

(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2005-511531

(P2005-511531A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 237/42	C O 7 C 237/42	4 C O 2 3
A61K 31/167	A 6 1 K 31/167	4 C O 3 7
A61K 31/341	A 6 1 K 31/341	4 C O 5 5
A61K 31/351	A 6 1 K 31/351	4 C O 5 6
A61K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 C O 6 2
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-535775 (P2003-535775)
 (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/EP2002/011576
 (87) 国際公開番号 W02003/032971
 (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 0124939.0
 (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 アベニュー 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

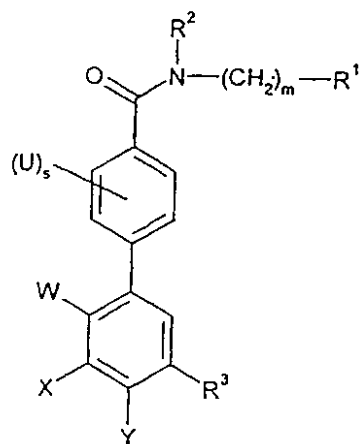
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5'-アシルアミノ-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

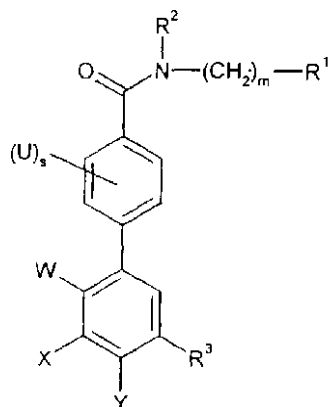
(57) 【要約】

式(I):

【化1】



(I)



(II)

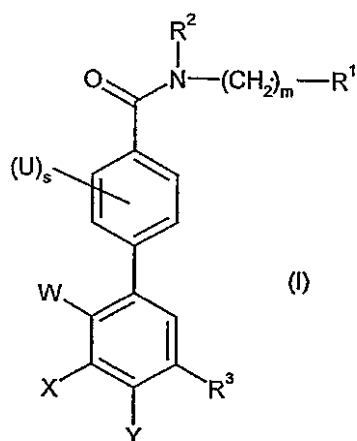
[式中、R³は-NH-CO-R⁶である。]の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および医薬、特にp38キナーゼ阻害剤、としてのそれらの使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

m が0~4であるとき、 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、 $-SO_2N$
 R^4R^5 、 $-CONR^4R^5$ および $-COOR^4$ から選択される；

20

および、 m が2~4であるとき、 R^1 はさらに C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 NR^4R^5 、 $-NR^4S$
 O_2R^5 、 $-NR^4SOR^5$ 、 $-NR^4COR^5$ および $-NR^4CONR^4R^5$ から選択される；

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る；

R^3 は、 $-NH-CO-R^6$ 基である；

R^4 および R^5 は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロ環から選択され、該ヘテロ環は、
 場合により、 C_{1-4} アルキルおよびフェニルによって置換されていてもよく、ここでフェ
 ニルは場合により、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから独立に選択される
 2つ以下の基によって置換されていてもよい；あるいは R^4 および R^5 は、それが結合する窒
 素原子と一緒に5~6員のヘテロ環またはヘテロアリール環を形成するものであり
 、該ヘテロ環またはヘテロアリール環は場合により、酸素、硫黄および窒素から選択され
 る1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよいし、また該環は、2つ以下の C_{1-6} アルキル
 基によって置換されていてもよい；

30

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_p-C_{3-7}$ シクロアルキル、トリフル
 オロメチル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ フェニ
 ル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロアリー
 ル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロ環、およ
 び場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ 縮合二環式環から
 選択される；

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_p-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N$
 $HCOR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $-NHCO_2R^{10}$ 、ハロゲン、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、オキシ、トリフルオロメチ
 ル、場合により1個以上の R^8 基によって置換されていてもよいフェニル、および場合によ
 り1個以上の R^8 基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；

40

R^8 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 $-NR^{11}R^{12}$
 12 から選択される；

あるいは、 R^7 および R^8 は、それらが結合する炭素原子と一緒に5員または6
 員の飽和もしくは不飽和の環を形成して縮合二環式環系を与えるものであり、ここで R^7 と
 R^8 によって形成される該環は、場合により、酸素、窒素および硫黄から選択される1つま
 たは2つのヘテロ原子を含んでいてもよい；

R^9 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびフェニルから選択され、ここでフェニル基は、場合によ
 り1つ以上の R^8 基によって置換されていてもよい；

50

R^{10} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択される；

あるいは、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環式環を形成するものであり、該環は、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、また該環は、2つ以下の C_{1-6} アルキル基によって置換されていてもよい；

R^x は、水素およびメチルから選択される；

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキル、および場合により C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよい $-(CH_2)_p-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される；

R^{12} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択される；

あるいは、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって3～7員のヘテロ環式環を形成するものであり、該環は、場合により酸素、硫黄およびN- R^x から選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、また該環は、最高1つの二重結合を含んでいてもよいし、また該環は、1つ以上の R^{13} 基によって置換されていてもよい；

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、オキシ、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、トリクロロメチルおよび $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される；

Uは、メチルおよびハロゲンから選択される；

Wは、メチルおよび塩素から選択される；

XおよびYはそれぞれ独立に、水素、メチルおよびハロゲンから選択される；

mは、0、1、2、3および4から選択され、ここで、結果として生じる炭素鎖の各炭素原子は、場合により C_{1-6} アルキルから独立に選択される1つまたは2つの基によって置換されていてもよく、該 C_{1-6} アルキルは場合により3つ以下のハロゲンによって置換されていてもよい；

n、pおよびqは独立に、0および1から選択される；

rは、0、1、2および3から選択される；

s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】

R^1 が、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、 NR^4R^5 および $-NR^4SO_2R^5$ 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 $-CH_2-$ シクロプロピルから選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【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、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ フェニル、および場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ ヘテロア

【請求項7】

R^6 が、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ シクロアルキル、トリフルオロメチル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ フェニル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロアリアルール、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロ環、ならびに場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ 縮合二環式環から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

qが0である、請求項6または7に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

mが、0、1および2から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

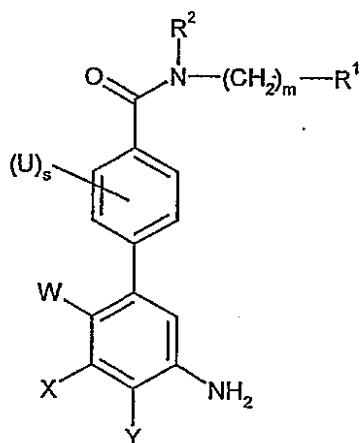
実施例 1 ~ 79のいずれか 1つに定義される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10のいずれか一項に記載の化合物を製造する方法であって、

(a) 式 (XI) :

【化 2】



10

20

(XI)

[式中、 R^1 、 R^2 、U、W、X、Y、mおよびsは、請求項 1 に定義されるものと同じである。] の化合物を、式 (XII) :



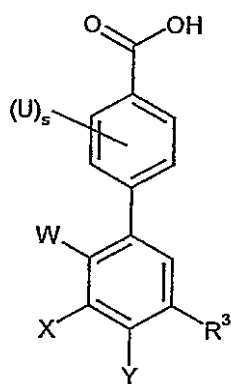
[式中、 R^6 は、請求項 1 に定義されるものと同じである。]

の化合物と、アミドを形成する条件下で反応させ、場合により、酸化合物(XII)を、その活性型に変換し、ついでアミン化合物(XI)と反応させること、あるいは、

(b) 式 (XIII) :

30

【化 3】



40

(XIII)

[式中、 R^3 、U、W、X、Yおよびsは、請求項 1 に定義したものと同じである。] の化合物を、式 (XIV) :



[式中、 R^1 、 R^2 およびmは、請求項 1 に定義したものと同じである。]

の化合物と、アミドを形成する条件下で反応させること、を含む、上記方法。

50

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 10のいずれか一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して含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

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 ~ 10のいずれか一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 4】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 10のいずれか一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。

10

【請求項 1 5】

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 ~ 10のいずれか一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。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

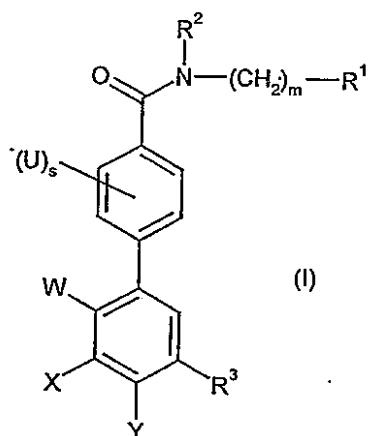
【0002】

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】

本発明により、式(1)：

【化1】



30

【0004】

[式中、

mが0~4であるとき、R¹はC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、-SO₂N R⁴R⁵、-CONR⁴R⁵および-COOR⁴から選択される；

および、mが2~4であるとき、R¹はさらにC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、NR⁴R⁵、-NR⁴S O₂R⁵、-NR⁴SOR⁵、-NR⁴COR⁵および-NR⁴CONR⁴R⁵から選択される；

R²は、水素、C₁₋₆アルキルおよび-(CH₂)_n-C₃₋₇シクロアルキルから選択される；

R³は、-NH-CO-R⁶基である；

40

50

R^4 および R^5 は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロ環から選択され、該ヘテロ環は、場合により、 C_{1-4} アルキルおよびフェニルによって置換されていてもよく、ここでフェニルは場合により、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから独立に選択される2つ以下の基によって置換されていてもよい;あるいは R^4 および R^5 は、それが結合する窒素原子と一緒に5~6員のヘテロ環またはヘテロアリール環を形成するものであり、該ヘテロ環またはヘテロアリール環は場合により、酸素、硫黄および窒素から選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよいし、また該環は、2つ以下の C_{1-6} アルキル基によって置換されていてもよい;

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_p-C_{3-7}$ シクロアルキル、トリフルオロメチル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ フェニル、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロ環、および場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ 縮合二環式環から選択される;

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_p-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NH-COR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、ハロゲン、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、オキシ、トリフルオロメチル、場合により1個以上の R^8 基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^8 基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;

R^8 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 $-NR^{11}R^{12}$ から選択される;

あるいは、 R^7 および R^8 は、それらが結合する炭素原子と一緒に5員または6員の飽和もしくは不飽和の環を形成して縮合二環式環系を与えるものであり、ここで R^7 と R^8 によって形成される該環は、場合により、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含んでいてもよい;

R^9 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびフェニルから選択され、ここでフェニル基は、場合により1つ以上の R^8 基によって置換されていてもよい;

R^{10} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択される;

あるいは、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する窒素原子と一緒に5~6員のヘテロ環式環を形成するものであり、該環は、場合により酸素、硫黄および $N-R^x$ から選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、また該環は、2つ以下の C_{1-6} アルキル基によって置換されていてもよい;

R^x は、水素およびメチルから選択される;

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキル、および場合により C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよい $-(CH_2)_p-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される;

R^{12} は、水素および C_{1-6} アルキルから選択される;

あるいは、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒に3~7員のヘテロ環式環を形成するものであり、該環は、場合により酸素、硫黄および $N-R^x$ から選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、また該環は、最高1つの二重結合を含んでいてもよいし、また該環は、1つ以上の R^{13} 基によって置換されていてもよい;

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、オキシ、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、トリクロロメチルおよび $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される;

Uは、メチルおよびハロゲンから選択される;

Wは、メチルおよび塩素から選択される;

XおよびYはそれぞれ独立に、水素、メチルおよびハロゲンから選択される;

mは、0、1、2、3および4から選択され、ここで、結果として生じる炭素鎖の各炭素原子は、場合により C_{1-6} アルキルから独立に選択される1つまたは2つの基によって置換されていてもよく、該 C_{1-6} アルキルは場合により3つ以下のハロゲンによって置換されていてもよい;

n、pおよびqは独立に、0および1から選択される;

rは、0、1、2および3から選択される;

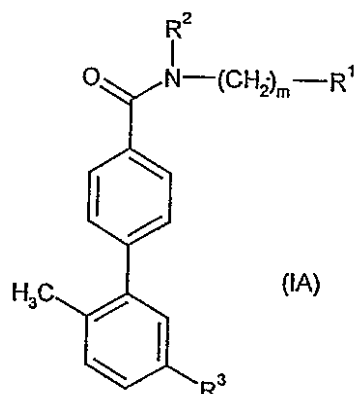
sは、0、1および2から選択される。]

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を提供する。

【0005】

本発明のさらなる実施形態により、式(IA)：

【化2】



10

【0006】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および m は上記定義と同じである。]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を提供する。

20

【0007】

好適実施形態において、式(1)の化合物の分子量は、1000を超えない、より好ましくは800を超えない、さらに好ましくは600を超えないものである。

【0008】

好適実施形態において、 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、 $-CONHCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、メトキシ、 $-NHSO_2CH_3$ および $-NHCOCH_3$ から選択される。さらに好ましい実施形態では、 R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、特にシクロプロピル；ヒドロキシ； NR^4R^5 、特に $-N(CH_3)_2$ ；および $-NR^4SO_2R^5$ 特に $-NHSO_2CH_3$ から選択される。

【0009】

好適実施形態において、 R^2 は、水素、 C_{1-4} アルキルおよび $-CH_2-$ シクロプロピル、より好ましくは水素、から選択される。

30

【0010】

好適実施形態において、 R^4 および R^5 は独立に、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、水素およびメチルが好ましい。

【0011】

好適実施形態において、 R^6 は、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ フェニル、および場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロアリールから選択される。さらに好ましい実施形態では、 R^6 は、 C_{1-4} アルキル、特にメチル、エチル、 n -プロピルまたはイソブチル； $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ シクロアルキル、特にシクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル；トリフルオロメチル；場合により R^7 および/または R^8 によって置換されてもよい $-(CH_2)_q$ フェニル；場合により R^7 および/または R^8 によって置換されてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、特に場合により R^7 および/または R^8 によって置換されてもよい、フリル、 $-CH_2-$ フリル、チエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニル；場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ ヘテロ環、特にテトラヒドロフランおよびテトラヒドロピラニル；ならびに、場合により R^7 および/または R^8 によって置換されていてもよい $-(CH_2)_q$ 縮合二環式環、特にキノリル、から選択される。

40

【0012】

50

好適実施形態において、 R^7 は、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、場合により1つ以上の R^8 基によって置換されていてもよいフェニル、および場合により1つ以上の R^8 基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。さらに好適な実施形態では、 R^7 は、 C_{1-4} アルキル、特にメチルまたはエチル； C_{1-4} アルコキシ、特にメトキシ； $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ シクロアルキル、特にシクロプロピルまたはシクロヘキシル；ハロゲン、特に塩素； $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ ；場合により1つ以上の R^8 基によって置換されていてもよいフェニル；ならびにヘテロアリール、特にフリル、チエニル、ピロリルまたはピリジルから選択され、ここで該ヘテロアリールは、場合により1つ以上の R^8 基によって置換されていてもよい。好適実施形態において、 R^8 は、 C_{1-2} アルキルおよびハロゲンから選択される。さらに好ましい実施形態では、 R^8 は、 C_{1-2} アルキル、特にメチル；ハロゲン、特に弗素または塩素；トリフルオロメチルおよび $-NR^{11}R^{12}$ から選択される。

10

【0013】

好適実施形態において、 R^9 は、水素および C_{1-4} アルキルから選択される。

【0014】

好適実施形態において、 R^{10} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択される。

【0015】

好適実施形態において、 R^{11} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $-CH_2C_{3-6}$ シクロアルキルから選択される。さらに好ましい実施形態では、 R^{11} は、水素； C_{1-4} アルキル、特にメチル、エチルまたはイソブチル；および $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ シクロアルキル、特にシクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される。

20

【0016】

好適実施形態において、 R^{12} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択される。

【0017】

好適実施形態において、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって5~6員のヘテロ環式環を形成するものであり、該環は、場合により酸素、硫黄および $N-R^x$ （ここで、 R^x は、水素またはメチルである。）から選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、また該環は、1つ以上の R^{13} 基によって置換されていてもよい。さらに好ましい実施形態では、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって1,2,3,6-テトラヒドロピリジルを形成するものである。

30

【0018】

好適実施形態において、 R^{13} は、メチルおよびオキシから選択される。さらに好ましい実施形態では、 R^{13} は、 C_{1-4} アルキル、特にメチル；オキシ； $-CH_2OC_{1-4}$ アルキル、特に $-CH_2OC_3H_7$ ；および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、特に $-N(CH_3)_2$ から選択される。

【0019】

好適実施形態において、Wは、メチルである。

【0020】

好適実施形態において、XおよびYはそれぞれ独立に、水素、塩素および弗素から選択される。さらに好ましい実施形態では、Xは弗素である。

【0021】

好適実施形態において、mは、0、1および2から選択され、またmの炭素鎖が置換されているとき、これらの置換基は好ましくは1つまたは2つのメチルおよび/またはフルオロ基である。別の実施形態において、mは、0、1および2から選択され、結果として生じる炭素鎖の各炭素原子は、場合により C_{1-6} アルキルから独立に選択される1つまたは2つの基によって置換されていてもよい。さらに好ましい実施形態では、mは、0、1、2、3および4から選択され、またmの炭素鎖が置換されているとき、これらの置換基は好ましくは1つまたは2つのメチル基である。

40

【0022】

好適実施形態において、nは0および1から選択される。

【0023】

50

好適実施形態において、pは0である。

【0024】

好適実施形態において、qは0である。

【0025】

好適実施形態において、rは、0、1および2から選択される。

【0026】

好適実施形態において、sは、0および1から選択される。特にsは0である。

【0027】

本発明は、上記の特定の基および好ましい基のすべての組み合わせを包含するものと理解されるべきである。

10

【0028】

本発明の特定の化合物は、実施例に記載のもの、およびそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を包含する。記載可能な特定の具体例には、以下のものが含まれる。

【0029】

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペリジン-1-イルキノリン-4-カルボキサミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルイソニコチンアミド;

20

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-モルフォリン-4-イルイソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペリジン-1-イルイソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ジメチルアミノイソニコチンアミド;

2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(イソブチルアミノ)イソニコチンアミド;

30

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-チオモルフォリン-4-イルイソニコチンアミド;

2-(シクロヘキシルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド;

2-(シクロプロピルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ジエチルアミノ)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド;

40

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジ-1-イル)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド;

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド;

50

2-(シクロブチルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド;
 N-{4'-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル}-2-ピロリジン-1-イルイソニコチンアミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-5-(ピリジ-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フラミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)ベンズアミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-4-メトキシ-3-フェニルベンズアミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-(2-オキソ-1-ピロリジン)ベンズアミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フリ-3-イルベンズアミド;
 2-シクロヘキシル-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-メチルキノリン-4-カルボキサミド;
 2-シクロプロピル-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)キノリン-4-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フリ-2-イルキノリン-4-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-モルフォリン-4-イルピラジン-2-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド;
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ベンズアミド;および
 N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フラミド。

10

20

30

【0030】

記載可能なさらに特定の具体例は、N-(6-クロロ-4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミドである。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

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枝鎖状の炭化水素鎖をいう。例えば、C₁₋₆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枝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。C₁₋₄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個以上のハロゲン原子、特に弗素原子で置換されて

50

いてもよく、例えばトリフルオロメチルが挙げられる。

【0032】

本明細書中で用いられる「アルコキシ」という用語は、直鎖状または分枝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、プロポ-2-オキシ、プトキシ、プト-2-オキシ、2-メチルプロポ-1-オキシ、2-メチルプロポ-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。C₁₋₄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。

【0033】

本明細書中で用いられる「シクロアルキル」という用語は、場合により最高1個の二重結合を含んで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、C₃₋₇シクロアルキルは、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。C₃₋₆シクロアルキル基は、好ましくは、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。R¹がC₃₋₇シクロアルキル基であるとき、シクロアルキル基は、場合により、C₁₋₆アルキルおよびフェニルから選択される1つ以上の基によって置換されていてもよいし、あるいは、C₃₋₇シクロアルキル基は、場合により、2つの隣接C₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよく、ここで該2つの隣接C₁₋₆アルキル基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって縮合二環式環系を形成するものである。

10

20

【0034】

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枝鎖状の炭化水素鎖をいう。例えば、C₂₋₆アルケニルは、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枝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」の具体例は、エテニルおよびプロベニルを含むが、これらに限定されない。

本明細書中で用いられる「ヘテロアリアル環」および「ヘテロアリアル」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5~7員の不飽和炭化水素環をいう。好ましくは、該ヘテロアリアル環は、5または6個の環原子を有する。ヘテロアリアル環の具体例は、以下のものに限定されないが、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を含む。該環は、場合により、C₁₋₆アルキルおよびオキシから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい。

30

【0035】

本明細書中で用いられる「ヘテロ環式環(heterocyclic ring)」および「ヘテロ環(heterocyclyl)」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。ヘテロ環基の具体例としては、それらに限定するものではないが、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、モルフォリノ、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フォリノが挙げられる。上記の環は、場合により、C₁₋₆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。

40

【0036】

本明細書中で用いられる「縮合二環式環系(fused bicyclic ring system)」および「縮合二環式環(fused bicyclyl)」という用語は、2個の5員~7員の飽和もしくは不飽和環からなり、該環系が場合により酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む環系をいう。好ましくは、各環は5個または6個の環原子を有する。適

50

切な縮合二環式環の具体例としては、それらに限定するものではないが、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。各環は、場合により、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、オキシ、 $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-CO(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$ 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。

【0037】

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、元素弗素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。好ましいハロゲンは、弗素、塩素および臭素である。特に好ましいハロゲンは弗素または塩素である。

10

【0038】

本明細書中で用いられる「場合により」という用語は、その後が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。

【0039】

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。

【0040】

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して行うことができる。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。

20

【0041】

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が、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。

30

【0042】

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。

【0043】

「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-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、

40

50

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。

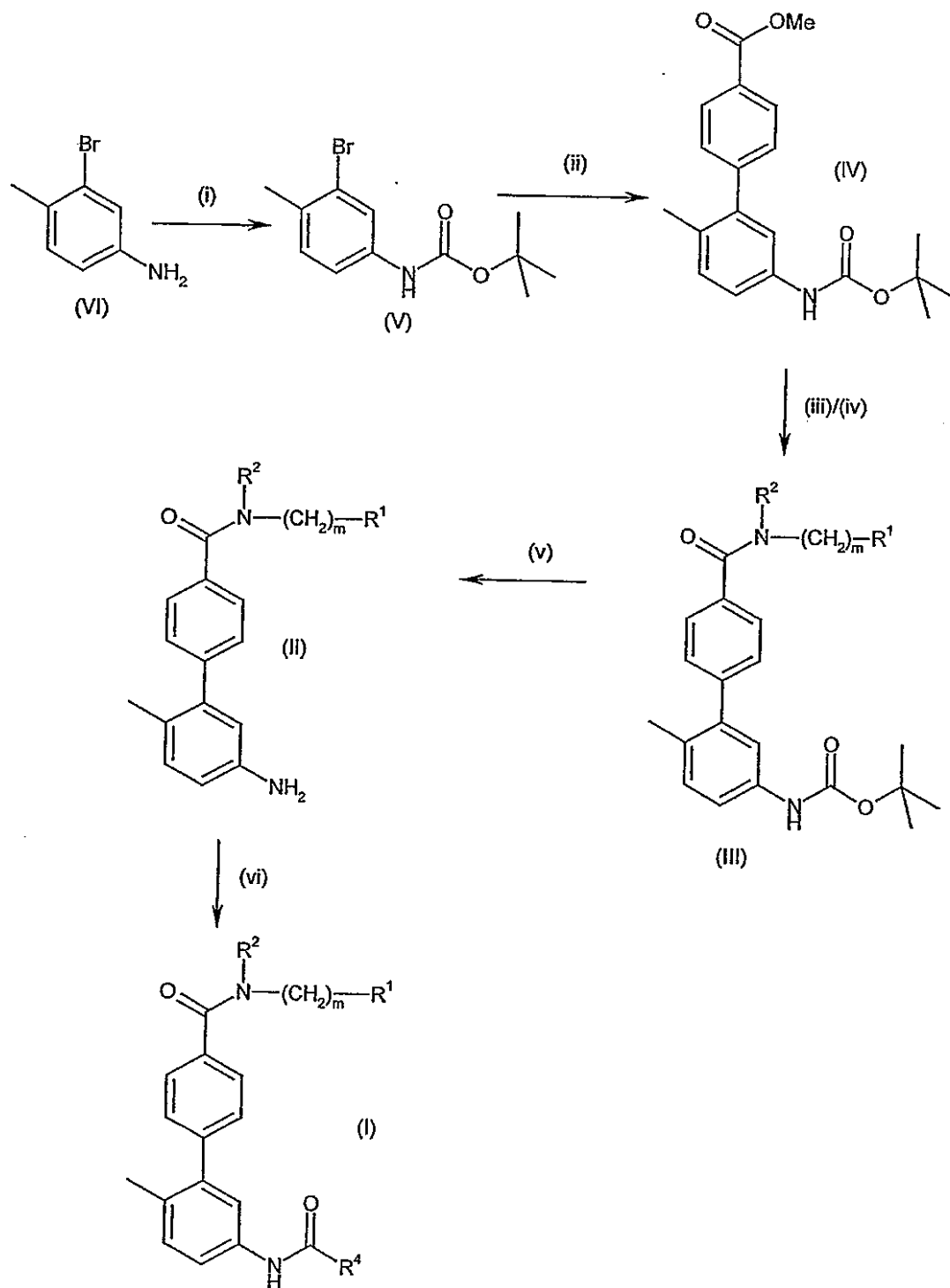
【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

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

【化3】



10

20

30

40

【0046】

スキーム 1

(i) ジ-*t*-ブチルジカーボネート, Et₃N, DCM(ii) (4-メトキシカルボニルフェニル)ポロニックアシド, (Ph₃P)₄Pd, CsCO₃, DME(iii) LiOH, THF, H₂O(iv) R¹(CH₂)_mN R²H, HATU, DIPEA, THF

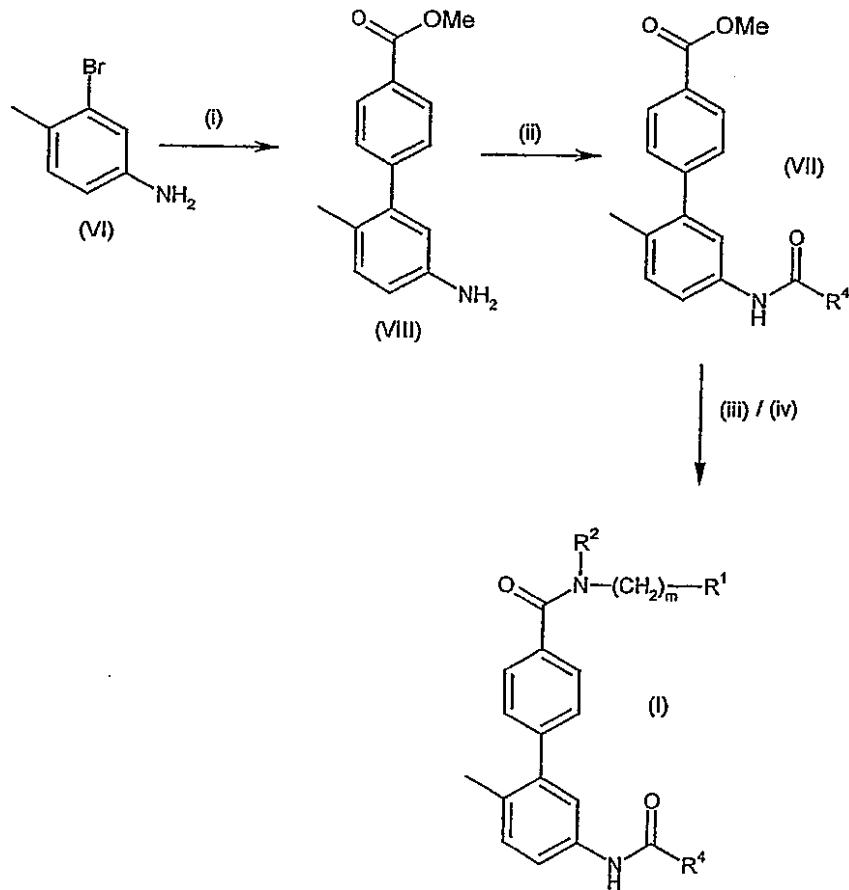
(v) TFA, DCM

(vi) R⁴COOH, HATU, 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。

50

【化4】



10

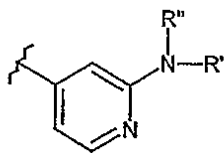
20

【0047】

スキーム2

(i) (4-メトキシカルボニルフェニル)ポロニックアシド, (Ph₃P)₄Pd, CsCO₃, DME(ii) R⁴COOH, HATU, DIPEA, DMF(iii) LiOH, THF, H₂O(iv) R¹(CH₂)_mN R²H, HATU, DIPEA, THF例えば、式(I)(式中、R⁴は、

【化5】

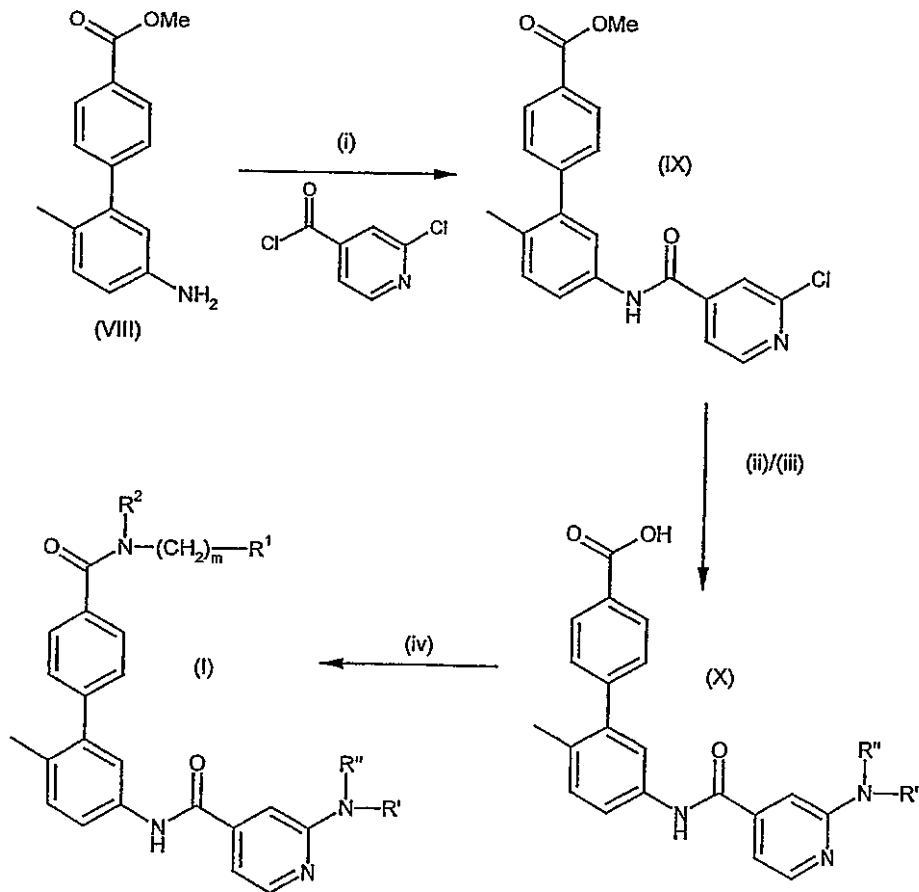


40

【0048】

である。)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。

【化6】



10

20

【0049】

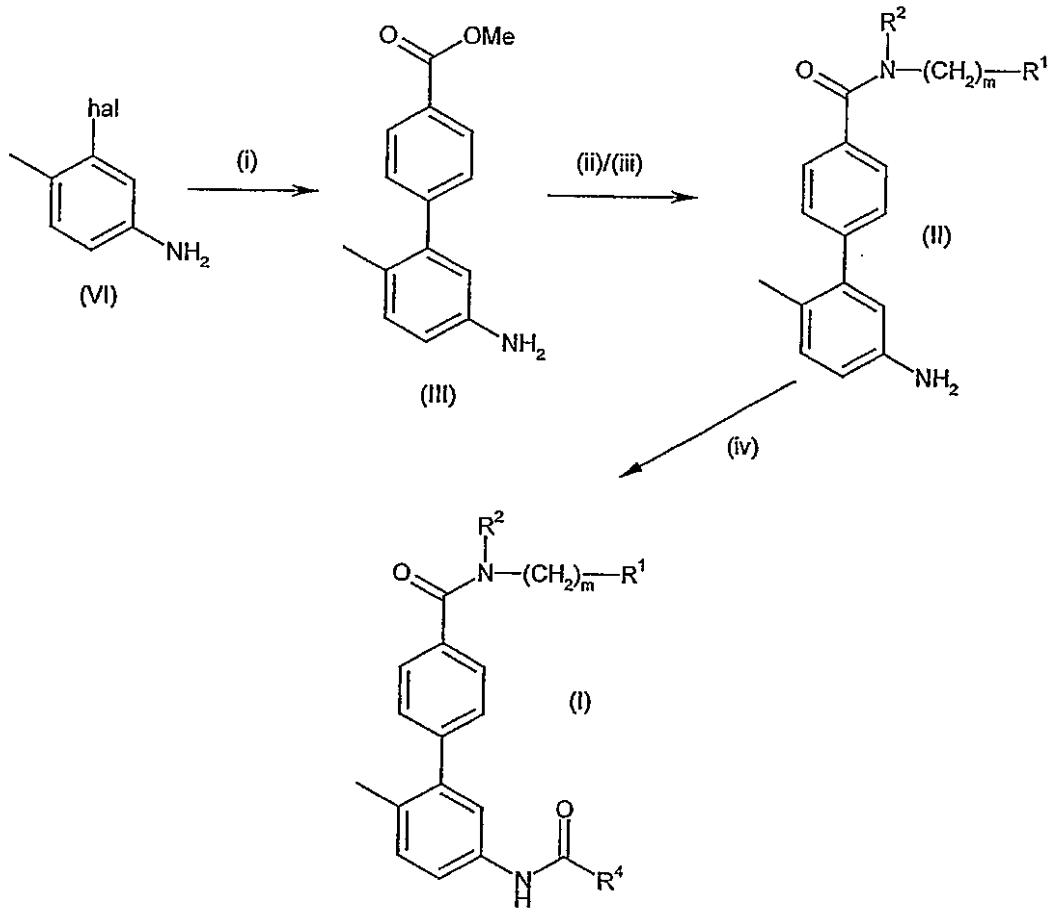
スキーム3

(i) Et_3N , DCM(ii) $LiOH$, THF, H_2O (iii) R^1R^2NH (iv) $R^1(CH_2)_mN(R^2)H$, HATU, DIPEA, THF

30

例えば、式 (I) の化合物を製造するための一般的方法 (D) は、下記のスキーム4に示す反応を含む。

【化7】



10

20

【0050】

スキーム4

(i) (4-メトキシカルボニルフェニル)ポロニックアシド, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, CsCO_3 , DME(ii) LiOH , THF, H_2O (iii) $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{N R}^2\text{H}$, HATU, DIPEA, THF(iv) R^4COCl , Et_3N , DCM

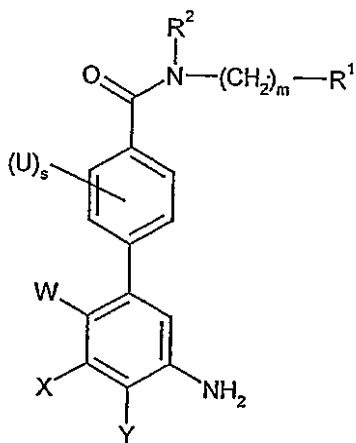
30

30

従って、本発明により、式(I)の化合物を製造する方法であって、

(a) 式(XI):

【化8】



40

(XI)

【0051】

50

[式中、 R^1 、 R^2 、 U 、 W 、 X 、 Y 、 m および s は、上記定義のとおりである。]

の化合物を、式 (XII) :

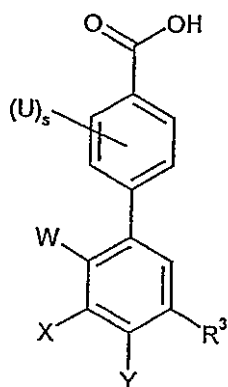


[式中、 R^6 は、上記定義のとおりである。]

の化合物と、アミドを形成する条件下で反応させる (所望ならば、酸化合物 (XII) を、該酸の活性型、例えば酸クロライドに変換し、次いで、その生成物である活性化酸をアミン化合物 (XI) と反応させてもよい。) ; あるいは、

(b) 式 (XIII) :

【化 9】



(XIII)

10

20

【 0 0 5 2 】

[式中、 R^3 、 U 、 W 、 X 、 Y および s は、上記定義のとおりである。]

の化合物を、式 (XIV) :



[式中、 R^1 、 R^2 および m は、上記定義のとおりである。]

の化合物と、アミドを形成する条件下で反応させること、を含む上記方法を提供する。

30

【 0 0 5 3 】

好適なアミド形成条件は、当業界では周知であり、例えばTHF中の上記酸の溶液を、例えばHATUおよびDIPEAの存在下でアミンで処理することを含む。

【 0 0 5 4 】

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。

【 0 0 5 5 】

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

【 0 0 5 6 】

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、

50

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。

【0057】

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水化物（例えばデンプンまたはマンニトール）などの薬学的担体と混合することにより調製される。また、香味剤、保存剤、分散剤および着色剤を存在させてもよい。

【0058】

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利用率を向上させることができる。

10

【0059】

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、キサント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、顆粒状に粉碎する。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ト、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。

20

30

40

【0060】

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香味添加剤なども添加できる。

【0061】

50

それが適切である場合、経口投与用の投与単位製剤は、マイクロカプセル封入することができる。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。

【0062】

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。

【0063】

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

【0064】

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、ポレプ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

【0065】

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。

【0066】

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(ポ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。

30

【0067】

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。

【0068】

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、油性または水性のビヒクル中の懸濁液剤、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、単回投与形または頻回投与形の形態を取ることができ、非経口投与の別形態として、活性成分は適当なビヒ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

【0069】

また、本発明の化合物は、デポー製剤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體として(例えば難溶性の塩として)製剤化できる。

【0070】

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

50

膏、点眼剤、点耳剤、口中洗淨剤、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。

【0071】

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、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

【0072】

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 μ 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 μ 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

【0073】

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。

【0074】

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ATP由来のリン酸基をタンパク質基質へと輸送するp38の能力を妨げる化合物が含まれる。

40

【0075】

本発明の化合物は、例えばp38 α 、p38 β 、p38 δ および/またはp38 γ 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 α 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 β 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 δ アイソフォームおよびp38 γ アイソフォームを選択的に阻害する。p38アイソフォームに対する化合物の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。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

50

化したり発現することがあり、p38キナーゼは不適當な位置で発現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當な時期に不適當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。

【0076】

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。

10

【0077】

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、治療的量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。

20

【0078】

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。「治療上有効量」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。

【0079】

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

【0080】

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、ハンテントン病、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、およびその他靭帯損傷(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

40

50

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。

【0081】

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

10

【0082】

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。

【0083】

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

【0084】

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

30

【0085】

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。

【0086】

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、およびその他靭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

40

50

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。

【0087】

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。

【0088】

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

【0089】

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。

【0090】

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

【0091】

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る。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シロン (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；スブレウム (subreum) のようなカリクレインアンタゴニスト；オペ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

30

40

50

の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)。

【実施例】

【0092】

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、本発明の範囲をいか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される。

【0093】

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

【0094】

一般的方法A:

アミン (1 ml) 中の2 - クロロピリジン (0.17mmol) の溶液を85 °Cで16時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、その残渣を、水、アセトニトリルおよびTHFで溶出させるSPE (C18, 10g) によって精製した。真空下で溶媒を蒸発させて2 - アミノピリジンを得た。

【0095】

一般的方法B:

カルボン酸 (0.4mmol), HATU (0.2mmol), DIPEA (105 μl) およびアミン (0.17mmol) をDMF (10ml) 中で混合し18時間80 °Cで加熱した。冷却した反応物から真空した出溶媒を蒸発させ、残渣をDCM、その後DCM/エタノール/アンモニア (300:8:1から100:8:1まで) で溶出SPE (シリカ、10g) によって精製した。生成物画分から真空下で溶媒を蒸発させ、さらに水、水/アセトニトリル (1:1) およびアセトニトリルで溶出させるSPE (C18, 5g) によって精製した。溶媒を真空下で蒸発すると、アミドが得られた。

【0096】

一般的方法C:

アミン (1 ml) 中の2-クロロピリジン (0.12mmol) の溶液を、封印したチューブ内で85 °C、96時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を調製用HPLCによって精製した。真空下で溶媒を蒸発し2 - アミノピリジンを得た。

【0097】

一般的方法D:

アニリン (0.189mmol) とカルボン酸 (0.378mmol) をDMF (6ml) 中で混合し、その混合物をバリアンチューブ内で15分間室温で振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、18時間連続して振とうした。溶液をろ過し、樹脂をDMF (x3) で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせ、SCX SPEを通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発しアミドを得た。

【0098】

実施例1: N-(4' -{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1' -ピフェニル-3-イル)ニコチンアミド

a) 5' -アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2' -メチル-1,1' -ピフェニル-4-カルボキサミドとニコチン酸から方法Bを用いて N-(4' -{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1' -ピフェニル-3-イル)ニコチンアミドを調製した。NMR; ¹H CDCl₃ 9.11, (1H, s), 8.77, (1H, dd), 8.22, (1H, d), 8.11, (1H, s), 7.81, (2H, d), 7.63, (1H, d), 7.46-7.42, (2H, m), 7.38, (2H, d), 7.29, (1H, d), 6.28, (1H, t), 3.31, (2H, m), 2.23, (3H, s), 1.06, (1H, m), 0.56, (2H, m), 0.27, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.18分, MH⁺ 386。

【0099】

b) 5' -アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2' -メチル-1,1' -ピフェニル-4-カルボキサミド

5' -(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)-2' -メチル-1,1' -ピフェニル-4-カルボキサミド (1.15g, 3.02mmol) をDCM (5ml) とトリフルオロ酢酸 (5ml) の混合物に加え、室温で18時間攪拌した。真空下で溶媒を蒸発し、残渣をDCM (100ml) と水酸化ナトリウム水溶液 (2N, 50ml) との間に分配した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、

10

20

30

40

50

真空下で乾固するまで濃縮して5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-
-ピフェニル-4-カルボキサミド (0.65g, 77%)を得た。LCMS: 保持時間2.77分, MH^+ 281。

【0100】

c) 5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-
-ピフェニル-4-カルボキサミド

5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボン酸 (1.1g,
3.36mmol)、シクロプロピルメチルアミン (262mg, 3.70mmol)、DIPEA (1.8ml, 10.1mmol)
およびHATU (1.4g, 3.70mmol)をTHF (25ml)中、室温で18時間攪拌した。反応物を、真空下
で乾固するまで濃縮し、残渣を酢酸エチル (700ml)に溶解し、塩酸 (2M, 100ml)、水酸化ナ
トリウム水溶液 (2M, 100ml)および塩水 (50ml)で洗浄した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム)で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチルに溶解し、SPE (シリカ, 2
x10g)を通してろ過し、さらに酢酸エチルで洗浄した。生成物画分を真空下で濃縮して、5
'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェ
ニル-4-カルボキサミド (1.15g, 90%)を得た。LCMS: 保持時間3.71分、 MH^+ 381。

10

【0101】

d) 5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボン酸

5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボン酸メチ
ル (2.32g, 6.8mmol)および水酸化ナトリウム水溶液 (2N, 7ml)をメタノール (40ml) 中
で12時間還流した。溶液を、セライトパッドを通してろ過し、ろ液を、真空下で乾固するまで濃
縮した。残渣を、酢酸エチルに溶解し、塩酸 (2M, 100ml)で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム)
し、真空下で乾固するまで濃縮して、5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチ
ル-1,1'-ピフェニル-4-カルボン酸 (1.1g, 49%)を得た。LCMS: 保持時間3.77分、 MH^+ 328

20

【0102】

e) 5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボン酸メ
チル

(4-メトキシカルボニルフェニル)ボロニックアシド (1.51g, 8.4mmol), t-ブチル-N-(3-
プロモ-4-メチルフェニル)カルバメート (2.0g, 6.99mmol), 炭酸セシウム (2.7g, 8.4mmol)お
よびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.8g, 0.69mmol)を、脱気したDME
(40ml)中で18時間加熱還流した。反応物を、セライトパッドを通してろ過し、DMEで洗浄
した。ろ液と洗浄液を合わせ、これをシリカに吸収させ、シリカゲルフラッシュカラム上
でクラマトグラフィーを行い酢酸エチル/シクロヘキサン (1:3)で溶出させた。生成物画分
から溶媒を真空下で蒸発させて、5'-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチル-1,1'-
ピフェニル-4-カルボン酸メチル (2.32g, 97%)を得た。NMR; 1H $CDCl_3$ 8.07, (2H, d), 7.
39, (2H, d), 7.28, (1H, b), 7.24, (1H, b), 7.19, (1H, d), 3.94, (3H, s), 2.19, (3H, s)
, 1.51, (9H, s)。LCMS: 保持時間3.93分。

30

【0103】

f) t-ブチル-N-(3-プロモ-4-メチルフェニル)カルバメート

ジ-tert-ブチルジカーボネート (5.45g, 0.025mmol)を、3-プロモ-4-メチルアニリン (4.
65g, 0.025mmol)とトリエチルアミン (3.85ml, 0.028mmol)のDCM (50ml)中の溶液に加え、
混合物を室温で48時間攪拌した。反応物をDCM (100ml)で希釈し、塩酸 (2N, 100ml)、水 (100
ml)および塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム)した。有機相をシリカに吸収させ、シリ
カゲルフラッシュクロマトグラフィーを行い酢酸エチル/シクロヘキサン (1:3)で溶出させ
、溶媒を真空下で蒸発して、t-ブチル-N-(3-プロモ-4-メチルフェニル)カルバメート (4.
5g, 63%)を得た。NMR; 1H $CDCl_3$ 7.65, (1H, s), 7.12, (2H, m), 6.41, (1H, b), 2.33, (3H,
s), 1.51, (9H, s)。

40

【0104】

実施例2: 4-クロロ-N-(4'--{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル)-6-メチル-1,
1'-ピフェニル-3-イル)ベンズアミド

4-クロロ-N-(4'--{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル)-6-メチル-1,1'-ピフ

50

エニル-3-イル)ベンズアミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと4-クロロ安息香酸から方法Bを用いて調製した。LCMS: 保持時間3.73分、MH⁺ 419。

【0105】

実施例3: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-4-メチルベンズアミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-4-メチルベンズアミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと4-メチル安息香酸から方法Bを用いて調製した。NMR; H CDCI₃ 7.87, (1H, s), 7.83, (2H, d), 7.78, (2H, d), 7.60, (1H, dd), 7.49, (1H, d), 7.41, (2H, d), 7.29-7.26, (3H, m), 6.29, (1H, t), 3.35, (2H, m), 2.42, (3H, s), 2.23, (3H, s), 1.09, (1H, m), 0.58, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.63分、MH⁺ 399。

10

【0106】

実施例4: 2-アミノ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド

2-アミノ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと2-アミノイソニコチン酸から方法Bを用いて調製した。NMR; H CDCI₃ 8.20, (1H, d), 7.93, (1H, s), 7.82, (2H, d), 7.60, (1H, d), 7.46, (1H, s), 7.39, (2H, d), 7.30-7.26, (2H, m), 6.96, (1H, s), 6.29, (1H, b), 4.67, (2H, s), 3.34, (2H, m), 2.24, (3H, s), 1.08, (1H, m), 0.59, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.75分、MH⁺ 401。

20

【0107】

実施例5: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと3-フランカルボン酸から方法Bを用いて調製した。NMR; H CDCl₃ 8.10, (1H, s), 7.97, (1H, s), 7.78, (2H, d), 7.64, (1H, dd), 7.47, (1H, m), 7.38, (1H, d), 7.33, (2H, d), 7.24, (1H, d), 6.80, (1H, s), 6.36, (1H, t), 3.32, (2H, m), 2.21, (3H, s), 1.06, (1H, m), 0.57, (2H, m), 0.28, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.38分、MH⁺ 375。

30

【0108】

実施例6: 2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド

5'-アミノ-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 (260mg, 0.93mmol)、2-クロロピリジン-4-カルボニルクロライド (245μl) およびトリエチルアミン (195μl, 1.39mmol) を、DCM (20ml) 中で72時間室温で攪拌した。反応物をDCM (100ml) で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 100ml) で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。溶媒を真空下で蒸発し、残渣をメタノールに溶解し、水、水/アセトニトリル (1:1) およびアセトニトリルを用いて溶出するSPE (C18, 10g) によって精製した。真空下で生成物画分から溶媒を蒸発させて、2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド (130mg, 33%) を得た。NMR; H [²H₆]-DMSO 10.57, (1H, s), 8.63-8.60, (2H, m), 7.99, (1H, s), 7.93, (2H, d), 7.86, (1H, dd), 7.70, (1H, dd), 7.66, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.32, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.05, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.53分、MH⁺ 420/422。

40

【0109】

実施例7: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフ

50

エニル-3-イル)-2-ピペリジン-1-イルキノリン-4-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペリジン-1-イルキノリン-4-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-4-カルボン酸から方法Bを用いて調製した。NMR; ^1H CDCl₃ 7.90, (1H, d), 7.83-7.78, (4H, m), 7.67, (1H, b), 7.52, (1H, t), 7.42, (2H, d), 7.33, (1H, d), 7.26, (1H, m), 7.21, (1H, t), 7.01, (1H, s), 6.30, (1H, t), 3.63, (4H, s), 3.31, (2H, m), 2.27, (3H, s), 1.62, (6H, m), 1.07, (1H, m), 0.57, (2H, m), 0.28, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.32分、MH⁺ 519。

【0110】

10

実施例8: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルイソニコチンアミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルイソニコチンアミドを、2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミドとピロリジンから方法Aを用いて調製した。NMR; ^1H [²H₆]-DMSO 10.28, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.19, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.71, (1H, dd), 7.66, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 6.97, (1H, d), 6.86, (1H, s), 3.43, (4H, m), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.95, (4H, m), 1.04, (1H, b), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間 2.85分、MH⁺ 455。

20

実施例9: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソニコチンアミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソニコチンアミドを、2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミドとN-メチルピペラジンから方法Aを用いて調製した。NMR; ^1H [²H₆]-DMSO 10.31, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.24, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.71, (1H, dd), 7.64, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.23, (1H, s), 7.06, (1H, d), 3.55, (4H, m), 3.16, (2H, t), 2.40, (4H, t), 2.21, (6H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間 2.74分、MH⁺ 484。

30

【0111】

実施例10: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-モルフォリン-4-イルイソニコチンアミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-モルフォリン-4-イルイソニコチンアミドを、2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミドとモルフォリンから方法Aを用いて調製した。NMR; ^1H [²H₆]-DMSO 10.32, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.27, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.64, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.24, (1H, s), 7.11, (1H, d), 3.71, (4H, m), 3.51, (4H, m), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.05, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.31分、MH⁺ 471。

40

【0112】

実施例11: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペリジン-1-イルイソニコチンアミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペリジン-1-イルイソニコチンアミドを、2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミドとピペリジンから方法Aを用いて調製した。NMR; ^1H [²H₆]-DMSO 10.29, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.22, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.71, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.20, (1H, s), 6.99, (1H, d), 3.58, (4H, m), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s),

50

1.60-1.54, (6H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.43分、MH⁺469。

【0113】

実施例12: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-ジメチルアミノイソニコチンアミド

DMF(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミドとジメチルアミン(40%水溶液)を、密封したチューブ内で85℃、96時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、分取HPLCで精製し、生成物画分を真空下で乾固するまで濃縮して、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)イソニコチンアミドを得た。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO 10.29, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.22, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.03, (1H, s), 6.99, (1H, d), 3.16, (2H, t), 3.07, (6H, s), 2.20, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.88分、MH⁺429。

10

【0114】

実施例13: 2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド

シクロプロピルメチルアミン(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で85℃で48時間、ついで110℃で48時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕し、分取HPLCで精製した。溶媒を真空下で蒸発させて、2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(17.1mg, 32%)を得た。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO 10.27, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.08, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70-7.66, (2H, m), 7.44, (2H, d), 7.28, (1H, d), 6.89-6.87, (3H, m), 3.16, (4H, m), 2.20, (3H, s), 1.04, (2H, m), 0.43, (4H, m), 0.25-0.19, (4H, m)。LCMS: 保持時間2.96分、MH⁺455。

20

【0115】

実施例14: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(イソブチルアミノ)イソニコチンアミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(イソブチルアミノ)イソニコチンアミドを、2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミドとイソブチルアミンから方法Cを用いて調製した。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO 10.27, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.07, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70-7.66, (2H, m), 7.43, (2H, d), 7.28, (1H, d), 6.88-6.84, (3H, m), 3.16, (2H, t), 3.09, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.83, (1H, m), 1.04, (1H, m), 0.90, (6H, d), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.02分、MH⁺457。

30

【0116】

実施例15: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-チオモルフォリン-4-イルイソニコチンアミド

チオモルフォリン(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で110℃で36時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕し、分取HPLCで精製した。溶媒を真空下で蒸発させてN-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-チオモルフォリン-4-イルイソニコチンアミド(25mg)を得た。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO 10.30, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.25, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.64, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.22, (1H, s), 7.03, (1H, d), 3.96, (4H, m), 3.16, (2H, t), 2.62, (4H, m), 2.20, (3H, s), 1.05, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.57分、MH⁺48

40

50

7.

【0117】

実施例16: 2-(シクロヘキシルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド

シクロヘキシルアミン(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で110 で36時間、ついで160 で48時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕し、分取HPLCで精製した。溶媒を真空下で蒸発させて、2-(シクロヘキシルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(14.4mg)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.26, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.07, (1H, d), 7.92, (2H, d), 7.69-7.66, (2H, m), 7.43, (2H, d), 7.28, (1H, d), 6.84, (2H, m), 6.67, (1H, d), 3.72, (1H, m), 3.16, (2H, t), 2.19, (3H, s), 1.90, (2H, m), 1.70, (2H, m), 1.57, (1H, m), 1.31, (2H, m), 1.18, (3H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS:保持時間3.14分、 MH^+ 483。

10

【0118】

実施例17: 2-(シクロプロピルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド

シクロプロピルアミン(2ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で85 で48時間、ついで110 で72時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕し、分取HPLCで精製した。溶媒を真空下で蒸発させて、2-(シクロプロピルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(6mg)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.32, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.14, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.71-7.67, (2H, m), 7.44, (2H, d), 7.29, (1H, d), 7.05, (1H, d), 7.00-6.98, (2H, m), 3.16, (2H, t), 2.55, (1H, m), 2.20, (3H, s), 1.05, (1H, m), 0.71, (2H, m), 0.43, (4H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS:保持時間2.74分、 MH^+ 441。

20

【0119】

実施例18: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ジエチルアミノ)イソニコチンアミド

ジエチルアミン(2ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で80 で48時間、ついで110 で84時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕し、分取HPLCで精製した。溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ジエチルアミノ)イソニコチンアミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.27, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.19, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.69, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 6.93, (2H, m), 3.53, (4H, q), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.11, (6H, t), 1.04, (1H, m), 0.43, (4H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS:保持時間3.09分、 MH^+ 457。

30

【0120】

実施例19: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド

4-メチルピペリジン(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で120 で18時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕して、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(39mg)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.28, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.22, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.71, (1H, d), 7.64, (1H, s), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.21, (1H, s), 7.00, (1H, d), 4.35, (2H, m), 3.16, (2H, t), 2.83, (2H, m), 2.20, (3H, s), 1.69-1.60, (3H, m), 1.07, (

40

50

3H, m), 0.92, (3H, d), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.55分、MH⁺483。

【0121】

実施例20: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド

2-メチルピロリジン (1ml) 中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド (50mg, 0.12mmol) 溶液を、密封したチューブ内で120 °で18時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕して、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド (35mg) を得た。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO 10.27, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.20, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, d), 7.66, (1H, s), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 6.95, (1H, d), 6.83, (1H, s), 4.18, (1H, m), 3.51, (1H, m), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 2.04-1.93, (4H, m), 1.68, (1H, b), 1.16, (3H, d), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.89分、MH⁺469。

【0122】

実施例21: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド

3-(ジメチルアミノ)ピロリジン (1ml) 中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド (50mg, 0.12mmol) 溶液を、密封したチューブ内で120 °で18時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水で摩砕して、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド (38mg) を得た。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO includes 10.28, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.20, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.71, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 6.98, (1H, d), 6.87, (1H, s), 3.72, (1H, m), 3.62, (1H, m), 3.37, (1H, m), 3.16, (3H, m), 2.80, (1H, b), 2.21, (9H, m), 1.81, (1H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.55分、MH⁺498。

【0123】

実施例22: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)イソニコチンアミド

1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1ml) 中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド (50mg, 0.12mmol) 溶液を、密封したチューブ内で120 °で18時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を、水/アセトニトリルグラジエントで溶出するSPE(C18)クロマトグラフィーを行った後、溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)イソニコチンアミドを得た。NMR; ¹H [²H₆]-DMSO 10.31, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.25, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.72, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.18, (1H, s), 7.04, (1H, d), 5.90, (1H, m), 5.83, (1H, m), 3.99, (2H, m), 3.75, (2H, t), 3.16, (2H, t), 2.21, (5H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.44分、MH⁺467。

【0124】

実施例23: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド

3-メチルピペリジン (1ml) 中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)イソニコチンアミド (50mg, 0.12mmol) 溶液を、密封したチューブ内で120 °で18時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水/アセトニトリルグラジエントで溶出するSPE(C18)クロマトグラフィーを行った後、溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド (16mg) を得

た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.28, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.21, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.20, (1H, s), 6.98, (1H, d), 4.26, (2H, m), 3.16, (2H, t), 2.80, (1H, m), 2.20, (3H, s), 1.78, (1H, m), 1.68, (1H, m), 1.57, (1H, m), 1.45, (1H, m), 1.15, (1H, m), 1.04, (1H, m), 0.91, (2H, d), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)を含む。LCMS:保持時間3.54分、 MH^+ 483。

【0125】

実施例24: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド

3,5-ジメチルピペリジン(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)溶液を、密封したチューブ内で120 で18時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLCで精製したのち、溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.29, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.21, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.20, (1H, s), 6.98, (1H, d), 4.35, (2H, m), 3.16, (2H, t), 2.30, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.78, (1H, m), 1.57, (2H, m), 1.04, (1H, m), 0.91, (6H, d), 0.80, (1H, q), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.61分、 MH^+ 497。

10

【0126】

実施例25: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド

DMSO(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)および2-(メトキシメチル)ピロリジン(1ml)の溶液を、密封したチューブ内で140 で24時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を水/アセトニトリルグラジエントで溶出するSPE(C18)クロマトグラフィーを行った後、溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド(16mg)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.29, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.21, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.00, (1H, d), 6.89, (1H, s), 4.23, (1H, b), 3.52-3.47, (2H, m), 3.26, (5H, m), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 2.07-1.90, (4H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS:保持時間2.78分、 MH^+ 499。

20

30

【0127】

実施例26: 2-(シクロブチルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド

DMSO(1ml)中の2-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミド(50mg, 0.12mmol)およびシクロブチルアミン(1ml)の溶液を、密封したチューブ内で140 で72時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を分取用HPLCで精製したのち、溶媒を真空下で蒸発させて、2-(シクロブチルアミノ)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソニコチンアミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.27, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.08, (1H, d), 7.93, (2H, d), 7.70-7.65, (2H, m), 7.43, (2H, d), 7.28, (1H, d), 7.06, (1H, d), 6.90, (1H, d), 6.81, (1H, s), 4.30, (1H, m), 3.16, (2H, t), 2.26, (2H, m), 2.20, (3H, s), 1.87, (2H, m), 1.67, (2H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS:保持時間2.82分、 MH^+ 455。

40

【0128】

実施例27: N-{4'-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル}イソニコチンアミド

a) 2'-メチル-5'-[(2-ピロリジン-1-イル)イソニコチンイル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(40mg, 0.1mmol)、HATU(38mg, 0.1mmol)、HOBT(13mg, 0.1mmol)、DIPEA(52

50

μl)およびシクロプロピルアミン(7mg,0.12mmol)をDMF(1ml)中で混合し、室温で18時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をDCM(5ml)と炭酸ナトリウム水溶液(1M,5ml)との間に分配した。有機相をシリカゲルフラッシュカラムに載置しDCM/エタノール/アンモニア(250:8:1)で溶出し、その後、溶媒を真空下で蒸発して、N-{4'-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル}-2-ピロリジン-1-イルイソニコチンアミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.27,(1H, s), 8.49,(1H, d), 8.19,(1H, d), 7.89,(2H, d), 7.70,(1H, dd), 7.64,(1H, d), 7.43,(2H, d), 7.29,(1H, d), 6.96,(1H, d), 6.85,(1H, s), 3.43,(4H, m), 2.86,(1H, m), 2.19,(3H, s), 1.95,(4H, m), 0.70,(2H, m), 0.59,(2H, m)。LCMS:保持時間2.64分、MH⁺441。

【0129】

b) 2'-メチル-5'-[(2-ピロリジン-1-イルイソニコチノイル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

5'-[(2-クロロイソニコチノイル)アミノ]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(600mg,1.64mmol)およびピロリジン(0.6ml)を、密封したチューブ内で90℃で5時間加熱した。過剰のピロリジンを、真空下で蒸発させて、残渣をDCM/エタノール/アンモニア(20:8:1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィー(シリカ)で精製した。真空下で溶媒を蒸発させて、2'-メチル-5'-[(2-ピロリジン-1-イルイソニコチノイル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(546mg,83%)を得た。LCMS:保持時間2.74分、MH⁺402。

【0130】

c) 5'-[(2-クロロイソニコチノイル)アミノ]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

5'-[(2-クロロイソニコチノイル)アミノ]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(1.63g, 4.28mmol)および水酸化リチウム・一水和物(376mg,9.0mmol)を水(5ml)とTHF(10ml)の中に混合し、室温で90時間攪拌した。塩酸(2N)を加えてpHをpH3に調整し、混合物を酢酸エチル(3x 50ml)で抽出した。抽出物を一つに合わせ、水(75ml)、塩水(75ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空下で濃縮した。残渣を、DCM/エタノール/アンモニア(30:8:1、ついで20:8:1)で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製した。真空下で溶媒を蒸発させて、5'-[(2-クロロイソニコチノイル)アミノ]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(1.15g, 73%)を得た。LCMS:保持時間3.53分、MH⁺367。

【0131】

d) 5'-[(2-クロロイソニコチノイル)アミノ]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

DCM(10ml)中の2-クロロピロリジン-4-カルボニルクロライド(1.58g, 9.0mmol)を、DCM(10ml)中の5'-アミノ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(1.81g,7.5mmol)とトリエチルアミン(3.13ml,22.5mmol)の溶液に0℃で滴下した。反応物を室温で20時間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチル(50ml)と飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50ml)との間に分配した。水相を酢酸エチル(50ml)で抽出し、有機相を合わせて塩水(50ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空下で溶媒を蒸発させた。残渣を、DCM/エタノール/アンモニア(300:8:1)で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製し5'-[(2-クロロイソニコチノイル)アミノ]-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(1.73g,61%)を得た。LCMS:保持時間3.69分、MH⁺381。

【0132】

e) 5'-アミノ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

3-プロモ-4-メチルアニリン(744mg,4.0mmol)、(4-メトキシカルボニルフェニル)ボロニックアシド(864mg,4.8mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg,0.087mmol)および炭酸セシウム(2.4g,7.37mmol)をDME(30ml)中で混合し、90℃で20時間加熱した。反応物をシリカに吸収してシリカSPE(10g)に載置し、酢酸エチル/シクロヘキサノール(0-100%酢酸エチル)で溶出した。真空下で生成物画分から溶媒を蒸発させて、5'-アミノ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-酢酸メチル(500mg,43%)を得た。NMR; ^1H CDCl₃ 8.

10

20

30

40

50

07, (2H, d), 7.38, (2H, d), 7.07, (1H, d), 6.67, (1H, dd), 6.60, (1H, d), 3.94, (3H, s), 2.14, (3H, s)。

【0133】

実施例28: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-5-(ピリジ-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-5-(ピリジ-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと5-(ピリジ-2-イル)チオフェン-2-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。生成物をさらに、分取用HPLCによって精製した。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.29, (1H, s), 8.63, (1H, t), 8.58, (1H, d), 8.02-7.99, (2H, m), 7.94, (2H, d), 7.90-7.86, (2H, m), 7.70, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.46, (2H, d), 7.35, (1H, m), 7.30, (1H, d), 3.17, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.60分、 MH^+ 468。

10

【0134】

実施例29: 5-(4-クロロフェニル)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フラミド

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および5-(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸 (84.2mg, 0.378mmol) をTHF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、SCX SPEを通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、5-(4-クロロフェニル)-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フラミド (10mg, 11%) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 8.07, (1H, b), 7.85, (2H, d), 7.69-7.65, (3H, m), 7.52, (1H, d), 7.44-7.41, (4H, m), 7.31-7.29, (2H, m), 6.98, (1H, b), 6.79, (1H, d), 3.36, (2H, m), 2.25, (3H, s), 1.10, (1H, m), 0.60, (2H, m), 0.31, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.92分、 MH^+ 485。

20

【0135】

実施例30: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-メチル-5-フェニル-3-フラミド

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および2-メチル-5-フェニル-3-フランカルボン酸 (76.4mg, 0.378mmol) をTHF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、SCX SPEを通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-メチル-5-フェニル-3-フラミド (24mg, 28%) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 7.81, (2H, d), 7.64, (2H, d), 7.55-7.53, (2H, m), 7.45, (1H, s), 7.40-7.37, (4H, m), 7.30-7.25, (2H, m), 6.78, (1H, s), 6.26, (1H, t), 3.33, (2H, t), 2.70, (3H, s), 2.22, (3H, s), 1.07, (1H, m), 0.57, (2H, m), 0.28, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.93分、 MH^+ 465。

30

【0136】

実施例31: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H CDCl_3 9.26, (1H, b), 9.24, (1H, d), 8.73, (1H, d), 8.28, (2H, m), 7.85, (2H, d), 7.72, (1H, dd), 7.60, (1H, d), 7.47-7.44, (3H, m), 7.32, (1H, d), 6.29, (1H, t), 3.36, (2H, m), 2.26, (3H, s), 1.10, (1H, m), 0.59, (2H, m), 0.31, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.36分、 MH^+ 469。

40

【0137】

50

実施例32: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミドN-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと4-メチル-2-(ピリジ-3-イル)チアゾール-5-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H CDCl_3 9.18, (1H, b), 8.72, (1H, b), 8.27, (1H, d), 7.84, (2H, d), 7.59, (1H, s), 7.55, (1H, dd), 7.45-7.40, (4H, m), 7.30, (1H, d), 6.27, (1H, t), 3.36, (2H, m), 2.83, (3H, s), 2.25, (3H, s), 1.09, (1H, m), 0.58, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.41分、 MH^+ 483。

【0138】

10

実施例33: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1-エチル-3-(チオフェン-2-イル)ピラゾール-5-カルボキサミドN-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1-エチル-3-(チオフェン-2-イル)ピラゾール-5-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと1-エチル-3-(チオフェン-2-イル)ピラゾール-5-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H CDCl_3 8.02, (1H, b), 7.86-7.83, (3H, m), 7.57, (1H, dd), 7.47, (1H, d), 7.40, (2H, d), 7.34, (1H, m), 7.30-7.26, (3H, m), 7.07, (1H, m), 4.63, (2H, q), 3.35, (2H, m), 2.24, (3H, s), 1.08, (1H, m), 0.58, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.81分、 MH^+ 485。

【0139】

20

実施例34: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(フリ-2-イル)アセタミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(フリ-2-イル)アセタミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとフリ-2-イル酢酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.17, (1H, s), 8.61, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.55, (1H, m), 7.50-7.48, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.23, (1H, d), 6.38, (1H, m), 6.25, (1H, d), 3.70, (2H, s), 3.16, (2H, t), 2.16, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.42, (2H, m), 0.23, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.26分、 MH^+ 389。

【0140】

30

実施例35: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロブタンカルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとシクロブタンカルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.71, (1H, s), 8.61, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.52-7.49, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.21-3.14, (3H, m), 2.24-2.15, (5H, m), 2.07, (2H, m), 1.91, (1H, m), 1.78, (1H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.30分、 MH^+ 363。

【0141】

40

実施例36: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロプロパンカルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとシクロプロパンカルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.18, (1H, s), 8.60, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.50-7.47, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.16, (3H, s), 1.74, (1H, m), 1.04, (1H, m), 0.77-0.75, (4H, m), 0.43, (2H, m), 0.23, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.19分、 MH^+ 349。

【0142】

50

実施例37: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フラミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フラミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと2-フランカルボン酸 とから方法Dを用いて調製した。NMR; H [²H₆]-DMSO 10.18, (1H, s), 8.62, (1H, t), 7.93-7.91, (3H, m), 7.69, (1H, dd), 7.65, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.31, (1H, d), 7.27, (1H, d), 6.69, (1H, m), 3.16, (2H, m), 2.19, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.25分、MH⁺ 375。

【0143】

10

実施例38: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドと3-チオフェンカルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; H [²H₆]-DMSO 10.05, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.32, (1H, m), 7.93, (2H, d), 7.69, (1H, dd), 7.65-7.61, (3H, m), 7.44, (2H, d), 7.28, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.44, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.41分、MH⁺ 391。

【0144】

20

実施例39: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロペンタンカルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロペンタンカルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとシクロペンタンカルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; H [²H₆]-DMSO 9.85, (1H, s), 8.61, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.52-7.49, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.20, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.74, (1H, m), 2.15, (3H, s), 1.83-1.51, (8H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.42分、MH⁺ 377。

【0145】

30

実施例40: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)テトラヒドロピラン-4-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとテトラヒドロピラン-4-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; H [²H₆]-DMSO 9.89, (1H, s), 8.61, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.52-7.48, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.89, (2H, m), 3.37, (1H, m), 3.16, (2H, t), 2.56, (2H, m), 2.16, (3H, s), 1.65, (4H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.94分、MH⁺ 393。

【0146】

40

実施例41: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとテトラヒドロフラン-2-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; H [²H₆]-DMSO 9.65, (1H, s), 8.61, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.63-7.60, (2H, m), 7.41, (2H, d), 7.22, (1H, d), 4.36, (1H, m), 3.97, (1H, q), 3.81, (1H, q), 3.16, (2H, t), 2.17, (4H, m), 1.97, (1H, m), 1.84, (2H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.12分、MH⁺ 379。

【0147】

50

実施例42: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとチアゾール-4-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.35, (1H, s), 9.26, (1H, d), 8.62, (1H, t), 8.47, (1H, d), 7.92, (2H, d), 7.78-7.76, (2H, m), 7.44, (2H, d), 7.28, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.44, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.25分、 MH^+ 392。

【0148】

10

実施例43: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド

N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミドを、5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミドとイソキサゾール-5-カルボン酸とから方法Dを用いて調製した。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.75, (1H, s), 8.81, (1H, d), 8.62, (1H, t), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.66, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.32, (1H, d), 7.24, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.17分、 MH^+ 376。

【0149】

20

実施例44: 5-プロモ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ニコチンアミド

5'-アミノ-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 (26.4mg, 0.09mmol) および5-プロモニコチン酸 (38mg, 0.18mmol) をTHF (2ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で5分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (250mg, 0.27mmol) を加え、振とうを72時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:2、ついで1:1) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、5-プロモ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ニコチンアミド (37mg, 85%) を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.50, (1H, s), 9.05, (1H, m), 8.90, (1H, m), 8.62, (1H, t), 8.54, (1H, t), 7.93, (2H, d), 7.70, (1H, dd), 7.66, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.31, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.44分、 MH^+ 464/466。

30

【0150】

実施例45: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および2-フェニルピリミジン-4-カルボン酸 (99.5mg, 0.50mmol) をTHF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを48時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド (13mg) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 9.98, (1H, s), 9.09, (1H, d), 8.50-8.47, (2H, m), 8.08, (1H, d), 7.86, (2H, d), 7.79, (1H, dd), 7.63, (1H, d), 7.56-7.54, (3H, m), 7.45, (2H, d), 7.33, (1H, d), 7.26, (1H, m), 3.36, (2H, m), 2.26, (3H, s), 1.09, (1H, m), 0.58, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.88分、 MH^+ 463。

40

【0151】

実施例46: 5-クロロ-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

50

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および 5-クロロ-2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (91.3mg, 0.38mmol) を THF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを48時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、5-クロロ-N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド (35mg) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 9.50, (1H, s), 8.40, (1H, s), 7.83, (2H, d), 7.64, (1H, dd), 7.56, (1H, d), 7.41, (2H, d), 7.27, (1H, d), 6.24, (1H, t), 3.79, (4H, m), 3.35, (2H, m), 2.22, (3H, s), 1.65, (4H, m), 1.08, (1H, m), 0.82, (2H, m), 0.58, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.96分、 MH^+ 504。

10

20

30

40

50

【0152】

実施例47: 5-クロロ-N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ヘキサメチレンイミノピリミジン-4-カルボキサミド

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および 5-クロロ-2-ヘキサメチレンイミノピリミジン-4-カルボン酸 (52.2mg, 0.20mmol) を THF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを48時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、5-クロロ-N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ヘキサメチレンイミノピリミジン-4-カルボキサミド (14mg) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 9.65, (1H, s), 8.41, (1H, s), 7.83, (2H, d), 7.61, (1H, dd), 7.56, (1H, d), 7.41, (2H, d), 7.27, (1H, d), 6.24, (1H, m), 3.76, (4H, m), 3.35, (2H, m), 2.23, (3H, s), 1.81, (4H, m), 1.09, (1H, m), 0.82, (4H, m), 0.58, (2H, m), 0.30, (2H, m)。LCMS: 保持時間 4.06分、 MH^+ 518。

【0153】

実施例48: N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)ベンズアミド

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および 3-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)安息香酸 (122mg, 0.57mmol) を THF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)ベンズアミド (75mg, 74%) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 7.91, (1H, d), 7.83, (2H, d), 7.79, (1H, s), 7.71, (1H, s), 7.61-7.55, (2H, m), 7.49, (1H, s), 7.41, (3H, m), 7.29, (1H, d), 6.24, (1H, m), 5.92, (2H, s), 3.34, (2H, m), 2.23, (3H, s), 2.04, (6H, s), 1.08, (1H, m), 0.57, (2H, m), 0.29, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.80分、 MH^+ 478。

【0154】

実施例49: N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド

5'-アミノ-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 (53mg, 0.189mmol) および 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸 (151mg, 0.57mmol) を THF (5ml) 中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で15分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{(シクロプロピルメチル)アミノ}カ

ルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド (67mg, 67%)を得た。NMR; ^1H CDCl_3 8.11, (1H, t), 7.87-7.85, (2H, m), 7.83, (2H, d), 7.77, (1H, m), 7.72, (4H, s), 7.63-7.57, (2H, m), 7.50, (1H, d), 7.41, (2H, d), 7.30, (1H, d), 6.25, (1H, t), 3.34, (2H, m), 2.24, (3H, s), 1.08, (1H, m), 0.57, (2H, m), 0.29, (2H, m)。LCMS: 保持時間 4.01分、 MH^+ 529。

【 0 1 5 5 】

実施例 50: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-4-メトキシ-3-フェニルベンズアミド

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド (53mg, 0.189mmol) および 4-メトキシ-3-フェニル安息香酸 (129mg, 0.57mmol) を THF (5ml) 中で混合し、混合物をパリアンチューブ中室温で 15 分間振とうした。カルボジイミド樹脂 (500mg) を加え、振とうを 18 時間続けた。溶液をろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:2) で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-4-メトキシ-3-フェニルベンズアミド (45mg) を得た。NMR; ^1H CDCl_3 7.90, (1H, dd), 7.82-7.79, (4H, m), 7.58, (1H, dd), 7.53-7.33, (5H, m), 7.27-7.25, (1H, m), 7.05, (1H, d), 6.25, (1H, t), 3.87, (3H, s), 3.34, (2H, m), 2.22, (3H, s), 1.08, (1H, m), 0.57, (2H, m), 0.29, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.78分、 MH^+ 491。

【 0 1 5 6 】

実施例 51: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-3-(2-オキソ-1-ピロリジン)ベンズアミド

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド (64.2mg, 0.23mmol)、3-(2-オキソ-1-ピロリジン)安息香酸 (47mg, 0.23mmol)、HATU (87mg, 0.23mmol)、HOBT (31mg, 0.23mmol) および DIPEA (118 μl) を DMF (2ml) 中室温で 18 時間攪拌した。反応物を、酢酸エチル (100ml) と塩酸 (0.5M, 20ml) との間に分配し、有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-3-(2-オキソ-1-ピロリジン)ベンズアミド (90mg, 84%) を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.27, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.09, (1H, m), 7.94-7.90, (3H, m), 7.73-7.67, (3H, m), 7.51, (1H, t), 7.45, (2H, d), 7.29, (1H, d), 3.89, (2H, t), 3.16, (2H, t), 2.54-2.49, (2H, m), 2.20, (3H, s), 2.08, (2H, m), 1.04, (1H, m), 0.44, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.25分、 MH^+ 468。

【 0 1 5 7 】

実施例 52: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-3-フリ-3-イルベンズアミド

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド (48mg, 0.17mmol)、3-フリ-3-イル安息香酸 (32mg, 0.17mmol)、HATU (65mg, 0.17mmol)、HOBT (23mg, 0.17mmol) および DIPEA (88 μl) を DMF (1.5ml) 中室温で 18 時間攪拌した。反応物を、酢酸エチル (100ml) と塩酸 (0.5M, 20ml) との間に分配し、有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-3-フリ-3-イルベンズアミド (61mg, 79%) を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.16, (1H, s), 8.35, (1H, t), 8.22, (1H, s), 7.89, (2H, d), 7.79, (2H, t), 7.69-7.65, (2H, m), 7.56, (1H, s), 7.45, (1H, t), 7.35, (2H, d), 7.19, (1H, d), 6.85, (1H, d), 6.49, (1H, m), 3.17, (2H, t), 2.18, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.42, (2H, m), 0.22, (2H, m)。LCMS: 保持時間 3.75分、 MH^+ 451。

【 0 1 5 8 】

実施例 53: 2-シクロヘキシル-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-6-メチルキノリン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド(42mg,0.15mmol)および2-シクロヘキシル-6-メチルキノリン-4-カルボン酸(107.7mg,0.4mmol)をTHF(5ml)中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で30分間振とうした。カルボジイミド樹脂(442mg,0.5mmol)を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて真空下で乾固するまで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、塩酸(1M)と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。真空下で有機相から溶媒を蒸発させて、2-シクロヘキシル-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-6-メチルキノリン-4-カルボキサミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.69, (1H, s), 8.62, (1H, t), 7.95-7.90, (3H, m), 7.82, (1H, s), 7.70, (2H, m), 7.60, (1H, dd), 7.56, (1H, s), 7.46, (2H, d), 7.33, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.90, (1H, m), 2.47, (3H, s), 2.22, (3H, s), 1.95, (2H, m), 1.84, (2H, m), 1.74-1.61, (3H, m), 1.46-1.26, (3H, m), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.93分、 MH^+ 532。

10

【0159】

実施例54: 2-シクロプロピル-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)キノリン-4-カルボキサミド

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド(42mg,0.15mmol)および2-シクロプロピルキノリン-4-カルボン酸(85.3mg,0.4mmol)をTHF(5ml)中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で30分間振とうした。カルボジイミド樹脂(442mg,0.5mmol)を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて真空下で乾固するまで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、塩酸(1M)と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。真空下で有機相から溶媒を蒸発させて、2-シクロプロピル-N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)キノリン-4-カルボキサミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.74, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.04, (1H, d), 7.94-7.90, (3H, m), 7.74-7.70, (3H, m), 7.62, (1H, s), 7.53, (1H, m), 7.45, (2H, d), 7.33, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.37, (1H, m), 2.22, (3H, s), 1.15-1.10, (5H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.61分、 MH^+ 476。

20

【0160】

実施例55: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-フリ-2-イルキノリン-4-カルボキサミド

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド(42mg,0.15mmol)および2-フリ-2-イルキノリン-4-カルボン酸(95.7mg,0.4mmol)をTHF(5ml)中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で30分間振とうした。カルボジイミド樹脂(442mg,0.5mmol)を加え、振とうを18時間続けた。溶液をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて真空下で乾固するまで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、塩酸(1M)と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。真空下で有機相から溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-フリ-2-イルキノリン-4-カルボキサミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.85, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.12-8.07, (3H, m), 7.97, (1H, m), 7.94, (2H, d), 7.82, (1H, m), 7.72, (2H, m), 7.63, (1H, m), 7.49-7.45, (3H, m), 7.34, (1H, d), 6.75, (1H, m), 3.16, (2H, t), 2.23, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.69分、 MH^+ 502。

40

【0161】

実施例56: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ピフェニル-3-イル)-2-メチル-3-フランミド

5'-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2'-メチル-1,1'-ピフェニル-4-カルボキサミド(29mg,0.10mmol)および2-メチル-3-フランカルボン酸(26.1mg,0.21mmol)をTHF(2.5ml)中で混合し、混合物をバリアンチューブ中室温で30分間振とうした。カルボジイミド樹脂(270mg,0.31mmol)を加え、振とうを18時間続けた。2-メチル-3-フランカルボン酸(13.0m

50

g, 0.10mmol)をさらに一部加えて72時間振とうを続けた。溶液をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて真空下で乾固するまで濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、SPE (SCX)を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-メチル-3-フラミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.69, (1H, s), 8.62, (1H, t), 7.92, (2H, d), 7.65, (1H, dd), 7.62, (1H, d), 7.58, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.26, (1H, d), 7.06, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.53, (3H, s), 2.19, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.33分、 MH^+ 389。

【0162】

実施例57: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロプロピルアセタミド 10

5'-アミノ-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(30mg, 0.11mmol)およびシクロプロピル酢酸(25mg, 0.25mmol)をTHF(3ml)中で混合した。カルボジイミド樹脂(295mg, 0.31mmol)を加え、振とうを72時間続けた。反応物をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせてSPE(SCX)を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)シクロプロピルアセタミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.81, (1H, s), 8.62, (1H, t), 7.92, (2H, d), 7.52-7.50, (2H, m), 7.42, (2H, d), 7.23, (1H, d), 3.17, (2H, t), 2.20-2.17, (5H, m), 1.09-1.01, (2H, m), 0.49-0.42, (4H, m), 0.25, (2H, m), 0.19, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.15分、 MH^+ 363。

20

【0163】

実施例58: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)プロピオンアミド

5'-アミノ-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(30mg, 0.11mmol)およびプロピオン酸(18.5mg, 0.25mmol)をTHF(3ml)中で混合した。カルボジイミド樹脂(295mg, 0.31mmol)を加え、振とうを72時間続けた。反応物をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせてSPE(SCX)を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)プロピオンアミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.84, (1H, s), 8.60, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.50-7.47, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.29, (2H, q), 2.15, (3H, s), 1.08-1.02, (4H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.00分、 MH^+ 337。

30

【0164】

実施例59: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ブチラミド

5'-アミノ-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(30mg, 0.11mmol)および酪酸(22.0mg, 0.25mmol)をTHF(3ml)中で混合した。カルボジイミド樹脂(295mg, 0.31mmol)を加え、振とうを72時間続けた。反応物をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせてSPE(SCX)を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ブチラミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.85, (1H, s), 8.60, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.50-7.49, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.25, (2H, t), 2.15, (3H, s), 1.59, (2H, m), 1.04, (1H, m), 0.89, (3H, t), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.14分、 MH^+ 351。

40

【0165】

実施例60: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)アセタミド

5'-アミノ-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(30mg, 0.11mmol)および酢酸(22.0mg, 0.25mmol)をTHF(3ml)中で混合した。カルボジイミド樹脂(295mg, 0.31mmol)を加え、振とうを72時間続けた。反応物をろ過し、樹脂をTHF

50

とメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせてSPE (SCX)を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)アセタミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.92, (1H, s), 8.60, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.48-7.47, (2H, m), 7.39, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.15, (3H, s), 2.01, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.86分、 MH^+ 323。

【0166】

実施例61: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソバレラミド

5'-アミノ-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 (30mg, 0.11mmol) およびイソ吉草酸 (25.5mg, 0.25mmol) を THF (3ml) 中で混合した。カルボジイミド樹脂 (295mg, 0.31mmol) を加え、振とうを72時間続けた。反応物をろ過し、樹脂を THF とメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて SPE (SCX) を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)イソバレラミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.84, (1H, s), 8.60, (1H, t), 7.91, (2H, d), 7.50-7.48, (2H, m), 7.40, (2H, d), 7.21, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.16-2.15, (5H, m), 2.06, (1H, m), 1.04, (1H, m), 0.91, (6H, d), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.25分、 MH^+ 365。

10

【0167】

実施例62: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)トリフルオロアセタミド

5'-アミノ-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 (30mg, 0.11mmol) およびトリフルオロ酢酸 (28.5mg, 0.25mmol) を THF (3ml) 中で混合した。カルボジイミド樹脂 (295mg, 0.31mmol) を加え、振とうを72時間続けた。反応物をろ過し、樹脂を THF とメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて SPE (SCX) を通してろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)トリフルオロアセタミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 11.25, (1H, s), 8.62, (1H, t), 7.92, (2H, d), 7.60, (1H, dd), 7.55, (1H, d), 7.43, (2H, d), 7.34, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.29分、 MH^+ 377。

20

30

【0168】

実施例63: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド

5'-アミノ-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 (75mg, 0.27mmol)、6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸 (58.4mg, 0.27mmol)、HATU (101.5mg, 0.27mmol)、HOBT (36mg, 0.27mmol) および DIPEA (140 μl , 0.80mmol) を DMF (3ml) 中室温で18時間攪拌した。反応物を、酢酸エチル (150ml) で希釈し、塩酸 (0.5M, 2x20ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド (117mg, 91%) を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.64, (1H, s), 9.52, (1H, s), 9.20, (1H, s), 8.63, (1H, t), 8.54, (2H, m), 7.95, (2H, d), 7.88, (1H, dd), 7.78, (1H, d), 7.48, (2H, d), 7.42, (2H, t), 7.35, (1H, d), 3.17, (2H, t), 2.23, (3H, s), 1.05, (1H, m), 0.44, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.65分、 MH^+ 481。

40

【0169】

実施例64: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-モルホリン-4-イルピラジン-2-カルボキサミド

5'-アミノ-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 (75mg, 0.27mmol)、6-モルホリン-4-イルピラジン-2-カルボン酸 (55.9mg, 0.27mmol)、HATU (101.5mg, 0.27mmol)、HOBT (36mg, 0.27mmol) および DIPEA (140 μl , 0.80mmol) を DMF (3ml)

50

中室温で18時間攪拌した。反応物を、酢酸エチル(150ml)で希釈し、塩酸(0.5M, 2x20ml)で洗浄し、炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。溶媒を真空下で蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-ホルリン-4-イルピラジン-2-カルボキサミド(118mg, 94%)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.17, (1H, s), 8.62, (1H, t), 8.54, (1H, s), 8.47, (1H, s), 7.93, (2H, d), 7.80, (1H, dd), 7.70, (1H, d), 7.45, (2H, d), 7.31, (1H, d), 3.73, (8H, m), 3.16, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.20分、 MH^+ 472。

【0170】

実施例65: N-(4'-{[(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'- 10
ビフェニル-3-イル)-3-フラミド

a) 5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(50mg, 0.156mmol)、3-ジメチルアミノプロピルアミン(15.9mg, 0.156mmol)、HATU(59.2mg, 0.156mmol)、HOBt(21mg, 0.156mmol)およびDIPEA(27 μl , 0.30mmol)をDMF(2ml)中室温で18時間攪拌した。反応物を、酢酸エチル(150ml)で希釈し、水(2x 30ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、DCM/メタノール/トリエチルアミン(96:2:2)で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた。生成物画分を真空下で濃縮して、N-(4'-{[(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド(51mg, 81%)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.92, (1H, s), 8.61, (1H, t), 8.35, (1H, d), 7.91, (2H, d), 7.78, (1H, t), 7.64, (1H, dd), 7.61, (1H, d), 7.44, (2H, d), 7.27, (1H, d), 6.98, (1H, m), 2.94, (2H, b), 2.58, (2H, b), 2.38, (6H, s), 2.19, (3H, s), 1.76, (2H, m)。LCMS: 保持時間2.23分、 MH^+ 406。 20

【0171】

b) 5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸
THF(12ml)と水(6ml)中の5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(980mg, 2.9mmol)および水酸化リチウム・一水和物(256mg, 6.1mmol)を75で18時間加熱した。真空下でTHFを蒸発させ、水相を塩酸(1M)でpH3に調整した。形成された沈殿をろ過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(720mg, 77%)を得た。LCMS: 保持時間3.33分、 MH^+ 322。 30

【0172】

c) 5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル
3-フランカルボン酸(557mg, 4.97mmol)、HATU(1.89g, 4.97mmol)、HBTU(560mg, 4.14mmol)、5'-アミノ-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(1.0g, 4.14mmol)およびDIPEA(2.17ml, 12.43mmol)をDMF(5ml)中で混合し、反応物を室温で18時間攪拌した。DMFを真空下で蒸発させ、残渣を、DCM(50ml)と炭酸ナトリウム水溶液(1M, 50ml)との間に分配し、水相をDCM(2x30ml)で抽出した。有機相を合わせ、塩水(75ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空下で濃縮した。残渣を、DCM/エタノール/アンモニア(500:8:1)で溶出するシリカゲルフラッシュカラムで精製したのち、真空下で溶媒を蒸発させて、5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(800mg, 58%)を得た。LCMS: 保持時間3.41分、 MH^+ 336。 40

【0173】

実施例66: N-[6-メチル-4'-{[2-(メチルスルフォニルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル]-1,1'-
ビフェニル-3-イル]-3-フラミド

DMF(2ml)中の5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(30mg, 0.093mmol)、N-(2-アミノエチル)メチルスルフォンアミド(12.9mg, 0.093mmol)、HATU(35.5mg, 0.093mmol)、HOBt(12.6mg, 0.093mmol)およびDIPEA(48 μl , 0.28mmol)を室温で18時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(150ml)で希釈し、水(2x 30ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。真空下で溶媒を蒸発させ、残渣を、DCM/メタノール/トリエチルアミン(96:2:2)で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた。真空下で 50

生成物画分を濃縮して、N-[6-メチル-4'-([2-(メチルスルフォニルアミノ)エチル]アミノ)カルボニル]-1,1'-ビフェニル-3-イル]-3-フラミド(37mg, 90%)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.91, (1H, s), 8.59, (1H, t), 8.35, (1H, s), 7.92, (2H, d), 7.78, (1H, t), 7.66, (1H, dd), 7.59, (1H, d), 7.45, (2H, d), 7.27, (1H, d), 7.17, (1H, t), 6.98, (1H, m), 3.40, (2H, q), 3.13, (2H, q), 2.91, (3H, s), 2.19, (3H, s)。LCMS:保持時間2.82分、 MH^+ 442。

【0174】

実施例67: N-(4'-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド

DMF(2ml)中の5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸0.093mmol)、HOBT(12.6mg, 0.093mmol)およびDIPEA(48 μ l, 0.28mmol)を室温で18時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(150ml)で希釈し、水(2x 30ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。真空下で溶媒を蒸発させ、残渣を、DCM/メタノール/トリエチルアミン(96:2:2)で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた。真空下で生成物画分を濃縮して、N-(4'-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド(31.2mg, 92%)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.91, (1H, s), 8.49, (1H, t), 8.35, (1H, s), 7.92, (2H, d), 7.78, (1H, t), 7.67, (1H, dd), 7.59, (1H, d), 7.43, (2H, d), 7.27, (1H, d), 6.97, (1H, m), 4.73, (1H, t), 3.52, (2H, q), 3.35, (2H, m), 2.19, (3H, s)。LCMS:保持時間2.72分、 MH^+ 365。

【0175】

実施例68: N-(4'-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド

DMF(2ml)中の5'-(3-フロイルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸(30mg, 0.093mmol)、3-ヒドロキシプロピルアミン(7mg, 0.093mmol)、HATU(35.5mg, 0.093mmol)、HOBT(12.6mg, 0.093mmol)およびDIPEA(48 μ l, 0.28mmol)を室温で18時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(150ml)で希釈し、水(2x 30ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。真空下で溶媒を蒸発させ、残渣を、DCM/メタノール/トリエチルアミン(96:2:2)で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた。真空下で生成物画分を濃縮して、N-(4'-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド(29.4mg, 83%)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.91, (1H, s), 8.50, (1H, t), 8.35, (1H, s), 7.90, (2H, d), 7.78, (1H, t), 7.66, (1H, dd), 7.59, (1H, d), 7.43, (2H, d), 7.27, (1H, d), 6.97, (1H, m), 4.49, (1H, t), 3.47, (2H, q), 3.33, (2H, m), 2.19, (3H, s), 1.69, (2H, m)。LCMS:保持時間2.77分、 MH^+ 379。

【0176】

実施例69: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

5'-アミノ-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(42mg, 0.15mmol)およびチオフェン-2-カルボン酸(0.40mmol)をTHF(5ml)中で混合した。カルボジイミド樹脂(495mg, 0.5mmol)を加え、振とうを18時間続けた。反応物をろ過し、樹脂をTHFで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせてSPE(SCX)を通してろ過した。ろ液をシリカSPEクロマトグラフィーによって精製し、その後、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.24, (1H, s), 8.63, (1H, t), 8.02, (1H, dd), 7.94, (2H, d), 7.86, (1H, dd), 7.69, (1H, dd), 7.63, (1H, d), 7.46, (2H, d), 7.30, (1H, d), 7.22, (1H, m), 3.18, (2H, t), 2.21, (3H, s), 1.06, (1H, m), 0.45, (2H, m), 0.25, (2H, m)。LCMS:保持時間3.36分、 MH^+ 391。

【0177】

実施例70: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ベンズアミド

5'-アミノ-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 50

ド(42mg, 0.15mmol)および安息香酸(0.40mmol)をTHF(5ml)中で混合した。カルボジイミド樹脂(495mg, 0.5mmol)を加え、振とうを18時間続けた。反応物をろ過し、樹脂をTHFとメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせてSPE(SCX)を通してろ過した。その後、真空下で溶媒を蒸発させて、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)ベンズアミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.25, (1H, s), 8.62, (1H, t), 7.95-7.92, (4H, m), 7.73, (1H, dd), 7.69, (1H, d), 7.60-7.50, (3H, m), 7.44, (2H, d), 7.28, (1H, d), 3.16, (2H, t), 2.20, (3H, s), 1.04, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.41分、 MH^+ 385。

【0178】

実施例71: N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フラミド 10

DMF(4ml)中の5'-アミノ-N-(シクロプロピルアミノ)-2'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド(24mg, 0.085mmol)、5-(3-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸(9.5mg, 0.043mmol)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(16mg, 0.085mmol)、HOBt(12mg, 0.085mmol)およびDIPEA(15 μl , 0.085mmol)を室温で4時間攪拌した。DMFを真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水との間に分配した。有機画分を真空下で濃縮し、残渣を分取用HPLCによって精製して、N-(4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フラミド(20mg, 95%)を得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.25, (1H, s), 8.64, (1H, t), 8.11, (1H, t), 7.96-7.94, (3H, m), 7.75, (1H, dd), 7.66, (1H, d), 7.52, (1H, t), 7.49-7.44, (3H, m), 7.39, (1H, d), 7.34-7.31, (2H, m), 3.18, (2H, t), 2.23, (3H, s), 1.06, (1H, m), 0.45, (2H, m), 0.26, (2H, m)。LCMS: 保持時間3.88分、 MH^+ 485。 20

【0179】

実施例72: N-(6-クロロ-4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド

N-(3-プロモ-4-クロロフェニル)-3-フラミド(中間体1, 63mg)、N-シクロプロピルメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(60mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5mg)および炭酸ナトリウム水溶液(2N, 0.5ml)をDMF(1.2ml)中で混合し、窒素下、80 $^\circ\text{C}$ 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てSPE(Si)にかけ、酢酸エチル/シクロヘキサングラジエント(0-100%酢酸エチル)を用いて溶出した。生成物画分を真空下で乾固するまで濃縮し、エーテルを用いて摩砕して、N-(6-クロロ-4'-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.10, (1H, s), 8.65, (1H, t), 8.38, (1H, s), 7.94, (2H, d), 7.80, (3H, m), 7.54, (3H, m), 6.98, (1H, s), 3.16, (2H, t), 1.06, (1H, m), 0.43, (2H, m), 0.24, (2H, m)。LCMS MH^+ 395/397、保持時間3.32分。 30

【0180】

(a) N-(3-プロモ-4-クロロフェニル)-3-フラミド(中間体1)

3-プロモ-4-クロロアニリン(150mg)、3-フロイルクロライド(0.15ml)および炭酸ナトリウム(1g)をDCM(15ml)中、室温で18時間攪拌した。反応物をろ過し、残渣をDCMで洗浄し、DCM画分を合わせて真空下で乾固するまで濃縮し、N-(3-プロモ-4-クロロフェニル)-3-フラミドを得た。NMR; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.13, (1H, s), 8.38, (1H, s), 8.20, (1H, d), 7.81, (1H, m), 7.73, (1H, dd), 7.59, (1H, d), 6.97, (1H, m)。 40

【0181】

実施例73: N-(4'-{[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド

DMF(2.25ml)中の[3'-(3-フロイルアミノ)-6'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル]カルボン酸(75mg)、HATU(89mg)およびHOBt(32mg)の溶液にDIPEA(0.122ml)および4-ヒドロキシブチルアミン(0.022ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応物を酢酸エチルと塩酸(0.5M, 20ml)との間に分配し、有機相を塩酸(0.5M, 20ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(2x20ml)および水(2x20ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、溶媒を真空下で蒸発さ 50

せて、N-(4'-{[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3-フラミド(86.9mg)を得た。NMR; $^2\text{H}_6$]-DMSO 9.91, (1H, s), 8.51, (1H, b), 8.35, (1H, s), 7.92-7.89, (2H, m), 7.78, (1H, m), 7.66, (1H, d), 7.59, (1H, s), 7.43, (2H, m), 7.27, (1H, m), 6.98, (1H, s), 4.42, (1H, m), 3.42, (2H, m), 3.28, (2H, m), 2.19, (3H, s), 1.58-1.44, (4H, m)。LCMS:MH⁺ 393、保持時間2.90分。

【0182】

実施例74:N-(4'-{[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例75:N-(4'-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例76:N-(4'-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例77:N-[4'-{[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}カルボニル]-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル]チオフェン-3-カルボキサミド

実施例78:N-{6-メチル-4'-{[(2-[(メチルスルフォニル)アミノ]エチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル}チオフェン-3-カルボキサミド

実施例79:N-[4'-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}カルボニル]-6-メチル-1,1'-ビフェニル-3-イル]チオフェン-3-カルボキサミド

一般的方法F:

{3'-[(3-チオフェニルカルボニル)アミノ]-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル}カルボン酸(中間体2, 0.06mmol)、トリエチルアミン(13 μ l)および1-(メチルスルフォニル)-1H-ベンゾトリアゾール(12mg, 0.06mmol)をTHF(0.5ml)中で混合し、4時間加熱還流した。反応物を真空下で濃縮し、クロロフォルム(3ml)と水(2ml)との間に分配し、有機分を真空下で乾固するまで濃縮した。残渣をTHF(0.5ml)中に溶解し、アミン(0.06mmol)と混合した。20時間後、反応物をSPE(アミノプロピル, 0.5g)にかけ、クロロフォルムで溶出して所望の生成物を得た。

【表1】

化合物	アミン	MH ⁺	保持時間(分)
実施例74	4-ヒドロキシブチルアミン	409	2.90
実施例75	3-ヒドロキシプロピルアミン	395	2.88
実施例76	2-ヒドロキシエチルアミン	381	2.82
実施例77	3-(N, N-ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピルアミン	450	2.49
実施例78	N-(2-アミノエチル)メタンсульフォンアミド	458	2.92
実施例79	3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルアミン	422	2.40

【0183】

(a) {3'-[(3-チオフェニルカルボニル)アミノ]-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル}カルボン酸(中間体2)

水(8ml)中の水酸化リチウム・一水和物(541mg, 12.9 mmol)の水溶液を、THF(10ml)中の{3'-[(3-チオフェニルカルボニル)アミノ]-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル}カルボン酸メチル(中間体3, 1.37g, 4.3mmol)の溶液に加えた。反応物を4時間還流した。溶媒を真空下で蒸発させ、塩酸(0.5M, 50ml)を加え、生成物を酢酸エチル(2 x 50ml)で抽出した。溶媒を真空下で蒸発させて、{3'-[(3-チオフェニルカルボニル)アミノ]-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル}カルボン酸(1.68g, 98%)を得た。

【0184】

NMR: ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 13.10, (1H, bs), 8.33, (1H, dd), 8.03, (2H, d), 7.72, (1H, dd), 7.68-7.60, (3H, m) 7.50, (2H, d), 7.30, (1H, d), 2.20, (3H, s)。LCMS: MH^+ 338、保持時間3.47分。

【0185】

(b) {3'-[(3-チオフェニルカルボニル)アミノ]-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル}カルボン酸メチル(中間体3)

(3'-アミノ-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル)カルボン酸メチル(1.45g, 6.0mmol)、チオフェン-3-カルボン酸(0.846g, 6.6mmol)、HOBt(0.973g, 7.2mmol)および塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(1.38g, 7.2mmol)をDMF(10ml)に溶解した。この攪拌溶液にDIPEA(1.26ml, 7.2mmol)を加えた後、20℃で16時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を連続的に炭酸水素ナトリウム水溶液(80ml)と塩酸(0.5M, 80ml)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。溶媒を真空下で除去し、残渣を、4:1シクロヘキサン:酢酸エチルで溶出するシリカバイオテジクロマトグラフィーによって精製して、{3'-[(3-チオフェニルカルボニル)アミノ]-6'-メチル-1,1'-ビフェニ-4-イル}カルボン酸メチル(1.78g, 84%)を得た。

10

【0186】

NMR: ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.1, (1H, s), 8.33, (1H, m), 8.05, (2H, d), 7.72, (1H, dd), 7.70-7.60, (3H, m) 7.52, (2H, d), 7.30, (1H, d), 3.89, (3H, s), 2.20, (3H, s)。LCMS: MH^+ 352、保持時間3.64分。

【0187】

20

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

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

30

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

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。

【0188】

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ピオチン-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 $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ 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 [^3H]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50mM 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*(1-(I

40

50

-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_{50} 値を得た。

【0189】

P38蛍光偏光法

P38は、社内で調製した。SB4777790-Rリガンドは、 $MgCl_2$ 、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、フルオレッセンス・アニソトロピー (Fluorescence Anisotropy) を用いて化合物の阻害を算出した。

【0190】

上記記載および特許請求の範囲が一部を構成しているこの出願は、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に関するものとする。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)上記の特許請求の範囲の1つ以上を包含し得る。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/166 C07C237/42 C07D207/26 C07D207/32 C07D213/81 C07D213/82 C07D215/50 C07D239/28 C07D239/42 C07D241/24 C07D241/26 C07D261/18 C07D277/56 C07D307/24 C07D307/54	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07C 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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 849 256 A (JAPAN TOBACCO INC) 24 June 1998 (1998-06-24) page 124 -page 125; claim 1 page 129 -page 130; claim 13 page 130; claim 16 ----	1-5, 7-9, 11-15
A	WO 99 32463 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document -----	1-15
<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		*I* 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
E earlier document but published on or after the international filing date		*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
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)		*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 7 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) 340-3016		Authorized officer Fink, D

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D307/68 C07D309/08 C07D333/38 C07D401/04 C07D405/04 C07D409/04 C07D417/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<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		Date of mailing of the international search report
7 February 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) 340-3016		Authorized officer Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/11576**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 13 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 02/11576

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0849256	A	24-06-1998	AU 6709596 A	19-03-1997
			EP 0849256 A1	24-06-1998
			US 6174887 B1	16-01-2001
			WO 9708133 A1	06-03-1997
			JP 2829599 B2	25-11-1998
			JP 9118658 A	06-05-1997
			TW 410218 B	01-11-2000
			US 6420561 B1	16-07-2002
<hr/>				
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
<hr/>				

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/402	A 6 1 K 31/402	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/4155	A 6 1 K 31/4155	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/42	A 6 1 K 31/42	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4436	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
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	1 0 1
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	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 31/04	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 33/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/06	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00	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 37/06	

A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 C 231/02	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C 231/14	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/06	C 0 7 C 231/02	
C 0 7 D 207/12	C 0 7 C 231/14	
C 0 7 D 213/82	C 0 7 D 207/06	
C 0 7 D 215/50	C 0 7 D 207/12	
C 0 7 D 239/28	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 241/04	C 0 7 D 215/50	
C 0 7 D 241/24	C 0 7 D 239/28	
C 0 7 D 261/18	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 307/16	C 0 7 D 241/24	
C 0 7 D 307/68	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 309/08	C 0 7 D 307/16	
C 0 7 D 333/38	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 309/08	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 333/38	
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 403/04	
	C 0 7 D 409/04	
	C 0 7 D 417/04	

(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

(72)発明者 アンジェル, リチャード, マーティン

シー/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 アストン, ニコラ, マリー

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 バムフォード, マーク, ジェームズ

イギリス国 シーエム 19 5 エーダブリュ エセックス, ハーロウ, サード アベニュー, ニュー フロンティアーズ サイエンス パーク サウス, 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/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 フラック, スティーブン, ショーン

シー/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 レイヌ, ドラマネ, イブラヒム
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 マーリック, スザンヌ, ジョイ
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, キャスリン, 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

F ターム(参考) 4C023 HA04

4C037 CA17 MA03
4C055 AA01 BA01 CA01 CA02 CA58 CB04 CB11 DA01 DA58 DB04
DB11
4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA01 FB17 FB18 FC01
4C062 AA28
4C063 AA01 BB01 BB02 CC12 CC62 CC75 CC92 DD10 DD12 DD14
DD22 EE01
4C069 AA02 AA12 BB08 BB52 BC12
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 BA07 BB02 BC05 BC07 BC17
BC28 BC36 BC42 BC48 BC50 BC67 BC73 BC82 GA04 GA07
GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA16 ZA33 ZA34
ZA36 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB35 ZB37
ZB38 ZC20 ZC31 ZC35 ZC54
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA06 GA31 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA06 ZA08 ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66
ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13
ZB15 ZB21 ZB26 ZB35 ZB37 ZB38 ZC20 ZC31 ZC35 ZC54
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB21 AB22 AB25 AB26 AB28 AC53
BJ20 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BP30 BV25 BV64 BV72
BV74