体 27: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	3,5-ジメチルベンジルアミン	432	3.24

中間体 28: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(2-エチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	2-エチルベンジルアミン	432	3.21
---	--------------	-----	------

【0156】

一般的方法C

10

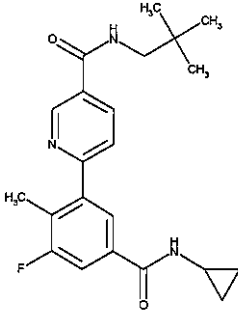
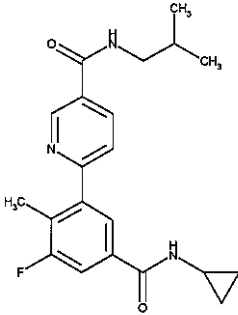
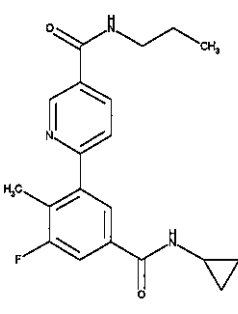
6-クロロニコチンアミド (25 mg)、N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミド (中間体4, 15 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (2 mg) および水性炭酸水素ナトリウム (1M, 0.5 ml) をプロパン-2-オール (2 ml) 中で混合し、還流下で18時間加熱した。プロパン-2-オールを蒸発させ、残渣を酢酸エチル/シクロヘキサン (1:2) で希釈した。溶液をSPE (Si, 2 g) に印加し、酢酸エチル/シクロヘキサン (1:2)、次いで酢酸エチルで溶出した。溶媒を酢酸エチル画分から蒸発させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として所望の生成物が得られた。

【0157】

中間体29～31を、中間体4の代わりに{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}ホウ酸 (中間体6) を用いて調製することもできる。

20

【表 3】

化合物	構造式	6-クロロニコチン アミド	MH ⁺	保持時間 (分)
中間体 29: 6-(5-シクロプロピル カルバモイル-3-フル オロ-2-メチル-フェ ニル)-N-(2,2-ジメチ ルプロピル)-ニコチ ンアミド		6-クロロ-N-(2,2- ジメチルプロピ ル))ニコチンアミ ド(中間体 1)	384	3.01
中間体 30: 6-(5-シクロプロピル カルバモイル-3-フル オロ-2-メチル-フェ ニル)-N-(2-メチルプロ ピル)-ニコチンア ミド		6-クロロ-N-(2-メ チルプロピル)ニコ チンアミド(中間 体 2)	370	2.86
中間体 31: 6-(5-シクロプロピル カルバモイル-3-フル オロ-2-メチル-フェ ニル)-N-プロピル-ニ コチンアミド		6-クロロ-N-プロピ ルニコチンアミド (中間体 3)	356	2.72

【 0 1 5 8 】

一般的方法D

DMF(0.5 ml)中の中間体8 (40 μmol)を、HATU (1.12当量)およびDIPEA (3当量)で処理した。振とうしながら、溶液を形成させ、これをDMF (0.5 ml)中のアミン(1.2 - 2.0当量)の溶液に加えた。振とう後、反応物を室温にて一晩静置した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をクロロホルム(1.0 ml)中に溶解し、SPE (NH₂, 0.5 g)に印加した。生成物を、クロロホルム(1.5 ml)、酢酸エチル(1.5 ml)およびメタノール/酢酸エチル(1:9, 1.5 ml)で溶出させた。溶媒を減圧下で生成物画分から蒸発させた。

10

20

30

【表 4】

生成物	アミン	MH ⁺	保持時間 (分)
中間体 32: 6-{5-[(シクロプロピルア ミノ)カルボニル]-3-フル オロ-2-メチルフェニル}-N-(tert-ペンチル)ニコチンアミド	1,1-ジメチルプロピルアミン	384	3.17
中間体 33: N-シクロプロピル -3-{5-[(3-エチルピペリジ ン-1-イル)カルボニル]ピ リジン-2-イル}-5-フルオ ロ-4-メチルベンズアミド	3-エチルピペリジン	410	3.10

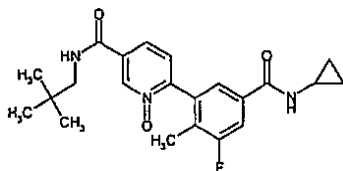
10

【0159】

20

実施例1: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化17】



【0160】

30

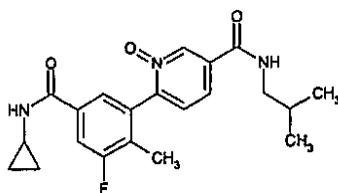
mCPBA (57-86%, 80 mg)を、クロロホルム(4 ml)中の6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-ニコチンアミド(中間体29, 100 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で7時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (0.5 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH⁺ 400、保持時間2.61分。

【0161】

実施例2: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2-メチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

40

【化18】



【0162】

mCPBA (57-86%, 15 mg)を、クロロホルム(3 ml)中の6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-(2-メチルプロピル)-ニコチンアミド(中間体30, 20

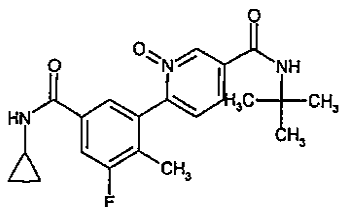
50

mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で7時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (1.0 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(2-メチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 386、保持時間2.49分。

【0163】

実施例3: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルエチル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化19】



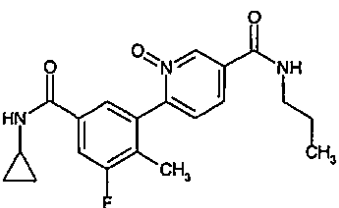
【0164】

mCPBA (57-86%, 15 mg)を、クロロホルム(3 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルエチル)-3-ピリジンカルボキサミド(中間体9, 20 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で7時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (1.0 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルエチル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 386、保持時間2.49分。

【0165】

実施例4: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-プロピル-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化20】



【0166】

mCPBA (57-86%, 15 mg)を、クロロホルム(3 ml)中の6-(5-シクロプロピルカルバモイル-3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N-プロピル-ニコチンアミド(中間体 31, 20 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で7時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (1.0 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-プロピル-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 372、保持時間2.35分。

【0167】

実施例5: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

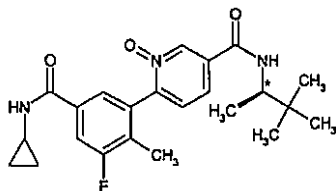
10

20

30

40

【化 2 1】



【 0 1 6 8 】

mCPBA (57-86%, 15 mg)を、クロロホルム(3 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド(中間体 10, 20 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で7時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (1.0 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 414、保持時間2.70分。

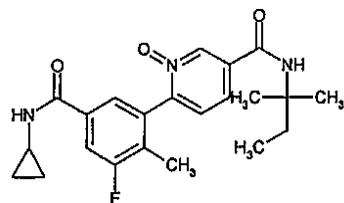
10

【 0 1 6 9 】

実施例6: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化 2 2】

20



【 0 1 7 0 】

mCPBA (57-86%, 15 mg)を、クロロホルム(3 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(tert-ペンチル)ニコチンアミド(中間体32, 20 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で7時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (1.0 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1,1-ジメチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが挙げられる。LCMS: MH^+ 400、保持時間2.63分。

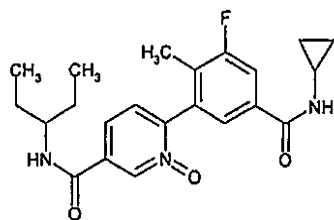
30

【 0 1 7 1 】

実施例7: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化 2 3】

40



【 0 1 7 2 】

クロロホルム(0.1 ml)に溶解したmCPBA (57-86%, 10 mg)を、クロロホルム(2 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルプロピル)-3-ピリジンカルボキサミド(中間体12, 10 mg)の溶液に60 で加え、反応物を6

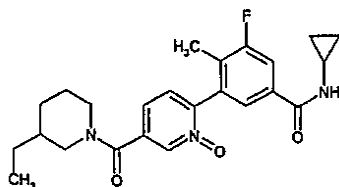
50

0 で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (1 g) を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-(1-エチルピロピル)-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 400、保持時間2.59分。

【0173】

実施例8: N-シクロプロピル-3-{5-[(3-エチル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1-オキシド-2-ピリジニル}-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド

【化24】



10

【0174】

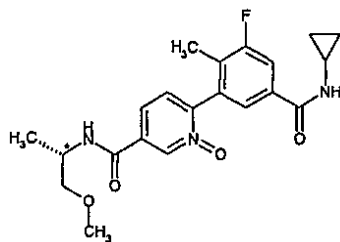
クロロホルム(0.1 ml)に溶解したmCPBA (57-86%, 10 mg)を、クロロホルム(2 ml)中のN-シクロプロピル-3-{5-[(3-エチルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}-5-フルオロ-4-メチルベンズアミド(中間体33, 10.5 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (1 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、N-シクロプロピル-3-{5-[(3-エチル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1-オキシド-2-ピリジニル}-5-フルオロ-4-メチルベンズアミドが得られた。LCMS: MH^+ 426、保持時間2.73分。

20

【0175】

実施例9: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化25】



30

【0176】

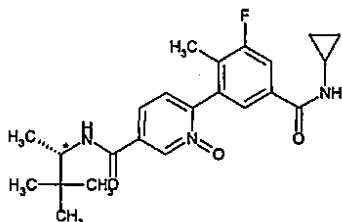
クロロホルム(0.1 ml)に溶解したmCPBA (57-86%, 10 mg)を、クロロホルム(2 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-3-ピリジンカルボキサミド(中間体13, 10 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (1 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 402、保持時間2.27分。

40

【0177】

実施例10: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化 2 6】



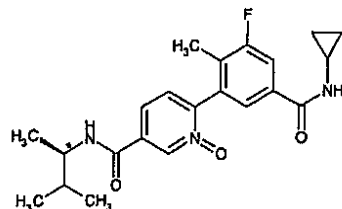
【 0 1 7 8】

クロロホルム(0.1 ml)に溶解したmCPBA (57-86%, 10 mg)を、クロロホルム(2 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド(中間体15, 10 mg)の溶液に60℃で加え、反応物を60℃で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (1 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2,2-トリメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 414、保持時間2.72分。

【 0 1 7 9】

実施例11: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化 2 7】



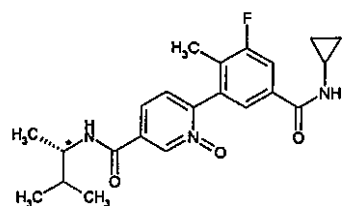
【 0 1 8 0】

クロロホルム(0.1 ml)に溶解したmCPBA (57-86%, 10 mg)を、クロロホルム(2 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド(中間体17, 10 mg)の溶液に60℃で加え、反応物を60℃で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (1 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 400、保持時間2.60分。

【 0 1 8 1】

実施例12: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

【化 2 8】



【 0 1 8 2】

クロロホルム(0.1 ml)に溶解したmCPBA (57-86%, 10 mg)を、クロロホルム(2 ml)中の6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-

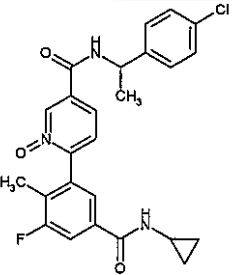
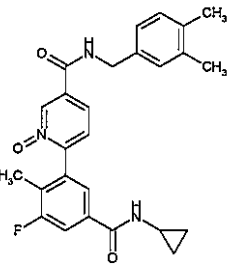
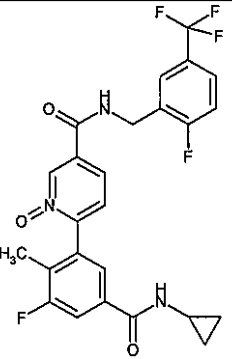
ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド(中間体 19, 10 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (1 g)を通過させた。濾液を減圧下で乾燥するまで減少させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシドが得られた。LCMS: MH^+ 400、保持時間2.60分。

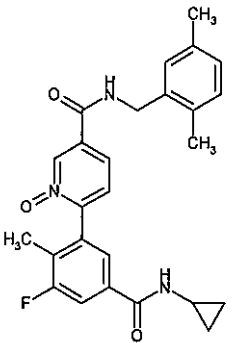
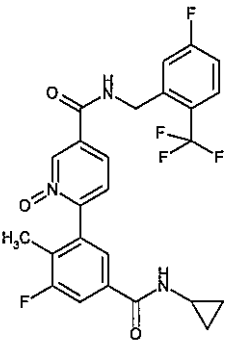
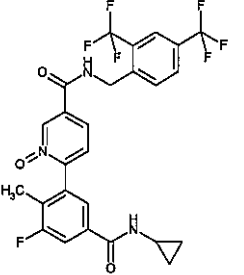
【 0 1 8 3 】

一般的方法E

クロロホルム(0.5 ml)中に溶解したmCPBA (57-86%, 50 mg)を、クロロホルム(2 ml)中のピリジン(45 mg)の溶液に60 で加え、反応物を60 で5時間維持した。反応物を冷却させ、メタノールで希釈し、アミノプロピルSPE (2 g)およびSCX SPE (0.5 g)を通過させた。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルで磨砕したところ、白色の固体として、ピリジンN-オキシドが得られた。

【表 5】

ピリジン N-オキシド	ピリジン出発物質	構造式	MH ⁺	保持時間 (分)
実施例 13: N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド	N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド (中間体 21)		468	2.91
実施例 14: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド	6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド (中間体 22)		448	2.88
実施例 15: 6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド	6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド (中間体 23)		506	2.93

<p>実施例 16:</p> <p>6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(2,5-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド</p>	<p>6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[(2,5-ジメチルフェニル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド (中間体 24)</p>		<p>448</p>	<p>2.87</p>
<p>実施例 17:</p> <p>6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド</p>	<p>6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-N-[[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド (中間体 25)</p>		<p>[M-H]⁻ 504</p>	<p>2.92</p>
<p>実施例 18:</p> <p>N-[[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド</p>	<p>N-[[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3-フルオロ-2-メチルフェニル}-3-ピリジンカルボキサミド (中間体 26)</p>		<p>[M-H]⁻ 554</p>	<p>3.16</p>

10

20

30

40

実施例 19: 6-{5-[(シクロ プロピルアミ ノ)カルボニ ル]-3-フルオ ロ-2-メチルフ ェニ ル}-N-[(3,5- ジメチルフェ ニル)メチ ル]-3-ピリジ ンカルボキサ ミド 1-オキシ ド	GSK233159A 6-{5-[(シクロプロピル アミノ)カルボニル]-3- フルオロ-2-メチルフェ ニル}-N-[(3,5-ジメチル フェニル)メチル]-3-ピ リジンカルボキサミド (中間体 27)		448	2.90
実施例 20: 6-{5-[(シクロ プロピルアミ ノ)カルボニ ル]-3-フルオ ロ-2-メチルフ ェニ ル}-N-[(2-エ チルフェニル) メチル]-3-ピ リジンカルボ キサミド 1-オ キシド	6-{5-[(シクロプロピル アミノ)カルボニル]-3- フルオロ-2-メチルフェ ニル}-N-[(2-エチルフェ ニル)メチル]-3-ピリジ ンカルボキサミド (中間体 28)		448	2.87

【 0 1 8 6 】

省略形

n-BuLi	n-ブチルリチウム	
mCPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロ ニウムヘキサフルオロリン酸	40
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
KOAc	酢酸カリウム	
MeOH	メタノール	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
PdCl ₂ dppf	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))とジクロロメタンとの複合体(1:1)	
(i-PrO) ₃ B	ホウ酸トリ-イソプロピル	
SCX	強力な陽イオン交換	
SPE	Bond-elut (固相抽出カラム)	50

TBTU 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテ
トラフルオロボレート

THF テトラヒドロフラン

生物学の実施例

p38阻害剤としての式(1)の化合物の活性を、以下のin vitroアッセイにより決定することができる。

【0187】

蛍光異方性キナーゼ結合アッセイ

キナーゼ酵素、蛍光リガンドおよび様々な濃度の試験化合物を一緒にインキュベートして、試験化合物の非存在下で、該蛍光リガンドが有意に(>50%)酵素結合し、かつ十分な濃度(>10x K_i)の潜在的阻害剤の存在下で、未結合の蛍光リガンドの異方性が結合値と測定可能に異なるような条件下で熱力学的平衡に到達させる。

【0188】

キナーゼ酵素の濃度は、 $1 \times K_f$ 以上であるのが好ましい。必要な蛍光リガンドの濃度は、用いる装置、ならびに蛍光特性および物理化学的特性に依存するであろう。用いる濃度は、キナーゼ酵素の濃度より低くなくならず、好ましくはキナーゼ酵素の半分以下である。典型的なプロトコルは、以下の通りである：

最終濃度62.5 mM HEPES, pH 7.5, 1.25 mM CHAPS, 1.25 mM DTT, 12.5 mM $MgCl_2$, 3.3% DMSOのバッファー中に全成分を溶解する、

p38酵素濃度：12 nM

蛍光リガンド濃度：5nM

試験化合物濃度：0.1 nM - 100 μ M

平衡に達するまで(5-30分)NUNC 384ウェルブラックマイクロタイタープレート中で30 μ lの最終容量で成分をインキュベートする、

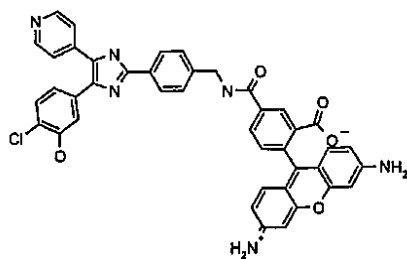
LJLアクエスト中で蛍光異方性を読む、

定義： K_i = 阻害剤結合に関する解離定数

K_f = 蛍光リガンド結合に関する解離定数

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

【化29】



【0189】

である。

【0190】

結果

実施例に記載の化合物を、上記のように試験したところ、10 μ M未満の IC_{50} 値を有していた。

【0191】

本明細書および特許請求の範囲が部分を形成する出願を、任意のそれに続く出願に関して優先権の基礎として用いることができる。そのようなその後の出願の特許請求の範囲を、本明細書に記載の任意の特徴または特徴の組合せに向けさせることができる。これらは、生成物、組成物、方法または使用の特許請求の範囲の形態を取ってもよく、また、例えば、かつ限定なく、以下の特許請求の範囲の1つ以上を含んでもよい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P	3/14	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 ウォーカー, アン, ルイーズ

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 0 3 / 0 3 3 4 8 3 (WO, A 1)

国際公開第 0 3 / 0 3 2 9 7 0 (WO, A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 1 9 9 3 2 (JP, A)

国際公開第 0 1 / 0 7 0 6 9 5 (WO, A 1)

CHAMBERS, R. J. , Biarylcarboxamide inhibitors of phosphodiesterase IV and tumor necrosis factor- α , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 1997年, 7(6) , p. 739-744

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 213/89

C07D 401/04

A61K 31/4418-31/4545

A61P 1/00-43/00

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)