

(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2008-543858

(P2008-543858A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	4C063
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 409/14 CSP	4C086
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 292 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-517050 (P2008-517050)	(71) 出願人	504275694 ジェンザイム・コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成18年6月14日 (2006. 6. 14)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ケンドール ストリート 500
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月23日 (2008. 1. 23)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/023125	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(87) 国際公開番号	W02006/138350		
(87) 国際公開日	平成18年12月28日 (2006. 12. 28)	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(31) 優先権主張番号	60/691, 269		
(32) 優先日	平成17年6月15日 (2005. 6. 15)	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/792, 359	(74) 代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(32) 優先日	平成18年4月14日 (2006. 4. 14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100130845 弁理士 渡邊 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカインレセプター結合化合物

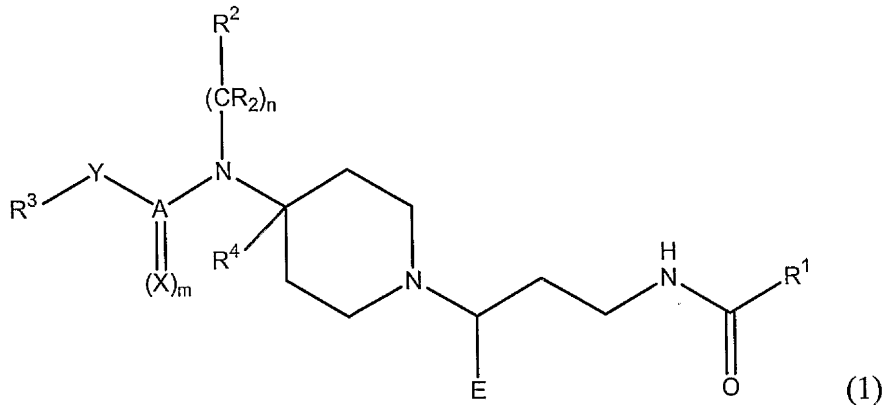
(57) 【要約】

本発明は、ケモカインレセプター結合化合物、薬学的組成物、およびそれらの使用に関する。より具体的には、本発明は、ケモカインレセプター活性のモジュレータ、好ましくはCCR5のモジュレータに関する。これら化合物は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による標的細胞の感染に対し保護的效果を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式1を有する化合物：



10

およびその薬学的に許容される塩であって、
式中、

Aは、炭素または硫黄であり；

Xは、酸素、硫黄、 NR^2 、 NOR^2 、 NCN 、 NSO_2R^2 、 NAc 、 NNO_2 、 CRNO_2 、 NCOR^2 、 $\text{C}(\text{CN})_2$ 、または CRCN であり、ただしAが硫黄の場合、Xは、酸素であり；

Yは、結合、 $\text{O}(\text{CR}_2)_p$ 、 $\text{S}(\text{CR}_2)_p$ 、 $\text{NR}(\text{CR}_2)_p$ 、または $(\text{CR}_2)_p$ であり、ここで、 $(\text{CR}_2)_p$ 中の1個の炭素は、N、O、もしくはSで置換および/または置き換えられてもよい；あるいはYは、 $(\text{CR}_2)_m$ と一緒に5~6員環を形成してもよく；

20

nおよびpは、独立して0~6であり；

mは、1~2であり、ただしAが炭素の場合、mは、1であり；

Eは、Hまたはメチルであり；

R^1 は、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^2 は、H、置換されてもよいアルキル、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；ならびに

R^3 は、H；置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル；ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、アミノ、アミド、カルボキシル、 CO_2R^2 、 $\text{S}=\text{O}(\text{O})_p\text{R}^2$ 、 $\text{CR}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $(\text{CR}_2)\text{CN}$ 、 $\text{NR}-\text{COR}^2$ 、 SR^2 ；炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；

30

Rおよび R^4 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

ここで、置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルにおいては、炭素は、ハロ、N、O、もしくはSで置換されてもよく、および/またはN、O、もしくはSで置き換えられてもよく；かつ

各炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、炭素環、アリール環、複素環、またはヘテロアリール環で置換および/または縮合されてもよい。

【請求項 2】

R^1 が、フェニル、ピリジニル、ピリジニル、ピリジンN-オキシド、チエニル、イソキサゾリル、またはピラゾリルであり、これらの各々が、一つまたは複数のハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドで置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

40

【請求項 3】

R^2 が、H、置換されてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらの各々が、一つまたは複数の C_{1-6} アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドに連結されていてもよい、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、フェニル、ピリジニル、ピリジニル、チアゾリル、フラニル、チエニル、また

50

はイミダゾリルである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^3 が、H、OH、シアノ、 NR_2 、SR、SOR、 SO_2R 、 CO_2R 、 $CONR_2$ 、または置換されてもよいアルキルもしくはアルコキシであり、ここで、Rは、独立してHまたは C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^3 が、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールでよく、これらの各々が、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはN-オキシドで置換されてもよく、かつ/または炭素環、アリール環、複素環、もしくはヘテロアリール環と縮合されてもよい、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、モルホリン、5~6員の複素環に縮合されていてもよいフェニル、ピリジニル、チエニル、 C_{1-6} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル、ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン、インドリル、ベンゾジオキサリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ピロリジン-2-オン、テトラゾール、イミダゾール、ジオキサラン、またはイソオキサゾールである、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

各 R^4 が水素である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

nが1である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

請求項1記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項10】

請求項1記載の化合物またはその薬学的組成物を系または被験体内で接触させ、それによってCCR5介在性疾患を処置する段階を含む、CCR5介在性疾患を処置するための方法。

【請求項11】

CCR5介在性疾患が、HIV、中枢神経系の炎症性脱髄性疾患、自己免疫疾患、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、乾癬性関節炎もしくは関節リウマチ、腸炎、同種異系移植片拒絶、喘息、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチに伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性アナフィラキシー、重症筋無力症、若年発症糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種異系移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症；乾癬、炎症性皮肤病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、腫瘍、または癌である、請求項10記載の方法。

【請求項12】

CCR-5介在性疾患がHIVである、請求項11記載の方法。

【請求項13】

系が、細胞、組織、または器官であり、かつ被験体がヒトまたは動物である、請求項10記載の方法。

【請求項14】

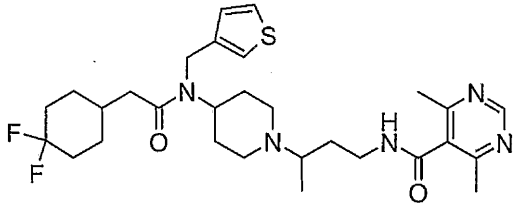
化合物が、下記：

10

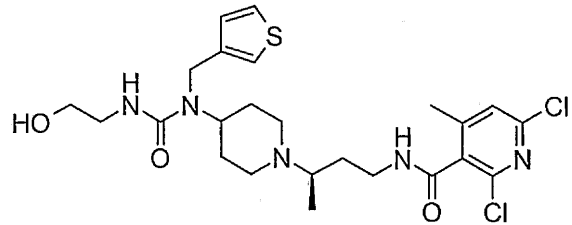
20

30

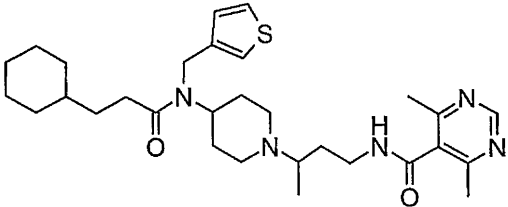
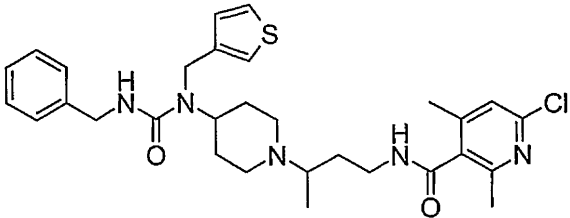
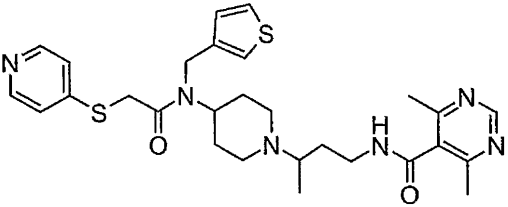
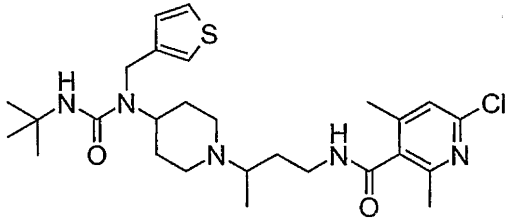
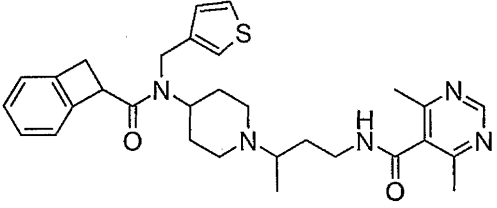
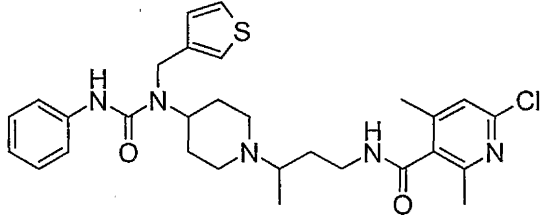
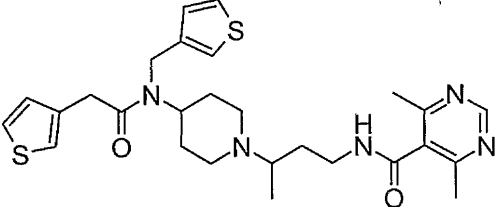
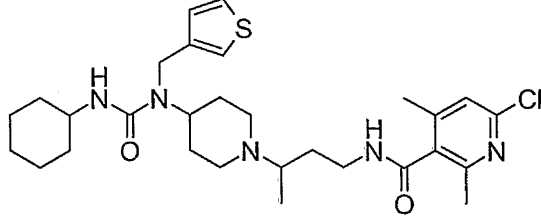
40

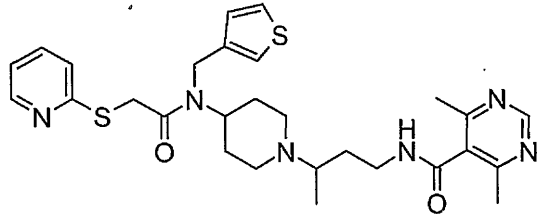
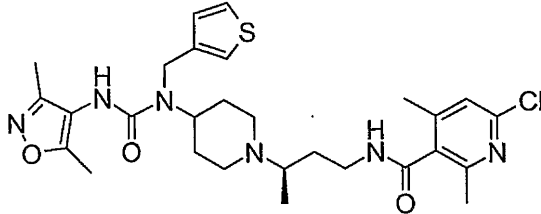
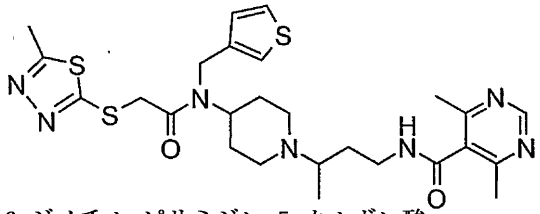
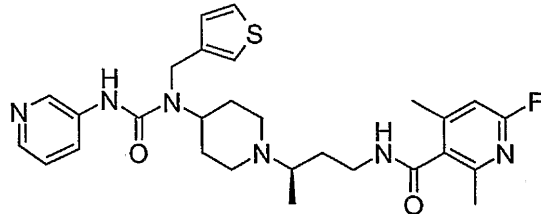
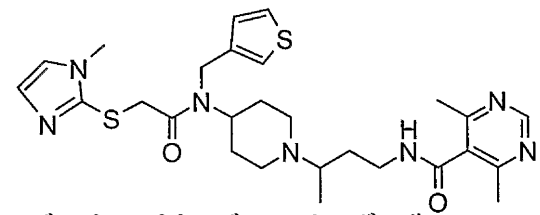
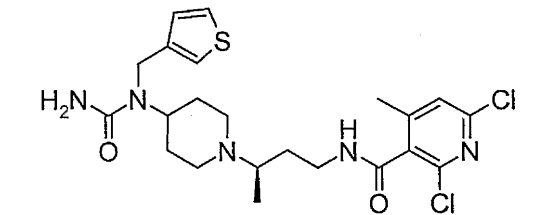
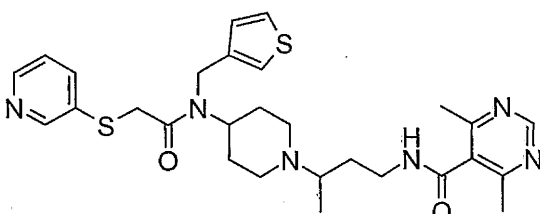
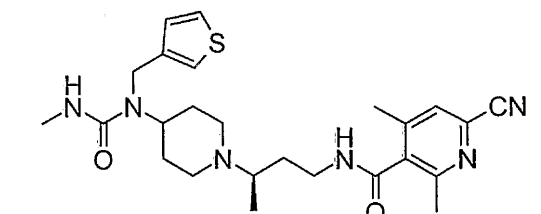


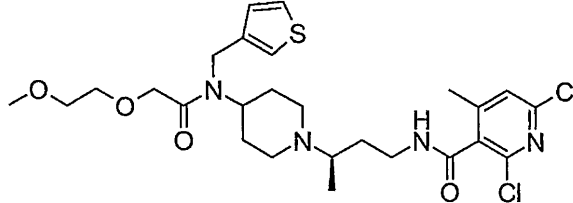
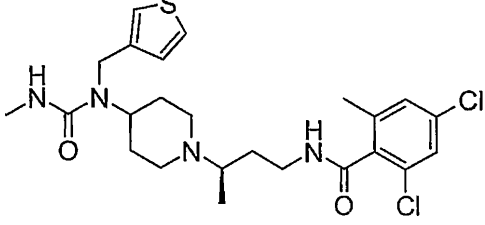
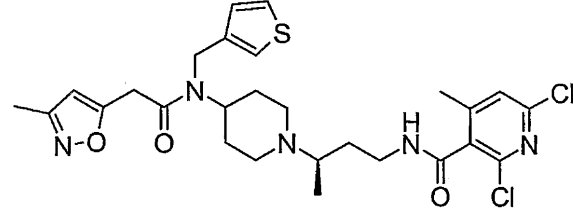
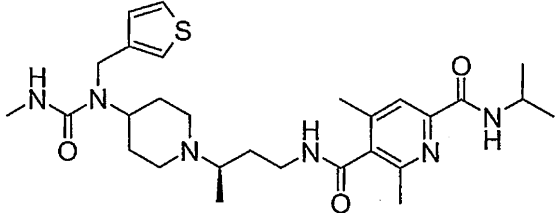
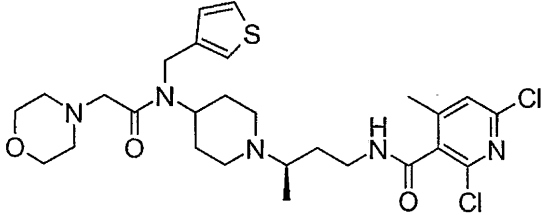
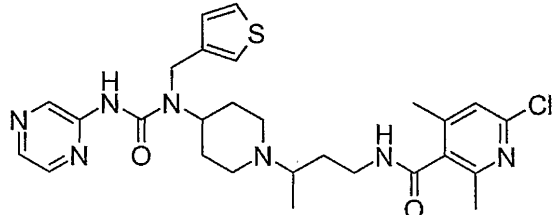
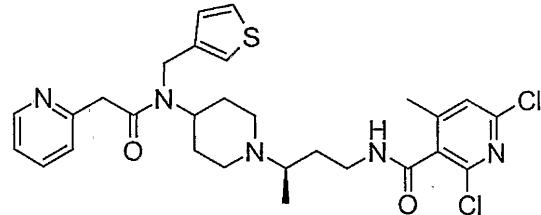
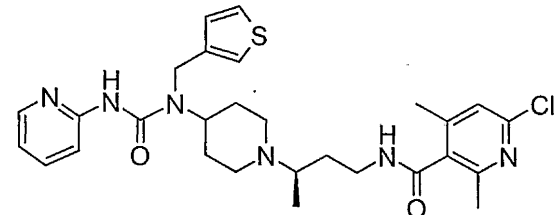
4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸
 [3-(4-{[2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-
 アセチル]-チオフェン-3-イルメチルアミノ}-
 ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

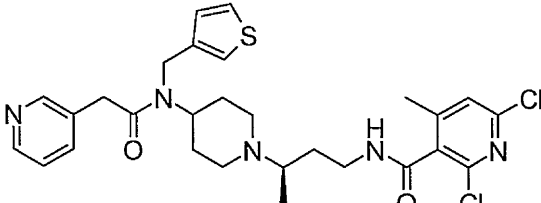
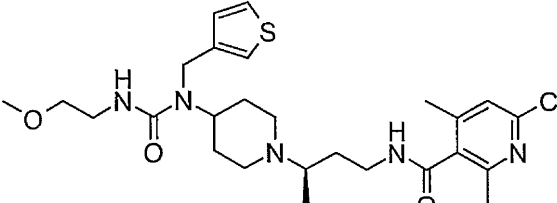
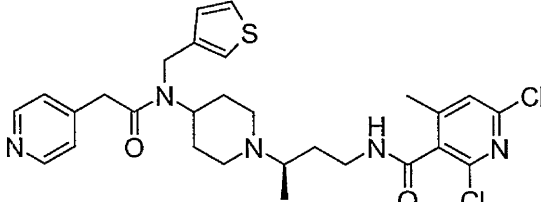
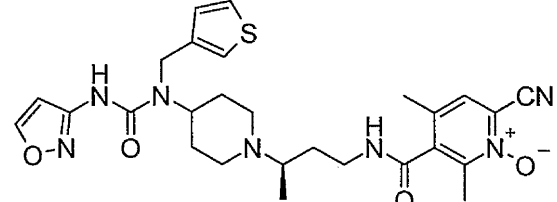
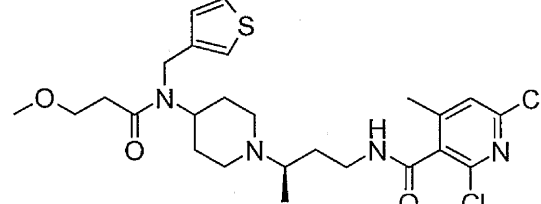
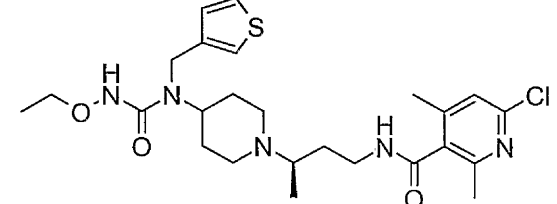
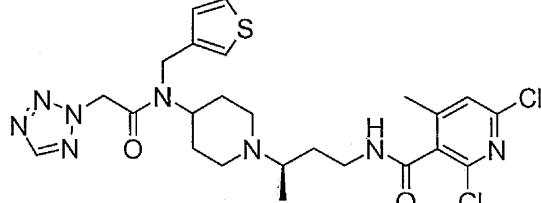
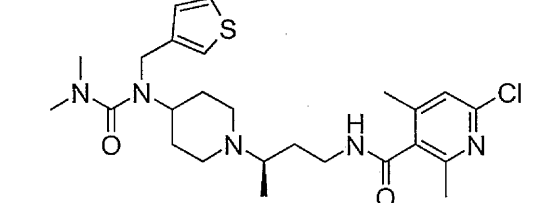


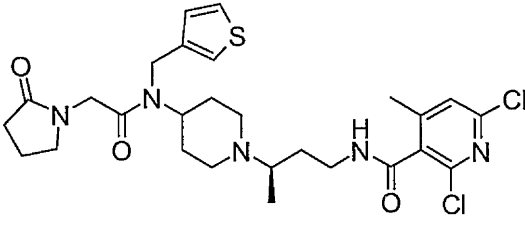
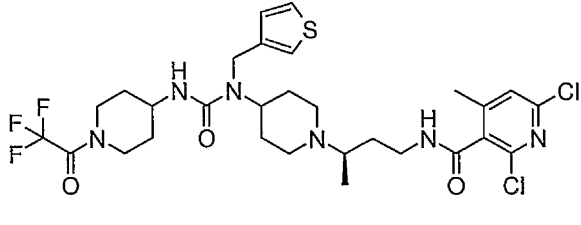
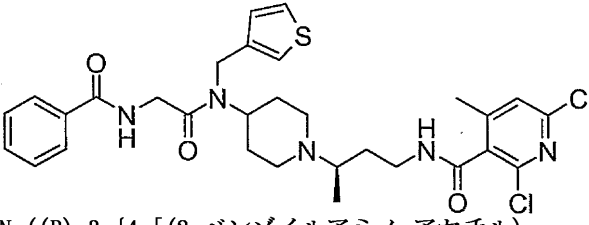
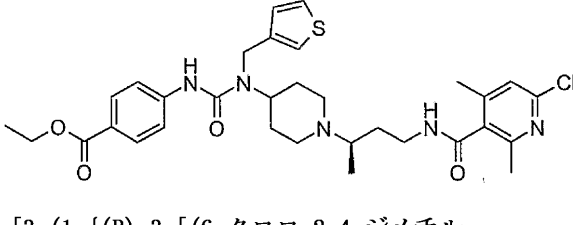
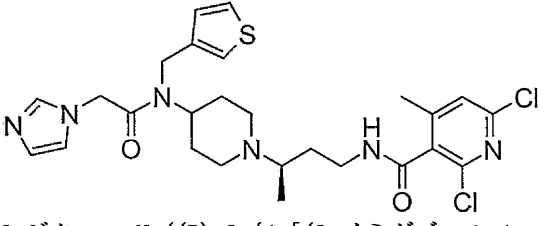
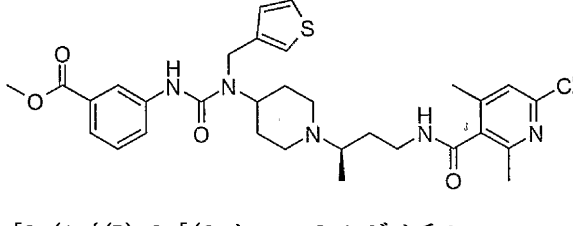
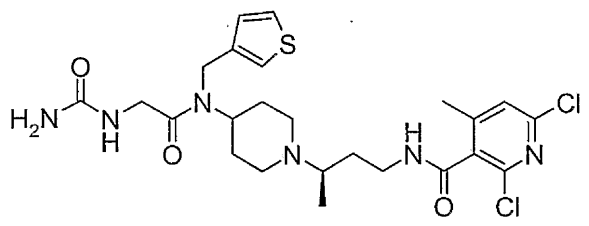
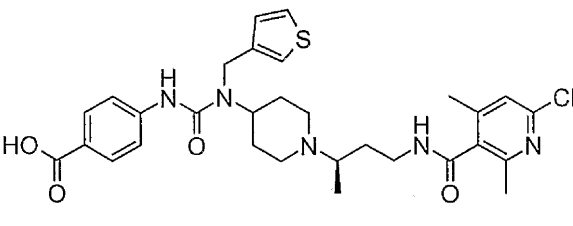
2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-ヒドロキシ-
 エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-
 ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-
 ニコチンアミド

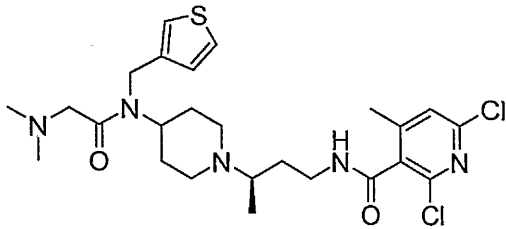
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(3-シクロヘキシル-プロピオニル)- チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1- イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>N-{3-[4-(3-ベンジル-1-チオフェン-3-イルメチル- ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ- 2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)- アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]- ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>N-{3-[4-(3-tert-ブチル-1-チオフェン-3- イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]- ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(ピシクロ[4.2.0]オクタ-1(6),2,4- トリエン-7-カルボニル)-チオフェン-3-イルメチル- アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-フェニル-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	30
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(2-チオフェン-3-イル-アセチル)- チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1- イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>6-クロロ-N-{3-[4-(3-シクロヘキシル-1-チオフェン- 3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]- ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	40

 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-3-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(ピリジン-3-イルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

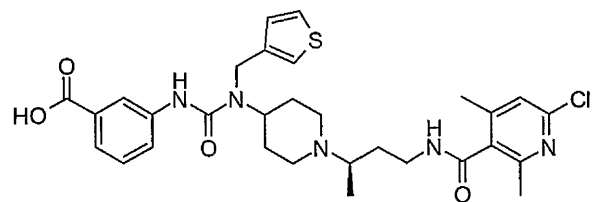
 <p>2,6-ジクロロ-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-メトキシエトキシ)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ})-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,4-ジクロロ-6-メチル-N-[(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ベンズアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ})-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソプロピルアミド 5-[(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-アミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(モルホリン-4-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ})-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-[4-(3-ピラジン-2-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(ピリジン-2-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ})-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-[4-(3-ピリジン-2-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-3-イル)アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシ-エチル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-4-イル)アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-((R)-3-{4-[3-イソオキサゾール-3-イル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-1-オキシ-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-メトキシ-プロピオニル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-エトキシ-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-テトラゾール-2-イル)アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3,3-ジメチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	

 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ})-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{1-チオフェン-3-イルメチル-3-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-ウレイド}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	10
 <p>N-[(R)-3-(4-{(2-ベンゾイルアミノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ})-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4-[3-(1-{(R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸エチルエステル</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-[(R)-3-(4-{(2-イミダゾール-1-イル)-アセチル}-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>3-[3-(1-{(R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸メチルエステル</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-[チオフェン-3-イルメチル-(2-ウレイド-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>4-[3-(1-{(R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸</p>	40

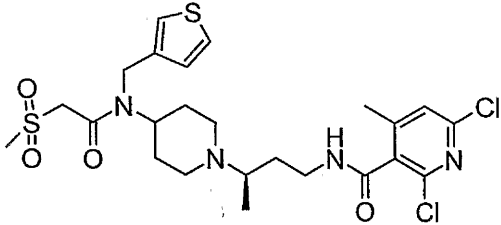


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-ジメチルアミノ)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

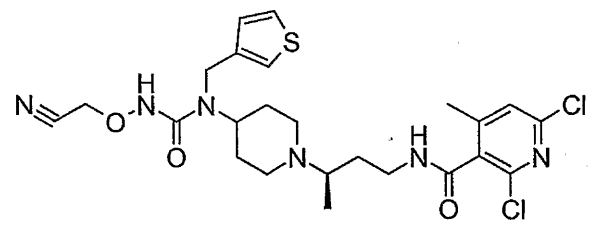


3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸

10

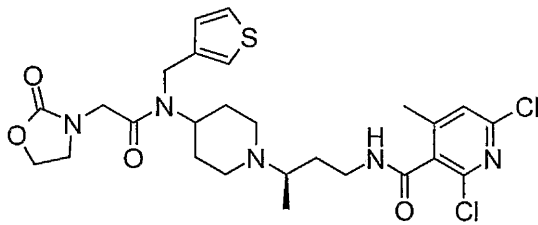


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-メタンシルホニル)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

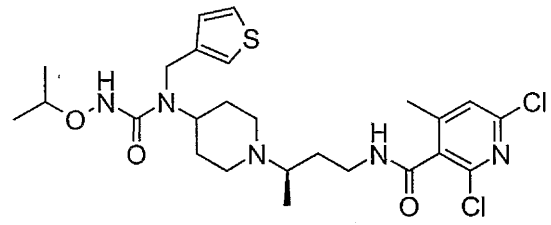


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-(3-(シアノメトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

20

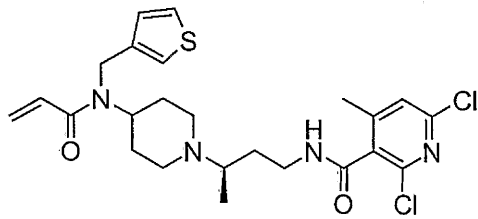


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド

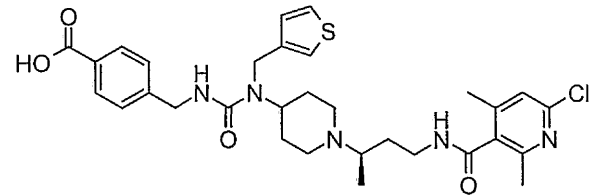


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-(3-イソプロポキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

30

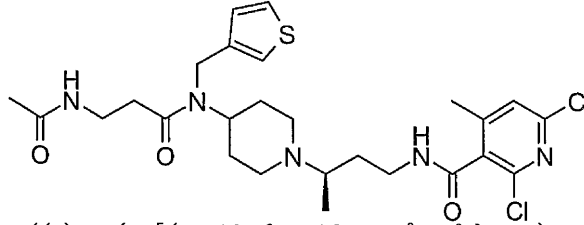
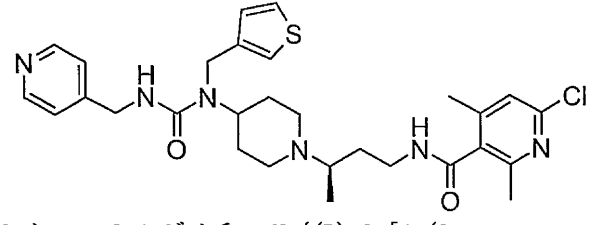
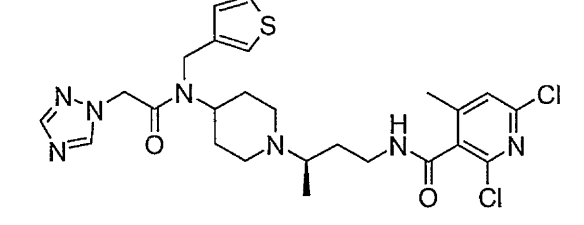
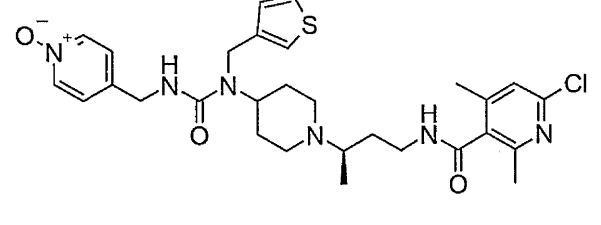
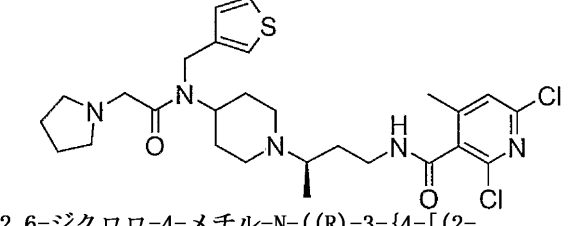
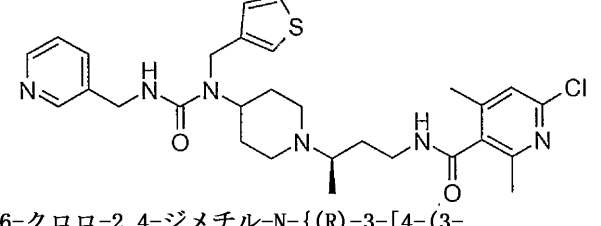
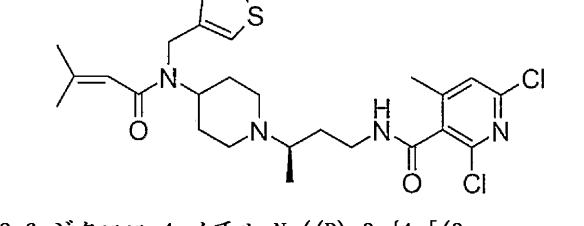
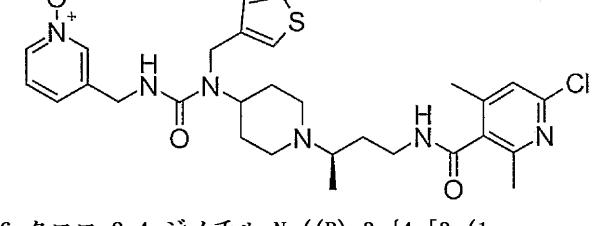


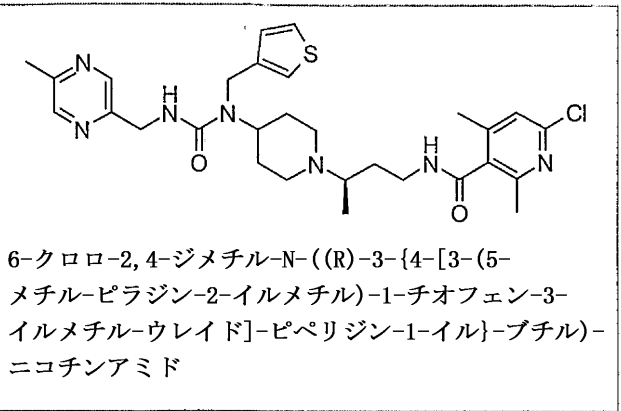
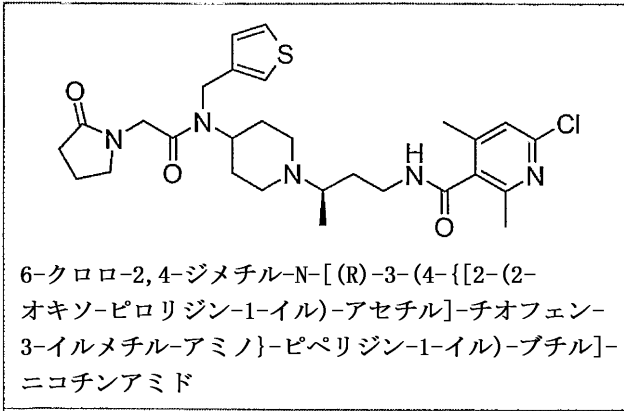
N-((R)-3-{4-(アクリロイル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド



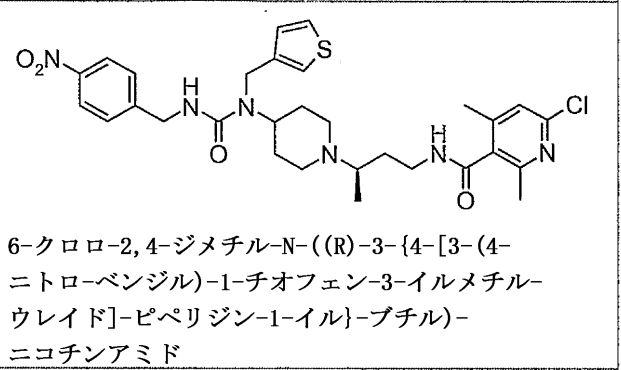
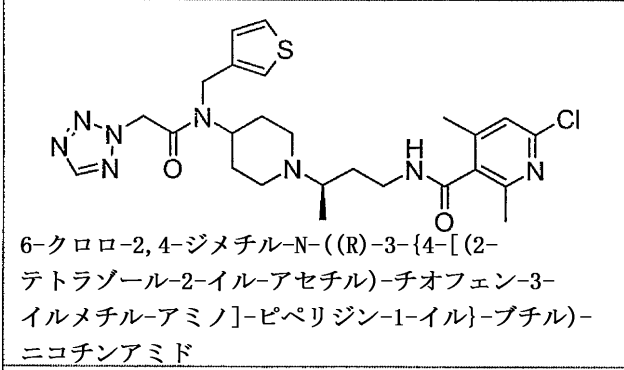
4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイドメチル]-安息香酸

40

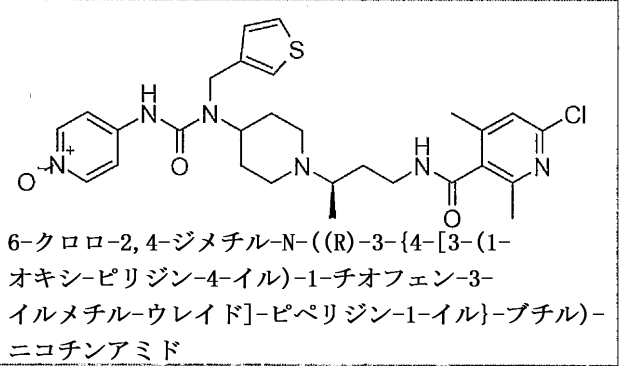
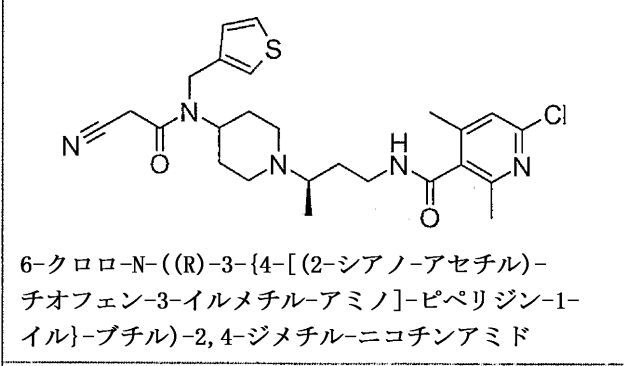
 <p>N-((R)-3-{4-[3-acetylaminopropionyl]-thiophen-3-ylmethylamino}-piperidin-1-yl)-butyl)-2,6-dichloro-4-methyl-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-2,4-dimethyl-N-((R)-3-{4-[3-(pyridin-4-ylmethylamino)-1-thiophen-3-ylmethylureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-nicotinamide</p>	10
 <p>2,6-dichloro-4-methyl-N-((R)-3-{4-[3-(1,2,4-triazol-1-ylacetyl)amino]-thiophen-3-ylmethylureido}-piperidin-1-yl)-butyl)-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-2,4-dimethyl-N-((R)-3-{4-[3-(1-oxypyridin-4-ylmethyl)-1-thiophen-3-ylmethylureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-nicotinamide</p>	20
 <p>2,6-dichloro-4-methyl-N-((R)-3-{4-[2-(pyrrolidin-1-ylacetyl)-thiophen-3-ylmethylamino]-piperidin-1-yl}-butyl)-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-2,4-dimethyl-N-((R)-3-{4-[3-(pyridin-3-ylmethyl)-1-thiophen-3-ylmethylureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-nicotinamide</p>	30
 <p>2,6-dichloro-4-methyl-N-((R)-3-{4-[3-(3-methylbut-2-enyl)-thiophen-3-ylmethylamino]-piperidin-1-yl}-butyl)-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-2,4-dimethyl-N-((R)-3-{4-[3-(1-oxypyridin-3-ylmethyl)-1-thiophen-3-ylmethylureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-nicotinamide</p>	40



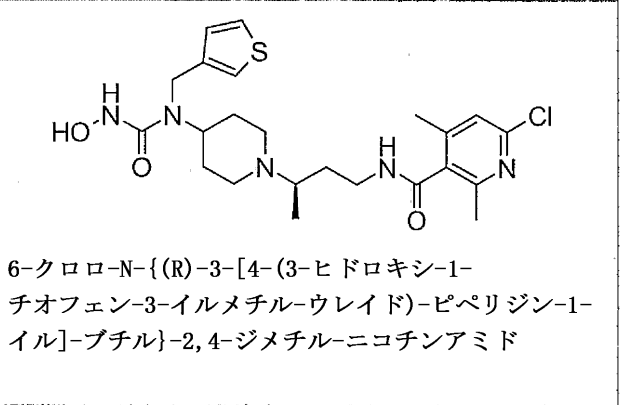
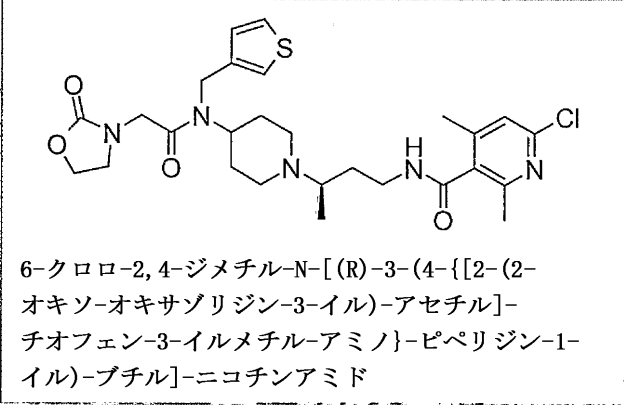
10



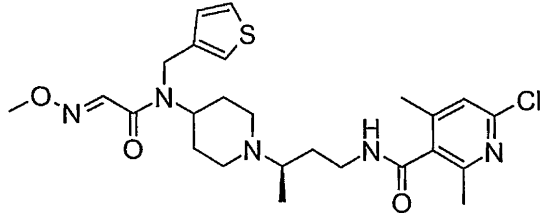
20



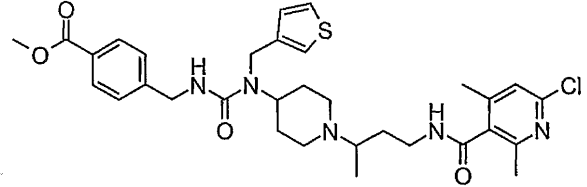
30



40

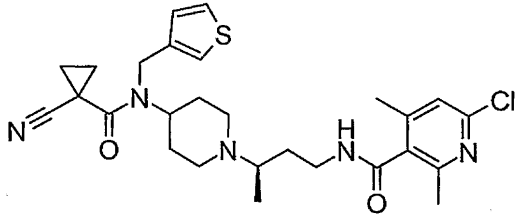


6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2-メトキシイミノアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド

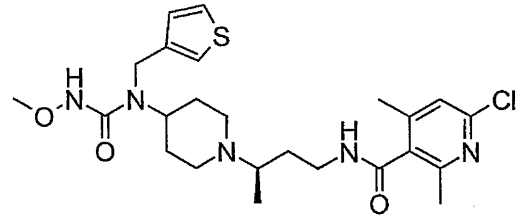


4-[3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイドメチル]-安息香酸メチルエステル

10

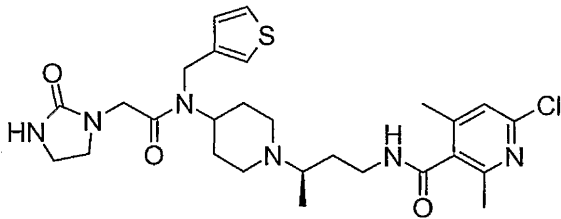


6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(1-シアノ-シクロプロパンカルボニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド

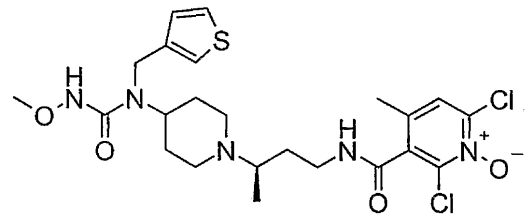


6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド

20

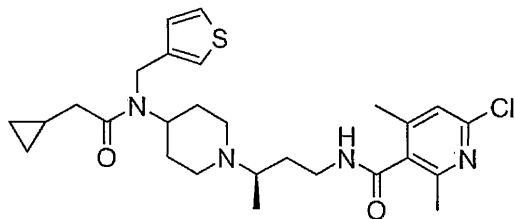


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-アセチル}-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド

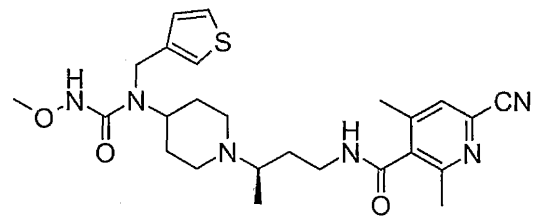


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド-N-オキシド

30

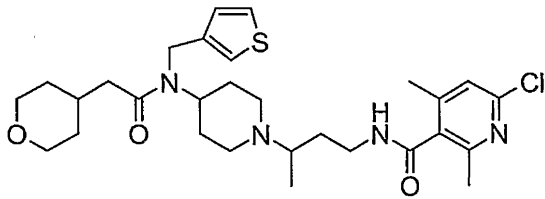


6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2-シクロプロピルアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド

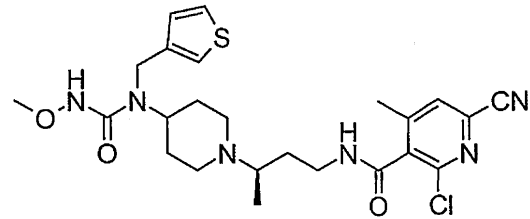


6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

40

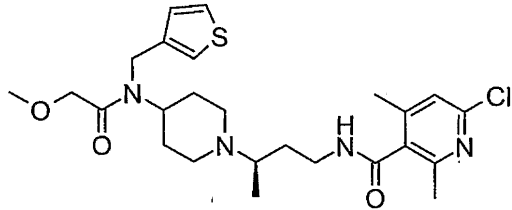


N-(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

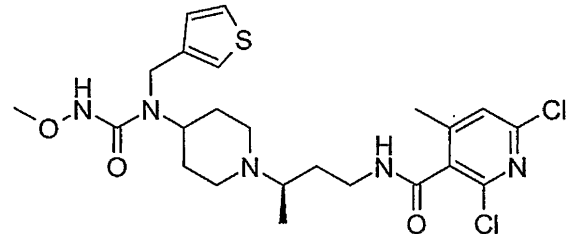


2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

10

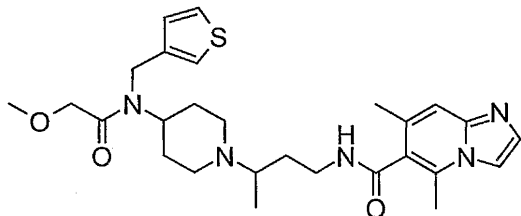


6-クロロ-N-((R)-3-[4-[2-メトキシ-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

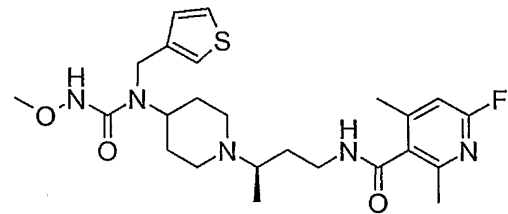


2,6-ジクロロ-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-メチル-ニコチンアミド

20

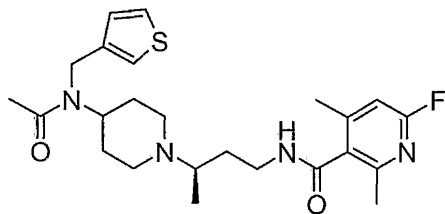


5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(3-{4-[(2-メトキシ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド

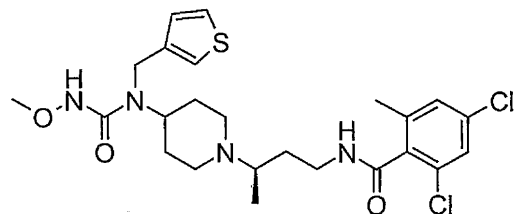


2,4-ジメチル-6-フルオロ-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

30

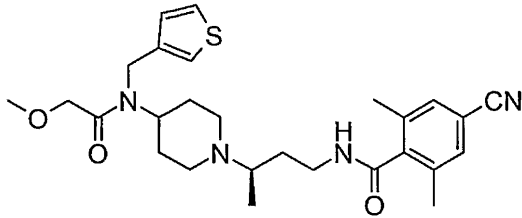


N-{(R)-3-[4-(アセチル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

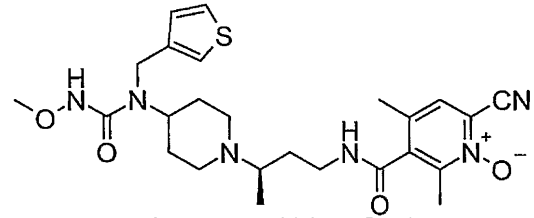


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド

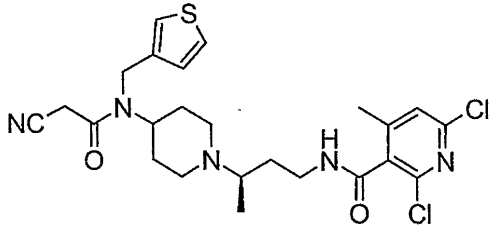
40



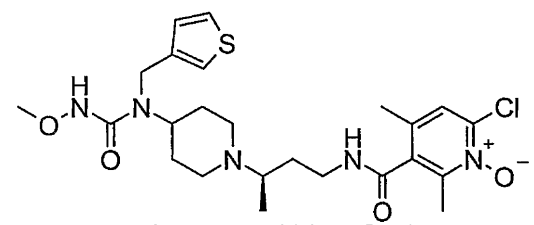
4-シアノ-N-((R)-3-[4-(2-メトキシ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-ベンズアミド



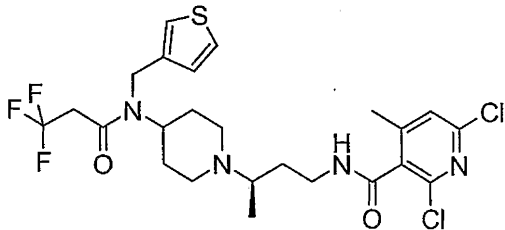
6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド-N-オキシド



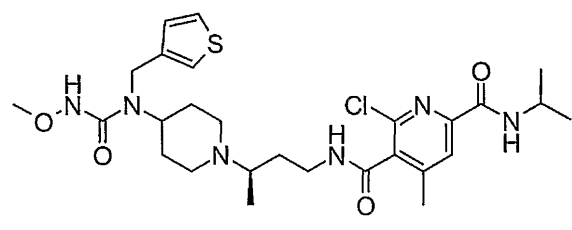
2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド



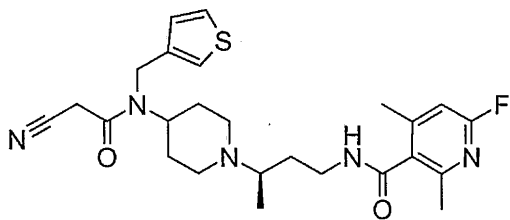
6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド-N-オキシド



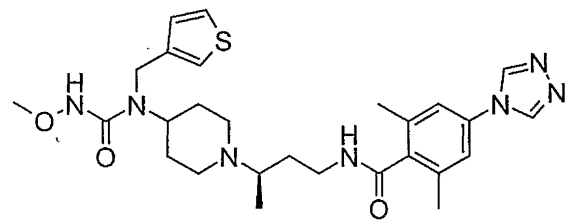
2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド



6-クロロ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド



N-((R)-3-[4-(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド



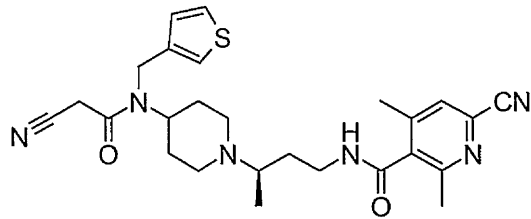
N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-4-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド

10

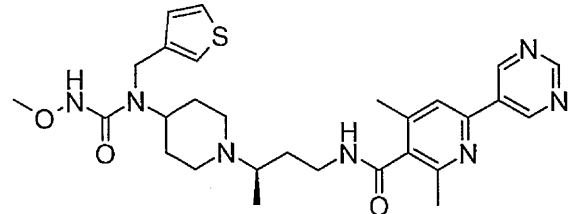
20

30

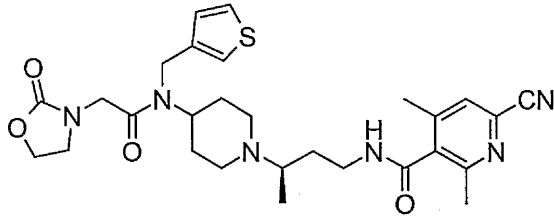
40



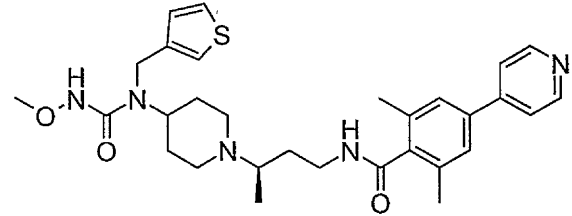
6-シアノ-N-((R)-3-[4-[(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド



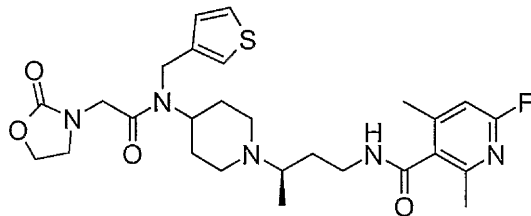
N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-6-ピリミジン-5-イル-ニコチンアミド



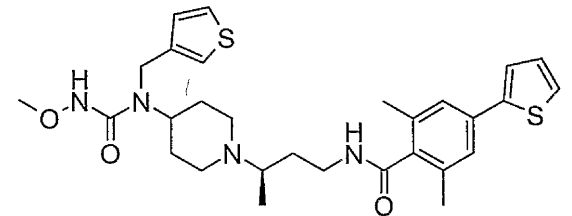
6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-[(2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド



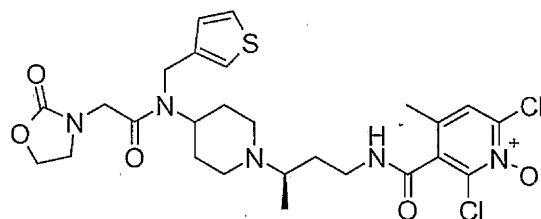
N-((R)-3-[4-(3-メトキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-ベンズアミド



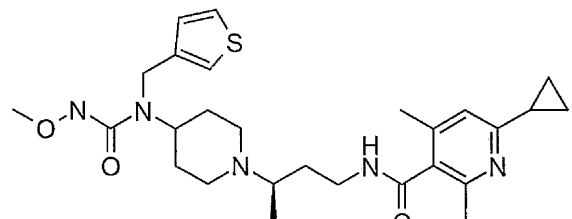
6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-[(2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド



N-((R)-3-[4-(3-メトキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-4-チオフェン-2-イル-ベンズアミド



2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[(2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド-N-オキシド



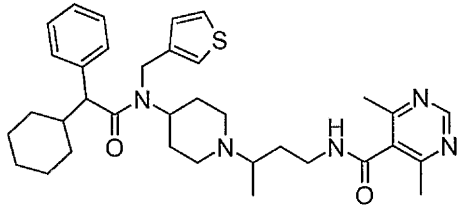
6-シクロプロピル-N-((R)-3-[4-(3-エチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

10

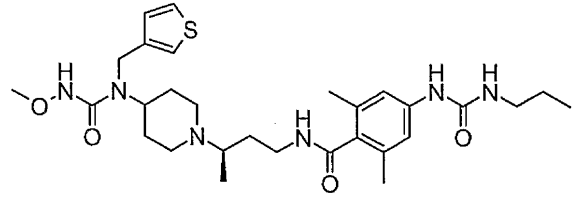
20

30

40

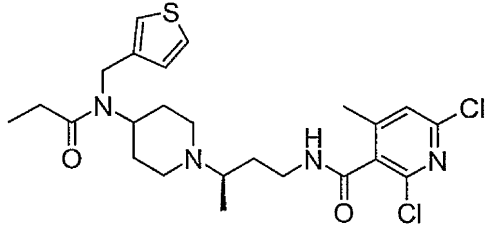


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
(3-{4-[(2-シクロヘキシル-2-フェニル-アセチル)-
チオフェン-3-イルメチル-アミノ]}-ピペリジン-1-
イル}-ブチル)-アミド

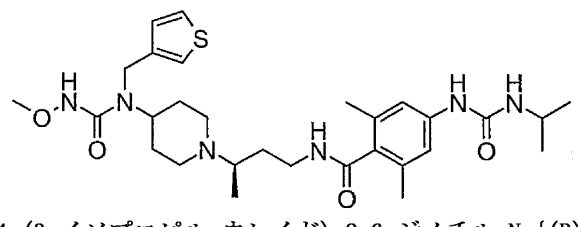


2,6-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-
チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-
イル]-ブチル)-4-(3-プロピル-ウレイド)-
ベンズアミド

10

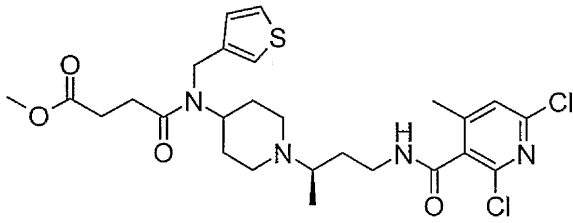


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-
プロピオニル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-
ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

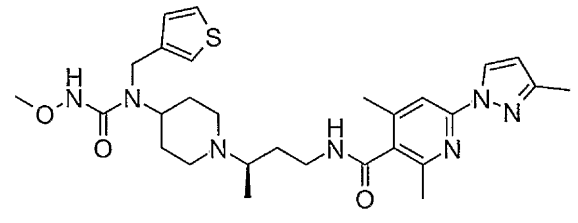


4-(3-イソプロピル-ウレイド)-2,6-ジメチル-N-((R)-
3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-
ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-
ベンズアミド

20

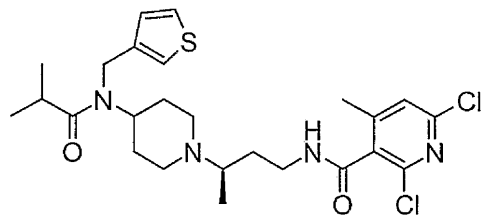


N-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-
ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-
プロピル)-ピペリジン-4-イル)-N-チオフェン-3-
イルメチル-スクシニアミド酸メチルエステル

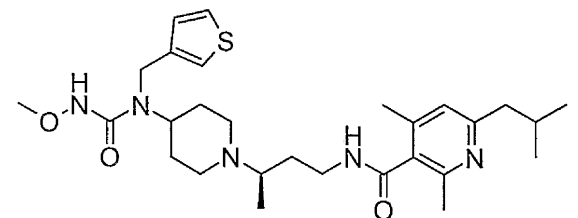


N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-
イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-
ブチル)-2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-
イル)-ニコチンアミド

30

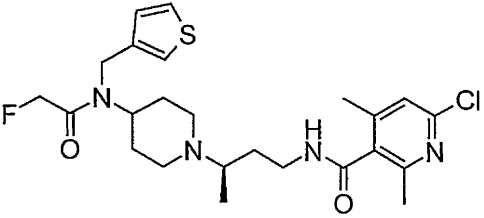
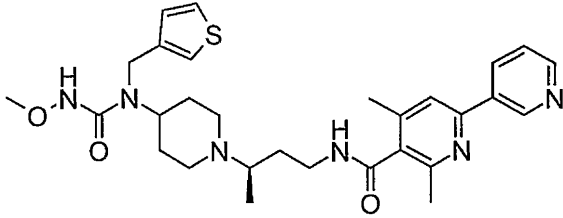
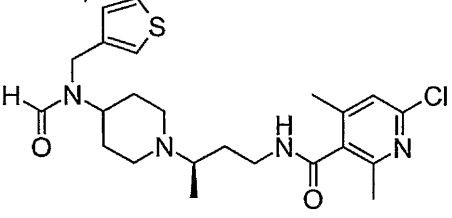
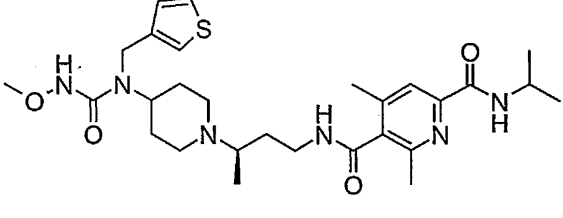
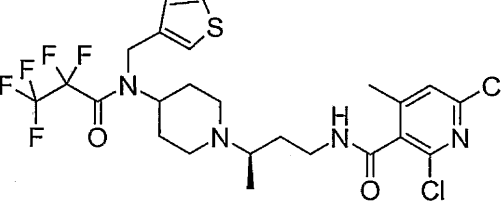
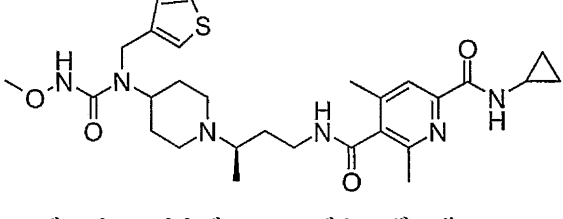
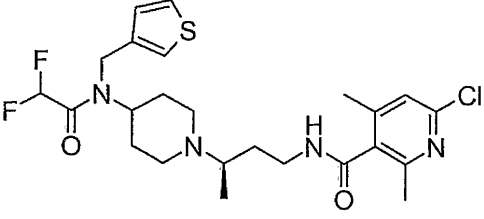
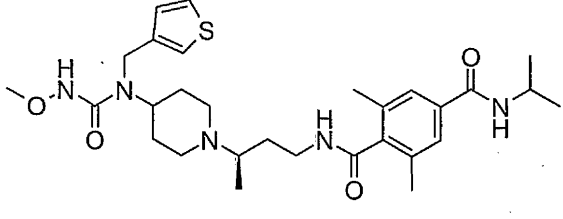


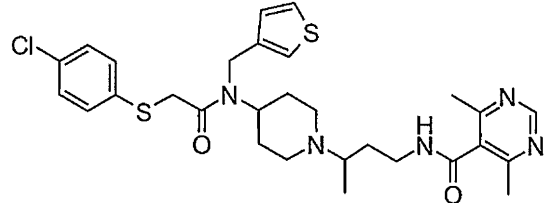
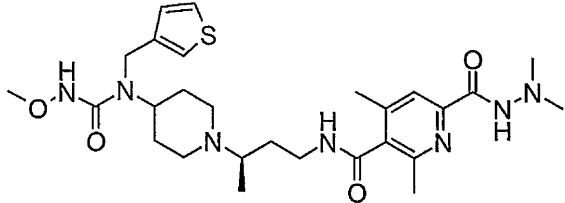
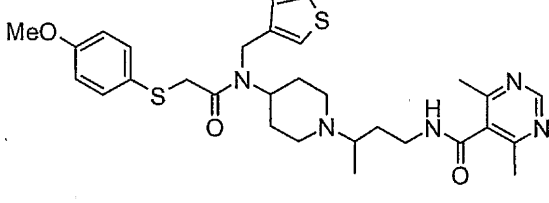
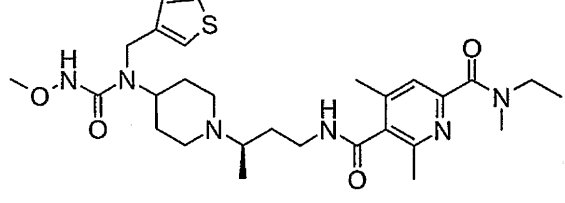
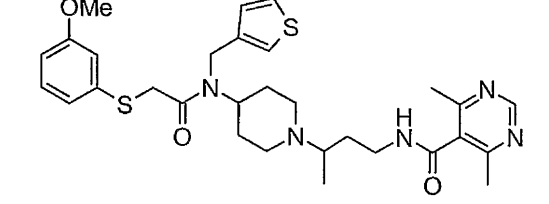
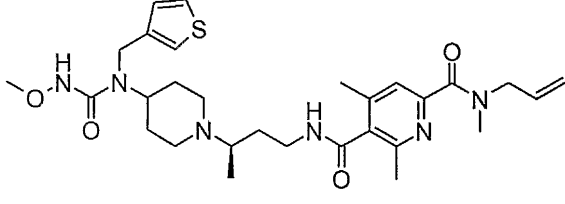
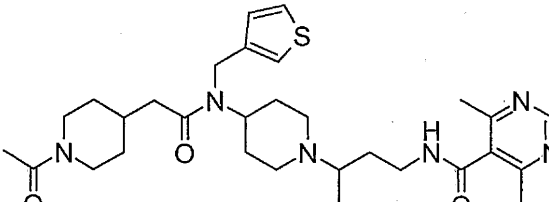
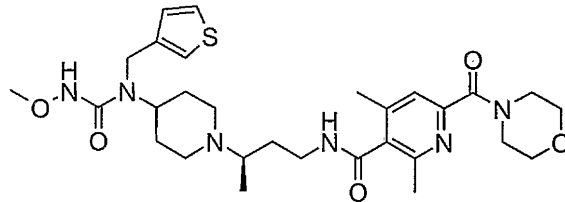
2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(イソブチル-
チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-
イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

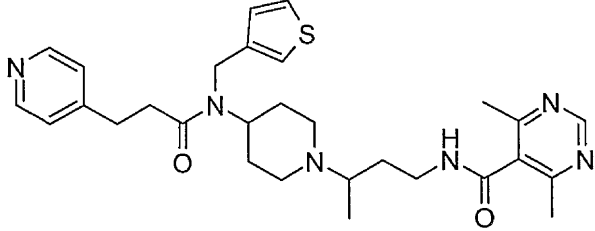
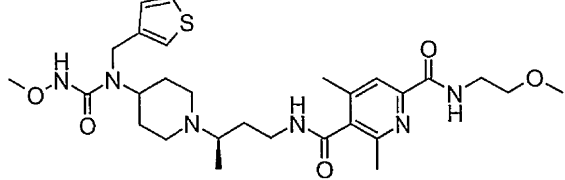
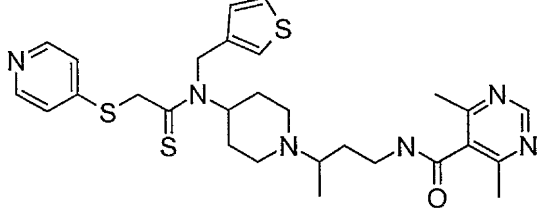
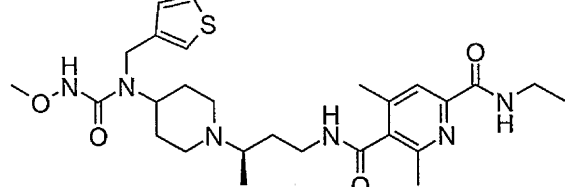
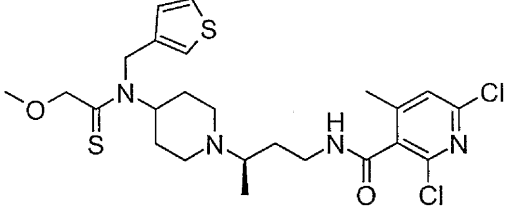
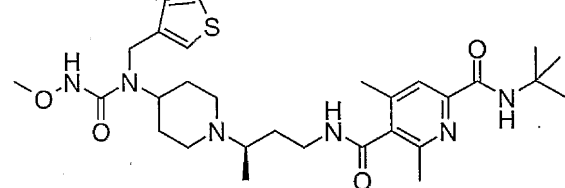
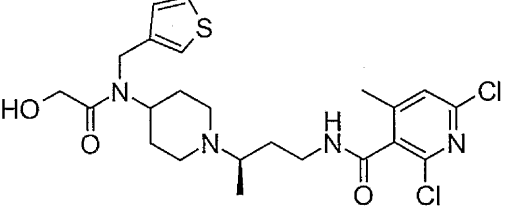
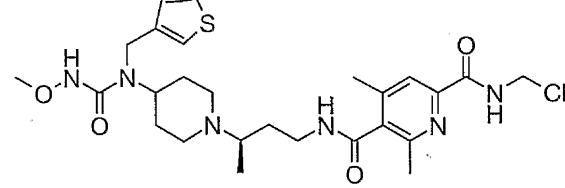


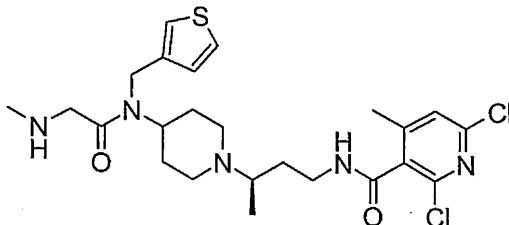
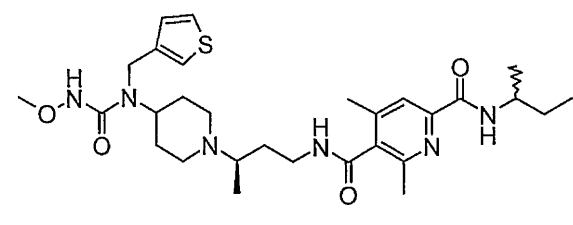
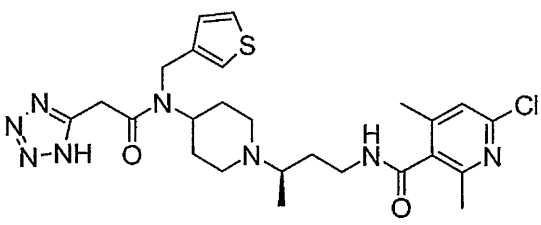
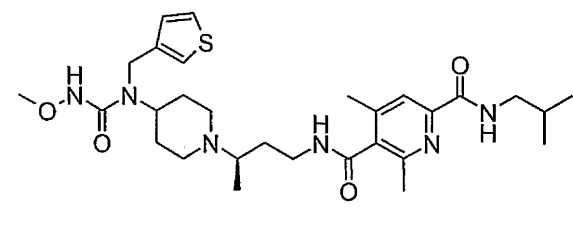
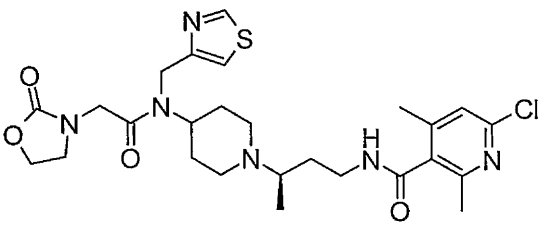
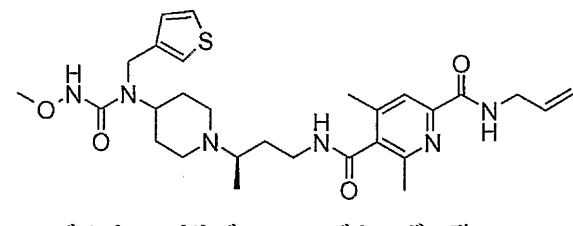
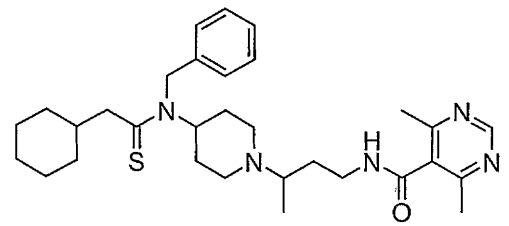
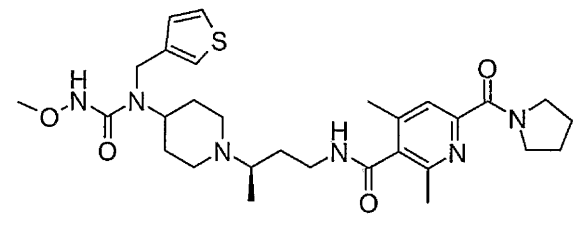
N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-
イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-
ブチル)-6-イソブチル-2,4-ジメチル-
ニコチンアミド

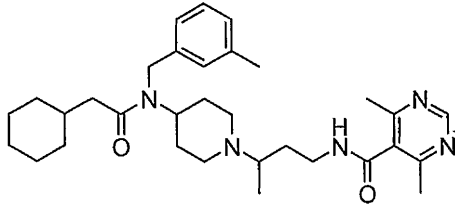
40

 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2-フルオロ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-[2,3']ピピリジニル-5-カルボン酸{(R)-3-[4-(3-メトキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(ホルミル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[(2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-プロピオニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-シクロプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2,2-ジフルオロ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-N'-イソプロピル-2,6-ジメチル-テレフタルアミド</p>	40

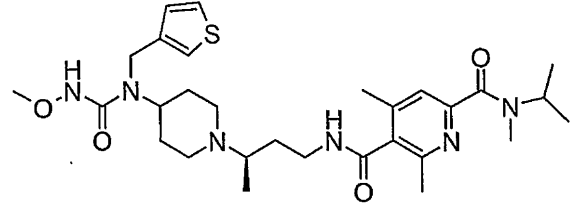
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>6-(N',N'-ジメチル-ヒドラジノカルボニル)-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-(エチル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	20
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-(アリル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	30
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>2,4-ジメチル-6-(モルホリン-4-カルボニル)-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(3-ピリジン-4-イル-プロピオニル)- チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1- イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]5-({(R)-3-[4-(3- メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)- ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)- チオアセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}- ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2- エチルアミド5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル}-アミド)</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[(2-メトキシ- チオアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]- ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル- ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-tert-ブチルアミド5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル}-アミド)</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[(2-ヒドロキシ- アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]- ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル- ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-シアノメチル5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル}-アミド)</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-メチルアミノ)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-sec-ブチル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	10
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(2H-テトラゾール-5-イル)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソブチル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	20
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)アセチル]-チアゾール-4-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-アリル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	30
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[ベンジル-(2-シクロヘキシル)チオアセチル]-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	 <p>2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(ピロリジン-1-カルボニル)-ニコチンアミド</p>	40

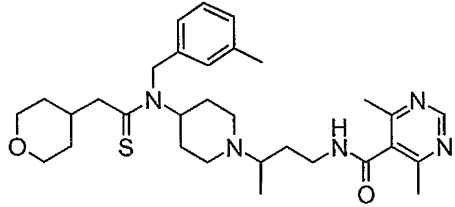


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
(3-[4-[(2-シクロヘキシル-アセチル)-(3-メチルベンジル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

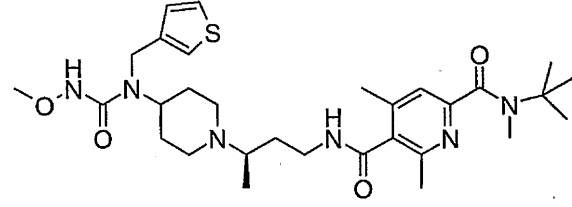


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸
2-(イソプロピル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

10

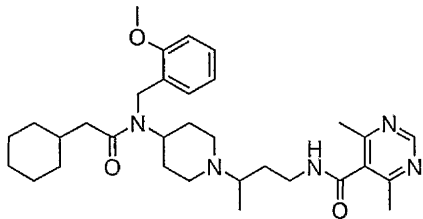


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
(3-[4-[(3-メチルベンジル)-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-チオアセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

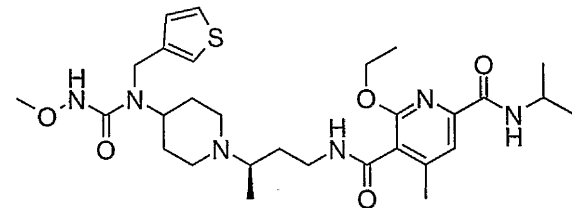


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸
2-(メチル-tert-ブチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

20

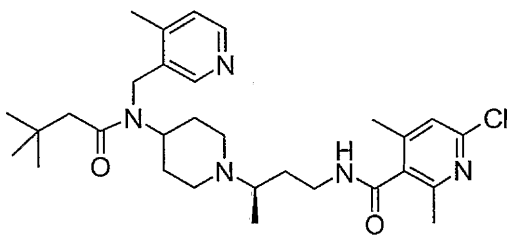


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
(3-[4-[(2-シクロヘキシル-アセチル)-(2-メトキシベンジル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

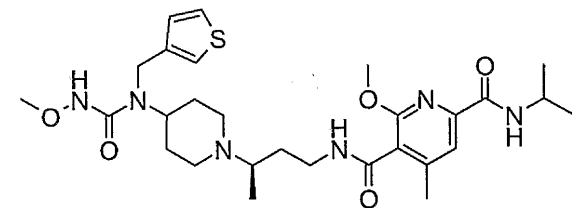


6-エトキシ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸
2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

30

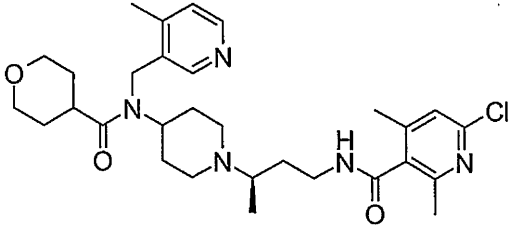
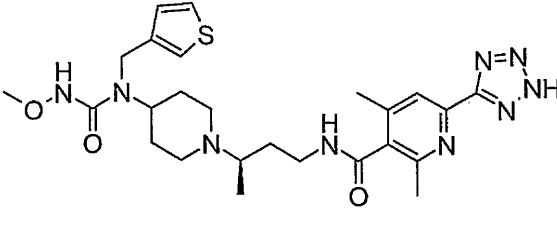
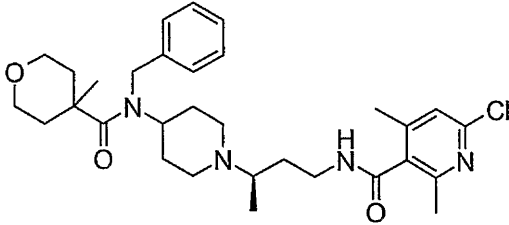
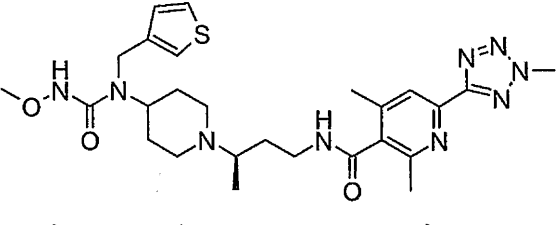
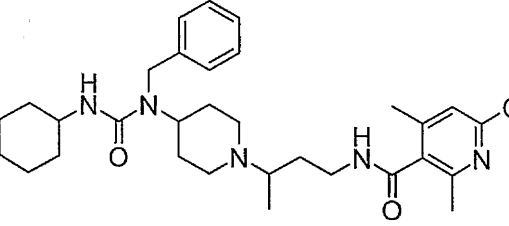
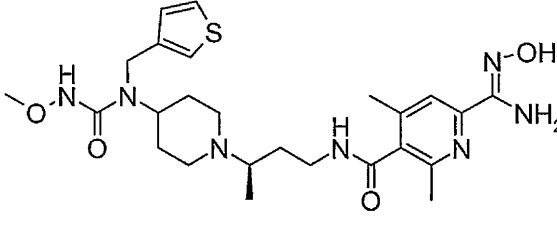
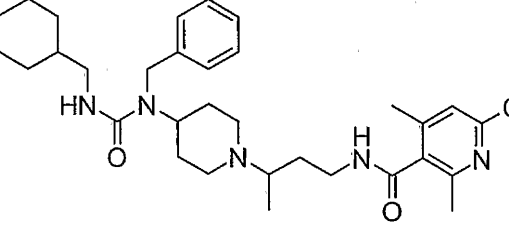
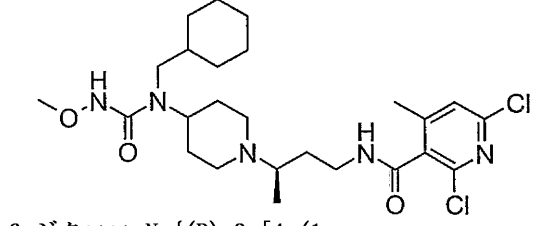


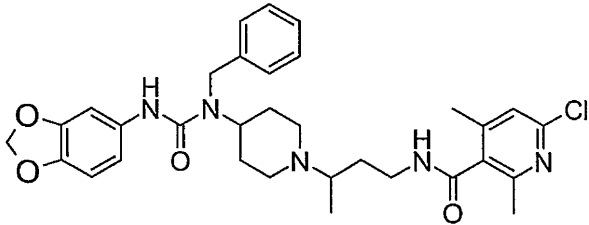
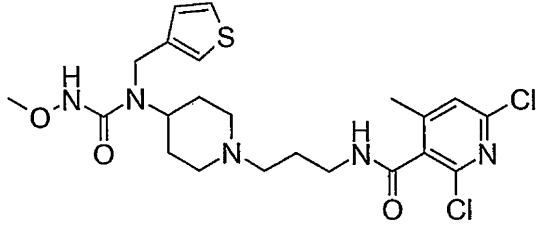
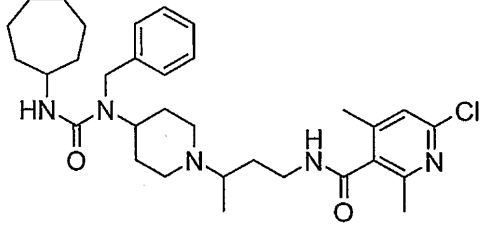
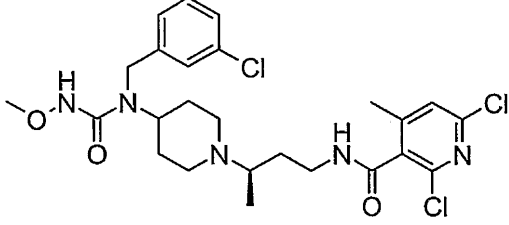
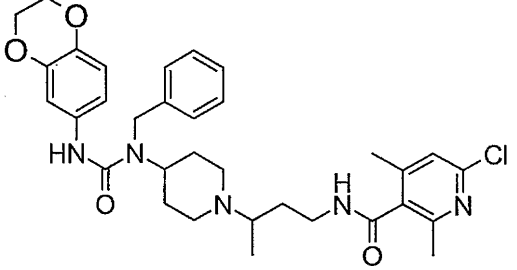
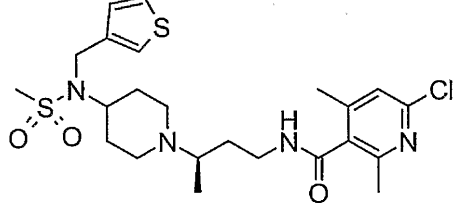
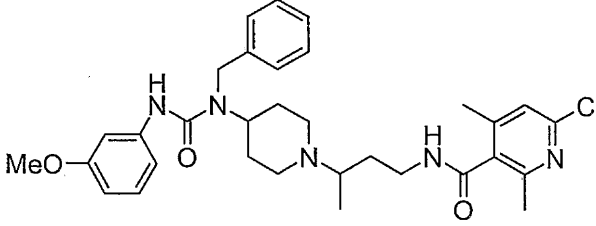
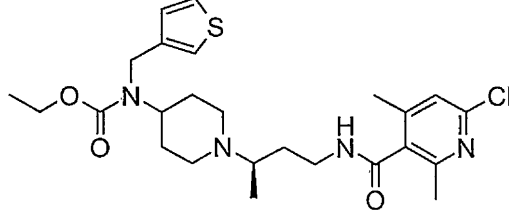
6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(3,3-ジメチルブチル)-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド

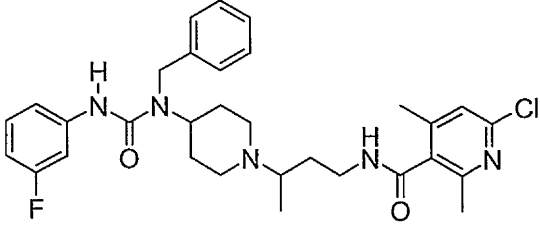
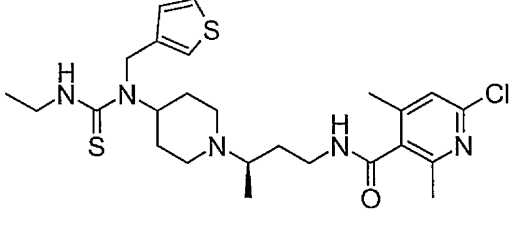
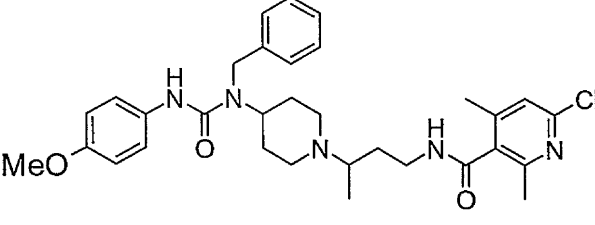
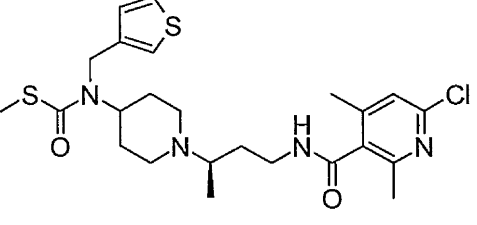
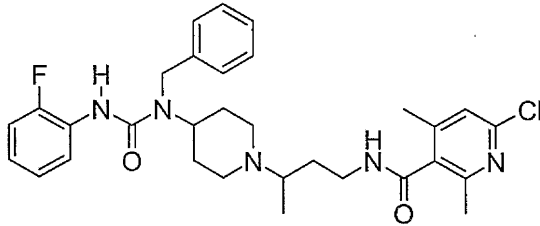
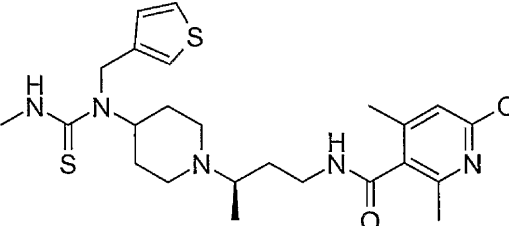
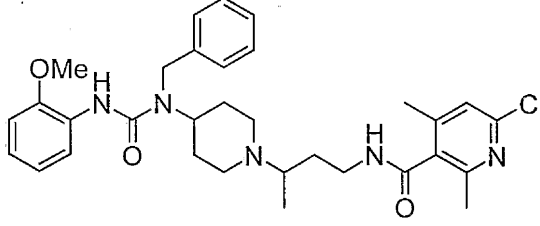
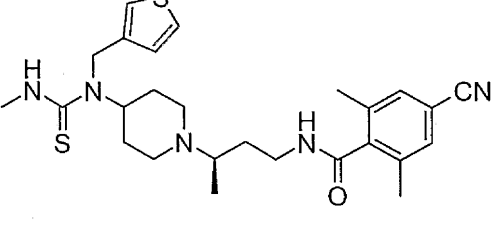


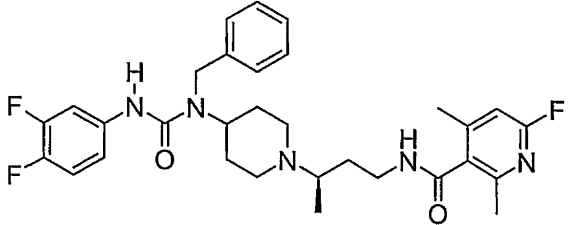
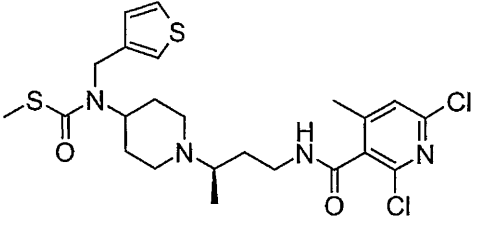
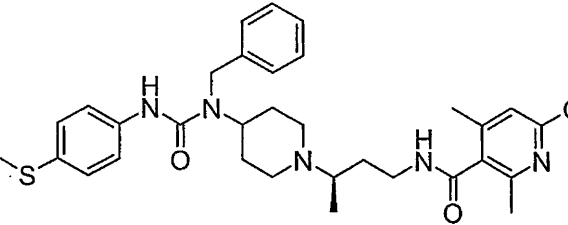
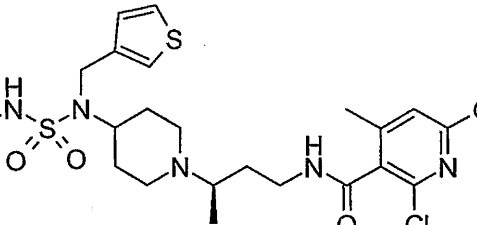
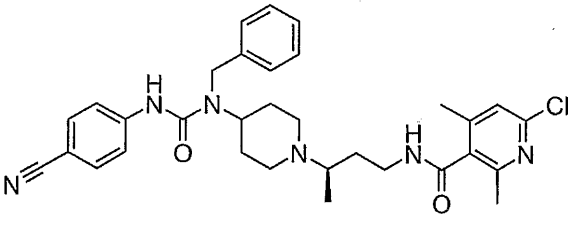
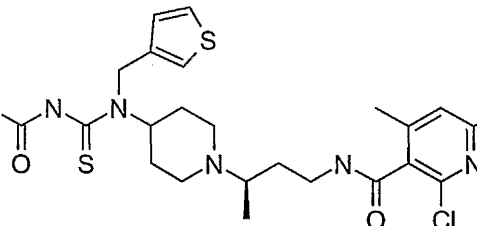
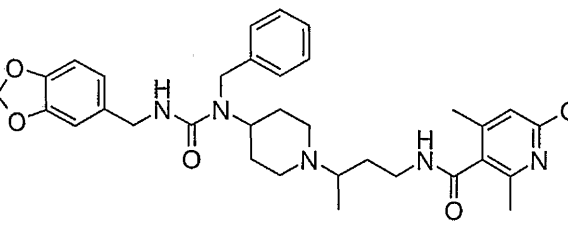
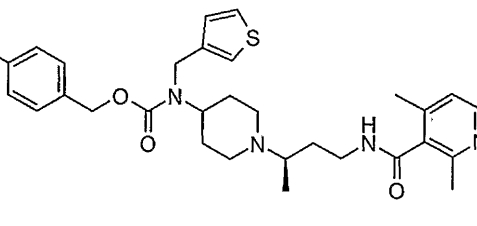
6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

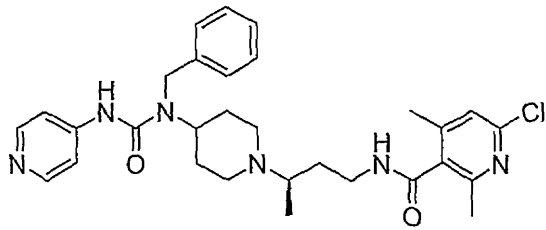
40

 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(4-メチル-ピペリジン-3-イル)メチル]-(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ}-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イル)メチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>N-((R)-3-{4-[(ベンジル-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,4-ジメチル-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イル)メチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘキシル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イル)メチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-3-メトキシ-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	40

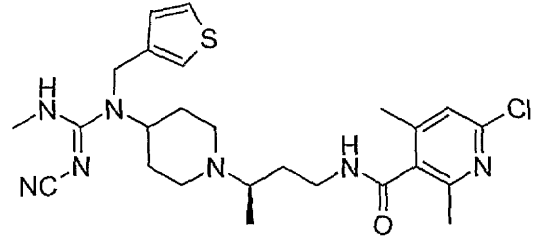
 <p>N-{3-[4-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-ベンジル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-ニコチンアミド</p>	10
 <p>N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘプチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[1-(3-クロロベンジル)-3-メトキシ-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>N-(3-[4-[1-ベンジル-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(メタンシルホニルチオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>N-(3-[4-[1-ベンジル-3-(3-メトキシフェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>(1-(R)-{3-[6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル-チオフェン-3-イルメチル-カルバミン酸エチルエステル</p>	40

 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(3-fluorophenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-N-[(R)-3-{4-[3-ethyl-1-thiophen-3-ylmethyl-thioamide]-piperidin-1-yl}-butyl]-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	10
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>(1-[(R)-3-{6-chloro-2,4-dimethyl-pyridin-3-carbonyl}-amino]-1-methyl-propyl)-piperidin-4-yl-thiophen-3-ylmethyl-thioamide S-methyl ester</p>	20
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(2-fluorophenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-2,4-dimethyl-N-[(R)-3-{4-[3-methyl-1-thiophen-3-ylmethyl-thioamide]-piperidin-1-yl}-butyl]-nicotinamide</p>	30
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(2-methoxyphenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>4-cyano-2,6-dimethyl-N-[(R)-3-{4-[3-methyl-1-thiophen-3-ylmethyl-thioamide]-piperidin-1-yl}-butyl]-benzamide</p>	40

 <p>N-((R)-3-{4-[1-benzyl-3-(3,4-difluorophenyl)-ureid]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-fluoro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>(1-((R)-3-[(2,6-dichloro-4-methyl-pyridin-3-carbonyl)-amino]-1-methyl-propyl)-piperidin-4-yl)-thiophen-3-ylmethyl-thioacetamide S-methyl ester</p>	10
 <p>N-((R)-3-{4-[1-benzyl-3-(4-methylsulfanylphenyl)-ureid]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>2,6-dichloro-4-methyl-N-((R)-3-[4-(3-methyl-1-thiophen-3-ylmethyl-sulfonamide)-piperidin-1-yl]-butyl)-nicotinamide</p>	20
 <p>N-((R)-3-{4-[1-benzyl-3-(4-cyano-phenyl)-ureid]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>2,6-dichloro-4-methyl-N-((R)-3-[4-(3-ethoxycarbonylthioethyl ester)-1-thiophen-3-ylmethyl-thioacetamide]-piperidin-1-yl)-butyl)-nicotinamide</p>	30
 <p>N-{3-[4-(3-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1-benzyl-ureid)-piperidin-1-yl]-butyl}-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>(1-((R)-3-[(6-chloro-2,4-dimethyl-pyridin-3-carbonyl)-amino]-1-methyl-propyl)-piperidin-4-yl)-thiophen-3-ylmethyl-4-nitrobenzoate</p>	40

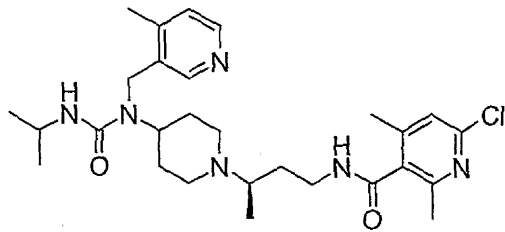


N-((R)-3-[4-(1-ベンジル-3-ピリジン-4-イルウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

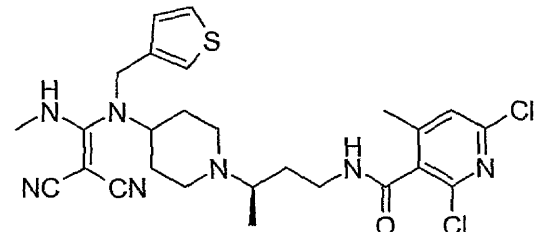


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

10

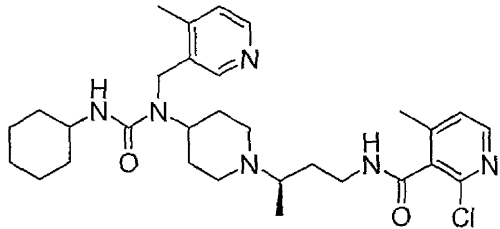


6-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-イソプロピル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

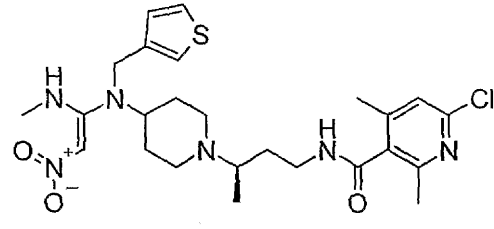


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[(2,2-ジシアノ-1-メチルアミノ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチルアミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

20

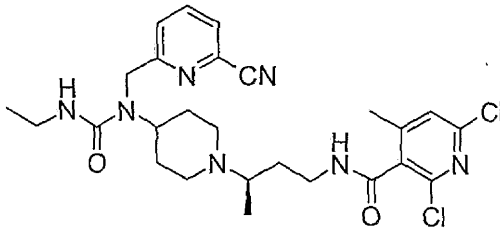


2-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-シクロヘキシル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

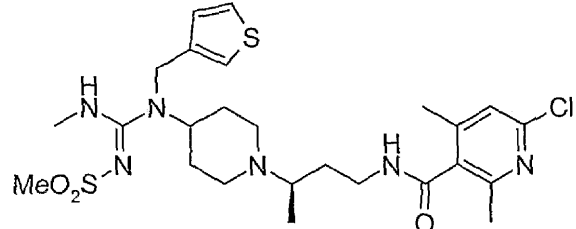


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-[(1-メチルアミノ-2-ニトロ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチルアミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

30

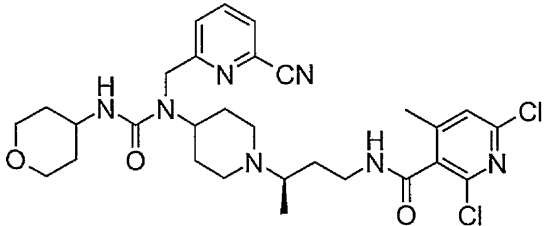
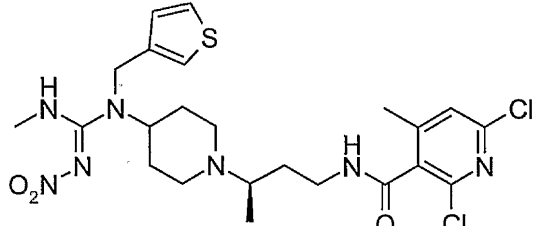
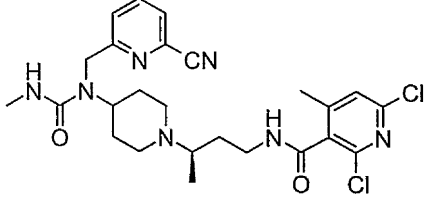
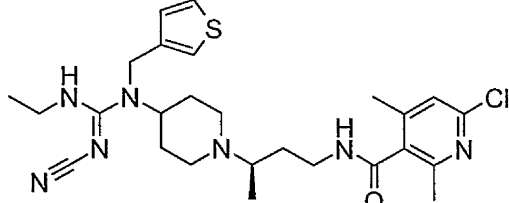
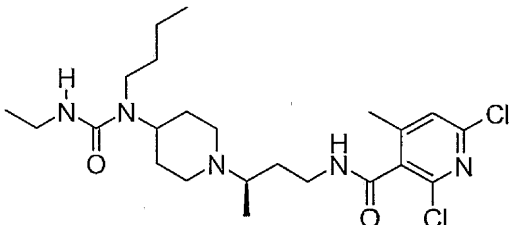
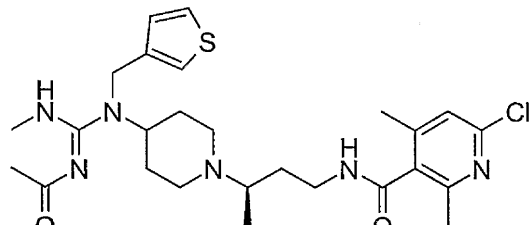
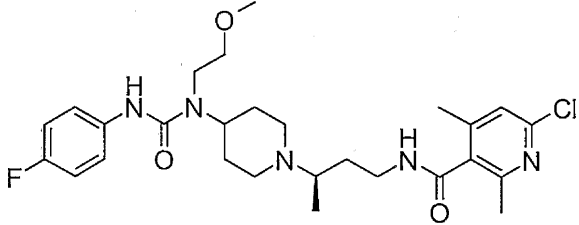
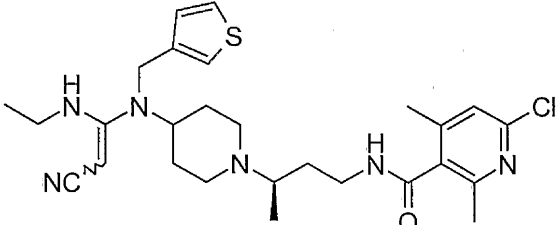


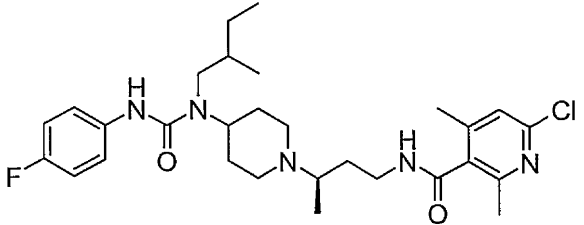
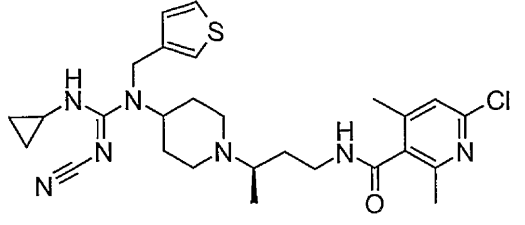
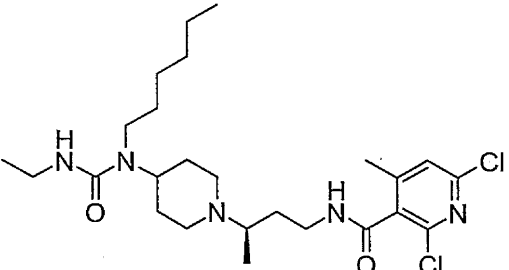
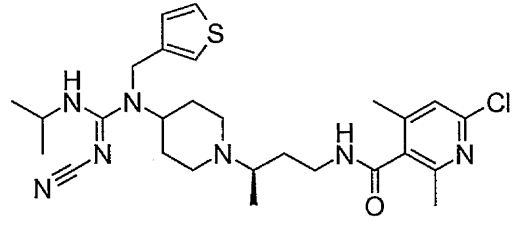
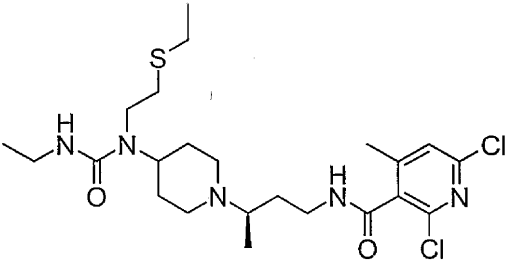
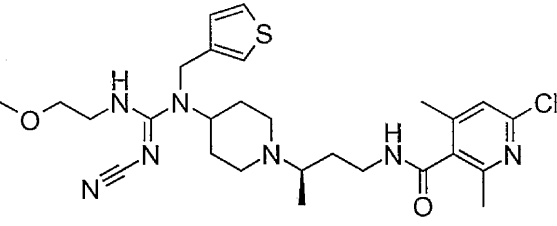
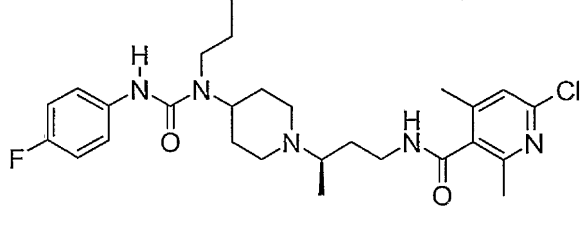
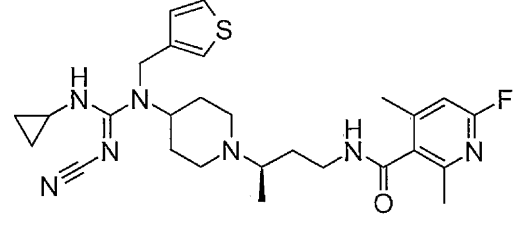
2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-エチルウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

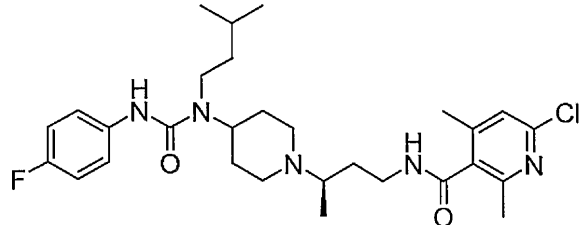
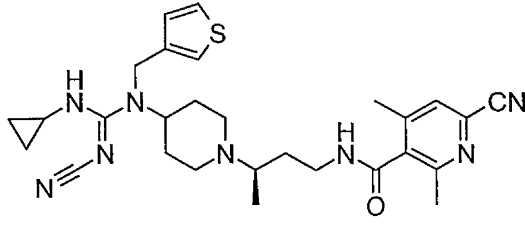
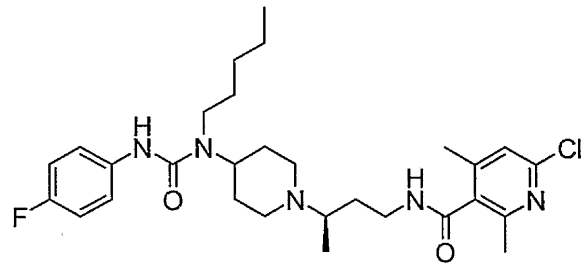
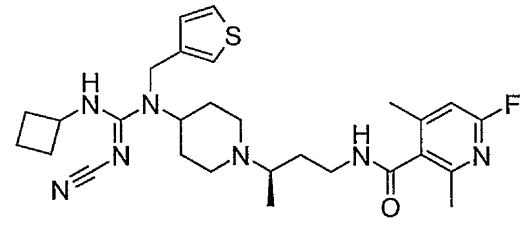
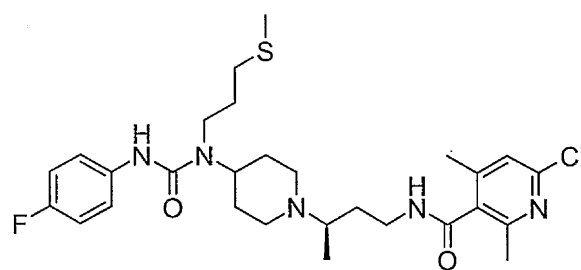
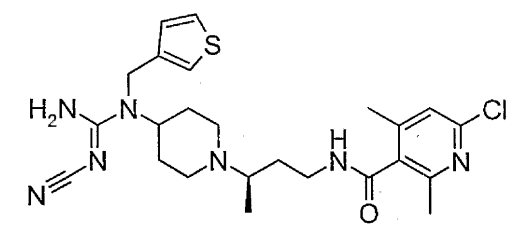
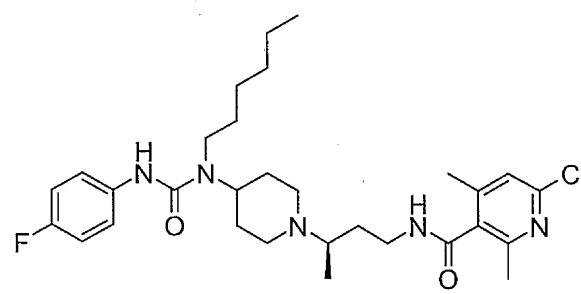
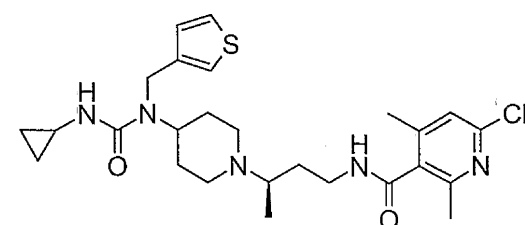


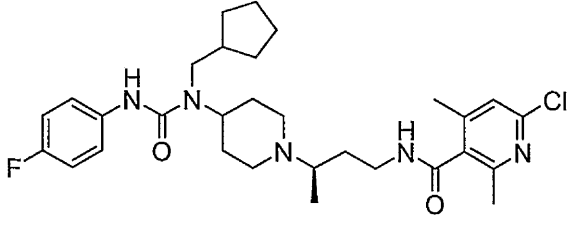
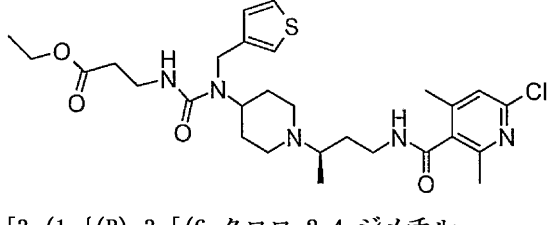
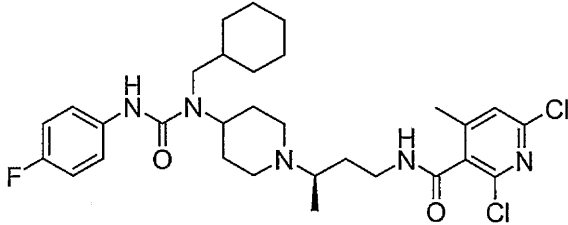
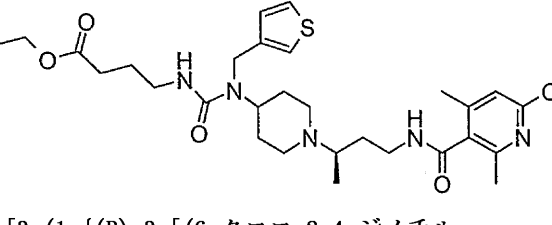
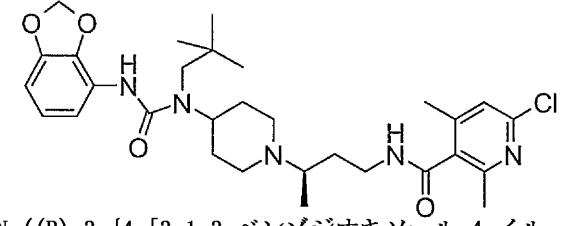
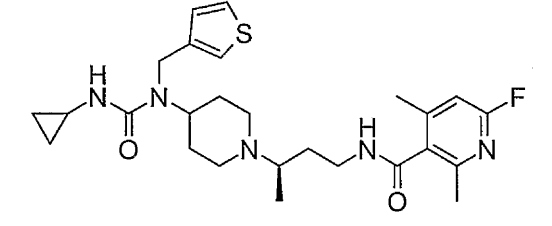
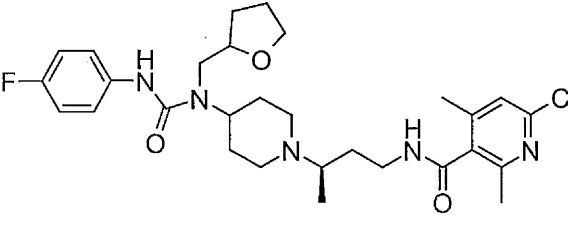
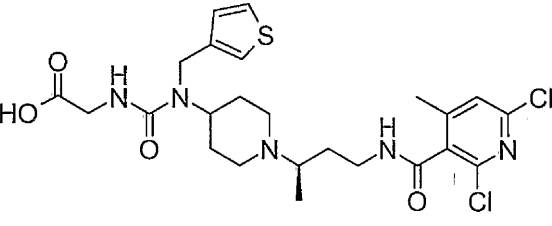
6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-メタンスルホニルグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

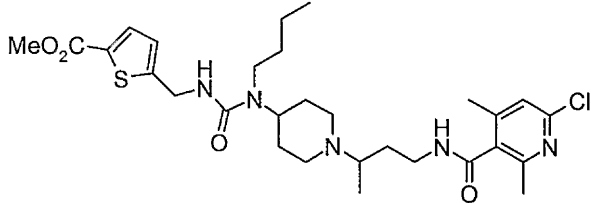
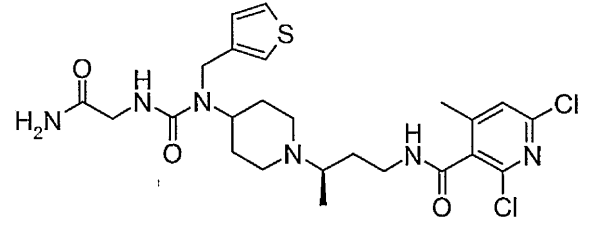
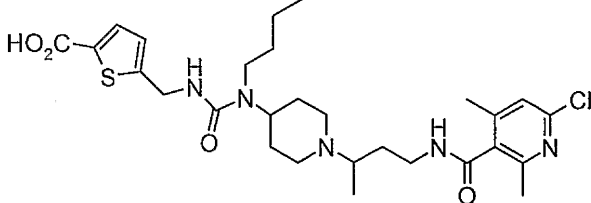
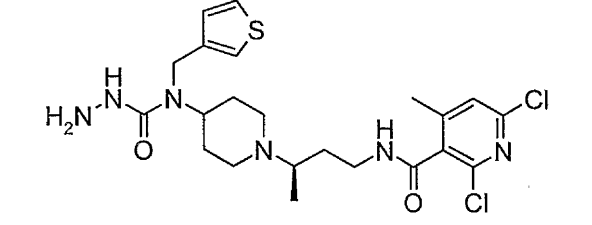
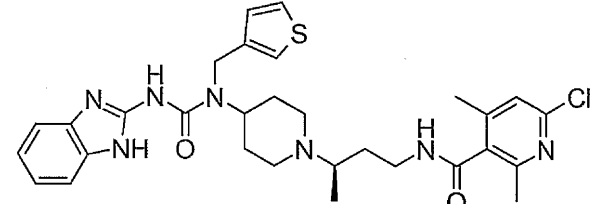
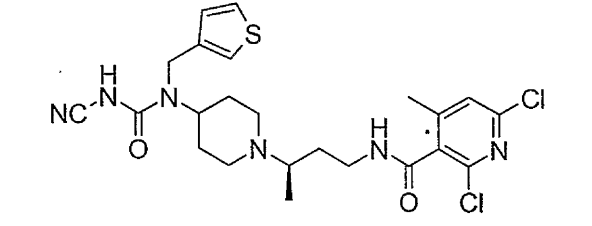
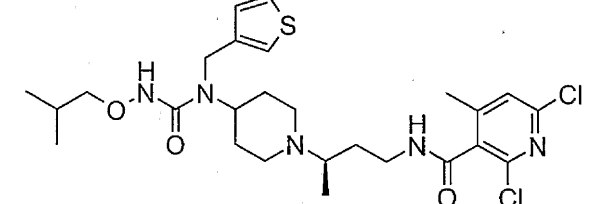
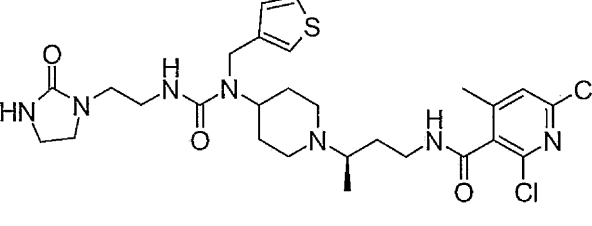
40

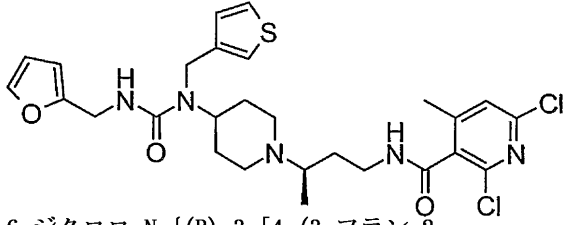
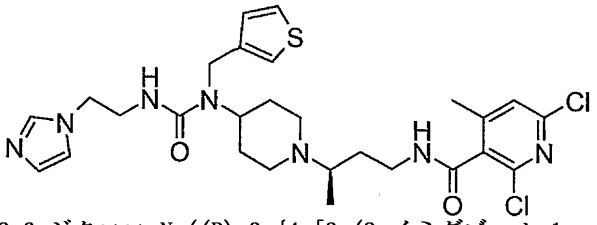
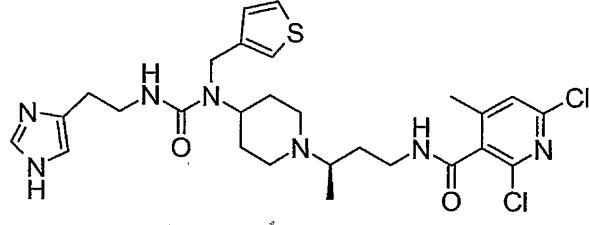
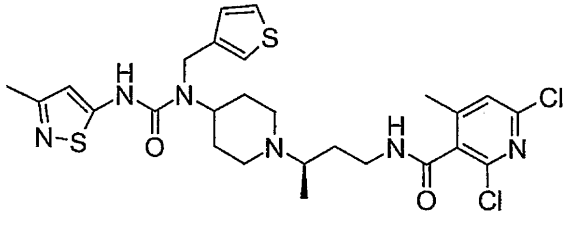
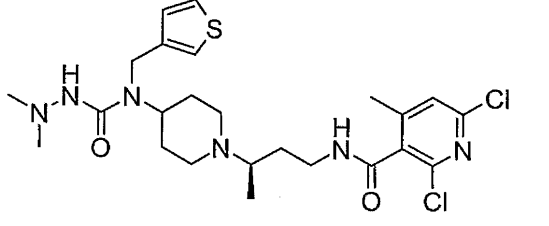
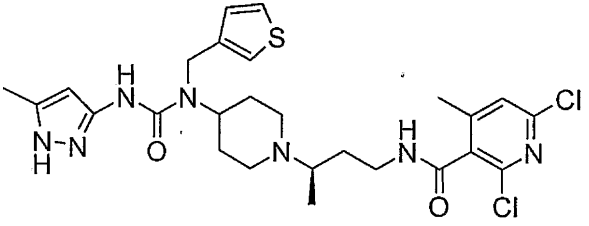
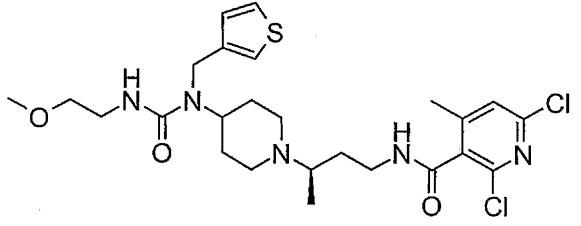
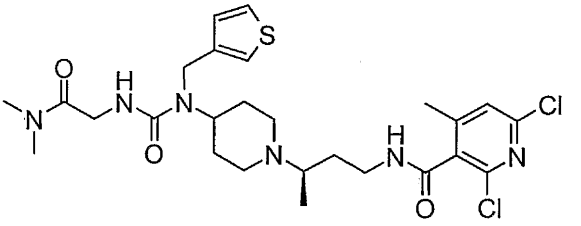
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N'-ニトログアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-メチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(N'-エチル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>N-((R)-3-[4-(1-ブチル-3-エチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N'-アセチルグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メトキシ-エチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2-シアノ-1-エチルアミノ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	40

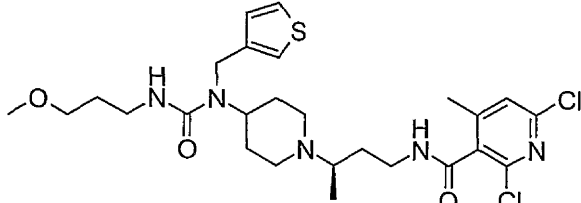
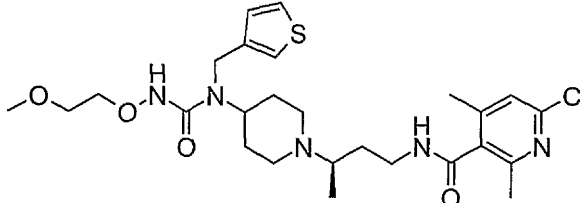
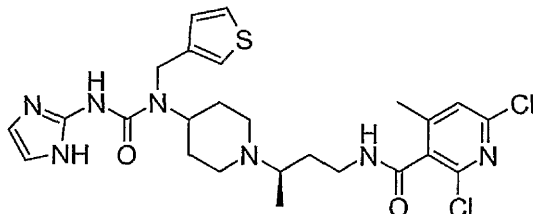
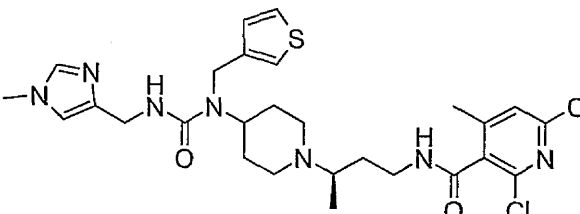
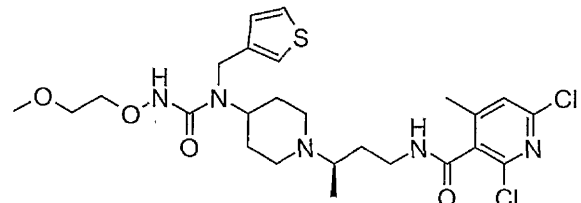
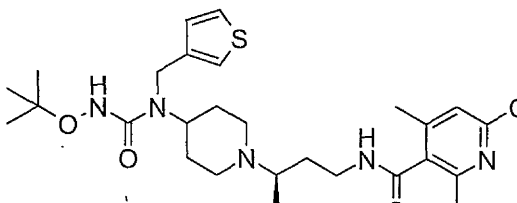
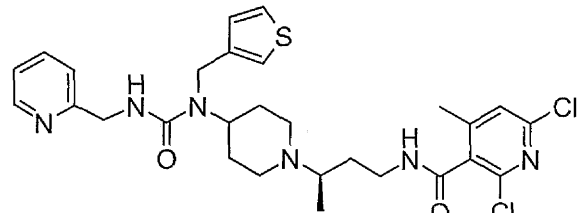
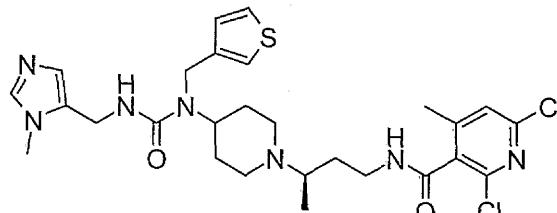
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルブチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-エチル-1-ヘキシルウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(N'-イソプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-エチル-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-(2-メトキシ-エチル)-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-プロピル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40

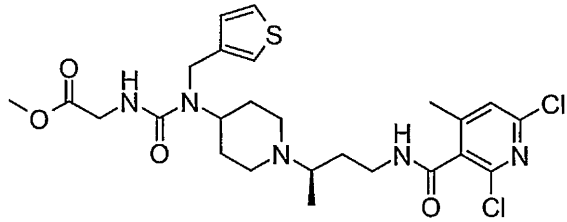
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-メチルブチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-((R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-ペンチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(N'-シクロブチル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	20
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(3メチルスルファニルプロピル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N-チオフェン-3-イルメチル-N'-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-ヘキシル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3-シアノプロピル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40

 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[1-シクロペンチルメチル-3-(4-フルオロフェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-プロピオン酸エチルエステル</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-シクロヘキシルメチル-3-(4-フルオロフェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酪酸エチルエステル</p>	20
 <p>N-((R)-3-{4-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル-1-(2,2-ジメチルプロピル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(3-シクロプロピル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>[3-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸</p>	40

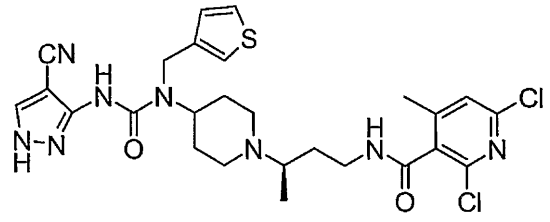
 <p>5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(3-(1-(3-(2,6-ジクロロ-4-メチル-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフェン-2-カルボン酸</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-アミノ-N-((R)-3-[4-(3-(1-(3-(2,6-ジクロロ-4-メチル-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>N-((R)-3-[4-(3-(1-(3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-(1-(3-(2,6-ジクロロ-4-メチル-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-イソプロトキシ-N-((R)-3-[4-(3-(1-(3-(2,6-ジクロロ-4-メチル-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-(1-(3-(2,6-ジクロロ-4-メチル-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-(2-フラン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-[(R)-3-(4-[3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(2,2-ジメチルヒドラジン-1-イルカルボニルアミノ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(2-メトキシ-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(3-ジメチルカルバモイルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-4-メチルニコチンアミド</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(3-メトキシプロピル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシエトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシエトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(t-ブトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-ピリジン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

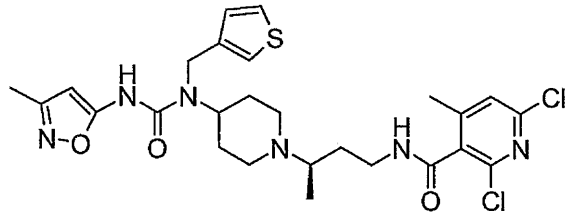


[3-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸メチルエステル

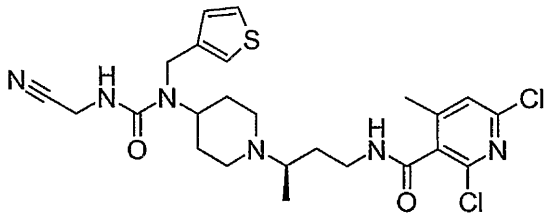


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

10

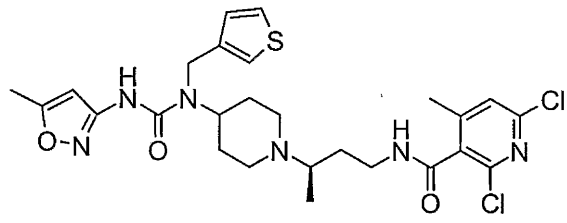


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(3-メチル-イソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

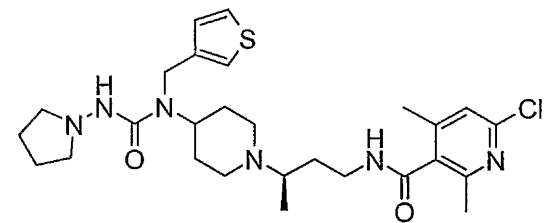


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-シアノメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

20

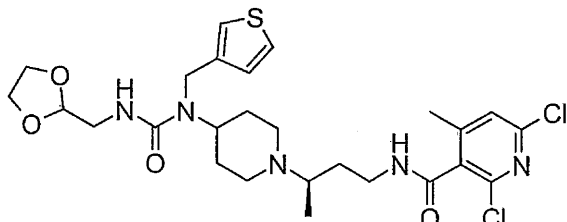


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

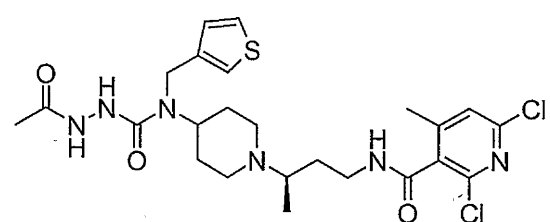


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

30

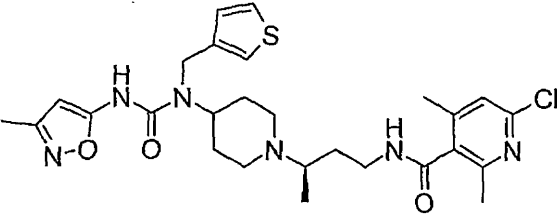
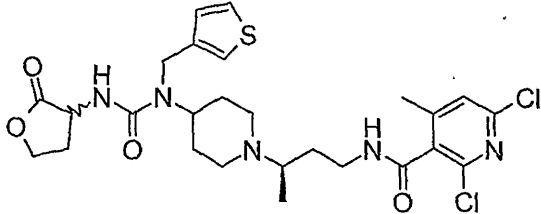
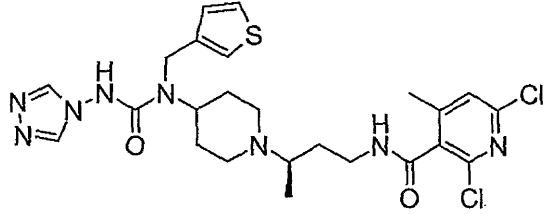
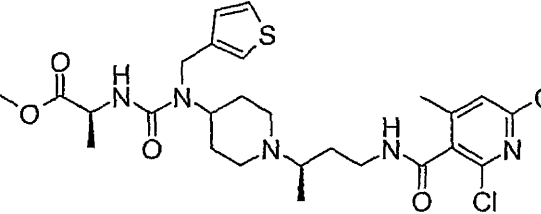
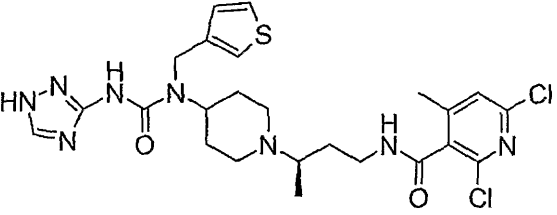
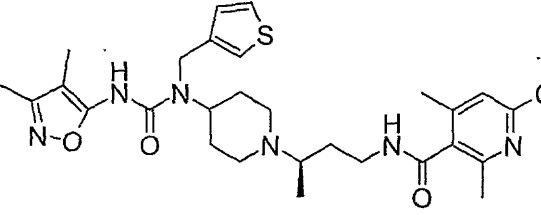
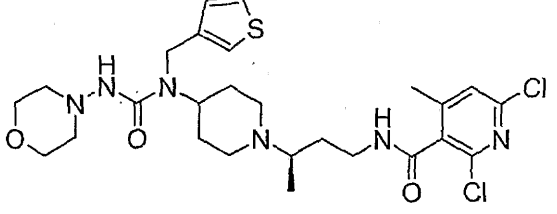
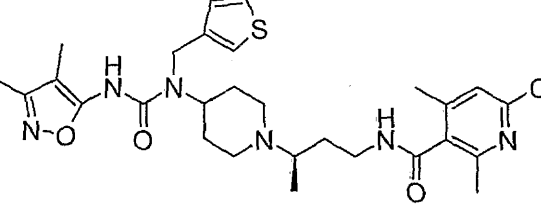


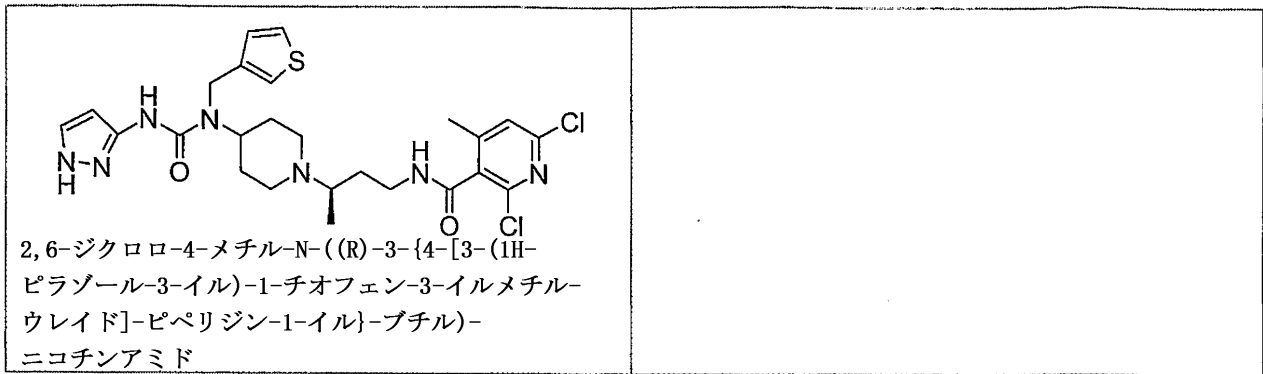
2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド



2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-アセトアミド-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

40

 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-(1-チオフェン-3-イルメチル-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>(S)-2-[3-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-プロピオン酸メチルエステル</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[1-チオフェン-3-イルメチル-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-(3-モルホリン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-((R)-3-{4-[3-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド;および</p>	40



10

からなる群およびその薬学的に許容される塩より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項15】

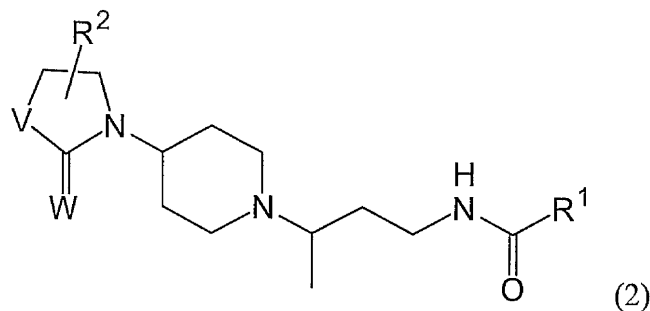
請求項14記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項16】

請求項14記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を系または被験体内で接触させ、それによってCCR5介在性疾患を処置する段階を含む、CCR5介在性疾患を処置するための方法。

【請求項17】

式2を有する化合物：



20

およびその薬学的に許容される塩であって；

式中、

Wは、酸素、硫黄、NR²、NOR²、NCN、NSO₂R²、NAc、NNO₂、CRNO₂、NCOR²、C(CN)₂、またはCRCNであり；

Vは、O、S、N-L-R³、またはCR-L-R³であり；

Lは、結合、またはO、S、およびNRから選択される基で置き換えられかつmが1~3である(CR₂)_mの、1個の炭素を任意に有してもよい(CR₂)_mリンカーであり；

R¹は、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R²は、H、置換されてもよいアルキル、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；

R³は、H；置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル；ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、アミノ、アミド、COR²、CO₂R²、S=(O)_pR²、CR=N-OR、O(CR₂)CN、NR-COR²、SR²；炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；ならびに

40

Rは、H、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；

ここで、置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルにおいては、炭素は、ハロ、N、O、もしくはSで置換されてもよく、および/またはN、O、もしくはSで置き換えられてもよく；かつ

各炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、炭素環、アリール環、複素環、またはヘテロアリール環で置換および/または縮合されてもよい。

【請求項18】

R¹が、フェニル、ピリミジニル、またはピリジニルであり、各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドで置換されてもよい、請求項17記載の化合物。

50

【請求項19】

R^2 が、フェニル、チエニル、もしくはイミダゾリルであり、各々は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはN-オキシドで置換されてもよい；あるいはアルキルもしくはシクロアルキルであり、これらの各々が、ハロ、シアノ、OR、SR、もしくは $N(R)_m$ で置換されてもよく、またはその中の1個の炭素は、N、O、もしくはSで置き換えられてもよい、請求項17記載の化合物。

【請求項20】

R^3 が、H、 C_{1-10} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキルであるか；あるいは R^3 が、 C_{3-7} シクロアルキル、5~6員アリール、ヘテロアリール、もしくは複素環であり、各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールで置換されていてもよく、または炭素環もしくは複素環と縮合されていてもよい、請求項17記載の化合物。

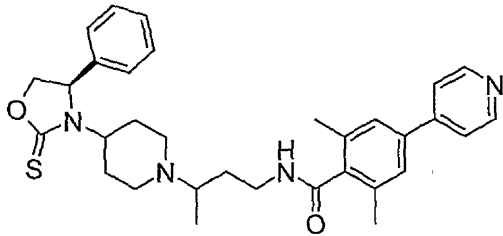
10

【請求項21】

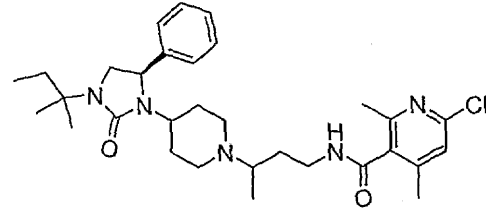
R^3 が、H、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロピラン、モルホリン、5~6員複素環と縮合されていてもよいフェニル、ピリジニル、イミダゾール、フラン、ピリミジン、チエニル、 C_{1-6} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル、またはビスシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエンである、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

化合物が：

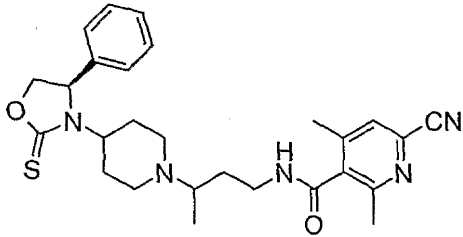


2,6-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-ピリジン-4-イル-ベンズアミド

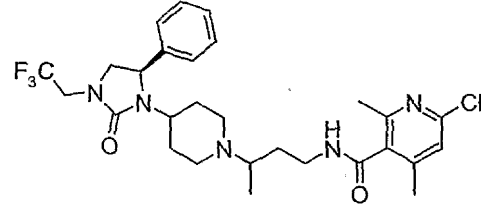


6-クロロ-N-(3-{4-[(R)-3-(1,1-ジメチルプロピル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

10

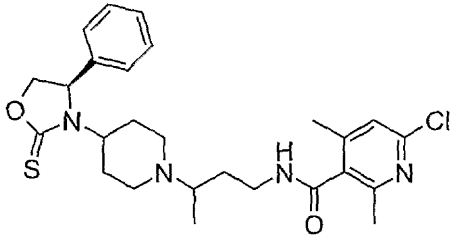


6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

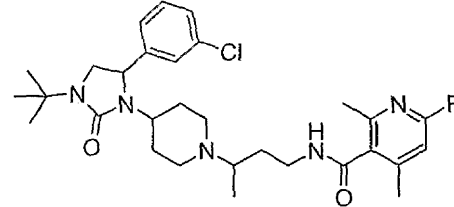


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

20

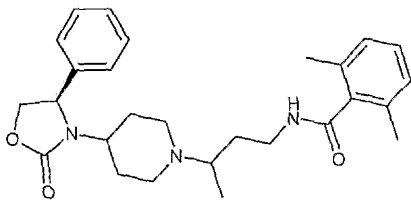


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

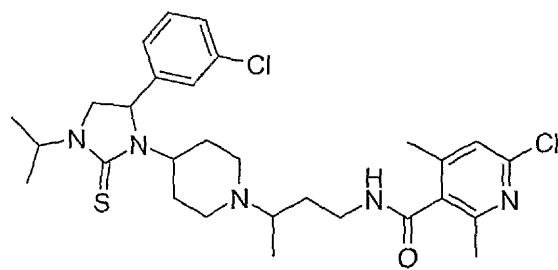


N-(3-{4-[3-tert-ブチル-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

30

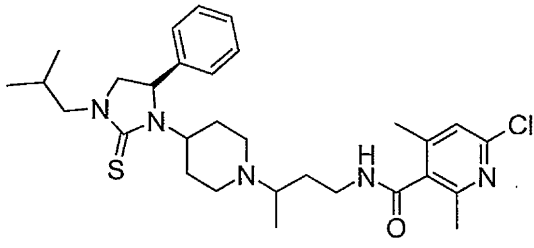
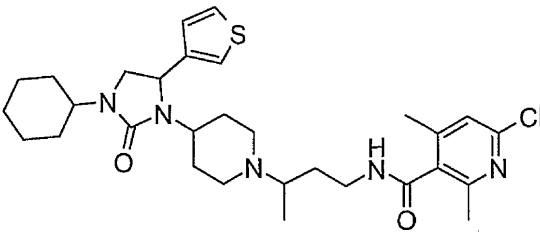
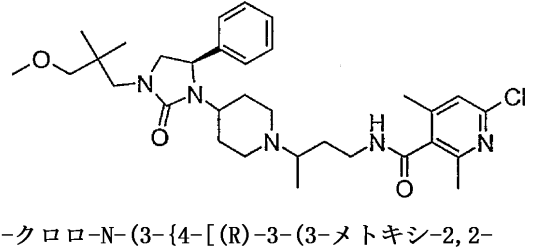
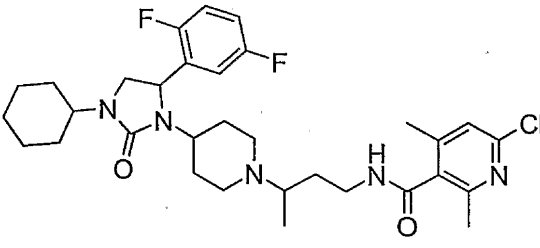
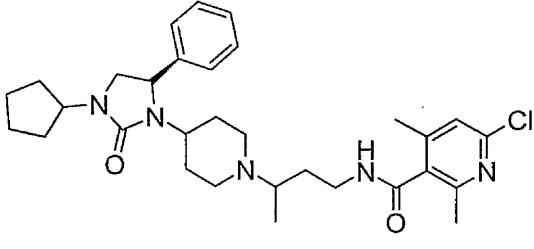
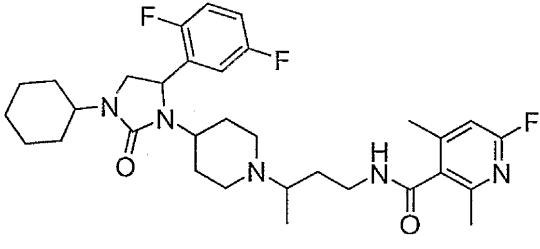
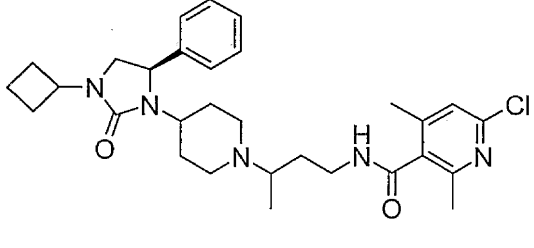
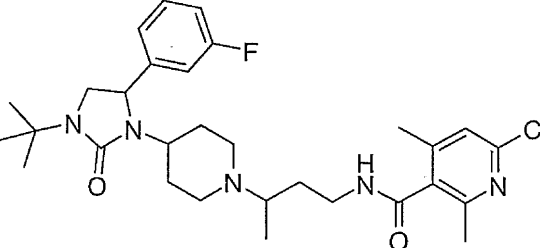


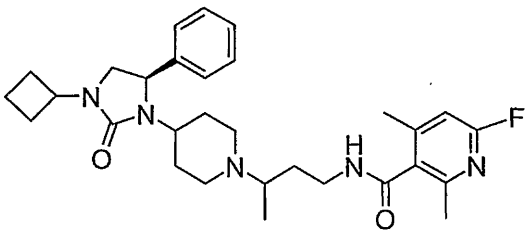
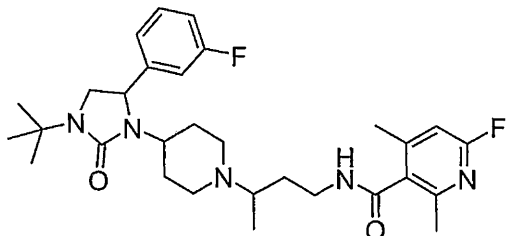
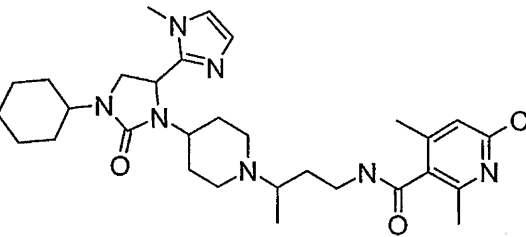
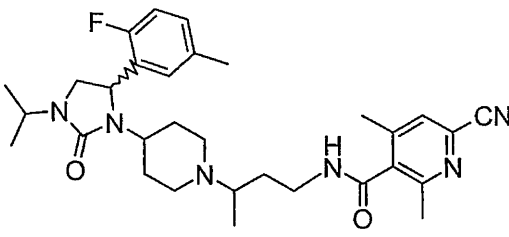
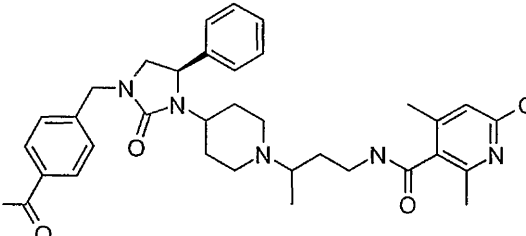
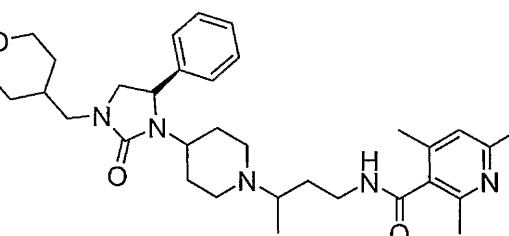
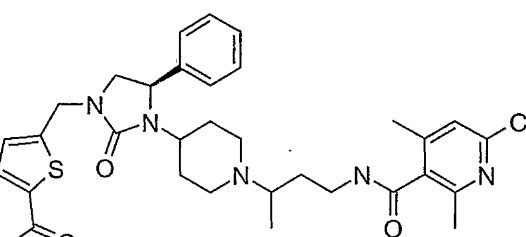
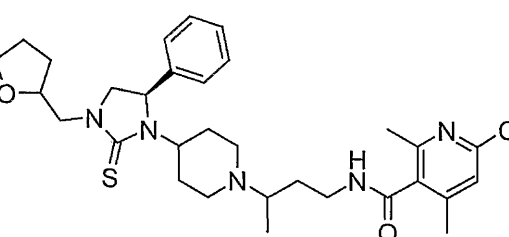
2,6-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-4-フェニル-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド

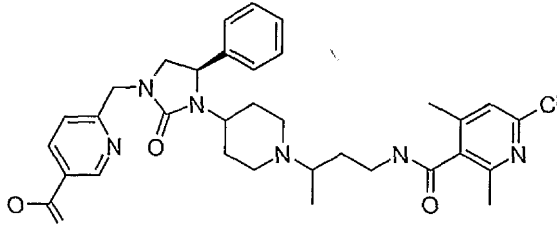
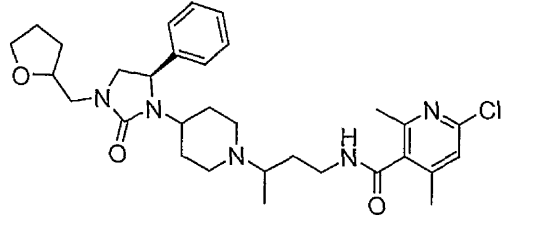
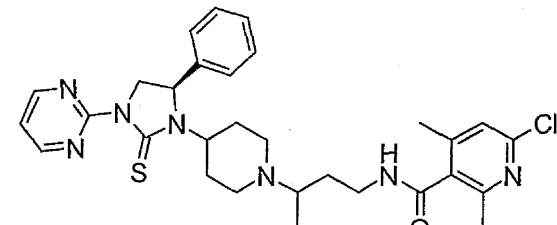
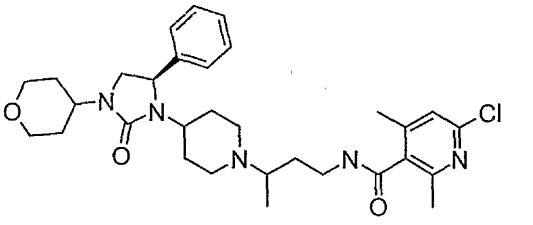
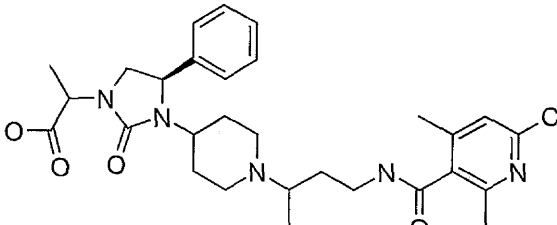
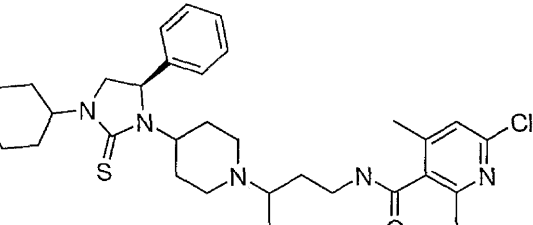
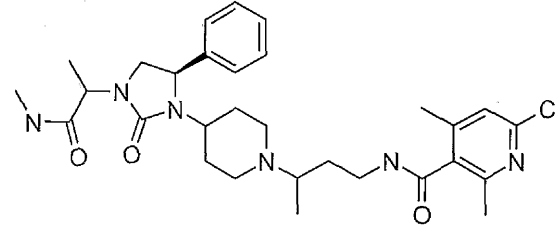
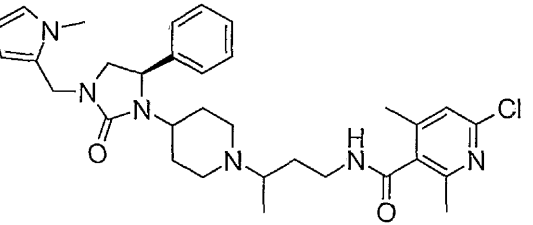


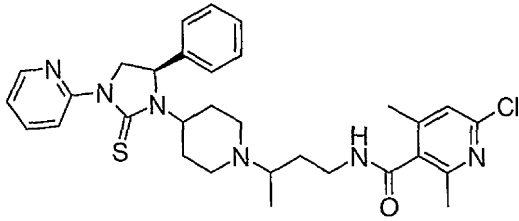
6-クロロ-N-(3-{4-[5-(3-クロロフェニル)-3-イソプロピル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

40

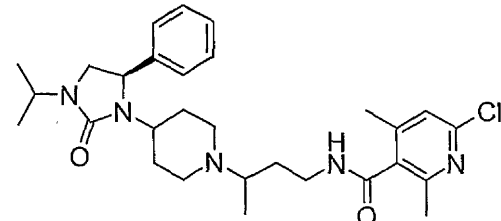
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2-メチルプロピル)-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-{3-[4-(3-シクロヘキシル-2-オキソ-5-チオフェン-3-イル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-(3-[4-[(R)-3-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	20
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2-シクロペンチル)-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-(3-[4-[3-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40

 <p>6-フルオロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-(3-{4-[3-tert-ブチル-5-(3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-フルオロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	<p>10</p>
 <p>6-クロロ-N-{3-[4-(1'-シクロヘキシル-1-メチル-2'-オキソ-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-(3-{4-[5-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	<p>20</p>
 <p>6-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸</p>	 <p>6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	<p>30</p>
 <p>5-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イルメチル]-チオフェン-2-カルボン酸</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	<p>40</p>

 <p>6-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-5-フェニル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-5-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-プロピオン酸</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-5-フェニル-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-3-(1-メチルカルバモイル-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

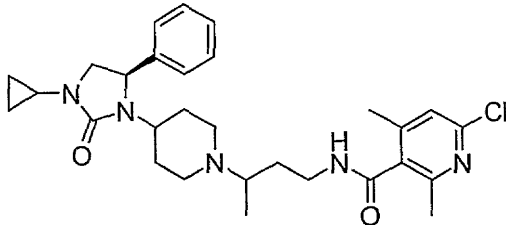


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-5-フェニル-3-ピリジン-2-イル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

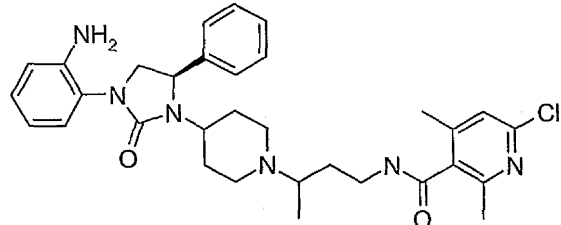


6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-イソプロピル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド

10

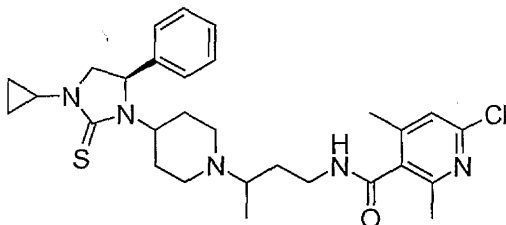


6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド

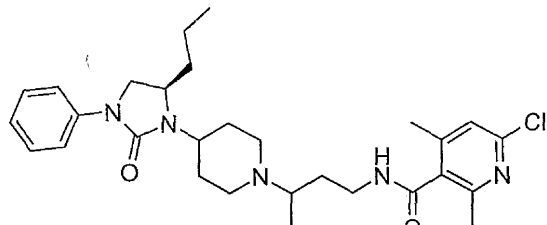


N-(3-[4-[(R)-3-(2-アミノ-フェニル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド

20

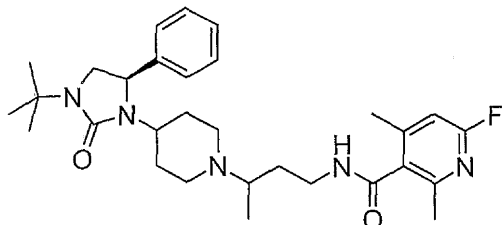


6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-チオキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド

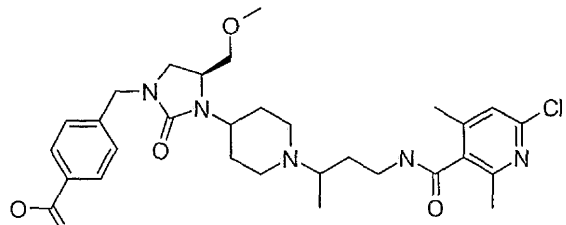


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-3-フェニル-5-プロピル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

30

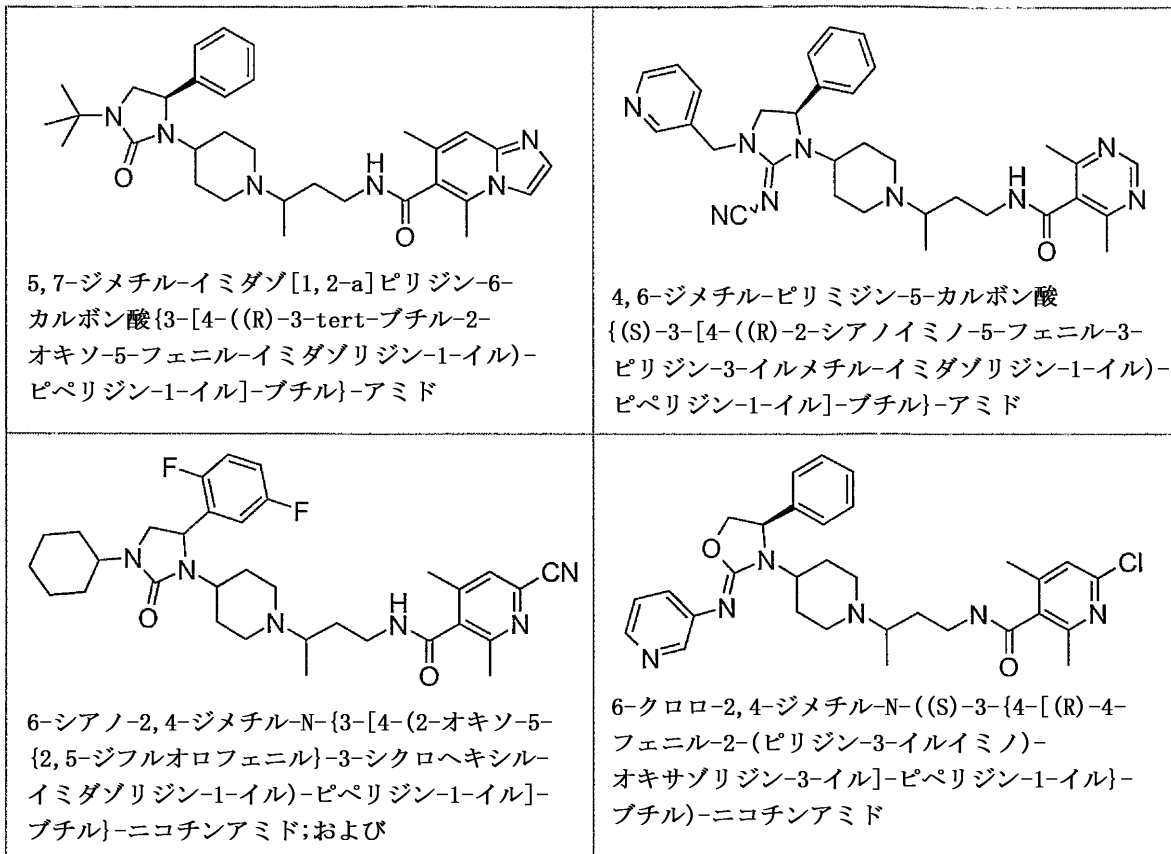


6-フルオロ-N-{3-[4-((R)-3-tert-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド



4-[(S)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル

40



10

20

30

40

50

からなる群より選択される、請求項17記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項17記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項17記載の化合物またはその薬学的組成物を系または被験体内で接触させ、それによってCCR5介在性疾患を処置する段階を含む、CCR5介在性疾患を処置するための方法。

【請求項 2 5】

CCR5介在性疾患が、HIV、中枢神経系の炎症性脱髄性疾患、自己免疫疾患、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、乾癬性関節炎もしくは関節リウマチ、腸炎、同種異系移植片拒絶、喘息、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチに伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性アナフィラキシー、重症筋無力症、若年発症糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種異系移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症；乾癬、炎症性皮肤病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、腫瘍、または癌である、請求項24記載の方法。

【請求項 2 6】

系が、細胞、組織、または器官であり、かつ被験体がヒトまたは動物である、請求項24記載の方法。

【請求項 2 7】

CCR5介在性疾患を処置するための薬剤の製造のための請求項1~9のいずれか一項記載の、または請求項14~15のいずれか一項記載の、または請求項17~23のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的組成物の使用。

【請求項 2 8】

CCR5介在性疾患が、HIV、中枢神経系の炎症性脱髄性疾患、自己免疫疾患、多発性硬化

症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、乾癬性関節炎もしくは関節リウマチ、腸炎、同種異系移植片拒絶、喘息、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチに伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性アナフィラキシー、重症筋無力症、若年発症糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種異系移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症；乾癬、炎症性皮肤病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、腫瘍、または癌である、請求項27記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、一般的には新規化合物、薬学的組成物、およびそれらの使用に関する。より具体的には、これら新規化合物は、ケモカインレセプター活性のモジュレータ、好ましくはケモカインレセプターCCR5のモジュレータでよく、さらにはヒト免疫不全ウイルス(HIV)による標的細胞への感染に対し保護効果を示しうる。別の局面では、本発明の化合物は、様々な炎症および自己免疫疾患の処置および予防に有用でありうる。

20

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2006年4月14日出願の米国仮特許出願第60/792,359号および2005年6月15日出願の米国仮特許出願第60/691,269号の恩典を主張する。これらの出願は参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

刺激剤に反応したリンパ細胞の運動および白血球の血管外溢出および組織浸潤にとって重要な、複雑かつ重複している一群の生物学的活動を調節することによって少なくとも部分的に機能するヒトケモカインが約40種類記述されている(例えばP. Ponath, Exp. Opin. Invest. Drugs, 7:1-18, 1998を参照されたし)。これらの走化性サイトカイン、またはケモカインは、多種多様な細胞によって放出され、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球、および好中球を炎症部位に引きつけ、かつ免疫系の細胞の成熟にも役割を果たしている約8~10kDaのサイズのタンパク質のファミリーを構成している。サイトカインは、三次構造の維持に参与する4個の保存されたシステインから成る共通構造モチーフを共有すると考えられている。先頭2個のシステインが1個のアミノ酸によって隔てられている、即ちCXCであるか、または隣接している、即ちCCであるかに依存して、2つの大きなケモカインのサブファミリー：「CC」または β -ケモカインおよび「CXC」または α -ケモカインが存在している。

30

【0004】

これらのケモカインは、「サイトカインレセプター」と呼ばれるGタンパク質共役7回膜貫通タンパク質のファミリーに属する細胞表面レセプターに特異的に結合し、これらレセプターを通して生物学的活性を仲介する。ケモカインレセプターは、レセプターの天然リガンドを構成するサイトカインに基づいて分類される。 β -ケモカインのケモカインレセプターは「CCR」と称され、一方 α -ケモカインのケモカインレセプターは「CXCR」と称される。これらのケモカインレセプターとしては、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CXCR3、およびCXCR4が挙げられるが、これらに限定されない(徹底した検討については、Murphy et al. Pharmacol. Rev. 52(1), 145-176 (2000)を参照されたし)。

40

【0005】

50

ケモカインは、炎症の開始および維持の主要メディエーターと考えられている(Humana Press出版、C. Herbert編集のChemokines in Disease (1999); Murdoch et al. Blood 95, 3032-3043 (2000)を参照されたし)。より具体的には、ケモカインは、血管形成および傷害後の内皮細胞再形成中の増殖、移動、および分化を含む内皮細胞の機能の制御に重要な役割を果たすことが見出されている(Gupta et al., J. Biol. Chem., 7:4282-4287, 1998)。CXCR4およびCCR5の両ケモカインレセプターは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の病因に関係している。

【 0 0 0 6 】

ほとんどの例では、HIVは、まずそのgp120エンベロープタンパク質を介して標的細胞のCD4レセプターに結合する。立体構造の変化がgp120に起こり、結果的にCCR5のようなケモカインレセプターに結合すると思われる(Wyatt et al., Science, 280:1884-1888(1998))。感染中に引き続き生ずるHIV-1分離株はCXCR4ケモカインレセプターに結合する。別の関連レトロウイルス、ネコ免疫不全ウイルスでは、最初にCD4レセプターに結合するのではなくケモカインレセプターに結合することが観察されており、ケモカインレセプターが免疫不全レトロウイルスにとって絶対的レセプターである可能性が示唆されている。

10

【 0 0 0 7 】

HIVによるCD4への最初の結合に続いて、HIV-1のマクロファージ指向性(M指向性)およびT細胞株指向性(T指向性)分離株に対して融合補助因子として働く他のメンバーと一緒にウイルス-細胞融合が起きるが、この融合はケモカインレセプターファミリーのメンバーが仲介している。(Carroll et al., Science, 276: 273-276 1997; Feng et al. Science 272, 872-877 (1996); Bleul et al. Nature 382, 829-833 (1996); Oberlin et al. Nature 382, 833-835 (1996); Cocchi et al. Science 270, 1811-1815 (1995); Dragic et al. Nature 381, 667-673 (1996); Deng et al. Nature 381, 661-666 (1996); Alkhatib et al. Science 272, 1955-1958, (1996))。患者における感染経過中に、大部分のHIV粒子はM指向性からより病原性の高いT指向性のウイルス表現形にシフトすると思われる。(Miedema et al., Immune. Rev., 140:35 (1994); Blaak et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 1269-1274 (2000); Simmonds et al. J. Virol. 70, 8355-8360 (1996); Tersmette et al. J. Virol. 62, 2026-2032, (1988); Connor, R. I., Ho, D. D. J. Virol. 68, 4400-4408 (1994); Schuitemaker et al. J. Virol. 66, 1354-1360 (1992))。M指向性ウイルス表現形は、CCR5レセプター結合後のウイルスの細胞侵入能力と相互に関係するが、一方T指向性ウイルス表現形は、CXCR4レセプターとの結合および膜との融合に続く細胞内へのウイルス侵入と相互に関係する。臨床的には、観察はCCR5またはCXCR4に遺伝的突然変異のある患者はHIVに対し耐性であるか、または感受性がより低いと思われることを示唆している(Liu et al. Cell 86, 367-377 (1996); Samson et al. Nature 382, 722-725 (1996); Michael et al. Nature Med. 3, 338-340 (1997); Michael et al. J. Virol. 72, 6040- 6047 (1998); O'Brien et al. Lancet 349, 1219 (1997); Zhang et al. AIDS Res. Hum. Retroviruses 13, 1357-1366 (1997); Rana et al. J. Virol. 71, 3219-3227 (1997); Theodorou et al. Lancet 349, 1219-1220 (1997))。

20

30

【 0 0 0 8 】

数多くのケモカインレセプターが細胞内へのHIVの侵入を仲介すると報告されているが、様々な初代臨床HIV-1株により用いられる生理学的に関係するコレセプターと思われるのはCCR5およびCXCR4だけである(Zhang et al. J. Virol. 72, 9307-9312 (1998); Zhang et al. J. Virol. 73, 3443-3448 (1999); Simmonds et al. J. Virol. 72, 8453-8457 (1988))。CXCR4を利用するT指向性ウイルスの融合および侵入は、天然のCXCL12-ケモカイン間質細胞由来因子-1 (SDF-1)によって阻害される。一方、CCR5を利用するM指向性ウイルスの融合および侵入は、天然のCC-ケモカイン、即ちRegulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTESまたはCCL5)およびマクロファージ炎症性タンパク質(MIP-1 およびMIP-1 またはそれぞれCCL3およびCCL4)によって阻害される。SDF-1はCXCL12または前B細胞刺激因子(PBSF)として知られる。

40

【 0 0 0 9 】

50

しかしながら、それらの天然リガンドへのケモカインレセプターの結合は、単にHIV感染のメディエーターとしてだけでなくより進化的かつ中心的な役割をはたしていると思われる。天然リガンドPBSF/SDF-1のCXCR4ケモカインレセプターへの結合は、重要なシグナル伝達機構を提供している。CXCR4またはSDF-1ノックアウトマウスは、脳、心臓、および胃腸管に異常を示し、子宮内で死亡する(Zou et al., *Nature*, 393:591-594 (1998); Tachibana et al., *Nature*, 393:591-594 (1998); Nagasawa et al. *Nature* 382, 635-638 (1996))。さらに、CXCR4発現白血球および造血性前駆細胞のSDF-1への移動は、B細胞系統の維持およびCD34⁺前駆細胞の骨髄内への局在にとって重要と考えられる(Bleul et al. *J. Exp. Med.* 187, 753-762 (1998); Viardot et al. *Ann. Hematol.* 77, 195-197 (1998); Auiti et al. *J. Exp. Med.* 185, 111-120 (1997); Peled et al. *Science* 283, 845-848 (1999); Qing et al. *Immunity* 10, 463-471 (1999); Lataillade et al. *Blood* 95, 756-768 (1999); Ishii et al. *J. Immunol.* 163, 3612-3620 (1999); Maekawa et al. *Internal Medicine* 39, 90-100 (2000); Fedyk et al. *J. Leukocyte Biol.* 66, 667-673 (1999); Peled et al. *Blood* 95, 3289-3296 (2000))。

【 0 0 1 0 】

CXCR4への結合に対しSDF-1がもたらすシグナルは、また腫瘍細胞の増殖および腫瘍成長に伴う血管形成の制御にも重要な役割を果たしうる("Chemokines and Cancer" Humana Press (1999)発行; B. J. Rollins 編集; Arenburg et al. *J. Leukocyte Biol.* 62, 554-562 (1997); Moore et al. *J. Invest. Med.* 46, 113-120 (1998); Moore et al. *Trends cardiovasc. Med.* 8, 51-58 (1998); Seghal et al. *J. Surg. Oncol.* 69, 99-104 (1998)を参照されたし)。内皮細胞内のCXCR4のレベルをアップレギュレーションする既知の血管形成増殖因子VEGFおよびbFGF、ならびにSDF-1は、インビボで血管形成を誘導できる(Salcedo et al. *Am. J. Pathol.* 154, 1125-1135 (1999))。さらには、CXCR4を発現する白血球細胞は、SDF-1を発現しているリンパ節および骨髄細胞に向かって移動して付着する(Burger et al. *Blood* 94, 3658-3667 (1999); Arai et al. *Eur. J. Haematol.* 64, 323-332 (2000); Bradstock et al. *Leukemia* 14, 882-888 (2000))。

【 0 0 1 1 】

CXCR4へのSDF-1の結合はまた、アテローム性動脈硬化(Abi-Younes et al. *Circ. Res.* 86, 131-138 (2000))、腎臓同種移植片拒絶(Eitner et al. *Transplantation* 66, 1551-1557 (1998))、喘息およびアレルギー性気道炎症(Yssel et al. *Clinical and Experimental Allergy* 28, 104-109 (1998); *J. Immunol.* 164, 5935-5943 (2000); Gonzalo et al. *J. Immunol.* 165, 499-508 (2000))、アルツハイマー病(Xia et al. *J. Neurovirology* 5, 32-41 (1999))、ならびに関節炎(Nanki et al. *J. Immunol.* 164, 5010-5014 (2000))の病因にも関係している。

【 0 0 1 2 】

血小板もまた活性化によってケモカインRANTESを分泌すること、および内皮細胞上でのRANTESの存在が炎症を起こした内皮細胞上への単球の拘束を促進することが示されているが、これは、内皮細胞下でのマクロファージの泡沫細胞への変換がアテローム形成の中心のプロセスであることから、アテローム形成に於ける重要な段階である(Tan, et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 12(11):1765-1776 (2003))。それ故に直接的または間接的な、RANTESのCCR5レセプターへの結合の阻害または妨害は、アテローム性動脈硬化の発生を弱める可能性がある。例えば、Met_RANTESは、活性化した内皮細胞への単球の結合を阻害することも示されている(前記、Tan, et al.)。

【 0 0 1 3 】

ケモカインとそれらのレセプターの間の関係の理解を深めるために、有用な治療法が示唆されると考えられるモノクローナル抗体または低分子を用いてCXCR4ケモカインレセプターを介したHIVの融合、侵入、および複製を阻止する実験が最近行われた(Schols et al., *J. Exp. Med.* 186:1383-1388 (1997); Schols et al., *Antiviral Research* 35:147-156 (1997); Bridger et al. *J. Med. Chem.* 42, 3971-3981 (1999); Bridger et al. "Bicyclam Derivatives as HIV Inhibitors" in *Advances in Antiviral Drug Design Volume*

3, p161-229; Published by JAI press (1999); Edited by E. De Clercq)。バイサイクラムのような低分子は、CXCR4に特異的に結合するが、CCR5には結合しないことが分かっている(Donzella et al., Nature Medicine, 4:72-77 (1998))。これらの実験は、インビトロでの標的細胞内へのHIVの侵入および膜融合への干渉を実証した。

【 0 0 1 4 】

バイサイクラムについては、また侵入にCXCR4を利用するネコ免疫不全ウイルス(FIV)の融合および侵入を阻害することも示されている(Egberink et al. J. Virol. 73, 6346-6352 (1999))。CCR5阻止剤としては、その幾つかはHIVコレセプターを選択的に阻止するがケモカイン結合は阻止しないモノクローナル抗体、ならびに切断型RANTES、Met-RANTESおよびAOP-RANTESのようなケモカイン誘導体、ならびにKSHV vMIP-IIのようなウイルス性ケモカインが挙げられるが、これらは全てケモカインおよびHIVとCCR5との相互作用の両方を阻止するが、選択的ではない(Murphy et al. Pharmacol. Rev. 52(1), 145-176 (2000)によって概説されている)。

10

【 0 0 1 5 】

さらなる実験は、バイサイクラムが用量依存的にCXCR4への125I-標識SDF-1の結合およびSDF-1に反応したシグナル伝達(細胞内カルシウムの増加によって指示される)を阻害することを示している。このようにバイサイクラムはまた、CXCR4への天然ケモカイン、即ち間質由来因子またはSDF-1の結合によって生ずるシグナル伝達に対するアンタゴニストとしても機能した。バイサイクラムは、また非HIV感染細胞に於けるHIV gp120(エンベロープ)誘導アポトーシスも阻害した(Blanco et al. Antimicrobial Agents and Chemother. 44, 51-56 (2000))。

20

【 0 0 1 6 】

抗MIP-1による受動免疫は、マウスではコラーゲン誘発関節炎(CIA)の発生を遅らせ、かつ重症度を下げることが示されているが、このCIAモデルはヒトのリウマチ性関節炎を表す確立されたマウスモデルである(Szekanecz, Z., et al., AP, Seminars in Immunology, 15(2003), p.15-21)。他の研究はまた、CCR5レセプターを阻止する薬物が多発性硬化症の処置に合理的な方法を提供できることも示している。抗MIP-1抗血清の投与は、多発性硬化症の齧歯類モデルである実験的アレルギー性脳症を起こしたマウスにおいて、PBMcによるCNS浸潤を防止することが示されている(Balashov, K.E., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96 (1999), p.6873-6878)。

30

【 0 0 1 7 】

移植した心臓の慢性拒絶または心臓同種移植片血管病(CAV)および急性腎同種移植片拒絶に関する別の研究は、CCR5のようなケモカインレセプターを阻止することが、このような疾患の処置または予防に、特有の治療的方法を提供できることを示している(Yun JJ, et al., Circulation, 2004, Vol. 109(7), p.932-7, Panzer U., et al., Transplantation, 2004, Vol.78(9), p.1341-50)。例えば、Met-RANTESを用いたケモカインレセプターCCR1およびCCR5のアンタゴニズムは、移植された心臓への単球の動員を減らすことによってCAVの発生を減少させた。CCR1およびCCR5のアンタゴニストであるMet-CCL5は、乳癌増殖について試験され、これを阻害することが示されている(Robinson SC. et al, Cancer Res., 2003, Vol. 63(23), p.8360-5)。

40

【 0 0 1 8 】

上記に示したようにケモカインは、自己免疫疾患、同種移植片拒絶、感染、アレルギー、新生物、および血管異常のような様々なヒト疾患において重要な役割を果たしかつ関与している。HIV感染におけるその寄与的役割に加えて、ケモカインレセプターCCR5には、多発性硬化症を含む中枢神経系の炎症脱髄性疾患、実験的自己免疫脳脊髄炎、関節リウマチ、腸炎、同種移植片拒絶、喘息および心血管疾患といった疾患にも関係している(Gerard et al. Natl. Immunol. 2(2), 108-115 (2001)およびLuster, A., N. Eng. J. Med., 338 (7), 436-445 (1998)に概説されている)。CCR5レセプターは、T-リンパ細胞およびマクロファージに発現しており、神経、星状細胞、毛細血管内皮細胞、上皮、血管平滑筋、および繊維芽細胞についてCCR5の報告が出版されている。RANTESおよびMIP-1 / に加

50

えて、CCR5レセプターに結合する天然リガンドは、単球化学誘因物質タンパク質2(MCP-2 またはCCL8)である。

【0019】

参照によりその全ての内容が全体として本明細書に組み入れられる、米国特許第5,583,131号；第5,698,546号；第5,817,807号；第5,021,409号；および第6,001,826号は、インビトロ検査でHIV-1およびHIV-2に対し活性である環式化合物を開示している。その後、これら化合物が免疫系の特定の細胞の表面に発現しているケモカインレセプターCXCR4および/またはCCR5に結合することによって抗HIV活性を示すことが発見され、かつ国際公開公報第02/34745号にさらに開示されている。この競合結合は、これによって、これらの標的細胞を、侵入にCXCR4レセプターを利用するHIVによる感染から守る。これに加えてこれら化合物は、CXCR4に対する天然リガンドであるケモカイン間質細胞由来因子1 (SDF-1)の結合、シグナル伝達、および走化効果をアンタゴナイズする。さらには、これら化合物は、インビトロでCCR5レセプターに結合することによって標的細胞のHIV感染に対する保護効果を実証した。

10

【0020】

これに加えて米国特許第6,365,583号は、上記特許/特許出願に記載されているこれら環式ポリアミン抗ウイルス剤が、抗ウイルス特性を示すだけでなく白血球の産生を高める効果も有することを開示している。それ故にこれら作用物質は、化学療法の副作用の制御、骨髄移植の成功を高めること、創傷の治癒および火傷処置を高めること、ならびに白血病での細菌感染との闘いに有用である。

20

【0021】

国際公開公報第00/56729号、国際公開公報第02/22600号、国際公開公報第02/22599号および国際公開公報第02/34745号は、免疫系の特定の細胞の表面に発現しているケモカインレセプターCXCR4およびCCR5に結合することによって、抗HIV活性を示す一連の複素環式化合物を記載している。この競合結合は、それにより、侵入にCXCR4およびCCR5レセプターを利用するHIVによる感染からこれら標的細胞を守る。これに加えてこれら化合物は、CXCR4、ケモカイン間質細胞由来因子1 (SDF-1)、および/またはCCR5に対する天然リガンドであるケモカインRANTESの結合、シグナル伝達、および走化効果をアンタゴナイズする。

【0022】

ケモカインレセプターのCXCR4は、胃腸管の血管形成(Tachibana et al., Nature, 393: 591-594 (1998))ならびに造血および小脳の発達(Zou et al., Nature, 393:591-594 (1998))と関連することが見出されている。B前駆細胞の成長刺激因子/間質由来因子(PBSF/SDF-1)がCXCR4ケモカインレセプターに結合することによって働くこれら重要な機能の幾つかへの干渉は、血管発生、造血、および心臓形成に致命的な欠陥をもたらす。同様に、胎児の小脳の発達も、神経細胞移動および中枢神経系でのパターン形成においてCXCR4が効果的に機能することに依存すると考えられている。このGタンパク質共役ケモカインレセプターは、小脳原基に於ける顆粒細胞移動に求められるパターンを保証する上で重要な役割を果たすと考えられている。

30

【0023】

ここでは、本発明者らは、固有の化学的屬性を有し、かつケモカインレセプターのCCR5に結合することによって標的細胞のHIV感染に対し保護効果を示す化合物を開示する。これに加えてこれら化合物は、CCR5に対する天然リガンドであるケモカインRANTESの結合、シグナル伝達、および走化効果をアンタゴナイズする。

40

【0024】

上記文書の引用は、前記のいずれかが妥当な先行技術であることを認めるものではない。日付に関する全ての記述、またはこれら文書の内容に関する表現は、出願者が利用できる情報に基づいており、これら文書の日付または内容の正確性に関して認めるものではない。さらには、本出願を通して参照されている全ての文書は、参照によりその全ての内容が全体として本明細書に組み入れられる。

【発明の開示】

50

【0025】

発明の開示

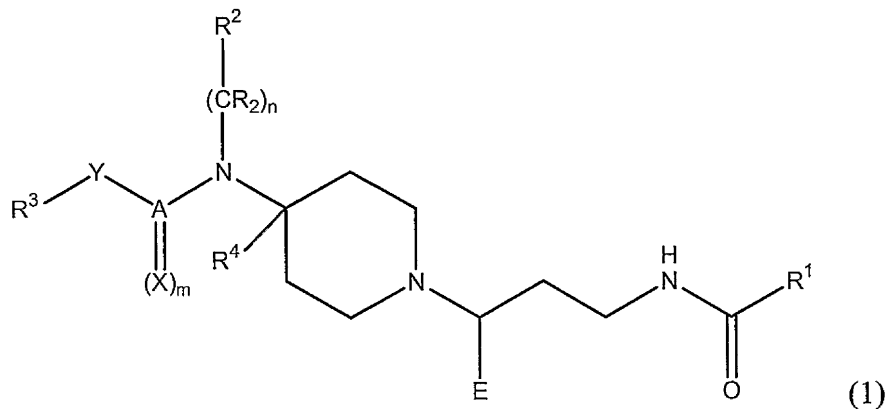
本発明は、ケモカインレセプターを調節し、かつそれに対する天然リガンドの結合に干渉することができる新規化合物を提供する。より具体的には、本発明は、ケモカインレセプター、好ましくはCCR5レセプターに結合できる新規ピペリジン誘導体に関する。

【0026】

本発明の化合物は、標的細胞にHIV感染からの保護効果を示す作用物質として有用でありうる。本発明の化合物はまた、炎症性および自己免疫性の疾患の処置および予防にも有用でありうる。本発明の態様は、ケモカインレセプターのアンタゴニストまたはアゴニストとして作用する化合物であり、これらはCD4⁺のレベルを上げることによって、免疫系を再構成できる作用物質として；CD8⁺細胞のような免疫細胞、および神経細胞に於けるアポトーシスのアンタゴニスト剤として；間質由来因子1に向かうヒト骨髄B系統細胞の移動、ならびにケモカインのそれらのレセプターへの結合を阻害するこれら化合物の能力に関係するその他生物学的活動のアンタゴニスト剤として有用でありうる。

【0027】

一つの局面では、本発明は式(1)を有する化合物：



およびその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

Aは、炭素または硫黄であり；

Xは、酸素、硫黄、NR²、NOR²、NCN、NSO₂R²、NAc、NNO₂、CRNO₂、NCOR²、C(CN)₂、またはCRCNであり、ただしAが硫黄の場合、Xは、酸素であり；

Yは、結合、O(CR₂)_p、S(CR₂)_p、NR(CR₂)_p、または(CR₂)_pであり、ここで、(CR₂)_p中の1個の炭素は、N、O、もしくはSで置換および/または置き換えられてもよい；あるいはYは、(CR₂)_mと一緒に5~6員環を形成してもよく；

nおよびpは、独立して0~6であり；

mは、1~2であり、ただしAが炭素の場合、mは、1であり；

Eは、Hまたはメチルであり；

R¹は、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R²は、H、置換されてもよいアルキル、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；ならびに

R³は、H；置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル；ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、アミノ、アミド、カルボキシル、CO₂R²、S=(O)_pR²、CR=N-OR、O(CR₂)CN、NR-COR²、SR²；炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；

RおよびR⁴は、独立してH、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；

ここで、置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルにおいては、炭素は、ハロ、N、O、もしくはSで置換されてもよく、および/またはN、O、もしくはSで置き換えられてもよく；かつ

各炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、炭素環、アリール環、複素環、またはヘテロアリール環で置換および/または縮合されてもよい。

【0028】

上記の式(1)の一つの態様では、 R^1 は、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジンN-オキシド、チエニル、イソキサゾリル、またはピラゾリルであり、これらの各々は、一つまたは複数のハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドで置換されていてもよい。

【0029】

上記の式(1)の別の態様では、 R^2 は、H、置換されてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、一つまたは複数の C_{1-6} アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、カルボキシアルキル、シアノ、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドに連結されてよい。いくつかの例では、 R^2 は、フェニル、ピリジミニル、ピリジニル、チアゾリル、フラニル、チエニル、またはイミダゾリルである。

10

【0030】

上記の式(1)のさらに別の態様では、 R^3 は、H、OH、シアノ、 NR_2 、SR、SOR、 SO_2R 、 CO_2R 、 $CONR_2$ 、または置換されてもよいアルキルもしくはアルコキシであり、ここで、Rは、独立してHまたは C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^3 は、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールでよく、これらの各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはN-オキシドで置換されても、かつ/または炭素環、アリール環、複素環、もしくはヘテロアリール環と縮合されてもよい。いくつかの例では、 R^3 は、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、モルホリン、5~6員の複素環に縮合されていてもよいフェニル、ピリジニル、チエニル、 C_{1-6} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル、ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン、インドリル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ピロリジン-2-オン、テトラゾール、イミダゾール、ジオキサラン、またはイソキサゾールである。

20

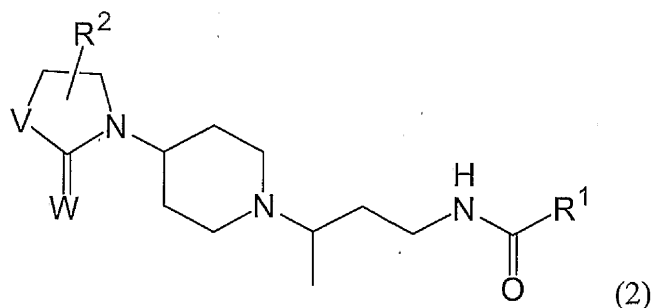
【0031】

上記の式(1)の別の態様では、各 R^4 は、水素である。別の例では、nは、1である。いくつかの例では、AおよびYは、共にヘテロ原子ではない。

30

【0032】

別の局面では、本発明は式(2)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：



およびその薬学的に許容される塩を提供する；
式中、

40

Wは、酸素、硫黄、 NR^2 、 NOR^2 、 NCN 、 NSO_2R^2 、 NAC 、 NNO_2 、 $CRNO_2$ 、 $NCOR^2$ 、 $C(CN)_2$ 、または $CRCN$ であり；

Vは、O、S、N-L- R^3 、またはCR-L- R^3 であり；

Lは、結合、またはO、S、およびNRから選択される基で置き換えられかつmが1~3である $(CR_2)_m$ の、1個の炭素を任意に有してもよい $(CR_2)_m$ リンカーであり；

R^1 は、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^2 は、H、置換されてもよいアルキル、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^3 は、H；置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル；ヒドロキシ

50

、アルコキシ、シアノ、アミノ、アミド、 COR^2 、 CO_2R^2 、 $\text{S}=\text{O})_p\text{R}^2$ 、 $\text{CR}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $\text{O}(\text{CR}_2)\text{CN}$ 、 $\text{NR}-\text{COR}^2$ 、 SR^2 ；炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；ならびに

Rは、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

ここで、置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルにおいては、炭素は、ハロ、N、O、もしくはSで置換されてもよく、および/またはN、O、もしくはSで置き換えられてもよく；かつ

各炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、炭素環、アリール環、複素環、またはヘテロアリール環で置換および/または縮合されてもよい。

【0033】

上記の式(2)の一つの態様では、 R^1 は、フェニル、ピリミジニル、またはピリジニルであり、各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドで置換されてもよい。

10

【0034】

上記の式(2)の別の態様では、 R^2 は、フェニル、チエニル、もしくはイミダゾリルであり、各々は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはN-オキシドで置換されてもよい；あるいはアルキルもしくはシクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、OR、SR、もしくは $\text{N}(\text{R})_m$ で置換されてもよく、またはその中の1個の炭素は、N、O、もしくはSで置き換えられてもよい。

【0035】

上記の式(2)のさらに別の態様では、 R^3 は、H、 C_{1-10} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキルであるか；あるいは R^3 は、 C_{3-7} シクロアルキル、5~6員アリール、ヘテロアリール、もしくは複素環であり、各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールで置換されていてもよく、または炭素環もしくは複素環と縮合されていてもよい。いくつかの例では、 R^3 は、H、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロピラン、モルホリン、5~6員複素環と縮合されていてもよいフェニル、ピリジニル、イミダゾール、フラン、ピリミジン、チエニル、 C_{1-6} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル、またはビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエンである。

20

【0036】

上記の式(1)または(2)のいくつかの態様では、各Rは、独立して選択され、かつ各々は、Hまたはアルキルである。いくつかの態様では、各Rは、Hである。別の態様では、一つまたは複数のRは、アルキル基であり、典型的には C_1-C_6 アルキル基、またはシクロアルキル基、典型的には、 C_3-C_6 シクロアルキル基である。別の態様では、少なくとも一つのRは、 C_1-C_6 アルキルまたはシクロアルキル基である。二つのR基が (CR_2) 単位のように単一原子上に見られる場合、それらは連結して3~8員環を形成してもよい。二つのR基が隣接する原子に存在する場合、それらはまた連結して3~8員環を形成してもよい。いくつかの態様では、各任意の置換基としてはハロゲン、アルキル、アミン、シアノ、アミド、またはヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0037】

本発明はまた、式(1)または(2)を有する化合物、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物も提供する。さらに、本発明は、細胞、組織、または器官のCCR5介在性疾患を処置するための方法であって、式(1)または(2)を有する化合物を前記体系と接触させ、それによってCCR5介在性疾患を処置することを含む方法を提供する。本発明はまた、ヒトまたは動物被験体のCCR5介在性疾患を処置するための方法であって、式(1)または(2)を有する化合物を被験体に投与し、それによってCCR5介在性疾患を処置することを含む方法も提供する。

40

【0038】

本発明の化合物を使用して処置できるCCR5介在性疾患の例は、HIV、中枢神経系の炎症性脱髄性疾患、自己免疫疾患、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、乾癬性関節炎もしくは関節リウマチ、腸炎、同種異系移植片拒絶、喘息、心血管疾患、アテローム性動

50

脈硬化、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチに伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性アナフィラキシー、重症筋無力症、若年発症糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種異系移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症；乾癬、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、腫瘍、または癌を含むが、これらに限定されない。

【0039】

式(1)または(2)の化合物は、水和物または溶媒和化合物を形成でき、かつ任意のその立体異性体および立体異性体の混合物でよい。ラセミ化合物は、公知の分離法および精製法を用いて個々の異性体に分離できる。個々の光学異性体およびその混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0040】

発明を実施する様式

一つの局面では、本発明は、上記の式(1)または(2)を有する化合物を提供し、該化合物はケモカインレセプターのケモカインモジュレータであってよい。

【0041】

より詳細には、化合物はケモカインレセプターに結合でき、それに対する天然リガンドの結合に干渉でき、かつHIV感染に対する標的細胞への保護効果を示すことができる。化合物は、ケモカインレセプターのアンタゴニストまたはアゴニストとして有用であり、かくしてCD4⁺細胞のレベルを上げることによって免疫系を再構成することができ；CD8⁺細胞のような免疫細胞および神経細胞に於けるアポトーシスのアンタゴニスト剤として；間質由来因子1へのヒト骨髄B系統細胞の移動、ならびにケモカインのそれらレセプターへの結合を阻害するこれら化合物の能力に関係する他の生物学的活性のアンタゴニスト剤として有用でありうる。

20

【0042】

ケモカインのそのレセプターへの結合に干渉するケモカインアンタゴニストは、CD4⁺細胞のレベルを上げることによって免疫系を再構成するのに(Biard-Piechaczyk, et al., Immunol. Lett., 70: 1-3 (1999)); CD8⁺細胞のような免疫細胞に於けるアポトーシスのアンタゴニスト剤として(Herbin, et al., Nature 395: 189-193, (1998))、ならびに神経細胞に於けるアポトーシスのアンタゴニスト剤として(Ohagen et al., J. of Virol., 73: 897-906, (1999); およびHesselgesser, et al., Curr. Biol. 8: 595-598, (1998))有用である。ケモカインレセプターアンタゴニスト剤はまた、ヒト骨髄B系統細胞の間質由来因子1への移動を阻害する(例えばE. Fedyk, et al., J of Leukocyte Biol., 66:667-783, (1999)を参照されたし)。

30

【0043】

本発明は、治療有効量の式(1)または(2)の化合物を少なくとも一つの賦形剤と共に含む薬学的組成物、および人体または他の哺乳動物体の疾患をこのような組成物を用いて処置する方法を含む。本明細書において使用する場合、用語「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床家が求める、細胞、組織、器官、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出す、式(1)または(2)の化合物の量を指す。

40

【0044】

本発明は、有効量の式(1)または(2)の化合物をケモカインレセプターに接触させることを含む、ケモカインレセプターによるその天然リガンドへの結合を阻止または干渉するための方法を提供する。本発明はまた、哺乳動物被験体に、治療有効量の式(1)または(2)の化合物を含む薬学的組成物を投与することを含む、疾患または病態の原因となる病原体に結合するケモカインレセプターを持つ標的細胞を保護する方法も提供する。

【0045】

さらに、発明は、ケモカインレセプターのその天然リガンドとの結合を阻止または干渉

50

することが好都合である疾患を処置するための薬剤の製造における式(1)または(2)の化合物の使用を提供する。化合物は、治療有効量の式(1)または(2)の化合物に対応する量の組成物に製剤化される。

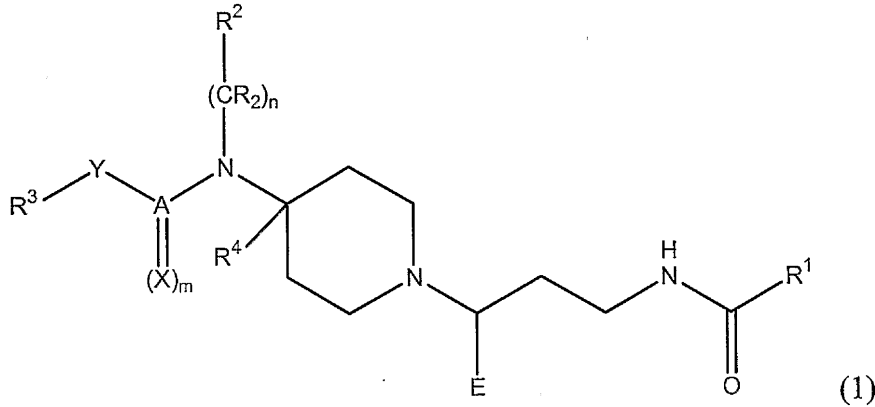
【0046】

本発明の化合物

本発明の化合物は、一般的には、式(1)または式(2)で記載される。

【0047】

一つの局面では、本発明は、式(1)を有する化合物：



およびその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

Aは、炭素または硫黄であり；

Xは、酸素、硫黄、 NR^2 、 NOR^2 、 NCN 、 NSO_2R^2 、 NAc 、 NNO_2 、 CRNO_2 、 NCOR^2 、 $\text{C}(\text{CN})_2$ 、または CRCN であり、ただしAが硫黄の場合、Xは、酸素であり；

Yは、結合、 $\text{O}(\text{CR}_2)_p$ 、 $\text{S}(\text{CR}_2)_p$ 、 $\text{NR}(\text{CR}_2)_p$ 、または $(\text{CR}_2)_p$ であり、ここで、 $(\text{CR}_2)_p$ 中の1個の炭素は、N、O、もしくはSで置換および/または置き換えられてもよい；あるいはYは、 $(\text{CR}_2)_m$ と一緒に5~6員環を形成してもよく；

nおよびpは、独立して0~6であり；

mは、1~2であり、ただしAが炭素の場合、mは、1であり；

Eは、Hまたはメチルであり；

R^1 は、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^2 は、H、置換されてもよいアルキル、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；ならびに

R^3 は、H；置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル；ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、アミノ、アミド、カルボキシル、 CO_2R^2 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^2$ 、 $\text{CR}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $(\text{CR}_2)\text{CN}$ 、 $\text{NR}-\text{COR}^2$ 、 SR^2 ；炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールであり；

Rおよび R^4 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

ここで、置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルにおいては、炭素は、H、N、O、もしくはSで置換されてもよく、および/またはN、O、もしくはSで置き換えられてもよく；かつ

各炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、炭素環、アリール環、複素環、またはヘテロアリール環で置換および/または縮合されてもよい。

【0048】

式(1)では、Rの各存在は独立して決定され、各々は、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルアルキルでよく；さらに、 $(\text{CR}_2)_m$ または $(\text{CR}_2)_n$ として記載される基の一つまたは複数の CR_2 員は、O、S、 SO 、 SO_2 、 NCOR 、およびNRから選択される基で置き換えることができる。例えば、nが3である $(\text{CR}_2)_n$ は、例えば CH_2OCH_2 でよい。

【0049】

上記の式(1)では、Rは、水素、 C_{1-6} アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$

シクロアルキルアルキルでよい。いくつかの例では、RおよびR⁴は、独立してH、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₈シクロアルキルである。特定の例では、RおよびR⁴は、各々Hである。

【0050】

上記の式(1)では、R¹は、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジンN-オキシド、チエニル、イソキサゾリル、またはピラゾリルであり、これらの各々は、一つまたは複数のハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アミン、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドで置換されていてもよい。

【0051】

別の態様では、式(1)のR¹は、置換されてもよい環式もしくは非環式アルキル、または5員もしくは6員の非芳香族複素環でよく、これらの各々は、一つまたは複数の環式アルキル、非環式アルキル、アルケン、アルキン、ハロゲン、CN、OH、NH₂、NHR⁵、またはOR⁵で置換されていてもよいか；あるいは

フェニル、ピリジン、ピリジンN-オキシド、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、一つまたは複数の環式もしくは非環式アルキル、アルケン、アルキン、OH、OMe、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、ハロゲン、CN、CF₃、OCF₃、NHC(O)(C₁₋₆アルキル)、C(O)(C₁₋₆アルキル)、C(O)O(C₁₋₆アルキル)、OC(O)(C₁₋₆アルキル)、C(O)OH、C(O)NH(C₁₋₆アルキル)、C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、S(C₁₋₆アルキル)、SO_nR⁶、NHS(O)_n(C₁₋₆アルキル)で置換されていてもよいか(ここで、nは、1または2である)；あるいは

N-連結フェニル、ピリジン、ピリジンN-オキシド、またはヘテロアリール環であり、これらの各々は、一つまたは複数の環式もしくは非環式アルキル、アルケン、アルキン、ハロゲン、CN、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、C(O)NH(C₁₋₆アルキル)、C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、またはC(O)O(C₁₋₆アルキル)で置換されていてもよい。

【0052】

上記の式(1)では、R²は、H、置換されてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、一つまたは複数のC₁₋₆アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、カルボキシアリル、シアノ、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドに連結されていてもよい。いくつかの例では、R²は、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、チアゾリル、フラニル、チエニル、またはイミダゾリルである。

【0053】

別の態様では、式(1)のR²は、フェニル、ピリジン、またはヘテロアリールでよく、これらの各々は、一つまたは複数の環式もしくは非環式のアルキル、アルケン、アルキン、ハロゲン、CN、NO₂、OH、NH₂、CF₃、CH₂OH、C(O)O(C₁₋₆アルキル)、OR⁷、または5員もしくは6員の非芳香族複素環でされていてもよいか；あるいはC₁₋₆アルキル、アルケン、もしくはアルキン、OC(O)(C₁₋₆アルキル)、NHC(O)(C₁₋₆アルキル)、NHR⁸、または5員もしくは6員の非芳香族複素環でよい。

【0054】

いくつかの態様では、R¹およびR²は、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリール基であり、これらは同じでも別々でもよい。いくつかの態様では、これらの置換基は、C₁₋₆アルキル、ハロ、CN、CF₃、C₁₋₆アルコキシ、OH、NH₂、SH、C₁₋₆アルキルチオ、またはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選択される。

【0055】

上記の式(1)では、R³は、H、OH、シアノ、NR₂、SR、SOR、SO₂R、CO₂R、CONR₂、または置換されてもよいアルキルもしくはアルコキシでよく、ここで、Rは、独立してHまたはC₁₋₆アルキルであるか；あるいはR³は、炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールでよく、これらの各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはN-オキシドで置換されてもよく、かつ/または炭素環、アリール環、複素環、もしくはヘテロアリール環に縮合されていてもよい。いくつかの例では、R³は、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、モルホリン、5~6員の複素環と縮合されていてもよいフェニル、ピリジニル、チエニル、C₁₋₆直鎖状もしくは

10

20

30

40

50

分岐鎖状アルキル、ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン、インドリル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ピロリジン-2-オン、テトラゾール、イミダゾール、ジオキソラン、またはイソオキサゾールである。

【0056】

他の態様では、R³は、1個または複数の炭素が少なくとも1個のヘテロ原子で置換されていてもよい環式もしくは非環式アルキルであるか；あるいは5員もしくは6員非芳香族環であり、これらの各々は、一つまたは複数の環式アルキル、非環式アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、CN、OH、NH₂、NHR⁵もしくはOR⁵で置換されていてもよいか；あるいは

10

フェニル、ピリジン、もしくはヘテロアリールであり、これらの各々は、一つまたは複数の環式もしくは非環式アルキル、アルケン、アルキン、ハロゲン、CN、CHO、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、NHC(O)(C₁₋₆非環式もしくはC₃₋₆環式アルキル)、NHC(O)CF₃、NHSO₂(C₁₋₆アルキル)、NHC(O)NH₂、NHC(O)(C₁₋₆アルキル)、C(O)NH₂、C(O)NHC₆H₅、C(O)C₆H₄C(O)OH、C(O)N(OC₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、C(O)NHCH₂C(O)O(C₁₋₆アルキル)、C(O)(C₁₋₆アルキル)、C(O)O(C₁₋₆アルキル)、C(O)(非芳香族複素環)、OC(O)(C₁₋₆アルキル)、O(C₁₋₆アルキル)、O(C₁₋₆アルキル)O(C₁₋₆アルキル)、O(C₁₋₆アルキル)C(O)OH、OC₆H₄C(O)OH、OC₆H₄C(O)NH₂、O(C₁₋₆アルキル)C(O)O(C₁₋₆アルキル)、O(C₁₋₆アルキル)C(O)NH₂、O(C₁₋₆アルキル)C(O)NHNH₂、OSO₂(C₁₋₆アルキル)、OC(O)O(C₁₋₆アルキル)、OC(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、O C(O)(ヘテロアリール)、COOH、C(O)NH(C₁₋₆アルキル)、C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、S(C₁₋₆アルキル)、CH=NOH、CH=NO(C₁₋₆アルキル)、CH=N(C₁₋₆アルキル)、(C₁₋₆アルキル)C=NOH、(C₁₋₆アルキル)C=NO(C₁₋₆アルキル)、(C₁₋₆アルキル)C=N(C₁₋₆アルキル)、(C₁₋₆アルキル)C₆H₄C(O)OH、(C₁₋₆アルキル)NHC(O)(C₁₋₆アルキル)、CH=CHC(O)O(C₁₋₆アルキル)、CH=CHC(O)OH、SO_nR⁶(ここで、nは、1または2である)であるか；あるいはフェニル、ピリジンN-オキシド、ピリジン、もしくはヘテロアリールであり、これらの各々は、一つまたは複数のアルキル、アルケン、アルキン、ハロゲン、CN、CF₃、OH、NH₂、OR⁷、(C₁₋₆アルキル)R⁵、(C₁₋₆アルケン)R⁵、(C₁₋₆アルキン)R⁵、または5員もしくは6員非芳香族環複素環で置換されていてもよいか；あるいは

20

R³は、フェニル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1,3-ベンゾジオキソリル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロキシベンゾフラニル、またはフタラニルであり得、これらの各々は、一つまたは複数のC₁₋₆アルキル、トリフロロメチル、オキサトリフロロメチル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、スルファニル、SO₂R⁹(ここで、R⁹は、アルキル、アミン、もしくはアミノアルキルである)、C(O)R¹⁰(ここで、R¹⁰は、アルキル、アミン、モルホリン、NMe₂、N(OMe)Me、NPh、ピペリジン、NHMe、ピペラジン、NHCH₂C(O)OMe、もしくはPhC(O)OHである)、OR¹¹(ここで、R¹¹は、H、アルキル、(CH₂)₂OMe、C H₂C(O)NH₂、CH₂C(O)NHNH₂、CH₂C(O)OCMe₃、CH₂C(O)OMe、CH₂C(O)OH、PhC(O)OH、PhC(O)NH₂、SO₂Me、C(O)Me、C(O)OMe、C(O)NEt₂、C(O)NMe₂、もしくは

30



である)、NHR¹²(ここで、R¹²は、H、C(O)Me、C(O)CF₃、SO₂Me、C(O)NH₂、C(O)NMe₂、もしくは

40



である)、NO₂、CH₂PhC(O)OH、SOMe、CH₂NHC(O)Me、モルホリン、CH=CHC(O)OMe、CH=CHC(O)OH、



または



に連結していてもよい。

【0057】

上記の式(1)では、 R^4 は、Hまたは C_{1-6} アルキルでよい。

【0058】

上記の式(1)では、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ピリジン、ピリジンN-オキシド、またはヘテロアリアルでよく、これらの各々は、一つまたは複数の C_{1-6} アルキル、OH、OMe、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、ハロゲン、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $COOH$ 、 $SO_nNH(C_{1-6}$ アルキル)、または $SO_n(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてもよい(ここで、nは、1または2である)。

10

【0059】

上記の式(1)では、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、またはベンジルでよい。

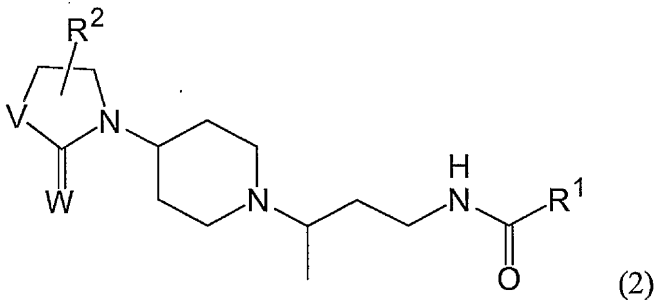
【0060】

上記の式(1)では、 R^7 は、環式もしくは非環式のアルキル、アルケン、アルキン、フェニル、ピリジン、またはヘテロアリアルでよく、これらの各々は、一つまたは複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、CN、 NH_2 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 SO_nNH_2 (ここで、nは、1または2である)、 $SO_n(C_{1-6}$ アルキル)(ここで、nは、1または2である)、 $SO_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、または $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；ならびに R^8 は、 C_{1-6} アルキル、アルケンもしくはアルキン、OH、またはOmeでよい。

20

【0061】

別の局面では、本発明は、一般式2を有する化合物：



30

および薬学的に許容されるその塩を提供する；
式中、

Wは、酸素、硫黄、 NR^2 、 NOR^2 、 NCN 、 NSO_2R^2 、 NAc 、 NNO_2 、 $CRNO_2$ 、 $NCOR^2$ 、 $C(CN)_2$ 、またはCRCNであり；

Vは、O、S、N-L- R^3 、またはCR-L- R^3 であり；

Lは、結合、またはO、S、およびNRから選択される基で置き換えられかつmが1~3である $(CR_2)_m$ の、1個の炭素を任意に有してもよい $(CR_2)_m$ リンカーであり；

R^1 は、置換されてもよいアリアルまたはヘテロアリアルであり；

40

R^2 は、H、置換されてもよいアルキル、炭素環、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルであり；

R^3 は、H；置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル；ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、アミノ、アミド、 COR^2 、 CO_2R^2 、 $S=(O)_pR^2$ 、 $CR=N-OR$ 、 $O(CR_2)CN$ 、 $NR-COR^2$ 、 SR^2 ；炭素環、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルであり；ならびに

Rは、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

ここで、置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルにおいては、炭素は、ハロ、N、O、もしくはSで置換されてもよく、および/またはN、O、もしくはSで置き換えられてもよく；かつ

各炭素環、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルは、炭素環、アリアル環、複素環、

50

またはヘテロアリアル環で置換および/または縮合されてもよい。

【0062】

式(2)の化合物のいくつかの態様では、 R^1 および R^2 は、独立して置換されてもよいアリアルまたはヘテロアリアルであり； R^3 は、Hまたは置換されてもよいアルキルであるか；あるいは R^3 は、炭素環、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルであり、これらの各々は、炭素環、複素環、アリアル環、またはヘテロアリアル環で置換および/または縮合されていてもよく；かつ各Rは、独立してHおよび C_{1-6} アルキルより選択される。

【0063】

上記の式(2)では、 R^1 は、フェニル、ピリミジニル、またはピリジニルであり、各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、またはN-オキシドで置換されてもよい。

10

【0064】

上記の式(2)では、 R^2 は、フェニル、チエニル、もしくはイミダゾリルであり、各々は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、もしくはN-オキシドで置換されてもよいか；あるいはアルキルもしくはシクロアルキルであり、これらの各々は、ハロ、シアノ、OR、SR、もしくは $N(R)_m$ で置換されてもよく、またはその中の1個の炭素は、N、O、もしくはSで置き換えられてもよい。いくつかの例では、 R^2 は、ペリジン環が連結している窒素に結合したCに結合している。別の態様では、それは、Vが結合している環式炭素に結合している。

【0065】

上記の式(2)では、 R^3 は、結合、H、 C_{1-10} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキルでよいか；あるいは R^3 は、 C_{3-7} シクロアルキル、5~6員アリアル、ヘテロアリアル、もしくは複素環であり、各々は、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアルで置換されてもよく、または炭素環もしくは複素環と縮合されていてもよい。式(2)のいくつかの化合物では、 R^3 は、H、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロピラン、モルホリン、5~6員複素環と縮合されていてもよいフェニル、ピリジニル、イミダゾール、フラン、ピリミジン、チエニル、 C_{1-6} 直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル、またはビスクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエンである。

20

【0066】

上記の式(1)または(2)のヘテロアリアル置換基の例としては、ピリジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、モルホリン、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾジオキササン、オキサゾール、イソオキサゾール、ベンゾキサゾール、ピロール、インドール、インドリン、イソインドリン、インダゾール、ピロリジン、ピロリドン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピラゾール、チオフェン、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ベンゾピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,3,5-トリアジン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、フタラン、またはフタラジンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0067】

式(1)または(2)の化合物中のアルキル基、アリアル基、またはヘテロアリアル基が置換されてもよい基として記載されている場合、特に記載が無い限り、それは上記の R^3 について記載されている置換基から選択された一つまたは複数の置換基を含んでよい。アルキル基に適した置換基としては、 R^3 に関して上記した置換基に加えて、=O、=NOH、および=NORが挙げられる。

【0068】

本発明はまた、式(1)または(2)の化合物を、少なくとも一種の薬学的に許容される担体と一緒に含む薬学的組成物にも関する。さらに、本発明は、式(1)または(2)の化合物を系(例えば細胞、組織、または器官)と接触させること、あるいは式(1)または(2)の化合物

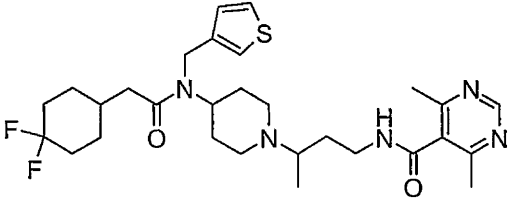
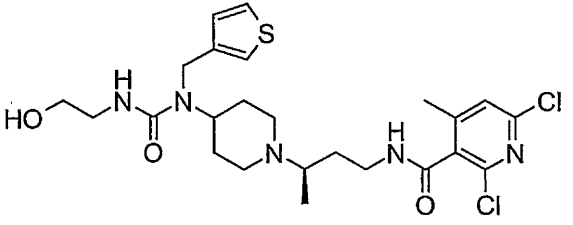
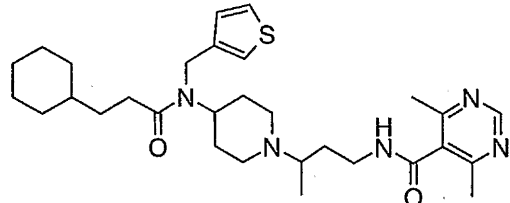
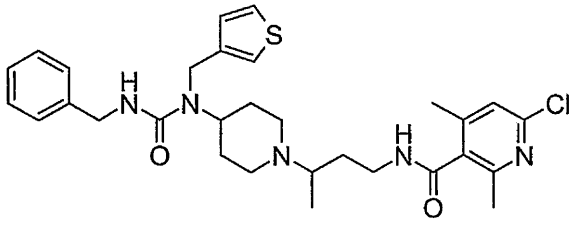
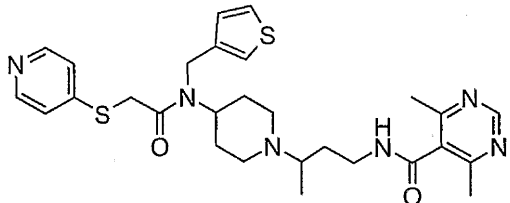
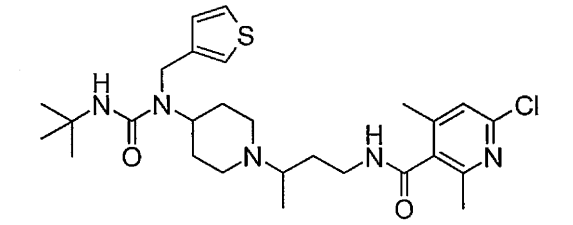
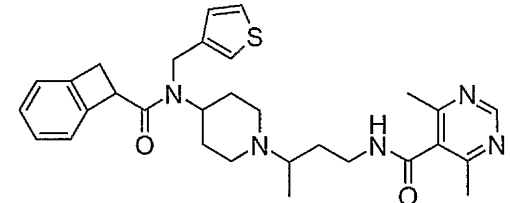
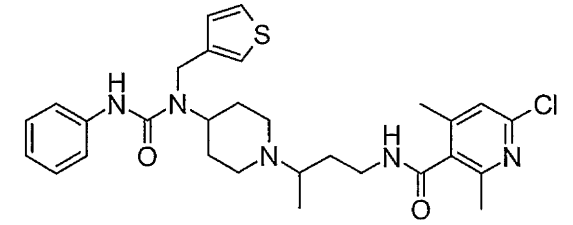
50

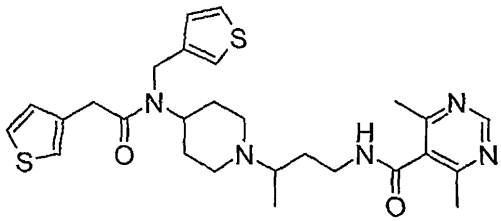
を、ヒトでもよい被験体に投与することを含む、系のCCR5仲介疾患を処置するための方法に関する。

【0069】

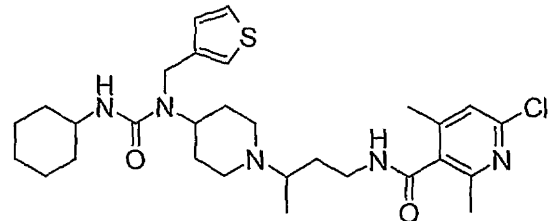
式(1)を有するピペリジン化合物の例は、以下の化合物を含むがこれらに限定されない。

式(1)

 <p>4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(3-シクロヘキシル-プロピオニル)-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>N-{3-[4-(3-ベンジル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	20
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>N-{3-[4-(3-tert-ブチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(ピシクロ[4.2.0]オクタ-1(6),2,4-トリエン-7-カルボニル)-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-フェニル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	40

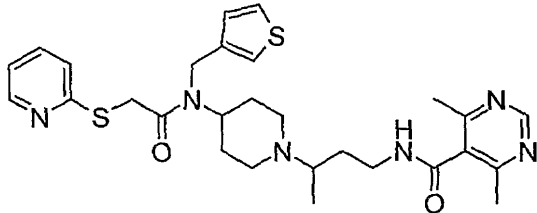


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
[3-{4-[(2-チオフエン-3-イル)-アセチル]-
チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-
イル}-ブチル)-アミド

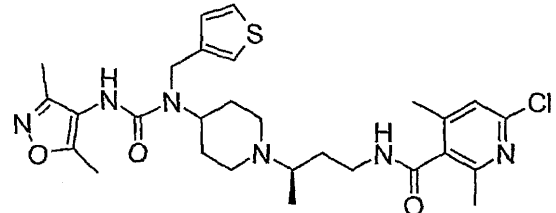


6-クロロ-N-{3-[4-(3-シクロヘキシル-1-チオフエン-
3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-
ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

10

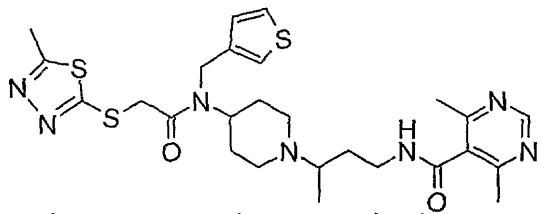


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
[3-(4-[[2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-
アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-
ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

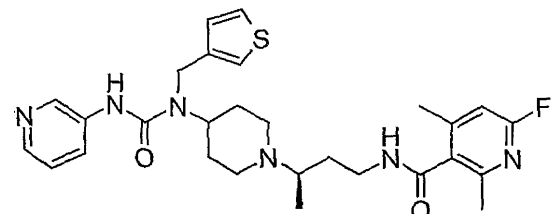


6-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-(3,5-ジメチル-
イソキサゾール-4-イル)-1-チオフエン-3-
イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-
ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

20

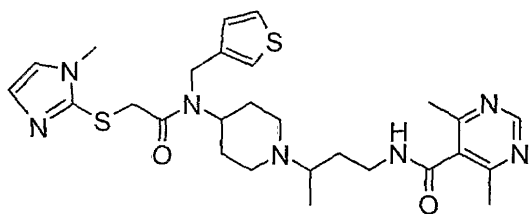


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
[3-(4-[[2-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-
イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-
イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル)-
ブチル]-アミド

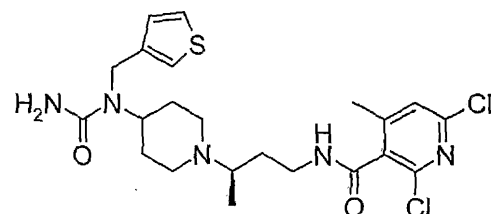


6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-
ピリジン-3-イル-1-チオフエン-3-イルメチル-
ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-
ニコチンアミド

30

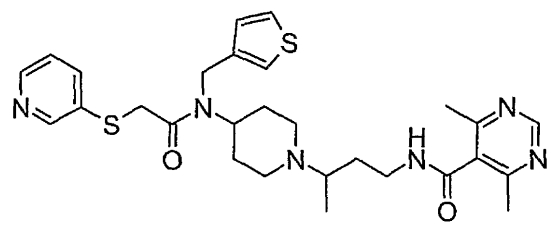
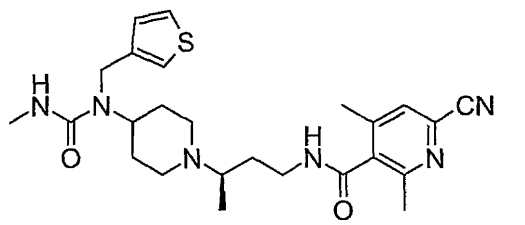
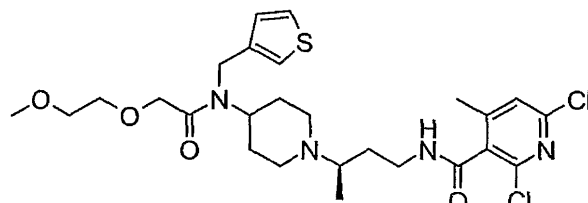
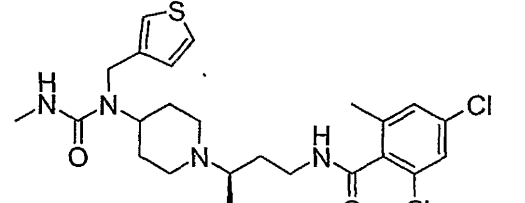
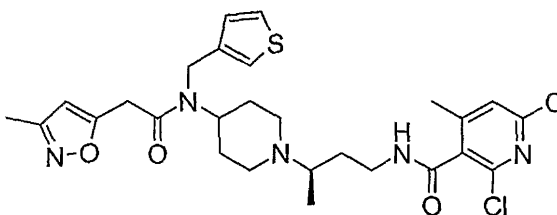
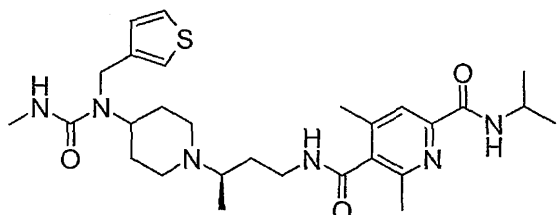
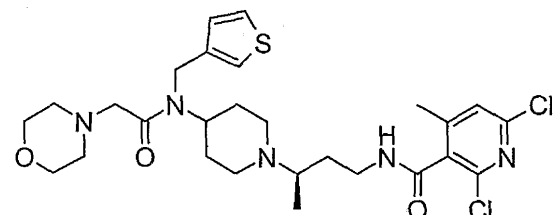
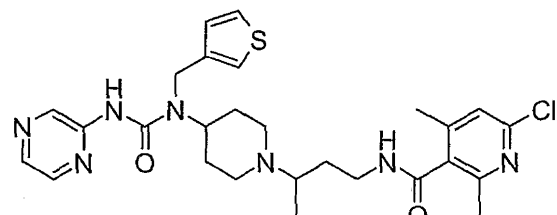


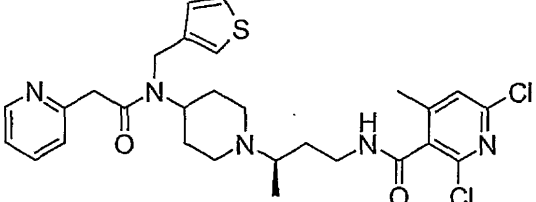
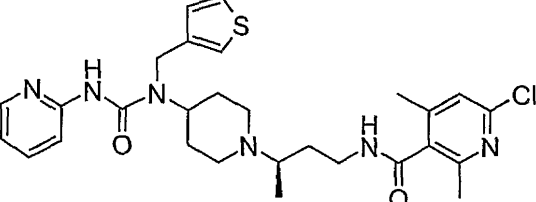
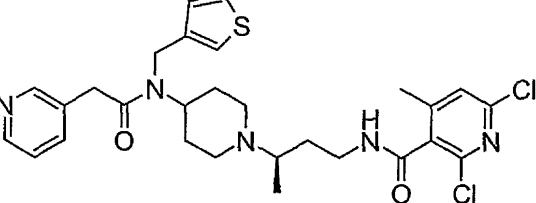
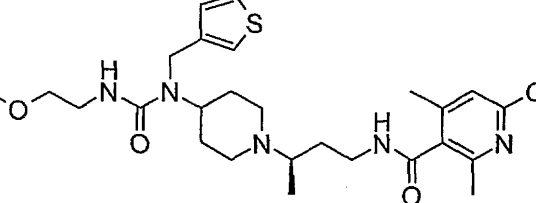
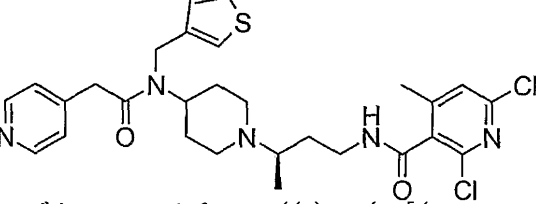
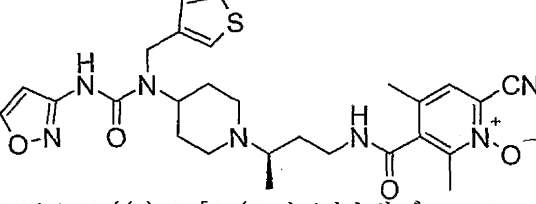
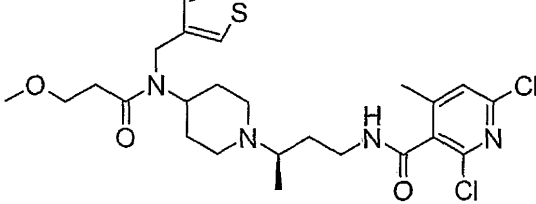
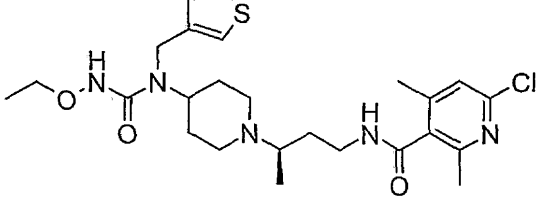
4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸
[3-(4-[[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-
イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-
イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル)-
ブチル]-アミド

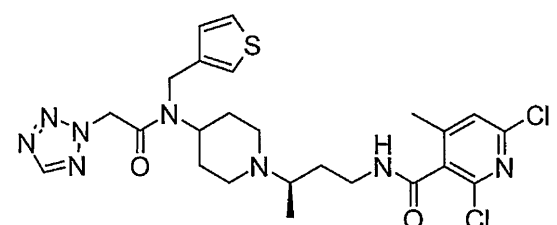
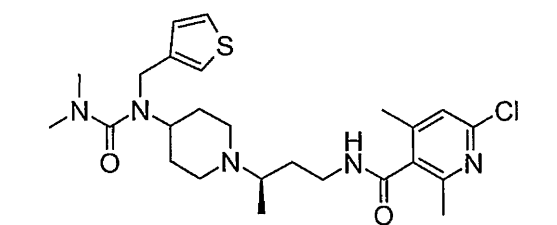
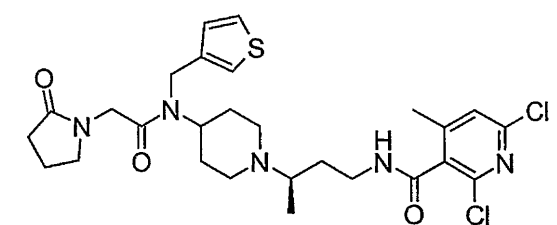
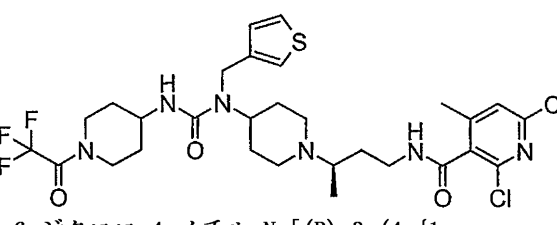
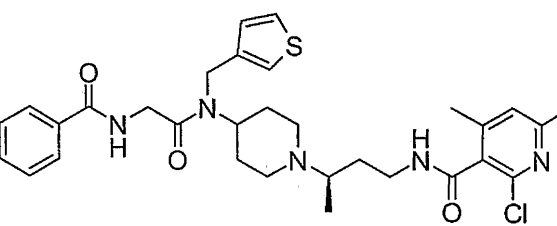
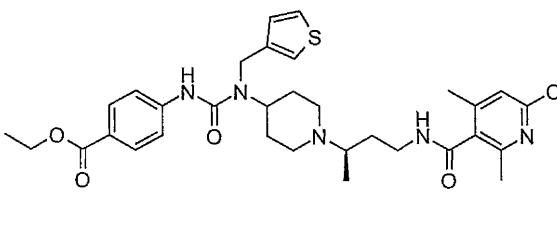
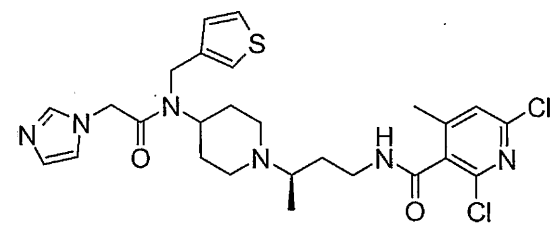
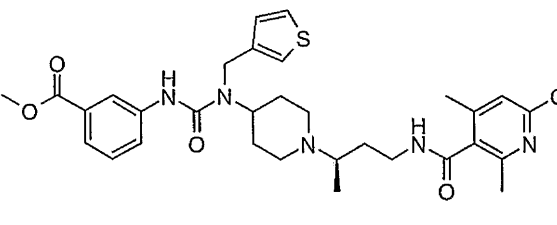


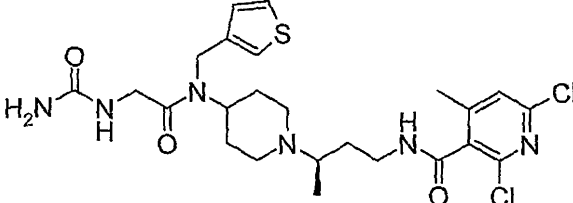
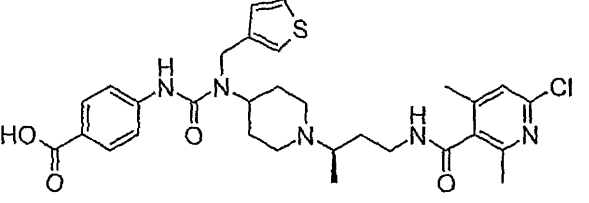
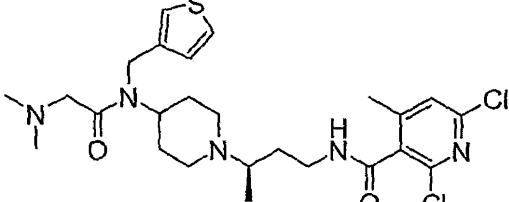
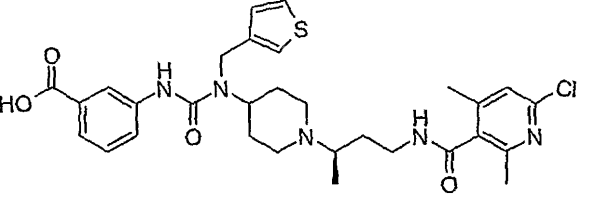
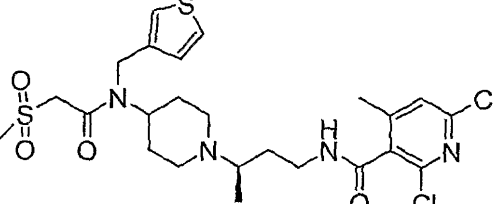
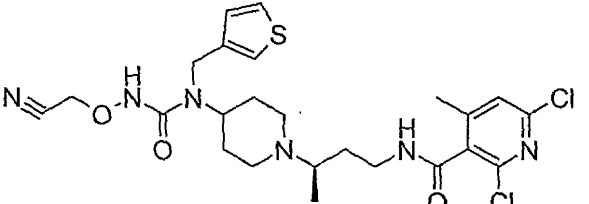
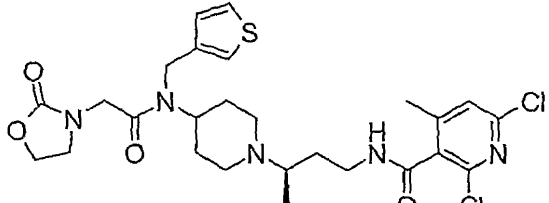
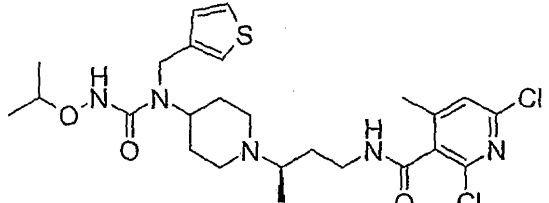
2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(1-
チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-
イル]-ブチル)-ニコチンアミド

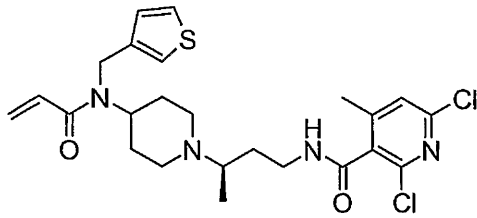
40

 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(ピリジン-3-イルスルファニル)- アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}- ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド</p>	 <p>6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メチル-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-メトキシ- エトキシ)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル- アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-4-メチル- ニコチンアミド</p>	 <p>2,4-ジクロロ-6-メチル-N-{(R)-3-[4-(3- メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)- ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(3- メチル-イソキサゾール-5-イル)-アセチル]- チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1- イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メチル-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル)-アミド)</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2- モルホリン-4-イル)-アセチル]-チオフェン-3- イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)- ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-ピラジン- 2-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)- ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	40

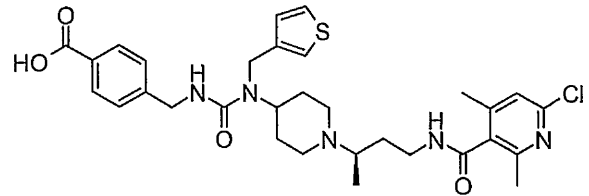
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-2-イル)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(3-ピリジン-2-イル)1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-3-イル)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(3-(2-メトキシ-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-4-イル)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-((R)-3-{4-[(3-イソオキサゾール-3-イル)1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-1-オキシ-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(3-メトキシ-プロピオニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(3-エトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
		40

 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2- テトラゾール-2-イル)アセチル]-チオフェン-3- イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)- ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3,3-ジメチル-1- チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1- イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	<p>10</p>
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2- オキソ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-チオフェン- 3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]- ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{1- チオフェン-3-イルメチル-3-[1-(2,2,2- トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]- ウレイド}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]- ニコチンアミド</p>	<p>20</p>
 <p>N-((R)-3-{4-[(2-ベンゾイルアミノ-アセチル)- チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1- イル}-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル- ニコチンアミド</p>	 <p>4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル- ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル- プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3- イルメチル-ウレイド]-安息香酸エチルエステル</p>	<p>30</p>
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-イミダゾール-1- イル)アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]- ピペリジン-1-イル)-ブチル)-4-メチル- ニコチンアミド</p>	 <p>3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル- ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル- プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3- イルメチル-ウレイド]-安息香酸メチルエステル</p>	<p>40</p>

 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[チオフェン-3-イルメチル-(2-ウレイド-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチルウレイド]-安息香酸</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[2-ジメチルアミノ-アセチル]-チオフェン-3-イルメチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチルウレイド]-安息香酸</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[2-メタンスルホニル-アセチル]-チオフェン-3-イルメチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-(シアノメトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチルウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-イソプロポキシ-1-チオフェン-3-イルメチルウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	40

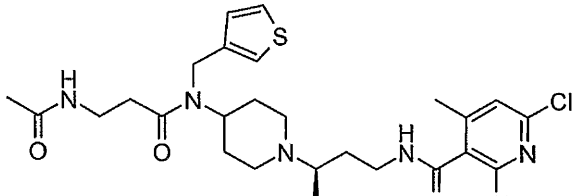


N-((R)-3-[4-(アクリロイル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド

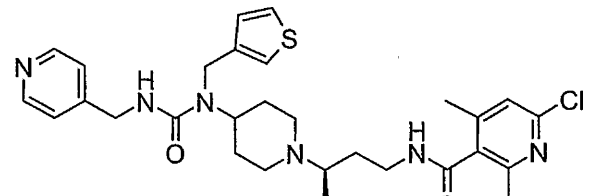


4-[3-(1-((R)-3-[6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイドメチル]-安息香酸

10

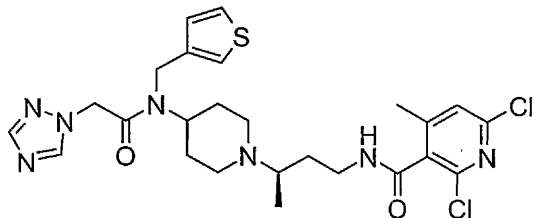


N-((R)-3-[4-[(3-アセチルアミノ-プロピオニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド

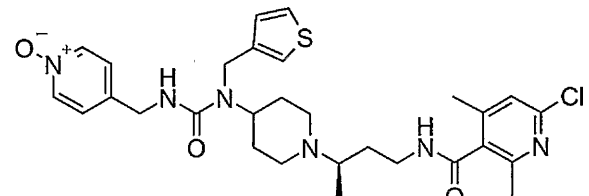


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-4-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

20

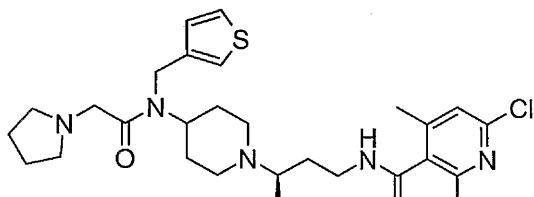


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[チオフェン-3-イルメチル-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

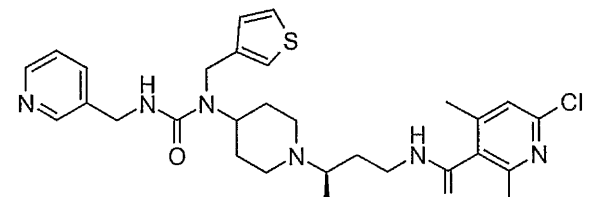


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-[3-(1-オキシ-ピリジン-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

30

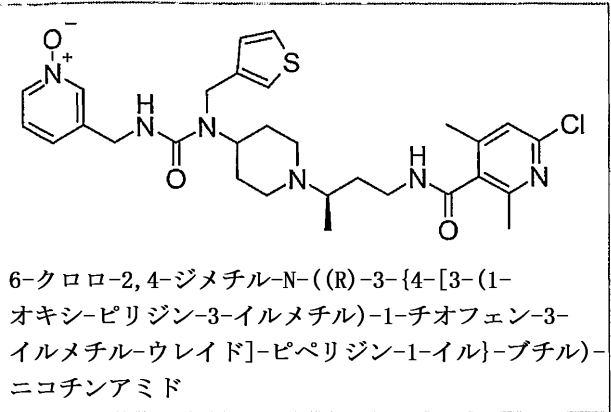
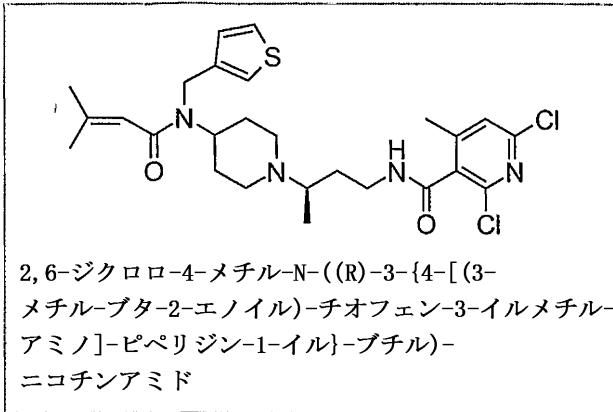


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(2-ピロリジン-1-イル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

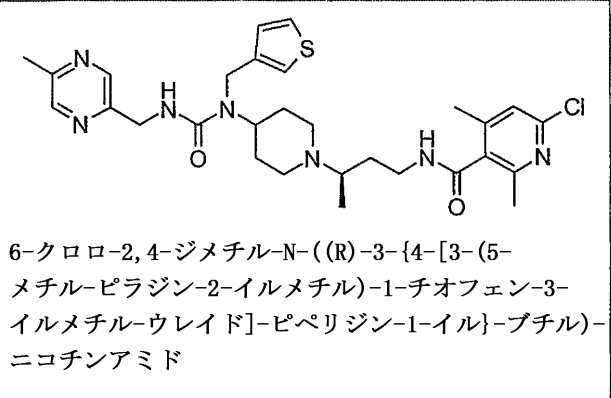
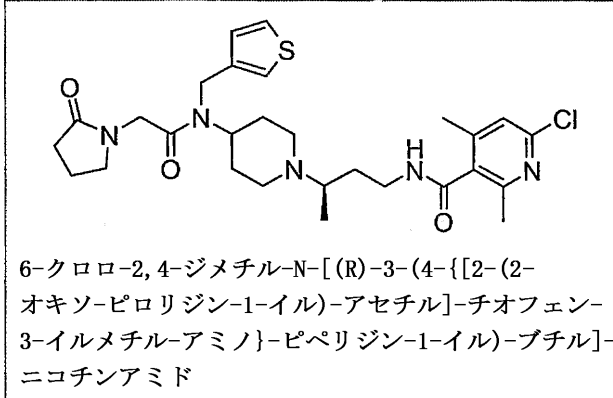


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-3-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

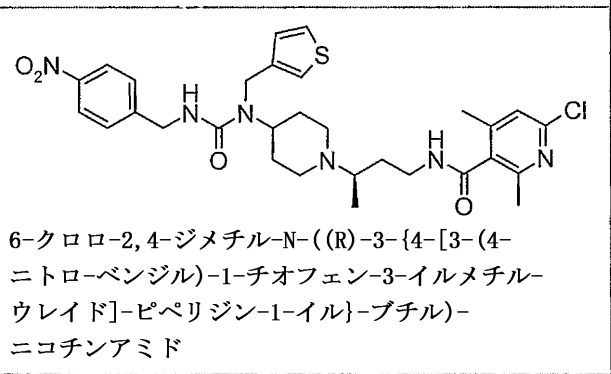
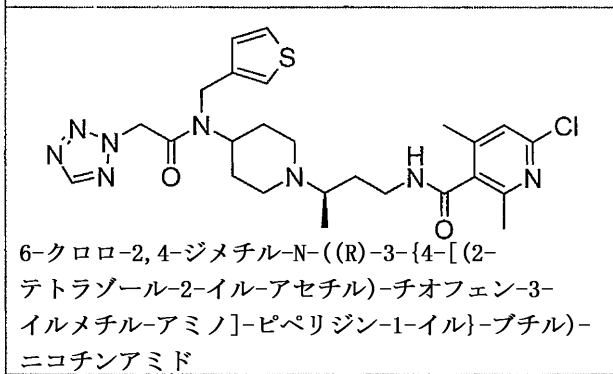
40



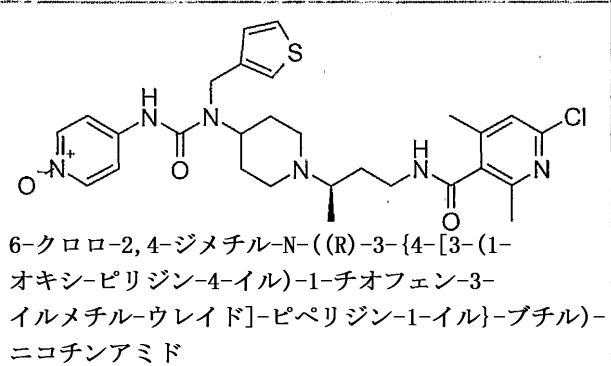
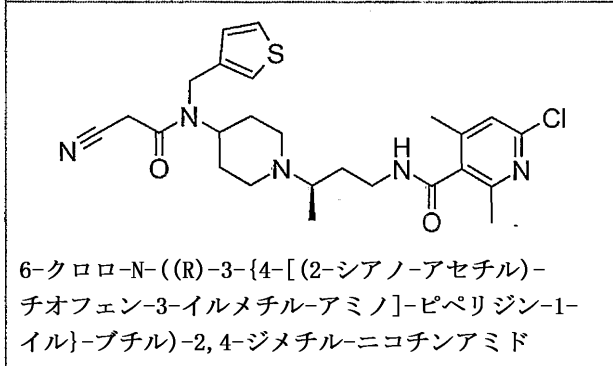
10



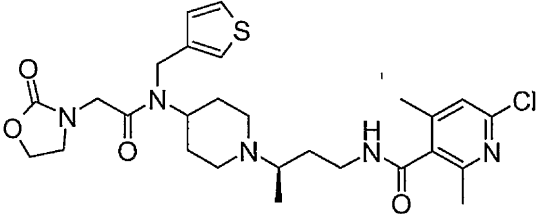
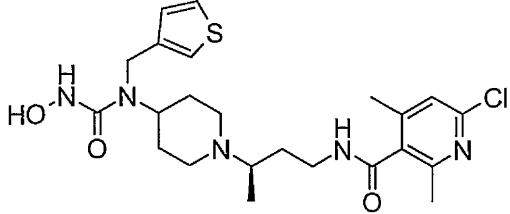
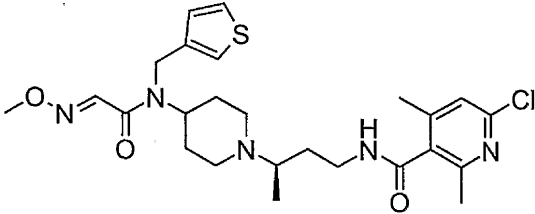
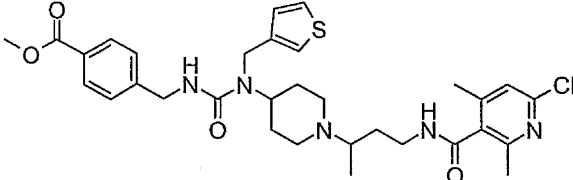
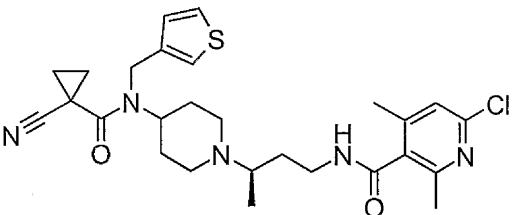
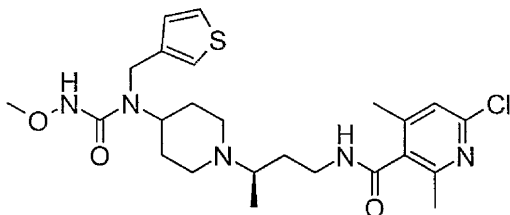
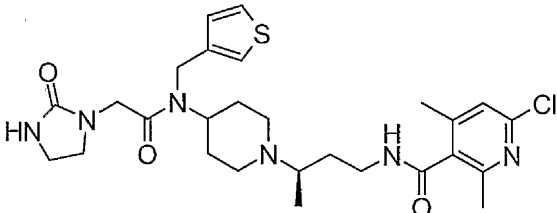
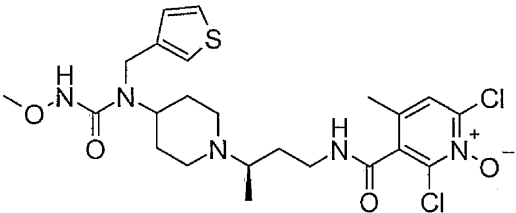
20

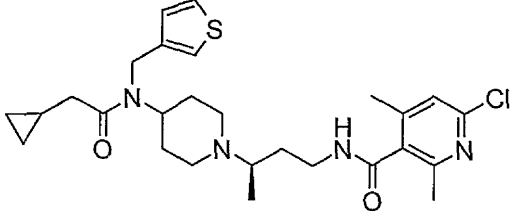
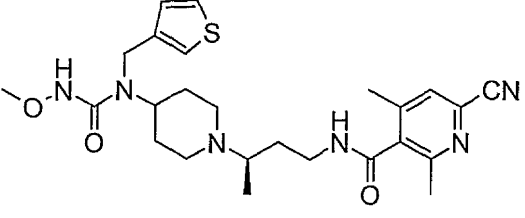
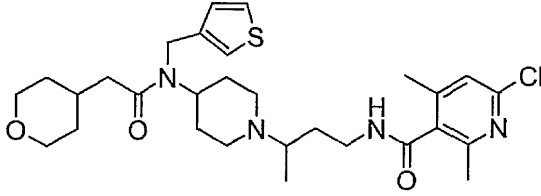
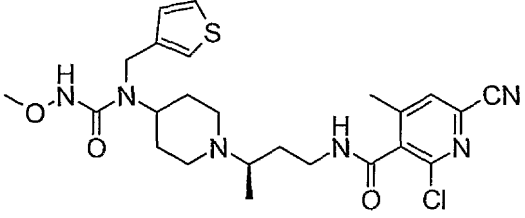
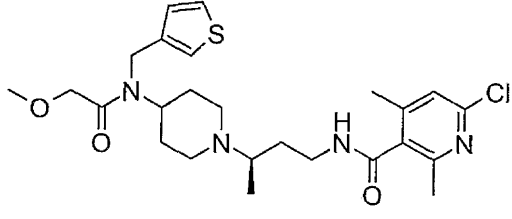
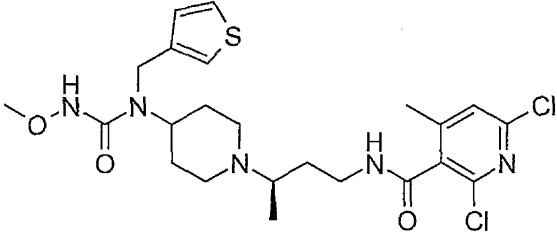
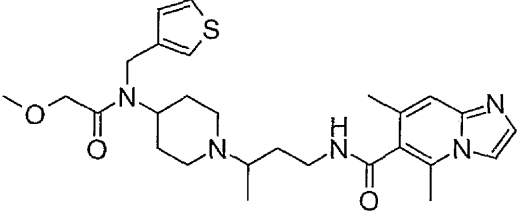
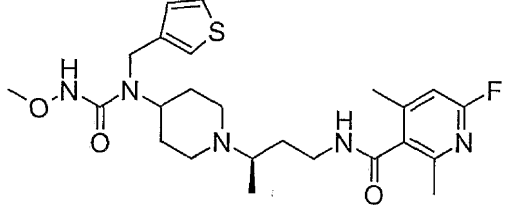


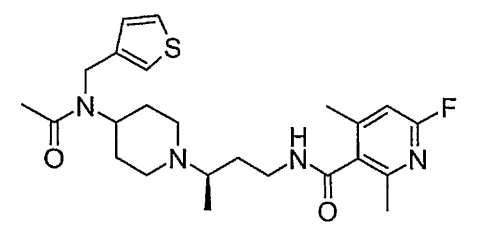
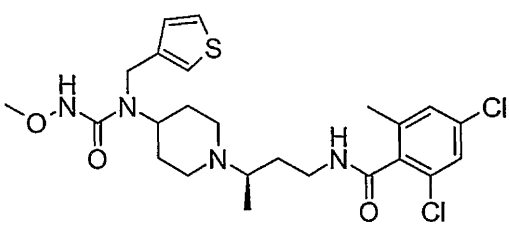
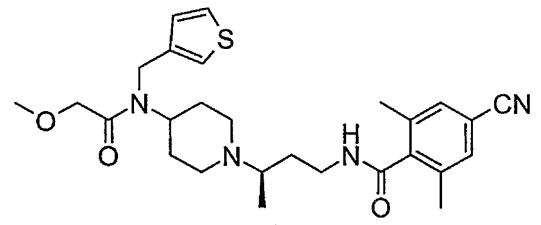
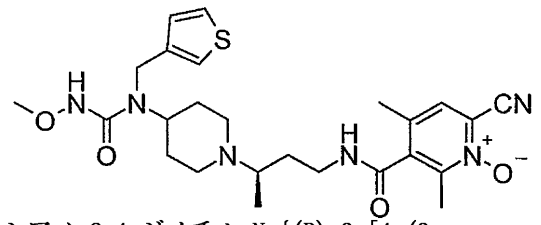
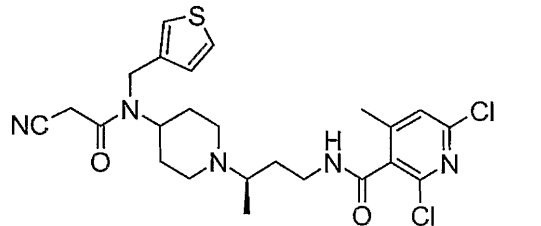
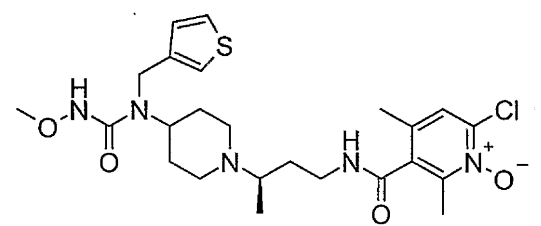
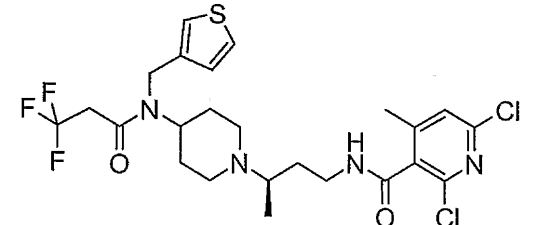
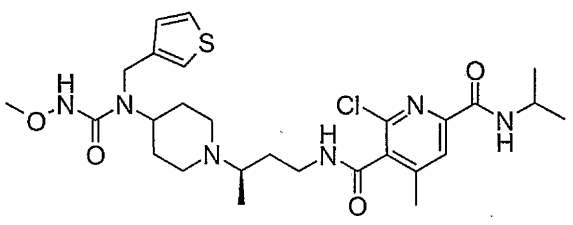
30

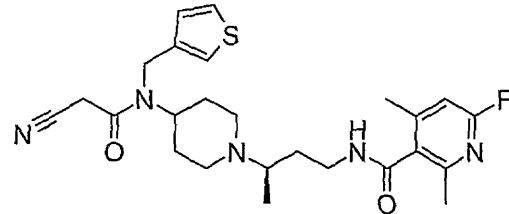
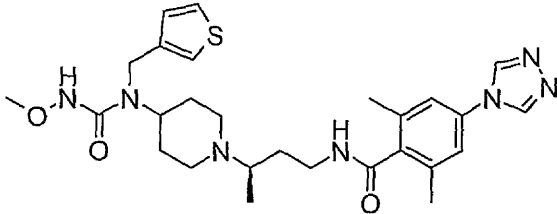
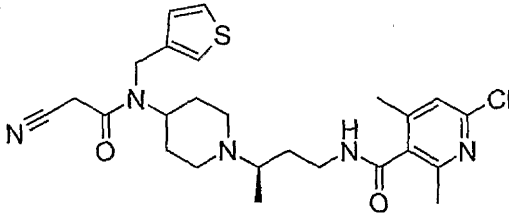
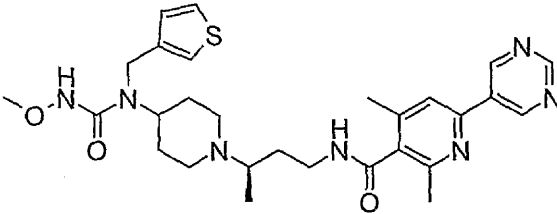
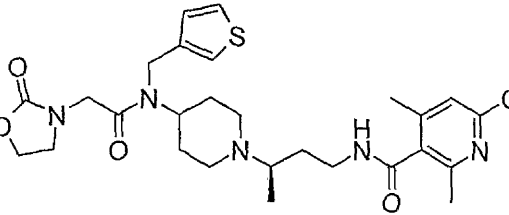
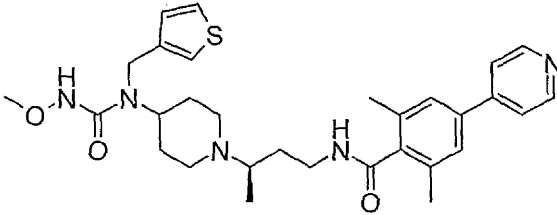
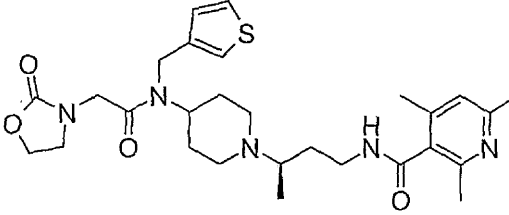
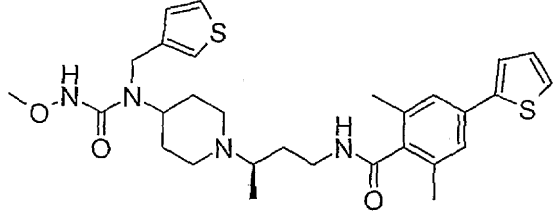


40

 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-[(R)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-[(R)-3-{4-[(2-メトキシイミノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4-[3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイドメチル]-安息香酸メチルエステル</p>	20
 <p>6-クロロ-N-[(R)-3-{4-[(1-シアノ-シクロプロパンカルボニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-[(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド-N-オキシド</p>	40

 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2-シクロプロピルアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>N-(3-((4-[(チオフェン-3-イルメチル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[2-メトキシアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	30
 <p>5,7-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(3-((4-[(2-メトキシアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	 <p>2,4-ジメチル-6-フルオロ-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>N-((R)-3-[4-(アセチル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ベンズアミド</p>	10
 <p>4-シアノ-N-((R)-3-[4-[(2-メトキシ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-ベンズアミド</p>	 <p>6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド-N-オキシド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド-N-オキシド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	30

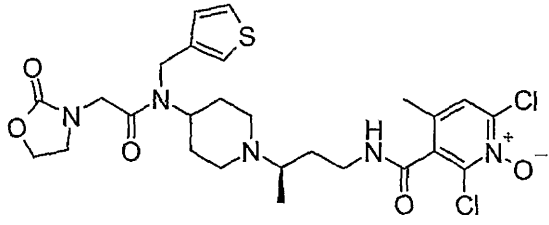
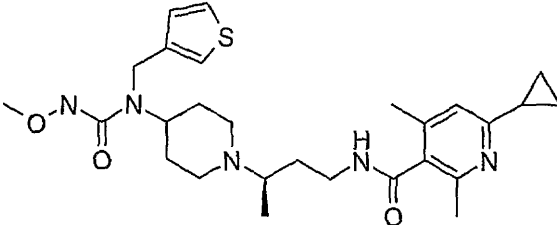
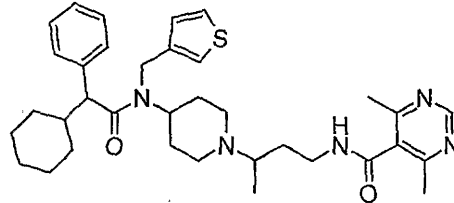
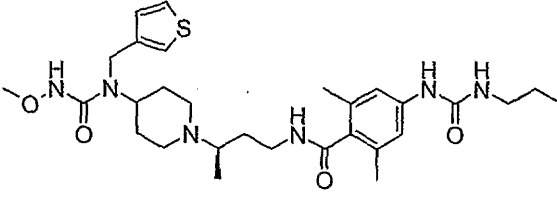
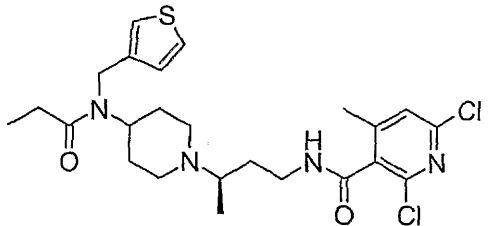
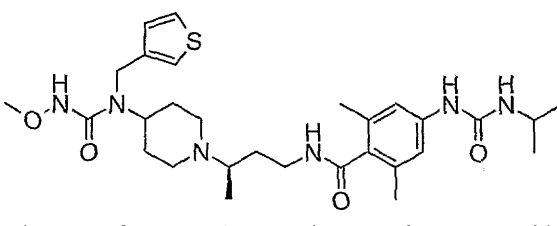
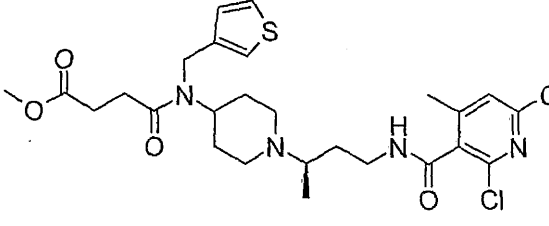
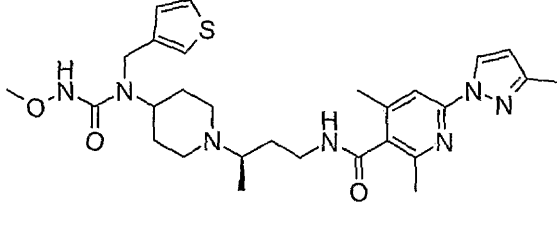
 <p>N-((R)-3-[4-[(2-thiophenyl)acetamido]-3-methylamino]piperidin-1-yl)butyl-6-fluoro-2,4-dimethylnicotinamide</p>	 <p>N-((R)-3-[4-[(3-methoxy-1-thiophenyl)-3-methylureido]piperidin-1-yl]butyl)-2,6-dimethyl-4-(1,2,4-triazol-4-yl)benzamide</p>
 <p>6-cyano-N-((R)-3-[4-[(2-thiophenyl)acetamido]-3-methylamino]piperidin-1-yl)butyl-2,4-dimethylnicotinamide</p>	 <p>N-((R)-3-[4-[(3-methoxy-1-thiophenyl)-3-methylureido]piperidin-1-yl]butyl)-2,4-dimethyl-6-pyrimidin-5-ylnicotinamide</p>
 <p>6-cyano-2,4-dimethyl-N-[(R)-3-(4-[[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)acetamido]-3-methylamino]piperidin-1-yl)butyl]nicotinamide</p>	 <p>N-((R)-3-[4-[(3-methyl-1-thiophenyl)-3-methylureido]piperidin-1-yl]butyl)-2,6-dimethyl-4-pyridin-4-ylbenzamide</p>
 <p>6-fluoro-2,4-dimethyl-N-[(R)-3-(4-[[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)acetamido]-3-methylamino]piperidin-1-yl)butyl]-6-fluoro-2,4-dimethylnicotinamide</p>	 <p>N-((R)-3-[4-[(3-methyl-1-thiophenyl)-3-methylureido]piperidin-1-yl]butyl)-2,6-dimethyl-4-thiophen-2-ylbenzamide</p>

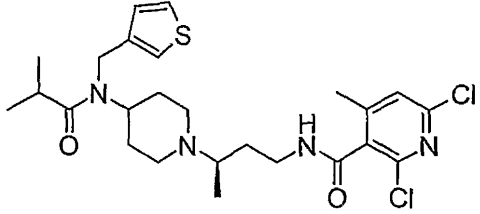
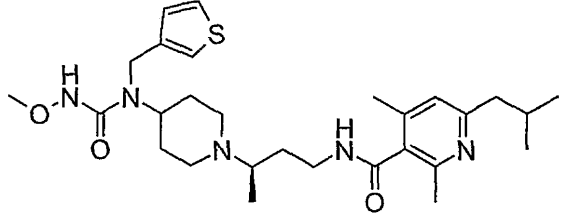
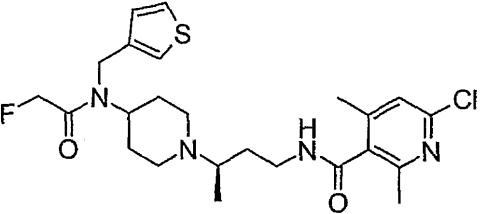
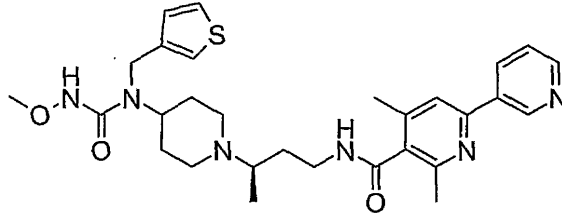
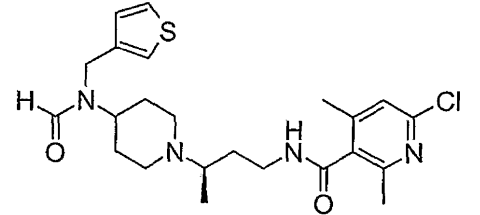
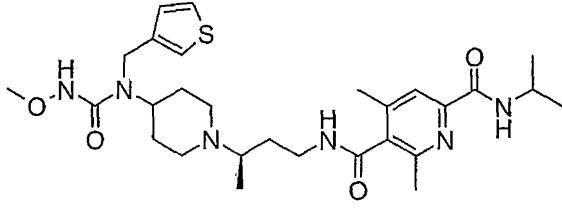
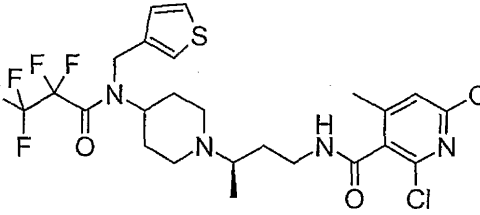
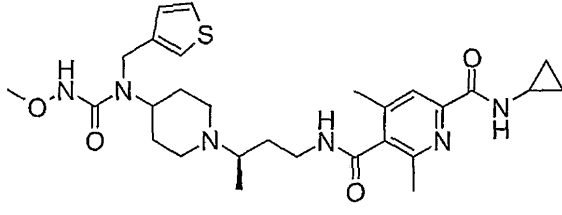
10

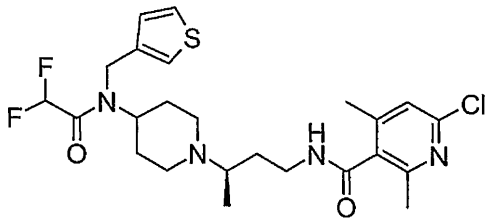
20

30

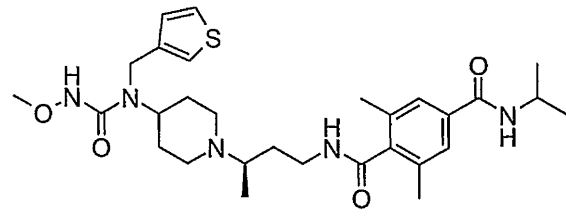
40

 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{2-(2-オキソ-オキサゾリン-3-イル)-アセチル}-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド-N-オキシド</p>	 <p>6-シクロプロピル-N-[(R)-3-[4-(3-エチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(2-シクロヘキシル-2-フェニル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド</p>	 <p>2,6-ジメチル-N-[(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-4-(3-プロピル-ウレイド)-ベンズアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-[4-(プロピオニル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>4-(3-イソプロピル-ウレイド)-2,6-ジメチル-N-[(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ベンズアミド</p>	30
 <p>N-(1-[(R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル]-ピペリジン-4-イル)-N-チオフェン-3-イルメチル-スクシンアミド酸メチルエステル</p>	 <p>N-[(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(イソブチルチオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-イソブチル-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2-フルオロ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-[2,3']ビピリジン-5-カルボン酸 ((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	20
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(ホルミルチオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソプロピルアミド 5-(((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[(2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-プロピオニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-シクロプロピルアミド 5-(((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド</p>	40

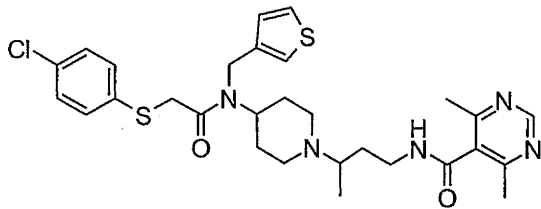


6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2,2-ジフルオロアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

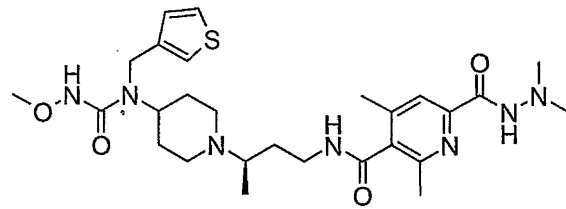


N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-N'-イソプロピル-2,6-ジメチル-テレフタルアミド

10

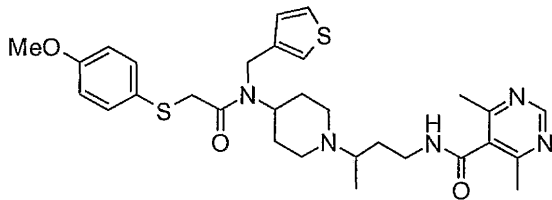


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

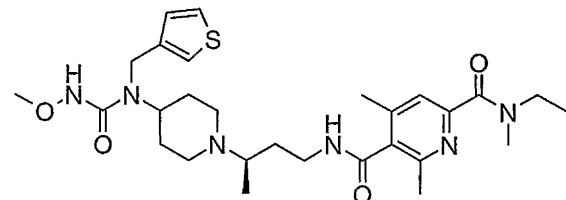


6-(N',N'-ジメチル-ヒドラジノカルボニル)-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

20

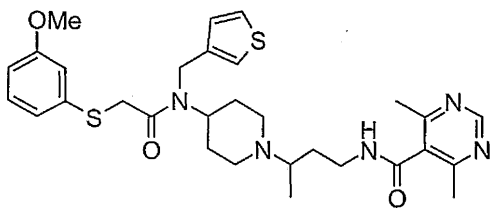


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

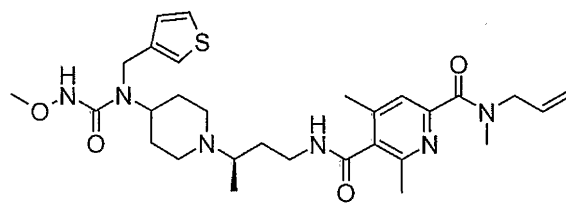


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-(エチル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

30

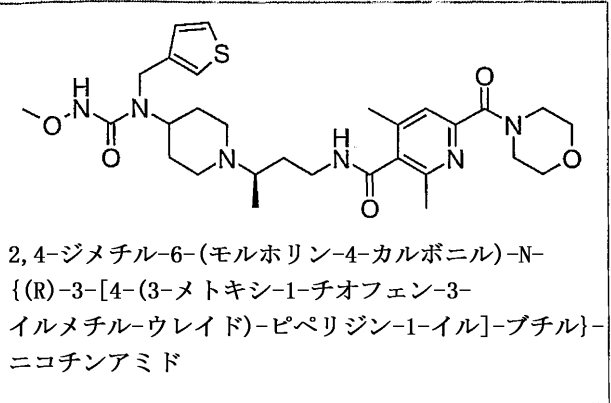
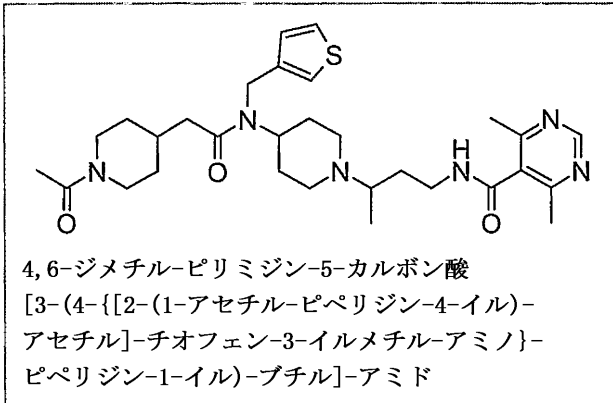


4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-{[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

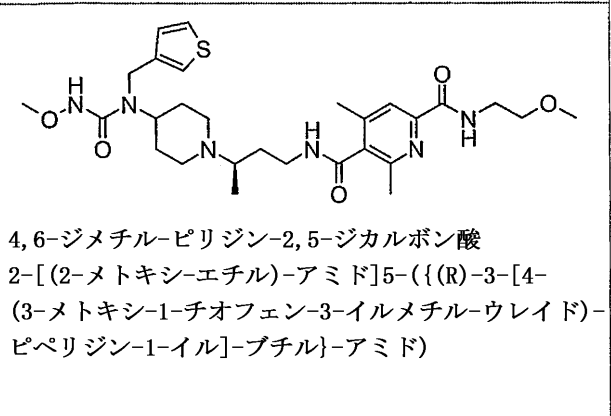
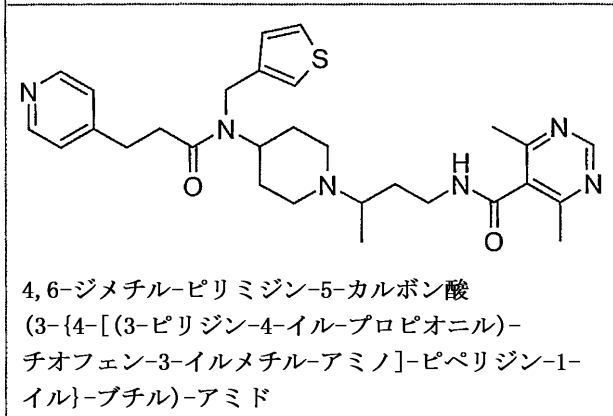


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-(アリル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

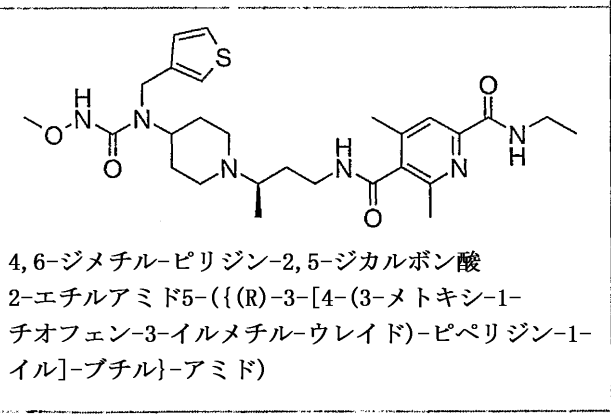
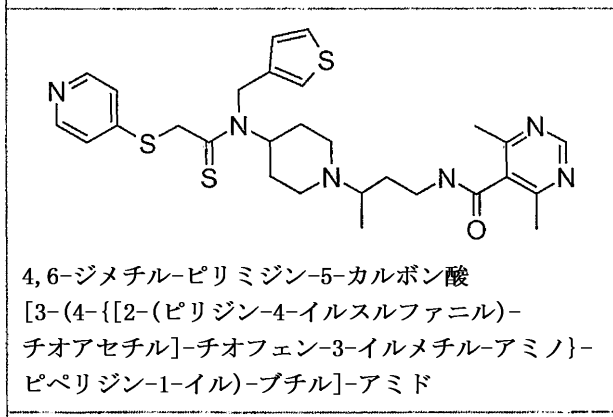
40



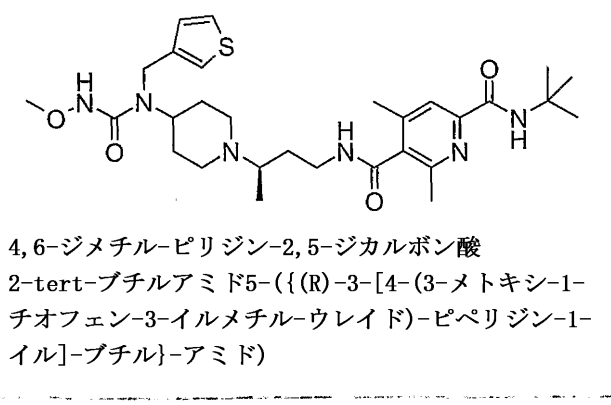
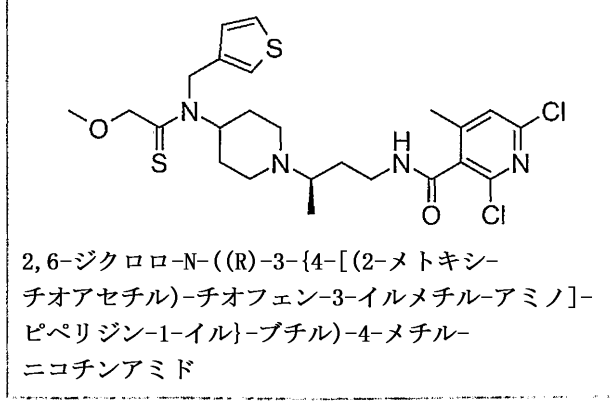
10



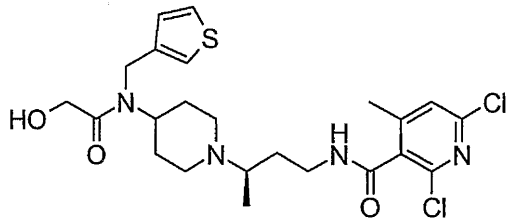
20



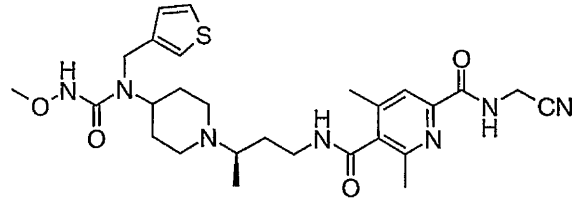
30



40

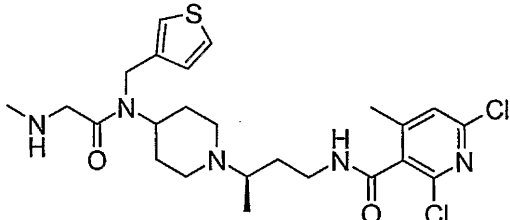


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-ヒドロキシアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド

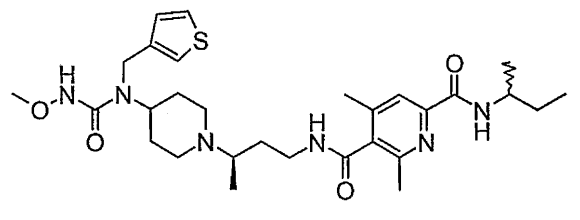


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-シアノメチル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

10

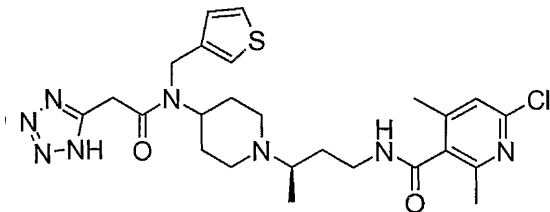


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-メチルアミノ)-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

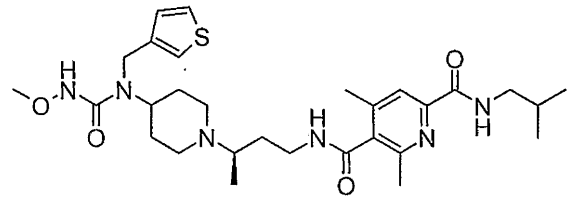


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-sec-ブチル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

20

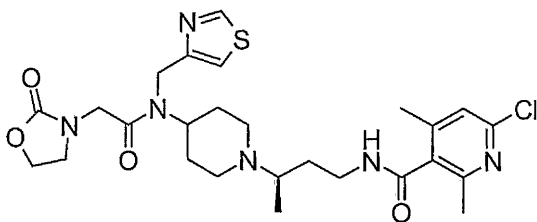


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(2-1H-テトラゾール-5-イル)-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

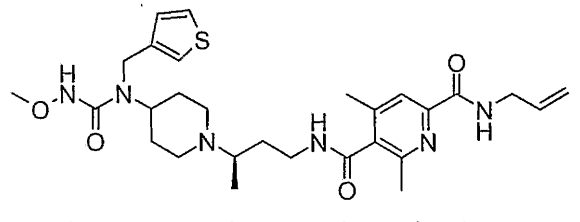


4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-イソブチル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

30

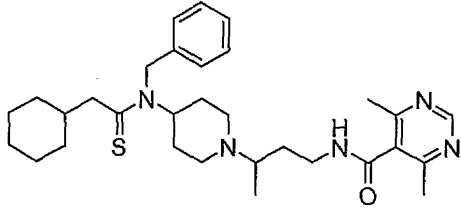
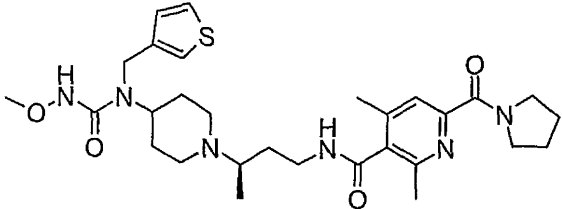
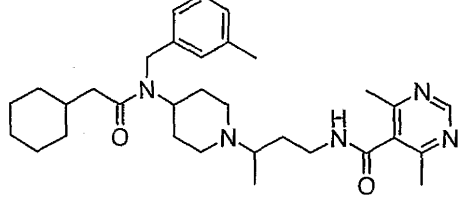
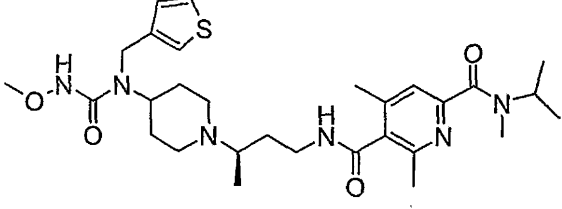
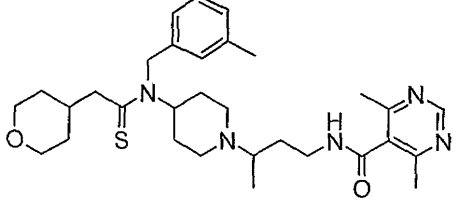
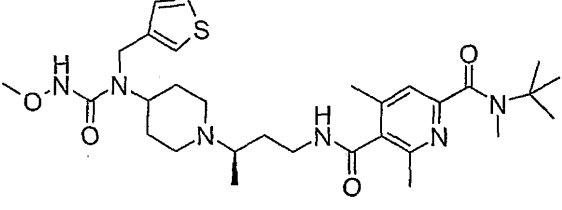
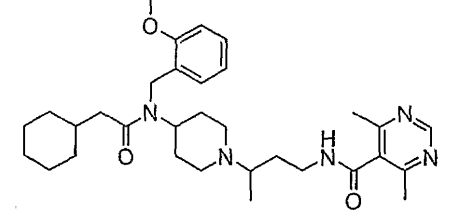
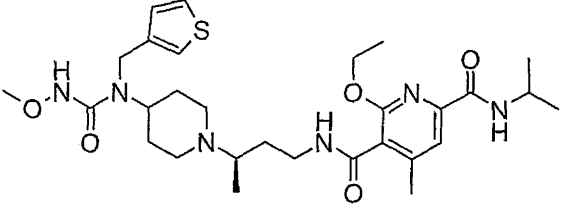


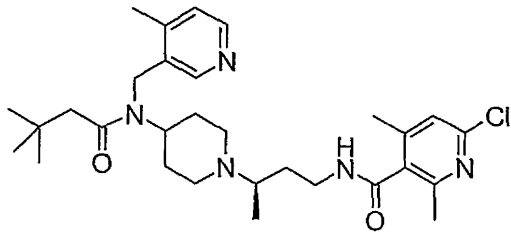
6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-[[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チアゾール-4-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド



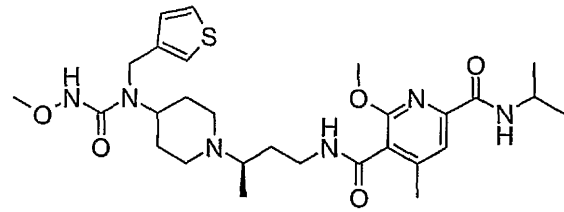
4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-アリル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

40

 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[ベンジル-(2-シクロヘキシル-チオアセチル)-アミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	 <p>2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(ピロリジン-1-カルボニル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(2-シクロヘキシル-アセチル)-(3-メチルベンジル)-アミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-(イソプロピル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	20
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(3-メチルベンジル)-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-チオアセチル)-アミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-(メチル-tert-ブチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	30
 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (3-{4-[(2-シクロヘキシル-アセチル)-(2-メトキシベンジル)-アミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	 <p>6-エトキシ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド</p>	40

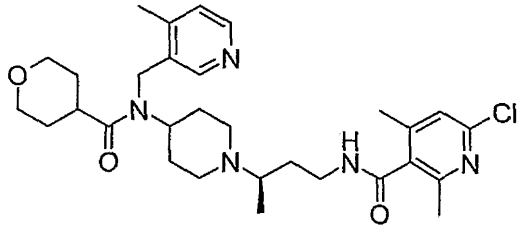


6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(3,3-ジメチルブチリル)-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド

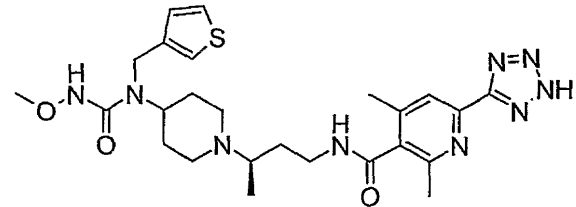


6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

10

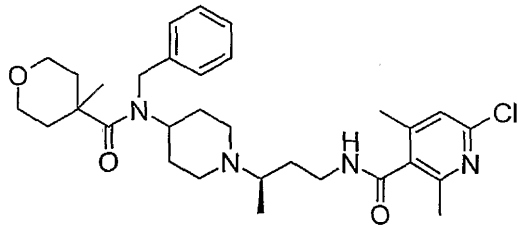


6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

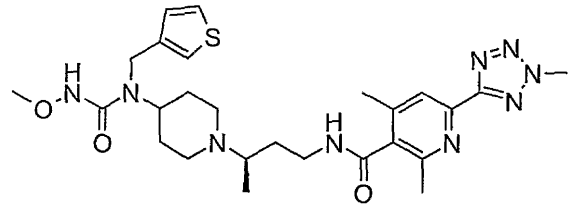


2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ニコチンアミド

20

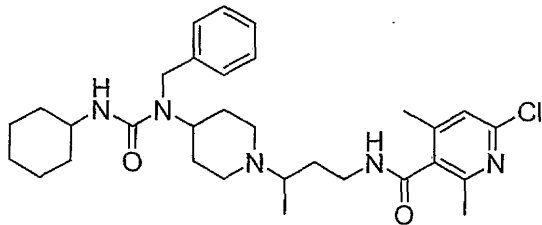


N-((R)-3-{4-[(ベンジル-(4-メチル-テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

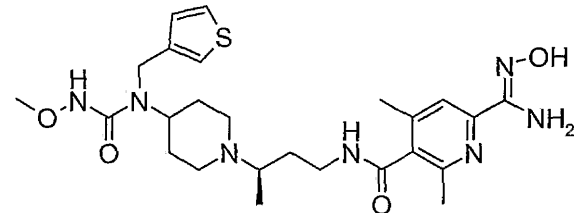


2,4-ジメチル-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

30

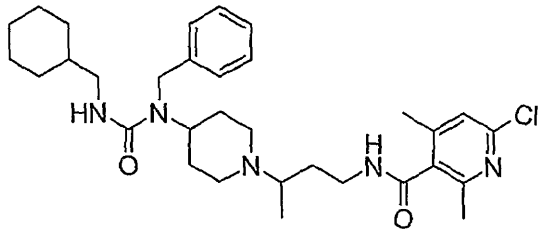


N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘキシル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

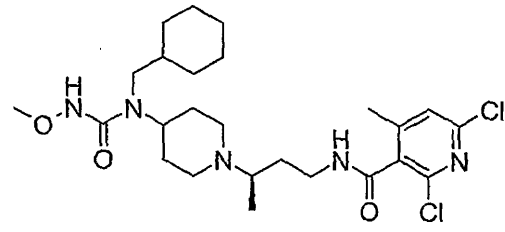


N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

40

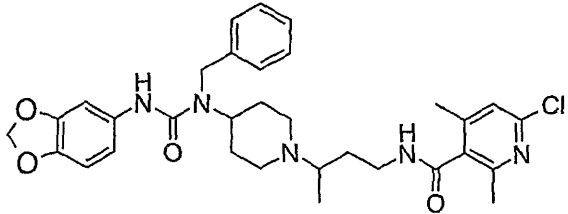


N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

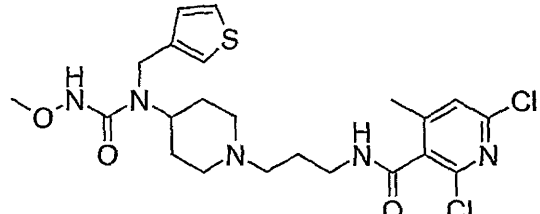


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-3-メトキシ-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

10

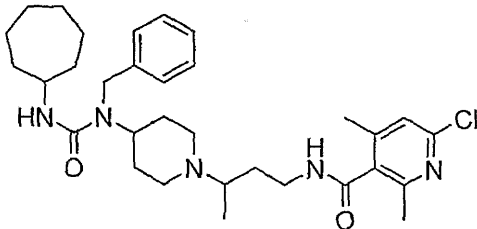


N-{3-[4-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-ベンジル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

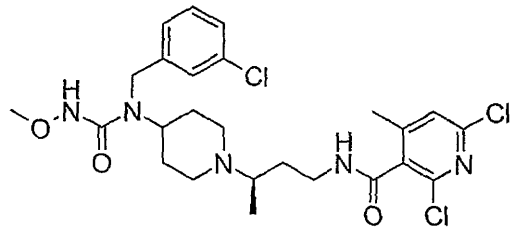


2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-プロピル)-ニコチンアミド

20

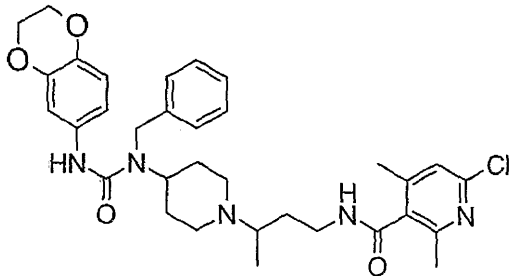


N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘプチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

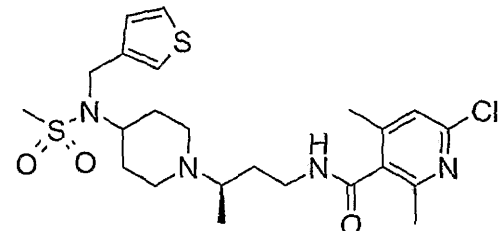


2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[1-(3-クロロ-ベンジル)-3-メトキシ-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

30

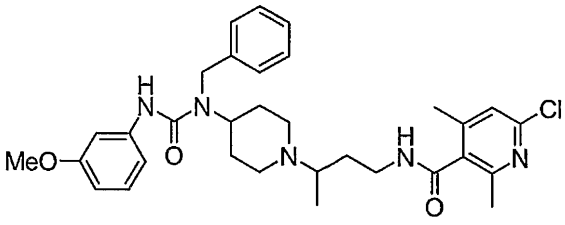
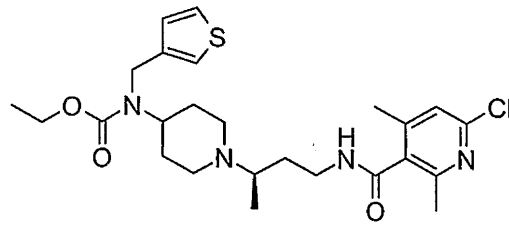
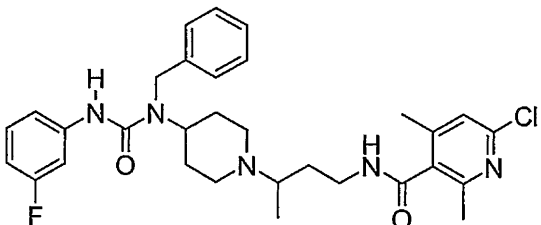
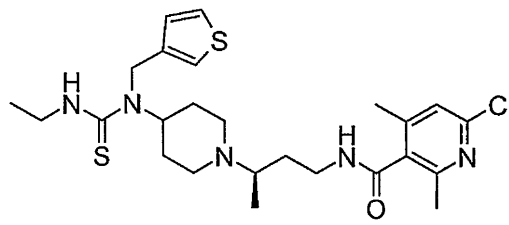
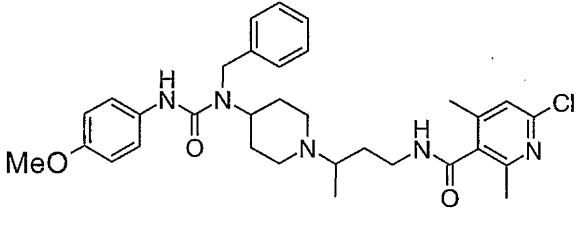
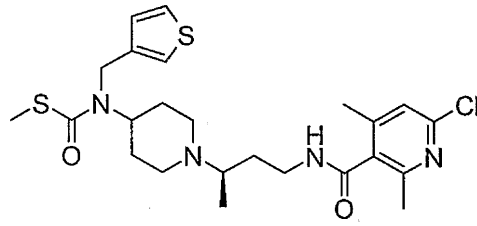
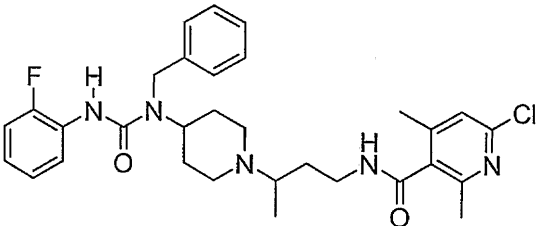
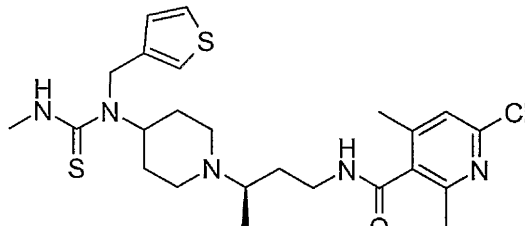


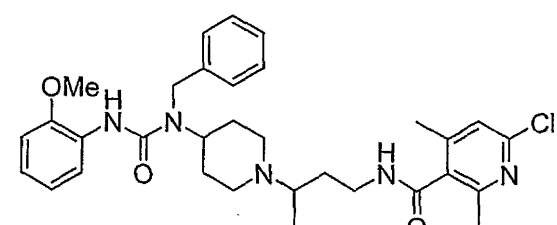
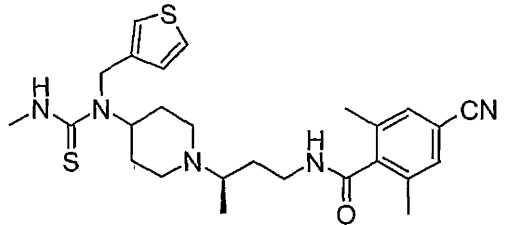
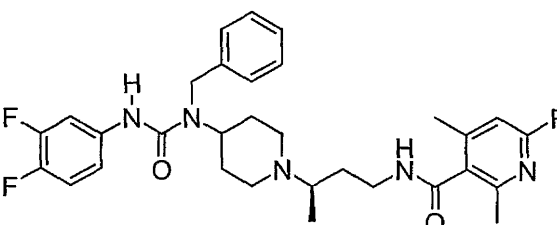
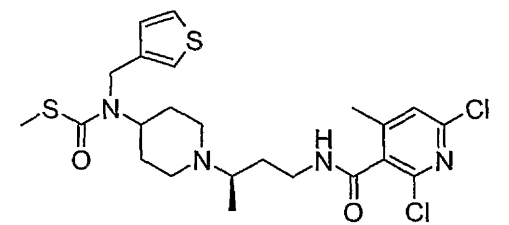
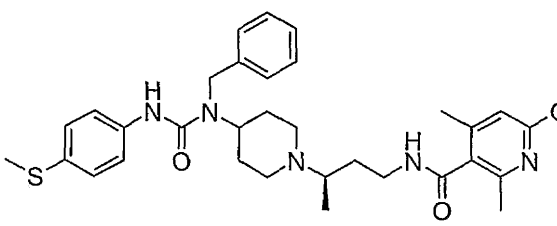
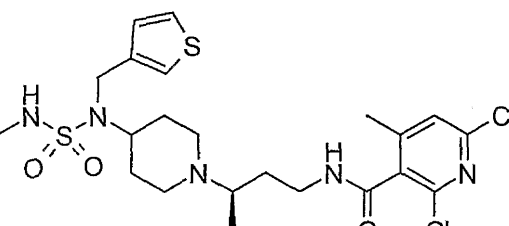
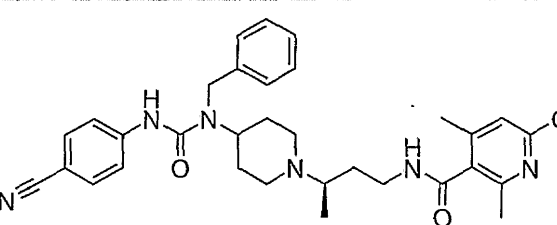
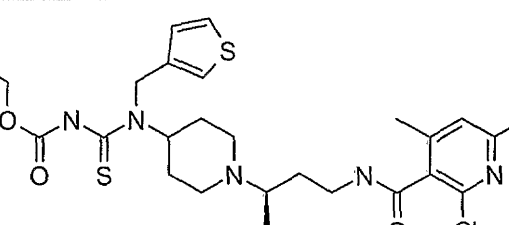
N-(3-[4-[1-ベンジル-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

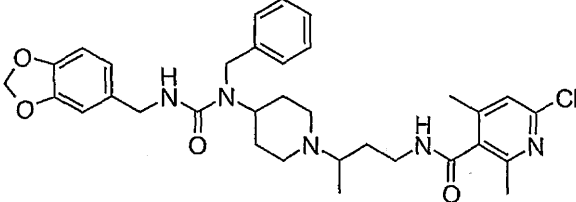
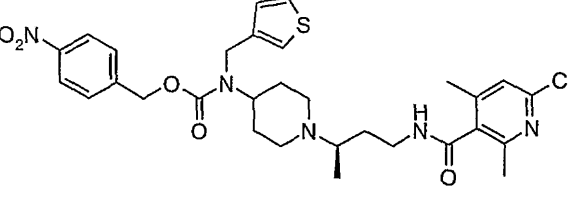
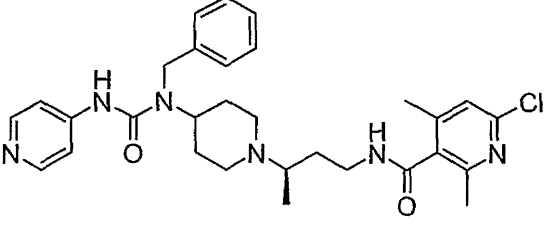
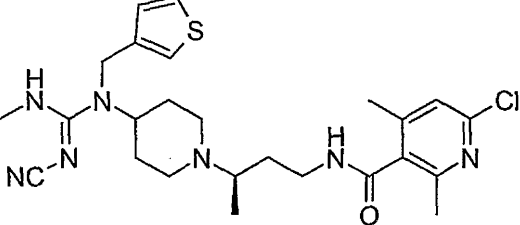
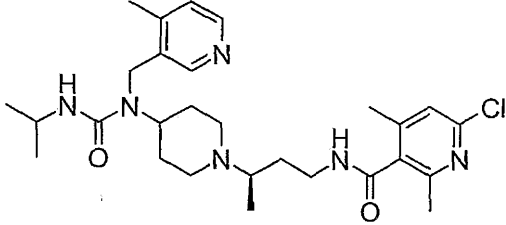
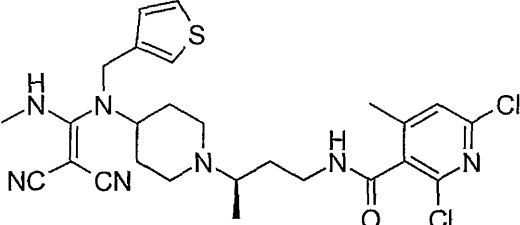
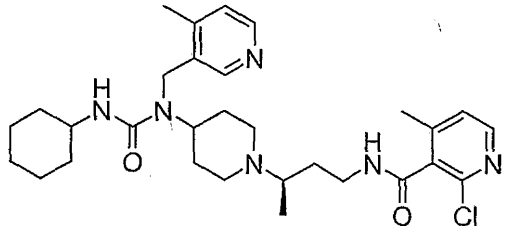
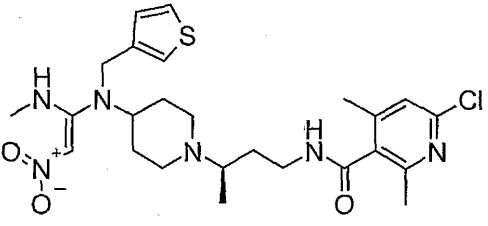


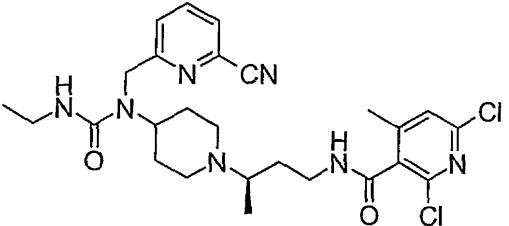
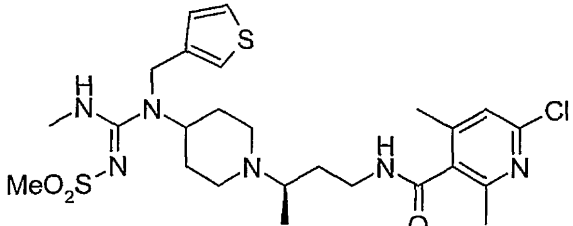
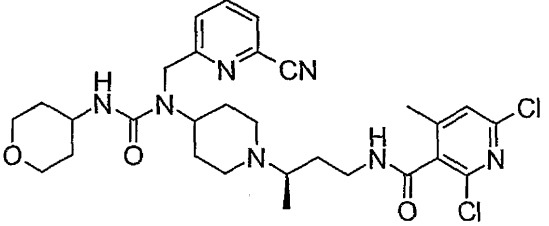
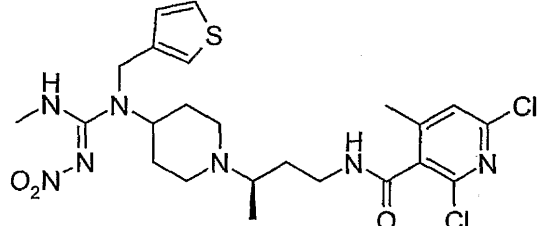
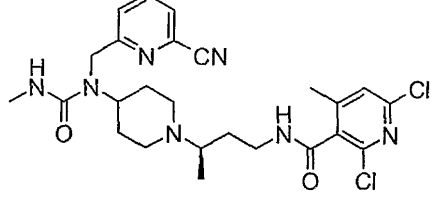
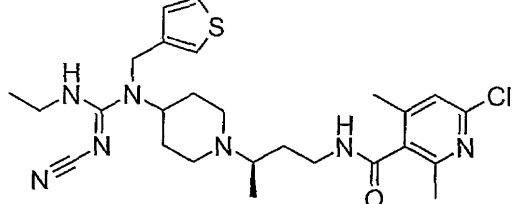
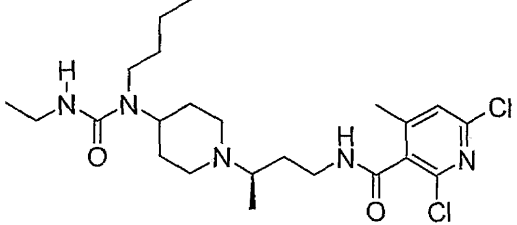
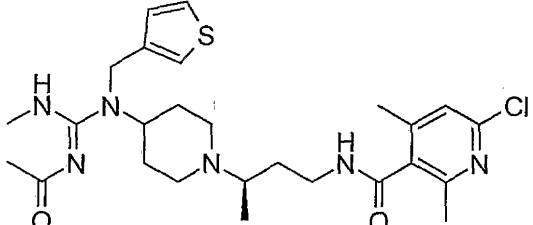
6-クロロ-N-((R)-3-[4-(メタンシルホニル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

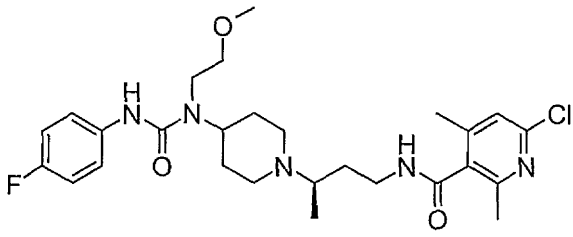
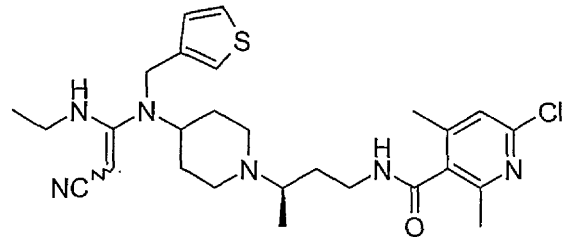
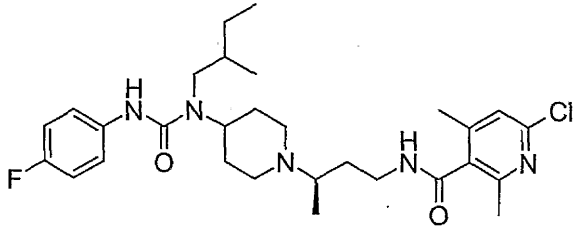
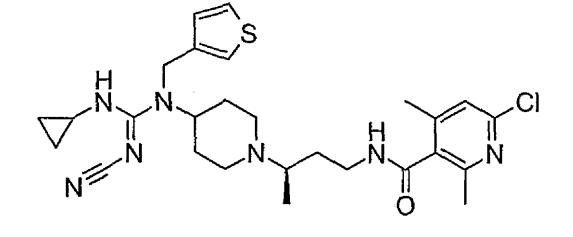
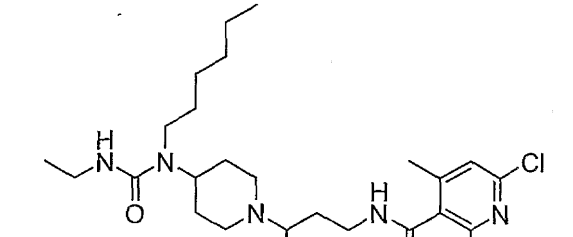
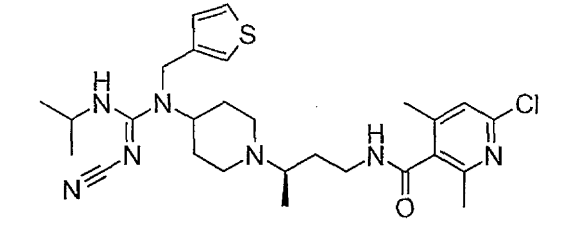
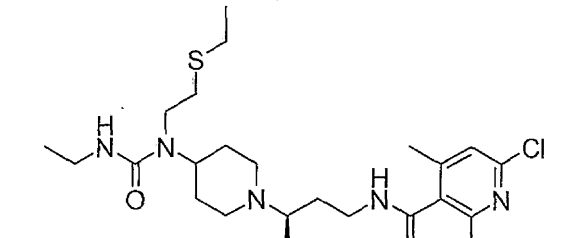
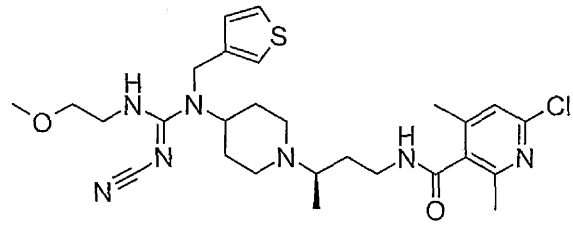
40

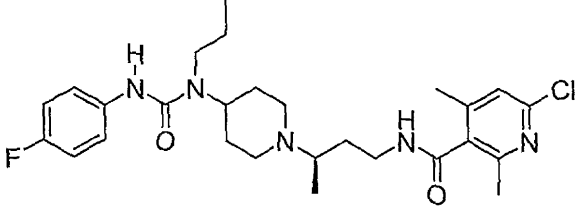
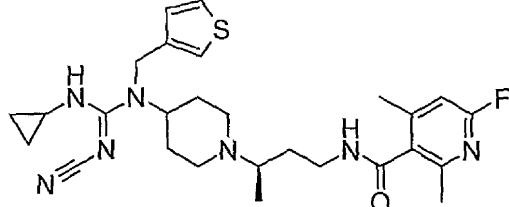
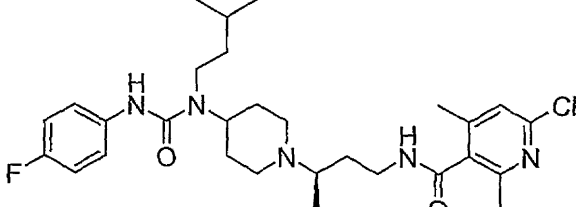
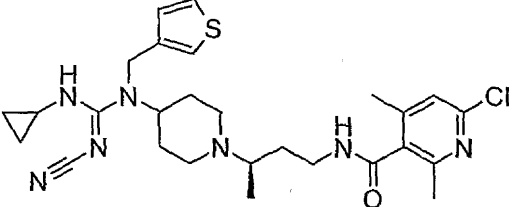
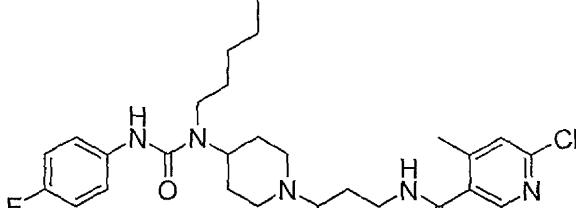
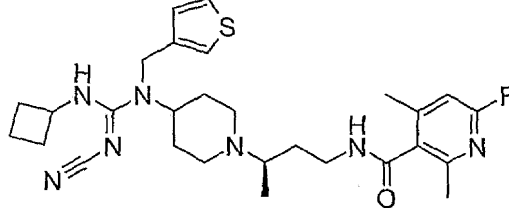
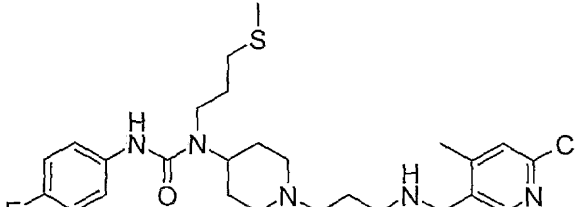
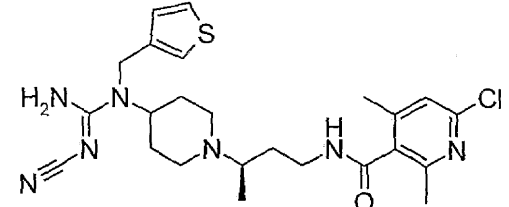
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(3-methoxyphenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>(1-(R)-{3-[6-chloro-2,4-dimethyl-pyridin-3-carbonyl]-amino}-1-methyl-propyl)-piperidin-4-yl)-thiofen-3-ylmethyl-carbamate ethyl ester</p>	10
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(3-fluorophenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-N-{(R)-3-[4-(3-ethyl-1-thiofen-3-ylmethyl-thioureido)-piperidin-1-yl]-butyl}-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	20
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>(1-{(R)-3-[6-chloro-2,4-dimethyl-pyridin-3-carbonyl]-amino}-1-methyl-propyl)-piperidin-4-yl)-thiofen-3-ylmethyl-carbamate S-methyl ester</p>	30
 <p>N-(3-{4-[1-benzyl-3-(2-fluorophenyl)-ureido]-piperidin-1-yl}-butyl)-6-chloro-2,4-dimethyl-nicotinamide</p>	 <p>6-chloro-2,4-dimethyl-N-{(R)-3-[4-(3-methyl-1-thiofen-3-ylmethyl-thioureido)-piperidin-1-yl]-butyl}-nicotinamide</p>	40

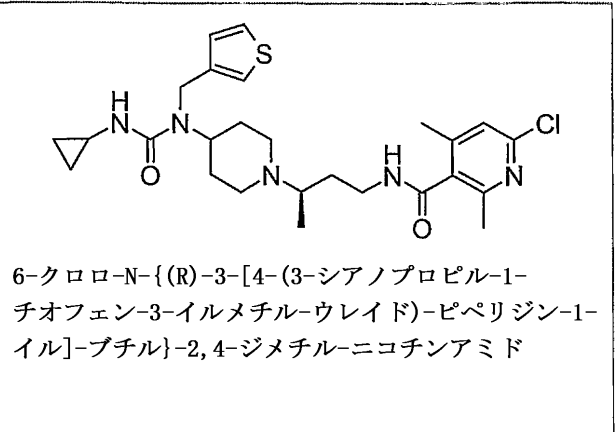
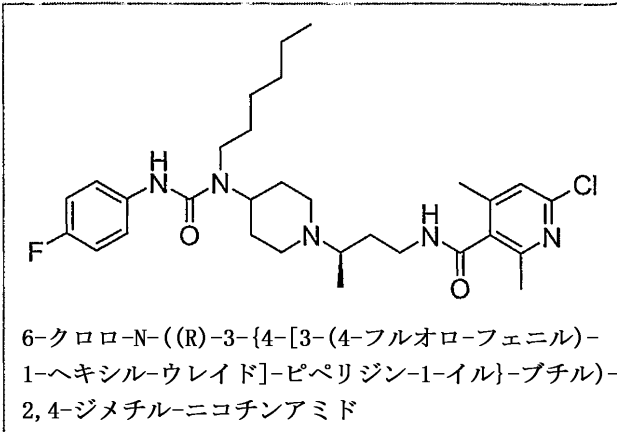
 <p>N-(3-{4-[1-ベンジル-3-(2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>4-シアノ-2,6-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド</p>	10
 <p>N-((R)-3-{4-[1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>(1-{(R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-チオフェン-3-イルメチル-チオカルバミン酸S-メチルエステル</p>	20
 <p>N-((R)-3-{4-[1-ベンジル-3-(4-メチルスルファニル-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-スルホンアミド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	30
 <p>N-((R)-3-{4-[1-ベンジル-3-(4-シアノ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-ホルミルエチルエステル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	40

 <p>N-{3-[4-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル-1-ベンジル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-チオフェン-3-イルメチル-カルバミン酸4-ニトロ-ベンジルエステル</p>	10
 <p>N-((R)-3-[4-(1-ベンジル-3-ピリジン-4-イル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N'-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-イソプロピル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[(2,2-ジシアノ-1-メチルアミノ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-シクロヘキシル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-[(1-メチルアミノ-2-ニトロ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

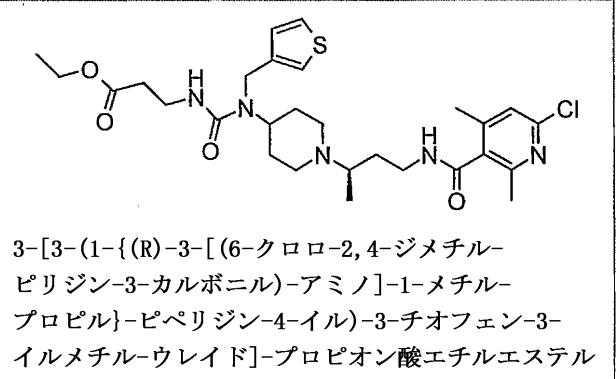
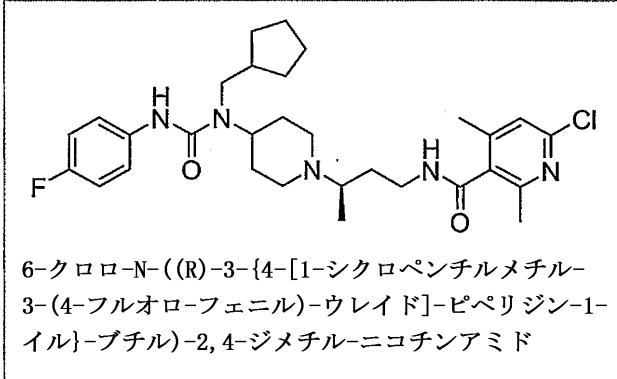
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-エチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-メタンスルホニルグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-ニトログアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-メチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(N'-エチル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>N-((R)-3-[4-(1-ブチル-3-エチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-アセチルグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メトキシ-エチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2-シアノ-1-エチルアミノ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メチル-ブチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノ)グアニジノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(3-エチル-1-ヘキシル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(N'-イソプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノ)グアニジノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-エチル-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(N'-(2-メトキシ-エチル)-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノ)グアニジノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	40

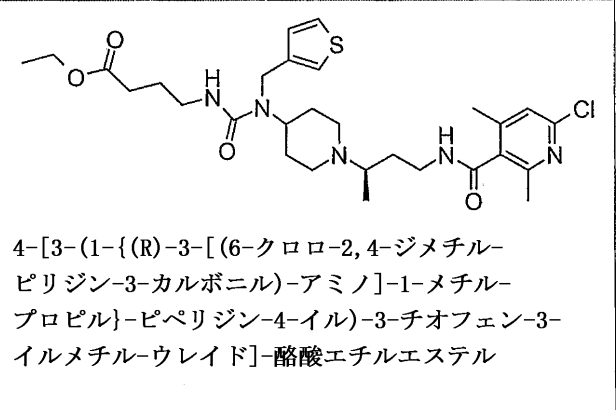
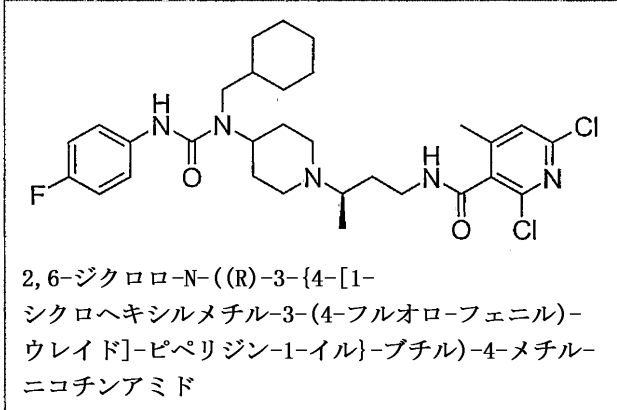
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-プロピル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(3-メチル-ブチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-((R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-ペンチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(N'-シクロブチル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(3メチルスルファニル-プロピル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N-チオフェン-3-イルメチル-N'-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40



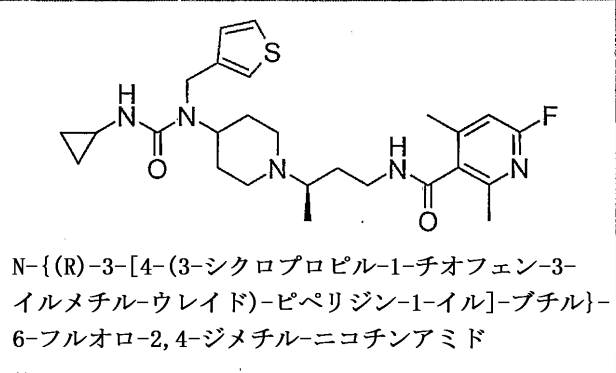
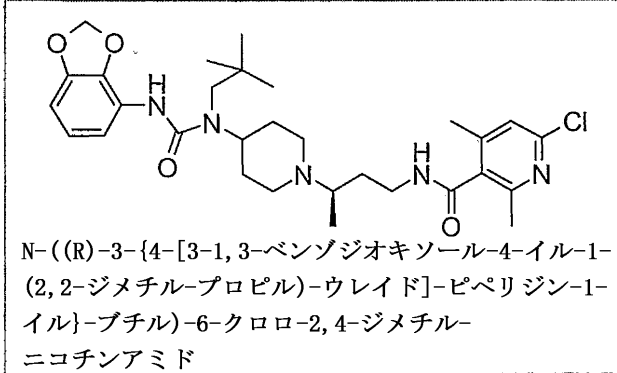
10



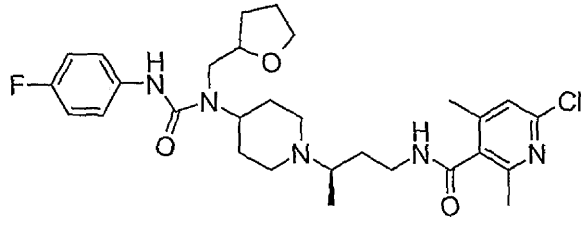
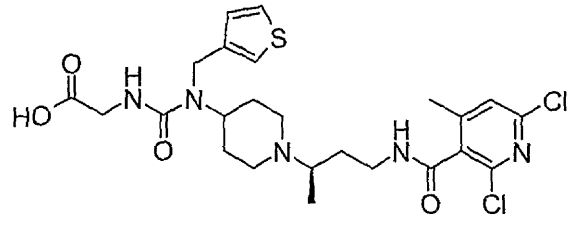
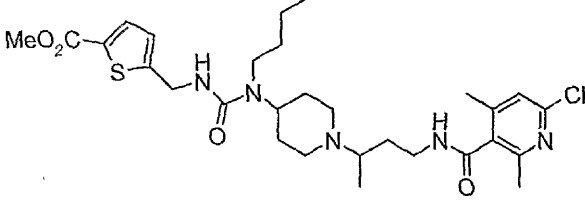
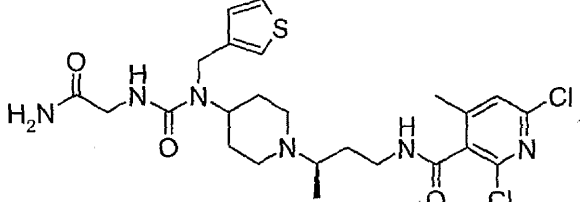
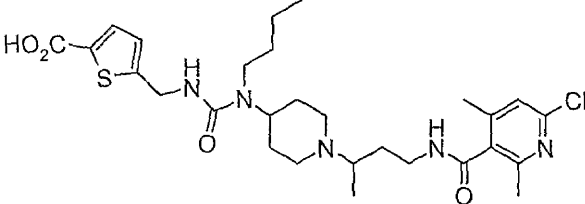
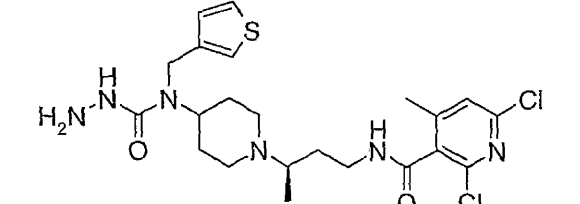
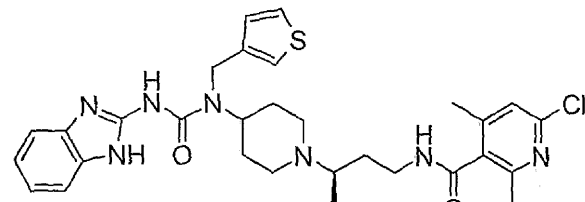
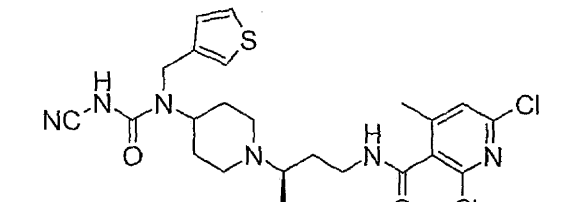
20

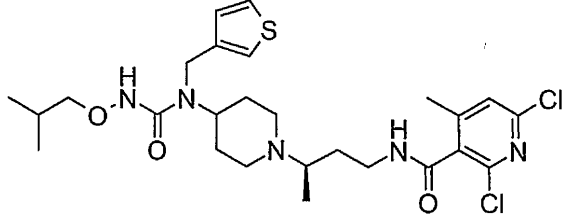
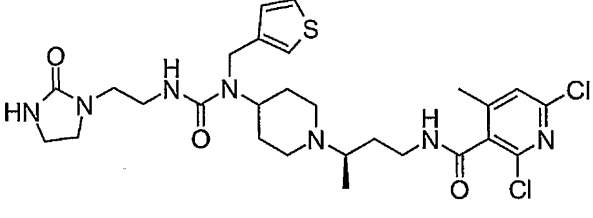
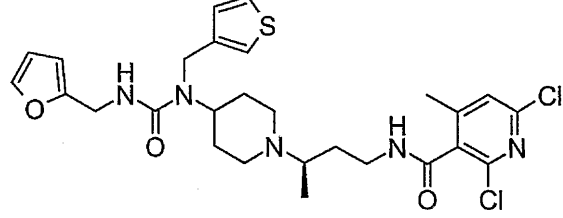
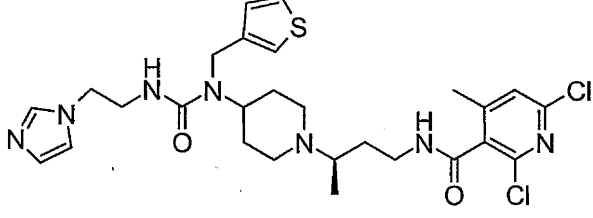
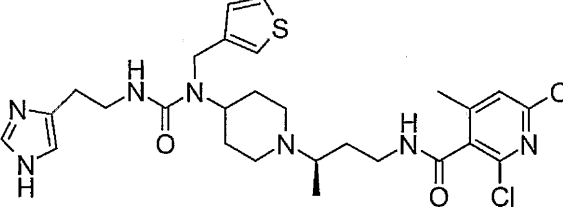
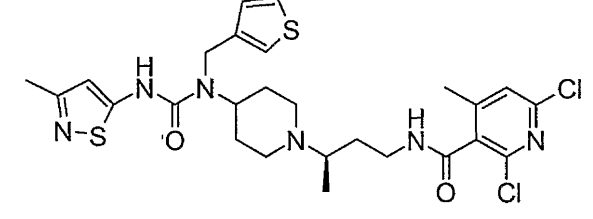
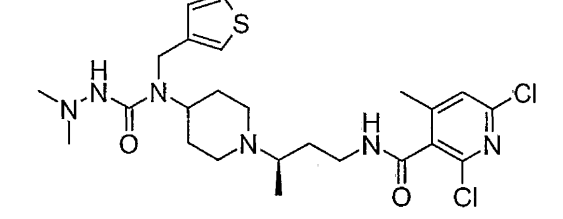
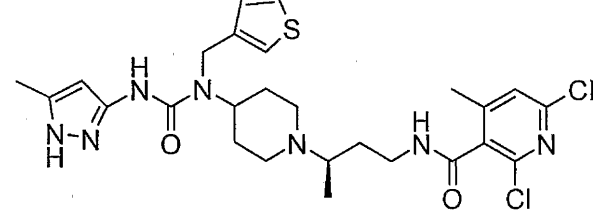


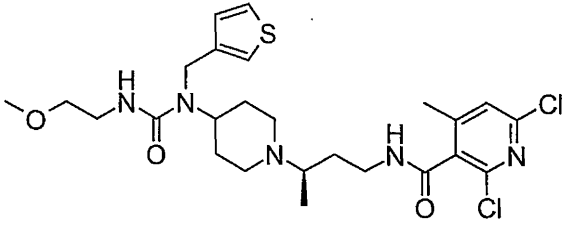
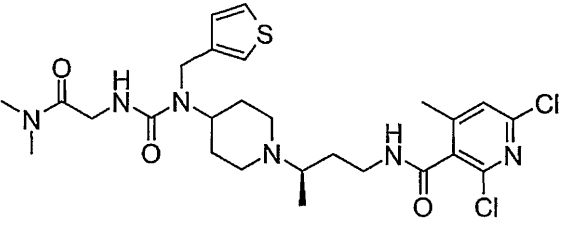
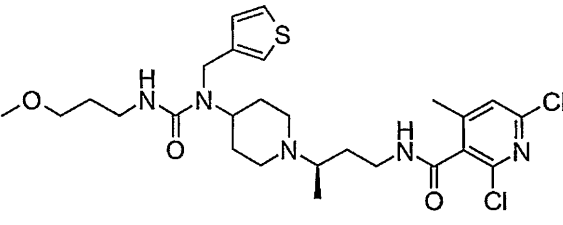
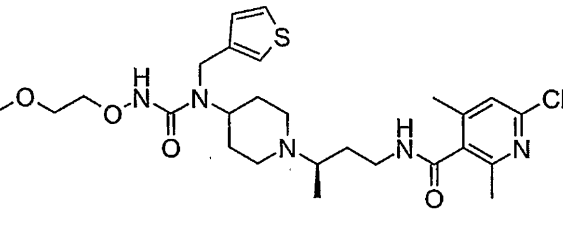
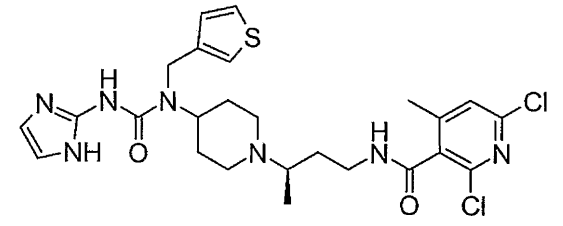
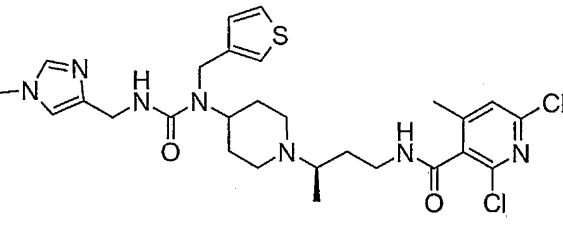
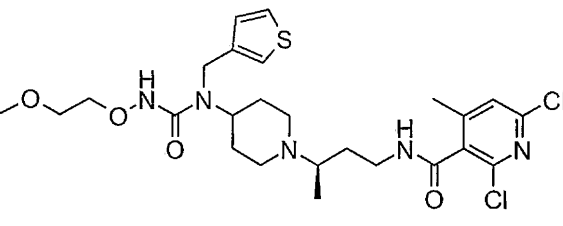
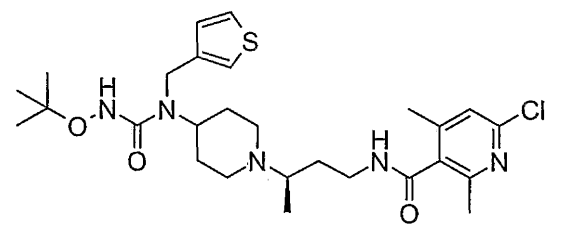
30

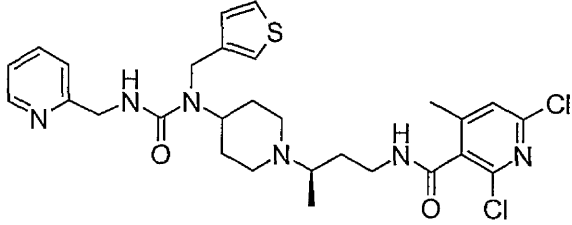
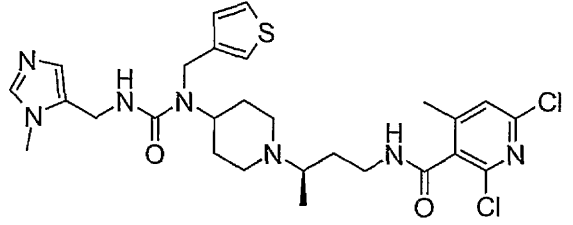
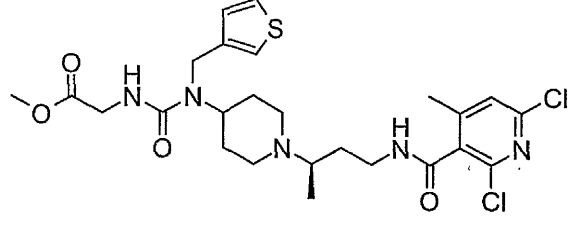
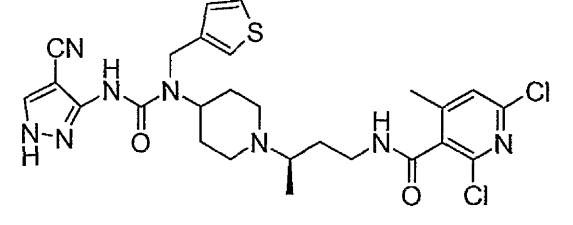
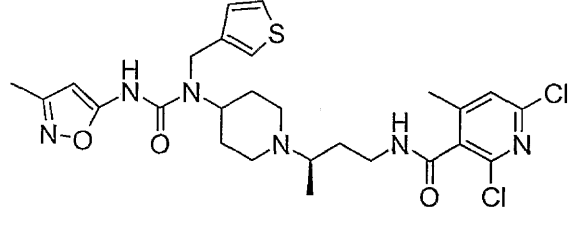
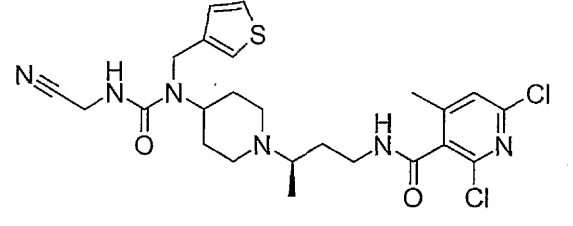
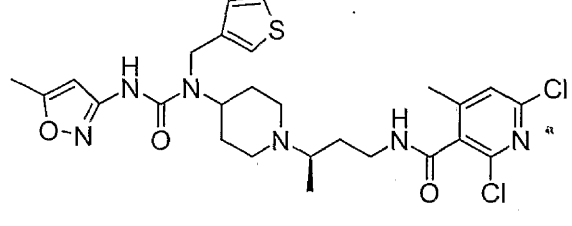
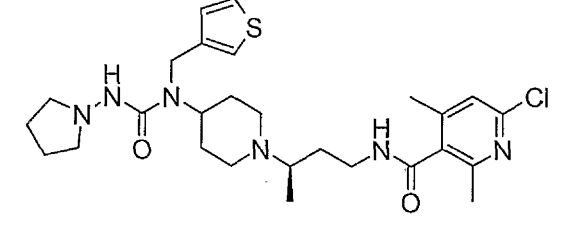


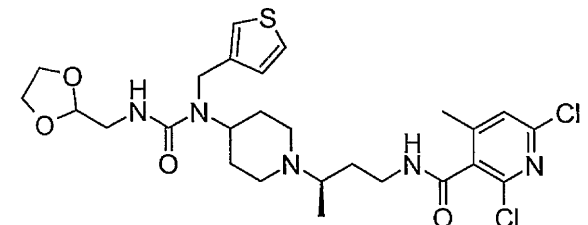
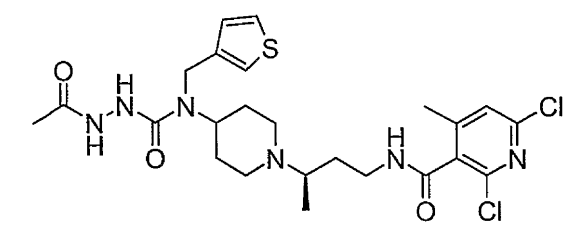
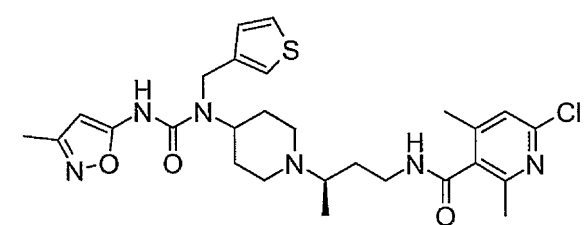
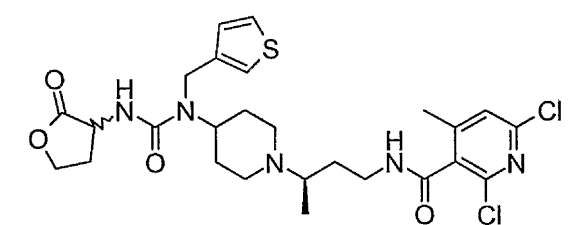
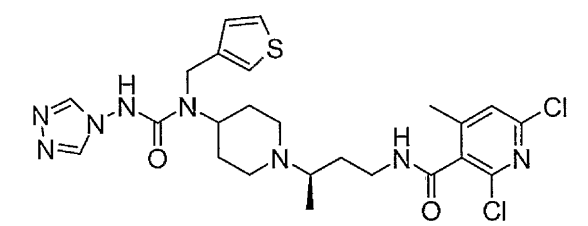
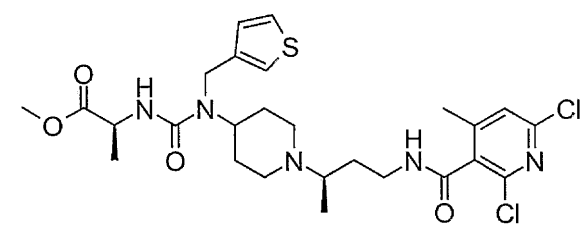
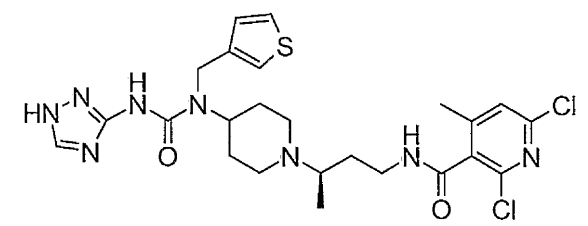
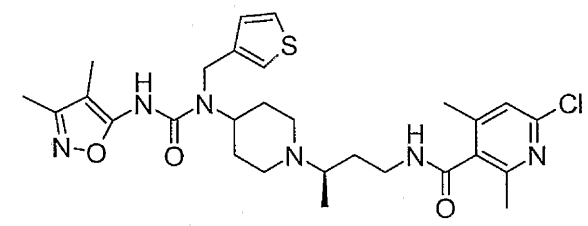
40

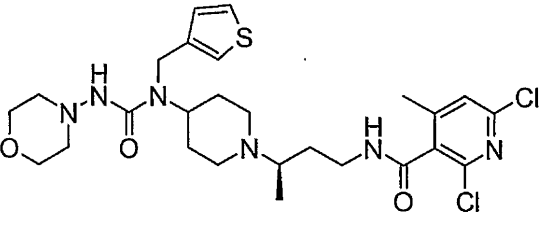
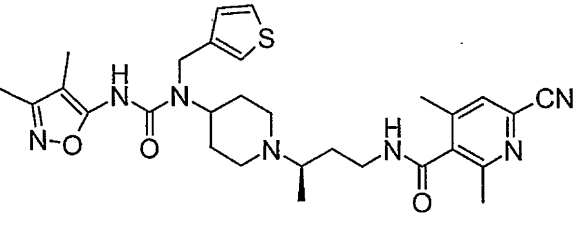
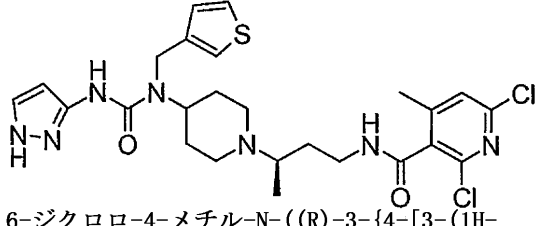
 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>[3-(1-((R)-3-{(2,6-ジクロロ-4-メチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ}-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸</p>	10
 <p>5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル</p>	 <p>N-((R)-3-[4-(3-カルバモイルメチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチルニコチンアミド</p>	20
 <p>5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフエン-2-カルボン酸</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-アミノ-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフエン-3-イルメチルウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>N-((R)-3-[4-[3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-シアノ-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-4-イソプロトキシ-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-(4-[3-[2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-エチル]-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-(フラン-2-イルメチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-(4-[3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-(4-[3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-(4-[3-(2,2-ジメチルヒドラジン-1-イルカルボニルアミノ)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-(4-[3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシエチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-ジメチルカルバモイルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(3-メトキシプロピル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシエトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-(2-メトキシエトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3-t-ブトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40

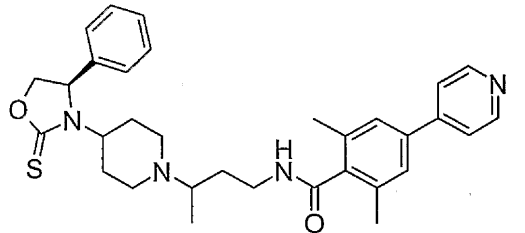
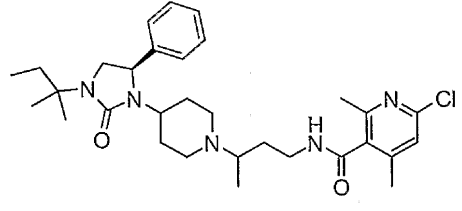
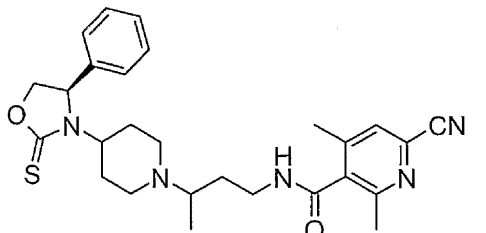
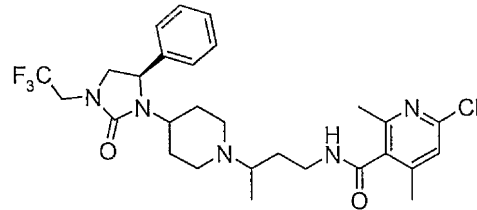
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>[3-(1-((R)-3-[2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸メチルエステル</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-[3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-シアノメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

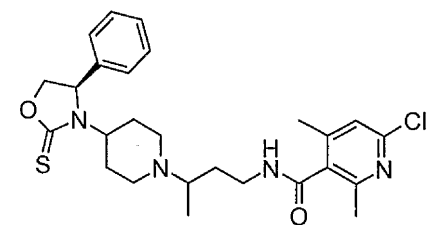
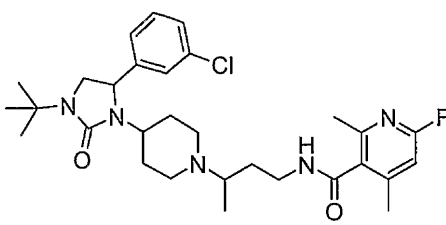
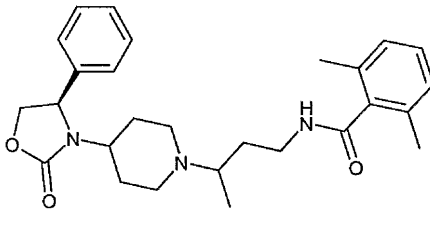
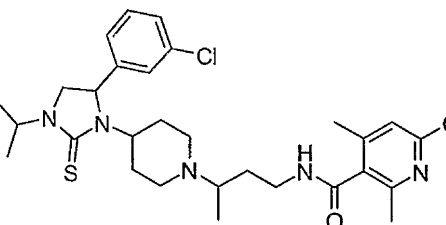
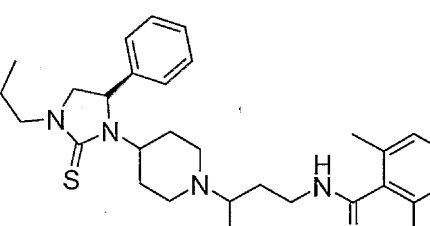
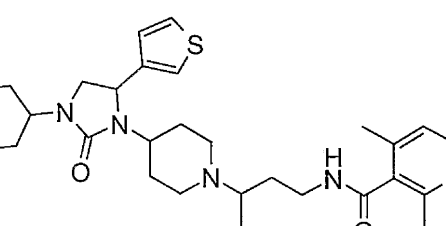
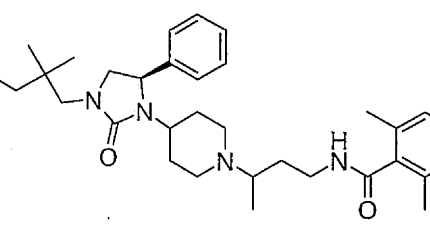
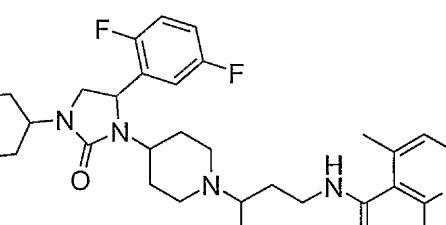
 <p>2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-(1,3-ジオキサソラン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチルニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-アセトアミド-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-[3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>(S)-2-[3-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-プロピオン酸メチルエステル</p>	30
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[1-チオフェン-3-イルメチル-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-((R)-3-[4-[3-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40

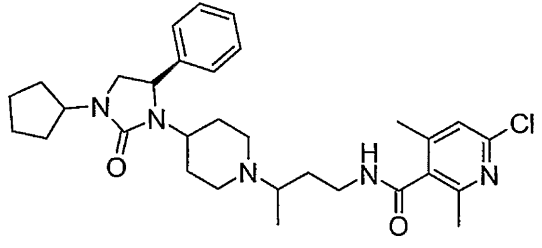
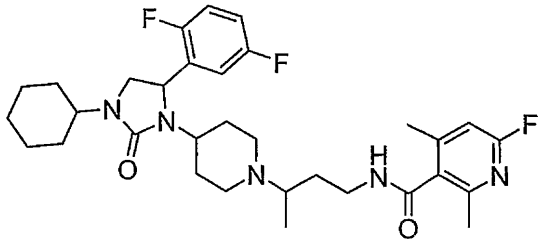
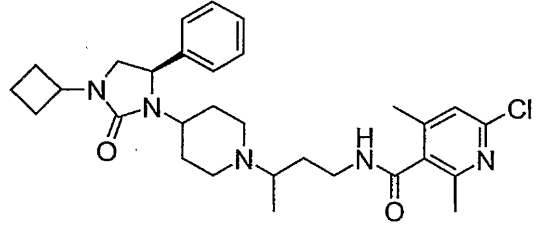
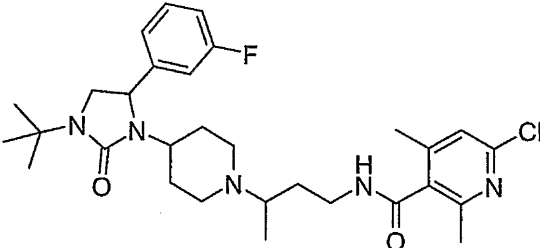
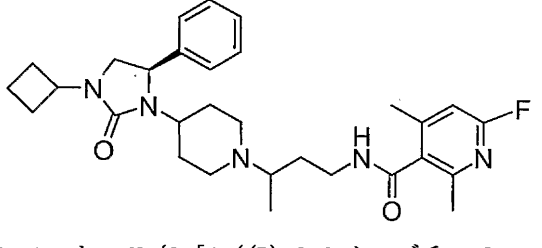
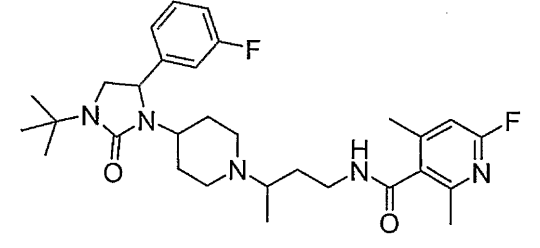
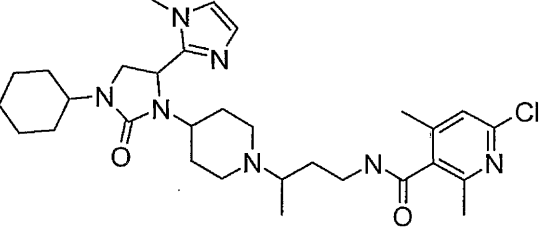
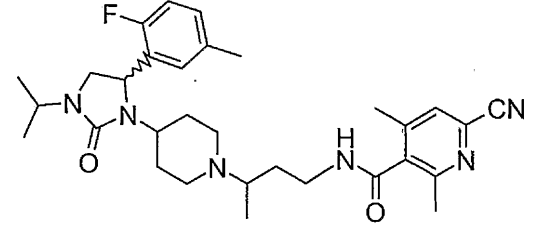
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3- モルホリン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル- ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)- ニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-((R)-3-[4-[3-(3,4-ジメチル- イソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3- イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)- 2,4-ジメチル-ニコチンアミド;および</p>	10
 <p>2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-[3-(1H- ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル- ウレイド]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)- ニコチンアミド</p>		20

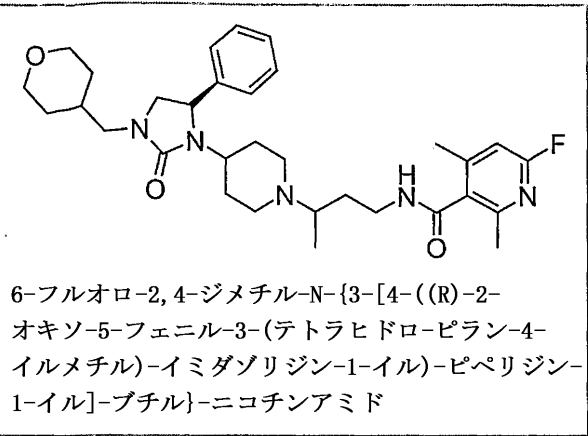
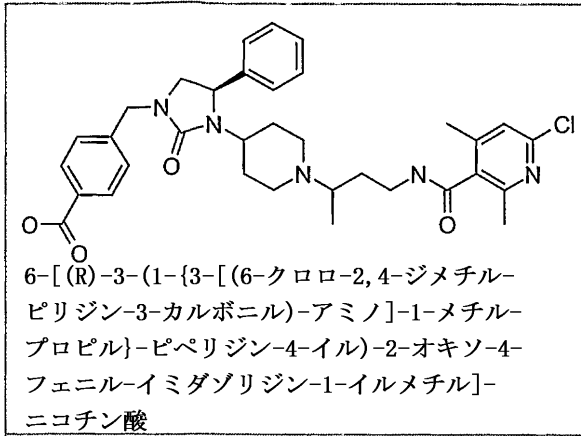
【0070】

式(2)を有する化合物の例は、以下の化合物を含むがこれらに限定されない。

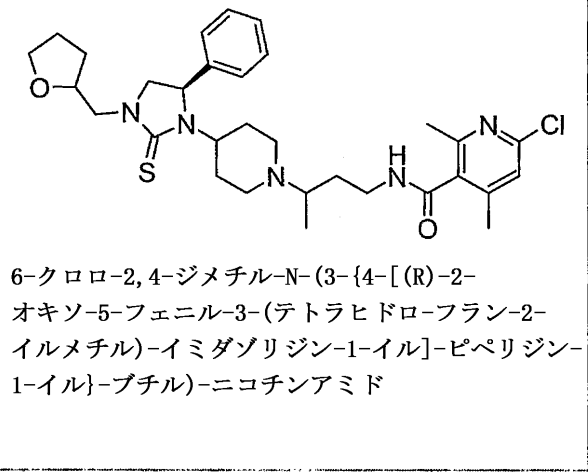
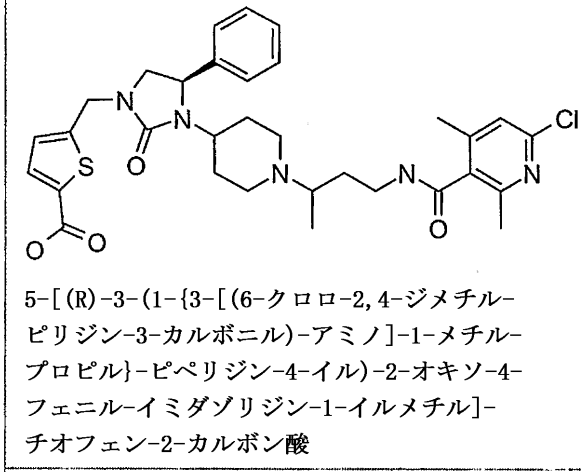
 <p>2,6-ジメチル-N-[3-[4-((R)-4-フェニル-2- チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1- イル]-ブチル]-4-ピリジン-4-イル-ベンズアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-(3-[4-[(R)-3-(1,1-ジメチル- プロピル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン- 1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4- ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-シアノ-2,4-ジメチル-N-[3-[4-((R)-4- フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)- ピペリジン-1-イル]-ブチル]-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-[4-[(R)-2- オキソ-5-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロ- エチル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1- イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>N-(3-{4-[3-tert-ブチル-5-(3-クロロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	10
 <p>2,6-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-4-フェニル-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-(3-{4-[5-(3-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2-メチルプロピル)-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-(3-{4-(3-シクロヘキシル-2-オキソ-5-チオフェン-3-イル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-(3-{4-[(R)-3-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロ-フェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

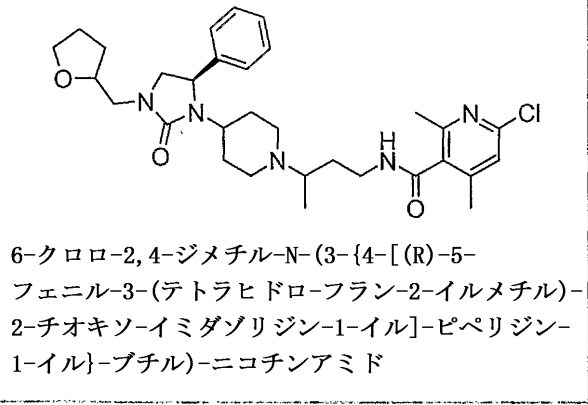
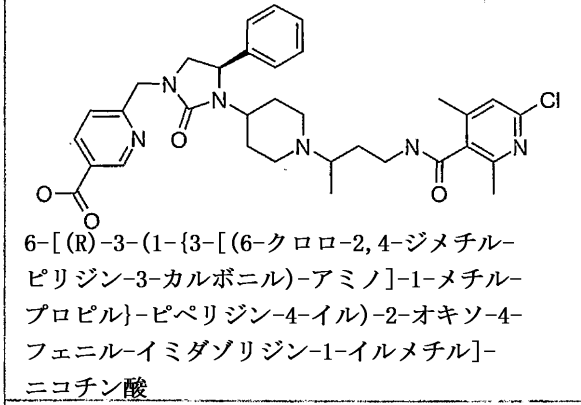
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2-シクロペンチル)-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-(3-[4-[3-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-イミダゾピリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	20
 <p>6-フルオロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-(3-[4-[3-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-イミダゾピリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-{3-[4-(1'-シクロヘキシル-1-メチル-2'-オキソ-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4]ピイミダゾリル-3'-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-シアノ-N-(3-[4-[5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-イミダゾピリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40



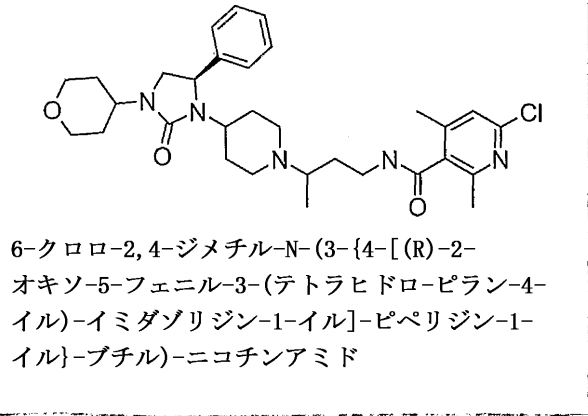
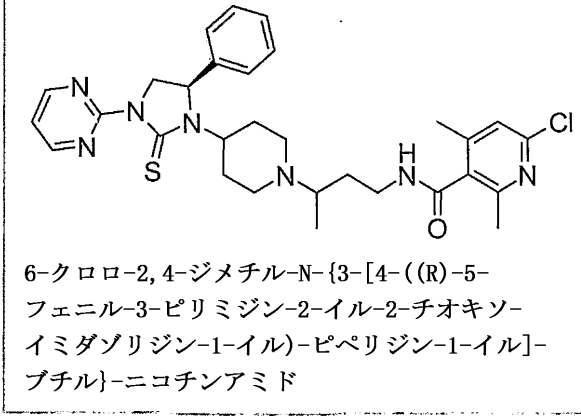
10



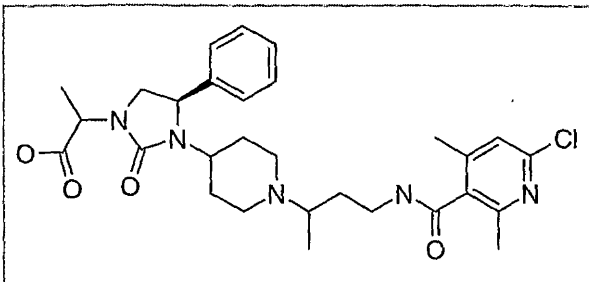
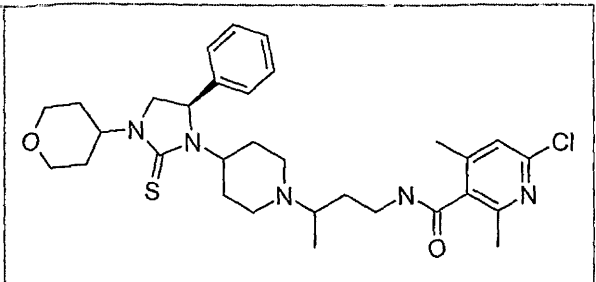
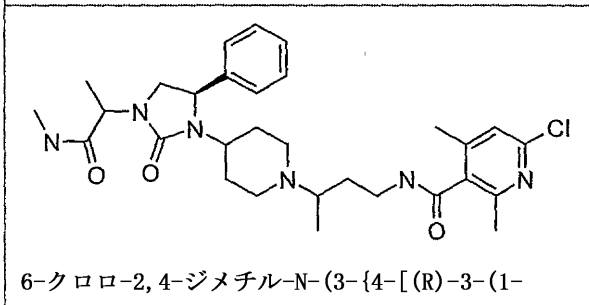
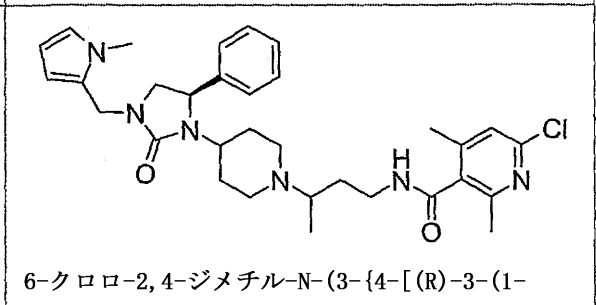
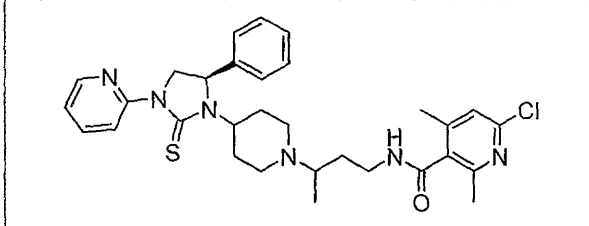
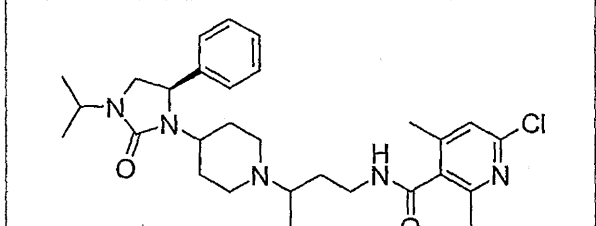
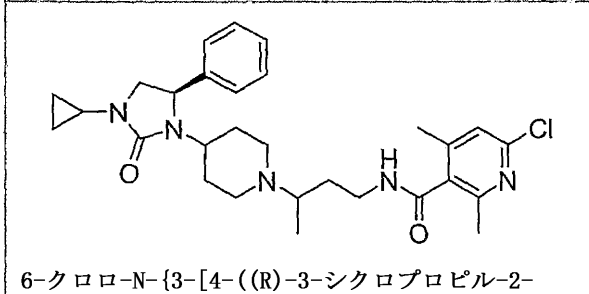
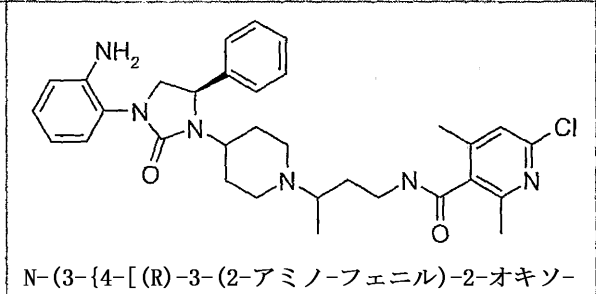
20

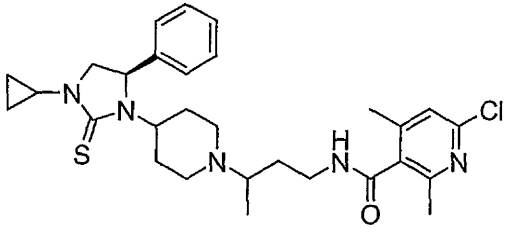
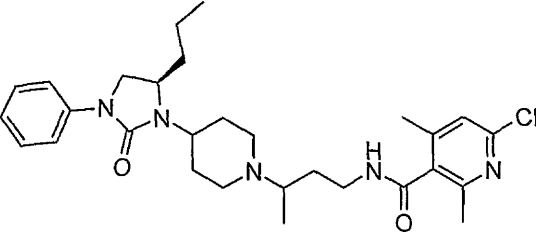
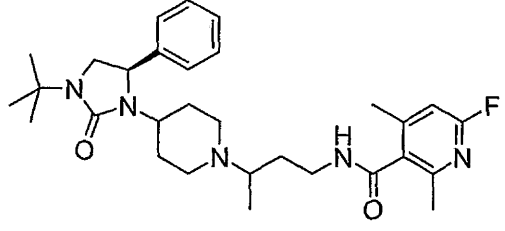
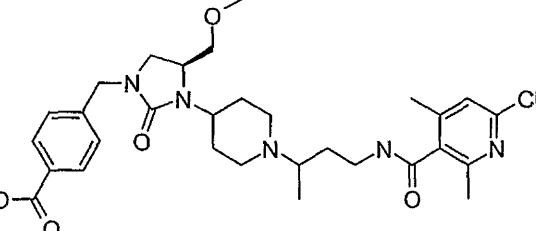
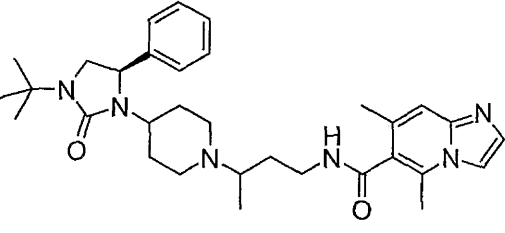
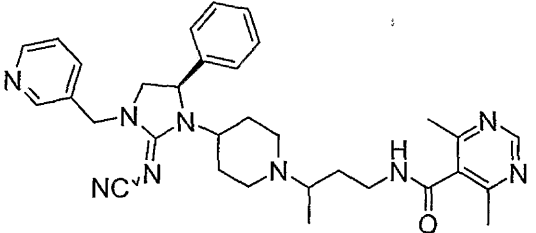
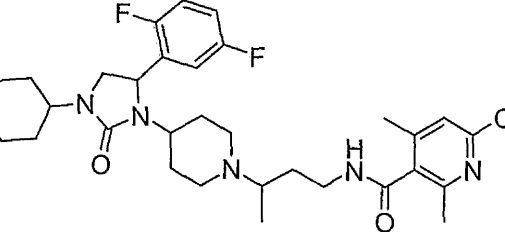
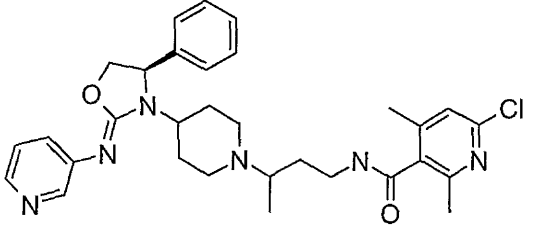


30



40

 <p>2-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニルイミダゾリジン-1-イル]-プロピオン酸</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-[4-[(R)-5-フェニル-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-[4-[(R)-3-(1-メチルカルバモイル-エチル)-2-オキソ-5-フェニルイミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-[4-[(R)-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-2-オキソ-5-フェニルイミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド</p>	20
 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-5-フェニル-3-ピリジン-2-イル)-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-イソプロピル-2-オキソ-5-フェニルイミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	30
 <p>6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-オキソ-5-フェニルイミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>N-(3-[4-[(R)-3-(2-アミノフェニル)-2-オキソ-5-フェニルイミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	40

 <p>6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-チオキソ-5-フェニル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-3-フェニル-5-プロピル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド</p>	10
 <p>6-フルオロ-N-{3-[4-((R)-3-tert-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチルニコチンアミド</p>	 <p>4-[(S)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチルプロピル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾピリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル</p>	20
 <p>5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸{3-[4-((R)-3-tert-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド</p>	 <p>4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[(S)-3-[4-((R)-2-シアノイミノ-5-フェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル]-アミド</p>	30
 <p>6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド;および</p>	 <p>6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((S)-3-{4-[(R)-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イルイミノ)-オキサゾピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド</p>	40

【0071】

本発明は、化合物1~303を含むがこれに限定されないピペリジン誘導体、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物にも関する。さらに、本発明は、化合物1~303を含むがこれに限定されないピペリジン誘導体を系と接触させることを含む、系のCCR5介在性

疾患を処置するための方法にも関する。一つの態様では、系は、細胞または組織である。本発明は、また化合物1~303を含むがこれに限定されないピペリジン誘導体を被験体に投与することを含む、被験体のCCR5介在性疾患を処置するための方法にも関する。被験体は、ヒトまたは動物でもよい。

【0072】

さらには、化合物は、被験体に投与された後に化合物を放出する、「プロドラッグ」または保護された形で供給できる。本明細書で使用する用語「投与」および/または「投与する」は、本発明の化合物を、処置を必要とする被験体に提供することを意味すると解釈するものとする。例えば、化合物は、体液内、即ち血流内で加水分解を受けて分割され、その結果活性化合物を放出するか、あるいは体液中で酸化または還元されて化合物を放出する保護基を担持できる。プロドラッグの論考は、「Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design」 H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988)に見出すことができる。

10

【0073】

本発明の化合物は、無毒である薬学的に許容される塩の形で投与できる。本明細書で使用する用語「薬学的に許容される塩」は、特に塩が遊離型の活性成分またはこれまでに開示された他の塩の形に比べて向上した薬学的特性を活性成分に付与する、塩の形で用いられる式1または2の化合物を含む活性成分を意味する。用語「薬学的に許容される塩」は、アセタート、ラクチオナート、ベンゼンスルホナート、ラウリン酸、ベンゾアート、リンゴ酸、重炭酸、マレイン酸、重硫酸、マンデル酸、双鹵石酸、メシラート、ボラート、メチルプロミド、プロミド、メチル亜硝酸、エデト酸カルシウム、メチルスルファート、カムシレート、粘液酸、炭酸、ナブシル酸、クロリド、硝酸、カルブラン酸、N-メチルグルカミン、シトラート、アンモニウム塩、ジヒドロクロリド、オレアート、エデト酸、オキサレート、エジシラート、パモエート(エンボナート)、エストラート、バルミタート、エシラート、パントテナート、フマラート、ホスファート/ジホスフェート、グルセプタート、ポリガラクトアラート、グルコナート、サリチラート、グルタメ(glutame)、ステアラート、グリコリルアルサニラート、スルファート、ヘキシルレゾルシナート(hexylresorcinate)、塩基性酢酸塩、ヒドラダミン、スクシナート、ヒドロプロミド、タンニン酸塩、塩酸塩、タルトラート、ヒドロキシナフトアート、テオクラート、ヨージド、トシラート、イソチオナート、トリエチオジド、乳酸、パノアート、吉草酸等を含むがこれに限定されない全ての許容される塩を包含する。

20

30

【0074】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、可溶性または加水分解特性を変更するための調剤として使用することができ、または持続放出もしくはプロドラッグ製剤に用いることができる。また、本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛のようなカチオンから形成される塩、およびアンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルタミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチル-アミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、および水酸化テトラメチルアンモニウムのような塩基から形成される塩を含んでよい。

40

【0075】

本発明の全ての化合物は、キラル中心を少なくとも一つ含む。本発明は、立体異性体の混合物、個別の立体異性体、および光学異性体混合物、ならびに複数の立体異性体の混合物を含む。要するに、化合物は任意の所望キラル純度で供給することができる。

【0076】

有用性および投与

一つの局面では、本発明は、ケモカインレセプター活性を調節できる式1または2の化合物に向けられる。ケモカインレセプターとしては、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR3、およびCXCR4が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0077】

一つの態様では、本発明は、ケモカインレセプターに特異的に結合し、それにより標的細胞のCCR5および/またはCXCR4への天然リガンドの結合に影響することによって、HIV感染から標的細胞を保護する効果を示すことができる、式1または2の化合物を提供する。

【0078】

別の態様では、本発明の化合物は、多くの炎症性ならびに免疫抑制性疾患の重要なメディエーターとして関係付けされているCCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR3、CXCR4のようなケモカインレセプターに影響する作用物質として有用である。

【0079】

メディエーターとしてのケモカインと同様に關係する他の疾患としては、血管形成、ならびに脳腫瘍および乳癌のような腫瘍形成が挙げられる。したがって、このようなケモカインレセプターの活性を調節する化合物は、このような疾患の処置または予防に有用である。

10

【0080】

本明細書に使用される用語「モジュレーターおよび/または調節」は、アンタゴニスト/アンタゴニズム、アゴニスト/アゴニズム、部分的アンタゴニスト/部分的アンタゴニズム、およびまたは部分的アゴニスト/部分的アゴニズム、即ちインヒビターおよびアクチベータを包含する。本明細書に記載する式1または2の化合物は、CCR5ケモカインレセプター活性および続くCCR5レセプターとその天然リガンドの仲介による必然的または付随的な発病過程を調節できるような生物活性を有してよい。

20

【0081】

一つの態様では、式1または2の化合物は、CCR5および/またはCXCR4のような標的細胞のケモカインレセプターへのHIVの結合を阻害することによって、HIV感染に対し保護作用を示す。このような調節は、標的細胞を有効量の化合物に接触させてケモカインレセプターへのウイルスの結合を阻害することを含む方法により得られる。本明細書に用いられる用語「調節および/またはモジュレーション」は、それらが見出される特定患者の任意組織中の標的細胞の全てのタイプおよびサブタイプのCCR5レセプター、ならびに標的細胞が局在する可能性のある組織を含む任意の細胞構成要素の活性を調節することを包含する。

【0082】

ケモカインレセプターの活性および機能を阻害する化合物は、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化、間質性肺疾患(ILD)(例えば特発性肺線維症、または関節リウマチに伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎、または皮膚筋炎);全身性アナフィラキシーまたは過敏症反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー;自己免疫疾患、例えば慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年発症糖尿病;糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、同種異系移植片拒絶もしくは移植片対宿主病を含む移植片拒絶;炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎;脊椎関節症;強皮症;乾癬(T細胞媒介乾癬を含む)および炎症性皮肤病、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹;脈管炎(例えば壊死性血管炎、皮膚血管炎、および過敏性血管炎);好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎;ならびに癌のような炎症性またはアレルギー性疾患を含むがこれらに限定されない炎症に關係する疾患の処置に有用でありうる。

30

40

【0083】

これに加えて、ケモカインレセプター機能を活性化または促進する化合物は、化学療法、放射線治療、創傷治癒および火傷処置の促進、自己免疫疾患治療、または他の薬物治療(例えばコルチコイド治療)もしくは自己免疫疾患および移植片/移植拒絶の処置に用いられ、免疫抑制をもたらす通常薬物の組み合わせを投与されている個体のような、免疫抑制に關係する疾患;あるいはレセプター機能の先天性欠損または他の理由による免疫抑制の処置に用いられる。ケモカインレセプター機能を活性化または促進する化合物は、また線虫(回虫)のような蠕虫感染;鞭虫症、蟯虫症、回虫症、鉤虫、糞線虫症、旋毛虫症、フィ

50

ラリア症；吸虫症；内臓虫症、臓器幼虫移行症(例えばトキソカラ(Toxocara))好酸球性胃腸炎(例えばアニサキ種(Anisaki spp.)、ホカネマ種(Phocanema ssp.))、皮膚幼虫移行症((アンシルオストナ ブラジリエンス) Ancylostoma braziliense、アンシルオストマ カニヌム(Ancylostoma caninum))；マラリアを起こす原虫三日熱マラリア原虫(Plasmodium vivax)、ヒトサイトメガロウイルス、ヘルペスビルス サイミリ(Herpesvirus saimiri)、およびヒトヘルペスウイルス8としても知られるカポシ肉腫ヘルペスウイルス、ならびにポックスウイルス、モルスクム コンタギスム(Moluscum contagiosum)を含むがこれに限定されない寄生性疾患のような感染性疾患の処置にも用いられる。

【0084】

本発明の化合物は、そのような併用治療がケモカインレセプター活性を調節し、それによって炎症性および免疫抑制性疾患を防止および処置するのに有用である、任意のその他の活性作用物質または薬学的組成物と組み合わせて用いることもできる。

【0085】

さらに、化合物は、HIVの防止または処置に有用な一つまたは複数の作用物質と組み合わせて使用できる。このような作用物質の例としては、下記が挙げられる：

(1) テノフォビルジソプロキシルマラート；ラミブジン/ジドブジン；アバカビル/ラミブジン/ジドブジン；エムトリシタピン；アンドキソビル；アロブジン；DPC-817；SPD-756；SPD-754；GS7340；ACH-126,443()-L-F d4C；ジダノシン、ザルシタピン、スタブジン、アデホビル、アデホビルジピボキシル、ホジブジントドキシル等のヌクレオチド逆転写酵素インヒビター；

(2) ネピラピン、デラビリジン、エファビレンツ、ロビリド、イムノカル、オルチプラズ、TMC-125；DPC-083；カブラパリン；カラノリドA；SJ-3366シリーズ等の非ヌクレオチド逆転写酵素インヒビター(イムノカル、オルチプラズ等の酸化防止作用を有する作用物質も含む)；

(3) サキナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、フォスアンブレナビル、チプラナビル、TMC-114、DPC-684、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、パリナビル、ラシナビル等のプロテアーゼインヒビター；

(4) T-20；T-1249；PRO-542；PRO-140；TNX-355；BMS-806シリーズ；および5-Helixのような侵入インヒビター；

(5) Sch-C(またはSCH351125)；Sch-D(またはSCH350634)；TAK779；UK 427,857およびTAK 449のようなCCR5-レセプターインヒビター；あるいはT22、T134、T140、ポリフェムシンIIの18アミノ酸類似体、ALX40-4C、ALK40-4C、AMD3100、およびAMD070のようなCXCR4-レセプターインヒビター；

(6) L-870,810；GW-810781(S-1360)のようなインテグラーゼインヒビター；ならびに

(7) PA-344；およびPA-457のような発芽インヒビター。

【0086】

本発明の化合物とHIV作用物質との組み合わせは、上記の例に限定されず、HIVの処置にとって有用ないかなる作用物質との組み合わせも含む。本発明の化合物と他のHIV作用物質との組み合わせは、別々または併せて投与してもよい。一方の作用物質の投与は、他方の作用物質の投与の前でも、同時でも、または後でもよい。

【0087】

本発明の化合物は、口腔、筋肉内、腹腔内、静脈内、槽内注射または注入、皮下注射、経皮または経粘膜投与によって、あるいはインプラントによって投与できる。それらはまた、吸入スプレー、鼻腔、膺、直腸、舌下、もしくは局所経路からも投与でき、かつ通常の無毒な薬学的に許容される、各投与経路に適切である担体、アジュバント、および賦形剤と、単独または一緒に、好適な投与単位調合物に調合できる。

【0088】

本発明の化合物は、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、およびサルを含む動物を処置するのに用いることができる。しかしながら本発明の化合物は、鳥類(例えばニワトリ)のような他の種にも用いることができる。本発明の化合物は、ヒトでの使

10

20

30

40

50

用にも有効でありうる。用語「被験体」または本明細書においては別に「患者」とも参照される用語は、処置、観察、または実験の対象となる動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指すものとする。しかしながら、本発明の化合物、方法、および薬学的組成物は、動物の処置に有用でありうる。

【0089】

本発明は、薬学的に許容される担体または希釈剤および有効量の式1または2の化合物を含む薬学的組成物にも関する。化合物は単独でも、または薬学的に許容される担体との混合物(例えば錠剤、カプセル、顆粒、粉末のような固体製剤;シロップ、注射液のような液体製剤)としても投与できる。化合物は経口または非経口的にも投与できる。非経口製剤の例としては、注射液、滴剤、坐剤、ペッサリーが挙げられる。

10

【0090】

ケモカインレセプター調節を必要とする状態の処置または予防では、適切な投与量レベルは、一般的には0.01~500mg/被験者体重kg/日であり、単回または複数回投与の形で投与できる。好ましくは、投与量レベルは約0.1~約250mg/kg/日である。任意の特定患者にとって特異的な投与レベルおよび投与回数を変更することができ、使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与の形式と時間、排出速度、併用薬、特定状態の重篤度、その患者が受けている治療を含む様々な要因に依存することが理解される。

【0091】

本発明の別の局面では、式1または2の化合物は、ケモカインレセプター、好ましくはCC R5レセプターの活性を調節する化合物のスクリーニングアッセイに用いることができる。gp120およびCD4/CCR5-依存性細胞-細胞融合を阻害する試験化合物の能力は、当技術分野で公知の細胞融合アッセイを用いて測定できる。

20

【0092】

本明細書に開示される式1または2の化合物は、レセプター突然変異体を単離するのに有用であり、それらは次に、本明細書に記載する手順および当技術分野で公知な手順に従って、より強力な化合物を発見するためのスクリーニングツールにすることができる。式1または2の化合物はまた、例えば競合阻害によって、式1または2の化合物以外の化合物を含む他のリガンドのケモカインレセプターとの結合部位を確立または特徴付けするのに有用でありうる。本発明の化合物は、様々なケモカインレセプターの推定特異的モジュレータの評価にも有用でありうる。当技術分野において認められているように、上記ケモカインレセプターの特異的アゴニストおよびアンタゴニストの評価は、これらレセプターに対し高い結合親和性を持つ非ペプチジル(代謝耐性の)化合物が入手できないことが妨げとなってきた。したがって、本発明の化合物は、これらを目的に販売される商業製品である。

30

【0093】

例を挙げて本発明をさらに記載するが、これにはいかなる制限的な意味もない。

【0094】

実施例

本発明の化合物は、多くの場合、公知の方法により容易に調製される;本発明の化合物および中間体を作製するいくつかの方法は、Bridgerらによる同時係属出願において記載されており、これは、国際特許出願第PCT/US2004/041865号である。

40

【0095】

一般手順

一般手順A: NaBH(OAc)₃を用いる還元的アミノ化

CH₂Cl₂ (濃度約0.2M)中のアミン(1当量)の攪拌した溶液に、カルボニル化合物(1~2当量)、氷AcOH (0~2当量)およびナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (NaBH(OAc)₃) (約1.5~3当量)を室温に加え、得られた溶液を室温で攪拌した。標準処理において、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液または1N NaOHのいずれかに注いだ。相を分離し、水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄またはmgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮

50

した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによるかまたは再結晶化により精製した。

【0096】

一般手順B: NaCNBH₃を用いる還元的アミノ化

MeOH (濃度約0.1M)中のアミン(1当量)の撹拌した溶液に、カルボニル化合物(1~3当量)、氷AcOH (0~1当量)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaCNBH₃) (約1.5~3当量)を室温で加え、得られた溶液を加熱還流した。標準処理において、反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄またはmgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによるかまたは再結晶化により精製した。

10

【0097】

一般手順C: TFAを用いるBOC脱保護

BOC-保護アミンをCH₂Cl₂ (約4ml/mmol)に溶解し、トリフルオロ酢酸(TFA) (約2ml/mmol)を加えた。混合物を室温で0.5~5時間撹拌した。標準処理において、混合物を飽和NaHCO₃水溶液または1N NaOHで中和し、水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(Na₂SO₄またはmgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を次の反応にそのまま使用するか、またはシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0098】

一般手順D: フタルイミド脱保護

EtOH (0.05~0.2M)中のフタルイミド保護アミンの溶液に、ヒドラジン水和物(約10当量)を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌するかまたは40~50℃で2~16時間加熱した。標準処理において、混合物を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0099】

一般手順E: EDCIカップリング

CH₂Cl₂またはDMF (濃度約0.05~1.5M)中の第一級または第二級アミン(1当量)、カルボン酸(1.1~2.0当量)、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール水和物(HOBT) (1.1~2.0当量)およびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)またはN-メチルモルホリン(NMM) (1.5~3当量)の撹拌した溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI) (1.1~2.0当量)を加えた。溶液を1~3日間室温で撹拌し、真空下で濃縮した。標準処理において、混合物をCH₂Cl₂またはEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで継続的に洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄またはmgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは放射状クロマトグラフィーにより精製した。

30

【0100】

一般手順F: ローソン(Lawesson)試薬を用いたチオアミドの形成

トルエン中のアミド(濃度約0.1mmol、1当量)およびローソン試薬(1当量)の溶液を、2.5時間還流した。トルエンを除去し、残留物質をシリカゲルのカラム(CH₂Cl₂中の5%エーテル)で精製して、所望の生成物を得た。

【0101】

一般手順G: 酸クロリドを用いるカップリング

乾燥CH₂Cl₂ (濃度0.05~0.2M)中のアミン(1当量)およびDIPEA (2当量)の溶液に、酸クロリド(1.2~1.5当量)を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。粗混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄またはmgSO₄)、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0102】

一般手順H: イソシアナートを用いたウレア形成

乾燥CH₂Cl₂ (濃度0.05~0.2M)中のアミン(1当量)の溶液に、イソシアナート (1.2~1.5当量)を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。粗混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄また

50

は mgSO_4)、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0103】

一般手順I: CDIを用いたウレア形成

乾燥アセトニトリルまたは1,2-ジクロロエタン(濃度0.1~0.5 M)中の第一級アミン(または第一級アミンのHCl塩)(4当量)およびDIPEA(4当量)の溶液に、カルボニルジイミダゾール(CDI)(4当量)を加え、得られた混合物を60 °Cで2時間撹拌した。この時点で、第二級アミン(1当量)を加え、撹拌を60 °Cで一晩続けた。粗混合物を濃縮し、次に残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4 または mgSO_4)、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

【0104】

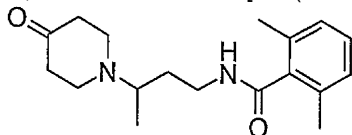
一般手順J: フェニルカルバメートを用いるカップリング

乾燥THFまたは1,2-ジクロロエタン(濃度 0.05~0.2M)中のフェニルカルバメート(またはp-ニトロフェニルカルバメート)(1.25~2.0当量)およびDIPEA(1.5~2.0当量)の溶液に、第二級アミン(1当量)を加えた。得られた混合物を60~70 °Cで一晩撹拌し、その時点で反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4 または mgSO_4)、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0105】

中間体

2,6-ジメチル-N-[3-(4-オキシ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ベンズアミド



MeOH (70ml)中の1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(8.00g、55.9mmol)の溶液に、クロトニトリル(18.74g、279mmol)を加えた。混合物を50 °Cで16時間加熱した。MeOHおよび過剰量のクロトニトリルを減圧下で蒸発により除去して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチロニトリル(11.75g、100%)を、淡黄色の油状物として得た。

【0106】

MeOH (50ml)中の3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチロニトリル(2.80g、13.3mmol)の溶液に、ラネー(Raney)ニッケル(約5ml)を加えた。混合物を50psiで室温にて1.5時間水素化した。触媒をCelite(登録商標)の層を通して濾過により除去し、溶媒を蒸発して、粗生成物を無色の油状物(2.85g、100%)として得た。

【0107】

一般手順Eを使用して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチルアミン(2.30g、10.7mmol)および2,6-ジメチル安息香酸(1.77g、11.8mmol)を用い、続いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(1~5%MeOH/ CH_2Cl_2)により精製して、N-[3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチル]-2,6-ジメチル-ベンズアミド(3.11g、83%)を得た。

【0108】

アセトン(10ml)および6N HCl(水溶液8ml)中のN-[3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチル]-2,4-ジメチル-1-ベンズアミド(3.11mg、8.95mmol)の溶液を、18時間還流した。反応混合物をNaOH(水溶液15%)でクエンチして、pH7~8とした。有機物質を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の10% MeOH; 2.5% NH_4OH)により精製して、2,4-ジメチル-N-[3-(4-オキシ-ピペリジン-1-イル)ブチル]-1-ベンズアミド(543mg、22%)を得た。

10

20

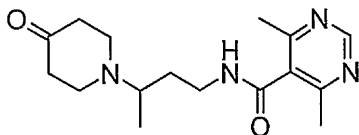
30

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.11 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.20 (br s, 1H)

【 0 1 0 9 】

4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド



10

一般手順Eを使用して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチルアミン(4.50g、21.0mmol)および4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3.20g、21.0mmol)を用い、続いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(2~10% MeOH/ CH_2Cl_2)により精製して、4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチル]-アミド(5.10g、73%)を得た。

【 0 1 1 0 】

アセトン(10ml)および6N HCl (水溶液8ml)中の4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチル]-アミド(3.11g、8.95mmol)の溶液を、18時間還流した。反応混合物をNaOH (水溶液15%)でクエンチしてpH7~8とした。有機物質を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の10% MeOH; 2.5% NH_4OH)により精製して、4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド(589mg、23%)を得た。

20

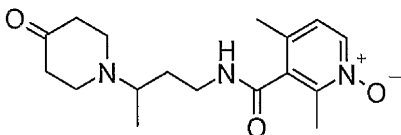
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 (d, 3H, $J=6.6$

Hz), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 4H), 2.52 (s, 6H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 3H), 3.47-3.62 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 6.94 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H)

30

【 0 1 1 1 】

2,4-ジメチル-N-[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-1-オキシ-ニコチンアミド



一般手順Eを使用して、3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチルアミン(4.50g、21.0mmol)および2,4-ジメチル-1-オキシ-ニコチン酸(3.20g、21.0mmol)を用い、続いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(2~10% MeOH/ CH_2Cl_2)により精製して、4,6-ジメチル-N-0ピリジン-5-カルボン酸[3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチル]-アミド(5.3g、73%)を得た。

40

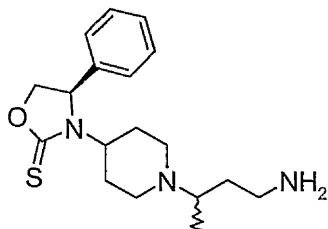
【 0 1 1 2 】

アセトン(10ml)および6N HCl (水溶液8ml)中の4,6-ジメチル-N-0ピリジン-5-カルボン酸[3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ブチル]-アミド(3.11mg、8.95mmol)の溶液を、18時間還流した。反応混合物をNaOH (水溶液15%)でクエンチしてpH7~8にした。有機物質を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の10% MeOH; 2.5% NH_4OH)により精製して、2,4-ジメチル-N-[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-1-オキシ-ニコチンアミド(533mg、24%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96-1.05 (m, 2H), 1.04 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.50-1.97 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.32-2.50 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.58 (q, 2H, $J=5.7$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 8.51-8.53 (m, 1H)

【 0 1 1 3 】

(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-チオン



10

一般手順Aを使用し、R-フェニルグリシノール ((2.85g、0.02mol)および (R,S)-[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(5.0g、0.0185 mol)から、所望のアミンを明黄色の泡状物固体(7.6g、95%)として得て、これを次の工程に精製せずに使用した。

20

【 0 1 1 4 】

DMF (50ml)中の上記基質 (7.6g、0.019mol)の溶液に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (3.46g、0.0194mol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、この時点で、僅かに35%の変換が起きた。1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (5.2g、0.029mol)を混合物に加え、反応を5時間で完了させた。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を mgSO_4 で乾燥し、粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R,S)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-チオン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.45g、65%)を得た。

【 0 1 1 5 】

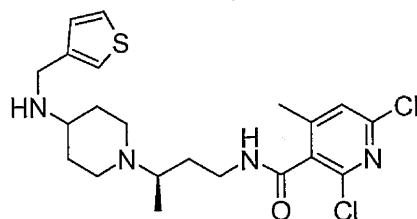
一般手順Cを使用して、基質(5.0g、0.012mol)から所望のアミンを得た。化合物の高水溶性により、混合物を固体 K_2CO_3 を用いて中和し、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R,S)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-チオン(1.6g、42%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (d, 3H), 0.90-1.0 (m, 1H), 1.31-1.91 (m, 8H), 2.03-2.05 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 6H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.29 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H)

【 0 1 1 6 】

2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド



40

THF (10ml)中の((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(3.01g、8.19mmol)の溶液に、6 N HCl (10ml)を加え、反応物を50 で2時間、次に室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (50ml)および10N NaOH (10ml)で希釈し、水層を CH_2Cl_2 (3×25ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、脱保護物質(1.88g、86%)を、黄色の油状物として

50

得た。

【 0 1 1 7 】

一般手順Eに従って：CH₂Cl₂ (25ml) 中の上記からのアミン(1.88g、7.03mmol)の溶液に、2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸(1.5927g、7.73mmol)、HOBt (1.055g、7.81mmol)、DIPEA (1.3ml、7.48mmol)およびEDCI (1.5371g、8.02mmol)を加え、反応物を一晩撹拌した。粗生成物をシリカゲルのプラグを通すカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、96:4:0、次に9:1:0、次に88:10:2)により精製して、所望の中間体 (2.42g、2工程を経て65%)を、黄色の泡状物として得た。

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.78-0.95 (m, 1H), 0.97-1.05 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 3H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.43-2.49 (m, 2H), 2.70-2.88 (m, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, *J* = 4.8, 3 Hz), 8.85 (br s, 1H)

10

【 0 1 1 8 】

実施例1~37を下記に図示のスキームに従って調製した。R¹は、個々の実施例で定義され、ならびにR²COOHは、表中で定義されている。



20

【 0 1 1 9 】

【表 1】

実施例	R ² COOH
1*	(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-酢酸
2*	3-シクロヘキシル-プロピオン酸
3*	4-ピリジルチオ酢酸
4*	1-ベンゾシクロプロペンカルボン酸
5*	3-チオフェン酢酸
6*	(ピリジン-2-イルスルファニル)-酢酸
7*	(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-酢酸
8*	(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-酢酸
9*	(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-酢酸
10	2-(2-メトキシエトキシ)酢酸
11	3-メチル-5-イソオキサゾール酢酸
12	モルホリン-4-イル酢酸
13	ピリジン-2-イル酢酸塩酸塩
14	ピリジン-3-イル酢酸塩酸塩
15	ピリジン-4-イル酢酸塩酸塩
16	3-メトキシプロピオン酸
17	テトラゾール-1-イル酢酸
18	(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-酢酸
19	馬尿酸
20	イミダゾール-1-イル酢酸
21	ヒダントイン酸
22	N,N-ジメチルグリシン
23	メタンスルホニル酢酸
24	(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸
25	アクリル酸
26	N-アセチル-β-アラニン
27	1,2,4-トリアゾール-1-酢酸
28	1-ピロリジン酢酸
29	3,3-ジメチルアクリル酸
30	2-オキソ-1-ピロリジン酢酸
31	1H-テトラゾール-1-酢酸
32	シアノ酢酸
33	(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸 (化合物24を参照)
34	メトキシイミノ酢酸 (Graf, H. et al. Eur. Pat. Appl. (1983) EP 0088325)
35	1-シアノ-シクロプロパンカルボン酸
36	(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-酢酸
37	シクロプロピル酢酸

10

20

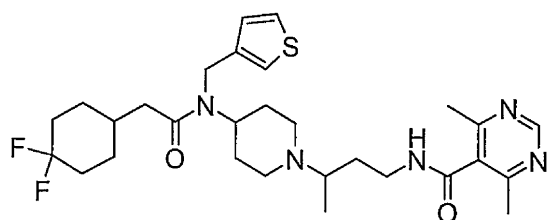
30

40

* = ラセミ体

【 0 1 2 0 】

実施例 1



化合物1: 4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{2-(4,4-ジフルオロシクロヘキ

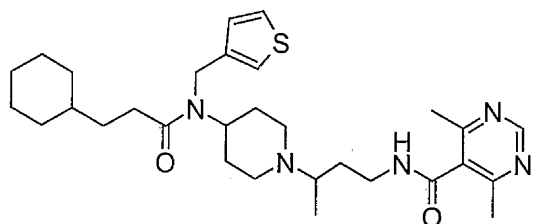
50

シル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド
白色の固体。

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotomers: δ 0.77-1.48 (m, 9H), 1.49-2.45
(m, 13H), 2.48-2.59 (m, 6H), 2.63-2.93 (m, 3H), 3.24-3.46 (m, 1H), 3.73-4.09 (m, 3H), 4.39-
4.56 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.86-7.94 and 8.59-8.75 (m, 1H), 8.89-8.95 (m,
1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.8, 22.4, 29.2, 29.3, 29.6, 30.1, 30.9, 31.7, 33.2, 33.5, 33.8, 34.1,
39.8, 40.8, 43.0, 43.8, 44.2, 51.6, 52.2, 56.1, 60.1, 60.8, 121.0, 121.6, 123.8, 125.9, 126.2, 127.3,
127.8, 140.0, 157.9, 158.2, 163.5, 172.6; ES-MS m/z 562 (M+H). Anal. Calcd. for
 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{F}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_{10}\cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 61.51; H, 7.67; N, 11.53. Found: C, 61.44; H, 7.58; N,
11.56

【 0 1 2 1 】

実施例2

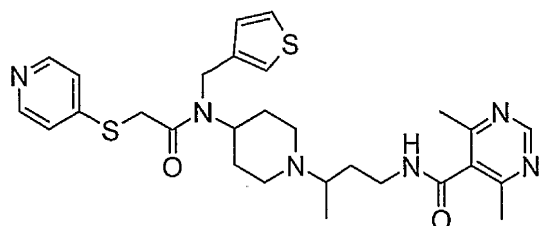


化合物2: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(3-シクロヘキシル-プロピオニ
ル)-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド
白色の固体。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.70-1.30 (m, 12H), 1.31-2.80 (m, 12H), 2.05-2.80
(m, 13H), 3.20-4.55 (m, 5H), 6.86-7.30(m, 3H), 7.95 (br s, 0.25H), 8.74 (s, 0.75H), 8.87 (s,
0.75H), 8.90 (s, 0.25H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.81, 22.30, 26.60, 26.90, 30.89, 31.39, 31.57,
31.79, 32.22, 33.20, 37.70, 39.89, 40.51, 40.65, 43.01, 43.74, 44.34, 51.50, 52.16, 56.25, 59.87,
60.75, 120.85, 121.54, 125.64, 126.24, 127.00, 127.81, 131.07, 131.34, 140.40, 140.75, 157.87,
158.09, 163.49, 166.62, 166.86, 173.41, 174.51; ES-MS m/z 540 (M+H). Anal. Calcd. for
 $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot 1.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 65.15; H, 8.22; N, 12.58; S, 5.76. Found: C, 65.40; H, 8.26; N,
12.48, S, 5.71

【 0 1 2 2 】

実施例3



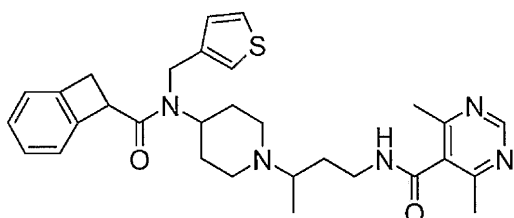
化合物3: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[[2-(ピリジン-4-イルスルファ
ニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミ
ド

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.76-1.80 (m, 11H), 1.99-2.25 (m, 3H), 2.40-2.80 (m, 11H), 3.25-4.50 (m, 8H), 6.75-7.50 (m, 5H), 7.78 (br s, .2H), 7.25-7.49 (m, 2H), 8.52 (br s, 0.8H), 8.83 (s, 0.8H), 8.90 (br s, 0.2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.84, 22.32, 29.87, 30.72, 31.13, 31.37, 32.11, 34.48, 34.84, 39.73, 40.33, 41.26, 43.48, 43.74, 44.30, 51.95, 52.68, 57.48, 59.63, 60.50, 121.37, 121.50, 121.85, 126.12, 127.50, 127.92, 131.28, 139.21, 148.08, 149.66, 149.84, 157.88, 158.08, 163.48, 166.66, 168.34; ES-MS m/z 553 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 59.45; H, 6.44; N, 14.75. Found: C, 59.34; H, 6.57; N, 14.71

10

【 0 1 2 3 】

実施例4



化合物4: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(ビシクロ[4.2.0]オクタ-1(6), 2,4-トリエン-7-カルボニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド

20

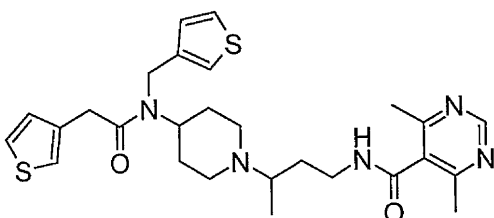
白色の固体。

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotomers: δ 0.80-1.37 (m, 8H), 1.38-3.00 (m, 8H), 2.53 and 2.55 (s, 6H), 3.01-4.48 (m, 6H), 6.83- 7.47 (m, 7H), 7.80 and 8.72 (s, 1H), 8.84-8.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.8, 22.4, 29.8, 30.9, 31.7, 31.9, 32.5, 34.1, 34.2, 34.5, 34.7, 40.0, 40.5, 41.0, 43.0, 43.8, 44.2, 45.8, 46.1, 52.2, 55.9, 60.0, 60.1, 60.8, 122.6, 123.8, 125.4, 126.4, 127.3, 127.5, 128.4, 128.6, 140.2, 143.9, 144.5, 158.0, 158.2, 163.6, 172.7; ES-MS m/z 532 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 64.56; H, 7.16; N, 11.62. Found: C, 64.94; H, 7.01; N, 11.58

30

【 0 1 2 4 】

実施例5



化合物5: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(2-チオフェン-3-イル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド

40

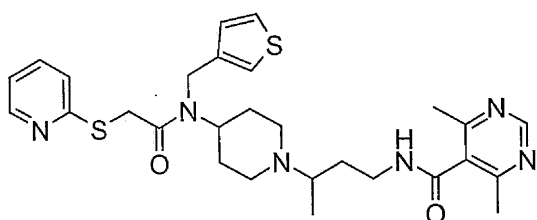
白色の固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.75-1.10 (m, 4H), 1.25-2.79 (m, 15H), 3.25-4.50 (m, 6H), 6.93-7.45 (m, 6H), 7.97 (br s, 0.25H), 8.59 (br s, 0.75H), 8.80 (s, 0.75H), 8.89 (s, 0.25H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 11.99, 20.50, 28.02, 28.91, 29.20, 29.39, 29.87, 30.23, 31.08, 34.49, 35.21, 36.70, 38.08, 38.58, 39.03, 41.50, 41.92, 42.47, 43.24, 50.14, 50.26, 55.08, 58.04, 58.78, 119.22, 119.91, 120.52, 123.94, 124.38, 124.62, 124.83, 125.48, 125.98, 126.56, 126.75, 129.44, 133.22, 133.50, 138.28, 138.43, 156.06, 156.27, 161.63, 164.85, 165.00, 168.89, 169.89; ES-MS m/z 526 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 0.3\text{CH}_4\text{O}$: C, 59.49; H, 6.51; N, 12.71. Found: C, 59.43; H, 6.49; N, 12.82

10

【 0 1 2 5 】

実施例6



20

化合物6: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

CH_3CN (22ml)中の2-メルカプトピリジン (484mg、4.35mmol)、プロモ酢酸メチル(0.45ml、4.8mmol)および Et_3N (0.79ml、5.7mmol)の溶液を、室温で20時間攪拌して、水溶液による処理および精製の後で、(ピリジン-2-イルスルファニル)-酢酸メチルエステルを、無色の油状物(752mg、94%)として得た。

【 0 1 2 6 】

MeOH (50ml)および1N NaOH (10ml)中の上記からのエステル(751mg、4.10mmol)の溶液を、室温で45分間攪拌して、酸性処理の後で、(ピリジン-2-イルスルファニル)-酢酸(655mg、95%)を得た。

30

【 0 1 2 7 】

化合物6を黄色の泡状物(回転異性体の2:1の混合物)として単離した。

 $^1\text{H NMR}$

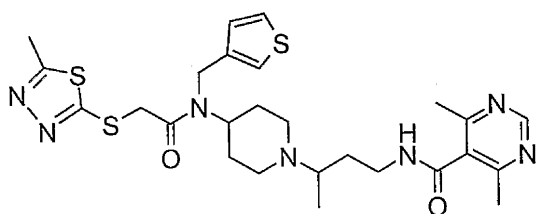
(CDCl_3) δ 0.87-1.93 (m, 19H), 2.09-2.29 (m, 2H), 2.51-2.79 (m, 19H), 3.30 (m, 2H), 3.69-4.22 (m, 11H), 4.44 (m, 1H), 6.92-7.12 (m, 6H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H, $J=4.8, 3.0$ Hz), 7.43-7.53 (m, 2H), 8.05 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 8.73 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.32, 13.44, 21.95, 29.34, 30.28, 30.52, 30.91, 31.21, 31.78, 32.00, 32.98, 39.65, 40.13, 40.78, 43.09, 43.29, 43.41, 51.52, 51.72, 52.05, 56.01, 59.65, 60.36, 119.68, 119.97, 120.86, 121.17, 121.96, 122.40, 125.34, 126.01, 126.73, 127.25, 130.71, 130.95, 136.00, 136.42, 139.60, 139.73, 149.07, 156.99, 157.55, 157.72, 163.12, 166.28, 166.43, 168.86, 169.63; ES-MS m/z 553 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{CH}_4\text{O}$: C, 60.18; H, 6.73; N, 14.78; S, 11.27. Found: C, 60.24; H, 6.44; N, 14.54; S, 11.10

40

【 0 1 2 8 】

50

実施例7



化合物7: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

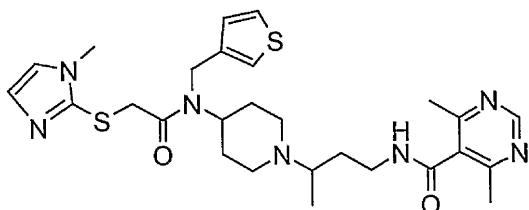
無色の泡状物(回転異性体の2:1の混合物)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.80 (m, 18H),

2.14 (m, 2H), 2.53 (m, 14H), 2.67-2.82 (m, 12H), 3.34 (m, 2H), 3.64-3.85 (m, 3H), 4.02-4.26 (m, 6H), 4.39 (m, 3H), 6.94 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.02 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J=5.0, 3.2$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J=4.8, 3.0$ Hz), 7.89 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.83, 13.92, 15.96, 22.30, 29.84, 30.68, 31.23, 31.84, 32.08, 37.95, 39.75, 40.18, 41.32, 43.71, 43.83, 44.11, 51.62, 51.89, 53.05, 57.01, 59.63, 60.26, 121.45, 122.07, 125.96, 126.23, 127.56, 127.68, 131.07, 131.18, 139.17, 139.46, 157.90, 158.00, 163.41, 164.88, 165.14, 165.60, 165.71, 166.72, 166.84, 166.94, 167.85; ES-MS m/z 574 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{S}_3\text{O}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 53.27; H, 6.04; N, 16.60; S, 16.28. Found: C, 53.34; H, 6.15; N, 16.57; S, 16.17

【 0 1 2 9 】

実施例8



化合物8: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

無色の泡状物(回転異性体の2:1の混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.81-1.35 (m, 10H),

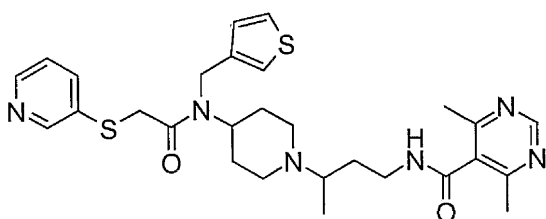
1.48-1.80 (m, 8H), 2.11 (m, 2H), 2.47 (m, 14H), 2.64-2.79 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 3.56-3.83 (m, 11H), 3.94-4.19 (m, 6H), 4.35 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.99 (m, 5H), 7.19 (dd, 1H, $J = 5.1, 3.0$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 5.0, 3.2$ Hz), 8.02 (br s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); ^{13}C

NMR (CDCl_3) δ 13.82, 13.90, 22.30, 29.74, 30.62, 31.11, 31.33, 31.66, 32.12, 33.73, 33.79, 37.54, 37.72, 39.89, 40.27, 41.15, 43.42, 43.76, 43.92, 51.62, 51.92, 52.52, 56.71, 59.84, 60.39, 121.13, 121.97, 122.99, 123.06, 125.76, 126.23, 127.30, 127.74, 129.61, 129.74, 131.11, 131.21, 139.64, 140.57, 140.91, 157.93, 158.01, 163.40, 166.70, 166.80, 168.22, 169.05; ES-MS m/z 556 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 57.04; H, 6.58; N, 17.12; S, 11.20.

Found: C, 56.77; H, 6.65; N, 16.97; S, 11.10

【 0 1 3 0 】

実施例9



化合物9: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{2-(ピリジン-3-イルスルファニル)-アセチル}-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

白色の泡状物(回転異性体の混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85-1.80 (m, 9H), 2.10 (m,

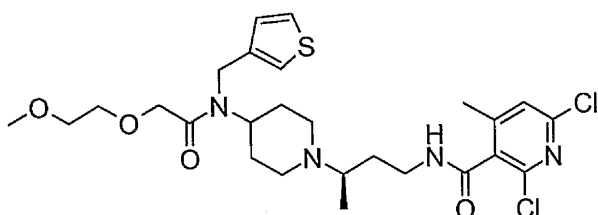
1H), 2.30-2.80 (m, 9H), 3.25-4.45 (m, 8H), 3.34 (m, 2H), 6.94-8.95 (m, 9H); ^{13}C NMR

(CDCl_3) δ 13.81, 22.34, 29.82, 30.70, 31.01, 31.37, 31.83, 32.16, 37.27, 37.80, 39.88, 40.42, 41.08, 43.30, 43.65, 44.19, 51.98, 52.35, 57.33, 59.84, 60.62, 121.46, 121.99, 124.09, 124.30, 125.91, 126.08, 127.72, 131.28, 132.24, 138.47, 139.05, 139.39, 148.62, 151.15, 151.79, 157.92, 158.11, 163.49, 166.65, 168.82; ES-MS m/z 554.0 (M+2). Anal. Calcd. for

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 56.90; H, 6.21; N, 13.92. Found: C, 57.00; H, 6.41; N, 13.88

【 0 1 3 1 】

実施例10

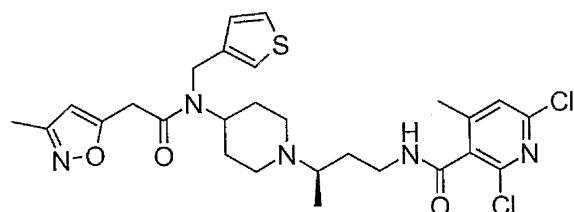


化合物10: 2,6-ジクロロ-N-[(R)-3-(4-{2-(2-メトキシ-エトキシ)-アセチル}-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-4-メチル-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.97 (d+m, 4H), 1.24 (m, 1H), 1.41-1.76 (m, 5H), 2.14 (m, 1H), 2.35 (s+m, 4H), 2.53 (br t, 1H), 2.74-2.84 (m, 3H), 3.35 (s+m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 3H), 4.23-4.35 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.02 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.20 (s) and 7.32 (s) (total 1H), 8.24 (br s) and 8.72 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 571 (M+H)

【 0 1 3 2 】

実施例 11

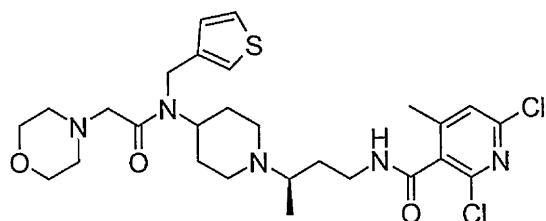


化合物11: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.97 (d+m, 4H), 1.24 (m, 1H), 1.50-1.76 (m, 5H), 2.12 (br t, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.49 (br t, 1H), 2.71-2.85 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.12 (m) and 4.39 (m) (total 1H), 6.01 (s) and 6.10 (s) (total 1H), 6.95 (m) and 7.01 (m) (total 1H), 7.02 (s) and 7.06 (s) (total 1H), 7.13 (s, 1H), 7.22 (m) and 7.37 (m) (total 1H), 8.07 (br s) and 8.55 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 578 (M+H)

【 0 1 3 3 】

実施例 12



化合物12: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-モルホリン-4-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド

1:1 5N NaOH/THF (10ml) 中のN-モルホリノ酢酸メチル(0.85g、5.3mmol)の溶液を、50で1時間攪拌し、次に6N HClでpH 3に中和し、濃縮した。黄色を帯びた固体を1:1 MeOH/ CH_2Cl_2 (25ml)で希釈し、濾過して無機塩を除去し、濃縮した。希釈、濾過、濃縮を繰り返して、モルホリン-4-イル-酢酸(695mg、90%)を黄色の固体として得た。

【 0 1 3 4 】

化合物12を白色の固体(回転異性体の混合物)として単離した。

10

20

30

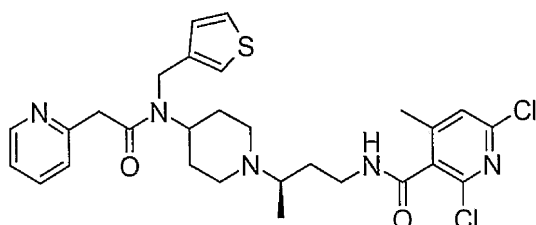
40

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.96-1.84 (m, 8H), 2.00-2.27 (m, 1H), 2.31-2.57 (m, 7H), 2.68-2.99 and 3.29-3.41 (m, 3H), 3.06 and 3.20 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.65-3.92 (m, 6H), 3.95-4.51 (m, 3H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.18-7.21 and 7.32-7.35 (m, 1H), 8.15 and 8.77 (br s, 1H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.67, 19.59, 29.25, 29.93, 30.95, 31.39, 31.99, 39.91, 40.62, 42.57, 44.01, 44.49, 52.00, 52.26, 53.84, 54.15, 55.96, 59.96, 60.47, 61.61, 62.46, 67.19, 120.85, 122.28, 124.79, 125.66, 126.23, 127.21, 128.02, 140.19, 147.01, 150.23, 151.31, 164.70, 169.26, 169.98;
 ES-MS m/z 582 (M+H)

10

【 0 1 3 5 】

実施例 13



化合物13: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-2-イル-アセチル)-チオフ
 ン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
 黄色を帯びた固体(回転異性体の混合物)。

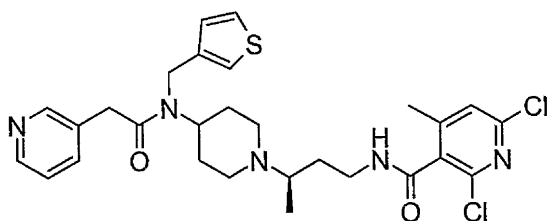
20

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91-1.85 (m, 9H), 2.35 and 2.37 (s, 3H), 2.39-3.02 (m, 4H), 3.23-3.46 (m, 1H), 3.68-3.81 (m, 3H), 3.97-4.53 (m, 4H), 6.97 and 7.01 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.07-7.25 (m, 4H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.24 and 8.67 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.40, 13.51, 19.28, 29.07, 29.79, 30.70, 30.99, 31.39, 39.56, 40.48, 43.17, 43.81, 43.98, 44.73, 51.60, 51.71, 53.56, 55.97, 59.72, 60.08, 120.91, 121.69, 121.95, 122.19, 123.76, 124.49, 124.59, 125.30, 126.04, 126.85, 127.55, 132.52, 136.63, 136.92, 139.79, 149.32, 149.48, 150.00, 150.93, 155.83, 164.44, 169.87, 171.11; ES-MS m/z 574 (M+H)

30

【 0 1 3 6 】

実施例 14



化合物14: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-3-イル-アセチル)-チオフ
 ン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
 白色の固体(回転異性体の混合物)。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91-1.90 (m, 9H),

1.98-2.24 (m, 1H), 2.34 and 2.37 (s, 3H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 3H), 3.22-3.43 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.72-3.91 (m, 1H), 3.95-4.19 (m, 2H), 4.32-4.51 (m, 1H), 6.93-7.13 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.52 and 7.65 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.02 and 8.29 (s, 1H), 8.48-8.52 (m, 1H), 8.73 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.47, 19.25, 29.53, 30.29, 30.61,

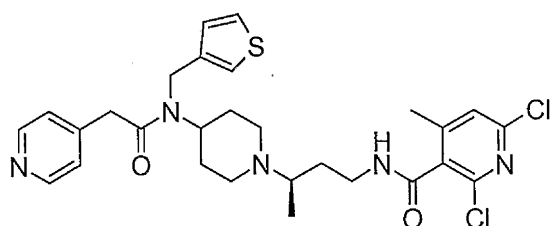
31.18, 31.81, 38.03, 38.37, 29.61, 40.00, 40.53, 43.01, 43.51, 44.00, 51.72, 52.07, 56.65, 59.45, 60.22, 120.92, 121.90, 123.43, 123.67, 124.48, 125.50, 125.83, 127.29, 127.59, 130.86, 132.66, 136.64, 136.86, 139.56, 146.70, 148.30, 148.52, 149.95, 150.12, 151.08, 164.20, 170.75; ES-MS

10

m/z 574 (M+H)

【 0 1 3 7 】

実施例 15



20

化合物15: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピリジン-4-イル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]}-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

黄色を帯びた固体(回転異性体の混合物)。

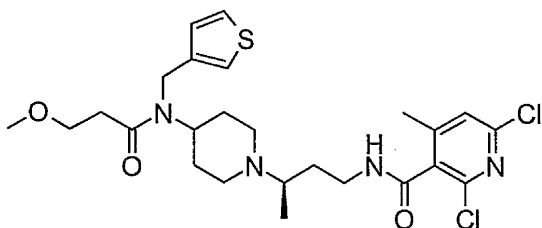
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93-1.78 (m,

9H), 2.07-2.26 (m, 1H), 2.34 and 2.38 (s, 3H), 2.50-2.69 (m, 1H), 2.70-2.96 (m, 3H), 3.24-3.54 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.71-3.92 (m, 1H), 3.97-4.18 (m, 2H), 4.33-4.52 (m, 1H), 6.95-7.21 (m, 6H), 7.37-7.39 (m, 1H), 8.50-8.56 (m, 1H), 7.95 and 8.70 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.46, 19.31, 29.35, 30.09, 30.66, 31.22, 31.74, 39.91, 40.39, 40.85, 43.09, 43.57, 44.03, 51.78, 56.73, 59.53, 60.29, 120.98, 122.06, 124.18, 124.40, 124.50, 125.57, 125.84, 127.35, 127.65, 132.64, 139.47, 144.08, 146.72, 149.96, 150.21, 151.11, 164.28, 170.24; ES-MS m/z 574 (M+H)

30

【 0 1 3 8 】

実施例 16



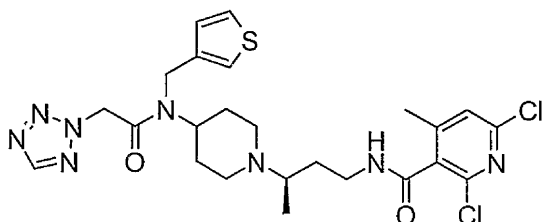
40

化合物16: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(3-メトキシ-プロピオニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]}-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotamers (~3:1) δ 0.90-0.96 (m, 4H), 1.08-2.12 (m, 7H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.34-2.82 (m, 8H), 3.28-3.35 (m, 4H), 3.61-3.85 (m, 3H), 4.02-4.48 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 8.25 (br s) and 8.80 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 563 ($\text{M}+\text{Na}$)

【 0 1 3 9 】

実施例17



10

化合物17: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-テトラゾール-2-イル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

白色の泡状物(回転異性体の混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97-0.99 (m, 3H),

1.05-1.18 (m, 1H), 1.20-1.39 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.61-1.84 (br m, 4H), 2.14-2.21 (m, 1H),

20

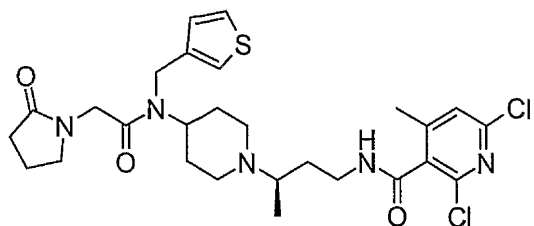
2.36 (s, 3H), 2.51-2.67 (m 1H), 2.73-2.93 (m, 3H), 3.27-3.42 (m, 1H), 3.77-3.89 (m, 1H) 4.20 (s,

2H), 4.25-4.46 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.13 (br s, 2H), 7.45 (br s, 1H), 8.52 (br

s, 1H), 8.78 (s, 1H); ES-MS m/z 565 ($\text{M}+\text{H}$)

【 0 1 4 0 】

実施例18



30

化合物18: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

N-アセチルグリシン (0.031ml、0.22mmol)を1:1 10N NaOH/THF (2ml)に溶解し、50 で1時間攪拌した。混合物を6N HClでpH 4に中和し、次に濃縮した。黄色を帯びた固体を1:1 MeOH/ CH_2Cl_2 (25ml)で希釈し、濾過して無機塩を除去し、濃縮した。得られた固体を再び1:1 MeOH/ CH_2Cl_2 で希釈し、濃縮して、(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-酢酸を白色の固体として得た。粗生成物を次の反応に精製せずに使用した。

40

【 0 1 4 1 】

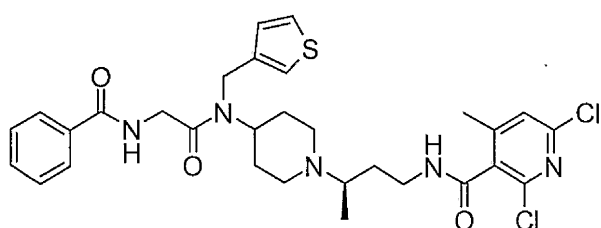
化合物18を白色の泡状物として単離した(回転異性体の混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97-0.99 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.05-1.19 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.48-1.72 (m, 3H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.93-2.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 3H), 3.24-3.58 (m, 3H), 3.68-3.83 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.99-4.20 (m, 2H), 4.29-4.43 (m, 1H), 7.01-7.02 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.34-7.35 (d, 1H, $J=3$ Hz), 8.21 (br s, 1H), 8.63 (brs, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.38, 18.14, 19.30, 27.36, 29.27, 29.98, 30.49, 30.70, 30.91, 31.58, 39.84, 40.57, 42.28, 43.58, 43.81, 44.87, 48.18, 51.73, 52.22, 55.26, 59.68, 60.12, 120.10, 121.03, 122.04, 124.62, 125.63, 125.92, 126.63, 127.19, 127.58, 131.22, 132.62, 139.05, 146.73, 150.01, 151.09, 164.35, 168.21, 175.99; ES-MS m/z 580 (M+H)

10

【 0 1 4 2 】

実施例19



20

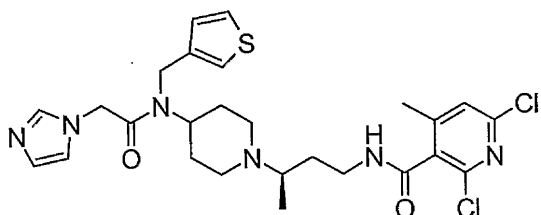
化合物19: N-((R)-3-{4-[(2-ベンゾイルアミノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド
白色の固体(回転異性体の混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99-1.01 (m, 3H), 1.18-1.27 (m, 1H), 1.32-1.91 (m, 5H), 2.12-2.26 (m, 1H), 2.35 and 2.38 (s, 3H), 2.49-2.66 (m, 1H), 2.73-3.00 (m, 3H), 3.26-3.87 (m, 3H), 4.10-4.30 (m, 4H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.42, 19.32, 29.30, 29.83, 30.81, 31.10, 39.74, 40.86, 42.22, 42.41, 42.65, 43.65, 51.48, 51.80, 53.23, 54.86, 59.78, 60.19, 121.17, 122.08, 124.57, 124.67, 125.89, 126.38, 127.20, 127.36, 127.44, 128.69, 128.86, 131.77, 131.90, 132.81, 138.33, 139.14, 151.07, 164.41; ES-MS m/z 616 (M+H)

30

【 0 1 4 3 】

実施例20



40

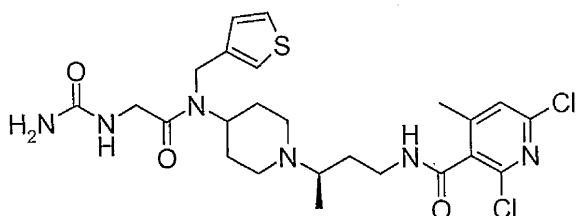
化合物20: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-イミダゾール-1-イル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド
黄色を帯びた固体(回転異性体の混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, $J=$ 6 Hz), 1.01-1.15 and 1.23-1.34 (m, 1H), 1.44-1.82 (m, 5H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.68-2.93 (m, 3H), 3.26-3.40 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.27-4.46 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.83-6.84 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 2H), 8.66 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.52, 19.31, 29.37, 30.04, 30.75, 39.82, 41.10, 42.55, 43.61, 48.35, 51.57, 52.65, 53.64, 60.13, 120.23, 121.13, 122.61, 124.58, 125.67, 127.94, 129.28, 132.69, 138.07, 146.64, 149.85, 151.20, 164.26, 167.03; ES-MS m/z 563 (M+H)

10

【 0 1 4 4 】

実施例21



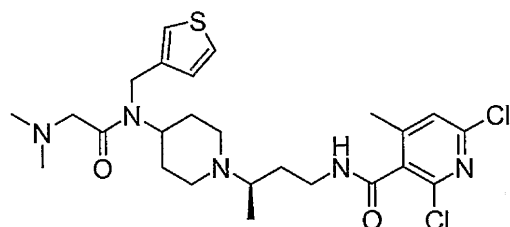
化合物21: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[チオフェン-3-イルメチル-(2-ウレイド-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

20

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.99 (m, 3H), 1.08-1.33 (m, 2H), 1.41-1.72 (m, 5H), 2.13 (m, 1H), 2.37 (s+s, 3H), 2.51 (br t, 1H), 2.74-2.83 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.48 (m) and 4.25 (m) (total 1H), 3.80 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.07-4.25 (m, 3H), 5.73 (br s) and 6.09 (br s) (total 1H), 6.93 (m, 1H), 6.99 (s) and 7.04 (s) (total 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23 (m) and 7.33 (m) (total 1H), 8.17 (br s) and 8.56 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 555 (M+H)

【 0 1 4 5 】

実施例22



化合物22: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-ジメチルアミノ)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

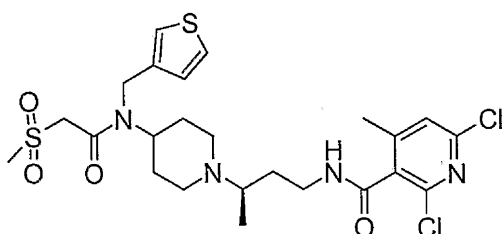
白色の泡状物。

40

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.96-0.98 (m, 4H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.48-1.49 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 2.11-2.27 (m, 8H), 2.35-2.39 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 3H), 2.98-3.11 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.37 (m, 2H), 6.91-7.03 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS m/z 562 (M+Na)

【 0 1 4 6 】

実施例23



化合物23: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-メタンスルホニル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-ニコチンアミド

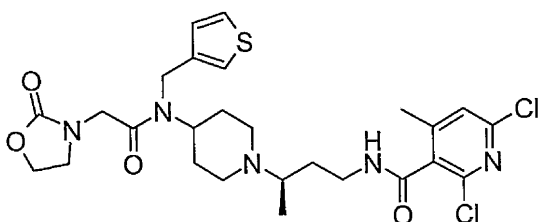
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96-0.99 (m, 3H), 1.01-1.45 (m, 2H), 1.60-1.77

(m, 5H), 2.14 (m, 1H), 2.35-2.37 (m, 3H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 3H), 3.11-3.14 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H); ES-MS m/z 597 ($\text{M}+\text{Na}$)

【 0 1 4 7 】

実施例24



化合物24: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

アセトン(40ml)中の3-(2-ヒドロキシ-エチル)-オキサゾリジン-2-オン(0.575g、4.38mmol)の溶液に、15%重炭酸ナトリウム水溶液(12ml)を加えて白色のスラリーを得、それを次に0 に冷却した(JOC 2003, 68, 4999-5001)。臭化ナトリウム(0.090g、0.88mmol)およびTEMPO(0.014g、0.09mmol)を加え、得られた混合物を10分間攪拌し、続いてトリクロロイソシアヌル酸(2.03g、8.76mmol)を4等分にして5分おきに加えた。淡黄色のスラリーを25まで温め、さらに12時間攪拌して、黄色の溶液を得た。イソ-プロパノール(3ml)を加え、混合物を45分間攪拌して白色のスラリーを得、それをCelite(登録商標)ケーキで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル(30ml)で抽出した。水相を4N HClで約pH 2になるまで酸性化し、次に塩化メチレン(約100ml)で16時間連続抽出に付した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸(0.445g、70%)を淡黄色の固体として得た。

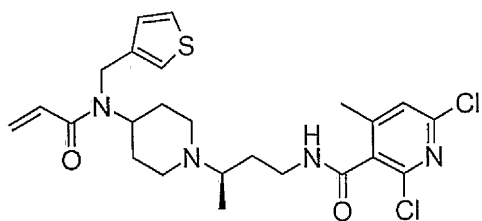
【 0 1 4 8 】

化合物24を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.97 (d+m, 4H), 1.22 (m, 1H), 1.51-1.75 (m, 4H), 2.10 (br t, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.49 (br t, 1H), 2.72-2.82 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.64-3.84 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.05-4.11 (s+m, 3H), 4.35 (m, 3H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (m) and 7.36 (m) (total 1H), 8.12 (br s) and 8.64 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$)

【 0 1 4 9 】

実施例25



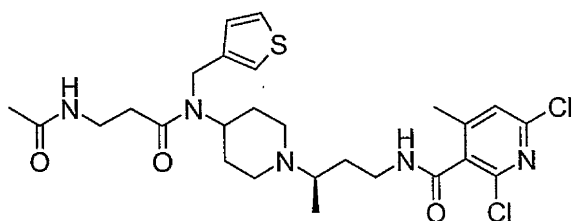
化合物25: N-((R)-3-[4-(アクリロイル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.23 (m, 1H), 1.50-1.76

(m, 4H), 2.16 (br t, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (br t, 1H), 2.70-2.81 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.37 (m, 2H), 6.99 (s+d, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (m) and 7.33 (m) (total 1H), 8.09 (br s) and 8.81 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 509 (M+H)

【 0 1 5 0 】

実施例26



化合物26: N-((R)-3-{4-[(3-アセチルアミノ-プロピオニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド
回転異性体の混合物(約2:1)。

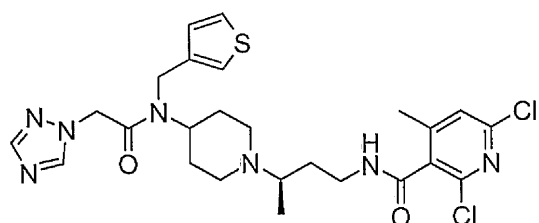
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81-1.37 (m, 5H), 1.47-

1.85 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 2.01-2.20 (m, 1H), 2.35-2.58 (m, 5H), 2.71-2.84 (m, 3H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 4H), 3.74-3.84 (m, 1H), 4.01-4.39 (m, 2H), 6.37-6.41 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 4.8, 3$ Hz) and 7.35 (dd, $J = 4.8, 3$ Hz) (total 1H), 8.21 (br s) and 8.64 (br s) (total 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.77, 19.56, 23.77, 30.03, 30.89, 31.30, 32.01, 33.56, 33.89, 35.51, 40.13, 40.46, 40.66, 43.25, 43.85, 44.09, 51.99, 52.14, 52.59, 55.98, 60.04, 60.57, 121.05, 121.76, 124.80, 124.87, 125.92, 126.10, 127.33, 127.60, 132.75, 132.95, 139.49, 140.17, 147.01, 150.24, 150.57, 151.35, 164.48, 164.59, 170.27, 170.57, 171.76, 172.96; ES-MS m/z 590 (M+Na). Anal. Calcd. for

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}\text{Cl}_2 \cdot 0.8\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 50.01; H, 5.86; N, 10.88. Found: C, 49.79; H, 5.82; N, 10.88

【 0 1 5 1 】

実施例27

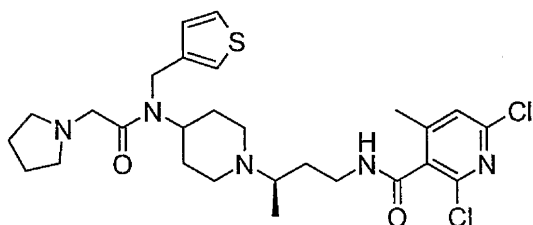


化合物27: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[チオフェン-3-イルメチル-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0.96-1.02 (m, 1H), 1.04-1.13 (m, 1H),
 1.59-1.86 (m, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.71-
 2.86 (m, 4H), 3.26-3.41 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.86 (s,
 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H);
 ES-MS m/z 586 (M+Na)

10

【 0 1 5 2 】

実施例28

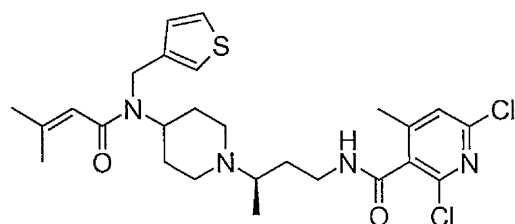


化合物28: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-ピロリジン-1-イル-アセチル)-チオ
 フェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87-1.02 (m, 4H), 1.08-1.13 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.76-
 1.84 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.18 (br s,
 2H), 3.27-3.41 (m, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.76-3.87 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, $J=12$ Hz), 4.28-
 4.42 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 8.24 and 8.79 (br s, 1H); ES-
 MS m/z 566 (M+H)

20

【 0 1 5 3 】

実施例29

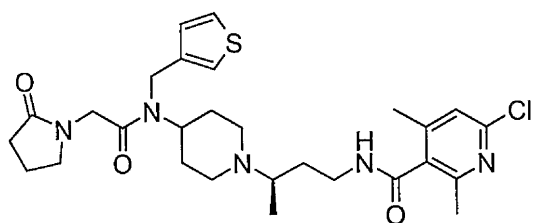


化合物29: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(3-メチル-ブタ-2-エノイル)-チオフェ
 ン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.97 (d+m, 4H), 1.13 (m, 1H), 1.49-1.60
 (m, 4H), 1.75 (s) and 1.86 (s) (total 3H), 1.91 (s) and 1.97 (s) (total 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.37 (s,
 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.68-2.80 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.39 (m, 1H),
 5.73 (s) and 5.79 (s) (total 1H), 6.98 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (m) and 7.31 (m) (total 1H),
 8.21 (br s) and 8.85 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 537 (M+H)

40

【 0 1 5 4 】

実施例30



化合物30: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

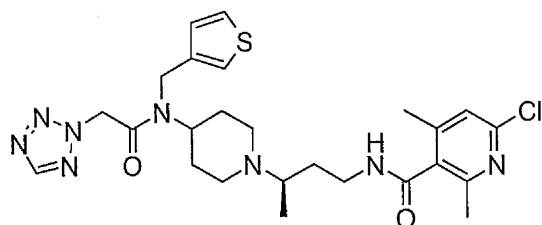
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) mixture of rotational isomers δ 0.79-0.86 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, $J=$ 6 Hz), 0.98-1.09 (m, 1H), 1.48-1.68 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.47-2.54 (m, 4H), 2.67-2.86 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=$ 6 Hz), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 4.25-4.41 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.98 and 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 582 ($\text{M}+\text{Na}$)

10

【 0 1 5 5 】

実施例31

20



化合物31: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[2-(2-テトラゾール-2-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド

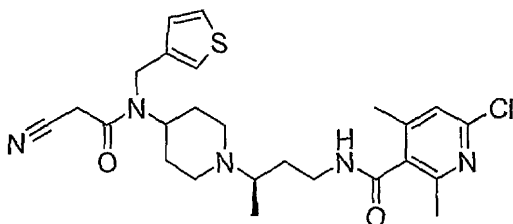
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-0.95 (m, 1H), 0.97 (d, 3H, $J=$ 6 Hz), 1.06-1.16 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.63-1.81 (m, 3H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 3H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 4.07 (d, 2H, $J=$ 9 Hz), 4.29-4.42 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=$ 3 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H); ES-MS m/z 567 ($\text{M}+\text{Na}$)

30

【 0 1 5 6 】

実施例32

40



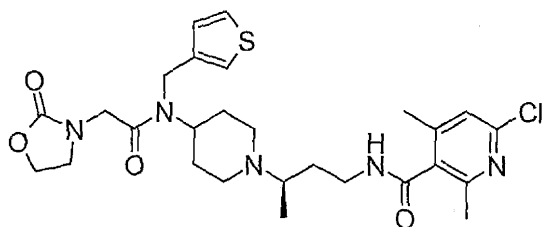
化合物32: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[2-(シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotamers ($\sim 4:1$) δ 0.90-1.15 (m, 5H), 1.53-1.73 (m, 4H), 2.15 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 2.28-2.31 (m, 3H), 2.47-2.52 (m, 4H), 2.68-2.83 (m, 3H), 3.25-3.53 (m, 3H), 3.85-4.43 (m, 4H), 6.99-7.05 (m, 3H), 7.25 (br s) and 7.40 (dd, $J = 7$, 4 Hz) (total 1H), 7.71 (br s) and 8.54 (br s) (total 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) mixture of rotamers ($\sim 4:1$) δ 13.5, 18.7, 22.1, 25.7, 29.4, 30.3, 30.6, 40.1, 42.8, 43.1, 51.6, 52.5, 60.6, 113.8, 121.1, 122.1, 122.6, 125.5, 127.9, 137.9, 147.7, 150.1, 155.4, 162.6, 166.9; ES-MS m/z 524 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 59.38; H, 6.46; N, 13.85. Found: C, 59.36; H, 6.39; N, 13.73

10

【 0 1 5 7 】

実施例 33



化合物33: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル-ニコチンアミド

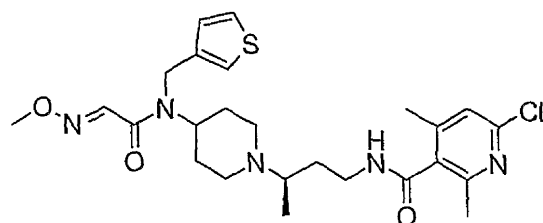
20

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.98 (d+m, 5H), 1.51-1.75 (m, 4H), 2.12 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (s+br t, 4H), 2.70-2.79 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.66-3.83 (m, 3H), 3.93 (s+m, 4H), 4.36 (m, 3H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.93 (br s) and 8.64 (br s) (total 1H). ES-MS m/z 562 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot \text{Cl}$: C, 55.80; H, 6.28; N, 11.92. Found: C, 55.64; H, 6.39; N, 11.83

30

【 0 1 5 8 】

実施例 34



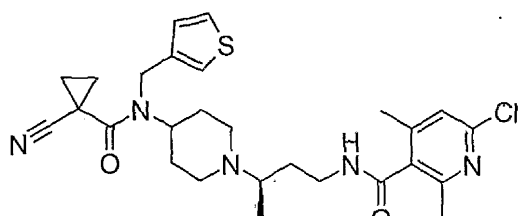
化合物34: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2-メトキシイミノ)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

40

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotamers ($\sim 2:1$) δ 0.91-1.76 (m, 9H), 2.02-2.23 (m, 1H), 2.30-2.33 (m, 3H), 2.41-2.56 (m, 4H), 2.66-2.84 (m, 3H), 3.25-3.41 (m, 1H), 3.78-4.48 (m, 7H), 7.01-7.05 (m, 3H), 7.24 (br s) and 7.33 (dd, $J = 6$, 6 Hz) (total 1H), 7.60 (s) and 7.71 (s) (total 1H), 7.99 (br s) and 8.61 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 542 ($\text{M}+\text{Na}$)

【 0 1 5 9 】

実施例 35



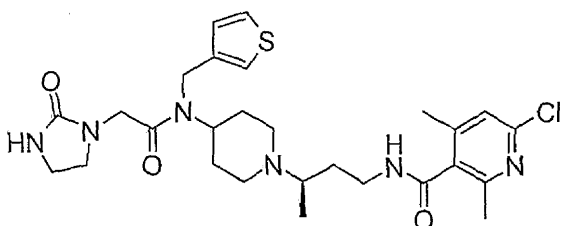
化合物35: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(1-シアノ-シクロプロパンカルボニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.82-0.99 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, $J=7$ Hz), 1.15-1.58 (m, 7H), 1.72-1.77 (m, 3H), 2.20 (t, 1H, $J=12$ Hz), 1.77 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 4H), 2.75-2.88 (m, 3H), 3.26-3.37 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.98-4.28 (m, 3H), 6.95 (d, 1H, $J=6$ Hz), 6.97 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H); ES-MS m/z 550 ($\text{M}+\text{Na}$)

10

【0160】

実施例36



20

化合物36: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

アセトン(70ml)中の1-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾリジン-2-オン(1.00g、7.68mmol)の溶液に、15%重炭酸ナトリウム水溶液(21ml)を加えて白色のスラリーを得、それを次に0 に冷却した(JOC 2003, 68, 4999-5001)。臭化ナトリウム(0.16g、1.54mmol)およびTEMPO(0.024g、0.15mmol)を加え、得られた混合物を10分間攪拌し、トリクロロイソシアヌル酸(3.57g、15.4mmol)を4等分にして5分おきに加えた。淡黄色のスラリーを25 まで温め、さらに12時間攪拌して、黄色の溶液を得た。イソ-プロパノール(9ml)を加え、混合物を45分間攪拌して白色のスラリーを得、それをCelite(登録商標)ケーキで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル(50ml)で抽出した。水相を4N HClでpH約2になるまで酸性化し、次に塩化メチレン(約120ml)中の5%メタノールで16時間連続抽出に付した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-酢酸(0.530g、48%)を、白色の固体として得た。

30

【0161】

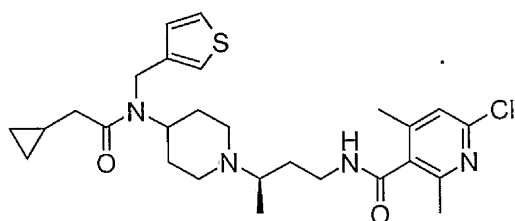
化合物36を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.98 (d+m, 5H), 1.53-1.70 (m, 4H), 2.11 (br t, 1H), 2.30 (s+br t, 4H), 2.37 (s+m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.44-3.61 (m, 3H), 3.83-3.98 (m, 4H), 4.36 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 3H), 7.21 (m) and 7.35 (m) (total 1H), 8.04 (br s) and 8.69 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$)

40

【0162】

実施例37



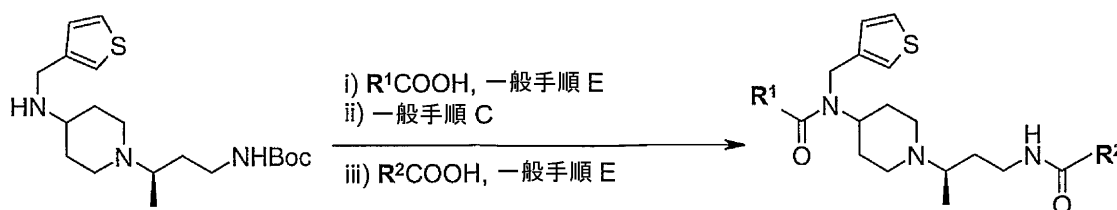
化合物37: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2-シクロプロピル-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) mixture of rotational isomers: δ 0.08-0.12 (m, 2H), 0.49 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 0.54-0.63 (m, 1H), 0.69-0.81 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 0.99-1.05 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 3H), 2.29-2.32 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 3H), 2.59-2.82 (m, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.76-3.99 (m, 3H), 4.43-4.55 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 1H), 8.80 (br s, 1H); ES-MS m/z 539 ($\text{M}+\text{Na}$)

10

【0163】

実施例38~49を、 R^1COOH および R^2COOH が表に定義されている下記スキームに従って調製した。



20

【0164】

【表2】

実施例	R^1COOH	R^2COOH
38*	(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸	6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸
39	メトキシ酢酸	6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸
40*	メトキシ酢酸	5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (実施例280を参照)
41	酢酸	6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸塩酸塩
42	メトキシ酢酸	4-シアノ-2,6-ジメチル-安息香酸
43	シアノ酢酸	2,6-クロロ-4-メチル-ニコチン酸
44	3,3,3-トリ-フルオロプロピオン酸	2,6-クロロ-4-メチル-ニコチン酸
45	シアノ酢酸	6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸塩酸塩
46	シアノ酢酸	6-シアノ-2,4-ジメチル-ニコチン酸
47	(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸 (実施例24を参照)	6-シアノ-2,4-ジメチル-ニコチン酸
48	(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸 (実施例24を参照)	6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸塩酸塩
49	(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸 (実施例24を参照)	2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸-N-オキシド (実施例191を参照)

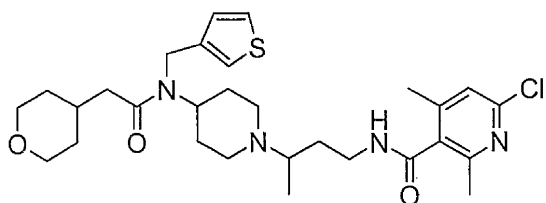
30

40

【0165】

50

実施例38



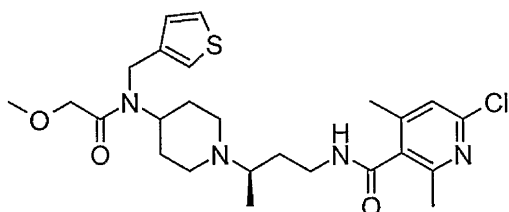
化合物38: N-(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73-0.90 (m, 1H), 0.96 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.09-

3.95 (m, 25H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.36-4.56 (m, 1H), 6.86-7.14 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 1H), 8.80 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.79, 19.16, 22.45, 28.86, 29.89, 30.82, 31.36, 31.71, 32.24, 32.52, 33.26, 33.58, 39.97, 40.59, 40.82, 42.66, 43.63, 44.20, 51.60, 52.22, 53.82, 56.13, 60.12, 61.04, 68.25, 120.92, 121.65, 122.86, 123.01, 125.71, 126.19, 127.12, 127.81, 133.33, 140.31, 148.06, 150.44, 155.81, 167.35, 172.65; ES-MS m/z 561 (M+1)

【 0 1 6 6 】

実施例39



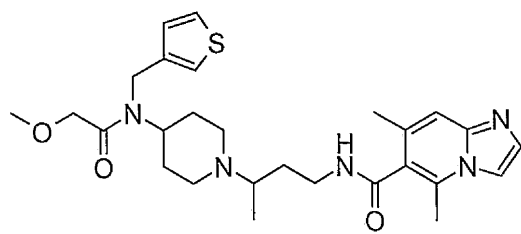
化合物39: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[2-メトキシ-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の固体。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.03 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.55-1.87 (m, 6H), 2.06-

2.29 (m, 4H), 2.43-2.49 (m, 4H), 2.74-2.87 (m, 3H), 3.06-3.63 (m, 7H), 4.07 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.33-4.49 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.29-7.43 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 13.84, 19.13, 22.42, 29.70, 30.63, 30.98, 40.36, 40.58, 41.80, 43.68, 51.94, 59.55, 60.70, 71.51, 120.94, 122.88, 126.17, 127.23, 133.24, 139.74, 148.03, 150.37, 155.69, 167.37, 171.71. Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\cdot 0.12\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 58.33; H, 6.87; N, 10.83. Found: C, 57.97; H, 6.90; N, 10.83

【 0 1 6 7 】

実施例40



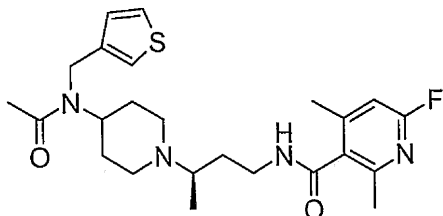
化合物40: 5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(3-{4-[(2-メトキシ-

アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) mixture of rotational isomers: δ 0.89-1.21 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.49-1.92 (m, 4H), 2.06-2.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.68-2.86 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.34-3.51 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.82-3.96 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.31-4.52 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H); ES-MS m/z 512 (M+H)

【 0 1 6 8 】

実施例41

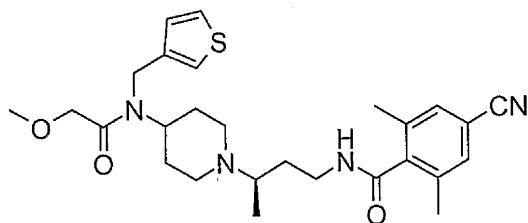


化合物41: N-((R)-3-[4-(アセチル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) mixture of rotational isomers δ 0.86 (m, 1H), 0.98 (m+d, 4H), 1.52-1.61 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.12 (br t, 1H), 2.32 and 2.36 (s and s, total 3H), 2.46 and 2.49 (s and s, total 3H), 2.65 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.88 and 3.95 (d and d, total 2H), 4.45 (m, 1H), 6.53 and 6.57 (s and s, total 1H), 6.97 (m, 1H), 7.18 and 7.34 (m and m, total 1H), 7.76 and 8.68 (m and m, total 1H); ES-MS m/z 461 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{SF}\cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$: C, 60.92; H, 7.33; N, 11.84. Found: C, 60.89; H, 7.04; N, 11.60

【 0 1 6 9 】

実施例42



化合物42: 4-シアノ-N-((R)-3-((4-((2-メトキシ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジメチル-ベンズアミド
白色の固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.75-1.04 (m, 4H), 1.25-1.87 (m, 7H), 2.05-2.25 (m, 1H), 2.32, 2.36 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.64-2.92 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.04-4.16 (m, 1H), 4.32-4.53 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H); ES-MS m/z 497 (M+H)

【 0 1 7 0 】

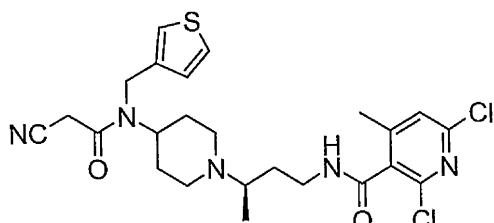
実施例43

10

20

30

40



化合物43: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

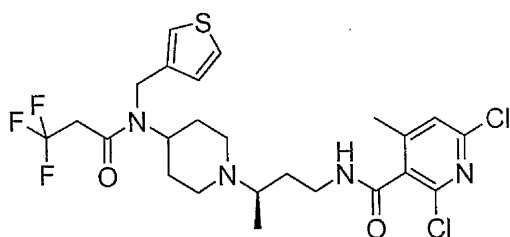
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97-0.99 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.99-1.10 (m, 1H), 1.25-1.31 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 3H), 2.11-2.19 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.58 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.73-2.96 (m, 3H), 3.31-3.34 (m, 3H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.06 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H); ES-MS m/z 544 ($\text{M}+\text{Na}$)

10

【 0 1 7 1 】

実施例44



化合物44: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[チオフェン-3-イルメチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

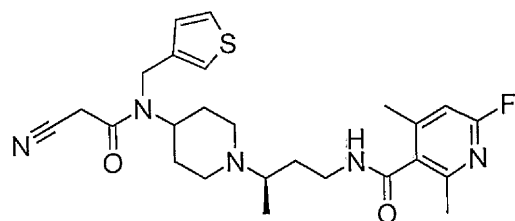
黄色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96-1.00 (m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 3H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 8.66 (br s, 1H); ES-MS m/z 587 ($\text{M}+\text{Na}$)

30

【 0 1 7 2 】

実施例45



化合物45: N-((R)-3-{4-[(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

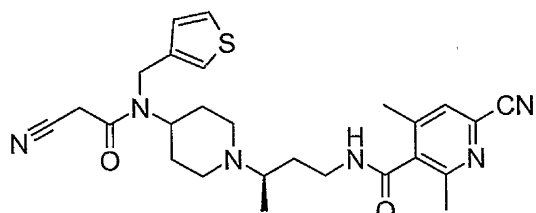
40

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.99 (d+m, 4H), 1.14 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.32 (s) and 2.36 (s) (total 3H), 2.46 (s) and 2.50 (s) (total 3H), 2.54 (br t, 1H), 2.70-2.82 (m, 3H), 3.31 (s+m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.50 (s) and 6.58 (s) (total 1H), 6.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H); ES-MS m/z 486 (M+H). Anal Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{SF}$: C, 61.15; H, 6.59; N, 14.26; F, 3.87; S, 6.53. Found: C, 61.15; H, 6.59; N, 14.37; F, 3.95; S, 6.47

【 0 1 7 3 】

10

実施例46



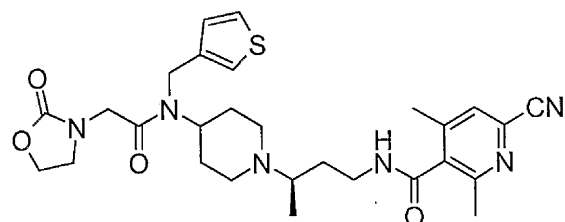
化合物46: 6-シアノ-N-((R)-3-{4-[(2-シアノ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.99 (d+m, 4H), 1.22 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 2.16 (br t, 1H), 2.35 (s) and 2.37 (s) (total 3H), 2.55 (s+br t, 4H), 2.71-2.88 (m, 3H), 3.34 (s+m, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.06 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.39 (br s, 1H); ES-MS m/z 493 (M+H)

20

【 0 1 7 4 】

実施例47



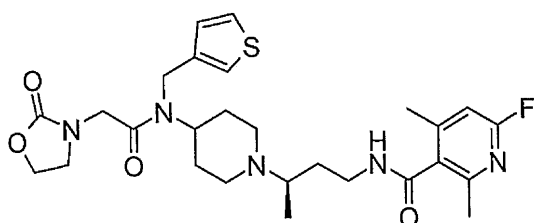
化合物47: 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.94 (d+m, 4H), 1.10 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 4H), 2.13 (br t, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.49 (br t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 3H), 3.91-3.98 (s+s+m, 4H), 4.36 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.49 (br s, 1H); ES-MS m/z 553 (M+H)

40

【 0 1 7 5 】

実施例48



50

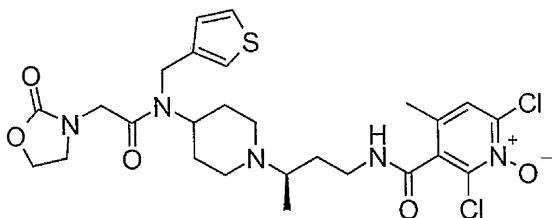
化合物48: 6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.12 (m, 1H), 1.55-1.77 (m, 4H), 2.14 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.57 (br t, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.90-3.98 (s+s+m, 4H), 4.35 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (m) and 7.36 (m) (total 1H), 7.72 (br s) and 8.49 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 546 (M+H)

10

【 0 1 7 6 】

実施例49



化合物49: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド-N-オキシド

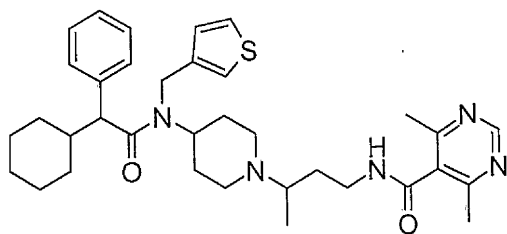
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.97 (m, 1H), 1.08 (d+m, 4H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.95 (br t, 1H), 2.34 (s+br t, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.35 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.26 (m) and 7.34 (m) (total 1H), 8.19 (br s) and 8.56 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 598 (M+H)

30

【 0 1 7 7 】

実施例50



化合物50: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(2-シクロヘキシル-2-フェニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-アミド
ベンゼン(10ml)中の2-フェニルシクロヘキシル酢酸(200mg、0.92mmol)の溶液に、塩化チオニル(0.67ml、9mmol)を室温に加え、得られた混合物を2時間加熱還流した。混合物を冷却し、濃縮してすべての揮発物を除去し、残渣をベンゼン(5ml)中にとった。{4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド(49mg、0.122mmol)および Na_2CO_3 (96mg、0.9mmol)を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。溶液を CH_2Cl_2 (15ml)で希釈し、ブライン(15ml)で洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(1:9、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)により精製して、化合物50を白色の固体(44mg、60%)として得た。

40

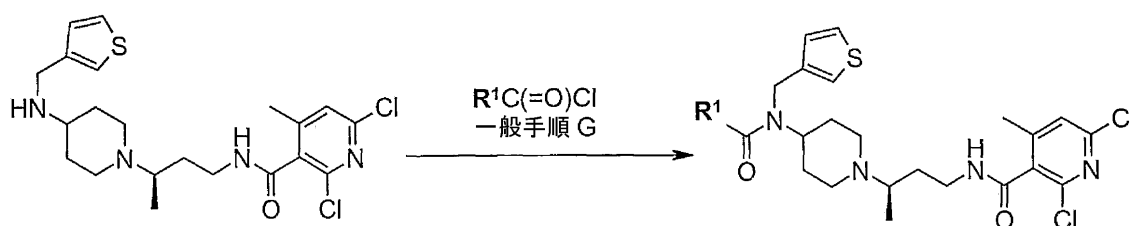
50

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.49-2.25 (m, 22H), 2.30-2.80 (m, 10H), 3.00-4.5 (m, 5H), 7.75-7.30 (m, 9H), 8.00-8.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.05, 22.62, 26.87, 27.09, 27.26, 30.35, 31.24, 31.32, 31.56, 31.92, 33.43, 40.46, 42.77, 42.84, 43.06, 44.11, 44.24, 52.17, 52.34, 52.50, 56.73, 56.78, 60.28, 60.87, 60.77, 121.37, 121.75, 121.79, 125.84, 126.71, 127.38, 127.62, 127.89, 129.11, 129.92, 129.31, 131.43, 139.14, 139.45, 140.87, 158.11, 158.40, 163.62, 163.66, 167.07, 167.16, 174.67; ES-MS m/z 602 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 0.8\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 64.20; H, 7.31; N, 10.46. Found: C, 64.48; H, 7.24; N, 10.29

10

【 0 1 7 8 】

実施例51～54を下記例示のスキームに従って調製した。 $\text{R}^1(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$ は、表に定義されている。



20

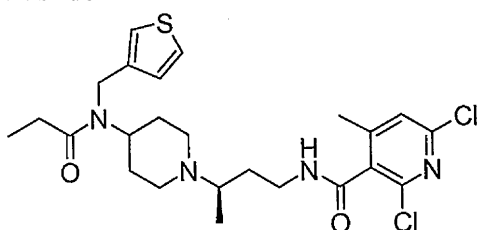
【 0 1 7 9 】

【 表 3 】

実施例	$\text{R}^1(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$
51	プロピオニルクロリド
52	メチル4-クロロ-4-オキシブチラート
53	イソブチリルクロリド
54	フルオロアセチルクロリド

【 0 1 8 0 】

実施例51



化合物51: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-プロピオニル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル}-ニコチンアミド

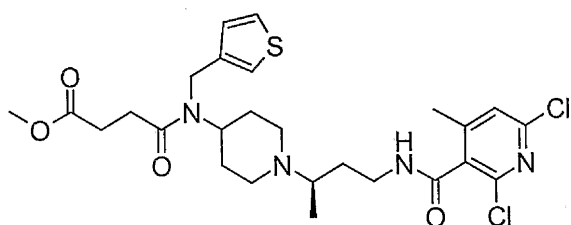
白色の泡状物。

40

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91-1.25 (m, 10H), 1.43 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 3H), 2.35-2.39 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 3H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.99-4.00 (m, 2H), 4.38-4.42 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 8.83 (br s, 1H); ES-MS m/z 533 (M+Na)

【 0 1 8 1 】

実施例52



化合物52: N-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-N-チオフエン-3-イルメチル-スクシンアミド酸メチルエステル

回転異性体の混合物。

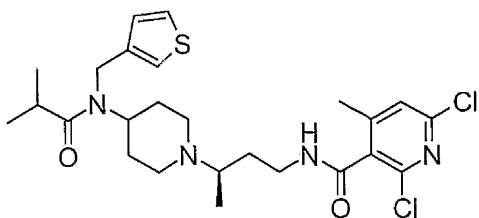
10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.06 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.41-1.64 (m, 5H), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.25-2.38 (m) and 2.45 (s) (total 5H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.84-3.04 (m, 3H), 3.31-3.43 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 4H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 6.92 (d, $J=4.8$ Hz) and 7.02 (d, $J=4.8$ Hz) (total 1H), 7.14 (br s, 2H), 7.18 (dd, $J=4.8, 3$ Hz) and 7.33 (dd, $J=4.8, 3$ Hz) (total 1H), 8.12 (br s) and 8.55 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 569 (M+H)

【 0 1 8 2 】

実施例53

20



化合物53: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(イソブチリル-チオフエン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

無色の油状物。

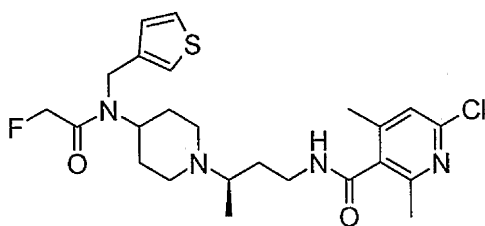
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 1.03 (m, 8H), 1.17 (m, 3H), 1.55-1.67 (m, 4H), 2.12 (br t, 1H), 2.36 (s) and 2.38 (s) (total 3H), 2.57 (m+br t, 2H), 2.67-2.80 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.56 (m) and 4.42 (m) (total 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (m) and 7.34 (m) (total 1H), 8.19 (br s) and 8.84 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 525 (M+H)

30

【 0 1 8 3 】

実施例54

40

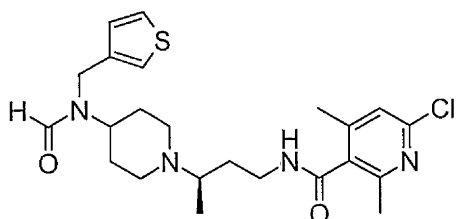


化合物54: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-[(2-フルオロ-アセチル)-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) mixture of rotamers ($\sim 3:1$) δ 0.86-1.10 (m, 5H), 1.47-1.75 (m, 4H), 2.04-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.43-2.49 (m, 4H), 2.70-2.82 (m, 3H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.80-4.22 (m, 3H), 4.35-5.08 (m, 3H), 6.99 (br s, 2H), 7.04 (br s, 1H), 7.24 (br s) and 7.35 (br s) (total 1H), 7.82 (br s) and 8.68 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 517 (M+Na)

【 0 1 8 4 】

実施例55



化合物55: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(ホルミル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

ギ酸酢酸無水物を文献手順 (J. Org. Chem., 1988, 53, 2365) に従って調製した。次にギ酸酢酸無水物 (250 μL) を希釈せずに、 CH_2Cl_2 (6ml) 中の ((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (372 mg, 1.01mmol) の溶液に加え、溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を CH_2Cl_2 (20ml) で希釈し、1N NaOH (15ml) で洗浄し、単離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた生成物を粗製のまま次の工程で使用した。

【 0 1 8 5 】

一般手順Cに従って: Boc-保護アミンを CH_2Cl_2 (8ml) に取り、TFA (1.5mL) を加えた。反応物を2時間撹拌した後、溶媒を除去した。粗製物を CH_2Cl_2 で希釈し、1N NaOH で洗浄した後、有機層を単離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。粗残渣 (288mg、96% 2工程) を次の工程でそのまま使用した。

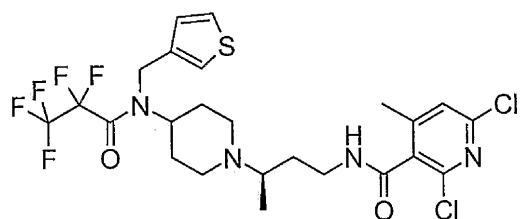
【 0 1 8 6 】

一般手順Eに従って: DMF (3.5ml) 中の上記から得られた粗生成物の溶液に6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸 (120mg、0.54mmol)、HOBt (99mg、0.73mmol)、DIPEA (1ml、5.7mmol) およびEDCI (141mg、0.73mmol) を加え、反応物を一晩撹拌した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、2%) により精製して、化合物55 (109mg、48%) を白色の泡状物 (回転異性体の混合物) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-0.98 (m, 3H), 1.01-1.47 (m, 3H), 1.52-1.81 (m, 4H), 2.03-2.17 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.67-2.81 (m, 3H), 3.16-3.42 (m, 1H), 3.68-4.55 (m, 6H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.21-7.24 and 7.31-7.34 (m, 1H), 7.76 and 8.48 (br s, 1H), 8.13 (m, 1H); ES-MS m/z 463 (M+H)

【 0 1 8 7 】

実施例56



化合物56: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-プロピオンイル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
塩化メチレン (4ml) 中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-

10

20

30

40

50

アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(0.085g、0.19mmol)の溶液に、ペンタフルオロプロピオン酸無水物(74 μ L、0.38mmol)を加え、得られた混合物を25 $^{\circ}$ Cで6時間撹拌した。標準塩基処理により、粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(Et₂O:MeOH:NH₄OH、94:5:1、v/v/v)により精製して、化合物56(0.045g、40%)を、白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) (mixture of rotamers) δ

0.95 (d, $J=6.0$ Hz) and 0.99 (d, $J=6.0$ Hz) (total 3H), 1.39 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.69 (m, 3H), 2.13 (br t, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.52 (br t, 1H), 2.82-2.91 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 4.11-4.42 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (s) and 7.18 (s) (total 1H), 7.24 (m) and 7.31 (m) (total 1H), 7.93 (br s) and 8.19 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 601 (M+H)

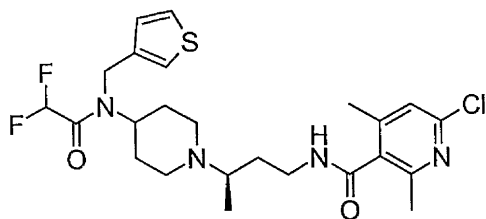
10

【0188】

ジフルオロ酢酸無水物をペンタフルオロプロピオン酸無水物の代わりに使用する以外は、実施例57を同様の方法で調製した。

【0189】

実施例57



20

化合物57: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2,2-ジフルオロ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

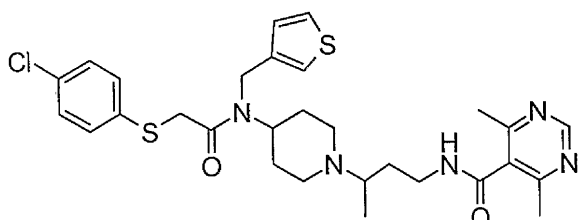
¹H NMR (CDCl₃) mixture of rotamers (~1:1) δ 0.96 (d, $J=7$ Hz) and 0.99 (d, $J=7$

Hz) (total 3H), 1.12-1.77 (m, 6H), 2.08 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.30 (s) and 2.32 (s) (total 3H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.71-2.82 (m, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.98-4.25 (m, 3H), 6.04 (q, $J_{F-H}=60$ Hz), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.24 (dd, $J=6, 3$ Hz) and 7.35 (dd, $J=6, 3$ Hz) (total 1H), 7.95 (br s) and 8.28 (br s) (total 1H); ES-MS m/z 513 (M+H)

30

【0190】

実施例58



40

化合物58: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

CH₂Cl₂ (3ml)中の4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド(85mg、0.21mmol)およびNaHCO₃ (27mg、0.31mmol)の溶液に、クロロアセチルクロリド(26.3mg、0.23mmol)を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物をCH₂Cl₂ (10ml)および飽和NaHCO₃水溶液(15ml)で希釈した。層を分離し、水層をさらにCH₂Cl₂ (2 \times 10ml)で抽出した。合わせた有機層を(Na₂SO₄)

50

で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を純粋な白色の泡状物として得た。

【 0 1 9 1 】

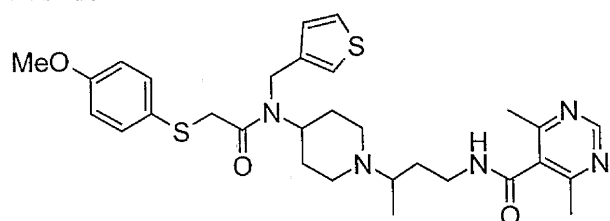
CHCl₃ (2ml)中の4-クロロベンゼンチオール(23mg、0.16mmol)およびNEt₃ (0.03ml、0.24mmol)の溶液に、上記クロリド(50mg、0.1mmol)を加えた。混合物を60℃で15時間撹拌した。混合物をCH₂Cl₂ (10ml)および飽和NaHCO₃水溶液(15ml)で希釈した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2×10ml)でさらに抽出した。合わせた有機層を(Na₂SO₄)で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1、CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、化合物58を白色の固体(36mg、60%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.75-1.04 (m, 5H), 1.05-1.45 (m, 1H), 2.25-2.80 (m, 12H), 3.25-3.45 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.80-4.70 (m, 3H), 6.70-7.33 (m, 7H), 7.85 (br s, 0.3H), 8.61 (br s, 0.7H), 8.88 (s, 0.7H), 8.92 (s, 0.3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.80, 22.33, 29.78, 30.08, 30.66, 31.01, 31.32, 31.77, 32.12, 3 ES-MS *m/z* 587 (M+H)⁺ 41.02, 43.28, 43.67, 44.14, 51.99, 52.26, 57.20, 59.87, 60.61, 121.14, 121.89, 125.80, 126.12, 127.61, 129.50, 129.66, 131.27, 132.00, 132.47, 133.57, 139.52, 157.92, 158.10, 163.49, 166.67, 166.84, 168.50, 169.10; ES-MS *m/z* 587 (M+H)⁺

10

【 0 1 9 2 】

実施例59



化合物59: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

CHCl₃ (2ml)中の4-メトキシベンゼンチオール(33mg、0.23mmol)およびNEt₃ (0.03ml、0.24mmol)の溶液に、4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(2-クロロ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド(実施例58を参照されたし)(55mg、0.11mmol)を加えた。混合物を61℃で15時間撹拌した。混合物をCH₂Cl₂ (10ml)および飽和NaHCO₃水溶液(15ml)で希釈した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2×10ml)でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1、CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、化合物59を白色の固体(42mg、65%)として得た。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.76-2.25 (m, 12H), 2.25-

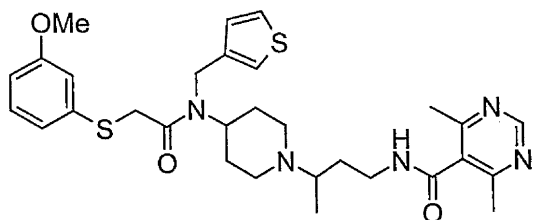
2.80 (m, 12H), 3.25-3.45 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.80-4.70 (m, 3H), 6.70-7.33 (m, 7H), 7.99 (br s, 0.3H), 8.56 (br s, 0.7H), 8.85 (s, 0.7H), 8.91 (s, 0.3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.80, 22.32, 29.79, 30.66, 31.00, 31.29, 31.69, 32.10, 38.98, 39.49, 39.94, 40.37, 40.90, 43.14, 43.71, 44.13, 46.26, 51.98, 55.73, 57.03, 59.91, 60.56, 115.01, 115.16, 121.01, 121.96, 124.82, 125.63, 126.15, 127.37, 127.84, 131.07, 131.25, 134.38, 135.11, 139.78, 157.93, 158.09, 160.11, 163.45, 166.70, 166.84, 169.09, 169.69; ES-MS *m/z* 582.6 (M+H)⁺. Anal. Calcd. for C₃₀H₃₉N₅O₃S₂·0.3CH₂Cl₂: C, 59.93; H, 6.57; N, 11.53. Found: C, 60.10; H, 6.85; N, 11.30

40

【 0 1 9 3 】

50

実施例60



化合物60: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

CHCl₃ (2ml)中の3-メトキシベンゼンチオール(33mg、0.23mmol)およびNEt₃ (0.03ml、0.24mmol)の溶液に、4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(2-クロロ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド(実施例58を参照されたし)(55mg、0.11mmol)を加えた。混合物を61で15時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (10ml)および飽和NaHCO₃水溶液(15ml)で希釈した。層を分離し、水層をさらにCH₂Cl₂ (2×10ml)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1、CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、化合物60を白色の固体(40mg、63%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.75-2.20 (m, 12H), 2.25-2.80 (m, 12H), 3.25-

3.45 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.70-3.80 (m, 3H), 6.70-7.33 (m, 7H), 7.99 (br s, 0.3H),

8.56 (br s, 0.7H), 8.85 (s, 0.7H), 8.91 (s, 0.3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.82, 22.33, 29.84, 30.73,

31.27, 31.66, 32.10, 36.46, 37.27, 37.86, 40.00, 40.45, 41.06, 43.22, 43.67, 44.04, 52.02, 52.20,

55.69, 57.09, 60.00, 60.65, 113.25, 115.53, 116.03, 121.11, 121.62, 122.35, 122.86, 125.77,

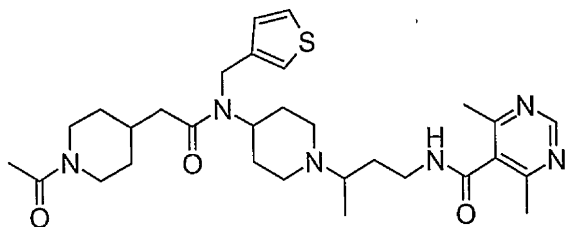
126.17, 127.49, 127.57, 130.18, 130.36, 131.27, 136.51, 139.64, 157.93, 158.11, 160.15, 163.46,

166.67, 168.78, 169.37; ES-MS *m/z* 582.4 (M+H). Anal. Calcd. for C₃₀H₃₉N₅O₃S₂·0.6CH₂Cl₂: C,

58.09; H, 6.40; N, 11.07. Found: C, 58.00; H, 6.50; N, 10.87

【0194】

実施例61



化合物61: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

一般手順Eに従って: CH₂Cl₂ (2ml)中の4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド(41mg、0.1mmol)、4-カルボキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(50mg、0.22mmol)、EDCI (39mg、0.20mmol)、HOBT (27mg、0.20mmol)およびDIPEA (0.05ml、0.3mmol)の溶液を一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、9:1)により精製して、4-[[[(1-{3-[(4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-チオフェン-3-イルメチル-カルバモイル]-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(50mg、80%)を得た。

【0195】

一般手順Cを使用して、上記で得た化合物を、 CH_2Cl_2 (1ml)中のTFA (1ml)で処理した。精製に続き、物質を直ちに CH_2Cl_2 (2ml)に室温で溶解した。 NaHCO_3 (13mg、0.15mmol)を加え、続いてアセチルクロリド(7.2mg、0.09mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、次に1N NaOH (3×4ml)で洗浄して、化合物61 (45mg、100%)を無色の泡状物(回転異性体の混合物)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.75-4.60 (m, 39H), 6.91-6.95 (m, 2.8H), 7.18-7.33 (m, 1H), 7.91 (s, 0.1H), 8.68 (s, 0.3H), 8.88 (dd, 0.8H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.79, 21.83, 22.32, 29.87, 30.80, 30.98, 31.85, 32.08, 32.39, 32.92, 33.23, 33.41, 39.81, 40.03, 40.29, 40.83, 42.04, 43.01, 43.82, 44.28, 46.93, 51.67, 52.08, 56.13, 59.80, 60.92, 120.92, 121.67, 125.83, 126.14, 127.27, 127.76, 131.31, 140.03, 140.56, 157.86, 158.07, 163.51, 166.65, 169.10, 171.19, 172.34; ES-MS m/z 591 (M+Na)

10

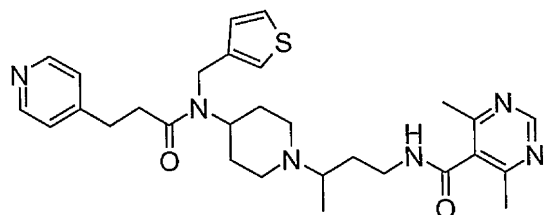
20

30

40

50

【 0 1 9 6 】
実施例62



化合物62: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(3-ピリジン-4-イル-プロピオニル)-チオフエン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド

一般手順Aを使用して、4-アミノ-1-Boc-ピペリジン(481mg、2.40mmol)および3-チオフエンカルボキサルデヒド(228mg、2.03mmol)から、4-[(チオフエン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、黄色の油状物(425mg、1.43mmol、71%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22-1.36 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.67 (tt, 1H, $J=10.1, 3.9$ Hz), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.95-4.10 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H, $J=4.8, 1.5$ Hz), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, $J=5.0, 2.9$ Hz)

【 0 1 9 7 】

トルエン(8.0ml)中の4-ピリジンカルボキサルデヒド(333mg、3.11mmol)および(カルボエトキシ-メチレン)トリフェニルホスホラン(1.19g、3.42mmol)の溶液を、90℃にて窒素下で3時間攪拌した。一旦冷却し、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を1M HCl (25ml)で酸性化し、溶液を Et_2O (25ml×2)で洗浄した。水溶液を1M NaOHで塩基性化し、 CH_2Cl_2 (25ml×2)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、(E)-3-ピリジン-4-イル-アクリル酸エチルエステルを白色の固体(238mg、1.34mmol、43%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 4.29 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J=16.2$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=6.1$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=16.2$ Hz), 8.66 (d, 2H, $J=6.1$ Hz)

【 0 1 9 8 】

EtOAc (10ml)中の不飽和エステル(235mg、1.33mmol)および10% Pd/C (H_2O で50%湿潤、175mg、0.08mmol)の混合物を、 H_2 (1気圧)下で1.5時間攪拌した。混合物をCelite (登録商標)のパッドで吸引して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 4:1)により精製して、3-ピリジン-4-イル-プロピオン酸エチルエステルを、黄色の油状物(179mg、1.00mmol、75%)として得

た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.64 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 8.50 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz)

【 0 1 9 9 】

MeOH (5.0ml) 中のエチルエステル(179mg、1.00mmol)および 10M NaOH (2.0ml、20mmol) の溶液を、50 で17時間攪拌した。一旦冷却し、pHを6に調整し、溶媒を減圧下で蒸発した。固体残渣を、UV活性物質が残渣中に無くなるまでMeOHで粉碎した。溶液を濃縮して、粗カルボン酸を過剰量のNaCl (390mg)との混合物として得た。

10

【 0 2 0 0 】

一般手順Eを使用して、上記酸および4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(212mg、0.72mmol)から、アミドを黄色の油状物(214mg、0.50mmol、70%)として得た。

【 0 2 0 1 】

一般手順Cを使用して、tert-ブチルカルバメート (214mg、0.50mmol)から、N-ピペリジン-4-イル-3-ピリジン-4-イル-N-チオフェン-3-イルメチル-プロピオンアミドを黄色の油状物(62.3mg、0.19mmol、38%)として得た。

【 0 2 0 2 】

一般手順Bを使用して、ピペリジン (62.3mg、0.19mmol)および2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(108mg、0.50mmol)から、所望の第三級アミンを、白色の泡状物(47.5mg、0.090mmol、47%)として得た。

20

【 0 2 0 3 】

一般手順Dを使用して、フタルイミドから、N-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-3-ピリジン-4-イル-N-チオフェン-3-イルメチル-プロピオンアミドを、濁った黄色の油状物(31.3mg、0.078mmol、87%)として得た。

【 0 2 0 4 】

DMF (0.50ml) 中の第一級アミン(31.3mg、0.078mmol)、4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸(15mg、0.099mmol)、EDCI (21mg、0.11mmol)、HOBT (19mg、0.14mmol)およびNMM (20 μL 、0.18mmol)の溶液を、室温で17.5時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(20ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (15ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、19:1:0.13)により精製して、化合物62を白色の泡状物(22.1mg、0.041mmol、53%)として得た。

30

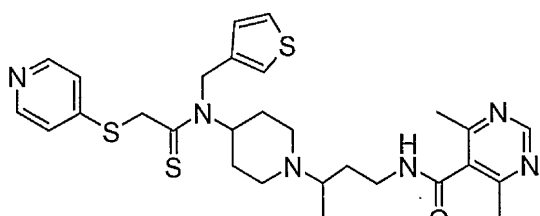
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.76-1.04 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.15-1.79 (m, 6H), 1.99-3.01 (m, 7H), 2.48 (s, 6H), 3.23-4.46 (m, 5H), 6.81-6.85 and 6.93-6.96 (m, 1H), 6.88 and 7.04 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.00 and 7.13 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.149 and 7.31 (dd, 1H, $J = 5.0, 3.2$ Hz), 7.92 and 8.73 (br. s, 1H), 8.42 and 8.47 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 8.87 and 8.91 (s, 1H).

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.37, 21.88, 29.47, 30.35, 30.43, 30.44, 34.03, 40.11, 42.54, 43.19, 51.38, 51.67, 60.38, 120.45, 123.91, 125.65, 126.90, 130.93, 139.42, 149.68, 150.13, 157.45, 163.08, 166.15, 171.80. ESI-MS m/z 535 (MH)⁺. Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 62.82; H, 6.94; N, 15.00. Found: C, 63.06; H, 7.24; N, 14.74

【 0 2 0 5 】

実施例63



化合物63: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-{[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-チオアセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド

一般手順Eを使用して、 CH_2Cl_2 (5ml)中の4-[(チオフエン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(200mg、0.68mmol)および4-ピリジルチオ酢酸(230mg、1.36mmol)から、4-{[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、白色の固体(290mg、95%)として得た。

10

【0206】

一般手順Fを使用して、トルエン (5ml)中の4-{[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-アセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(290mg、0.65mmol)およびLawsson試薬(171mg、0.42mmol)から、4-{[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-チオアセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、白色の固体(145mg、48%)として得た。

20

【0207】

一般手順Cを使用して、4-{[2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-チオアセチル]-チオフエン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(145mg、0.31mmol)から、所望のアミンを得た。

【0208】

一般手順B、続いて一般手順Dを使用して、粗物質(140mg、定量)から、N-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チオフエン-3-イルメチル-チオアセトアミドを、無色の油状物(60mg、3回の工程を経て45%)として得た。

【0209】

一般手順Eを使用して、N-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チオフエン-3-イルメチル-チオアセトアミド(60mg、0.138mmol)および4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(32mg、0.20mmol)から、化合物63を白色の固体(60mg、77%)として得た。

30

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotamers: δ 0.75-1.24 (m, 5H), 1.25-

2.85 (m, 20H), 3.25-5.50 (m, 6H), 6.80-7.40 (m, 5H), 7.65 (br s, 0.25H), 7.30-7.50 (m, 2H), 8.88

(br s, 0.7H), 8.95 (s, 0.3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.93, 22.37, 28.97, 29.84, 31.13, 31.79, 31.94,

39.75, 40.37, 43.57, 43.68, 44.12, 46.93, 48.17, 51.76, 59.70, 60.00, 60.56, 62.02, 121.57,

40

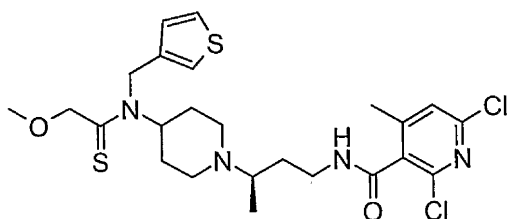
122.05, 122.18, 125.86, 126.04, 127.07, 128.16, 131.29, 136.70, 137.25, 149.81, 150.00, 157.95,

158.16, 163.55, 166.62, 199.0; ES-MS m/z 569.5 (M+H). Anal. Calcd. for

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 55.43; H, 6.05; N, 13.56. Found: C, 55.25; H, 6.12; N, 13.46

【0210】

実施例64



化合物64: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-メトキシ-チオアセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

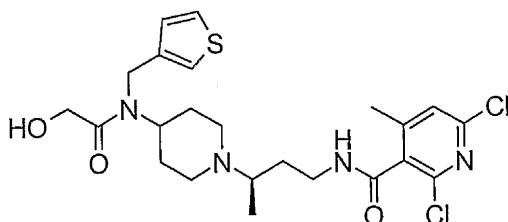
トルエン (5ml) 中の2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-メトキシ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド(化合物39) (257mg、0.49mmol) の溶液に、ローソン試薬(128mg、0.32mmol)を加えた。混合物を125で2.5時間還流し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取TLC (エーテル、3%MeOH、1%NH₄OH) により精製し、2つの生成物 (モノ-およびビス-チオアミド) を単離した。モノ-チオアミド化合物64 (84mg、収率32%) は、白色の固体であり、回転異性体の混合物であった。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97-0.99 (d, 3H, J= 6 Hz),

1.17-1.45 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.36 and 2.38 (s, total 3H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.38 and 3.46 (s, total 3H), 3.73-3.86 (m, 1H), 4.30 and 4.44 (s, total 2H), 4.44 and 4.49 (s, total 2H), 4.68-4.98 (m, 1H), 5.31-5.48 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.97 and 8.56 (br s, total 1H); ES-MS *m/z* 543 (M+H)

【 0 2 1 1 】

実施例65



化合物65: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2-ヒドロキシ-アセチル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

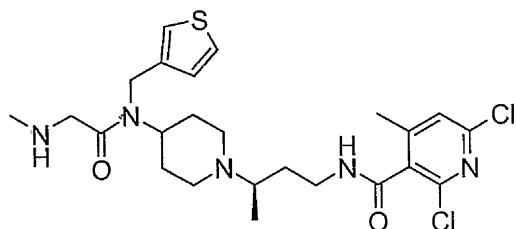
1,2-ジクロロエタン(5ml)中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(177mg、0.39mmol)の溶液に、DIPEA (0.35ml、2.01mmol)を、続いてアセトキシアセチルクロリド(0.1ml、0.93mmol)を加え、反応物を65で3時間撹拌した。溶液を冷却し、飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で処理し、CH₂Cl₂ (3×15ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、96:4:0、次に88:10:2)により精製して、所望のアミド(88mg、41%)を、褐色の油状物として得た。MeOH (5ml)中の上記からのアセタート(80mg、0.14mmol)の溶液に、K₂CO₃ (67mg、0.49mmol)を加え、反応物を一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次にCH₂Cl₂ (25ml)および飽和NaHCO₃水溶液(20ml)で希釈した。水層をCH₂Cl₂ (2×10ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、96:4次に9:1)により精製して、化合物65 (48mg、59%)を、淡黄色の泡状物および2つの回転異性体の混合物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94-0.99 (m, 3H), 1.19-1.43 (m, 2H), 1.50-1.73 (m, 5H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.35 and 2.38 (s, total 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 3H), 3.19-3.40 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.98-4.28 (m, 5H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.86-7.88 and 8.57-8.60 (m, total 1H); ES-MS m/z 513 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\text{Cl}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 53.24; H, 5.94; N, 10.80. Found: C, 53.27; H, 5.88; N, 10.54

【 0 2 1 2 】

実施例66

10



化合物66: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(2-メチルアミノ)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド

一般手順Eに従って: DMF (3ml)中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(62mg、0.137mmol)、(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-酢酸(28mg、0.159mmol)、HOBt (24mg、0.177mmol)およびDIPEA (59 μL 、0.34mmol)の撹拌した溶液に、EDCI (34mg、0.177mmol)を加えた。反応物を室温にて、 N_2 圧下で、一晚撹拌した。得られた粗生成物 (88mg)を、次の工程に使用した。

20

【 0 2 1 3 】

一般手順Cに従って: 上記からのBoc-保護アミン(88mg)から化合物66 (49mg、68%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97-0.99 (m, 4H), 1.92-1.25

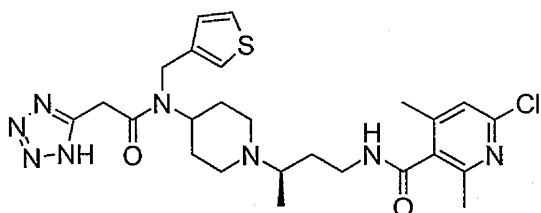
30

(m, 2H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 6H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 3.25-3.41 (m, 3H), 3.81-3.81 (m, 1H), 3.99-4.00 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 8.78 (br s, 1H); ES-MS m/z 526 (M+H)

【 0 2 1 4 】

実施例67

40



化合物67: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(2-1H-テトラゾール-5-イル)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

6-クロロ-N-(3-{4-[(2-シアノ)-アセチル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(0.080g、0.16mmol)をイソ-プロパノール(3ml)に溶解し、水(6ml) (Demke and Sharpless, JOC 2001, 66, 7945-50)で希釈した。乳白色の溶液に ZnBr_2 (0.036g、0.16mmol)および NaN_3 (0.011g、0.18mmol)を加え、得られた混合物を16時間還流した。粗反応混合物をシリカゲルに乾燥したまま仕込み、カラムクロマトグラフィー (MeCN/MeOH/ NH_4OH 、7:2:1、v/v/v)により精製して、化合物67 (0

50

.039g、45%)を白色の固体として得た。

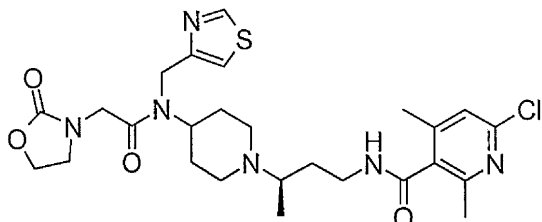
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (mixture of rotamers) δ

1.22 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.54-2.75 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.00 (s) and 4.17 (s) (total 2H), 4.06 (m) and 4.41 (m) (total 1H), 4.55 (s) and 4.69 (s) (total 2H), 7.07 (m, 1H), 7.23 (s) and 7.34 (s) (total 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (m) and 7.50 (m) (total 1H); ES-MS m/z 589 ($\text{M}+2\text{Na}$)

【 0 2 1 5 】

10

実施例68



化合物68: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[(R)-3-(4-{[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-アセチル]-チアゾール-4-イルメチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

20

アジ化ナトリウム(0.770g、11.9mmol)を、N,N'-ジメチルホルムアミド(15ml)中の4-ブプロモメチル-チアゾール(1.22g、9.17mmol)の溶液に加え、得られた淡黄色の溶液を50 で16時間撹拌した。標準塩基処理により、粗生成物を白色の固体として得た。粗固体をメタノール(30ml)に溶解し、10% Pd/C (0.40g)で処理し、1気圧 H_2 下に12時間置いた。混合物をCelite (登録商標)で濾過し、ケーキをMeOHで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、黄褐色の液体を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、86:12:2、v/v/v)により精製して、4-アミノメチル-チアゾール (0.540g、52%)を、淡黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.96 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)

30

【 0 2 1 6 】

一般手順Aを使用して、塩化メチレン(50ml)中の[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.780g、2.88mmol)、4-アミノメチル-チアゾール(0.328g、2.88mmol)、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (1.22g、5.76mmol)および酢酸(0.2ml、触媒)を、25 で16時間処理して、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。

【 0 2 1 7 】

一般手順Cを使用して、[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-チアゾール-4-イルメチル-アミン(0.54g、70%; 2工程)を、淡黄色の油状物として得た。

【 0 2 1 8 】

40

一般手順Eに従って: DMF (5ml)中の[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-チアゾール-4-イルメチル-アミン(0.320g、1.19mmol)、EDCI (0.252g、1.31mmol)およびHOBt (0.177g、1.31mmol)の撹拌した溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸(0.243g、1.31mmol)を、続いてDIPEA (343 μL 、1.78mmol)を加え、得られた混合物を25 で16時間撹拌した。標準処理およびシリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、93:5:2)による精製により、6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(チアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(0.42g、81%)を、無色の油状物として得た。

【 0 2 1 9 】

一般手順Eに従って: DMF (5ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(チアゾール-4-

50

イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(0.094g、0.22mmol)、EDCI (0.045g、0.24mmol)およびHOBt (0.032g、0.24mmol)の攪拌した溶液に、(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-酢酸(実施例24を参照されたし)(0.034g、0.42mmol)を、続いてDIPEA (62 μ L、0.32mmol)を加え、得られた混合物を25 $^{\circ}$ Cで16時間攪拌した。標準処理およびシリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、83:15:2)による精製により、化合物68 (0.067g、55%)を白色の泡状物として得た。

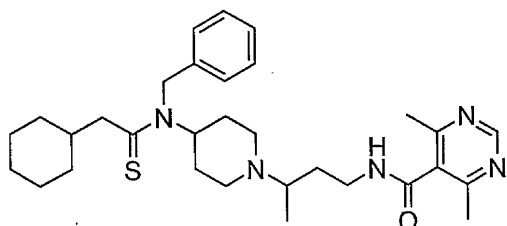
^1H NMR (CDCl_3) (mixture of

rotamers) δ 0.94 (d+m, 4H), 1.08 (m, 1H), 1.51-1.75 (m, 4H), 2.11 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.49 (br t, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 3H), 4.08-4.19 (m, 4H), 4.37 (m, 3H), 6.92 (s) and 7.10 (s) (total 1H), 7.31 (s) and 7.38 (s) (total 1H), 8.03 (br s) and 8.50 (br s) (total 1H), 8.65 (s) and 8.75 (s) (total 1H); ES-MS m/z 563 (M+H)

10

【 0 2 2 0 】

実施例69



20

化合物69: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[ベンジル-(2-シクロヘキシル-チオアセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド

一般手順Eを使用して、4-ベンジルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、1.03mmol)およびシクロヘキシル酢酸(161mg、1.13mmol)から、4-[ベンジル-(2-シクロヘキシル-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色の固体(360mg、85%)として得た。

【 0 2 2 1 】

一般手順Fを使用して、トルエン(3ml)中の上記アミド(142mg、0.34mmol)の溶液およびローソン試薬(90mg、0.22mmol)から、4-[ベンジル-(2-シクロヘキシル-チオアセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(119mg、82%)を得た。

30

【 0 2 2 2 】

上記基質(119mg、0.28mmol)を用いて一般手順Cを使用し、次に得られたアミンおよび2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(120mg、0.55mmol)を用いて一般手順Bを使用し、次に一般手順Dを使用して、N-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-N-ベンジル-2-シクロヘキシル-チオアセトアミド(45mg、3工程を経て41%)を得た。

【 0 2 2 3 】

一般手順Eを使用して、上記アミン(45mg、0.11mmol)および4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸(19mg、0.12mmol)から、化合物69を白色の固体(50mg、85%)として得た。

40

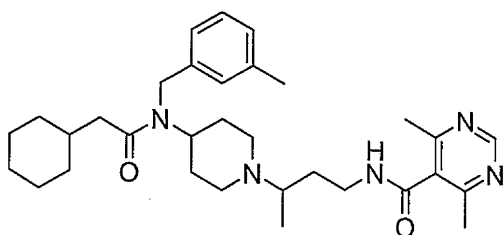
^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotamers: δ 0.75-1.40 (m, 9H), 1.41-

2.96 (m, 18H), 2.51 (s, 6H), 3.25-3.43 (m, 1H), 3.62-3.87 (m, 1H), 4.20-4.88 and 4.80-5.13 (m, 2H), 5.56-5.67 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.17-7.40 (m, 3H), 8.34-8.43 (m, 1H), 8.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.9, 22.4, 26.6, 29.2, 30.1, 31.1, 32.1, 33.3, 33.8, 39.7, 40.2, 40.4, 43.6, 44.3, 49.8, 51.2, 51.9, 52.0, 59.6, 60.6, 60.8, 126.0, 126.3, 126.7, 127.1, 128.0, 128.7, 129.3, 131.3, 136.8, 158.0, 158.2, 163.6, 166.7; ES-MS m/z 536 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 67.79; H, 8.28; N, 12.67. Found: C, 67.74; H, 8.27; N, 12.52

50

【 0 2 2 4 】

実施例70



化合物70: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(2-シクロヘキシル-アセチル)-
-(3-メチル-ベンジル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド 10

一般手順Aを使用して、3-メチルベンジルアミン(30 μ L、0.23mmol)および4,6-ジメチル
ピリミジン-5-カルボン酸[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-アミド(66mg、0.22
mmol)から、4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸{3-[4-(3-メチル-ベンジルアミノ)-
ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド(65mg、72%)を得た。

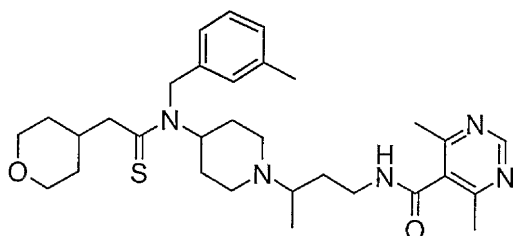
【 0 2 2 5 】

一般手順Eを使用して、上記アミン(65mg、0.16mmol)およびシクロヘキシル酢酸(25mg、
0.17mmol)から、化合物70を白色の固体(27mg、32%)として得た。

^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotomers: δ 0.74-1.40 (m, 9H), 1.47-1.96 (m, 11H), 2.00-
2.95 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 3.24-3.42 (m, 1H), 3.60-4.12 (m, 3H), 4.36-4.52 (m,
1H), 6.80-6.98 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.53-8.68 (m, 1H),
8.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.8, 21.8, 22.3, 26.6, 26.7, 30.0, 31.0, 31.4, 31.8, 32.3, 33.6,
34.0, 35.5, 39.9, 40.4, 41.6, 43.8, 44.3, 44.8, 46.3, 51.8, 52.2, 56.3, 59.9, 60.7, 123.1, 123.9,
126.7, 127.6, 128.2, 128.5, 128.9, 138.7, 158.0, 163.5, 166.7, 173.8; ES-MS m/z 535 ($\text{M}+\text{H}+1$).
Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 70.22; H, 8.67; N, 12.72. Found: C, 70.58; H, 8.90;
N, 12.51 20

【 0 2 2 6 】

実施例71



化合物71: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(3-メチルベンジル)-(2-テト
ラヒドロピラン-4-イル-チオアセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド 40

一般手順Aを使用して、3-メチルベンジルアミン(198 μ L、1.58mmol)および1-Boc-4-ピ
ペリドン(300mg、1.51mmol)から、4-(3-メチルベンジルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン
酸tert-ブチルエステルを、白色の固体(375mg、82%)として得た。

【 0 2 2 7 】

一般手順Eを使用して、4-(3-メチルベンジルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブ
チルエステル(365mg、1.2mmol)および(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸(173mg、1.2mmo
l)から、4-[(3-メチルベンジル)-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-アセチル)-アミノ]-ピ
ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、白色の固体(217mg、42%)として得た。

【 0 2 2 8 】

一般手順Fを使用して、トルエン(8ml)中の上記アミド(217mg、0.5mmol)およびローソン試薬(132mg、0.32mmol)から、4-[(3-メチルベンジル)-(2-テトラヒドロピラン-4-イル)-チオアセチル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(164mg、74%)を得た。

【0229】

上記基質(164mg、0.37mmol)を用いて一般手順Cを使用し、次に得られたアミンおよび2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(160mg、0.73mmol)を用いて一般手順Bを使用し、次に一般手順Dを使用して、N-[1-(3-アミノ-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル]-N-(3-メチルベンジル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-チオアセトアミド(121mg、3工程を経て79%)を得た。

【0230】

一般手順Eを使用して、N-[1-(3-アミノ-1-メチルプロピル)-ピペリジン-4-イル]-N-(3-メチルベンジル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-チオアセトアミド(40mg、0.10mmol)および4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(16mg、0.11mmol)から、化合物71を白色の固体(40mg、75%)として得た。

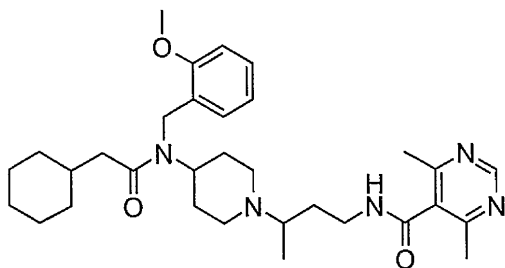
^1H NMR (CDCl_3) mixture of rotomers: δ 0.80-1.29 (m, 4H), 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.38-2.07 (m, 7H), 2.11-2.84 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 3.24-3.48 (m, 3H), 3.71-3.84 (m, 1H), 3.89 (d, 2H, $J=11.4$ Hz), 4.15-4.37 (m, 2H), 5.52-5.67 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.33-8.45 (m, 1H), 8.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.9, 19.9, 20.4, 27.1, 28.0, 29.2, 30.0, 30.2, 30.9, 31.4, 34.8, 37.6, 38.3, 41.7, 42.3, 47.8, 47.9, 49.8, 50.1, 57.5, 57.7, 58.1, 58.5, 58.8, 66.3, 120.9, 121.6, 124.5, 125.3, 125.9, 126.6, 126.8, 127.2, 129.3, 134.5, 134.7, 136.4, 137.2, 156.0, 156.2, 161.5, 164.7; ES-MS m/z 552 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 65.89; H, 8.05; N, 12.31. Found: C, 65.56; H, 8.00; N, 12.19

【0231】

2-メトキシベンジルアミンを3-メチルベンジルアミンの代わりに使用する以外は、実施例72を、実施例70と同様の方法で調製した。

【0232】

実施例72



化合物72: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{4-[(2-シクロヘキシル-アセチル)-(2-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミド
回転異性体の混合物。

10

20

30

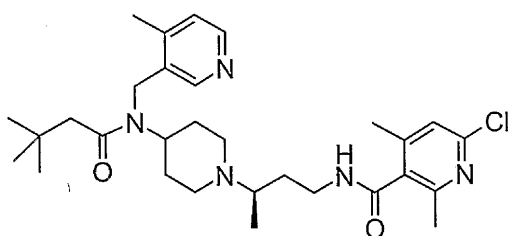
40

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.77-1.26 (m, 9H), 1.52-1.99 (m, 13H),
 2.10-3.83 (m, 5H), 2.48 (s, 6H), 3.26-3.44 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13-4.18
 (m, 2H), 4.36-4.52 (m, 1H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 8.85 (m,
 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.8, 22.3, 26.6, 29.9, 30.5, 31.2, 31.9, 32.9, 33.6, 34.0, 35.5, 39.7,
 40.1, 41.5, 42.1, 44.3, 44.6, 51.9, 52.1, 55.6, 56.4, 58.6, 59.7, 110.2, 120.6, 126.6, 126.8, 127.6,
 128.4, 130.9, 156.6, 157.9, 163.3, 167.0, 174.1; ES-MS m/z 550 (M+H). Anal. Calcd. for
 $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 67.44; H, 8.34; N, 12.17. Found: C, 67.12; H, 8.54; N, 12.03

10

【 0 2 3 3 】

実施例73



化合物73: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-ブチリル)-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

20

塩化メチレン(4ml)中のtert-ブチル酢酸(63 μL 、0.50mmol)およびDMF(3滴)の溶液に、
 シュウ酸クロリド(115 μL 、1.32mmol)を加え、得られた橙色の溶液を25 $^\circ\text{C}$ で3時間攪拌し
 た。溶媒を真空下で除去し、橙色の残渣を得た。テトラヒドロフラン(5ml)に溶解した(3-
 {4-[(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミ
 ン酸tert-ブチルエステル(0.125g、0.33mmol)およびトリエチルアミン(115 μL 、0.83mmol
)を、橙色の残渣を含有するフラスコに加え、得られた混合物を50 $^\circ\text{C}$ で12時間攪拌した。
 標準塩基処理により粗生成物を橙色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグ
 ラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、93:5:2、v/v/v)により精製して、(3-{4-[(3,3-ジメチル-
 ブチリル)-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カル
 バミン酸tert-ブチルエステル(0.095g、60%)を、黄褐色の油状物として得た。

30

【 0 2 3 4 】

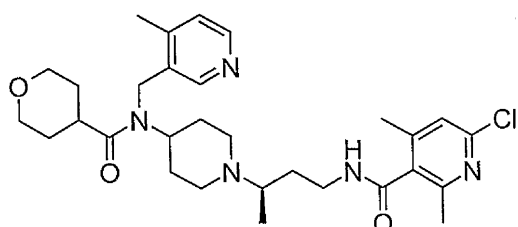
一般手順Cに従って、(3-{4-[(3,3-ジメチル-ブチリル)-(4-メチル-ピリジン-3-イルメ
 チル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.095g
 、0.20mmol)から粗アミンを得た。一般手順Eに従って: DMF(5ml)中のアミン、EDCI(0.0
 42g、0.22mmol)およびHOBt(0.030g、0.22mmol)の攪拌した溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチ
 ル-ニコチン酸(0.044g、0.22mmol)を、続いてDIPEA(192 μL 、1.10mmol)を加え、得られ
 た混合物を25 $^\circ\text{C}$ で16時間攪拌した。標準処理およびシリカゲルのカラムクロマトグラフィー
 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、88:10:2)により精製して、化合物73(0.082g、78%)を、白色の泡状
 物として得た。

40

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.95-1.16 (m,
 14H), 1.51-1.75 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (s+m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.72-2.79
 (m, 3H), 3.25-3.42 (m, 1H), 3.56-3.75 (m, 2H), 4.07-4.28 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.89-7.11 (m)
 and 7.76 (br s) (total 3H), 8.11-8.46 (m, 2H); ES-MS m/z 542 (M+H)

【 0 2 3 5 】

実施例74



化合物74: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

4-メチルニコチン酸(2.50g、14.4mmol)、EDCI(4.14mg、21.6mmol)およびHOBt(2.92mg、21.6mmol)を、DMF(1ml)およびCH₂Cl₂(75ml)中で合わせて、淡黄色の溶液を得た。この溶液に、塩化アンモニウム(2.31g、43.2mmol)を、続いてDIPEA(12.5ml、72.0mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、飽和NaHCO₃水溶液(50ml)およびCH₂Cl₂(50ml)で希釈した。次に溶液を10N NaOHでpH約14に塩基性にした(basicified)。相を分離し、水層をCH₂Cl₂(5×50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(94:5:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、4-メチル-ニコチンアミドを、オフホワイトの固体(0.95g、48%)として生成した。

10

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.53(s, 3H), 7.20(d, 1H, J=4 Hz), 8.53(d, 1H, J=4 Hz), 8.69(s, 1H)

20

【0236】

THF(100ml)中の4-メチルニコチンアミド(0.93g、6.84mmol)の溶液に、THF中のボラン(1M、20.5ml、20.5mmol)を加え、溶液を60℃で72時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、続いて9M HCl(67ml)を加えた。その後この溶液を65℃で2.5時間加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、続いて飽和NaHCO₃水溶液(100ml)を加えた。溶液を10N NaOHでpH約13に塩基性にし、次にCH₂Cl₂(5×50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(44:5:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、C-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-メチルアミンを、白色の固体(0.32g、38%)として生成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.67(s, 2H), 2.37(s, 3H), 3.90(s, 2H), 7.08(d, 1H, J=3 Hz),

30

8.38(d, 1H, J=3 Hz), 8.48(s, 1H)

【0237】

一般手順Aに従って: CH₂Cl₂(15ml)中のC-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-メチルアミン(0.78g、6.36mmol)の撹拌した溶液に、(R)-[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.85g、7.00mmol)、氷AcOH(0.36ml、6.36mmol)およびNaBH(OAc)₃(1.89g、8.90mmol)を加え、得られた溶液を室温で16時間撹拌した。標準処理およびシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(94:5:1、Et₂O/MeOH/NH₄OH)により精製して、(R)-(3-{4-[(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、オフホワイトの固体(1.81g、76%)として生成した。

40

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.94(d, 3H, J=6 Hz), 1.20(d, 1H, J=6 Hz), 1.39(s+m, 13H),

1.63(m, 7H), 1.94(d, 2H, J=9 Hz), 2.11(t, 1H, J=11 Hz), 2.43(s, 3H), 2.48(m, 2H),

2.72(m, 3H), 3.14(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.79(s, 2H), 6.11(br s, 1H),

7.07(d, 1H, J=6 Hz), 8.36(d, 2H, J=6 Hz), 8.43(s, 1H)

【0238】

CH₂Cl₂(5ml)中のテトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸(55.4mg、0.43mmol)の撹拌した懸濁液に、DMF(2滴)を、続いてシュウ酸クロリド(0.10ml、1.06mmol)を加え、得られた混

50

合物を室温で1.5時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、酸クロリドを45分間真空下で乾燥した。酸クロリドに、THF (5ml)中の[3-(4-ベンジルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.10g、0.27mmol)およびトリエチルアミン(0.10ml、0.66mmol)の溶液を加え、混合物を50℃で16時間で撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次にCH₂Cl₂ (30ml)および飽和NaHCO₃水溶液10mlで希釈した。相を分離し、水層をCH₂Cl₂ (5×30ml)で抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(96:3:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、(R)-(3-{4-[4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを黄色の粗油状物(0.10 g)として生成した。

10

【0239】

一般手順Cに従って、(R)-(3-{4-[4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.10g)から遊離アミンを得た。一般手順Eに従って：DMF (7ml)中のアミン、EDC I (56.2mg、0.29mmol)およびHOBt (39.6mg、0.29mmol)の撹拌した溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸塩酸塩(65.0mg、0.29mmol)を、続いてDIPEA (255.0 μL、1.46mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。標準処理および分取TLC (91:8:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、化合物74を白色の泡状物(29.8mg、20%)として得た。

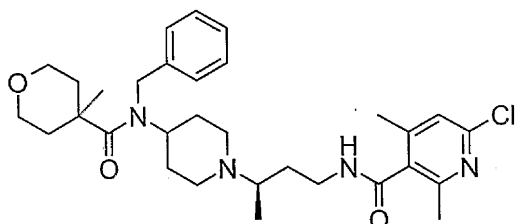
20

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (m, 3H), 1.61 (m,

5H), 2.02 (m, 2H), 2.32 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.22 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.46 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 6.98-7.14 (m, 2H), 7.71-8.42 (m, 2H); ES-MS m/z 556 (M+H), 578 (M+Na)

【0240】

実施例75



30

化合物75: N-((R)-3-{4-[ベンジル-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

一般手順Aに従って：CH₂Cl₂ (20ml)中のベンジルアミン(0.38ml、3.43mmol)の撹拌した溶液に、(R)-[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.00g、3.77mmol)、氷AcOH (0.20ml、3.43mmol)およびNaBH(OAc)₃ (1.02g、4.80mmol)を加え、得られた溶液を室温で16時間撹拌した。標準処理およびシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(94:5:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、(R)-[3-(4-ベンジルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルをオフホワイトの固体(1.30g、100%)として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.92 (d, 3H, J = 8 Hz),

1.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.67 (m, 3H), 1.93 (d, 2H, J = 13 Hz), 2.09 (t, 3H, J = 11 Hz), 2.46 (m, 2H), 2.74 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 6.02 (br s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 4H)

【0241】

CH₂Cl₂ (10ml)中の(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸(140.0mg、0.89mmol)の撹拌した懸濁液に、DMF (4滴)を、続いてシュウ酸クロリド(0.26ml、2.95mmol)を加え

50

、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、酸クロリドを真空下で45分間乾燥した。酸クロリドに、THF (10ml)中の(R)-[3-(4-ベンジルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(262.8mg、0.74mmol)およびトリエチルアミン(0.26ml、1.85mmol)の溶液を加え、混合物を50℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次にCH₂Cl₂ (30ml)および飽和NaHCO₃水溶液10mlで希釈した。相を分離し、水層をCH₂Cl₂ (5×30ml)で抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(97:2:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、(R)-[3-(4-{ベンジル-[2-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、黄色の粗油状物(315.0mg)として生成した。

10

【0242】

一般手順Cを使用して、(R)-[3-(4-{ベンジル-[2-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(315.0mg)から遊離アミンを得た。一般手順Eに従って:DMF (5ml)中のアミン(85.0mg)、EDCl (94.7mg、0.23mmol)およびHOBt (31.5mg、0.23mmol)の攪拌した溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸塩酸塩(51.7mg、0.23mmol)を、続いてDIPEA (185.0μL、1.06mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。標準処理および分取TLC (91:8:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、化合物75を白色の泡状物(70.6mg、59%)として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.77 (m, 1H), 0.96 (m,

3H), 1.10 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.62 (m,

1H), 2.78 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.48

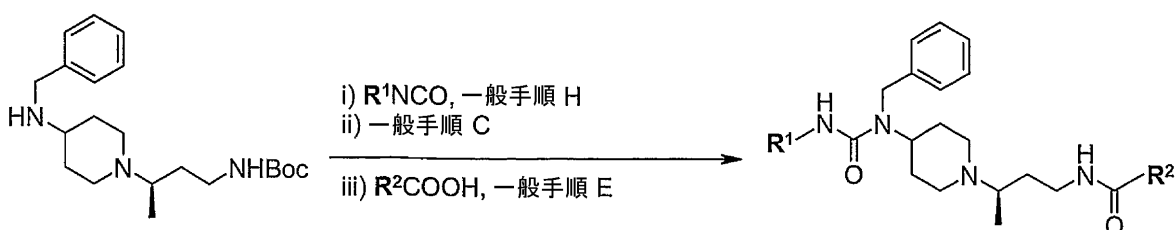
(m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 8.75 (m, 1H); ES-MS *m/z* 569 (M+H), 591

(M+Na)

【0243】

実施例76~88を、R¹NCOが表で定義され、R²が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。

30



【0244】

【表4】

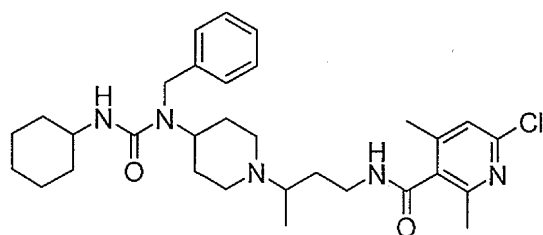
実施例	R ¹ NCO
76*	シクロヘキシルイソシアナート
77*	シクロヘキサンメチルイソシアナート
78*	3,4-メチレンジオキシフェニルイソシアナート
79*	シクロヘプチルイソシアナート
80*	6-イソシアナト-1,4-ベンゾジオキサン
81*	3-メトキシフェニルイソシアナート
82*	3-フルオロフェニルイソシアナート
83*	4-メトキシフェニルイソシアナート
84*	2-フルオロフェニルイソシアナート
85*	2-メトキシフェニルイソシアナート
86	3,4-ジフルオロフェニルイソシアナート
87	4-メチルスルファニルフェニルイソシアナート
88	4-シアノフェニルイソシアナート

10

* = ラセミ体

【0245】

実施例76



20

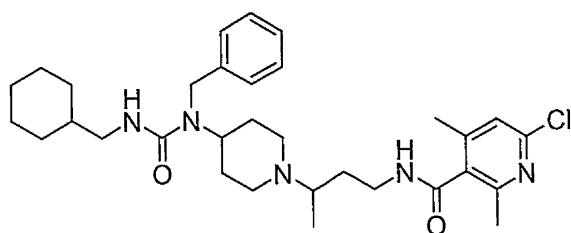
化合物76: N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘキシル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80-0.87 (m, 3H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03-1.07 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 6H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.79-2.83 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.30 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.28-7.29 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 554 (M+H)

【0246】

実施例77



40

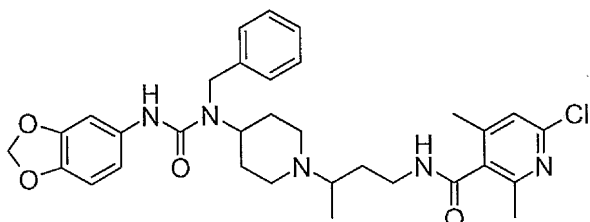
化合物77: N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.57-0.69 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.03-1.07 (m, 3H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.34-1.38 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 4H), 1.69-1.78 (m, 3H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.84 (br s, 1H); ES-MS m/z 568 (M+H)

【 0 2 4 7 】

10

実施例 78



化合物 78: N-{3-[4-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-ベンジル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

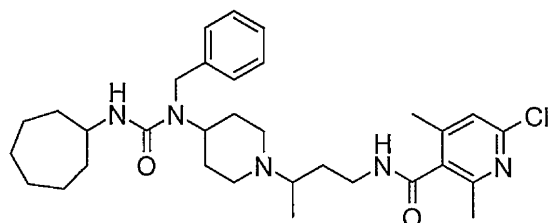
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-0.93 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.05-1.10 (m, 1H), 1.50-1.56 (s, 2H), 1.75-1.78 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 3H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.28-6.31 (m, 1H), 6.59-6.62 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.95 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 8.75 (br s, 1H); ES-MS m/z 592 (M+H)

【 0 2 4 8 】

30

実施例 79



化合物 79: N-{3-[4-(1-ベンジル-3-シクロヘブチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

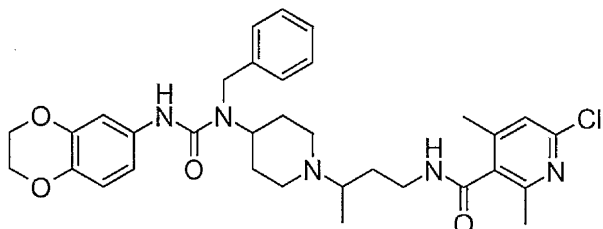
40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-0.83 (m, 1H), 0.97-1.03 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.16-1.22 (m, 2H), 1.33-1.34 (m, 6H), 1.44-1.54 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.64-1.78 (m, 5H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 3H), 3.84-3.88 (m, 1H), 4.04-4.06 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.30-4.34 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 8.84 (br s, 1H); ES-MS m/z 566 (M+H)

【 0 2 4 9 】

50

実施例80



化合物80: N-(3-{4-[1-ベンジル-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

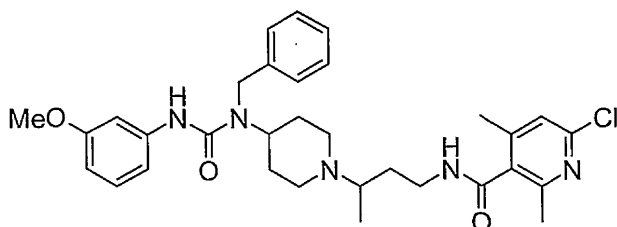
10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84-0.94 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.00-1.08 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 3H), 4.16-4.18 (m, 4H), 4.34 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 5H), 8.78 (br s, 1H); ES-MS m/z 628 (M+Na)

【 0 2 5 0 】

20

実施例81



化合物81: N-(3-{4-[1-ベンジル-3-(3-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

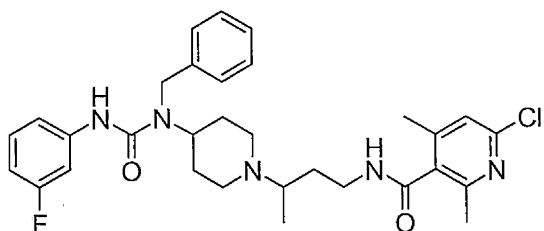
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=4.5$ Hz), 1.11 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 3H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.48-6.54 (m, 2H), 6.94 (d, 2H, $J=1.8$ Hz), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 8.74 (br s, 1H); ES-MS m/z 578 (M+H)

【 0 2 5 1 】

40

実施例82



化合物82: N-(3-{4-[1-ベンジル-3-(3-フルオロ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

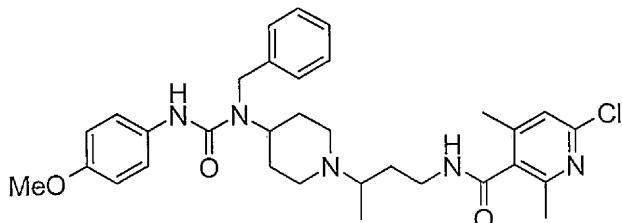
50

白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91 (m, 1H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.01 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.62-6.68 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.35-7.47 (m, 6H); ES-MS m/z 566 (M+H)

【 0 2 5 2 】

実施例83



10

化合物83: N-(3-{4-[1-ベンジル-3-(4-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

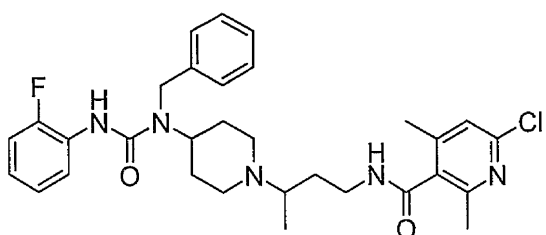
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87-0.92 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.05-1.23 (m, 1H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 5H), 8.77 (br s, 1H); ES-MS m/z 578 (M+H)

20

【 0 2 5 3 】

実施例84



30

化合物84: N-(3-{4-[1-ベンジル-3-(2-フルオロ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

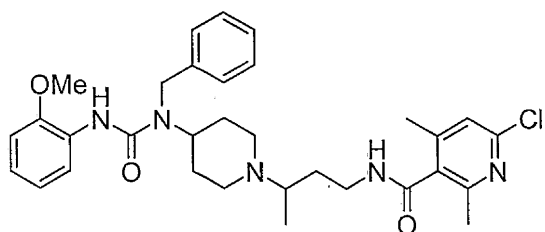
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93-1.15 (m, 5H), 1.55 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.66 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 3H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.98-8.04 (m, 1H), 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 566 (M+H)

40

【 0 2 5 4 】

実施例85



化合物85: N-((R)-3-((4-(1-ベンジル-3-(2-メトキシ-フェニル)-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

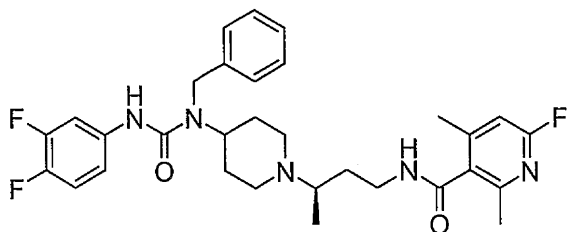
10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91-0.95 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.67-6.71 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 4H), 7.28-7.43 (m, 5H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.73 (br s, 1H); ES-MS m/z 576 (M+H)

【 0 2 5 5 】

実施例86

20



化合物86: N-((R)-3-((4-(1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

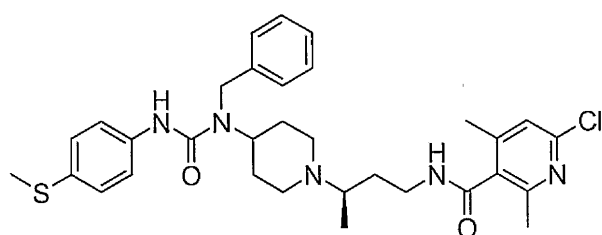
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-0.96 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.08-1.14 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.30-7.33 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.37-7.39 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS m/z 568 (M+H)

【 0 2 5 6 】

実施例87

40

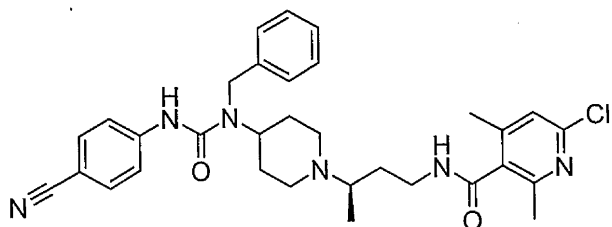


化合物87: N-((R)-3-((4-(1-ベンジル-3-(4-メチルスルファニル-フェニル)-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.94-2.05 (m, 4H), 2.19-2.32 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.69-4.80 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.26-7.41 (m, 5H), 7.74 (br s, 1H); ES-MS m/z 594 ($\text{M}+\text{H}$)
【 0 2 5 7 】

実施例 88



10

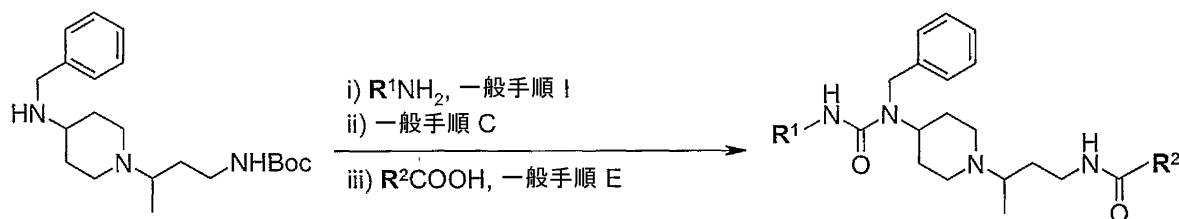
化合物 88: N-((R)-3-{4-[1-ベンジル-3-(4-シアノ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-0.99 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 3H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.34-7.49 (m, 7H), 8.69 (br s, 1H); ES-MS m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$)

20

【 0 2 5 8 】

実施例 89 および 90 は、 R^1NH_2 が表中で定義され、ならびに R^2 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。



30

【 0 2 5 9 】

【 表 5 】

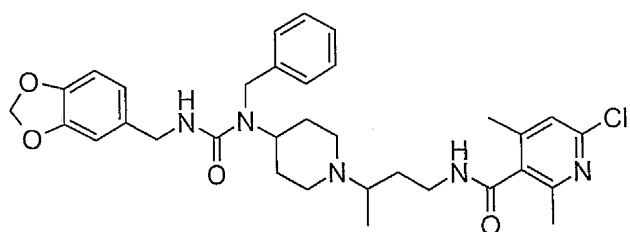
実施例	R^1NH_2
89*	ピペロニルアミン
90	4-アミノピリジン

40

* = ラセミ体

【 0 2 6 0 】

実施例 89



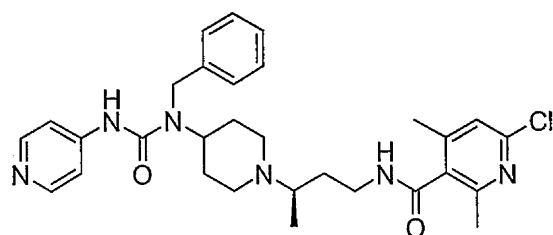
化合物89: N-{3-[4-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル-1-ベンジル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77-1.09 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H, $J=11.4$ Hz), 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.65-2.84 (m, 3H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 3H), 4.18 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.44 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 5.90 (s, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.64 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.94 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 8.76 (d, 1H, $J=6.0$ Hz); ES-MS m/z 606 ($\text{M}+\text{H}$)

10

【 0 2 6 1 】

実施例90



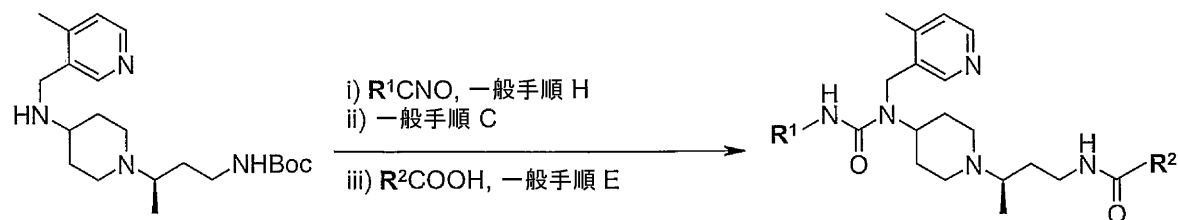
化合物90: N-{(R)-3-[4-(1-ベンジル-3-ピリジン-4-イル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96-0.98 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.12-1.21 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 3H), 2.21-2.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.34-7.49 (m, 5H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.63 (br s, 1H); ES-MS m/z 550 ($\text{M}+\text{H}$)

30

【 0 2 6 2 】

実施例91および92は、 R^1CNO が表中で定義され、ならびに R^2 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。



40

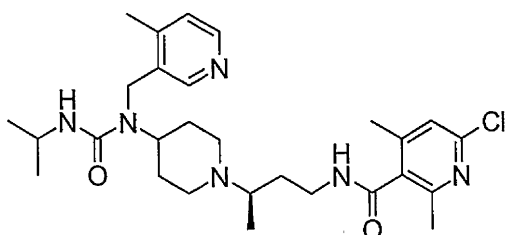
【 0 2 6 3 】

【表 6】

実施例	R ¹ CNO
91	イソプロピルイソシアナート
92	シクロヘキシルイソシアナート

【 0 2 6 4 】

実施例91



10

化合物91: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-イソプロピル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

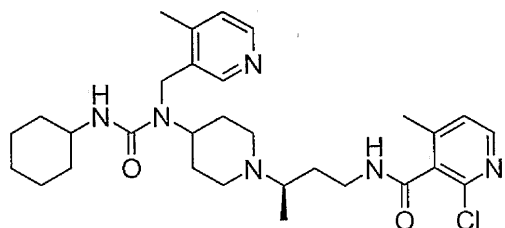
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.03 (m, 10H), 1.09 (m, 1H), 1.59 (m, 1H),

1.75 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.68-3.94 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.17 (br t, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 7.68 (br t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, *J*=4.5 Hz); ES-MS *m/z* 529 (M+H)

20

【 0 2 6 5 】

実施例92



30

化合物92: 2-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-シクロヘキシル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

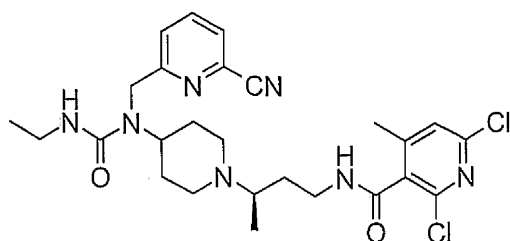
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85-0.95 (m, 2H), 0.96-1.07 (d+m, 5H), 1.29 (m,

3H), 1.50 (m, 3H), 1.72 (br m, 5H), 2.22 (br t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.70-2.81 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.20 (br t, 1H), 6.91 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 7.12 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 7.87 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 8.20 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, *J*=4.5 Hz); ES-MS *m/z* 555 (M+H)

40

【 0 2 6 6 】

実施例93



化合物93: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-エチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

アジ化ナトリウム(0.280g、4.32mmol)を、DMF(12ml)中の6-プロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリル(0.610g、2.88mmol)の溶液に加え、得られた淡黄色の溶液を室温で16時間攪拌した。標準塩基処理により、粗生成物を定量収率で黄褐色の固体(0.501g)として得た。粗固体をMeOH(15ml)に溶解し、10% Pd/C(0.050g)で処理し、40psi H₂下にてパー(Parr)振とう器に30分間置いた(注意: この還元を30分間で止めることが不可避であり、そうでないとニトリルの還元も起きる)。混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、ケーキをMeOHで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油状物を得た。シリカゲルのクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、83:15:2、v/v/v)により精製して、6-アミノメチル-ピリジン-2-カルボニトリル(0.178g、46%)を、白色の結晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.96 (br

s, 2H), 4.02 (s, 2H), 7.53 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.59 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.80 (t, 1H, *J*=9.0 Hz)

【0267】

一般手順Aを使用して、CH₂Cl₂(15ml)中の[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.361g、1.34mmol)、6-アミノメチル-ピリジン-2-カルボニトリル(0.178g、1.34mmol)、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素(0.425g、2.01mmol)および酢酸(0.2ml、触媒)を、室温で16時間から、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。シリカゲルのクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、86:12:2、v/v/v)により精製して、(3-{4-[(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.400g、77%)を、無色の油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (d, 3H, *J*=6.0 Hz), 1.40 (s+m, 13H), 1.65 (m, 1H),

1.92 (m, 2H), 2.13 (br t, 1H, *J*=9.0 Hz), 2.45 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.30

(m, 1H), 3.97 (s, 2H), 5.95 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.59 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.77 (t, 1H, *J*=7.5 Hz)

【0268】

(3-{4-[(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.067g、0.17mmol)およびイソシアナートエチル(20 μL、0.25mmol)を、1,2-ジクロロエタン(5ml)中で合わせ、得られた混合物を55 °Cで16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH、93:6:1、v/v/v)により精製して、(3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-エチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.075g、95%)を白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (d, 3H, *J*=6.0 Hz), 1.12 (t, 3H, *J*=7.5 Hz), 1.40 (s+m, 13H),

1.65 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.18 (br t, 1H, *J*=9.0 Hz), 2.52 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 3H), 3.09

(m, 1H), 3.21-3.33 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.33 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.83 (t, 1H, *J*=7.5 Hz)

【0269】

10

20

30

40

50

(3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-エチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.075g、0.16mmol)を、CH₂Cl₂とTFAの3:1の混合物に溶解し、混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた褐色の油状物を真空下(高真空装置)で2時間ポンピングした。得られたアミン、EDCI (0.035g、0.18mmol)およびHOBt (0.024g、0.18mmol)を、DMF (5ml)中で合わせて、淡黄色の溶液を得た。この溶液に、2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸(報告された特許手順 WO 03/02 7112に従って合成した) (0.037g、0.18mmol)を加え、続いてDIPEA (188 μL、1.08mmol)を加え、得られた混合物を25℃で16時間撹拌した。一般手順Eに従った標準処理により、粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのクロマトグラフィー(Et₂O/MeOH/NH₄OH、90:8:2、v/v/v)により精製して、化合物93 (0.048g、54%)を、白色の泡状物として得た。

10

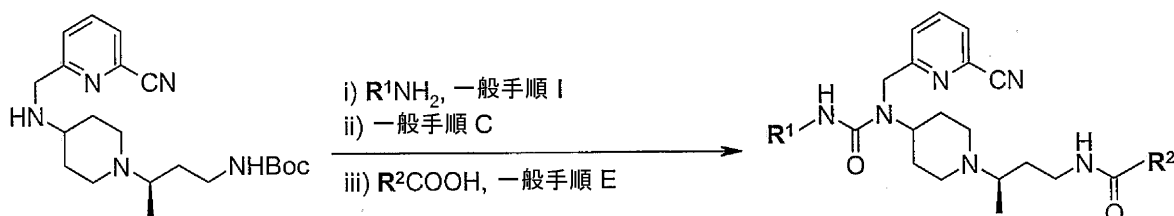
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (m+d,

4H), 1.12 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.23 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.15 (br t, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.54 (br t, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.89 (dd, 2H, *J* = 15.0, 4.5 Hz), 5.65 (br t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.88 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.96 (br d, 1H); ES-MS *m/z* 546 (M+H). Anal. Calcd. for C₂₆H₃₃N₇O₂Cl₂·0.3CH₄O·0.5H₂O: C, 55.90; H, 6.28; N, 17.35. Found: C, 55.83; H, 6.19; N, 17.27

20

【0270】

実施例94および95は、R¹NH₂が表中で定義され、ならびにR²が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。



30

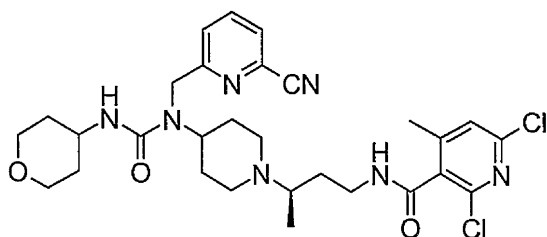
【0271】

【表7】

実施例	R ¹ NH ₂
94	テトラヒドロピラン-4-イルアミンヒドロクロリド
95	メチルアミンヒドロクロリド

【0272】

実施例94



40

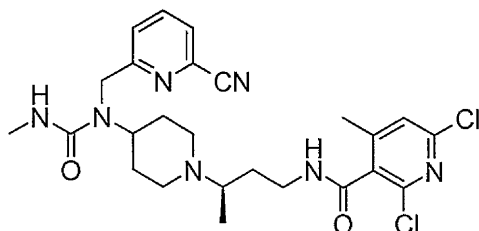
化合物94: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d+m, 4H), 1.13 (m, 1H), 1.33-1.62 (m, 3H),
1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.13 (br t, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (br t, 1H), 2.75-2.89 (m, 3H),
3.39-3.48 (m, 3H), 3.82-3.99 (m, 6H), 6.00 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (d+d, 2H, $J=6.0$ Hz),
7.90 (t, 1H, $J=6.0$ Hz), 8.99 (br s, 1H); ES-MS m/z 602 (M+H)

【 0 2 7 3 】

実施例95



10

化合物95: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-メチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド
白色の固体。

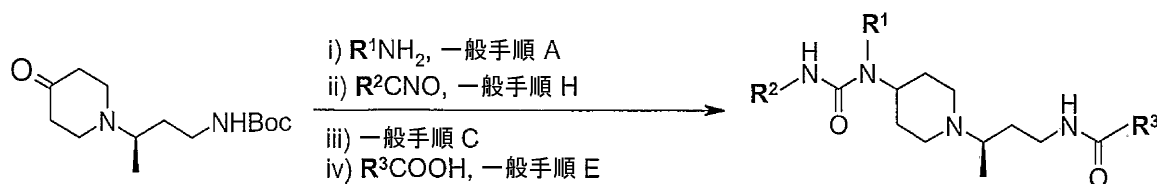
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-1.26 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.49-

20

1.87 (m, 5H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.73-2.89 (m, 6H), 3.25-3.38
(m, 1H), 3.77-4.02 (m, 4H), 5.43 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 1H),
8.87 (br s, 1H); ES-MS m/z 554 (M+Na)

【 0 2 7 4 】

実施例96~107は、 R^1NH_2 および R^2CNO が表中で定義され、ならびに R^3 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。



30

【 0 2 7 5 】

【表 8】

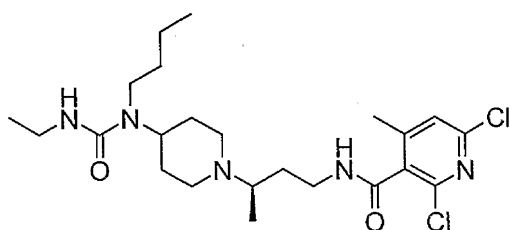
実施例	R^1NH_2	R^2CNO
96	n-ブチルアミン	エチルイソシアナート
97	2-メトキシエチルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
98	2-メチルブチルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
99	n-ヘキシルアミン	エチルイソシアナート
100	2-(エチルチオ)エチルアミンヒドロクロリド	エチルイソシアナート
101	n-プロピルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
102	イソアミルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
103	アミルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
104	3-(メチルチオ)-プロピルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
105	n-ヘキシルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
106	シクロペンチルメチルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート
107	シクロヘキシルメチルアミン	4-フルオロ-フェニルイソシアナート

40

【 0 2 7 6 】

実施例96

50



化合物96: N-((R)-3-[4-(1-ブチル-3-エチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

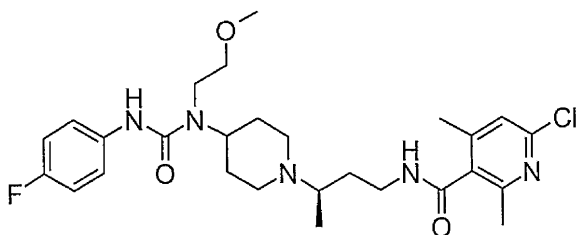
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93-0.99 (m, 7H), 1.10-1.15 (m, 4H), 1.17-1.40

10

(m, 5H), 1.60 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 1H), 2.14-2.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 3H), 2.73-2.86 (m, 3H), 3.21-3.31 (m, 3H), 3.84-3.86 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H); ES-MS m/z 508 ($\text{M}+\text{Na}$)

【 0 2 7 7 】

実施例97



20

化合物97: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メトキシ-エチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

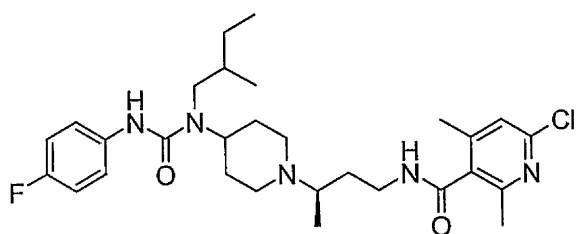
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.69-0.89 (m, 1H), 0.92-0.97 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, $J = 6$ Hz),

1.47-1.53 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.66-2.95 (m, 5H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H); ES-MS m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$)

30

【 0 2 7 8 】

実施例98



40

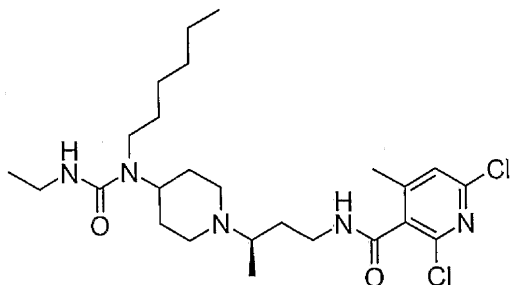
化合物98: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メチル-ブチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-0.98 (m, 9H), 1.00-1.27 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.48-1.49 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.98-7.02 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H); ES-MS m/z 548 (M+H)

【 0 2 7 9 】

実施例99



10

化合物99: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-エチル-1-ヘキシル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

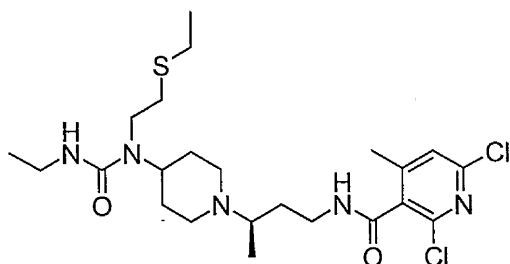
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89-0.99 (m, 9H), 1.09-1.16 (m, 4H), 1.21-1.30 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.56-1.81 (m, 7H), 2.10 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 3H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.21-3.33 (m, 3H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H); ES-MS m/z 514 (M+H)

20

【 0 2 8 0 】

実施例100



30

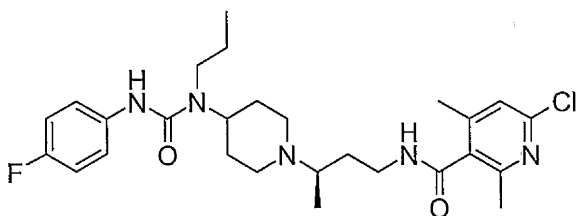
化合物100: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-エチル-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.06-1.15 (m, 3H), 1.21-1.29 (m, 3H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.49-2.68 (m, 5H), 2.71-2.84 (m, 5H), 3.22-3.37 (m, 3H), 3.77-3.91 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H); ES-MS m/z 540 (M+Na)

40

【 0 2 8 1 】

実施例101



50

化合物101: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-プロピル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

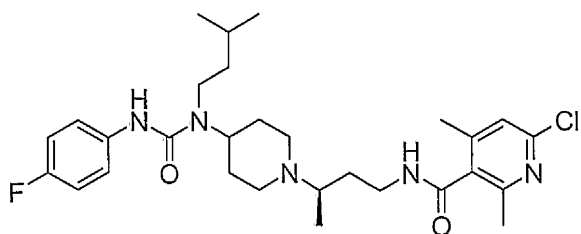
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.03 (m, 7H), 1.12-1.17 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 4H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.60-2.86 (m, 5H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 8.57 (br d, 1H); ES-MS m/z 518 (M+H)

10

【 0 2 8 2 】

実施例102



20

化合物102: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(3-メチル-ブチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

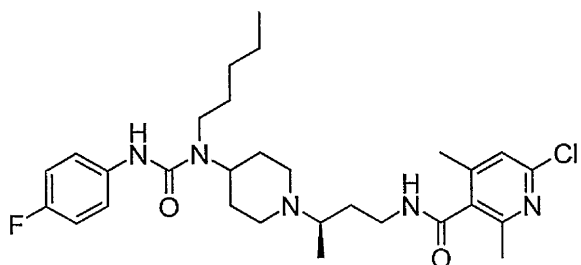
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.02 (m, 10H), 1.19-1.24 (m, 1H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.59-1.80 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.72-2.85 (m, 5H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H), 8.18 (br s, 1H); ES-MS m/z 546 (M+H)

30

【 0 2 8 3 】

実施例103



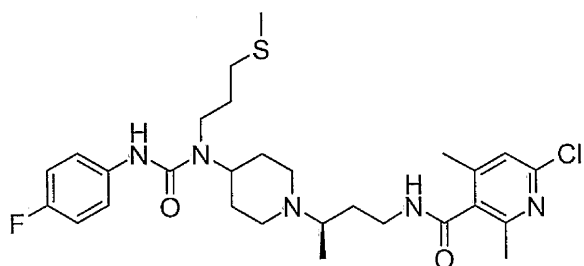
化合物103: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-ペンチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.08 (m, 7H), 1.12-1.23 (m, 1H), 1.28-1.42 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.65 (br s, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.56-2.82 (m, 5H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H); ES-MS m/z 546 (M+H)

【 0 2 8 4 】

実施例104



化合物104: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(3-メチルスルファニル-プロピル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

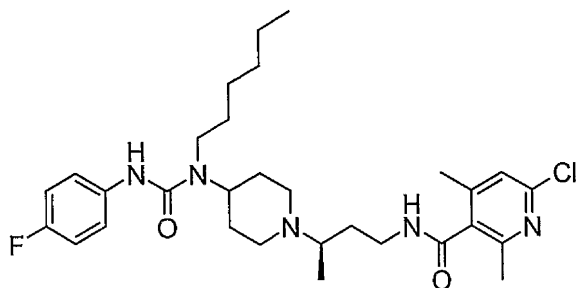
10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-0.93 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.08-1.14 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.73-2.87 (m, 5H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 6.93-6.99 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 8.79 (br s, 1H); ES-MS m/z 564 (M+H)

【 0 2 8 5 】

実施例105

20



化合物105: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-ヘキシル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

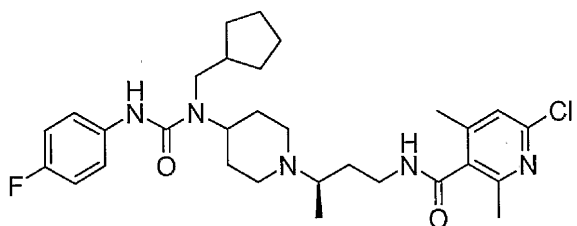
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-1.01 (m, 7H), 1.13-1.18 (m, 1H), 1.34 (br s, 6H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 4H), 2.13-2.20 (t, 1H, $J=10.8$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.59-2.85 (m, 6H), 3.31 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.03-7.30 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H); ES-MS m/z 560 (M+H)

【 0 2 8 6 】

実施例106

40

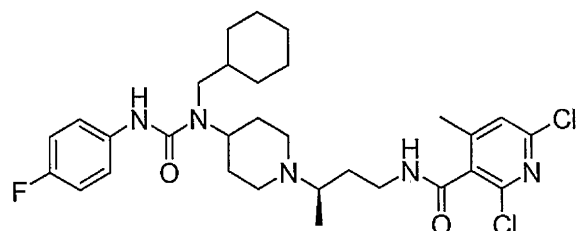


化合物106: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[1-シクロペンチルメチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, $J=12$ Hz), 0.99-1.07 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 3H), 1.51-1.92 (m, 11H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.15 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.71-2.86 (m, 4H), 3.32 (t, 1H, $J=12$ Hz), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H); ES-MS m/z 558 (M+H)

【 0 2 8 7 】

実施例107



化合物107: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-シクロヘキシルメチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

CH_2Cl_2 (42ml)中のシクロヘキシルメタノール (2.4ml、20mmol)の溶液に、 Et_3N (3.0ml、22mmol)を加えた。塩化メシル (1.7ml、22mmol)を加えた時、混合物を0 に冷却した。次にそれを室温で30分間攪拌し、 CH_2Cl_2 (20ml)で希釈し、1N NaOH (3×60ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗メタンスルホン酸シクロヘキシルメチルエステル(3.50g、87%)は黄色の油状物であり、次の反応に精製せずに使用した。

【 0 2 8 8 】

DMF (20ml)中の上記のメシラート(3.50g、18.2mmol)の溶液に、 NaN_3 (1.8g、27.3mmol)を加えた。混合物を65 で一晩攪拌し、冷却し、 H_2O (30ml)で希釈し、1:1 ヘキサン類ノエーテル(2×50ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl溶液 (3×25ml)で洗浄して、残留DMFを除去し、 mgSO_4 で乾燥し、濃縮した。粗アジドメチル-シクロヘキサン (2.06g、90%)は、黄色の油状物であり、次の反応に精製せずに使用した。

【 0 2 8 9 】

MeOH (20ml)中の上記アジド (2.06g、14.8mmol)の溶液に、Pd/C (0.515g、25 wt%)を加えた。混合物を50psi水素にて2時間水素化装置に置き、次にCelite (登録商標)を通して濾過し、濃縮した。 $^1\text{H NMR}$ およびTLC (2:1 ヘキサンノ酢酸エチル)は、2つの生成物を示した。さらに2時間水素化して、同じ結果を示した。粗シクロヘキシルメチルアミン(1.83 g)を、次の反応に精製せずに使用した。

【 0 2 9 0 】

化合物107を、黄色を帯びた固体として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85-0.92

(m, 2H), 0.98-1.00 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.18-1.21 (m, 2H), 1.24-1.83 (m, 13H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.77-3.98 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 8.37 (br s, 1H); ES-MS m/z 592 (M+H)

【 0 2 9 1 】

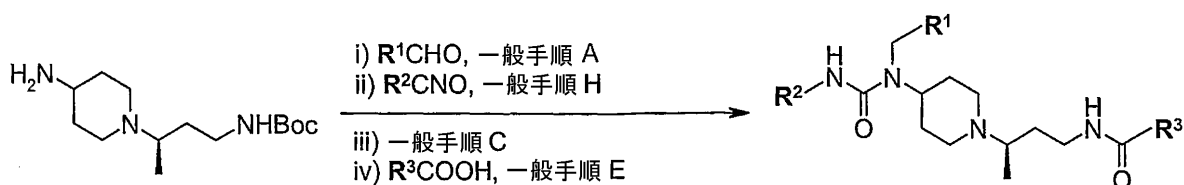
実施例108および109は、 R^1CHO および R^2CNO が表中で定義され、ならびに R^3 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。

10

20

30

40



【 0 2 9 2 】

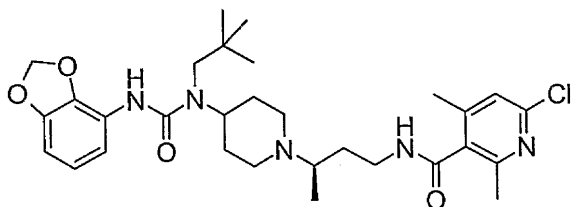
【 表 9 】

実施例	R ¹ CHO	R ² CNO
108	2,2-ジメチル-プロピオンアルデヒド	2,3-メチレンジオキシフェニルイソシアナート
109	テトラヒドロフラン-2-カルボキシアルデヒド	4-フルオロ-フェニル-イソシアナート

10

【 0 2 9 3 】

実施例 108



化合物108: N-((R)-3-{4-[3-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル-1-(2,2-ジメチル-プロピル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

20

¹H NMR (CD₃OD) δ 0.9-1.1 (m, 13H), 1.70-2.20 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.50-2.55

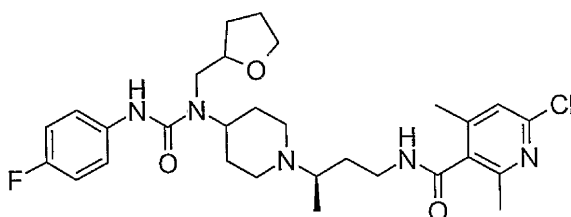
(m, 4H), 2.80-3.00 (m, 5H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 5.92, (s, 2H), 6.28 (s, 1H),

6.57 (dd, 1H, J = 9, 3 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H); ES-

MS m/z 572 (M+1)

【 0 2 9 4 】

実施例 109



化合物109: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.70-1.25 (m, 10H), 1.48-2.24 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.49-2.54

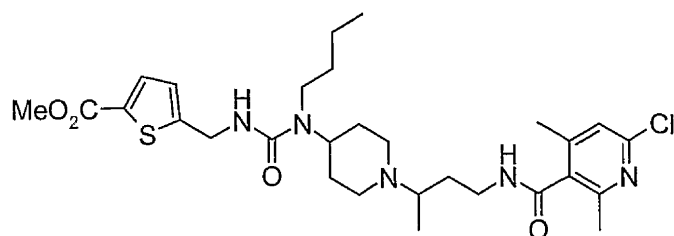
(m, 4H), 2.65-4.10 (m, 11H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 8.50 (s,

40

0.55H), 8.51 (s, 0.45H), 8.94 (s, 0.55H), 8.97 (s, 0.45H); ES-MS m/z 560 (M+H)

【 0 2 9 5 】

実施例 110



化合物110: 5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

CH₂Cl₂中の5-アミノメチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(Rueckle, T. et al.; J. Med. Chem.; 47; 2004; 6921-6934) (65mg、0.38mmol)およびEt₃N (106 μL、0.76mmol)の0 の溶液に、クロロギ酸フェニル(52 μL、0.42mmol)を滴下した。得られた混合物を0 で1時間撹拌した。標準水性処理およびシリカゲルのクロマトグラフィー(49:1、C H₂Cl₂/MeOH)により精製して、フェニルカルバメート中間体を得た。

【0296】

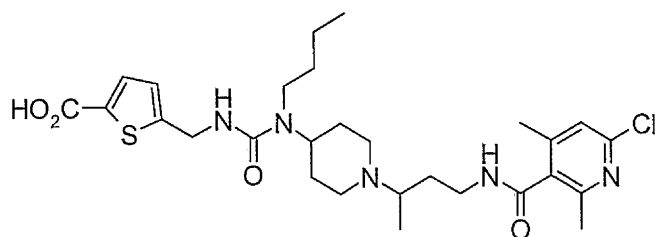
一般手順Jに従って、上記フェニルカルバメートおよびN-[3-(4-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(表8に概略したスキームに従って調製した)から、化合物110をジアステレオ異性体の混合物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-2.12 (m, 15H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.55-3.55 (m, 9H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.03-3.19 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.26 (s, 1H);

ES-MS *m/z* 614 (M+Na)

【0297】

実施例111



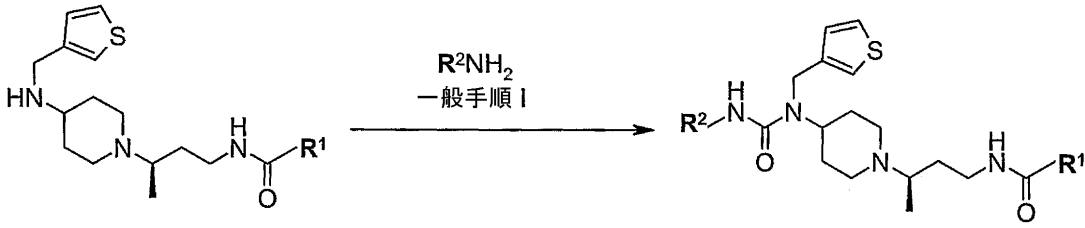
化合物111: 5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフェン-2-カルボン酸

MeOH (1ml)中の5-[3-ブチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-ウレイドメチル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物110) (22mg、0.04mmol)の溶液に、NaOH [3.75M] (60 μL、0.22mmol)の水溶液を加えた。反応混合物を50 で1時間撹拌し、次に水(3ml)で希釈した。溶液を、HCl [6N]水溶液を用いてpH4~5に調整した。混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗酸(6.5mg、28%)を更に精製しないで使用した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80-0.97 (m, 3H), 1.12-1.52 (m, 6H), 1.70-1.92 (m, 3H), 2.17-2.43 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.77-3.17 (m, 5H), 3.46-3.68 (m, 5H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.46 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.55 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.72 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); ES-MS *m/z* 578 (M+H)

【0298】

実施例112~151は、下記に図示のスキームに従って調製した。R¹は、個々の実施例で示され、ならびにR²NH₂は、表中で定義されている。



【0299】

【表 10】

実施例	R ² NH ₂
112	2-アミノベンズイミダゾール
113	0-イソブチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド
114	フルフリルアミン
115	2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-エチルアミン (Bridger et al., US 2004/209921 A1)
116	1,1-ジメチルヒラジン
117	1-メトキシ-2-エチルアミン
118	メトキシプロピルアミン
119	2-アミノイミダゾールスルファート
120	0-(2-メトキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン
121	2-ピコリルアミン
122	グリシンメチルエステルヒドロクロリド
123	3-メチル-5-アミノ-イソキサゾール
124	3-アミノ-5-メチル-イソキサゾール
125	2-(アミノメチル-1,3-ジオキサラン)
126	5-アミノ-3-メチルイソキサゾール
127	4-アミノ-1,2,4-トリアゾール
128	3-アミノ-1,2,4-トリアゾール
129	4-アミノモルホリン
130	3-アミノ-ピラゾール
131	1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾリドン
132	2-イミダゾール-1-イル-エチルアミン (Bloomfield, G.C. et al., WO 2005/021519 A2)
133	5-アミノ-3-メチル-イソチアゾールヒドロクロリド
134	3-アミノ-5-メチル-ピラゾール
135	2-アミノ-N,N-ジメチル-アセトアミド
136	0-(2-メトキシ-エチル)-ヒドロキシアミン (Kim, D.-K. et al., J. Med. Chem., vol. 40(15), 1997, 2363-2373)
137	C-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-メチルアミン
138	0-tert-ブチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド
139	C-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-メチルアミン
140	3-アミノ-4-ピラゾールカルボニトリル
141	アミノアセトニトリルヒドロクロリド
142	ピロリジン-1-イルアミンヒドロクロリド
143	酢酸ヒドラジド
144	α-アミノ-γ-ブチロラクトンヒドロプロミド
145	L-アラニン-メトキシヒドロクロリド
146	5-アミノ-3,4-ジメチル-イソキサゾール
147	5-アミノ-3,4-ジメチルイソキサゾール
148	シクロプロピルアミン
149	3-アミノ-プロピオン酸エチルエステル
150	4-アミノ-酪酸エチルエステル
151	シクロプロピルアミン

10

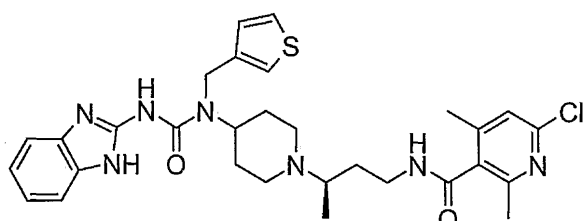
20

30

40

【0300】

実施例112



化合物112: N-((R)-3-{4-[3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

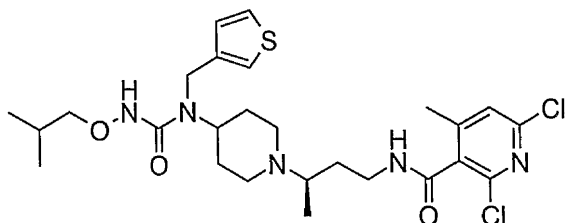
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.26 (m, 4H), 1.68-1.75 (m, 3H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.93-3.20 (m, 4H), 3.44-3.64 (m, 3H), 4.39-4.47 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 4H), 8.00 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.24, 19.40, 22.66, 28.02, 29.07, 30.08, 31.89, 37.83, 42.30, 45.38, 52.11, 54.01, 59.89, 111.14, 111.69, 118.97, 122.11, 122.90, 122.99, 124.90, 125.88, 126.69, 127.56, 130.69, 132.38, 140.33, 147.83, 150.62, 155.67, 168.53; ES-MS m/z 594 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2\text{SCl}\cdot 0.9\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C, 53.62; H, 5.85; N, 14.16. Found: C, 53.84; H, 5.88; N, 14.20

10

20

【 0 3 0 1 】

実施例113



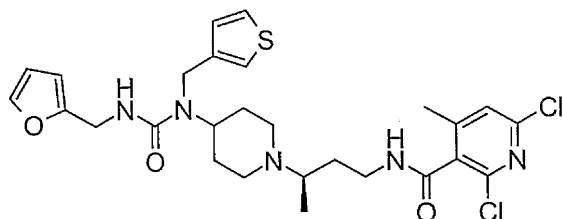
化合物113: 2,6-ジクロロ-4-イソブトキシ-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (d, 6H, $J=6$ Hz), 0.92-0.97 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.14-1.26 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 3H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.09-2.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 3H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.53 (d, 2H, $J=6$ Hz), 3.76 (s, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.04 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.83 (br s, 1H); ES-MS m/z 570 (M+H)

30

【 0 3 0 2 】

実施例114



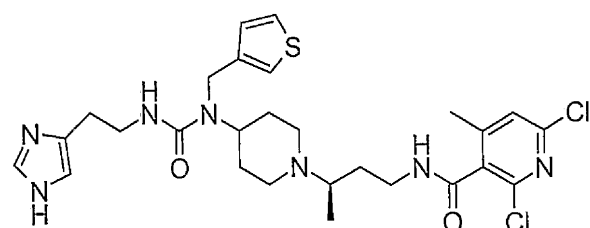
化合物114: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-フラン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

40

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92-0.96 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.07-1.21 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.31 (d, 2H, $J=6$ Hz), 4.59-4.67 (m, 1H), 6.03 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.06 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 8.96 (br s, 1H); ES-MS m/z 579 (M+H)

【 0 3 0 3 】

実施例115



化合物115: 2,6-ジクロロ-N-[(R)-3-(4-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-4-メチル-ニコチンアミド

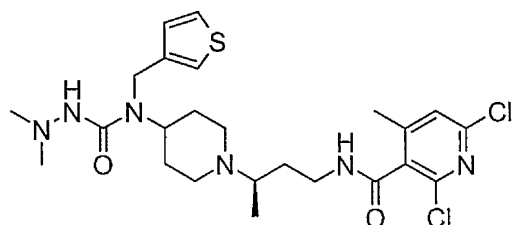
淡黄色の泡状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92-0.99 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.13-1.17 (m, 1H), 1.48-1.78 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.67-2.85 (m, 5H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.44 (q, 2H, $J=6$ Hz), 3.77-3.87 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 6.98 (br s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.94 (br d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.41, 19.10, 27.24, 30.16, 30.31, 30.99, 40.19, 41.61, 43.40, 51.78, 52.38, 60.25, 121.07, 124.32, 126.13, 126.70, 132.57, 134.61, 139.56, 146.61, 149.79, 150.85, 158.26, 164.07; ES-MS m/z 592 (M+H). Anal. Calcd. for

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 49.12; H, 5.56; N, 14.32. Found: C, 49.34; H, 5.58; N, 14.39

【 0 3 0 4 】

実施例116



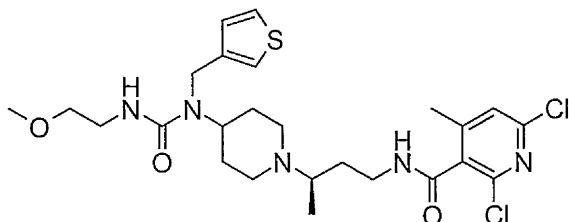
化合物116: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2,2-ジメチルヒドラジン-1-イルカルボニルアミノ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91-1.01 (m, 4H), 1.04-1.21 (m, 1H), 1.51-1.89 (m, 6H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.68-2.94 (m, 3H), 3.25-3.41 (m, 3H), 3.75-3.88 (m, 3H), 4.20-4.41 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.96 (br s, 1H); ES-MS m/z 541 (M+H)

【 0 3 0 5 】

実施例117



10

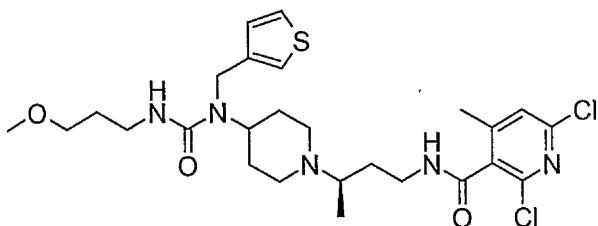
化合物117: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシ-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-0.96 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, $J=12$ Hz), 1.06-1.23 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 5H), 2.17 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.57 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.73-2.84 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.31 (s, 5H), 3.80-3.92 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.01 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.96 (br s, 1H); ES-MS m/z 556 (M+H)

20

【 0 3 0 6 】

実施例118



30

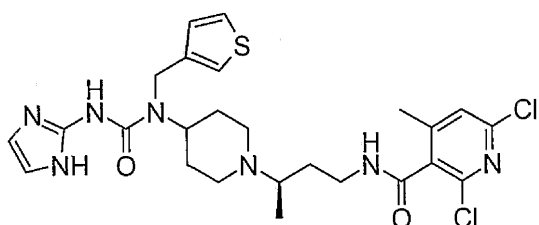
化合物118: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(3-メトキシ-プロピル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.04-1.18 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.61-1.89 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.21-3.32 (m, 5H), 3.46 (t, 1H, $J=6$ Hz), 3.79 (s, 2H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.08 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 8.97 (br s, 1H); ES-MS m/z 592 (M+Na)

40

【 0 3 0 7 】

実施例119



化合物119: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド
白色の泡状物。

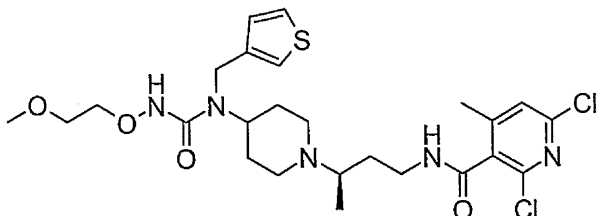
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.08-1.12 (m, 1H), 1.26-1.31 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 4H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.10 (s, 2H), 7.33 (dd, 1H, $J = 4.8, 3$ Hz), 8.62 (br d, 1H, $J = 6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.81, 19.58, 30.52, 30.89, 31.32, 40.53, 42.15, 43.71, 52.04, 53.75, 60.54, 119.37, 121.67, 124.80, 126.57, 127.21, 132.89, 139.29, 144.43, 147.06, 150.43, 151.31, 156.02, 164.53; ES-MS m/z 564 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.9\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 48.26; H, 5.19; N, 15.21. Found: C, 48.28; H, 5.13; N, 15.02

10

20

【 0 3 0 8 】

実施例120



化合物120: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-(2-メトキシエトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

DMF (15ml) 中のN-ヒドロキシフタルイミド(4.60g、28.2mmol)の溶液に、 Et_3N (8.0ml、57.4mmol)を、続いて2-プロモエチルメチルエーテル(4.0ml、42.6mmol)を加え、反応物を2.5日間攪拌した。混合物をEtOAc (50ml)およびブライン(50ml)で希釈し、水層をEtOAc (2×15ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(4×30ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、所望のフタルイミドを、ベージュ色の固体(5.52g、88%)として得た。MeOH (57ml)中のフタルイミド(2.13g、9.64mmol)の懸濁液に、ヒドラジン水和物(0.4ml、12.86mmol)を加え、混合物を4時間加熱還流し、次に室温に冷却し、一晚攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、 Et_2O (30ml)で希釈した。 Et_2O 層を濾過し、濃縮し、 Et_2O (30ml)で再希釈した。 Et_2O を再び濾過し、濃縮して、O-(2-メトキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン(775mg、88%)を、淡黄色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.38 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 4.25 (br s, 2H)。

30

40

【 0 3 0 9 】

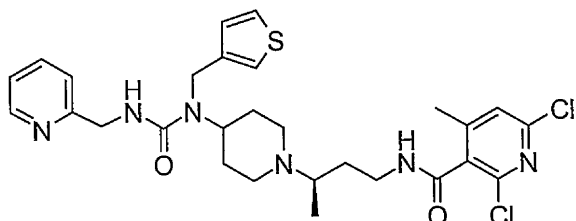
化合物120を黄色の泡状物として単離した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.16-1.24 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 3H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 3H), 3.93-3.97 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.04 (s, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.78 (br d, 1H, $J=6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.33, 19.00, 29.77, 30.40, 30.51, 39.91, 41.00, 43.27, 51.46, 52.50, 58.80, 59.92, 70.74, 74.71, 121.21, 124.20, 125.88, 127.22, 132.44, 138.65, 146.48, 149.67, 150.76, 158.90, 163.98; ES-MS m/z 594 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\text{Cl}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 51.79; H, 6.22; N, 12.08. Found: C, 51.89; H, 6.09; N, 12.46

10

【 0 3 1 0 】

実施例121



20

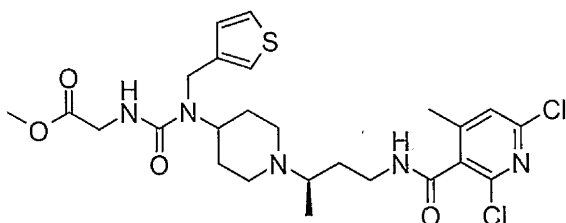
化合物121: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-ピリジン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91-0.95 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.07-1.20 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 3H), 3.24-3.35 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.44 (d, 2H, $J=3$ Hz), 5.57 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, $J=6$ Hz), 8.96 (br s, 1H); ES-MS m/z 590 (M+H)

30

【 0 3 1 1 】

実施例122



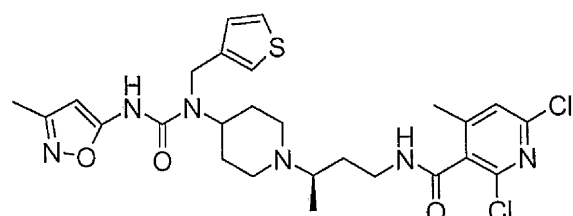
40

化合物122: [3-(1-{(R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸メチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-0.98 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.08-1.22 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.66-1.87 (m, 3H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.70 (s; 3H), 3.78-3.96 (m, 5H), 4.09-4.23 (m, 1H), 4.84-4.91 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H); ES-MS m/z 570 (M+H)

【 0 3 1 2 】

実施例123

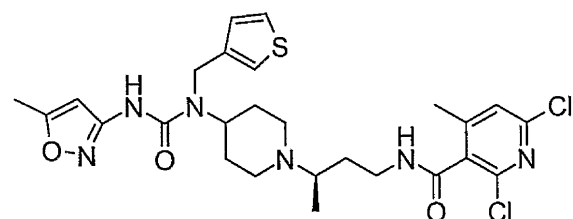


化合物123: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d+m, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.20 (s+br t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.61 (br t, 1H), 2.77-2.90 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.64 (br d, 1H); ES-MS m/z 579 (M+H)

【 0 3 1 3 】

実施例124

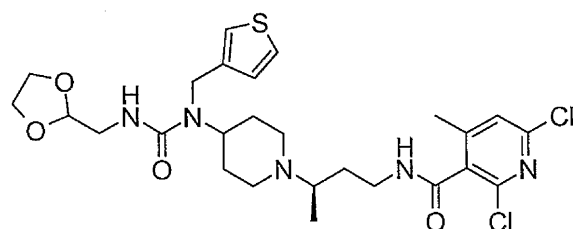


化合物124: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d+m, 4H), 1.24 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.60 (br t, 1H), 2.75-2.88 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.69 (br d, 1H); ES-MS m/z 579 (M+H)

【 0 3 1 4 】

実施例125



10
20
30
40
50

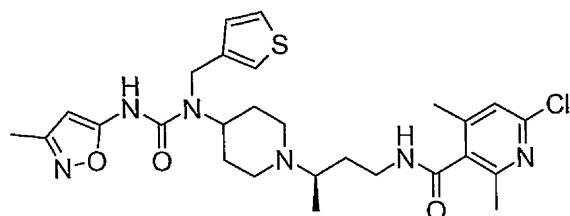
化合物125: 2,6-ジクロロ-N-{(R)-3-[4-(3-1,3-ジオキサラン-2-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-0.99 (m, 4H), 1.05-1.25 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.68-1.73

(m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.56-2.56 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 3H), 3.38-3.42 (m, 3H), 3.74-3.88 (m, 7H), 4.26 (m, 1H), 4.56-4.59 (m, 1H), 4.83-5.29 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.13-7.13 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 8.98 (br s, 1H); ES-MS m/z 584(M+H)

【 0 3 1 5 】

実施例126



化合物126: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-メチル-イソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

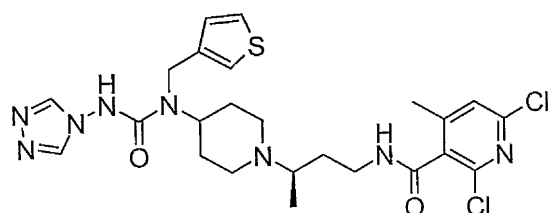
白色の固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-1.21 (m, 4H), 1.52-1.74 (m, 5H), 2.21 (s, 3H),

2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52-2.70 (m, 1H), 2.71-2.96 (m, 3H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 3H), 4.11-4.24 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 8.57 (br s, 1H); ES-MS m/z 559 (M+H)

【 0 3 1 6 】

実施例127



化合物127: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-ウレイド)-ピペリジンニコチンアミド

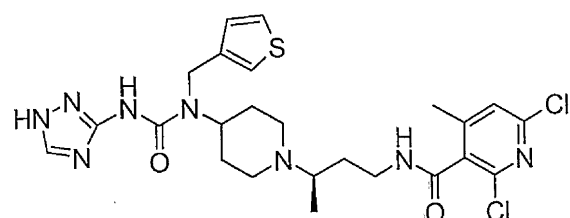
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (br d, 3H), 1.25-1.47 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.78 (m, 3H),

2.19 (br t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.55 (br t, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.13 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.51 (br s, 1H); ES-MS

m/z 565 (M+H)

【 0 3 1 7 】

実施例128



10

20

30

40

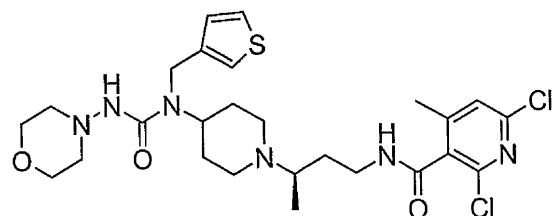
50

化合物128: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[1-チオフェン-3-イルメチル-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (d+m, 4H), 1.11 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.20 (br t, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.60 (br t, 1H), 2.77-2.91 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.17 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H); ES-MS m/z 565 (M+H)

【 0 3 1 8 】

実施例129

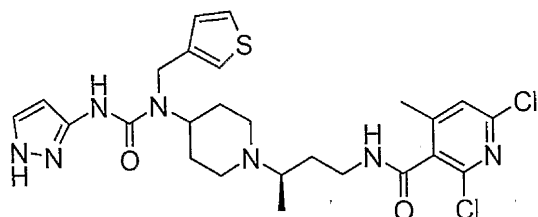


化合物129: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (d+m, 4H), 1.12 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 2.20 (br t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.59 (m, 5H), 2.76-2.86 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.83 (s+m, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.84 (br s, 1H); ES-MS m/z 583 (M+H)

【 0 3 1 9 】

実施例130

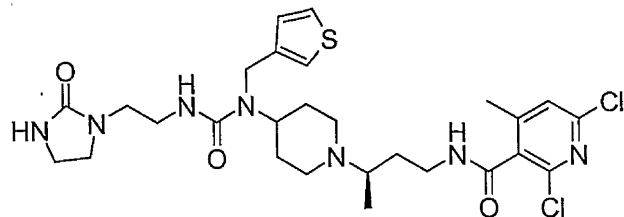


化合物130: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (d+m, 4H), 1.22 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 2.20 (br t, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.59 (m, 5H), 2.76-2.86 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.39 (s+m, 1H), 8.79 (br s, 1H); ES-MS m/z 564 (M+H)

【 0 3 2 0 】

実施例131



化合物131: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{3-[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコ

10

20

30

40

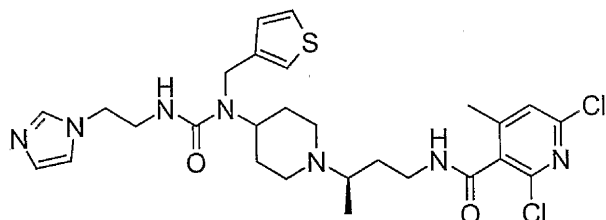
50

チンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.16 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 3H), 2.08 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.86 (br t, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H); ES-MS m/z 586 (M+H)

【 0 3 2 1 】

実施例132

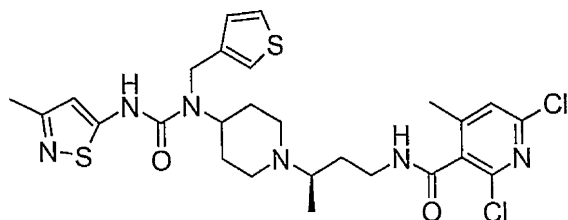


化合物132: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-0.99 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.13-1.26 (m, 1H), 1.48-1.78 (m, 5H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 3H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.00 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 4.10-4.22 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 6.97 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.82 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.79, 19.52, 30.52, 30.84, 31.32, 40.52, 42.07, 43.77, 47.06, 52.17, 52.80, 60.62, 119.04, 121.61, 124.71, 126.28, 127.84, 130.07, 132.99, 137.53, 139.47, 147.04, 150.19, 151.28, 158.24, 164.45; ES-MS m/z 614 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 50.66; H, 5.76; N, 14.98. Found: C, 50.70; H, 5.77; N, 15.01

【 0 3 2 2 】

実施例133



化合物133: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-メチル-イソチアゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d+m, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.20 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.81-2.87 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H); ES-MS m/z 596 (M+H)

【 0 3 2 3 】

実施例134

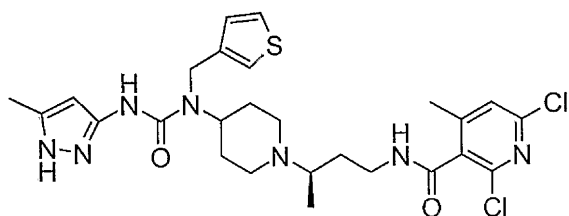
10

20

30

40

50



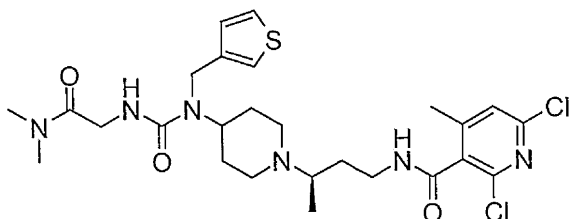
化合物134: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d+m, 4H), 1.24 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 2.23 (s+br t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.74-2.85 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H); ES-MS m/z 578 (M+H)

10

【 0 3 2 4 】

実施例135



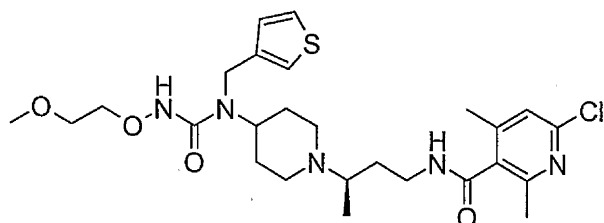
化合物135: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-ジメチルカルパモイルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.09-1.22 (m, 1H), 1.47-1.51 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 3H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.96 (d, 2H, $J=6$ Hz), 4.01-4.16 (m, 1H), 5.44-5.49 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H); ES-MS m/z 583 (M+H)

30

【 0 3 2 5 】

実施例136



化合物136: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシエトキシ)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

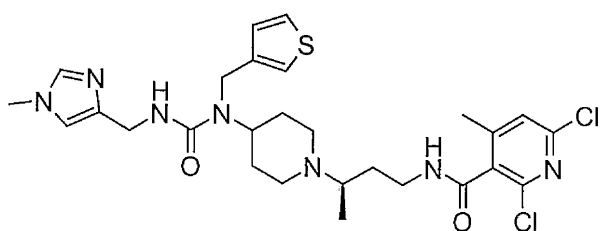
40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83-0.94 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.68-2.84 (m, 3H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.52-3.55 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.10 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J = 4.8, 3$ Hz), 8.76 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 15.31, 20.57, 23.87, 31.52, 32.42, 41.89, 42.76, 45.12, 53.53, 54.14, 60.76, 62.25, 72.69, 76.68, 123.10, 124.26, 127.84, 129.17, 134.67, 140.61, 149.36, 151.85, 157.17, 160.83, 168.84; ES-MS m/z 574 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 54.35; H, 6.76; N, 12.05. Found: C, 54.35; H, 6.74; N, 12.07

10

【 0 3 2 6 】

実施例137



20

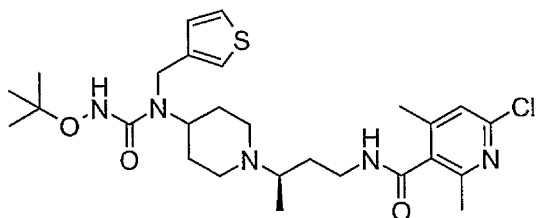
化合物137: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93-0.96 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.04-1.19 (m, 1H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 3H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.83 (br s, 3H), 4.20-4.29 (m, 3H), 4.82-4.87 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 8.91 (br s, 1H); ES-MS m/z 592 ($\text{M}+\text{H}$)

30

【 0 3 2 7 】

実施例138



40

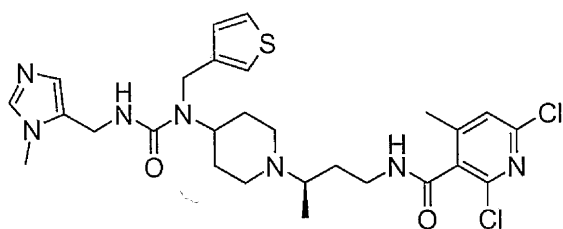
化合物138: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3-tert-ブトキシ-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-0.93 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 0.98-1.02 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 3H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.68-2.86 (m, 3H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.77-3.91 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H); ES-MS m/z 572 ($\text{M}+\text{Na}$)

50

【 0 3 2 8 】

実施例139



化合物139: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93-0.98 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.09-1.19 (m, 1H),

1.48-1.54 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 3H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.70-

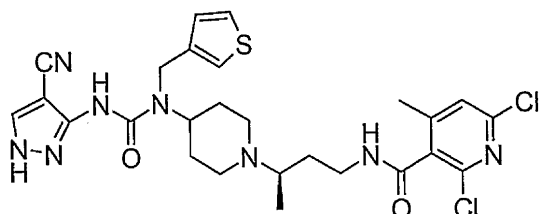
2.84 (m, 3H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.19-4.26 (m,

1H), 4.28 (d, 2H, $J=6$ Hz), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.04 (s, 2H),

7.32-7.36 (m, 2H), 8.88 (br s, 1H); ES-MS m/z 592 (M+H)

【 0 3 2 9 】

実施例140



化合物140: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.56 (m,

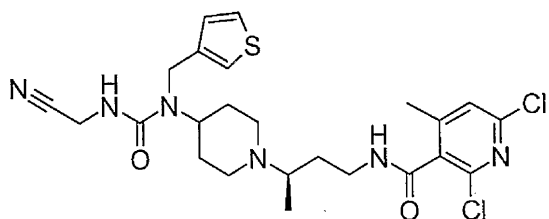
1H), 1.82 (m, 3H), 2.26 (br t, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.67 (br t, 1H), 2.88-2.95 (m, 3H), 3.34 (m, 1H),

3.81 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.01 (s+d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (m,

1H), 7.55 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H); ES-MS m/z 589 (M+H)

【 0 3 3 0 】

実施例141

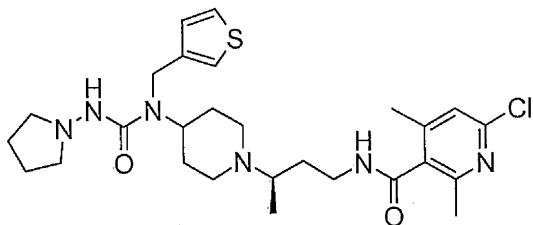


化合物141: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-[4-(3-シアノメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d+m, 4H), 1.23 (m, 1H), 1.50-1.77 (m, 4H), 2.14 (br t, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.73-2.84 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.84 (s+m, 3H), 4.03 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.21 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.02 (d, 2H, $J=4.5$ Hz), 7.13 (s+d, 2H), 7.41 (m, 1H), 8.80 (br s, 1H); ES-MS m/z 537 (M+H)

【 0 3 3 1 】

実施例142



10

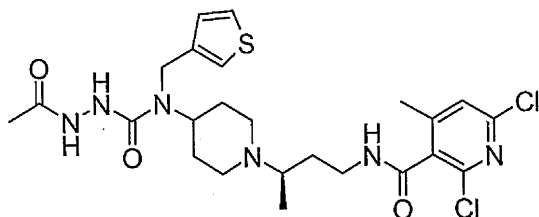
化合物142: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.72-0.84 (m, 1H), 0.97 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0.98-1.03 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 7H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 5H), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.68 (d, 2H, $J=6$ Hz), 3.78-3.92 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 8.91 (br s, 1H); ES-MS m/z 569 (M+Na)

20

【 0 3 3 2 】

実施例143



30

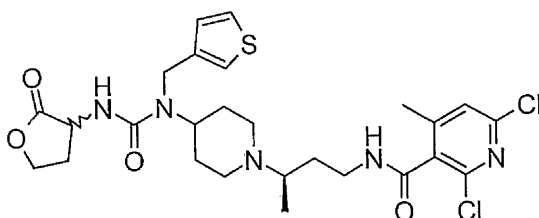
化合物143: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-アセトアミド-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.12 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.16 (br t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.57 (br t, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 555 (M+H)

40

【 0 3 3 3 】

実施例144



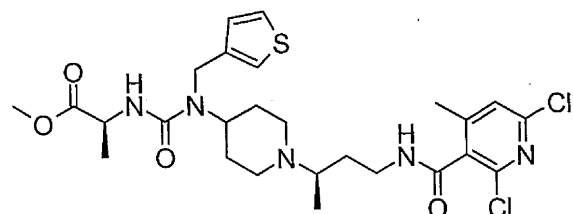
50

化合物144: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[3-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 4H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.63-2.88 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 3.88 (s+m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H); ES-MS m/z 582 (M+H)

【 0 3 3 4 】

実施例145

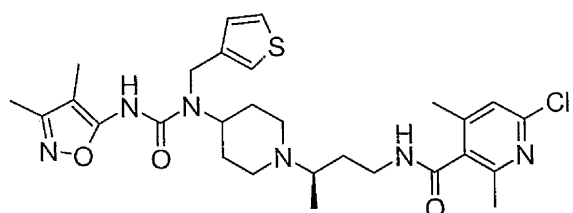


化合物145: (S)-2-[3-(1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-プロピオン酸メチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (d+m, 4H), 1.17 (m, 1H), 1.25 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 1.57 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 4H), 2.16 (br t, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (br t, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.07 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.87 (br s, 1H); ES-MS m/z 584 (M+H)

【 0 3 3 5 】

実施例146



化合物146: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(3,4-ジメチル-イソキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (d+m, 4H), 1.12 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.75 (s+m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (br t, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (br t, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.28 (br t, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.23 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.73 (br s, 1H); ES-MS m/z 573 (M+H)

【 0 3 3 6 】

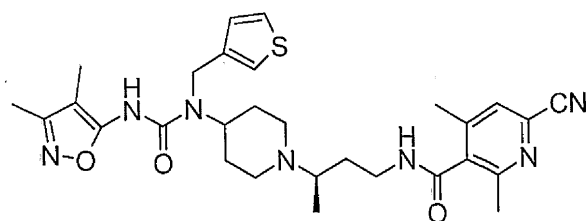
実施例147

10

20

30

40

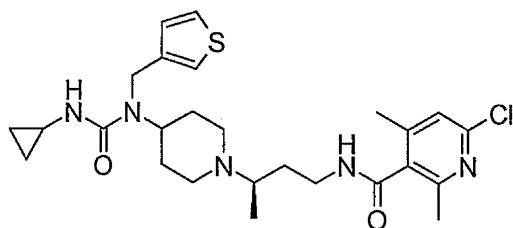


化合物147: 6-シアノ-N-((R)-3-{4-[3-(3,4-ジメチル-イソオキサゾール-5-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (d+m, 4H), 1.10 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (s+m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.59 (br t, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.33 (br t, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.26 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 564 (M+H)

【 0 3 3 7 】

実施例148

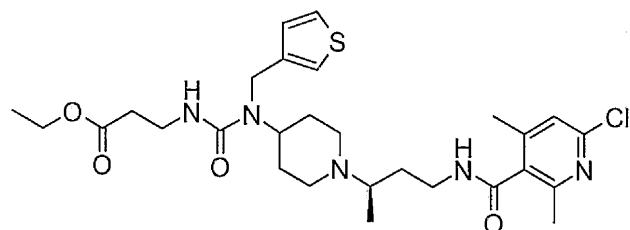


化合物148: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3-シアノプロピル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.26-0.29 (m, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H), 0.74-1.03 (m, 5H), 1.52-1.76 (m, 4H), 2.14 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.27 (s, 3H), 2.48-2.74 (m, 6H), 2.75-2.82 (m, 2H), 3.25 (br t, 1H, $J=12$ Hz), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.78-3.91 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.08 (br s, 1H), 7.34 (dd, 1H, $J=6, 3$ Hz), 8.92 (br s, 1H); ES-MS m/z 540 (M+Na)

【 0 3 3 8 】

実施例149



化合物149: 3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-プロピオン酸エチルエステル

10

20

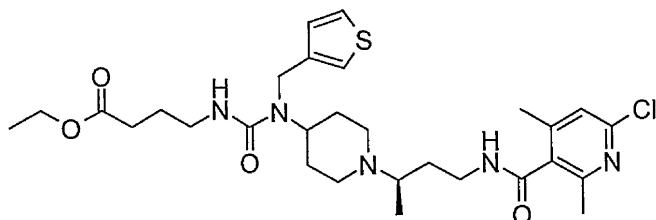
30

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.67-2.91 (m, 11H), 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.40 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.47 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.37 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.91 (m, 3H), 4.02 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 8.81 (s, 1H); ES-MS m/z 578 (M+H)

【 0 3 3 9 】

実施例150



10

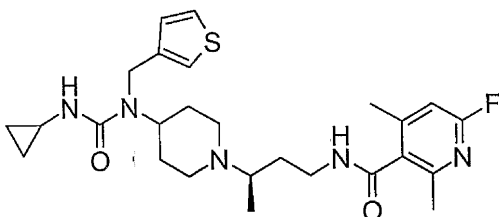
化合物150: 4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-酪酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.75-2.89 (m, 11H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.21 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.68 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.15 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.13 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.33-3.88 (m, 3H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.12-4.27 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 8.85 (s, 1H); ES-MS m/z 614 (M+Na)

20

【 0 3 4 0 】

実施例151



30

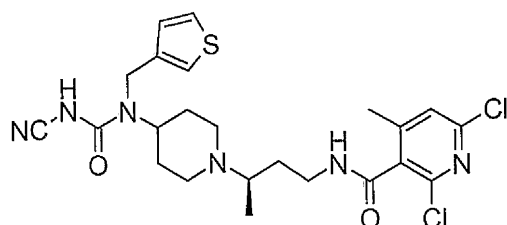
化合物151: N-((R)-3-[4-(3-シクロプロピル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.25 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 0.8 (m, 1H), 1.0 (m, 9H), 1.52 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 1.65 (m, 5H), 2.15 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.5 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.25 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3.61 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.85 (br d, 1H, $J = 6$ Hz); ES-MS m/z 509 (M+H)

40

【 0 3 4 1 】

実施例152



化合物152: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-シアノ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (4ml)中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(128mg、0.28mmol)およびDIPEA (98 μL、0.56mmol)の撹拌した溶液に、固体トリホスゲン(25mg、0.084mmol)を一度に加えた。30分後、水素シアナミドナトリウム(22mg、0.34mmol)を加え、得られた懸濁液を一晩撹拌した。微細な白色の沈殿物が観察された。次に溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH、10:2:0.5)により精製して、化合物152 (114mg、77%)を、白色の固体として得た。

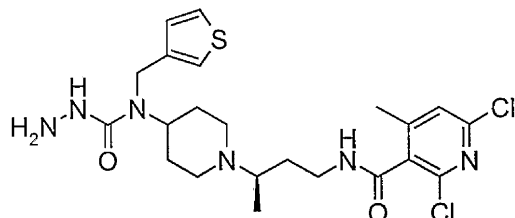
10

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.37 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.80-1.86 (m, 3H), 2.07-2.13 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 4H), 4.21 (br s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.14 (br s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 5, 3 Hz), 7.41 (s, 1H); ES-MS m/z 523 (M+H)

20

【 0 3 4 2 】

実施例153



化合物153: 2,6-ジクロロ-4-アミノ-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチルウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

30

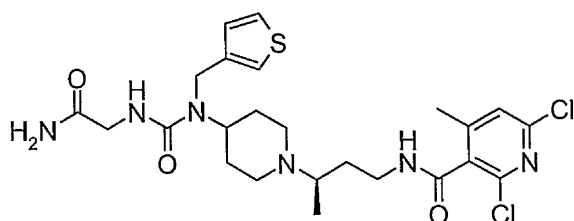
アセトニトリル(4mL)中のN-アミノフタルイミド(285mg、1.76mmol)の溶液に、CDI (285 mg、1.76mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(310 μL、1.76mmol)を加えた。溶液を55 で一晩撹拌し、反応物を水性処理に付した。粗物質を直ちにメタノール(4mL)およびヒドラジン(10当量、78 μL)の溶液に取り、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、続いて水性処理をし、カラムクロマトグラフィー(5% MeOH:DCM)により精製して、化合物153 (73mg、56%)を、白色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.98-1.01 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 1H), 1.47-1.76 (m, 3H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 3H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 4.04-4.18 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H); ES-MS m/z 513 (M+H)

40

【 0 3 4 3 】

実施例154



化合物154: N-((R)-3-(4-(3-(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (3ml)中のグリシンメチルエステル塩酸塩(109mg、0.87mmol)およびDIPEA (275 μL、1.56mmol)の撹拌した溶液に、CDI (155mg、0.96mmol)を加えた。溶液を40 °Cで2時間撹拌した後、CH₂Cl₂ (3ml)中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(130mg、0.29mmol)の溶液を加えた。撹拌を40 °Cで一晩続けた。溶媒を除去し、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂、3~4%)により精製して、エステル(109mg、66%)を得た。

【0344】

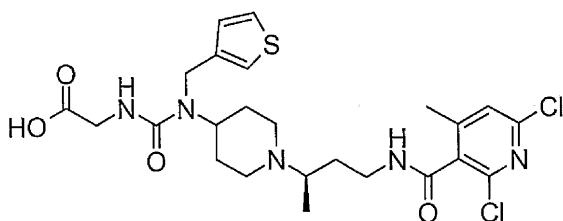
上記エステル(30mg、0.05mmol)をMeOH (4ml)に取り、溶液を気体アンモニアで飽和した。飽和溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、化合物154 (28mg、97%)を白色の泡状物として回収した。

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.98 (d, 3H, J=12 Hz), 0.99-1.11 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 3H), 2.16 (t, 1H, J=12 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.55 (t, 1H, J=12 Hz), 2.73-2.89 (m, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.78 (d, 2H, J=3 Hz), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.09-4.22 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=3 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H); ES-MS m/z 555 (M+H)

【0345】

実施例155



化合物155: [3-(1-((R)-3-((2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸

CH₃CN (5ml)中のグリシンt-ブチルエステル塩酸塩(74mg、0.44mmol)の溶液に、CDI (71 mg、0.44mmol)を、続いてDIPEA (0.077mL、0.44mmol)を加え、混合物を60 °Cで2時間撹拌した。次に、CH₃CN (5ml)中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(50mg、0.11mmol)の溶液を、前記混合物に加えた。60 °Cで一晩撹拌した後、混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂ (15 ml)および飽和NaHCO₃ (20ml)で希釈した。水層をCH₂Cl₂ (3×10ml)で抽出し、次に合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(C H₂Cl₂、5% MeOH、1% NH₄OH)により精製して、[3-(1-((R)-3-((2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ)-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-酢酸tert-ブチルエステルを、澄明な油状物(95mg)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96-0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz); 1.11-1.38 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.61-1.79 (m, 3H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.73-2.93 (m, 3H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.81-3.85 (d, 2H, $J=12$ Hz), 3.89 (s, 2H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 7.04-7.06 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.33-7.35 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.66 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H)

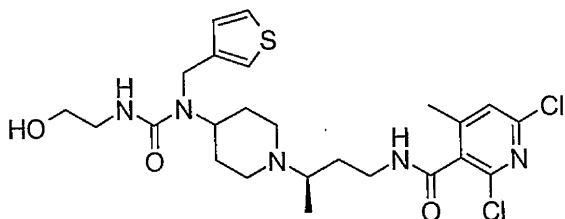
【 0 3 4 6 】

CH_2Cl_2 (3ml) 中の上記のエステル (0.11mmol) の溶液に、TFA (1ml) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、次に CH_2Cl_2 (20ml) および H_2O (5ml) で希釈した。1N NaOH で水層の pH を 5 に調整し、生成物を CH_2Cl_2 (3 × 8ml) で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。低い粗製回収率のため、水層と有機抽出物を合わせ、真空下で濃縮し、乾燥状態でカラムに仕込んだ。粗生成物を、8:1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ で精製して、化合物 15 (48mg、収率 78%) を、白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 with some CD_3OD): δ 1.11-1.13 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.50-1.91 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.96-3.17 (m, 3H), 3.22-3.48 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.67-3.77 (m, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 6.84-6.86 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.03 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.17-7.18 (d, 1H, $J=3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 with some CD_3OD): δ 12.55, 18.89, 27.42, 27.76, 30.85, 36.83, 42.16, 44.35, 45.26, 48.06, 48.35, 48.63, 48.92, 49.20, 49.49, 49.77, 50.29, 50.99, 58.77, 121.39, 124.43, 126.23, 126.71, 131.88, 139.41, 146.41, 149.93, 150.81, 158.11, 165.48, 175.15. ES-MS m/z 556 (M+H)

【 0 3 4 7 】

実施例 156



化合物 156: 2,6-ジクロロ-N-(3-{4-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

ジクロロメタン (15ml) 中のエタノールアミン (9.27ml、154mmol) の氷冷溶液に、t-ブチルジフェニルシリルクロリド (4ml、15.4mmol) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。水性処理の後に、粗 2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エチルアミンを無色の油状物 (4.53g、98%) として回収し、次の工程にそのまま使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.06 (s, 9H), 1.61 (br s, 2H), 2.79 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J=6$ Hz), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.65-7.73 (m, 4H)

【 0 3 4 8 】

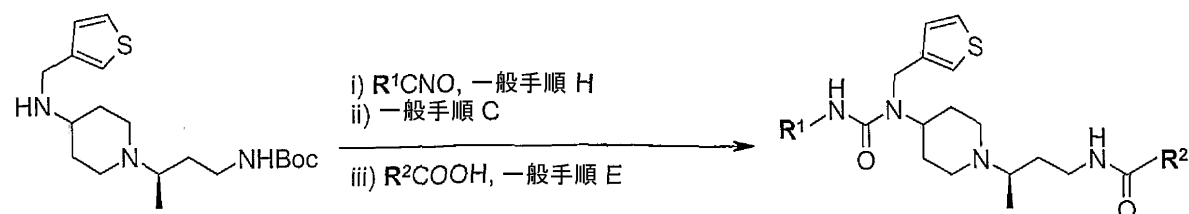
一般手順 I を使用して、[2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エチルアミン] および 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド から、所望のウレアを得た。得られたウレアをメタノール (25ml) に取り、HCl (0.5ml) で濃縮した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンに取り、1M NaOH で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。粗物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (4% MeOH/DCM) により精製して

、化合物156を白色の固体(109mg、94%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91-1.07 (m, 4H), 1.09-1.24 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 3H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.87-4.94 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H); ES-MS m/z 542 (M+H)

【 0 3 4 9 】

実施例157~165は、 R^1NCO が表中で定義され、ならびに R^2 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。



【 0 3 5 0 】

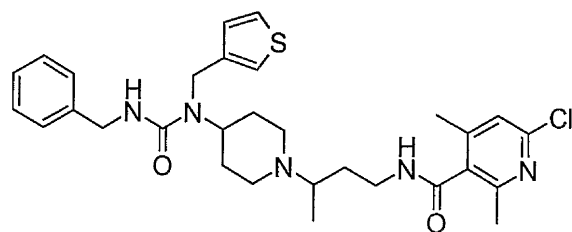
【 表 1 1 】

実施例	R^1NCO
157*	ベンジルイソシアナート
158*	tert-ブチルイソシアナート
159*	フェニルイソシアナート
160*	シクロヘキシルイソシアナート
161	3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルイソシアナート
162	ピリジン-3-イルイソシアナート
163	エトキシカルボニルイソシアナート
164	メチルイソシアナート
165	メチルイソシアナート

* = ラセミ体

【 0 3 5 1 】

実施例157



化合物157: N-{3-[4-(3-ベンジル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

10

20

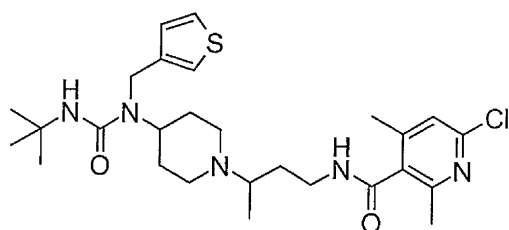
30

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81-0.99 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=9$ Hz), 0.99-1.07 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.71-2.89 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.76-3.88 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.30 (d, 2H, $J=6$ Hz), 4.63 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.32-7.37 (m, 1H), 8.96 (s, 1H); ES-MS m/z 569(M+H)

【 0 3 5 2 】

実施例158

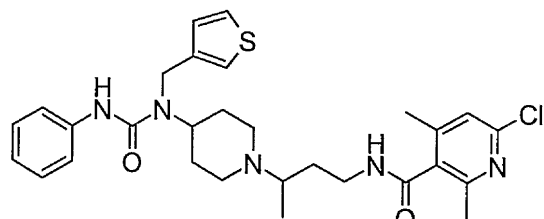


化合物158: N-{3-[4-(3-tert-ブチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77-0.93 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0.98-1.02 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.62-1.79 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.67-2.87 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.99 (br s, 1H); ES-MS m/z 535 (M+H)

【 0 3 5 3 】

実施例159



化合物159: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-フェニル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81-1.17 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.63-2.89 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 8.92 (br s, 1H); ES-MS m/z 554 (M+H)

【 0 3 5 4 】

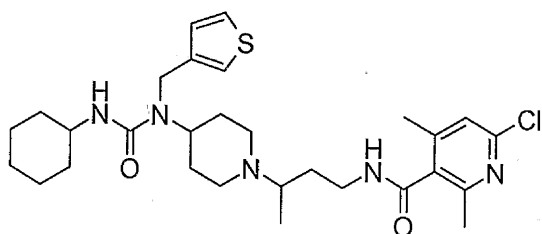
実施例160

10

20

30

40



化合物160: 6-クロロ-N-{3-[4-(3-シクロヘキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

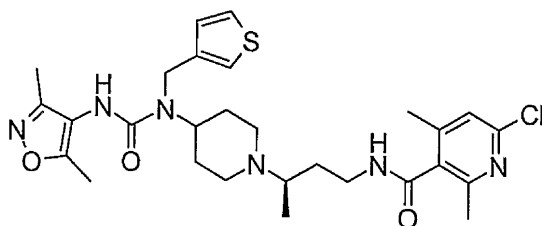
10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-1.12 (m, 8H), 1.19-1.24 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 1.62-1.79 (m, 5H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.51-2.81 (m, 4H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4.19-4.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 8.98 (br s, 1H); ES-MS m/z 560 (M+H)

【 0 3 5 5 】

実施例161

20



化合物161: 6-クロロ-N-(3-{4-[3-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

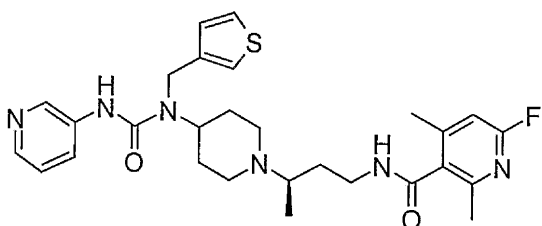
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87-0.91 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.01-1.09 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 8.87 (br s, 1H); ES-MS m/z 573 (M+H)

【 0 3 5 6 】

実施例162

40



化合物162: 6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-ピリジン-3-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

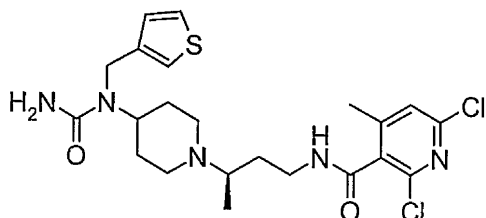
白色の泡状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.04-1.19 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 3H), 2.21 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.62 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 2.74-2.95 (m, 3H), 3.31 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3.85-3.91 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.19 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.45 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.20 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H); ES-MS m/z 539 (M+H)

【 0 3 5 7 】

10

実施例 163



化合物 163: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

白色の泡状物。

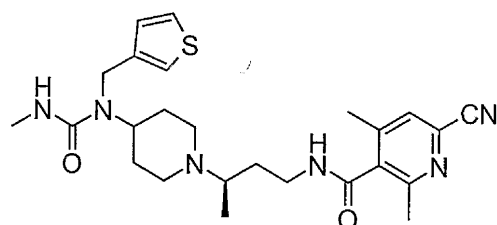
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (m+d, 4H), 1.24 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 4H), 2.15 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (br t, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.34 (m, 1H), 8.85 (br d, 1H); ES-MS m/z 498 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S} \cdot 0.25\text{CH}_4\text{O}$: C, 52.77; H, 5.97; N, 13.83. Found: C, 53.12; H, 6.19; N, 13.45

【 0 3 5 8 】

30

実施例 164



化合物 164: 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

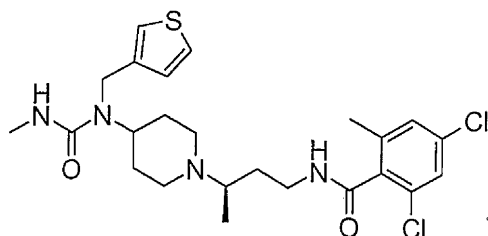
白色の泡状物。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (br s, 3H), 1.44-1.74 (m, 5H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.57-2.85 (m, 9H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.77-3.89 (m, 1H), 4.23 (br s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7.12 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H, $J = 5, 3$ Hz), 8.93 (br s, 1H); ES-MS m/z 483 (M+H)

【 0 3 5 9 】

実施例 165

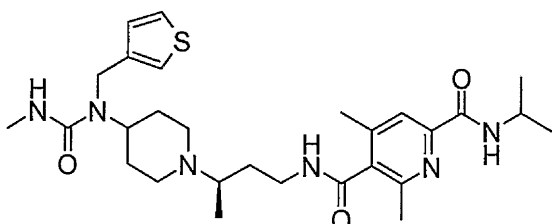


化合物165: 2,4-ジクロロ-6-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ベンズアミド

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90-1.13 (m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 3H), 2.12-2.20 (t, 1H, $J = 11.7$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.66-2.67 (d, 3H, $J = 4.5$ Hz), 2.72-2.75 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.17-4.18 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H); ES-MS m/z 533 ($\text{M}+\text{Na}$)

【 0 3 6 0 】

実施例166



化合物166: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

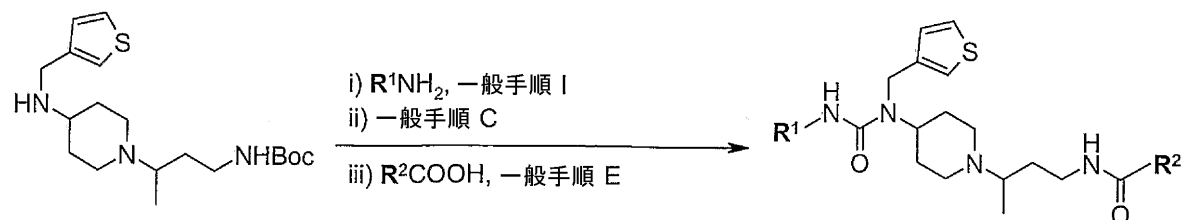
化合物164の加水分解により酸を得て、続くEDCIとイソプロピルアミンとのカップリング (実施例210で使用した同様の手順) により化合物166を得た。

^1H

NMR (CDCl_3) δ 0.74 (m, 1H), 0.97 (d+m, 4H), 1.28 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 1.53 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 2.15 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.55 (s+br t, 4H), 2.65 (s+m, 4H), 2.83 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.88 (s+m, 2H), 8.81 (br s, 1H); ES-MS m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$)

【 0 3 6 1 】

実施例167~171は、 R^1NH_2 が表中で定義され、ならびに R^2 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。



【 0 3 6 2 】

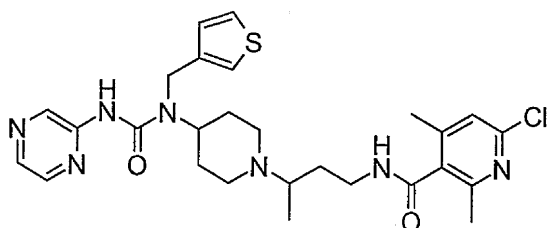
【表 1 2】

実施例	R ¹ NH ₂
167*	アミノピラジン
168	2-アミノピリジン
169	2-メトキシエチルアミン
170	3-アミノイソキサゾール
171	0-エチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド

* = ラセミ体

【 0 3 6 3 】

実施例 167



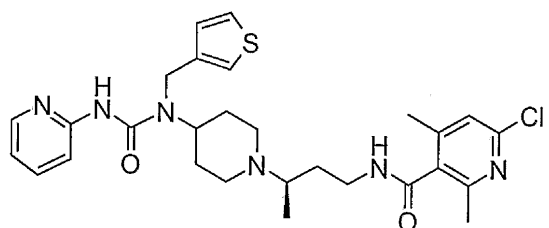
化合物167: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-ピラジン-2-イル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92-0.96 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, *J* = 9 Hz), 1.12-1.19 (m, 1H),

1.51-1.56 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 3H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.94 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H); ES-MS *m/z* 556 (M+H)

【 0 3 6 4 】

実施例 168



化合物168: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-2-イル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87-0.96 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1.04-1.15 (m, 1H),

1.47-1.51 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 3H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.91 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 4.22-4.28 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 577 (M+Na)

【 0 3 6 5 】

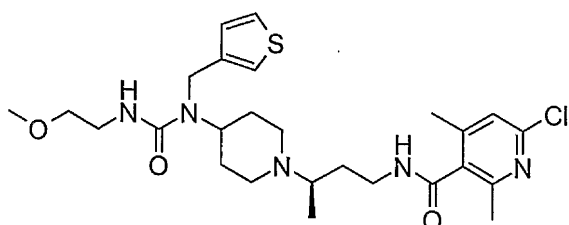
実施例 169

10

20

30

40



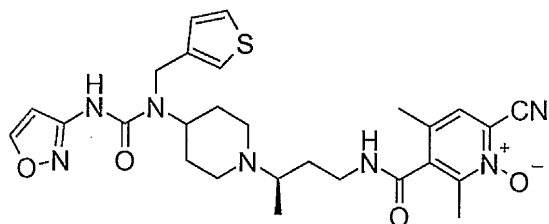
化合物169: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[3-(2-メトキシ-エチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91-0.95 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0.98-1.06 (m, 1H), 1.47-1.51 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.33 (s, 4H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 8.84 (br s, 1H); ES-MS m/z 536 (M+H)

10

【 0 3 6 6 】

実施例170



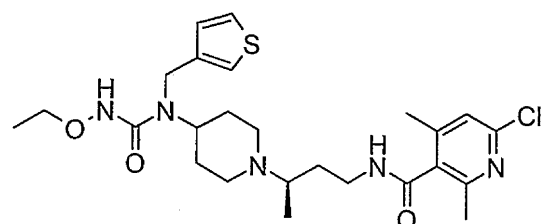
化合物170: 6-シアノ-N-((R)-3-[4-(3-イソオキサゾール-3-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-1-オキシ-ニコチンアミド
白色の固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.02 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.28-1.70 (m, 4H), 1.74-1.91 (m, 3H), 2.17-2.32 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.71-2.92 (m, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.91-6.92 (d, 1H, $J=3$ Hz), 6.99-7.01 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37-7.38 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.39 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.19-8.20 (d, 1H, $J=3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.42, 15.05, 18.39, 30.21, 30.67, 32.05, 35.21, 38.53, 42.45, 44.12, 44.79, 50.92, 53.35, 53.66, 57.79, 76.53, 99.23, 111.51, 121.49, 123.95, 125.87, 127.49, 129.60, 133.83, 138.44, 139.53, 147.02, 153.91, 157.26, 158.72, 163.80; ES-MS m/z 574 (M+Na)

30

【 0 3 6 7 】

実施例171



化合物171: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-エトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

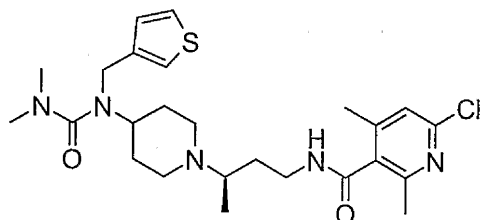
40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-0.91 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.00-1.07 (m, 1H), 1.17 (t, 3H, $J=3$ Hz), 1.46-1.51 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.80 (q, 2H, $J=6$ Hz), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 6.94 (d, 2H, $J=6$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.12 (br s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.78 (br s, 1H); ES-MS m/z 544 (M+Na)

【 0 3 6 8 】

10

実施例 172



化合物 172: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3,3-ジメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

1,2-ジクロロエタン(5ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(49mg、0.11mmol)溶液に、DIPEA (0.2ml、1.15mmol)を、続いてジメチルカルバミルクロリド(60 μL 、0.34mmol)を加え、反応物を60 で一晩撹拌した。溶液を冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で処理し、 CH_2Cl_2 (3 \times 15ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルのクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、96:4次に9:1)より精製して、化合物 172 (18mg、32%)を淡黄色の泡状物として得た。

20

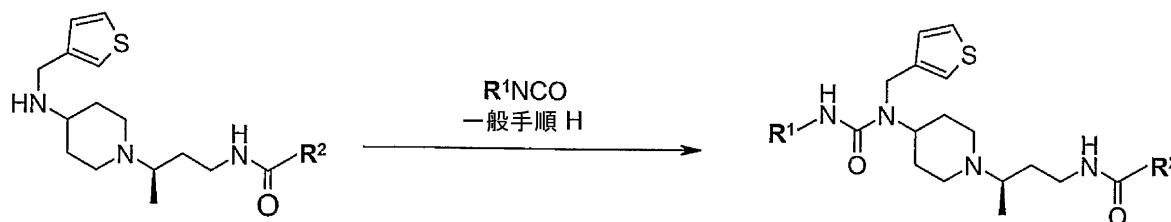
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01-1.07 (m, 3H), 1.53-1.79 (m, 5H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.77-2.91 (m, 4H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.70-3.98 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, $J=4.8, 0.9$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.32 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.60, 19.26, 22.54, 29.76, 30.54, 31.52, 38.73, 39.55, 43.50, 44.35, 52.28, 56.19, 60.34, 122.01, 122.86, 126.22, 128.02, 133.32, 137.56, 148.09, 150.38, 155.79, 167.34, 182.46; ES-MS m/z 506 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}\cdot 0.9\text{CH}_3\text{OH}\cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 57.47; H, 7.38; N, 12.89. Found: C, 57.69; H, 7.02; N, 12.53

30

【 0 3 6 9 】

実施例 173 ~ 175 は、 R^1NCO が表中で定義され、ならびに R^2 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。

40



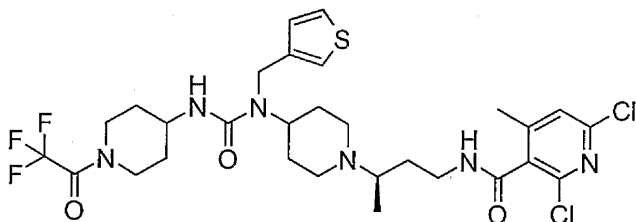
【 0 3 7 0 】

【表 1 3】

実施例	R ¹ NCO
173	N-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イソシアナート
174	エチル4-イソシアナトベンゾアート
175	エチル3-イソシアナトベンゾアート

【 0 3 7 1 】

実施例173

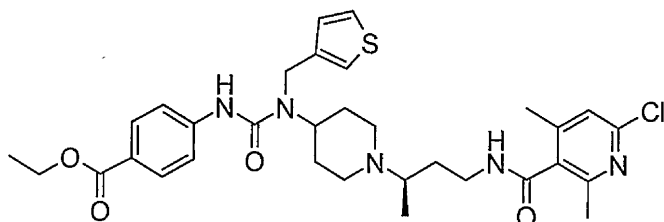


化合物173: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-[(R)-3-(4-{1-チオフェン-3-イルメチル-3-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-ウレイド}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94-1.05 (m, 4H), 1.07-1.22 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 3H); 1.86-1.99 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.78-3.01 (m, 4H), 3.19-3.41 (m, 2H), 3.74-3.92 (m, 5H), 4.12-4.39 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 8.91 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 677 (M+H)

【 0 3 7 2 】

実施例174

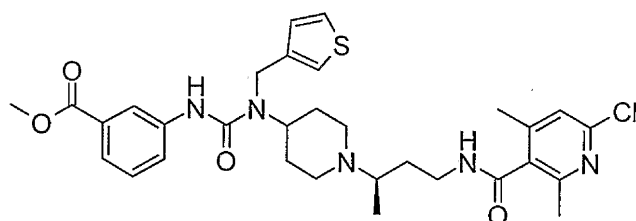


化合物174: 4-[3-(1-{(R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸エチルエステル

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-1.17 (m, 5H), 1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.48-1.85 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.71-2.93 (m, 3H), 3.23-3.36 (m, 1H), 3.79-3.96 (m, 3H), 4.26-4.39 (m, 1H), 4.32 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 6.51 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.28 (dd, 1H, *J* = 1.8, 0.9 Hz), 7.46 (dd, 1H, *J* = 5.1, 2.8 Hz), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.83 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 626 (M+H), 628 (M+H+2)

【 0 3 7 3 】

実施例175



化合物175: 3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸メチルエステル

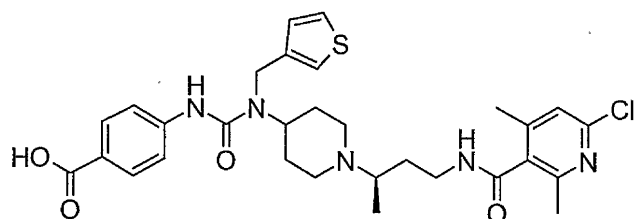
CH₂Cl₂ (4ml)中の3-アミノ安息香酸メチル(188mg、1.24mmol)およびNEt₃ (0.26ml、1.9 mmol)の0 の溶液に、トリホスゲン(375mg、1.26mmol)を加えた。得られた混合物を0 で15分間、室温でさらに2時間攪拌した。溶液をCH₂Cl₂ (30ml)で希釈し、H₂O (25ml)で洗浄した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗イソシアナートを明黄色の固体(222mg、定量)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H), 7.24 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.37 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, *J*=7.9 Hz)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-1.15 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.69-2.89 (m, 3H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.30 (tt, 1H, *J*=11.9, 3.5 Hz), 6.41 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, *J*=4.7 Hz), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.71 (s, 1H), 8.83 (br d, 1H, *J*=5.3 Hz); ES-MS *m/z* 612 (M+H), 614 (M+H+2)

【 0 3 7 4 】

実施例176



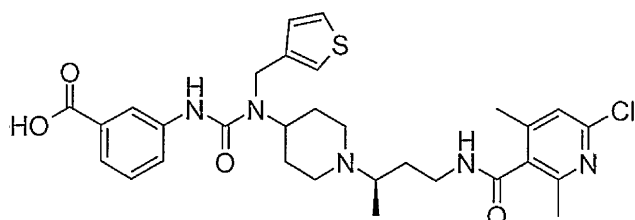
化合物176: 4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸

MeOH (0.45ml)中の4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸エチルエステル(化合物174) (32mg、0.051mmol)および3.8M NaOH (0.07ml、0.27mmol)の溶液を、55 で70分間攪拌した。一旦冷却し、反応物をH₂O (10ml)で希釈し、pHを5に調整し、混合物をCHCl₃ (20ml×4)で抽出した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物176を白色の固体(27.0mg、88%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) δ 1.26 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.85-2.10 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.05-3.22 (m, 3H), 3.36-3.61 (m, 3H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H, $J=5.0, 1.0$ Hz), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J=5.0, 3.2$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J=8.8$ Hz); ES-MS m/z 598 (M+H), 600 (M+H+2)

【 0 3 7 5 】

実施例177



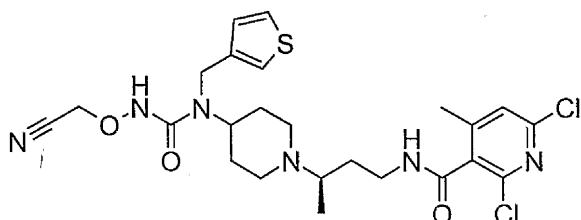
化合物177: 3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸

MeOH (0.65ml) 中の3-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド]-安息香酸メチルエステル(化合物175) (47mg、0.077mmol) および3.8M NaOH (0.12ml、0.46mmol) の溶液を、55 °C で80分間撹拌した。一旦冷却し、反応物を H_2O (10ml) で希釈し、pHを5に調整し、混合物を CHCl_3 (20ml \times 4) で抽出した。有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物177を白色の固体(27.3mg、59%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) δ 1.33 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.75-2.18 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.86-3.08 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 3H), 3.41-3.60 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, $J=4.7$ Hz), 7.25 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.54 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.92 (br s, 1H); ES-MS m/z 598 (M+H), 600 (M+H+2)

【 0 3 7 6 】

実施例178



化合物178: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-(シアノメトキシ)-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

DMF (20ml) 中のN-ヒドロキシフタルイミド(5.20g、31.88mmol) の溶液に、プロモアセトニトリル(3.0ml、45.02mmol) および Et_3N (10.0ml、71.8mmol) を加え、反応物を室温で2日間撹拌した。混合物をEtOAc (50ml) およびブライン(40ml) で希釈し、有機層をブライン(4 \times 20ml) および1N NaOH (30ml) で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-アセトニトリル(2.3g、36%)を、ベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.96 (s, 2H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H)

【 0 3 7 7 】

1,2-ジクロロエタン (15ml) 中の上記からのフタルイミド (1.15g、5.69mmol) の懸濁液に、ヒドラジン (0.20ml、6.43mmol) を加え、反応物を 50 で 1 時間、次に室温で一晩攪拌した。ヒドラジンの別の部分 (0.20ml、6.43mmol) を加え、混合物を 60 にさらに 3 時間加熱した。次に反応物を 0 に冷却し、濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。得られた濾液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.82g、5.06mmol) を加え、溶液を 60 に 2 時間加熱した後、2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド (105mg、0.23mmol) を固体のまま一度に加えた。次に混合物を 60 で一晩攪拌し、冷却し、1N NaOH (25ml) で希釈した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 × 10ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、96:4:0、次に 9:1:0、次に 88:10:2) により、続いてシリカゲルの放射状クロマトグラフィー (1mm プレート、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、100:1:1、次に 50:1:1) により精製して、化合物 178 (45mg、35%) を白色の泡状物として得た。

10

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98-1.11 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=6.6$ Hz),

1.25-1.30 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 3H), 2.18 (dt, 1H, $J=11.7, 1.8$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.57 (dt, 1H, $J=11.7, 1.8$ Hz), 2.75-2.89 (m, 3H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H, $J=5.1, 1.2$ Hz), 7.06 (br s, 1H),

7.14-7.16 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J=5.1, 3$ Hz), 8.64 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$

(CDCl_3) δ 13.83, 19.54, 30.25, 30.95, 40.46, 41.49, 43.70, 51.98, 53.53, 60.49, 61.47, 115.86,

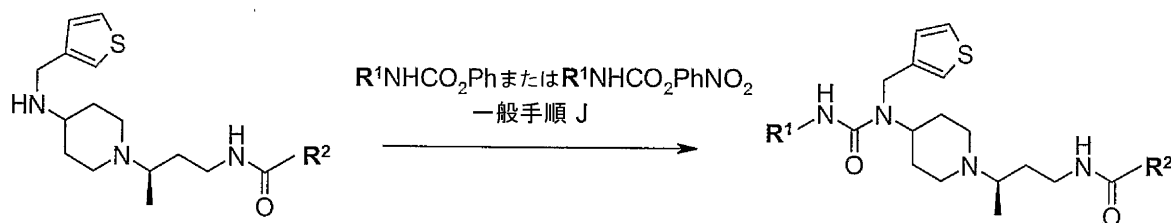
122.15, 124.79, 126.40, 128.30, 132.87, 138.41, 146.96, 150.33, 151.32, 158.66, 164.48; ES-MS m/z 553 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 48.40; H, 5.16; N, 13.71.

Found: C, 48.31; H, 5.18; N, 13.42

【 0 3 7 8 】

実施例 179 ~ 187 は、 $\text{R}^1\text{NHCO}_2\text{Ph}$ または $\text{R}^1\text{NHCO}_2\text{PhNO}_2$ が表中で定義され、ならびに R^2 が個々の実施例で示されている、下記スキームに従って調製した。

30



【 0 3 7 9 】

【 表 1 4 】

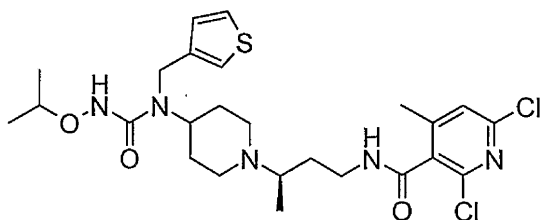
実施例	$\text{R}^1\text{NHCO}_2\text{Ph}$ または $\text{R}^1\text{NHCO}_2\text{PhNO}_2$
179	N-(4-ニトロフェノキシカルボニル)イソプロポキシルアミン
180	4-[(4-ニトロフェノキシカルボニルアミノ)-メチル]-安息香酸
181	4-[(フェノキシカルボニル)アミノ]メチル]ピリジン
182	(1-オキシピリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸フェニルエステル
183	ピリジン-3-イルメチル-カルバミン酸フェニルエステル
184	(1-オキシピリジン-3-イルメチル)-カルバミン酸フェニルエステル
185	(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-カルバミン酸フェニルエステル
186	(4-ニトロベンジル)-カルバミン酸フェニルエステル
187	(1-オキシピリジン-4-イル)-カルバミン酸フェニルエステル

40

50

【 0 3 8 0 】

実施例179



化合物179: 2,6-ジクロロ-N-{(R)-3-[4-(3-イソプロポキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-メチル-ニコチンアミド

THF (60ml)中のN-ヒドロキシフタルイミド(2.52g、15.45mmol)の懸濁液に、トリフェニルホスフィン(4.10g、15.63mmol)、2-プロパノール(1.2ml、15.67mmol)およびジエチルアゾジカルボキシルアト(2.68ml、17.0mmol)を加え、反応物を一晩撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/EtOAc、4:1)により精製して、2-イソプロポキシ-イソインドール-1,3-ジオン(2.59g、82%)を、白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1.38 (d, 6H, $J=6$ Hz), 4.52-4.58 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 2H)

【 0 3 8 1 】

CH_2Cl_2 (12ml)中の上記からのフタルイミド(2.56g、12.5mmol)の溶液に、メチルピロリジン(0.70ml、13.16mmol)を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。次に得られた懸濁液を濾過し、 Et_2O で洗浄し、濾液を真空下で濃縮(生成物は揮発性であることに注意)して、0-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(200mg)を黄色の油状物として得た。

【 0 3 8 2 】

CH_2Cl_2 (5ml)中の上記からの粗0-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(200mg)の溶液に、 Et_3N (0.30ml、2.16mmol)および4-ニトロフェニルクロロホルマー(430mg、2.13mmol)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した後、 CH_2Cl_2 (20ml)およびブライン(15ml)で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (1×15ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/EtOAc、4:1)により精製して、N-(4-ニトロフェノキシカルボニル)イソプロポキシルアミン(290mg)を黄色の油状物として得た。

【 0 3 8 3 】

化合物179を黄色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91-1.03

(m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.12 (d, 6H, $J=6$ Hz), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 3H), 2.16 (br t, 1H, $J=11.1$ Hz), 2.32 (s, 3H), 2.55 (br t, 1H, $J=11.1$ Hz), 2.72-2.86 (m, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.03 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.83 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.82, 19.53, 20.84, 30.30, 30.75, 31.08, 40.62, 41.49, 43.67, 52.15, 52.86, 60.74, 77.01, 121.74, 124.71, 126.38, 127.93, 132.99, 139.31, 147.05, 150.22, 151.29, 159.59, 164.43; ES-MS m/z 556 (M^+). Anal. Calcd. for

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 50.61; H, 6.01; N, 11.53. Found: C, 50.88; H, 5.99; N, 11.41

【 0 3 8 4 】

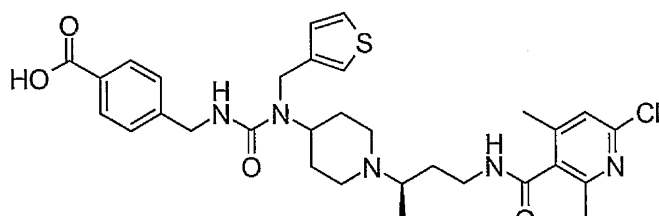
実施例180

10

20

30

40



化合物180: 4-[3-(1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-3-チオフエン-3-イルメチル-ウレイドメチル]-安息香酸

H₂O (30ml)中の4-アミノメチル安息香酸(1.51g、10mmol)およびNaHCO₃ (2.0g、24mmol)の攪拌したスラリーに、CH₂Cl₂ (25ml)中の4-ニトロクロロギ酸フェニル(2.02g、10mmol)の溶液を室温で加えた。混合物を3時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。混合物をH₂O (100ml)で希釈し、濃HClを加えてpHを約1にした。混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(10:0~9:1、CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、所望のニトロフェニルカルバメートを白色の固体(1.03g、29%)として得た。

10

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.29 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.75-2.02 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.47

(s, 3H), 2.82 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 2.95 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.42-3.61 (m, 3H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.83 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.16

20

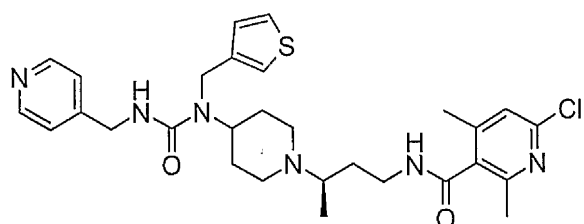
(d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, *J* = 3.0, 5.1 Hz), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 12.81, 17.90, 20.91, 28.64, 28.84, 31.59, 37.05, 42.02,

44.13, 46.57, 49.99, 52.26, 59.12, 121.28, 122.98, 126.40, 126.72 (2C), 129.60 (2C), 144.15;

ES-MS *m/z* 612 (M+H). Anal Calcd. for C₃₁H₃₈N₅SO₄Cl·0.5H₂O: C, 59.94; H, 6.33; N, 11.27.

【 0 3 8 5 】

実施例181



30

化合物181: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-4-イルメチル-1-チオフエン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (25ml)中の4-(アミノメチル)ピリジン(0.50ml、5.0mmol)およびNEt₃ (1.0ml、7.2mmol)の0 の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.60ml、4.8mmol) (Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Cameron, D.R.; Chabot, C.; Guse, I.; Hache, B.; Naud, J.; O'Meara, J.A.; Plante, R.; Deziel, R. J. Med. Chem., 1998, 41, 2882-2891)を滴下した。得られた黄色の溶液を0 で60分間攪拌し、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。残渣をEtOAc (75ml)に取り、H₂O (50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1)により精製して、カルバメートを黄色の固体(704mg、64%)として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.44 (d, 2H, *J* = 6.2

Hz), 5.90 (br s, 1H), 7.13-7.26 (m, 5H), 7.33-7.39 (m, 2H), 8.56 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz)

【 0 3 8 6 】

化合物181を白色の泡状物として単離した。

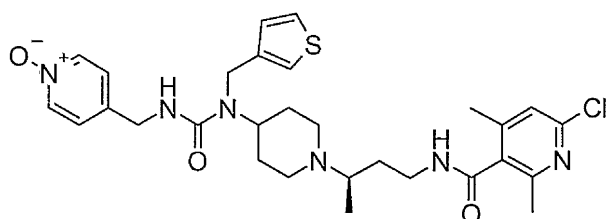
50

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78-0.92 (m, 1H), 0.94-1.10 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.73 (d, 1H, $J=17.7$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J=17.7$ Hz), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.31 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 4.74 (br t, 1H, $J=5.7$ Hz), 6.93-6.97 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H, $J=4.8, 0.9$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J=4.8, 2.6$ Hz), 8.46 (d, 2H, $J=6.4$ Hz), 8.91 (br d, 1H, $J=6.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.34, 18.65, 21.94, 29.92, 30.35, 30.91, 40.10, 41.30, 43.17, 43.42, 51.77, 51.97, 60.52, 121.22, 121.74, 122.31, 125.98, 127.34, 132.85, 139.26, 147.49, 148.57, 149.67, 149.87, 155.29, 157.68, 166.84; ES-MS m/z 569 (M+H), 571 (M+H+2)

10

【 0 3 8 7 】

実施例 182



20

化合物182: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(1-オキシ-ピリジン-4-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド
MeOH (3.5ml) および CH_2Cl_2 (3.5ml) 中の4-[(フェノキシカルボニル)アミノ]メチルピリジン (230mg、1.01mmol) および MMPP (80%、623mg、1.01mmol) の溶液を、室温で4時間撹拌した。まず1.5時間の後で、MMPPの追加の部分(127mg、0.21mmol)を加えた。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(30ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (25ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗N-オキシドを白色の固体(206mg、0.84mmol、84%)として得た。

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.43 (d, 2H, $J=6.2$ Hz), 5.84 (br s, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H), 8.17 (d, 2H, $J=7.1$ Hz)

【 0 3 8 8 】

化合物182を白色の泡状物として単離した。

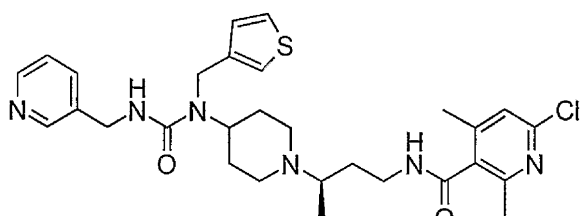
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.77-1.12 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.47-1.82 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.67-2.89 (m, 3H), 3.21-3.33 (m, 1H), 3.71-3.92 (m, 3H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.25 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 4.80 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J=5.0, 2.9$ Hz), 8.05 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 8.87 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.36, 18.66, 21.94, 29.88, 30.49, 30.81, 39.91, 41.32, 42.75, 43.30, 51.66, 52.10, 60.33, 121.16, 122.31, 124.46, 126.04, 127.33, 132.85, 138.66, 139.32, 139.45, 147.52, 149.82, 155.28, 157.57, 166.87; ES-MS m/z 585 (M+H), 587 (M+H+2)

40

【 0 3 8 9 】

実施例 183

50



化合物183: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-ピリジン-3-イルメチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (25ml)中の3-(アミノメチル)ピリジン(0.50ml、4.9mmol)およびNEt₃ (1.0ml、7.2mmol)の0 の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.65ml、5.2mmol)を滴下した。得られた黄色の溶液を0 で60分間攪拌し、次に溶媒のほとんどを減圧下で除去した。残渣をEtOAc (75ml)に取り、H₂O (50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1)により精製して、カルバメートを白色の固体(923mg、83%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.43 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 5.84 (br s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.19 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, *J* = 8.1, 4.6 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.53 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 8.56 (s, 1H)

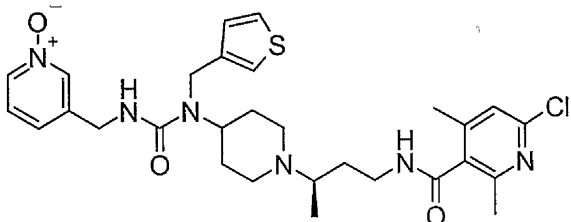
【 0 3 9 0 】

化合物183を白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.76-1.09 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz), 3.78 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz), 3.82-3.93 (m, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.31 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 4.69 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J* = 7.8, 5.1 Hz), 7.35 (dd, 1H, *J* = 4.8, 3.0 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.90 (br d, 1H, *J* = 4.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.38, 18.68, 21.98, 29.92, 30.32, 30.94, 40.20, 41.30, 42.19, 43.15, 51.85, 51.95, 60.66, 121.19, 122.36, 123.31, 125.98, 127.33, 132.87, 134.90, 134.98, 139.26, 147.52, 148.44, 148.79, 149.94, 155.33, 157.76, 166.89; ES-MS *m/z* 569 (M+H), 571 (M+H+2)

【 0 3 9 1 】

実施例184



化合物184: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(1-オキシ-ピリジン-3-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

MeOH (3.5ml)およびCH₂Cl₂ (3.5ml)中のピリジン-3-イルメチル-カルバミン酸フェニルエステル(240mg、1.05mmol)およびMMPP (80%、782mg、1.26mmol)の溶液を、室温で4時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で希釈し、CH₂Cl₂ (25ml × 3)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(30ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した

。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、14:1) により精製して、N-オキソドを白色の固体 (213mg、83%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.41 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 6.35 (br s, 1H),

7.11 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.18-7.39 (m, 5H), 8.14 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz), 8.23 (s, 1H)

【 0 3 9 2 】

化合物184を白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78-1.10 (m,

2H), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.62-1.84 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.28 (s,

3H), 2.47 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 1H),

3.74 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 3.78-3.90 (m, 1H), 3.81 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 4.17-4.29 (m, 1H), 4.24

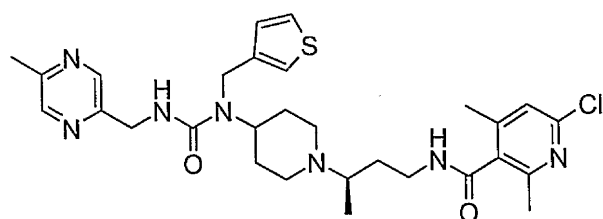
(d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 4.89 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H),

7.37 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.0 Hz), 7.95 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.85 (br d, 1H, *J* = 5.3 Hz);

ES-MS *m/z* 585 (M+H), 587 (M+H+2)

【 0 3 9 3 】

実施例185



化合物185: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (5ml) 中の2-(アミノメチル)-5-メチルピラジン (137mg、1.11mmol) およびNEt₃ (0.22ml、1.6mmol) の0 の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.15ml、1.2mmol) を滴下した。反応物を0 で70分間攪拌し、次にCH₂Cl₂ (50ml) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (25ml) およびブライン (25ml) で洗浄した。有機溶液を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、29:1) により、カルバメートを黄色の固体 (162mg、60%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58 (s, 3H), 4.58 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 6.02 (br s, 1H),

7.13 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.20 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.36 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.52 (s,

1H)

【 0 3 9 4 】

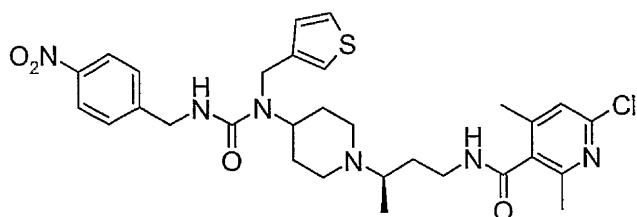
化合物185を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77-1.09 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 1H), 3.74 (d, 1H, $J=17.9$ Hz), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.82 (d, 1H, $J=17.9$ Hz), 4.24 (tt, 1H, $J=12.0, 3.9$ Hz), 4.42 (d, 2H, $J=5.3$ Hz), 5.25 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 6.94 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J=4.8, 3.1$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.88 (br d, 1H, $J=5.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.38, 18.70, 21.12, 22.00, 29.94, 30.33, 30.97, 40.24, 41.42, 43.18, 43.50, 51.92, 52.03, 60.70, 121.43, 122.40, 126.12, 126.94, 132.86, 139.27, 142.35, 143.28, 147.49, 150.02, 150.35, 151.98, 155.34, 157.96, 166.94; ES-MS m/z 584 (M+H), 586 (M+H+2)

10

【 0 3 9 5 】

実施例186



20

化合物186: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(4-ニトロ-ベンジル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

CH_2Cl_2 (10ml)中の4-ニトロベンジルアミン塩酸塩(382mg、2.03mmol)および NEt_3 (0.70 ml、5.0mmol)の0 の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.27ml、2.2mmol)を滴下した。得られた懸濁液を0 で35分間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液(30ml)での希釈に続いて、混合物を CH_2Cl_2 (25ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 / Et_2O , 19:1)により精製して、カルバメートを白色の固体(370mg、67%)として得た。

30

 $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 4.56 (d, 2H, $J=6.1$ Hz), 5.50 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 8.23 (d, 2H, $J=8.6$ Hz)

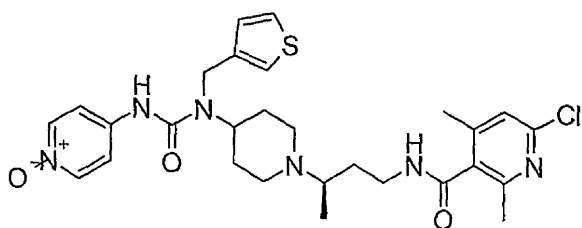
【 0 3 9 6 】

化合物186を白色の固体として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-1.10 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.73 (d, 1H, $J=18.6$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J=18.6$ Hz), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.28 (tt, 1H, $J=12.3, 4.0$ Hz), 4.39 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 4.79 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 6.94 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H, $J=5.0, 0.8$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J=2.6, 1.1$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J=5.1, 2.9$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 8.90 (br d, 1H, $J=5.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.38, 18.70, 22.00, 29.95, 30.34, 30.97, 40.23, 41.32, 43.14, 43.99, 51.85, 51.99, 60.69, 121.31, 122.35, 123.64, 126.02, 127.46, 127.62, 132.92, 139.24, 146.90, 147.23, 147.57, 149.92, 155.37, 157.67, 166.86; ESI-MS m/z 613 (M+H), 615 (M+H+2)

【 0 3 9 7 】

実施例187



化合物187: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[3-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

CH_2Cl_2 (25ml)中の4-アミノピリジン(482mg、5.12mmol)、クロロギ酸フェニル(0.70ml、5.6mmol)および NEt_3 (1.0ml、7.2mmol)の溶液を、室温で2.5時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(50ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (30ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮し、粗カルバメートをオフホワイトの粉末(994mg、91%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.19 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.39-7.45 (m, 4H), 8.52 (d, 2H, $J=6.4$ Hz)

【 0 3 9 8 】

MeOH (4.0ml)および CH_2Cl_2 (4.0ml)中のピリジン-4-イル-カルバミン酸フェニルエステル(262mg、1.22mmol)およびMMPP (80%、895mg、1.45mmol)の溶液を、室温で6時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(30ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (25ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、14:1、9:1に増大した)により精製して、N-オキsidを白色の固体(94.1mg、0.41mmol、34%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$) δ 7.24 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.75 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 8.29 (d, 2H, $J=7.0$ Hz)

【 0 3 9 9 】

化合物187を白色の固体として単離した。

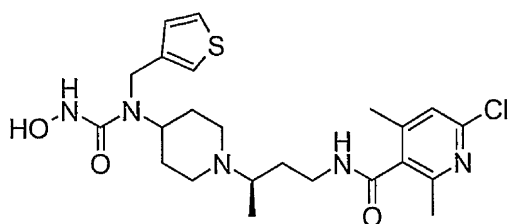
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87-1.19 (m,

2H), 1.00 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.27 (tt, 1H, $J = 12.1, 4.0$ Hz), 6.79 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.1$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 4.7, 3.2$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 8.76 (br d, 1H, $J = 4.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.44, 18.68, 21.97, 29.92, 30.68, 30.81, 39.80, 41.52, 43.41, 51.51, 52.77, 60.07, 115.59, 121.49, 122.37, 126.09, 127.61, 132.81, 138.59, 138.92, 139.49, 147.53, 149.90, 154.43, 155.24, 166.94; ES-MS m/z 571 (M+H), 573

(M+H+2)

【 0 4 0 0 】

実施例188



化合物188: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

THF (5ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(62mg、0.14mmol)の溶液に、N-(4-ニトロフェノキシカルボニル)ヒドロキシルアミン(42mg、0.21mmol)を加え、得られた混合物を70 で5.5時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0、次に9:1:0、次に88:10:2)により、続いてシリカゲルの放射状クロマトグラフィー(1mmプレート、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1)により精製して、化合物188 (63mg、91%)を黄色の泡状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99-1.01 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.13-

1.17 (m, 1H), 1.50-1.76 (m, 5H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.52-2.61 (m,

1H), 2.71-2.86 (m, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 3H), 4.09-4.17 (m, 1H), 6.60 (s, 1H),

6.92 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 8.58 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$

(CDCl_3) δ 13.32, 18.76, 22.05, 29.65, 30.49, 30.90, 39.80, 41.00, 43.25, 51.60, 53.04, 60.04,

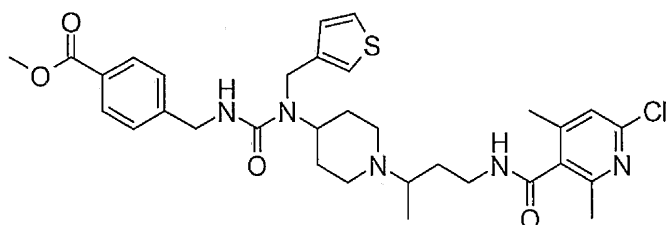
121.45, 122.43, 126.04, 127.60, 132.76, 138.36, 147.54, 150.07, 155.34, 161.29, 167.15; ES-MS

m/z 494 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 53.87; H, 6.32; N, 13.48.

Found: C, 54.25; H, 6.42; N, 13.12

【 0 4 0 1 】

実施例189



50

化合物189: 4-[3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイドメチル-安息香酸メチルエステル

DMF (12ml)中の4-(プロモメチル)ベンゾアートメチル(1.04g、4.54mmol)およびNaN₃ (349mg、5.37mmol)の溶液を、80 °Cで80分間撹拌した。一旦冷却し、反応物をブライン(30ml)で希釈し、1:1 Et₂O/ヘキサン(25ml × 3)で抽出した。合わせた有機溶液をH₂O (50ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗アジドを無色の液体(854mg、98%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.06 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz)

10

【 0 4 0 2 】

THF (19ml)中の粗アジド (854mg、4.47mmol)、PPh₃ (1.26g、4.80mmol)およびH₂O (3ml)の溶液を、室温で17時間撹拌した。反応物を1M HCl (30ml)に取り、この混合物をEt₂O (25ml × 3)で洗浄した。水溶液を1.5M NaOH (30ml)で塩基性にし、CH₂Cl₂ (25ml × 3)で抽出した。この有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、19:1:0.2に増大した)により精製して、ベンジルアミンを明黄色の液体 (352mg、48%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.01

(d, 2H, *J* = 8.1 Hz)

20

【 0 4 0 3 】

CH₂Cl₂ (5ml)中のベンジルアミン(179mg、1.08mmol)およびDIPEA (0.45ml、2.6mmol)の溶液に、トリホスゲン(150mg、0.51mmol)を注意深く加え、得られた溶液を室温で20分間撹拌した(Majer, P.; Randad, R.S. J. Org. Chem., 1994, 59, 1937-1938)。次に、CH₂Cl₂ (2ml)中の4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル エステル(455mg、1.53mmol)の溶液を加え、反応物を室温でさらに18時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で希釈し、CH₂Cl₂ (20ml × 3)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Et₂O、9:1、3:1に増大した)により精製して、ウレアを明黄色の泡状物(236mg、45%)として得た。

30

¹H

NMR (CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.09-4.24 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.39 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 4.54 (tt, 1H, *J* = 12.0, 3.7 Hz), 4.80 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.07 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.34 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.9 Hz), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz)

【 0 4 0 4 】

CH₂Cl₂ (2.5ml)中のtert-ブチルカルバメート (236mg、0.48mmol)およびTFA (0.50ml)の溶液を、室温で60分間撹拌した。反応物を0.5M NaOH (25ml)で塩基性にし、CH₂Cl₂ (20ml × 3)で抽出した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、14:1:0.15)により精製して、ピペリジンを白色の泡状物(146mg、78%)として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (qd, 2H, $J=12.2, 4.1$ Hz), 1.64 (s, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.71 (td, 2H, $J=12.1, 2.2$ Hz), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.40 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 4.45 (tt, 1H, $J=12.2, 4.0$ Hz), 4.76 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=5.0, 1.1$ Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J=5.0, 2.9$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J=8.2$ Hz)

【 0 4 0 5 】

MeOH (1.2ml) 中の4-(3-ピペリジン-4-イル-3-チオフェン-3-イルメチル-ウレイドメチル)-安息香酸メチルエステル(97mg、0.25mmol)、2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(109mg、0.50mmol)および氷AcOH (5滴)の溶液を、 NaBH_3CN (50mg、0.80mmol)を60 で加え、反応物を20.5時間撹拌した。反応物を冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (20ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 29:1)により精製して、第三級ピペリジンを白色の泡状物(86.3mg、59%)として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (d, 3H, $J=6.2$ Hz), 1.18-1.71 (m, 5H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.63-2.83 (m, 3H), 2.64-2.88 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 4.36 (d, 2H, $J=5.3$ Hz), 4.69 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.04 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J=5.1, 3.1$ Hz), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.90 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)

20

【 0 4 0 6 】

EtOH (1.5ml) 中のフタルイミド(86.3mg、0.15mmol)およびヒドラジン水和物(0.10ml、1.8mmol)の溶液を、室温で16時間撹拌した。得られた懸濁液を飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (20ml \times 4)で抽出した。有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗第一級アミンを白色の泡状物(60.0mg、89%)として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.32-1.68 (m, 6H), 1.71-1.79 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.63-2.84 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 4.32 (tt, 1H, $J=11.9, 4.1$ Hz), 4.37 (s, 2H), 4.40 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 4.75 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J=2.4, 1.2$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J=4.8, 3.0$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J=7.8$ Hz)

【 0 4 0 7 】

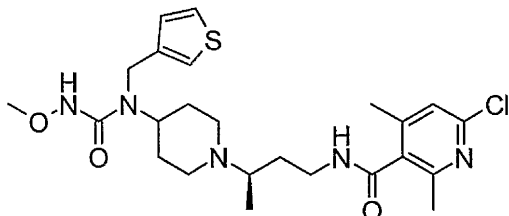
DMF (1.0ml) 中の粗第一級アミン(60.0mg、0.13mmol)、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸塩酸塩(36mg、0.16mmol)、EDCI (37mg、0.19mmol)、HOBT (29mg、0.21mmol)およびNMM (45 μL 、0.41mmol)の溶液を、室温で17.5時間撹拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (20ml \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1、9:1に増大した)により精製して、化合物189を、明黄色の泡状物(49.0mg、60%)として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.80-1.35 (m, 6H), 1.53-1.96 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.60-3.04 (m, 4H), 3.26-3.41 (m, 1H), 3.72-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.29-4.45 (m, 1H), 4.36 (d, 2H, $J=5.3$ Hz), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J=5.1, 2.8$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.75 (br s, 1H); ES-MS m/z 626 ($\text{M}+\text{H}$), 628 ($\text{M}+\text{H}+2$)

【 0 4 0 8 】

実施例190



化合物190: 6-クロロ-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

MeOH (5ml)中の((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(104mg、0.28mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸メチル(0.15ml、1.49mmol)を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (1.5ml)およびTFA (1.5ml)で希釈し、1時間撹拌した。次に反応物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (10ml)および1N NaOH (10ml)で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (2×10ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。

【 0 4 0 9 】

一般手順Eに従って: DMF (2ml)中の上記粗生成物の溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸(64mg、0.29mmol)、HOBt (47mg、0.35mmol)、DIPEA (0.25ml、1.44mmol)およびEDCI (68mg、0.35mmol)を加え、反応物を一晩撹拌した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、96:4:0、次に88:10:2)により精製して、所望のアミド(72mg、3工程を経て48%)を、淡黄色の油状物として得た。MeOH (5ml)中の上記からのアミド(72mg、0.14mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (77mg、0.56mmol)を加え、反応物を60℃で2.5時間撹拌した。次に反応物を冷却し、濃縮し、 CH_2Cl_2 (25ml)および飽和 NaHCO_3 水溶液(20ml)で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (2×10ml)で抽出し、合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、粗生成物を黄色の油状物として得た。

【 0 4 1 0 】

CH_3CN (5ml)中のメトキシルアミン塩酸塩(157mg、1.88mmol)の懸濁液に、DIPEA (0.55ml、3.16mmol)を、続いてCDI (302mg、1.86mmol)を加え、反応物を室温で1.5時間撹拌し、その後、 CH_3CN (5ml)中の上記からのアミン(69mg、0.16mmol)の溶液を加え、反応物を60℃で一晩撹拌した。溶液を冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20ml)で処理し、 CH_2Cl_2 (3×15ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルの放射状クロマトグラフィー(1mmプレート、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、96:4:0、次に9:1:0、次に88:10:2)により精製して、化合物190 (37mg、46%)を、白色の泡状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85-1.08 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J = 4.8, 3$ Hz), 8.75 (br d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.83, 19.12, 22.42, 30.03, 30.91, 30.98, 40.50, 41.22, 43.61, 52.11, 52.57, 60.91, 64.66, 121.73, 122.82, 126.39, 127.95, 133.22, 139.09, 147.93, 150.44, 155.74, 159.43, 167.40; ES-MS m/z 508 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}\cdot\text{Cl}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 52.27; H, 6.29; N, 12.34. Found: C, 52.18; H, 6.27; N, 12.34

10

【 0 4 1 1 】

実施例 191 ~ 208 は、下記に図示のスキームに従って調製した。R¹COOH は、表中で定義されている。



20

【 0 4 1 2 】

【 表 1 5 】

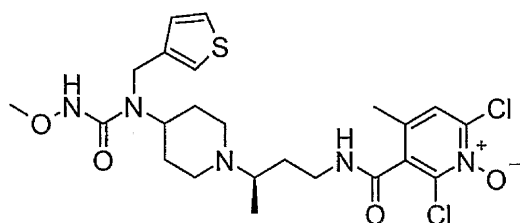
実施例	R ¹ COOH
191	2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸-N-オキシド
192	6-シアノ-2,4-ジメチル-ニコチン酸
193	2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-ニコチン酸
194	4-クロロ-2,6-ジメチル-ニコチン酸
195	6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸
196	2,4-ジクロロ-6-メチル-安息香酸
197	4-シアノ-2,6-ジメチル-ニコチン酸-N-オキシド
198	4-クロロ-2,6-ジメチル-ニコチン酸-N-オキシド
199	2-クロロ-6-イソプロピルカルバモイル-4-メチル-ニコチン酸
200	2,6-ジメチル-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-安息香酸 (Schering 特許 PCT/US00/11632)
201	2,4-ジメチル-6-ピリミジン-5-イル-ニコチン酸
202	2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-安息香酸
203	2,6-ジメチル-4-チオフェン-2-イル-安息香酸
204	6-シクロプロピル-2,4-ジメチル-ニコチン酸
205	4-(3-プロピル-ウレイド)-安息香酸
206	2,6-ジメチル-4-(3-イソプロピル-ウレイド)-安息香酸
207	2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ニコチン酸
208	6-イソブチル-2,4-ジメチル-ニコチン酸

30

40

【 0 4 1 3 】

実施例 191



化合物191: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド-N-オキシド

2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸(0.234g、1.14mmol)および過酸化水素-ウレア付加物(0.537g、5.70mmol)を、 CH_2Cl_2 に懸濁して、白色のスラリーを得た。トリフルオロ酢酸無水物(0.65ml、4.67mmol)を5分間かけて滴下し、得られた淡黄色の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(10ml)でクエンチし、次に乾燥したままシリカゲルに仕込み、カラムクロマトグラフィー(MeCN/MeOH/ NH_4OH 、8:1:1、v/v/v)を使用して精製して、2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸-N-オキシドを、淡黄色の結晶質固体(0.103g、41%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 2.37 (s, 3H), 7.60 (s, 1H)

【0414】

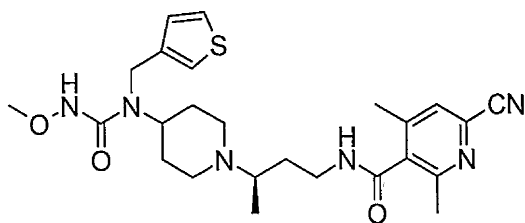
化合物191を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d, 3H, *J*

= 9.0 Hz), 1.25 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 2.22 (br t, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.57 (br t, 1H), 2.74-2.86 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.57 (br t, 1H); ES-MS *m/z* 499 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 49.91; H, 5.83; N, 12.65. Found: C, 49.82; H, 5.68; N, 12.58

【0415】

実施例192

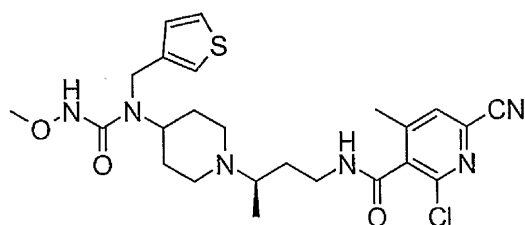


化合物192: 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.06 (d+m, 5H), 1.51 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.20 (br t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.70-2.85 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 499 (M+H)

【0416】

実施例193



化合物193: 2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

1,2-ジクロロエタン(110ml)中の2-クロロ-4-メチル-ニコチン酸(4.38g、25.6mmol)の懸濁液に、過酸化水素-ウレア付加物(乳鉢と乳棒で挽いて粉末にした、11.85g、126.0mmol)を室温に加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物(15.0ml、107.9mmol)を5分間かけて滴下し、得られた懸濁液を65 で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、1N HCl (20ml)で希釈し、CH₂Cl₂/MeOH (4:1、10×100ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(乾燥したまま仕込んだ、MeCN/MeOH/NH₄OH、8:1:1)により精製して、所望のN-オキシドを白色の固体(1.85g、39%)として得た。

10

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.39 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, J=6.6 Hz), 8.27 (d, 1H, J=6.6 Hz)

【 0 4 1 7 】

1,2-ジクロロエタン/DMF (3:1、40ml)中の2-クロロ-4-メチル-1-オキシ-ニコチン酸(1.85g、9.84mmol)の懸濁液に、ジメチルカルバミルクロリド(1.8ml、19.6mmol)を、続いてトリメチルシリルシアニド(3.0ml、28.6mmol)を加え、反応物を50 で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、1N HCl (9ml)で希釈し、CH₂Cl₂/MeOH (9:1、3×100ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(乾燥したまま仕込んだ、MeCN/MeOH/NH₄OH、8:1:1)により精製して、2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-ニコチン酸(0.83g、43%)を、褐色の固体として得た。

20

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.42 (s, 3H), 7.71 (s, 1H)

【 0 4 1 8 】

化合物193を白色の泡状物として単離した。

30

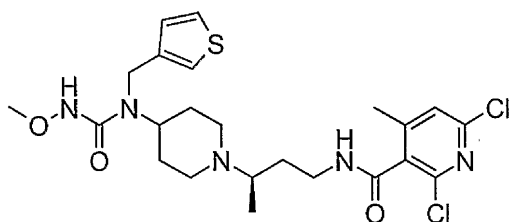
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98-1.08 (m,

1H), 1.01 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.20-1.28 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 3H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 3H), 4.09-4.13 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J=4.8 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=4.8, 3 Hz), 8.83 (br d, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.40, 19.09, 29.93, 30.51, 39.79, 41.44, 43.47, 51.38, 52.88, 59.67, 64.10, 115.62, 121.44, 125.85, 127.71, 128.97, 132.21, 136.94, 138.47, 148.62, 149.57, 158.85, 163.27; ES-MS m/z 541 (M+Na). Anal. Calcd. for C₂₄H₃₁N₆O₃SCl·0.2H₂O·0.2CH₂Cl₂: C, 53.86; H, 5.94; N, 15.57; Cl, 9.20; S, 5.94. Found: C, 53.79; H, 5.99; N, 15.69; Cl, 9.14; S, 5.89

40

【 0 4 1 9 】

実施例194



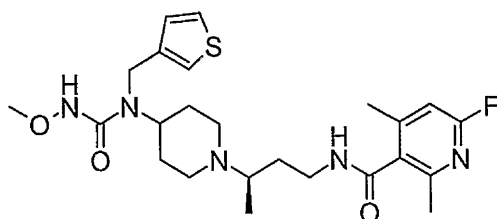
50

化合物194: 2,6-ジクロロ-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-メチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.03 (m, 1H), 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.18-1.23 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 4.13-4.18 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.74 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.35, 18.99, 29.76, 30.40, 30.48, 39.85, 40.88, 43.29, 51.39, 52.40, 59.86, 64.07, 121.25, 124.18, 125.92, 127.33, 132.43, 138.67, 146.45, 149.63, 150.75, 158.90, 163.97; ES-MS m/z 528 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 49.87; H, 5.82; N, 12.48; Cl, 16.43; S, 5.71. Found: C, 49.84; H, 5.86; N, 12.16; Cl, 16.73; S, 5.62

【 0 4 2 0 】

実施例195

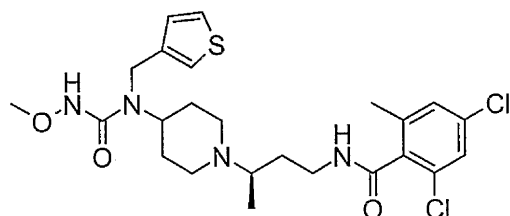


化合物195: 2,4-ジメチル-6-フルオロ-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.03 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 4H), 2.18 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.60 (br t, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.95-6.99 (s+m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS m/z 492 (M+H)

【 0 4 2 1 】

実施例196



化合物196: 2,6-ジクロロ-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.13 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 4H), 2.20 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.75-2.92 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 6.94 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS m/z 528 (M+H)

【 0 4 2 2 】

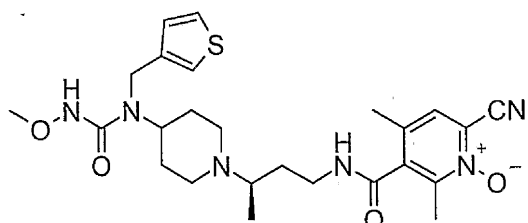
実施例197

10

20

30

40

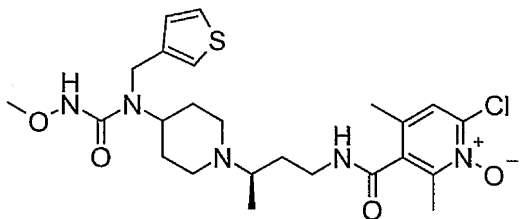


化合物197: 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド-N-オキシド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d, 3H, $J=9.0$ Hz), 1.25 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.23 (br t, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.59 (br t, 1H), 2.72-2.85 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.02 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H); ES-MS m/z 515 (M+H)

【 0 4 2 3 】

実施例198

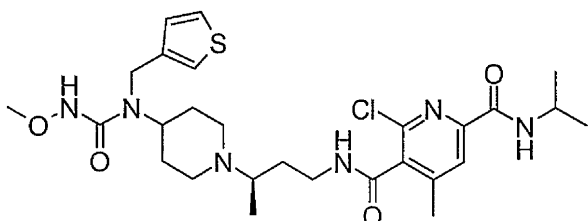


化合物198: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド-N-オキシド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (d, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.26 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 4H), 2.27 (s+m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.52 (br t, 1H), 2.74-2.84 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H); ES-MS m/z 546 (M+H)

【 0 4 2 4 】

実施例199



化合物199: 6-クロロ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

濃HCl (8ml)中の2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-ニコチン酸(0.315g、1.61mmol)を、100で45分間加熱し、次に全ての溶媒を真空下で除去して、淡黄色の結晶質固体を得た。粗固体、EDCI (0.339g、1.77mmol)およびHOBt (0.239g、1.77mmol)を、DMF (8ml)中で合わせて、淡黄色の溶液を得た。この溶液に、DIPEA (1.85ml、10.6mmol)を、続いてイソプロピルアミン(137 μL 、1.61mmol)を加え、得られた混合物を25で16時間攪拌した。反応混合物を水(3ml)でクエンチし、次にシリカゲルに乾燥したまま仕込み、カラムクロマトグラフィー(MeCN/MeOH/NH₄OH、8:1:1、v/v/v)を使用して精製して、2-クロロ-6-イソプロピ

10

20

30

40

50

ルカルバモイル-4-メチル-ニコチン酸(0.195g、47%)を得た。

【0425】

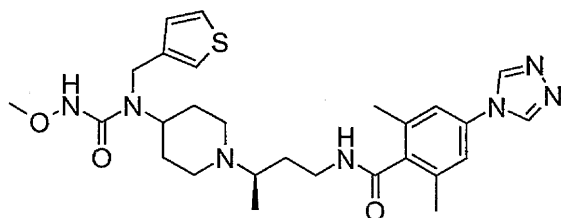
化合物199を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d+m, 4H), 1.12 (m, 1H), 1.28 (d, 6H, $J=6.0$ Hz), 1.56 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 3H), 2.19 (br t, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.57 (br t, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.66 (s+m, 5H), 3.83 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 6.94 (s+d, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.57 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.95 (s, 1H), 8.70 (br d, 1H); ES-MS m/z 579 (M+H)

10

【0426】

実施例200



化合物200: N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,6-ジメチル-4-1,2,4-トリアゾール-4-イル-ベンズアミド

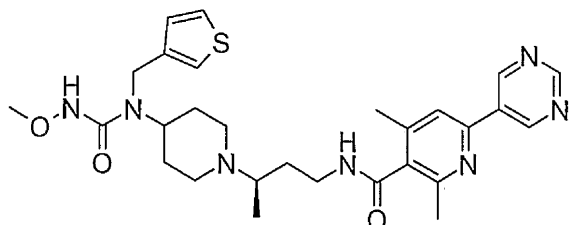
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.18-1.23 (m, 1H), 1.54-1.73 (m, 5H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.65-3.81 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 1H), 6.69 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 6.85 (br s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.19 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.89, 19.73, 30.33, 31.04, 31.55, 39.80, 41.43, 44.12, 51.91, 53.06, 60.19, 64.58, 120.59, 122.10, 126.29, 128.13, 133.70, 137.56, 139.04, 139.50, 141.30, 159.48, 168.64; ES-MS m/z 540 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}\cdot 1.3\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 52.14; H, 6.15; N, 15.04. Found: C, 52.14; H, 6.06; N, 14.76

30

【0427】

実施例201



40

化合物201: N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-6-ピリミジン-5-イル-ニコチンアミド

アルゴンで脱気したDME/2M Na_2CO_3 (4:1、12.5ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸エチルエステル(0.30g、1.40mmol)および5-ピリミジンボロン酸(0.522g、4.21mmol)の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (162mg、0.14mmol)を加え、混合物を90 に一晩加熱した。反応物を冷却し、EtOAc (25ml)および H_2O (15ml)で希釈した。水層をEtOAc (2×10ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/EtOAc、3:2)により精製して、2,4-ジメチル-6-ピリミジン-5-イル-ニコチン酸エチルエステル(306mg、85%)を得た。

50

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.43 (t, 3H, *J* = 6 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.47 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.32 (s, 2H)

【 0 4 2 8 】

EtOH/2N NaOH (1:2、15ml) 中の上記からのエステル(306mg、1.19mmol)の溶液を3日間加熱還流し、次に冷却し、濃HClでpH3に酸性化した。混合物を乾燥するまで濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH (4:1、20ml)で希釈し、濾過し、濃縮して、酸を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.44 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.35 (s, 2H)

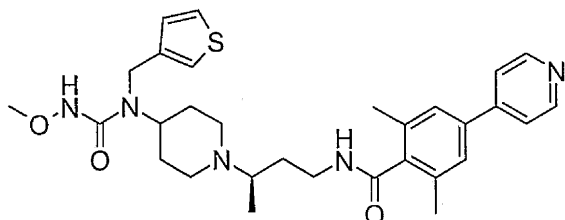
10

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.01 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.21-1.26 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 4H), 2.20 (br t, 1H, *J* = 11.4 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.73-2.88 (m, 3H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.80-3.89 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 5.1, 0.9 Hz), 6.85 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.25 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.88, 19.49, 22.89, 30.28, 31.15, 31.35, 40.21, 41.14, 43.85, 52.03, 52.91, 60.47, 64.56, 119.39, 121.98, 126.27, 128.00, 132.04, 134.04, 138.99, 145.67, 151.12, 155.33, 155.71, 159.05, 159.46, 168.05; ES-MS *m/z* 552 (M+H). Anal. Calcd. for C₂₈H₃₇N₇O₃S·1.2H₂O: C, 58.66; H, 6.93; N, 17.10. Found: C, 58.75; H, 7.07; N, 16.99

20

【 0 4 2 9 】

実施例202



30

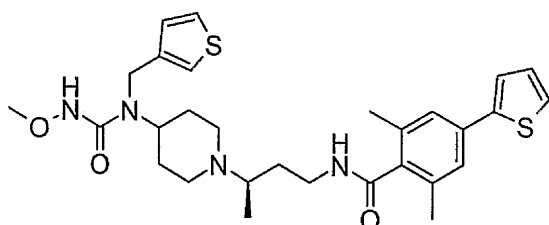
化合物202: N-((R)-3-[4-(3-メトキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-ベンズアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97-1.05 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 5H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 3H), 3.26-3.37 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 1H), 6.56-6.75 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.41 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 8.45 (br s, 1H), 8.65 (d, 2H, *J* = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.34, 19.25, 29.48, 30.33, 30.89, 39.36, 40.54, 43.50, 51.52, 52.11, 60.17, 64.07, 121.31, 121.53, 125.83, 127.28, 135.10, 137.75, 138.57, 147.39, 150.24, 159.03, 169.25; ES-MS *m/z* 550 (M+H). Anal. Calcd. for C₃₀H₃₉N₅O₃S·0.1CH₂Cl₂·1.3CH₃OH: C, 62.87; H, 7.46; N, 11.67. Found: C, 62.96; H, 7.19; N, 11.33

40

【 0 4 3 0 】

実施例203



化合物203: N-((R)-3-[4-(3-メトキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-4-チオフェン-2-イル-ベンズアミド

アルゴンで脱気したTHF/DME/2M Na₂CO₃ (1:1:1、4.5ml)中の2,6-ジメチル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-安息香酸tert-ブチルエステル(Schering Corporationの特許WO 2000/66558 AIに記載されているとおりに調製した) (215mg、0.61mmol)および2-チオフェンボロン酸(80mg、0.625mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (35mg、0.030mmol)を加え、混合物を90 に一晩加熱した。反応物を冷却し、EtOAc (25ml)とH₂O (15ml)で希釈した。水層をEtOAc (2×10ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/EtOAc、92:8)により精製して、所望のカップリングされた生成物(88mg、50%)を澄明な油状物として得た。

¹H

NMR (CDCl₃) δ 1.61 (s, 9H), 2.37 (s, 6H), 7.07 (dd, 1H, *J* = 5.1, 3.6 Hz), 7.27-7.30 (m, 2H)

ES-MS *m/z* 311 (M+Na)

【 0 4 3 1 】

CH₂Cl₂/TFA (1:6、3.5ml)中の上記からのt-ブチルエステル(42mg、0.15mmol)の溶液を一晩攪拌し、濃縮して、2,6-ジメチル-4-チオフェン-2-イル-安息香酸を白色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91-0.99 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.08-1.14 (m, 1H),

1.43-1.78 (m, 4H), 2.17 (br t, 1H, *J* = 11.4 Hz), 2.32 (s, 6H), 2.58 (dt, 1H, *J* = 11.4, 1.8 Hz),

2.70-2.87 (m, 3H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.88-3.93 (m, 1H), 4.14-

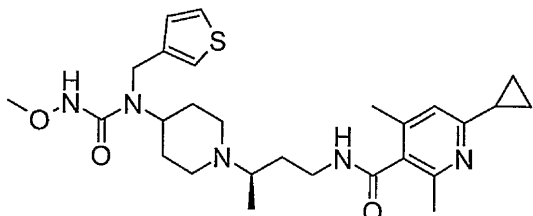
4.22 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H, *J* = 5.1, 1.2 Hz), 6.64-6.67 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, *J* =

4.8, 3.6 Hz), 7.17 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, *J* = 4.8, 1.2 Hz), 8.72 (br d, 1H); ES-

MS *m/z* 555 (M+H)

【 0 4 3 2 】

実施例204



化合物204: 6-シクロプロピル-N-((R)-3-[4-(3-エチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

6-置換-2,4-ジメチル-ニコチン酸類を調製するための一般手順:

H₂SO₄の10%水溶液(3ml)中の2,4-ジメチルピリジン-3-カルボキシラートエチル(0.59g、3.29mmol)およびシクロプロパンカルボン酸(1.2ml (15.1mmol)の溶液に、AgNO₃ (154mg、0.91mmol)を加え、続いて水 (6ml)中の過硫酸アンモニウム (1.541g、6.75mmol)の溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を飽和NH₄OH水溶液 (5ml)でpH10に中和し、EtOAc (3×20ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、シリカゲル

のカラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/EtOAc、96:4、次に1:1、次に0:100)により精製して、所望の6-シクロプロピル-2,4-ジメチル-ニコチン酸エチルエステル(133mg、18%)を澄明な油状物として、回収された出発材料の2,4-ジメチルピリジン-3-カルボキシラートエチル(0.31g)と共に得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

0.93-0.97 (m, 4H), 1.38 (t, 3H, $J=6$ Hz), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.39 (q, 2H, $J=6$ Hz), 6.73 (s, 1H)

【 0 4 3 3 】

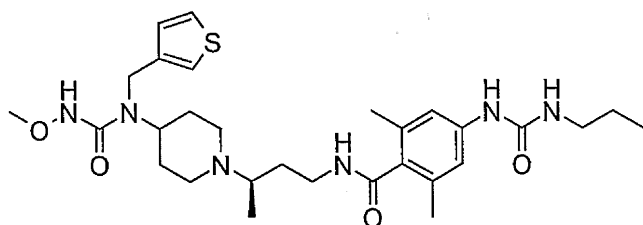
EtOH/10N NaOH (1:1、3ml)中の上記からのエステル(133mg、0.61mmol)の溶液を、3時間加熱還流し、次に冷却し、濃HCl (1.5ml)で酸性化した。混合物を乾燥するまで濃縮し、 $\text{C H}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1、30ml)で希釈し、濾過し、濃縮して、6-シクロプロピル-2,4-ジメチル-ニコチン酸(15mg、99%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.26-1.31 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 2.39-2.44 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 7.39 (s, 1H)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89-0.99 (m, 8H), 1.49-1.76 (m, 5H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.70-2.87 (m, 3H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.64-3.82 (m, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.32 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 8.99, 9.03, 12.68, 16.38, 18.07, 21.68, 28.54, 29.49, 30.29, 38.81, 40.25, 42.83, 50.89, 51.44, 59.56, 63.56, 118.48, 120.66, 125.48, 126.66, 129.97, 138.37, 142.85, 152.84, 158.43, 161.39, 168.17; ES-MS m/z 514 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}\cdot 0.9\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 56.78; H, 6.97; N, 11.87. Found: C, 57.04; H, 7.01; N, 11.62

【 0 4 3 4 】

実施例205



化合物205: 2,6-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-(3-プロピル-ウレイド)-ベンズアミド

氷冷ジクロロメタン(200ml)中の3,5-ジメチルアニリン(3.0ml、24mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(4.18mL、1.25当量)を加えた。30分後、臭素(1.2ml、0.97当量)を5分かけてゆっくりと加えた。水性処理と真空下での乾燥の後に、回収された粗物質(6.81g、96%)を乾燥THF(40ml)に取った。溶液を-78 に冷却し、メチルリチウム・リチウムプロミド錯体(21ml、1.3当量)を加えた。5分後、s-ブチルリチウム(20ml、1.3当量)を加え、続いてジ-t-ブチルジカーボネート(8.02g、1.6当量)を加えた。水性処理に続いて、粗アミドをメタノール:水の3:1の溶液(100ml)に取り、水酸化ナトリウム(5ml、10M、2当量)を続けた。反応物を60 で一晩撹拌した。溶媒を除去し、粗物質をジクロロメタンで希釈し、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、アニリンをジクロロメタン(2ml)およびn-プロピルイソシアナート(74 μL 、1.2当量)に取った。2時間後、溶媒を除去し、粗残渣をHCl/エタノール溶液(1.2M、15ml)に取って、50 で一晩撹拌した。溶媒

を除去した後、粗2,6-ジメチル-4-(3-プロピル-ウレイド)-安息香酸を白色の固体(94mg)として単離した。

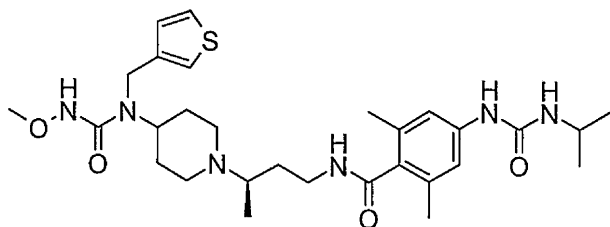
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83-0.99 (m, 7H), 1.02-1.11 (m, 1H), 1.46-1.77 (m, 8H), 2.11

(s, 6H), 2.48-2.57 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 3H), 3.12-3.22 (m, 3H), 3.52-3.20 (m, 4H), 3.75-3.82-3.90 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.03 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H); ES-MS m/z 573 (M+H)

【 0 4 3 5 】

実施例206

10



化合物206: 4-(3-イソプロピル-ウレイド)-2,6-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド

イソプロピルイソシアナートをn-プロピルイソシアナートの代わりに使用する以外は、2,6-ジメチル-4-(3-プロピル-ウレイド)-安息香酸(実施例205参照)と同様にして、2,6-ジメチル-4-(3-イソプロピル-ウレイド)-安息香酸を調製した。

20

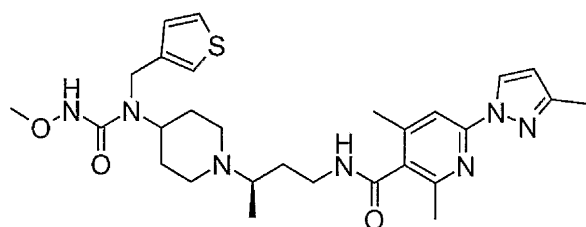
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.82-0.89 (m, 1H), 0.97 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.07-1.21 (m, 1H),

1.18 (d, 6H, $J=6$ Hz), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.65-1.76 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 5.30 (d, 1H, $J=6$ Hz), 6.62 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.05 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 8.85 (br s, 1H); ES-MS m/z 595 (M+Na)

【 0 4 3 6 】

実施例207

30



化合物207: N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ニコチンアミド

DMF (2ml)中の3-メチルピラゾール(156mg、1.90mmol)の溶液に、NaH(油中の60%分散体、76mg、1.9mmol)を加え、反応物を室温で30分間攪拌した後、2-クロロ-5-ブromo-4,6-ジメチルピリジン(227mg、1.03mmol)を固体のまま一度に加えた。混合物を2日間85 に加熱し、次に冷却し、EtOAc (35ml)およびブライン(20ml)で希釈した。有機層をブライン(2×15ml)および水(1×10ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/ Et_2O 、9:1)により精製して、3-ブromo-2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン(172mg、63%)を、白色の結晶質固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.65

(s, 3H), 6.23 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.62 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J=3$ Hz)

【 0 4 3 7 】

50

無水Et₂O (10ml)中の3-プロモ-2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン(172mg、0.65mmol)の溶液に、t-BuLi (ペンタン中の1.7M、0.76ml、1.29mmol)の溶液を-78 で加え、反応物を-78 で20分間撹拌した。次に、二酸化炭素(ドライアイス)を得られた橙色の懸濁液に、-78 で15分間泡立て入れ、反応物を室温まで温め、30分間撹拌した。混合物を水(7ml)とEt₂O (10ml)で希釈し、層を分離した。水層を濃HClでpH2~3に酸性化して、濃縮した。得られた固体をCH₂Cl₂/MeOH (5:1、30ml)で希釈し、濾過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₃CN/MeOH/NH₄OH、95:5:0次に7:2:1)により精製して、2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ニコチン酸(100mg、67%)を、白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.39 (s, 3H),

2.49 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.37 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7.61 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, *J* = 3 Hz)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89-1.10 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.49-1.72 (m, 4H),

2.17 (br t, 1H, *J* = 11.4 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.57 (br t, 1H, *J* = 11.4

Hz), 2.71-2.86 (m, 3H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.82-3.89 (m, 1H),

4.14-4.24 (m, 1H), 6.26 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 6.77 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 6.86 (br s, 1H), 6.88 (s,

1H), 7.28 (dd, 1H, *J* = 5.1, 3 Hz), 7.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.70 (br s, 1H); ¹³C

NMR (CDCl₃) δ 13.82, 14.31, 19.52, 22.58, 29.94, 31.02, 40.50, 41.08, 43.60, 52.15, 52.57,

61.00, 64.59, 108.48, 110.39, 121.56, 126.24, 127.69, 128.31, 131.66, 139.05, 147.53, 150.63,

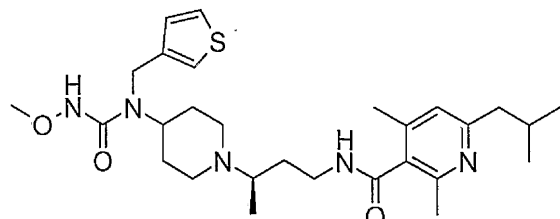
152.18, 153.92, 159.38, 168.30; ES-MS *m/z* 576 (M+Na). Anal. Calcd. for

C₂₈H₃₉N₇O₃S·0.3CH₂Cl₂·0.2H₂O: C, 58.32; H, 6.92; N, 16.82. Found: C, 58.48; H, 6.97 N,

16.46

【 0 4 3 8 】

実施例208



化合物208: N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-イソブチル-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

6-置換-2,4-ジメチル-ニコチン酸類(実施例204参照)を調製するために一般手順を使用して、6-イソブチル-2,4-ジメチル-ニコチン酸を調製した。

10

20

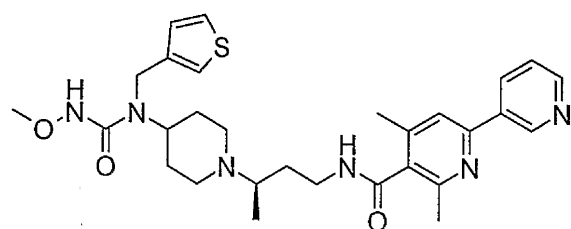
30

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87-0.91 (m, 1H), 0.89 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.01-1.20 (m, 1H), 1.49-1.74 (m, 5H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.48 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.49 (s, 3H), 2.70-2.87 (m, 3H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.74-3.82 (m, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H, $J = 4.8, 0.9$ Hz), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, $J = 4.8, 3$ Hz), 8.17 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.30, 18.64, 22.18, 22.27, 28.97, 29.49, 30.41, 30.97, 39.46, 40.79, 43.36, 47.22, 51.44, 52.35, 59.81, 64.05, 121.22, 121.95, 126.01, 127.25, 131.00, 138.94, 143.61, 153.37, 158.95, 160.65, 168.61; ES-MS m/z 530 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}\cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.55; H, 8.02; N, 12.73.

Found: C, 61.45; H, 8.03; N, 12.69

【 0 4 3 9 】

実施例 209



化合物 209: 4,6-ジメチル-[2,3']ピペリジニル-5-カルボン酸{(R)-3-[4-(3-メトキシル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド

DME/2M Na_2CO_3 (5:2, 3.5ml) 中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(100mg, 0.23mmol) および3-ピリジンボロン酸(56mg, 0.46mmol)のアルゴンで脱気した溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg, 0.013mmol)を加え、反応物を90 で一晩撹拌した。混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (25ml)と飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (2×10ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0次に88:10:2)により精製して、4,6-ジメチル-[2,3']ピペリジニル-5-カルボン酸((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-アミドを、生成物と出発材料のアミンの混合物として得た(約25%)。

【 0 4 4 0 】

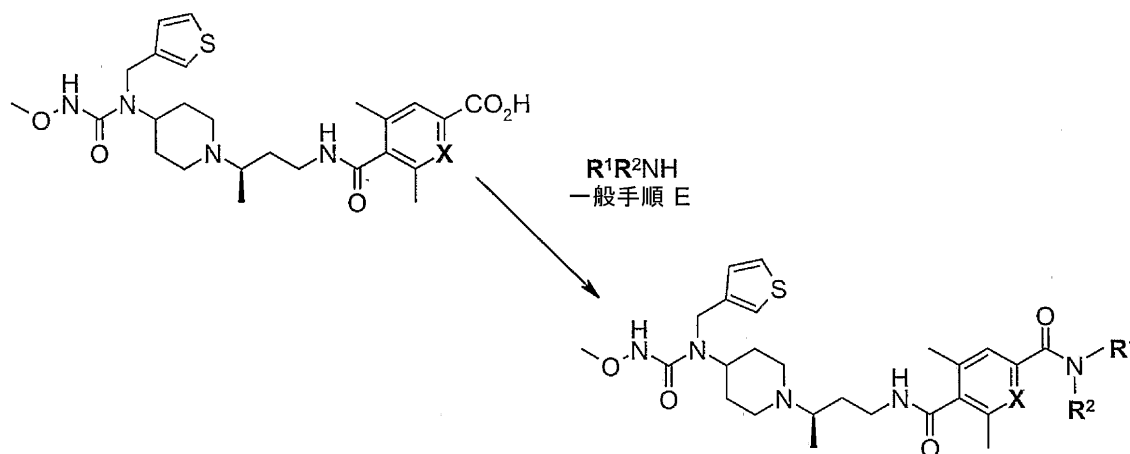
CH_2Cl_2 (5ml) 中の上記からの混合物(100mg)の溶液に、DIPEA (0.10ml, 0.58mmol)およびN-(4-ニトロフェノキシカルボニル)メトキシルアミン(58mg, 0.27mmol)を加え、反応物を室温で1.5時間撹拌した。混合物を CH_2Cl_2 (25ml)および1N NaOH (20ml)で希釈し、水層を CH_2Cl_2 (2×10ml)で抽出し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0、次に9:1:0、次に88:10:2)により精製し、続いてシリカゲルの分取薄層クロマトグラフィー(1mmプレート、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 9:1)に付して、化合物 209 (70mg, 2工程を経て55%)を、白色の固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.01-1.09 (m, 4H), 1.44-1.72 (m, 5H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.60-2.94 (m, 4H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.61-3.76 (m, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, $J=7.8, 4.8$ Hz), 8.27 (td, 1H, $J=7.8, 2.1$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 9.11 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.28, 19.07, 22.50, 29.03, 29.96, 30.99, 39.00, 40.80, 43.81, 51.32, 51.86, 59.89, 64.10, 119.09, 121.33, 123.54, 125.90, 127.30, 132.70, 134.28, 138.61, 144.84, 148.01, 149.85, 153.48, 154.70, 159.00; ES-MS m/z 573 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 1.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 56.13; H, 6.29; N, 13.05. Found: C, 56.17; H, 6.39; N, 12.94

10

【 0 4 4 1 】

実施例210～226は下記に図示のスキームに従って調製した。 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ は、表中で定義され、個々の実施例において示されるようにXは、CHまたはNである。



20

【 0 4 4 2 】

【表 1 6】

30

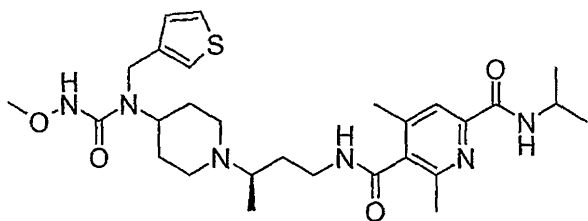
実施例	$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$
210	イソプロピルアミン
211	シクロプロピルアミン
212	イソプロピルアミン
213	1,1-ジメチルヒドラジン
214	N-エチルメチルアミン
215	N-メチルアリルアミン
216	モルホリン
217	2-メトキシエチルアミン
218	エチルアミン
219	tert-ブチルアミン
220	アミノアセトニトリルヒドロクロリド
221	(±)-sec-ブチルアミン
222	イソブチルアミン
223	アリルアミン
224	ピロリジン
225	N-メチルイソプロピルアミン
226	N-メチル-tert-ブチルアミン

40

【 0 4 4 3 】

50

実施例210



化合物210: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

1-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレア(0.150g、0.44mmol)、EDCI(0.093g、0.48mmol)およびHOBt(0.066g、0.48mmol)を、DMF(8ml)中で合わせて淡黄色の溶液を得た。この溶液に、6-シアノ-2,4-ジメチル-ニコチン酸(0.091g、0.48mmol)を、続いてDIPEA(126 μ L、0.66mmol)を加え、得られた混合物を25 $^{\circ}$ Cで16時間撹拌した。一般手順Eに従った標準処理により粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(Et₂O:MeOH:NH₄OH、90:8:2、v/v/v)により精製して、6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド(0.170g、77%)を、白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (m, 1H), 1.03 (d+m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.56-1.73 (m,

5H), 2.22 (br t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.71-2.85 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.75 (br d, 1H); ES-MS m/z 499 (M+H)

【0444】

エタノール(5ml)中の6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド(0.150g、0.30mmol)の溶液に、10N NaOH(1ml)を加え、得られた無色の溶液を100 $^{\circ}$ Cで16時間撹拌した。反応混合物を乾燥状態でシリカゲルに仕込み、カラムクロマトグラフィー(MeCN:MeOH:NH₄OH、6:3:1、v/v/v)を使用して精製して、4,6-ジメチル-5-{3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチルカルバモイル}-ピリジン-2-カルボン酸を、ガラス状の白色の固体(0.117g、75%)として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.31 (d, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.86 (m, 4H), 2.03 (m, 3H),

2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 7.17 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.61 (s, 1H)

【0445】

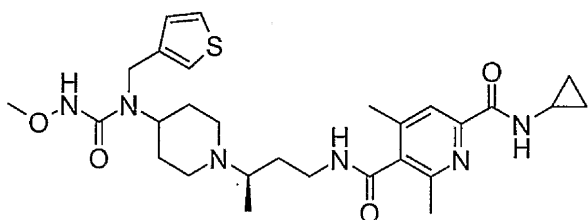
化合物210を白色の泡状物として単離した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (m, 1H),

0.97 (d+m, 4H), 1.29 (d, 6H, $J=6.0$ Hz), 1.53 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 8.64 (br d, 1H); ES-MS m/z 559 (M+H). Anal. Calcd. for C₂₈H₄₂N₆O₄S \cdot 0.9H₂O: C, 58.49; H, 7.68; N, 14.62. Found: C, 58.53; H, 7.44; N, 14.35

【 0 4 4 6 】

実施例211



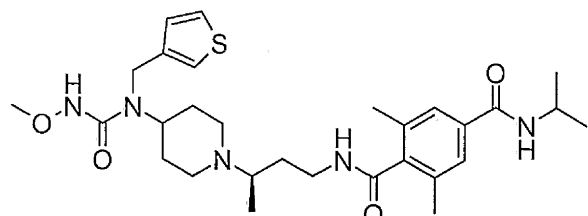
化合物211: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-シクロプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.66 (m, 2H), 0.86 (m, 3H), 0.98 (d+m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 4H), 2.17 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 6.97 (s+d, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H); ES-MS m/z 557 (M+H)

【 0 4 4 7 】

実施例212



化合物212: N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-N'-イソプロピル-2,6-ジメチル-テレフタルアミド

20

一般手順Eに従って: 1-[1-((R)-3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレア (160mg, 0.47mmol)、4-シアノ-2,6-ジメチル-安息香酸 (91mg, 0.52mmol)、EDCI (99mg, 0.52mmol)、HOBt (70mg, 0.52mmol)、DIPEA (0.12ml, 0.71mmol)、およびDMF (5ml)を合わせ、室温で一晩撹拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 、8% MeOH)により精製して、生成物 (175mg、75%)を白色の固体として得た。

30

【 0 4 4 8 】

無水アルコール (5ml) 中の4-シアノ-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,6-ジメチル-ベンズアミド (175mg、0.35mmol)の溶液に、10N NaOH (1ml)を加えた。混合物を100 で一晩撹拌し、濃縮し、次に乾燥状態でカラムに仕込んだ。粗物質を、7:2:1 アセトニトリル/メタノール/ NH_4OH により精製して、生成物 (162mg、89%)を白色の固体として、およびおそらくアミドとカルボン酸の混合物として得た。

40

【 0 4 4 9 】

化合物212を白色の固体として単離した。

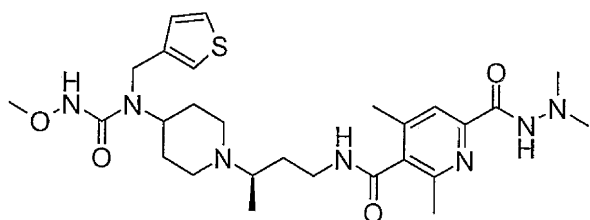
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.58-1.12 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.28 (d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.63-1.87 (m, 3H), 2.11-2.48 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.49-3.50 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.81-3.97 (m, 1H), 4.13-4.38 (m, 2H), 5.87 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.96 (s, 1H), 6.98-6.99 (m, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.77 (d, 1H, $J=6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.46, 14.52, 19.19, 22.84, 29.17, 30.11, 31.08, 39.54, 40.61, 40.95, 42.06, 43.66, 51.59, 51.85, 53.54, 60.53, 61.31, 64.29, 121.60, 126.02, 126.28, 127.37, 134.61, 135.1, 138.94, 141.07, 159.14, 166.58, 169.22; ES-MS m/z 580

10

(M+Na)

【 0 4 5 0 】

実施例213



20

化合物213: 6-(N',N'-ジメチル-ヒドラジノカルボニル)-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

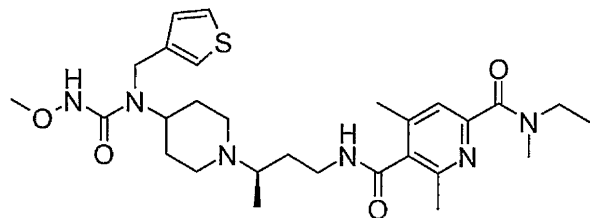
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84 (m, 1H), 0.99 (d+m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 2.17

(br t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (s+br t, 4H), 2.72 (s, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.60 (s+m, 4H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H); ES-MS m/z 560 (M+H)

30

【 0 4 5 1 】

実施例214



化合物214: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-(エチル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

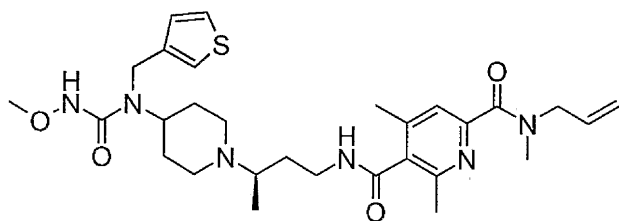
40

^1H NMR (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.84 (m, 1H), 0.99 (d+m, 4H), 1.13 (t, $J=6.0$ Hz) and 1.25 (t, $J=6.0$ Hz) (total 3H), 1.56 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s+br t, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.96 (s) and 3.08 (s) (total 3H), 3.30 (m, 2H), 3.61 (s+m, 5H), 3.73 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.06 (d, $J=3.0$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 8.83 (br s, 1H); ES-MS m/z 559 (M+H)

【 0 4 5 2 】

50

実施例215

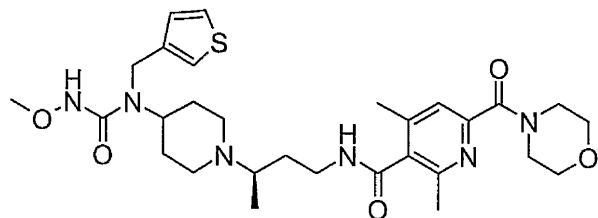


化合物215: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-(アリル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.85 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s+br t, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.95 (s) and 3.07 (s) (total 3H), 3.28 (m, 2H), 3.61 (s+m, 5H), 3.74 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 5.13-5.31 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.14 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H); ES-MS m/z 571 (M+H)

【 0 4 5 3 】

実施例216

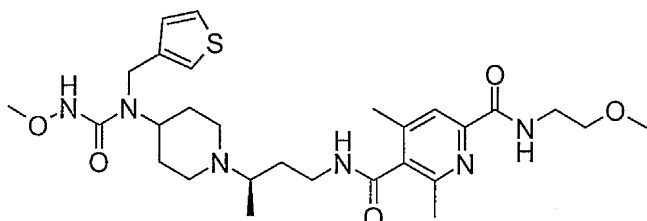


化合物216: 2,4-ジメチル-6-(モルホリン-4-カルボニル)-N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (br t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.69 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.14 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 8.82 (br d, 1H); ES-MS m/z 587 (M+H)

【 0 4 5 4 】

実施例217



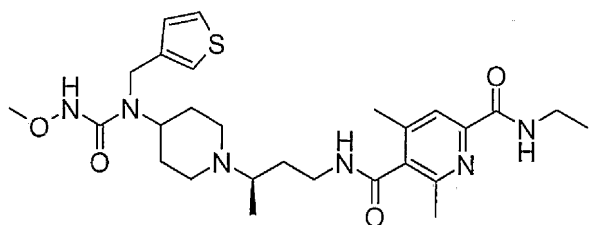
化合物217: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 4H), 2.16 (br t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.52 (s+br t, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.56 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.25 (br t, 1H), 8.75 (br d, 1H); ES-MS m/z 575 (M+H)

【 0 4 5 5 】

実施例218

10



化合物218: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-エチルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

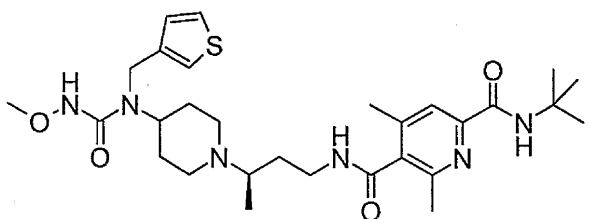
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.26 (t, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.54 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 4H), 2.17 (br t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.54 (br t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.95 (s+d, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98 (br t, 1H), 8.65 (br d, 1H); ES-MS m/z 545 (M+H)

20

【 0 4 5 6 】

実施例219

30



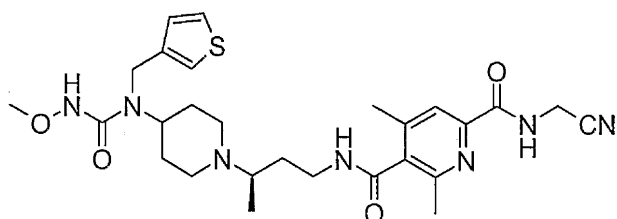
化合物219: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-tert-ブチルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.49 (s+m, 11H), 1.64-1.76 (m, 4H), 2.16 (br t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s+br t, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H); ES-MS m/z 573 (M+H)

40

【 0 4 5 7 】

実施例220

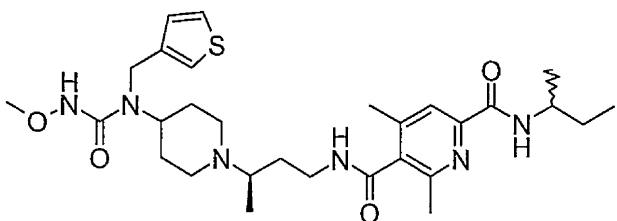


化合物220: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-シアノメチル5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 3H),
 2.21 (br t, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s+br t, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.57 (s,
 2H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.20 (m, 1H); 4.38 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J=3.0$ Hz),
 7.02 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.32 (br t, 1H), 8.64 (br s, 1H); ES-MS m/z
 556 (M+H)

10

【 0 4 5 8 】

実施例221



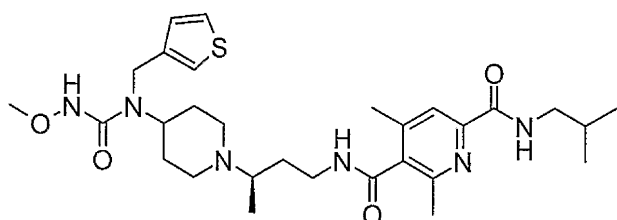
化合物221: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-sec-ブチル5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85 (m, 1H), 0.98 (m, 7H), 1.26 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.51-1.75
 (m, 7H), 2.17 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.55 (s+br t, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.29 (m,
 1H), 3.52 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (d,
 1H, $J=3.0$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.85 (s+m, 2H), 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 573
 (M+H)

20

30

【 0 4 5 9 】

実施例222



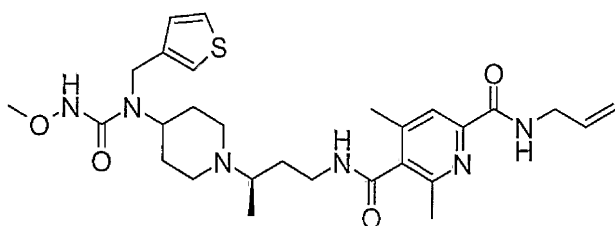
化合物222: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソブチル5-({(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (m, 1H), 0.98 (d+d+m, 11H), 1.56 (m, 1H), 1.65-1.74 (m,
 4H), 1.91 (m, 1H), 2.18 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.57 (br t, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.86
 (m, 2H), 3.29 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.96 (s+d, 2H),
 7.08 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.10 (br t, 1H), 8.66 (br s, 1H); ES-MS m/z 573 (M+H)

40

50

【 0 4 6 0 】

実施例223

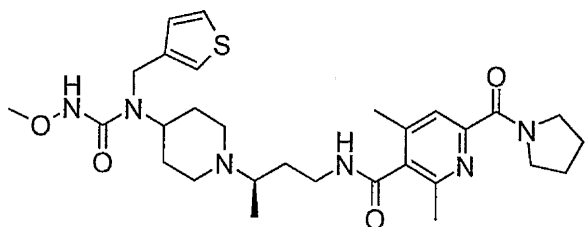


化合物223: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-アリル5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (m, 1H), 1.02 (d+m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 4H), 2.17 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.20 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 6.93 (s+d, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.10 (br t, 1H), 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 557 (M+H)

【 0 4 6 1 】

実施例224

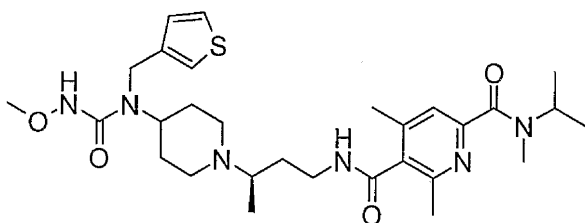


化合物224: 2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(ピロリジン-1-カルボニル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83 (m, 1H), 0.99 (d+m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 2.17 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.62-3.69 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H); ES-MS m/z 571 (M+H)

【 0 4 6 2 】

実施例225



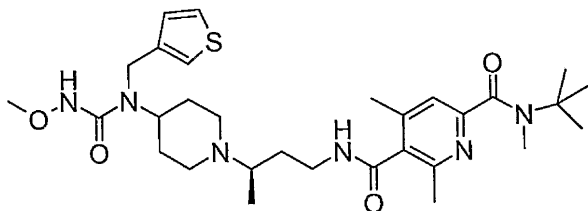
化合物225: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-(イソプロピル-メチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of rotamers) δ 0.84 (m, 1H), 0.98 (d+m, 4H), 1.15 (d, $J=6.0$ Hz) and 1.23 (d, $J=6.0$ Hz) (total 6H), 1.54 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 3H), 2.16 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.78 (s) and 2.95 (s) (total 3H), 3.28 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (dd, 2H, $J=18.0, 12.0$ Hz), 3.88 (m) and 4.94 (m) (total 1H), 4.24 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.13 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 8.89 (br m, 1H); ES-MS m/z 573 (M+H)

【 0 4 6 3 】

10

実施例226



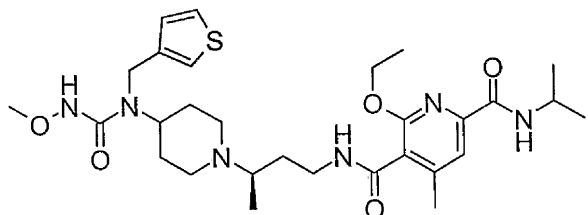
化合物226: 4,6-ジメチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-(メチル-tert-ブチル-アミド)5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84 (m, 1H), 0.97 (d+m, 4H), 1.54 (s+m, 10H), 1.64-1.76 (m, 3H), 2.15 (br t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.56 (br t, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.69 (dd, 2H, $J=18.0, 12.0$ Hz), 3.80 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 7.07 (s+d, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.77 (br s, 1H); ES-MS m/z 587 (M+H)

【 0 4 6 4 】

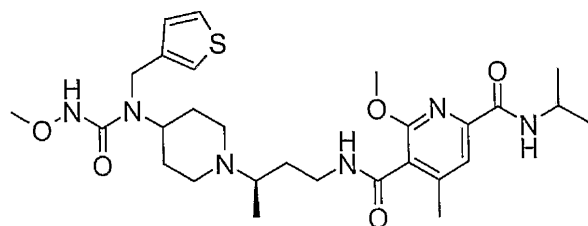
実施例227および実施例228



30

化合物227: 6-エトキシ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

40



化合物228: 6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-2,5-ジカルボン酸2-イソプロピルアミド5-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-アミド)

試薬用(75%)エタノール(5ml)中の2-クロロ-6-シアノ-4-メチル-N-{3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド(0.150g、0.30mmol)の溶液に、10N NaOH (1ml)を加え、得られた無色の溶液を100 で6時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態でシリカゲルに仕込み、カラムクロマトグラフィー(MeCN/

50

MeOH/NH₄OH、6:3:1、v/v/v)を使用して精製し、二つの生成物、6-メトキシ-4-メチル-5-{3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチルカルバモイル}-ピリジン-2-カルボン酸と6-エトキシ-4-メチル-5-{3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチルカルバモイル}-ピリジン-2-カルボン酸の混合物を、ガラス状の白色の固体(0.291g、約80%)として得た。混合物の¹H NMRとLC-MSは共に、これが実際にメトキシおよびエトキシ化合物の1:1混合物であることを裏付けた。

【 0 4 6 5 】

上記の酸混合物(0.070g、0.13mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロ-クロリド(0.028g、0.14mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.020g、0.14mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中で合わせて、淡黄色の溶液を得た。この溶液に、イソプロピルアミン(12 μL、0.14mmol)を、続いてジイソプロピルエチルアミン(30 μL、0.16mmol)を加え、得られた混合物を25℃で16時間撹拌した。一般手順Eに従った標準処理により、粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(Et₂O/MeOH/NH₄OH、89:10:1、v/v/v)により精製して、化合物227(0.035g、46%)および化合物228の両方を得た。

10

【 0 4 6 6 】

化合物227:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.29 (d, 6H),
J = 6.0 Hz), 1.37 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz), 1.53 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 2.18 (br t, 1H), 2.33 (s, 3H),
 2.56 (br t, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.79 (m,
 1H), 4.24 (m, 2H), 4.35 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 6.92 (s+d, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.49 (d,
 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 8.26 (br d, 1H); ES-MS *m/z* 589 (M+H)

20

【 0 4 6 7 】

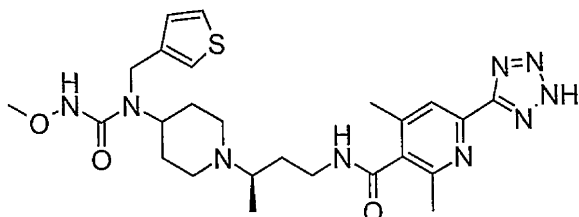
化合物228:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.19 (m, 1H), 1.29 (d, 6H),
J = 6.0 Hz), 1.53 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 2.17 (br t, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (br t, 1H), 2.71 (m,
 1H), 2.85 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.28 (m,
 2H), 6.92 (s+d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 8.32 (br
 d, 1H); ES-MS *m/z* 575 (M+H)

30

【 0 4 6 8 】

実施例229



40

化合物229: 2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ニコチンアミド

6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド(0.21g、0.42mmol)を、イソ-プロパノール(4ml)に溶解し、水(8ml)で希釈した(Demke and Sharpless, JOC 2001, 66, 7945-50)。乳白色の溶液にZnBr₂(0.094g、0.42mmol)およびNaN₃(0.030g、0.46mmol)を加え、得られ

50

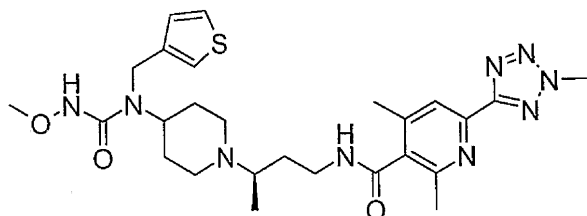
た混合物を16時間還流した。粗反応混合物を乾燥状態でシリカゲルに仕込み、カラムクロマトグラフィー (MeCN/MeOH/NH₄OH、7:2:1、v/v/v) により精製し、化合物229 (0.13g、58%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.49 (d, 3H, *J* = 6.0

Hz), 1.98 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.58 (m, 5H), 4.23 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); ES-MS *m/z* 542 (M+H)

【 0 4 6 9 】

実施例230



化合物230: 2,4-ジメチル-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-N-{(R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

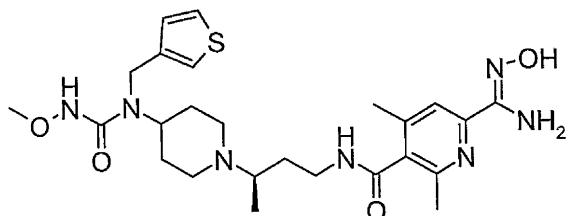
高压に密閉したチューブ内で、ヨウ化メチル (24 μL、0.39mmol) および K₂CO₃ (0.10g、0.78mmol) を、DMF (4ml) に溶解した 2,4-ジメチル-N-{{3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ニコチンアミド (0.070g、0.13mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。標準塩基処理により粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (Et₂O/MeOH/NH₄OH、87:11:2、v/v/v) により精製して、化合物230 (0.015g、21%) を白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91-1.11 (d+m, 5H), 1.54 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 3H), 2.21 (br t,

1H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (s+br t, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 6.73 (d, 1H *J* = 3.0 Hz), 6.86 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H). ES-MS *m/z* 556 (M+H)

【 0 4 7 0 】

実施例231



化合物231: N-((R)-3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-6-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

EtOH (3ml) 中の 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド (208mg、0.49mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン HCl (190mg、2.73mmol) および NaHCO₃ (239mg、2.84mmol) を加え、反応物を一晩加熱還流した。混合物を CH₂Cl₂ (25ml)、水 (10ml)、および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20ml) で希釈した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 5ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、6-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{{4-[(チオフェ

10

20

30

40

50

ン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(173mg)をベージュ色の泡状物として得た。

【0471】

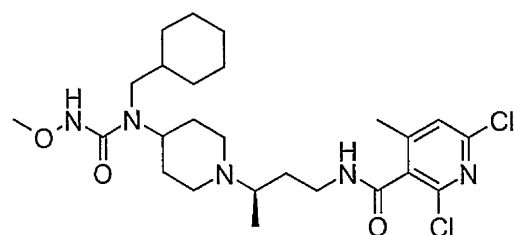
CH₂Cl₂ (5ml)中の上記からのアミン(173mg)の溶液に、DIPEA (0.080ml、0.46mmol)およびN-(4-ニトロフェノキシカルボニル)メトキシルアミン(89mg、0.42mmol)を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (25ml)および飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で希釈し、水層をCH₂Cl₂ (2×10ml)で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、96:4:0、次に9:1:0、次に88:10:2)により精製して、化合物231 (123mg、2工程を経て47%)を黄色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.06-1.47 (m, 2H), 1.67-1.90 (m, 4H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.61 (br t, 1H, J=11.4 Hz), 2.75-2.94 (m, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.21-4.28 (m, 1H), 5.54 (br s, 2H), 6.93 (dd, 1H, J=4.8, 1.2 Hz), 7.07 (br s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J=4.8, 3 Hz), 8.22 (br m, 1H), 9.39 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 554 (M+Na)

10

【0472】

実施例232



20

化合物232: 2,6-ジクロロ-N-{(R)-3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-3-メトキシ-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-メチル-ニコチンアミド

THF (5ml)中の{(R)-3-[4-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(174mg、0.47mmol)の溶液に、メトキシ-カルバミン酸フェニルエステル(94.7mg、0.56mmol)を加えた。混合物を60℃で3日間攪拌し、次に真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂、7% MeOH、1% NH₄OH)により精製して、{(R)-3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-3-メトキシ-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(105mg、50%)を、黄色の油状物として得た。

30

【0473】

一般手順Cに従って: CH₂Cl₂ (5ml)中のboc-保護アミン(105mg、0.23mmol)の溶液に、TFA (1ml)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮して過剰のTFAを除去した。粗生成物を次の反応に精製せずに使用した。一般手順Eに従って: 1-[1-((R)-3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-1-シクロヘキシルメチル-3-エチル-ウレア(77mg、0.23mmol)、2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸(51mg、0.25mmol)、EDCI (48mg、0.25mmol)、HOBt (34mg、0.25mmol)、DIPEA (0.059ml、0.35mmol)、およびDMF (5ml)を合わせて、室温で一晩攪拌した。粗生成物を分取TLC (エーテル、8%MeOH、1%NH₄OH)により精製して、化合物232 (63mg、2工程を経て51%)を白色の固体として得た。

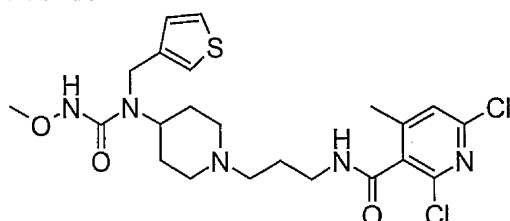
40

^1H NMR

(CDCl_3) δ 0.75-0.91 (m, 2H), 0.99 (d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.11-1.28 (m, 4H), 1.32-1.50 (m, 2H), 1.51-1.83 (m, 9H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.48-2.64 (m, 3H), 2.74-2.87 (m, 3H), 3.27-3.44 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.71-3.93 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H); ES-MS m/z 528 (M+H)

【 0 4 7 4 】

実施例233



化合物233: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{3-[4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-ニコチンアミド

一般手順Aを使用して、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.800g、4.30mmol)、チオフェン-3-カルバルデヒド(0.480g、4.30mmol)、酢酸(20滴、触媒)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.27g、6.02mmol)を、1,2-ジクロロエタン(40ml)中で合わせ、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。標準塩基処理により粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH 、96:3:1、v/v/v)により精製して、4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、淡黄色の油状物(0.886g、73%)として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.27

(m, 3H), 1.45 (s+m, 1H), 1.84 (d, 2H, $J=12.0$ Hz), 2.66 (m, 1H), 2.80 (t, 2H, $J=12.0$ Hz), 3.85 (s, 2H), 4.01 (br d, 2H), 7.03 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.29 (m, 1H)

【 0 4 7 5 】

CH_3CN (15ml)中のメトキシルアミン塩酸塩(0.520g、6.25mmol)の懸濁液に、DIPEA (1.09ml、6.25mmol)を、続いてCDI (1.02g、6.25mmol)を加え、反応物を室温で1.5時間撹拌し、その後、 CH_3CN (10ml)中の上記からのアミン(0.880g、3.12mmol)の溶液を加え、反応物を60℃で一晩撹拌した。溶液を冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20ml)で処理し、 CH_2Cl_2 (3×15ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH 、96:3:1、v/v/v)により精製して、4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色の泡状物として得た(0.95g、86%)。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.75 (d, 2H, $J=$

9.0 Hz), 2.79 (br t, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.36 (m, 1H)

【 0 4 7 6 】

4-(3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレイド)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.950g、2.69mmol)を、 CH_2Cl_2 とTFAの3:1混合物に溶解し、混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた褐色の油状物をポンプで2時間真空引きした(高真空システム)。一般手順Aを用いて、粗アミン、3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒド

10

20

30

40

50

ロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアルデヒド(0.561g、2.75mmol)、酢酸(20滴、触媒)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.792g、3.75mmol)を、CH₂Cl₂(40ml)中で合わせ、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。標準塩基処理により粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH、94:5:1、v/v/v)により精製して、1-{1-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピル]-ピペリジン-4-イル}-3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレアを、白色の泡状物として得た(0.692g、62%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.85 (p, 2H, *J*=4.5 Hz), 1.91 (t, 2H, *J*=9.0 Hz), 2.39 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.88 (d, 2H, *J*=12.0 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 4.04 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, *J*=3.0 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 2H)

10

【 0 4 7 7 】

EtOH (15ml)中の1-{1-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピル]-ピペリジン-4-イル}-3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレア(0.69g、1.56mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物(0.49ml、15.6mmol)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEt₂O(40ml)で希釈して白色の沈殿物を得た。固体を吸引濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮して、白色の泡状物を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH、83:15:2、v/v/v)により精製して、1-[1-(3-アミノ-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-ウレアを、白色の泡状物として得た(0.280g、57%)。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.72 (m, 6H), 2.00 (t, 2H, *J*=9.0 Hz), 2.07 (br s, 3H), 2.39 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.75 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.98 (d, 2H, *J*=12.0 Hz), 3.65 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.95 (d, 1H, *J*=3.0 Hz), 7.10 (s, 2H), 7.34 (m, 1H)

【 0 4 7 8 】

上記のアミン(0.059g、0.19mmol)、EDCI(0.040g、0.21mmol)、およびHOBt(0.028g、0.21mmol)を、DMF(8ml)中で合わせて、淡黄色の溶液を得た。この溶液に2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸(0.043g、0.21mmol)を、続いてDIPEA(43μL、0.24mmol)を加え、得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。一般手順Eに従った標準処理により、粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(Et₂O:MeOH:NH₄OH、86:12:2、v/v/v)により精製して、化合物233(0.067g、69%)を白色の泡状物として得た。

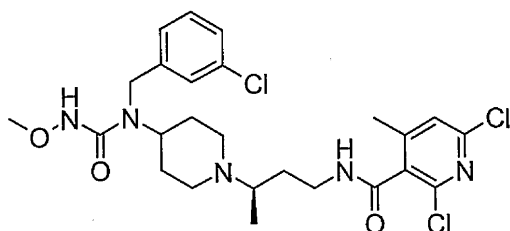
30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.06 (t, 2H, *J*=12.0 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.54 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.97 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 8.36 (br t, 1H); ES-MS *m/z* 536 (M+Na). Anal. Calcd. for C₂₂H₂₉N₅O₃Cl₂S·1.1H₂O: C, 49.46; H, 5.89; N, 13.11. Found: C, 49.42; H, 5.63; N, 12.84

40

【 0 4 7 9 】

実施例234



化合物234: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[1-(3-クロロ-ベンジル)-3-メトキシ-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

一般手順Aに従って: CH_2Cl_2 (20ml) 中の [(R)-3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.25g, 0.94mmol) の溶液に、3-クロロ-ベンジルアミン (0.14ml, 1.13mmol) を加え、混合物を5分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (0.30g, 1.41mmol) および酢酸 (10滴) を加え、混合物を室温にて N_2 下で一晩攪拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 、5% MeOH、1% NH_4OH) により精製して、{(R)-3-[4-(3-クロロ-ベンジルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを、黄色の油状物として得た (305mg, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-0.94 (d, 3H, $J=6$ Hz),

1.27-1.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.32-2.51 (m, 2H), 2.68-2.87 (m, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.23-3.37 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.33 (s, 1H)

【0480】

CH_3CN (5ml) 中のメトキシアミンHCl (0.25g, 3.04mmol) の溶液に、CDI (0.49g, 3.04mmol) およびDIPEA (0.53ml, 3.04mmol) を加えた。混合物を60 で2時間攪拌し、次に CH_3CN (5ml) 中の {(R)-3-[4-(3-クロロ-ベンジルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (305mg, 0.76mmol) の溶液を、前記混合物に加えた。60 で一晩攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (15ml) および飽和 NaHCO_3 (20ml) で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (3×10ml) で抽出し、次に合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗生成物は、 $^1\text{H NMR}$ において2:1の生成物/出発物質を含み、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 、7% MeOH、1% NH_4OH) により精製して、((R)-3-{4-[1-(3-クロロ-ベンジル)-3-メトキシ-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを、黄色の油状物として得た (215mg, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-0.95 (d, 3H, $J=9$ Hz), 1.37 (s, 9H), 1.47-1.82 (m, 6H), 2.13-

2.25 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.63-2.89 (m, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.14-4.26 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 5.90 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06-7.17 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)

【0481】

一般手順Cに従って: CH_2Cl_2 (5ml) 中の上記のBoc-保護アミン (215mg, 0.46mmol) の溶液に、TFA (1ml) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、次に濃縮した。粗1-[1-((R)-3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-1-(3-クロロ-ベンジル)-3-メトキシ-ウレアを、次の反応に精製せずに使用した。

【0482】

一般手順Eに従って: 1-[1-((R)-3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-1-(3-クロロ-ベンジル)-3-エチル-ウレア (77mg, 0.21mmol)、2,6-ジクロロ-4-メチル-ニコチン酸 (48mg, 0.23mmol)、EDCI (44mg, 0.23mmol)、HOBt (31mg, 0.23mmol)、DIPEA (0.55ml, 0.32mmol)、およびDMF (5ml) を合わせて、室温で一晩攪拌した。粗生成物を分取TLC (エーテル、6% MeOH、2% NH_4OH) により精製して、化合物234を白色の固体として得た (8

10

20

30

40

50

1mg、2工程を経て62%)。

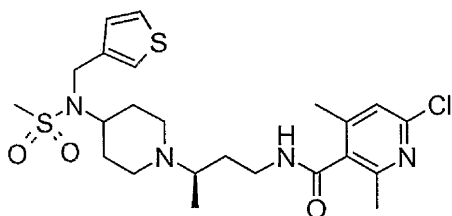
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99-1.01 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.12-1.26

(m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.62-1.86 (m, 4H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 3H), 3.25-3.44 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.06-4.24 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8.59 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 13.50, 19.21, 29.79, 30.50, 30.74, 39.78, 43.64, 44.53, 51.50, 53.02, 59.89, 64.30, 124.31, 124.46, 126.15, 127.93, 130.42, 132.52, 135.06, 139.86, 146.61, 149.90, 151.05, 159.18, 164.27; ES-MS m/z 556 (M+H)

10

【 0 4 8 3 】

実施例235



化合物235: 6-クロロ-N-{(R)-3-[4-(メタンシルホニル-チオフェン-3-イルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

20

CH_2Cl_2 (5ml)中の((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(154mg、0.42mmol)の溶液に、0 でDIPEA (0.20ml、1.15mmol)およびMsCl (0.08ml、1.03mmol)を加え、反応物を1.5時間かけて0 から室温に攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(20ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (3×10ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。 CH_2Cl_2 (1.5ml)中の上記からの粗メシラートの溶液に、TFA (1.5ml)を加え、反応物を1時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。

【 0 4 8 4 】

一般手順Eに従って: DMF (2ml)中の上記から得られた粗生成物の溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸(94mg、0.42mmol)、HOBt (75mg、0.56mmol)、DIPEA (0.4ml、2.30mmol)、およびEDCI (104mg、0.54mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルの放射状クロマトグラフィー(1mmプレート、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、96:4次に92:8)により精製して、化合物235 (18mg、3工程を経て8%)を白色の泡状物として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.15-1.43 (m, 2H), 1.56-

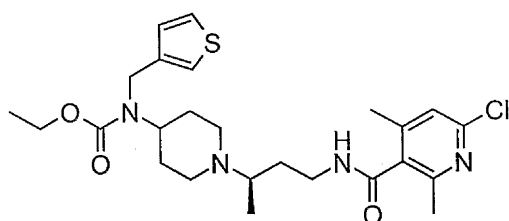
1.75 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.70-2.84 (m, 4H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.93 (d, 1H, $J=15$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J=15$ Hz), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.06 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 15.14, 20.55, 23.86, 32.78, 32.96, 33.79, 41.48, 43.09, 43.86, 45.46, 53.63, 58.14, 61.70, 124.40, 125.10, 127.93, 129.19, 134.33, 140.47, 149.17, 152.10, 156.97, 168.98; ES-MS m/z 535 (M+Na). Anal. Calcd. for

40

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}\cdot 1.3\text{CH}_3\text{OH}$: C, 52.61; H, 6.94; N, 10.10. Found: C, 52.70; H, 6.57; N, 9.87

【 0 4 8 5 】

実施例236



化合物236: (1-(R)-{3-[6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-チオフェン-3-イルメチル-カルバミン酸エチルエステル

CH₂Cl₂ (5ml)中の((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(251mg、0.68mmol)の溶液に、クロロギ酸エチル(143 μL、1.50mmol)を加えた。反応物を3時間攪拌した後、CH₂Cl₂ (40ml)で希釈し、1N NaOH (15ml)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂、5%)により精製して、所望の生成物(269mg、90%)を得た。

【0486】

一般手順Cに従って: Boc-保護アミンをCH₂Cl₂ (8ml)に取り、TFA (2mL)を加えた。反応物を2時間攪拌した後、溶媒を除去した。粗物質をCH₂Cl₂で希釈し、1N NaOHで洗浄した後、有機層を単離し、Na₂SO₄で乾燥した。粗残渣をそのまま次の工程で使用した。

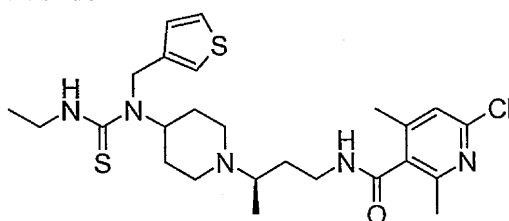
【0487】

一般手順Eに従って: DMF (4ml)中の上記からの得られた粗生成物の溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸(75mg、0.34mmol)、HOBt (57mg、0.42mmol)、DIPEA (1ml、5.7mmol)、およびEDCI (82mg、0.43mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂、3%)により精製して、化合物236 (17mg、3工程を経て10%)を白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.22 (m, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.62-2.81 (m, 3H), 3.28 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.74-3.98 (m, 3H), 4.12 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H); ES-MS m/z 529 (M+Na)

【0488】

実施例237



化合物237: 6-クロロ-N-{(R)-3-[4-(3-エチル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

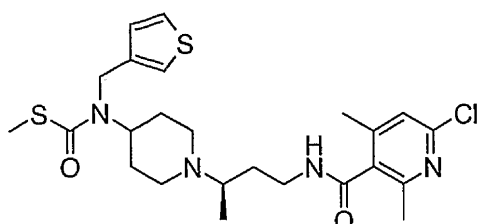
CH₂Cl₂ (5ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(76mg、0.18mmol)の溶液に、エチルイソチオシアナート(30 μL、0.34mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、96:4)により精製して、化合物237 (34mg、36%)を白色の泡状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85-0.95 (m, 1H), 0.98-1.03 (m, 7H), 1.48-1.82 (m, 5H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.63-2.87 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 3H), 5.38 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.93 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.86, 14.64, 19.14, 22.44, 29.57, 30.07, 30.80, 40.63, 41.23, 43.51, 44.06, 52.20, 57.74, 61.22, 122.01, 122.86, 126.22, 128.02, 133.32, 137.56, 148.09, 150.38, 155.79, 167.34, 182.46; ES-MS m/z 544 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}\cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 55.77; H, 6.83; N, 12.90. Found: C, 55.94; H, 6.80; N, 12.55

10

【 0 4 8 9 】

実施例238



20

化合物238: (1-((R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-チオフエン-3-イルメチル-チオカルバミン酸S-メチルエステル

CH_2Cl_2 (8mL)中の((R)-3-{4-[(チオフエン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(139mg、0.38mmol)の溶液に、チオメチルククロギ酸(39 μL 、0.46mmol)およびDIPEA(160 μL 、0.91mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌し、次に CH_2Cl_2 (25ml)で希釈し、1N NaOH(10ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。粗残渣は、さらに精製しないで次の工程で使用できるほどに充分純粋であった。

【 0 4 9 0 】

一般手順Cに従って: Boc-保護アミンを CH_2Cl_2 (8ml)に取り、TFA(2ml)を加えた。反応物を2時間攪拌した後、溶媒を除去した。粗物質を CH_2Cl_2 で希釈し、1N NaOHで洗浄した後、有機層を単離して、 Na_2SO_4 で乾燥した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/ CH_2Cl_2 /NH₄OH、5:95:1)により精製して、所望のアミン(118mg、2工程を経て91%)を得た。

30

【 0 4 9 1 】

一般手順Eに従って: DMF(4ml)中の上記からの第一級アミンの溶液に、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸(85mg、0.38mmol)、HOBt(71mg、0.53mmol)、DIPEA(1ml、5.7mmol)、およびEDCI(100mg、0.52mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/ CH_2Cl_2 、2%)により精製して、化合物238(107mg、61%)を白色の泡状物として得た。

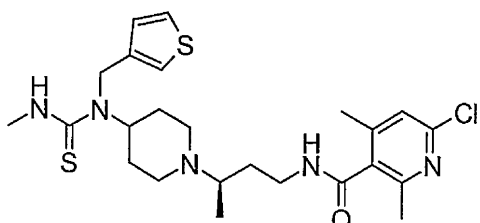
40

 ^1H NMR

(CDCl_3) δ 0.96 (d, 3H, $J=9$ Hz), 1.01-1.26 (m, 4H), 1.49-1.83 (m, 5H), 2.09 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.51 (s, 3H), 2.68-2.81 (m, 3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.96-4.21 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.26 (s, 1H); ES-MS m/z 510 (M+H)

【 0 4 9 2 】

実施例239



化合物239: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

一般手順Hに従って、6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミドおよびイソチオシアナートから化合物239を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.72-0.83 (m, 1H), 0.97-1.01 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, J =

6.6 Hz), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H),

2.58-2.68 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 2H), 3.03 (d, 3H, J = 3 Hz), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 3H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H, J = 5.1, 0.9 Hz), 7.10-7.11

(m, 1H), 7.39 (dd, 1H, J = 5.1, 3 Hz), 8.98 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.77, 19.17, 22.46,

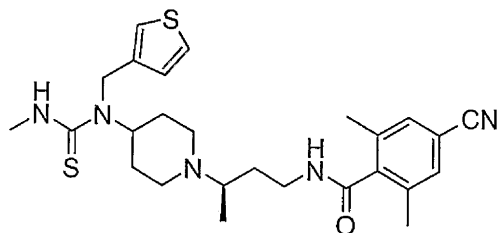
29.17, 30.08, 30.93, 33.35, 40.35, 43.67, 44.24, 52.17, 57.78, 61.11, 121.88, 122.90, 126.22,

127.99, 129.25, 137.49, 148.09, 150.42, 155.78, 167.46, 183.82; ES-MS m/z 508 (M+H). Anal.

Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}\cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 55.16; H, 6.62; N, 13.29. Found: C, 55.15; H, 6.72; N, 13.03

【 0 4 9 3 】

実施例240



化合物240: 4-シアノ-2,6-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド

一般手順Hに従って: 乾燥 CH_2Cl_2 (20ml)中の((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.0g、2.72mmol)に、メチルイソチオシアナート(223 μl 、3.26mmol)を加えた。次に反応混合物を N_2 圧力下室温にて一晩攪拌して、{(R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、黄色の油状物として得た。

【 0 4 9 4 】

BOC-保護アミンを CH_2Cl_2 に溶解し(約4ml/mmol)、TFA (約2ml/mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌した。標準処理において、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、所望のアミンを得た。

【 0 4 9 5 】

一般手順Eに従って: CH_2Cl_2 (3ml)中の1-[1-((R)-3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレア(145mg、0.426mmol)、4-シアノ-2,6-ジメチル-安息香酸(82mg、0.469mmol)、HOBt (75mg、0.554mmol)、およびD

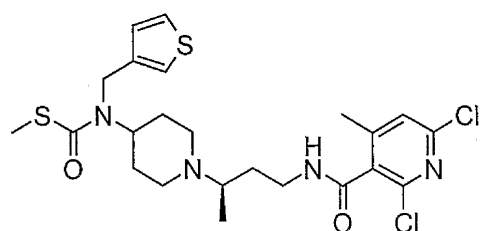
IPEA (186 μ l、1.06mmol)の撹拌した溶液に、EDCI (106mg、0.554mmol)を加えた。溶液を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。標準処理において、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで連続的に洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をトロン(tron) (DCM、2% MeOH、2% NH_4OH)により精製して、化合物240を白色の泡状物(70mg、3工程を経て33%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.79-0.85

(m, 1H), 0.97-1.01 (m, 4H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 3H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.98-2.99 (d, 3H, $J=4.2$ Hz), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 5.33-5.47 (m, 2H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.12-7.13 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.21 (s, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 8.82-8.84 (br d, 1H); ES-MS m/z 498 (M+H)

【 0 4 9 6 】

実施例241



化合物241: (1-((R)-3-[(2,6-ジクロロ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-チオフェン-3-イルメチル-チオカルバミン酸S-メチルエステル

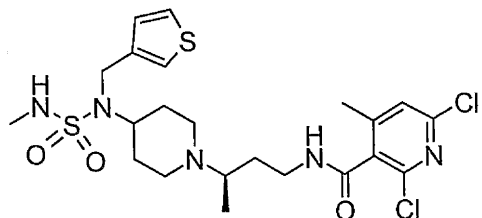
一般手順Eに従って、アミン(実施例238参照)および2,6-ジクロロ-4-メチルニコチン酸から化合物241を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d, 3H, $J=6$ Hz),

1.08-1.42 (m, 4H), 1.43-1.81 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 3H), 3.25-3.41 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.04-4.27 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H); ES-MS m/z 529 (M+H)

【 0 4 9 7 】

実施例242



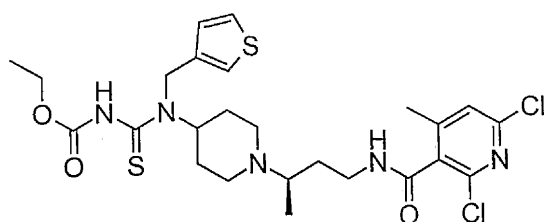
化合物242: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル-スルホンアミド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

ベンゼン(2ml)中のメチルスルファミン酸(55mg、0.49mmol)の懸濁液に、 PCl_5 (98mg、0.47mmol)を加え、反応物を1.5時間還流下で撹拌した。次に混合物を濃縮し、1,2-ジクロロエタン(3ml)で希釈した。2,6-ジクロロ-4-メチル-N-((R)-3-[4-(3-メチル-1-チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-ニコチンアミド(63mg、0.14mmol)およびDIP EA (0.20ml、1.15mmol)を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を CH_2Cl_2 (20ml)および1N NaOH (20ml)で希釈し、水層を CH_2Cl_2 (20ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、得られた粗物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、96:4次に9:1)により精製して、化合物242 (25mg、33%)を白色の泡状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.24-1.46 (m, 3H), 1.72-1.80 (m, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.43 (d, 3H, J = 5.4 Hz), 2.77-2.90 (m, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.28 (dd, 1H, J = 4.8, 3 Hz), 8.42 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.71, 19.57, 29.51, 30.90, 31.14, 31.66, 40.29, 43.49, 44.15, 52.38, 57.46, 60.41, 123.56, 124.96, 126.54, 127.90, 132.73, 139.42, 146.85, 150.54, 151.18, 164.75; ES-MS m/z 548 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.3\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$: C, 48.60; H, 5.93; N, 11.91. Found: C, 48.61; H, 6.00; N, 11.96

【 0 4 9 8 】

実施例243



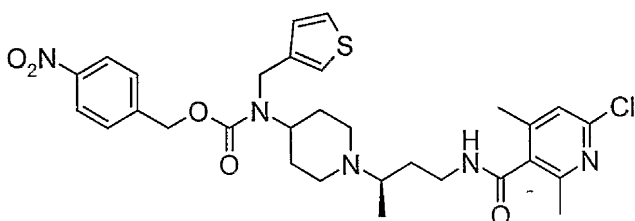
化合物243: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(3-ホルミルエチルエステル-1-チオフェン-3-イルメチル-チオウレイド)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

塩化メチレン(4ml)中の2,6-ジクロロ-4-メチル-N-(3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(0.095g、0.21mmol)の溶液に、イソチオシアナートギ酸(38 μL 、0.33mmol)を加え、得られた混合物を25 で16時間撹拌した。標準塩基処理により、粗生成物を黄褐色の油状物として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、97:2:1)により精製して、化合物243 (0.059g、48%)を白色の泡状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d+m, 4H), 1.16 (m, 1H), 1.30 (t+m, 5H), 1.55 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.16 (br t, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.17 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 7.01 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.32 (m, 1H); ES-MS m/z 586 (M+H)

【 0 4 9 9 】

実施例244



化合物244 : (1-{(R)-3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-チオフェン-3-イルメチル-カルバミン酸4-ニトロベンジルエステル

THF (0.90ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(52mg、0.12mmol)、4-ニトロベンジルクロロギ酸(50mg、0.23mmol)およびDIPEA (50 μL 、0.29mmol)の溶液を、60 で16時間撹拌した。一旦冷却し、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (20ml \times 3)

で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、29:1)により精製して、化合物244をオフホワイトの泡状物(47.2mg、64%)として得た。

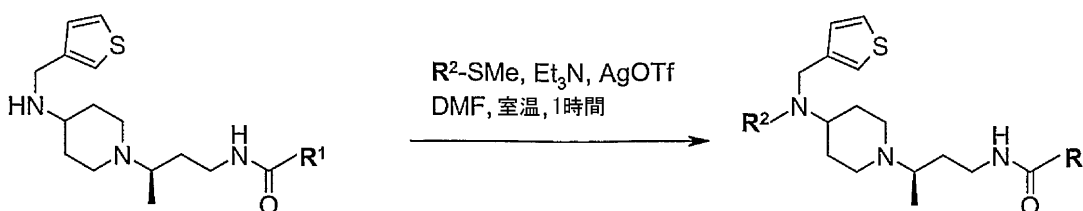
^1H

NMR (CDCl_3) δ 0.85-1.30 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.48-1.81 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43-2.57 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.66-2.87 (m, 3H), 3.22-3.35 (m, 1H), 3.77-4.06 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 6.93-7.05 (m, 3H), 7.20-7.32 (m, 3H), 8.13 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 8.60 (br s, 1H); ES-MS m/z 614 (M+H), 616 (M+H+2)

10

【0500】

実施例245~258は、下記に図示したスキームに従って調製した。 R^1 は、個々の実施例に示したとおりであり、 R^2 -SMeは、表中に定義されている。



20

【0501】

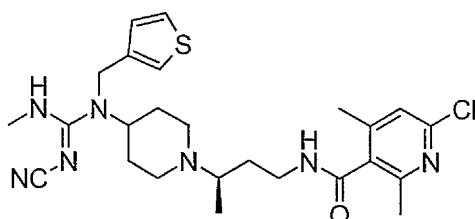
【表17】

実施例	R^2 -SMe
245	S-メチルN-シアノ-N'-メチルカルバムイミドチオアート
246	((メチルアミノ)メチルチオメチレン)メタン-1,1-ジカルボニトリル
247	N-メチル-1-(メチルチオ)-2-ニトロエテンアミン
248	S-メチルN-メタンシルホニル-N'-メチルカルバムイミドチオアート
249	S-メチルN-ニトロ-N'-メチルカルバムイミドチオアート
250	1-エチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア
251	1-アセチル-2,3-ジメチル-イソチオウレア
252	3-エチルアミノ-3-メチルスルファニル-アクリロニトリル
253	1-シクロプロピル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア
254	1-イソプロピル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア
255	1-メトキシエチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア
256	1-シクロプロピル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア (実施例253を参照)
257	1-シクロプロピル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア (実施例253を参照)
258	1-シクロブチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア

30

【0502】

実施例245



40

化合物245: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-シアノグアニジン)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

N-置換グアニジンの形成のための一般手順:

DMF (2ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミ

50

ノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(82mg、0.14mmol)の溶液に、S-メチルN-シアノ-N'-メチルカルバムイミドチオアート(31mg、0.24mmol)、Et₃N(0.10ml、0.72mmol)およびAgOTf(64mg、0.25mmol)を加え、反応物を1時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(25ml)および飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で希釈し、水層をCH₂Cl₂(2×10ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、96:4:0、次に9:1:0、次に88:10:2)により精製して、化合物245(45mg、45%)を白色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ

0.84-0.95 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.50-1.77 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 3H), 3.06 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.71-3.91 (m, 3H), 4.26-4.35 (m, 1H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.11 (br s, 1H), 7.42 (dd, 1H, *J* = 4.8, 3 Hz), 8.77 (br d, 1H); ¹³C NMR

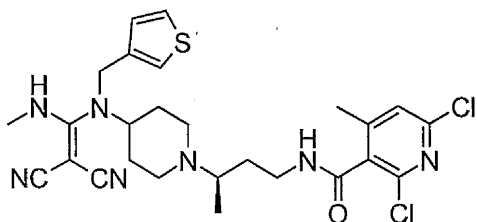
(CDCl₃) δ 13.92, 19.15, 22.44, 30.19, 30.90, 31.02, 31.27, 40.51, 43.51, 51.96, 55.53, 60.97, 117.54, 121.94, 122.87, 126.13, 128.28, 133.34, 137.93, 148.12, 150.37, 155.77, 159.80, 167.27;

ES-MS *m/z* 516 (M+H). Anal. Calcd. for C₂₅H₃₄N₇OSCl·1.0CH₂Cl₂·0.4H₂O: C, 51.34; H, 6.10;

N, 16.12. Found: C, 51.12; H, 5.95; N, 16.27

【 0 5 0 3 】

実施例246



化合物246: 2,6-ジクロロ-N-((R)-3-{4-[(2,2-ジシアノ-1-メチルアミノ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-4-メチル-ニコチンアミド

¹H NMR (CDCl₃ + drop of CD₃OD) δ 0.80-0.85 (m, 1H), 1.05-1.22 (m, 5H), 1.55-

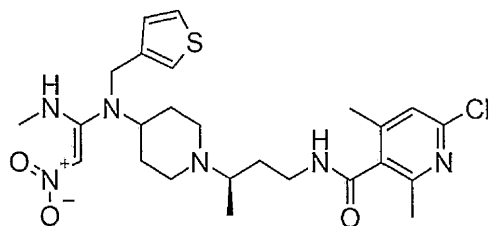
1.74 (m, 3H), 1.80-2.27 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.73 (br s, 3H), 2.85-2.96 (m, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.08 (br s, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H); ES-MS *m/z* 560 (M+H). Anal. Calcd. for

C₂₆H₃₁N₇OSCl₂·0.8CH₂Cl₂·1.7CH₃OH: C, 50.12; H, 5.81; N, 14.36. Found: C, 50.30; H, 5.47;

N, 14.04

【 0 5 0 4 】

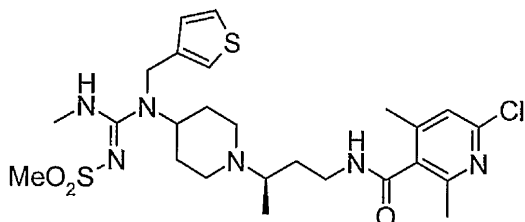
実施例247



化合物247: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(1-メチルアミノ-2-ニトロ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d, 3H, $J=7$ Hz), 1.18-1.80 (m, 6H), 2.27 (t, 1H, $J=12$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.48-2.51 (m, 4H), 2.67-2.86 (m, 3H), 2.95 (d, 3H, $J=6$ Hz), 3.14-3.37 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H, $J=6, 3$ Hz), 6.94 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.28 (dd, 1H, $J=6, 3$ Hz), 8.01 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H); ES-MS m/z 557 (M+Na)
【 0 5 0 5 】

実施例248



10

化合物248: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N"-メタンサルホニルグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

DMF (22ml)中のメタンサルホンアミド(2.11g、22.2mmol)の溶液に、10N NaOH (2.8ml)を加え、反応物を0 に冷却した後、二硫化炭素(0.80ml、13.3mmol)を加えた。混合物を15分間攪拌した後、10N NaOH (1.3ml)および二硫化炭素(0.40ml、6.7mmol)の別の部分を加えた。反応物を0 でさらに30分間攪拌した後、室温に温め、30分間攪拌した。反応物を0

20

に冷却し、MeI (2.8ml、45.0mmol)で希釈し、室温に温め、1.5時間攪拌した。次に混合物を水(30ml)で希釈し、EtOAc (4×25ml)で抽出した。合わせた有機抽出を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。得られた粗生成物をEtOAc/ヘキサン類で洗浄して、所望のN-メタンサルホニルカルボンイミドジチオ酸ジメチルエステル(3.2g、77%)を、白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.55 (s, 6H), 3.13 (s, 3H)。

30

【 0 5 0 6 】

MeOH (15ml)中のN-メタンサルホニルカルボンイミドジチオ酸ジメチルエステル(1.5g、8.02mmol)の溶液に、THF(2.0M、4.8ml、9.6mmol)中のメチルアミンの溶液を加え、反応物を50 に2.5時間加熱した後、メチルアミンの別の部分(4.8ml、9.6mmol)を加え、反応物を50 にさらに1時間加熱した。混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ-

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H), 2.96 (d, 3H, $J=6$ Hz), 3.01 (s, 3H), 7.95 (br s, 1H)

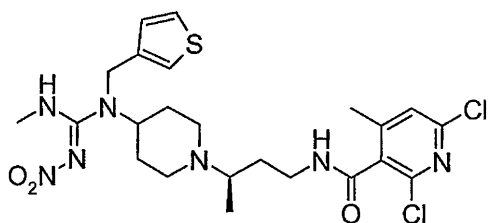
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.05-1.34 (m, 2H), 1.51 1.82 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 2.90 (d, 3H, $J=5.1$ Hz), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.61-3.95 (m, 4H), 6.30-6.34 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H, $J=4.8, 1.2$ Hz), 7.09 (br s, 1H), 7.30 (dd, 1H, $J=4.8, 3$ Hz), 8.23 (br s, 1H);

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.84, 19.14, 22.45, 30.22, 31.05, 31.51, 32.50, 39.91, 42.64, 43.13, 44.11, 52.07, 57.82, 60.27, 121.93, 122.85, 126.86, 126.92, 132.97, 139.31, 147.81, 150.56, 155.63, 160.74, 167.57; ES-MS m/z 591 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}\cdot 0.9\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 48.05; H, 6.07; N, 12.98. Found: C, 48.15; H, 6.08; N, 13.01

【 0 5 0 7 】

実施例249



化合物249: 2,6-ジクロロ-4-メチル-N-{(R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-ニトログアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

発煙硝酸(10ml)と濃硫酸(20ml)との混合物に、2-メチル-2-チオブソイドウレア硫酸塩(2.5g、9.0mmol)を15分間かけて-10℃で一度に加えた。反応物を0℃まで温め、2-メチル-2-チオブソイドウレア硫酸塩(2.5g、9.0mmol)の別の部分を加えた。混合物を0℃で15分間攪拌した。次に氷(300g)に注いだ。得られた白色の固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、2-メチル-1-ニトロ-2-チオブソイドウレア(3.7g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H), 9.11 (br s, 2H); ES-MS m/z 158 (M+Na)。

10

【0508】

DMF (3ml)中の2-メチル-1-ニトロ-2-チオブソイドウレア(430mg、3.19mmol)の溶液に、Cs₂CO₃ (1.10g、3.38mmol)およびMeI (0.30ml、4.82mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。次に混合物を水(10ml)およびEtOAc (40ml)で希釈し、有機層をブライン(3×15ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。得られた黄色の油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン類、1:1)により精製して、S-メチルN-ニトロ-N'-メチルカルバムイミドチオアート(56mg、11%)を、白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.52 (s, 3H), 3.12 (d, 3H, J= 6 Hz), 10.05 (br s, 1H)。

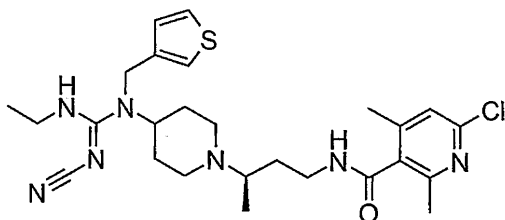
20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (d, 3H, J= 6.6 Hz), 1.23-1.57 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 6H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 3H), 6.31 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J= 4.8, 3 Hz), 8.31 (br d, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.00, 19.60, 29.93, 30.30, 30.56, 31.18, 39.67, 43.80, 44.05, 51.11, 57.18, 59.97, 122.66, 124.91, 126.28, 128.20, 132.79, 135.42, 146.83, 150.23, 151.55, 161.34, 164.66; ES-MS m/z 578 (M+Na). Anal. Calcd. for C₂₃H₃₁N₇O₃SCl₂·1.3CH₂Cl₂: C, 43.76; H, 5.08; N, 14.70. Found: C, 43.67; H, 5.02; N, 14.75

30

【0509】

実施例250



化合物250: 6-クロロ-N-{(R)-3-[4-(N'-エチル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

1-エチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレアの形成のための一般手順:

メタノール(20mL)中のジメチルシアノジチオイミノカルボナート(2.85g、17.6mmol)の溶液に、エチルアミン(2M溶液、9.7mL、19.4mmol)を加えた。溶液を還流下一晩攪拌した。溶液を室温に冷却し、所望の生成物が溶液から2時間かけて結晶化した。結晶をブフナー漏斗上に回収し、冷メタノールで数回洗浄し、真空下で乾燥して、1-エチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレアを、白色の固体(1.08g、43%)として得た。

40

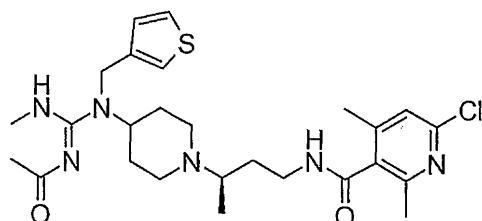
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (t, 3H, J= 6 Hz), 2.61 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.46 (q, 2H, J= 6 Hz)

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77-0.91 (m, 1H), 0.98-1.09 (m, 6H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H); ES-MS m/z 530 (M+H)

【 0 5 1 0 】

実施例251



化合物251: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{(R)-3-[4-(N'-メチル-N-チオフェン-3-イルメチル-N''-アセチルグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

MeOH (10ml)中の1-メチル-2-チオウレア(2.12g、23.5mmol)の懸濁液に、MeI (1.60ml、25.7mmol)を加え、反応物を1時間撹拌した。次に混合物を濃縮して白色の固体(5.55g)を得た。THF (20ml)中の上記からの固体(0.72g)の溶液に、 Et_3N (2.0ml、14.3mmol)およびアセチルクロリド(0.5ml、7.03mmol)を加え、得られた懸濁液を室温で3.5時間撹拌した。混合物を CH_2Cl_2 (40ml)および飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈し、有機抽出物をブライン(1×25ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(EtOAc /ヘキサン類、1:2次に1:1)により精製して、1,1-ジアセチル-2,3-ジメチル-イソチオウレア(0.17g、29%)を、澄明な油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

【 0 5 1 1 】

MeOH (10ml)中の1,1-ジアセチル-2,3-ジメチル-イソチオウレア(0.17g、0.90mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (250mg、1.81mmol)を加え、反応物を室温で1.5時間撹拌した。混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (25ml)および水(20ml)希釈し、水層を CH_2Cl_2 (2×10ml)で抽出し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、1-アセチル-2,3-ジメチル-イソチオウレア(112mg、85%)を、白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.10 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81-0.93 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 1H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.00-2.14 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 3H), 2.76 (d, 3H, $J = 4.2$ Hz), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 3H), 4.19-4.26 (m, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.2$ Hz), 7.23 (br s, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J = 5.1, 3$ Hz), 8.74 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.87, 19.09, 22.40, 26.42, 30.21, 30.43, 30.94, 31.24, 40.48, 42.68, 43.64, 52.14, 55.81, 60.92, 122.28, 122.91, 126.41, 127.71, 133.27, 137.09, 148.06, 150.42, 155.72, 163.87, 167.29, 175.23; ES-MS m/z 555 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{SCl} \cdot 1.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 51.44; H, 6.25; N, 13.23.

Found: C, 51.30; H, 6.14; N, 13.42

【 0 5 1 2 】

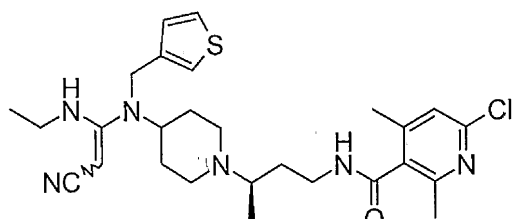
実施例252

10

20

30

40



化合物252: 6-クロロ-N-((R)-3-{4-[(2-シアノ-1-エチルアミノ-ビニル)-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

THF (20ml)中の蒸留したアセトニトリル(1.0ml、19.1mmol)の溶液に、ヘキサン類中のn-ブチルリチウムの溶液(2.1M、9.0ml、18.9mmol)を-78 で加え、混合物を-78 で30分間 10
 攪拌した後、エチルイソチオシアナート(0.56ml、6.39mmol)を加えた。混合物を-78 で1
 0分間、次に0 (氷浴)で30分間攪拌した後、水(20ml)でクエンチした。有機相を水(2×15
 ml)で洗浄し、合わせた水層をヘキサン類(1×25ml)で洗浄した。合わせ水層にMeI (0.80m
 l、12.9mmol)を加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応物をEtOAc (3×25ml)で抽出
 し、有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン類/EtOAc
 c、9:1次に3:1)により精製して、3-エチルアミノ-3-メチルスルファニル-アクリロニトリ
 ル(0.85g、94%)を、淡黄色の油状物でありかつE/Z位置異性体の混合物(約2:1)として得た
 。¹H NMR (CDCl₃) 1.20-1.29 (m, total 3H), 2.33 (s, 1.1H), 2.50 (s, 1.9H), 3.0
 3-3.12 (m, 1.3H), 3.36-3.41 (m, 0.7H), 3.65 (s, 0.3H), 4.11 (s, 0.7H), 4.38 (br
 s, 0.7H), 4.90 (br s, 0.3H)。

10

20

【0513】

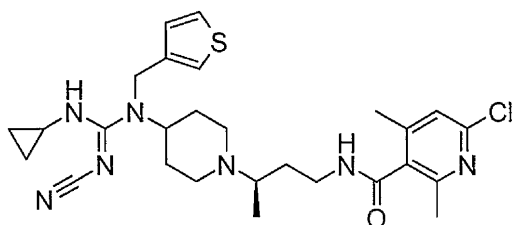
E/Z位置異性体の1:1の混合物:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91-1.15 (m, 8H), 1.48-1.55
 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.04-2.20 (m, 1H), 2.28 (s) and 2.29 (s) (total
 3H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.70-2.86 (m, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 1H),
 3.71-3.84 (m, 5H), 6.95-6.97 (m) and 7.00-7.05 (m) and 7.10 (br s) (total 3H), 7.29-7.32 (m,
 1H), 8.39 (br d) and 8.87 (br d) (total 1H); ES-MS *m/z* 529 (M+H)

30

【0514】

実施例253



化合物253: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シ
 アノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

40

シクロプロピルアミンをエチルアミンの代わりに使用する以外は、1-エチル-2-メチル-
 3-シアノイソチオウレア(実施例250を参照)に関する同じ手順に従って、1-シクロプロピ
 ル-2-メチル-3-シアノイソチオウレアを調製した。

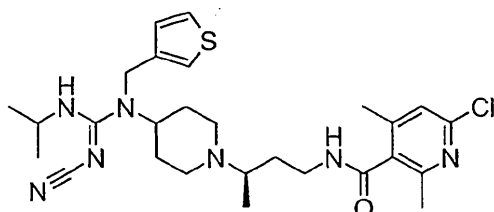
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.66-0.76 (m, 2H), 0.83-
 0.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.64 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.34-0.39 (m, 2H), 0.80-0.89 (m, 3H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0.98-1.09 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.96-7.00 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS m/z 542 ($\text{M}+\text{H}$)

【 0 5 1 5 】

実施例254

10



化合物254: 6-クロロ-N-((R)-3-[4-(N'-イソプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

イソプロピルアミンをエチルアミンの代わりに使用する以外は、1-エチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア(実施例250を参照)に関する同じ手順に従って、1-イソプロピル-2-メチル-3-シアノイソチオウレアを調製した。

20

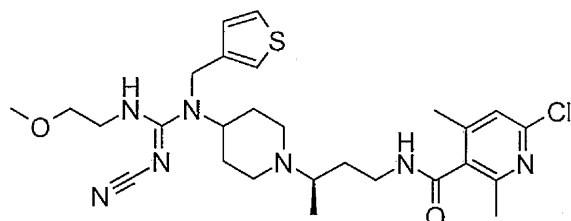
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (d, 6H, $J=6$ Hz), 2.49 (br s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 6.22 (br s, 1H)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.80-0.89 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 9H), 0.99-1.09 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 3H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.25-4.44 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.99-7.04 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 8.71 (br s, 1H); ES-MS m/z 544 ($\text{M}+\text{H}$)

30

【 0 5 1 6 】

実施例255



化合物255: 6-クロロ-N-((R)-3-((4-[(N'-(2-メトキシ-エチル)-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ]-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

メトキシエチルアミンをエチルアミンの代わりに使用する以外は、1-エチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア(実施例250を参照)に関する同じ手順に従って、1-メトキシエチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレアを調製した。

40

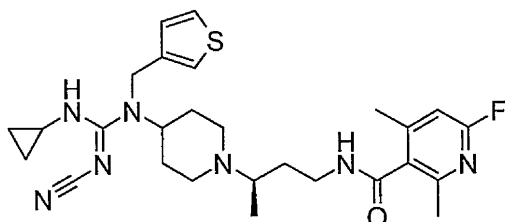
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.53 (br s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 6.29 (br s, 1H)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.79-0.91 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.00-1.09 (m, 1H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.34 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.79-3.92 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS m/z 582 ($\text{M}+\text{Na}$)

【 0 5 1 7 】

10

実施例256



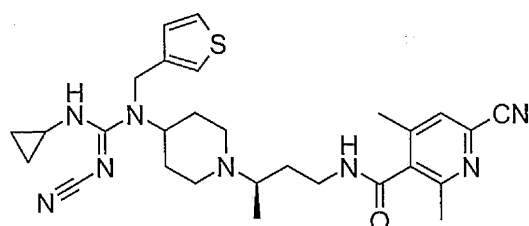
化合物256: N-{(R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.30-0.35 (m, 2H), 0.75-0.89 (m, 3H), 1.00 (d, 3H, $J=6$ Hz), 1.00-1.09 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.69-2.92 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.04 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 8.65 (br s, 1H); ES-MS m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)

20

【 0 5 1 8 】

実施例257



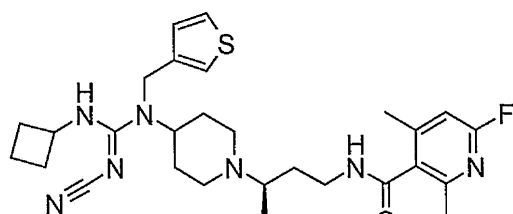
化合物257: 6-シアノ-N-{(R)-3-[4-(N'-シクロプロピル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.30-0.37 (m, 2H), 0.80-0.91 (m, 3H), 0.95-1.08 (m, 4H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.69-2.97 (m, 4H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.12 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 8.70 (br s, 1H)

40

【 0 5 1 9 】

実施例258



化合物258: N-((R)-3-[4-(N'-シクロブチル-N-チオフェン-3-イルメチル-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

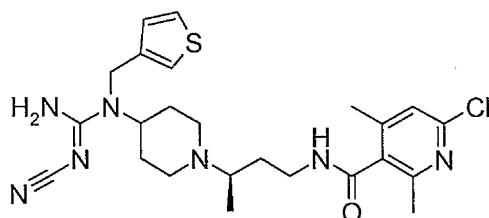
シクロブチルアミンをエチルアミンの代わりに使用する以外は、1-エチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレア(実施例250を参照)に関する同じ手順に従って、1-シクロブチル-2-メチル-3-シアノイソチオウレアを調製した。¹H NMR (CDCl₃) 1.62-1.79 (m, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 5H), 4.11 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78-0.90 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.99-1.09 (m, 1H),

1.47-1.62 (m, 5H), 1.63-1.81 (m, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 562 (M+Na)

【 0 5 2 0 】

実施例259



化合物259: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-[4-(N-チオフェン-3-イルメチル-N'-シアノグアニジノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル)-ニコチンアミド

1-ブタノール(5ml)中の6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((R)-3-{4-[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド(100mg、0.23mmol)の攪拌した溶液に、固体のナトリウムジシアナミド(41mg、0.46mmol)を、続いて4.0M HCl/ジオキサソール溶液(0.12ml、0.46mmol)を加えた。得られた溶液を2時間加熱還流し(120 °C)、次に室温に冷却した。飽和NaHCO₃水溶液(10ml)を加え、混合物をCH₂Cl₂ (3×20ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、次にシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、20:2:1)により精製して、化合物259を白色の泡状物(85mg、74%)として得た。

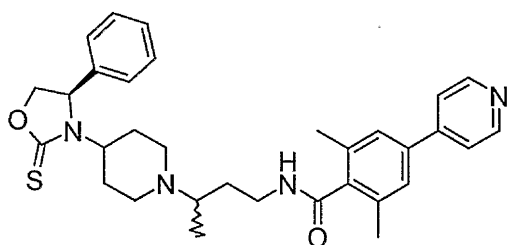
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89-1.10 (m, 4H),

1.50-1.74 (m, 5H), 2.16 (t, 1H, *J* = 12 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.55 (t, 1H, *J* = 9 Hz), 2.69-2.83 (m, 3H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 5.29 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 7.13 (br s, 1H), 7.39 (dd, 1H, *J* = 6, 3 Hz), 8.60 (br s, 1H);

ES-MS *m/z* 524 (M+Na)

【 0 5 2 1 】

実施例260



化合物260: 2,6-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-4-ピリジン-4-イル-ベンズアミド

一般手順Aを使用して、R-(-)-2-フェニルグリシノール(91mg、0.66mmol)および[3-(4-オキソピペリジン-1-イル)ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(225mg、0.834mmol)から、{3-[4-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]ブチル}カルバミン酸tert-ブチルエステルを、無色の泡状物(177mg、68%)として得た。

【0522】

上記カルバメート(159mg、0.407mmol)を CH_2Cl_2 (4ml)に溶解し、次に0 に冷却した。トリフルオロ酢酸(2.0ml、26mmol)を冷却した溶液に滴下し、次に反応物を0 で10分間、次に室温で30分間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10ml)に溶解した。mg SO_4 を加え、反応混合物を30分間攪拌し、次に炭酸カリウム(373mg、2.70mmol)を加え、溶液を濃縮し、精製の後で、2-[1-(3-アミノ-1-メチルプロピル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-フェニルエタノールを、明黄色の油状物(106mg、89%)として得た。

【0523】

一般手順Eを使用して、上記アミン(59mg、0.20mmol)および2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イル安息香酸(60mg、0.27mmol)から、N-{3-[4-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]ブチル}-2,6-ジメチル-4-ピリジン-4-イルベンズアミドを、明黄色の泡状物(66mg、65%)として得た。

【0524】

DMF (0.3ml)中の上記ジアミン(65mg、0.13mmol)およびチオカルボニルジイミダゾール(26mg、0.15mmol)を、室温で18時間攪拌した。溶液を高真空下で濃縮し、残渣をEtOAc (35ml)および蒸留水(2.5ml)に溶解した。水性処理および精製により、化合物260を明黄色の泡状物(33mg、46%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77-0.97 (m, 9H), 1.10-2.91 (m, 32H), 3.24 (m, 1H),

3.41 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.87-4.48 (m, 10H), 7.07 (m, 4H), 7.26-7.49 (m, 14H), 8.64 (m,

4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.24, 13.71, 19.41, 28.86, 29.62, 30.41, 31.22, 31.45, 32.28, 39.00,

43.48, 44.09, 51.00, 51.32, 53.46, 56.69, 58.80, 59.67, 60.54, 60.78, 28.86, 29.62, 30.41, 31.22,

31.45, 32.28, 39.00, 43.48, 44.09, 51.00, 51.32, 53.46, 56.69, 58.80, 59.67, 60.54, 60.78, 74.75,

121.17, 121.28, 126.03, 126.10, 129.12, 129.37, 135.47, 135.55, 137.98, 138.06, 139.14, 139.33,

140.08, 140.17, 147.15, 147.34, 150.41, 150.46, 168.97, 169.57, 187.17; ES-MS m/z 543

(M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\cdot 0.75\text{CH}_4\text{O}\cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 68.59; H, 7.22; N, 9.74; S,

5.57. Found: C, 68.95; H, 7.08; N, 9.68; S, 5.55

【0525】

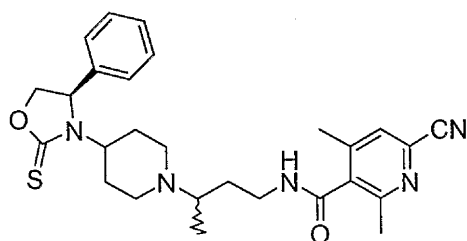
実施例261

10

20

30

40



化合物261: 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

一般手順Eを使用して、(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-チオン(31mg、0.093mmol)および6-シアノ-2,4-ジメチルニコチン酸(21mg、0.12mmol)から、化合物261をベージュ色の泡状物(42.6mg、93%)として得た。

10

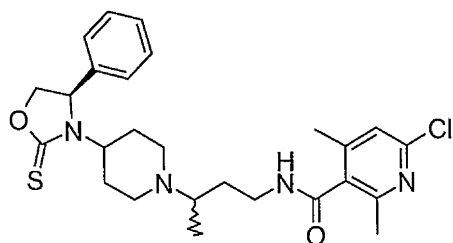
$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 0.73-1.10 (m, 2H), 0.94 and 0.95 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.16-1.78 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.18 and 2.18 (td, 1H, $J=11.7, 2.2$ Hz), 2.33-2.81 (m, 3H), 2.38 and 2.39 (s, 3H), 2.58 and 2.59 (s, 3H), 3.22-3.85 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 1H), 4.30 and 4.31 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.48 and 4.58 (dd, 1H, $J=8.9, 3.4$ Hz), 4.68 and 4.71 (dd, 1H, $J=9.0, 5.4$ Hz), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.46 and 7.47 (s, 1H), 7.67 and 7.75 (br s, 1H). ES-MS m/z 492 (M+H)

20

【 0 5 2 6 】

実施例262



化合物262: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-4-フェニル-2-チオキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

一般手順Eを使用して、(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-チオン(31mg、0.093mmol)および6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸(24mg、0.13mmol)から、化合物262を明黄色の泡状物(37.1mg、80%)として得た。

30

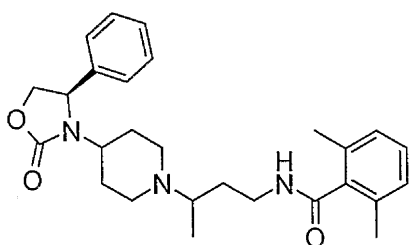
$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 0.63-1.09 (m, 2H), 0.93 and 0.95 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.21-2.04 (m, 5H), 2.18 and 2.37 (td, 1H, $J=11.9, 2.2$ Hz), 2.33 and 2.34 (s, 3H), 2.50-2.83 (m, 3H), 2.53 and 2.55 (s, 3H), 3.12-3.22 and 3.59-3.68 (m, 1H), 3.30-3.40 and 3.86-3.96 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.33 and 4.47 (dd, 1H, $J=8.6, 3.1$ Hz), 4.66 and 4.69 (dd, 1H, $J=8.6, 4.0$ Hz), 7.12 and 7.13 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 8.18 and 8.29 (br s, 1H). ES-MS m/z 501 (M+H)

40

【 0 5 2 7 】

実施例263



化合物263: 2,6-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-4-フェニル-オキサゾリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ベンズアミド

一般手順Aを使用して、R-(-)-2-フェニルグリシノール(250mg、1.82mmol)およびN-Boc-ピペリドン(400mg、2.0mmol)から、所望の第二級アミンを得た。粗アミンを、CH₂Cl₂中のトリホスゲン(83mg、0.28mmol)およびピリジン(136 μL、1.68mmol)で処理して、オキサゾリジノンを得た。一般手順Cを使用して、粗オキサゾリジノンから、(R)-4-フェニル-3-ピペリジン-4-イル-オキサゾリジン-2-オン(118mg、3工程を経て57%)を得た。

【0528】

上記アミン(101mg、0.41mmol)および2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(179mg、0.82mmol)を用い一般手順Bを使用し、続いて一般手順Dを使用して、(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-オン(81mg、2工程を経て62%)を得た。

【0529】

上記アミン(48mg、0.16mmol)および2,6-ジメチル安息香酸(26mg、0.18mmol)を用い一般手順Eを使用して、化合物263(57mg、81%)を得た。

¹H NMR

(CDCl₃) (mixture of diastereoisomer) δ 0.81-1.03 (m, 4H), 1.04-2.80 (m, 10H), 2.34 (s, 3H),

2.36 (s, 3H), 3.12-4.45 (m, 6H), 7.09-7.55 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.03, 13.60, 19.23,

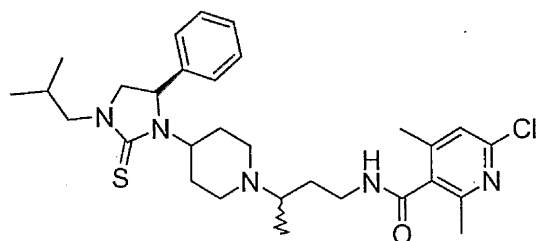
29.10, 30.01, 30.58, 31.37, 31.56, 32.31, 39.05, 43.23, 44.06, 51.15, 51.66, 52.69, 57.08, 57.57,

58.94, 59.98, 70.68, 126.29, 127.51, 128.31, 128.70, 129.14, 134.35; ES-MS *m/z* 450 (M+H).

Anal Calcd. for C₂₇H₃₅N₃O₃·0.1CH₂Cl₂: C, 71.06; H, 7.74; N, 9.17. Found: C, 71.44; H, 7.80; N, 9.09

【0530】

実施例264



化合物264: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2-メチルプロピル)-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

一般手順Aを使用して、((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(472mg、2.00mmol)および2-メチルプロピオンアルデヒド(181 μL、2.00mmol)から、((R)-2-(2-メチルプロピル)アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(533mg、91%)を得た。

【0531】

一般手順Cを使用して、((R)-2-(2-メチルプロピル)アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバ

ミン酸 tert-ブチルエステル (533mg、1.83mmol) から、(R)-N²-(2-メチルプロピル)-1-フェニル-エタン-1,2-ジアミン (350mg、99%) を得た。

【0532】

一般手順Aを使用して、(R)-N²-(2-メチルプロピル)-1-フェニル-エタン-1,2-ジアミン (350mg、1.82mmol) および [3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (493mg、1.83mmol) から、{3-[4-((R)-2-(2-メチルプロピル)アミノ-1-フェニル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (473mg、58%) を得た。

【0533】

次にジアミン生成物を DCM 4ml に溶解した。ピリジン (170 μL、168mg、2.12mmol) を加え、混合物を 0 に冷却した。チオホスゲン (85 μL、128mg、1.11mmol) を、攪拌している溶液にゆっくりと加えた。反応物を攪拌しながら 2時間室温に温めた。次に反応物を、NaHCO₃ の飽和溶液 50ml を加えてクエンチした。標準処理およびフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、{3-[4-((R)-3-(2-メチルプロピル)-2-チオキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (270mg、52%) を得た。

10

【0534】

上記カルバメートを用いて一般手順Cを使用し、次いで得られたアミン (44mg、0.113mmol) および 6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸 (25mg、0.113mmol) を用いて一般手順Eを使用して、化合物264をオフホワイトの泡状物 (40mg、64%) として得た。

20

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.67 (m, 1H), 0.87-0.95 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.34 (d, 3H, J = 4.5 Hz), 2.55 (d, 3H, J = 7.8 Hz), 2.64 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.29-7.37 (m, 4H), 8.56-8.82 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.10, 13.62, 18.82, 19.92, 20.11, 22.18, 27.02, 29.95, 31.24, 39.79, 43.03, 43.79, 51.51, 51.88, 54.67, 57.19, 57.62, 57.71, 59.94, 60.74, 122.55, 125.60, 128.19, 129.03, 133.02, 142.92, 147.80, 148.00, 150.03, 155.47, 155.52, 166.68, 167.41, 182.46; ES-MS m/z 556 (M+H), 578 (M+Na). Anal. Calcd. for C₃₀H₄₂N₅O₂Cl·0.2(CH₂Cl₂): C, 63.28; H, 7.46; N, 12.22. Found: C, 63.18; H, 7.53; N, 12.18

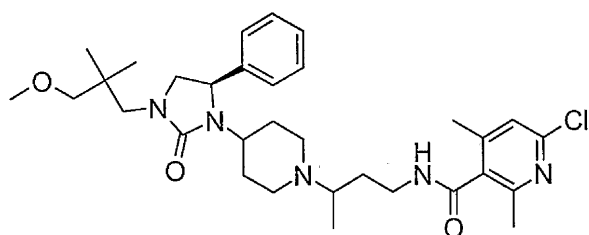
30

【0535】

実施例265~272は、同様の化学反応に従って調製した。

【0536】

実施例265



40

化合物265: 6-クロロ-N-(3-{4-[(R)-3-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピオンアルデヒド (Effenberger, F. et al.; Tetrahedr

50

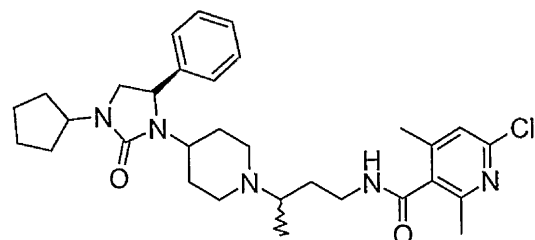
on: *Asymmetry*, 6; 1995; 271-282) を、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。

ジアステレオ異性体の混合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.65-1.16 (m, 11H), 1.17-2.12 (m, 8H), 2.14-3.83 (m, 10H), 2.32 and 2.33 (s, 3H), 2.51 and 2.53 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.95-4.0 and 4.05-4.15 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 8.25 and 8.44 (s, 1H); ES-MS m/z 584 (M+H)

【 0 5 3 7 】

実施例266



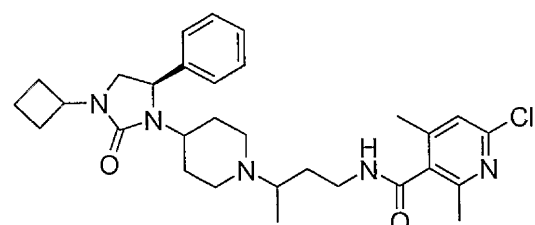
化合物266: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2-シクロペンチル)-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

シクロペンタノン、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。化合物266を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-0.94 (m, 4H), 1.25-1.93 (m, 15H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (d, 3H, $J=4.2$ Hz), 2.49 (m, 1H), 2.53 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.13-3.36 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.65 (t, 2H, $J=9.0$ Hz), 3.94-4.15 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 7.22-7.36 (m, 5H), 8.13-8.33 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.01, 13.53, 18.83, 22.15, 24.06, 24.16, 28.46, 28.55, 28.91, 29.98, 30.52, 31.66, 39.60, 39.80, 43.24, 44.00, 48.67, 51.67, 51.83, 52.13, 53.48, 55.05, 55.31, 59.66, 60.37, 122.62, 126.16, 127.90, 128.77, 132.70, 132.83, 143.47, 143.67, 147.61, 147.75, 150.10, 155.37, 160.27, 166.89, 167.49; ES-MS m/z 552 (M+H), 574 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$ 0.1 CH_2Cl_2 : C, 66.63; H, 7.59; N, 12.49. Found: C, 66.85; H, 7.70; N, 12.44

【 0 5 3 8 】

実施例267



化合物267: 6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

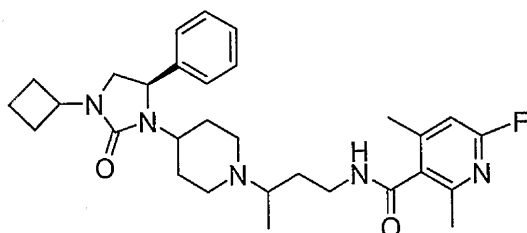
シクロブタノン、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。化合物267を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73-2.22 (m, 19H), 2.34 (s, 3H), 2.50 (double s, 3H), 2.61-4.57 (m, 8H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.45 (m, 5H), 7.95-8.31 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 11.36, 11.67, 13.18, 17.24, 17.30, 20.56, 25.52, 25.57, 26.85, 28.06, 29.22, 30.00, 37.46, 41.89, 42.60, 45.79, 47.40, 49.67, 49.96, 50.34, 53.43, 53.64, 57.84, 58.49, 121.00, 124.73, 126.45, 127.20, 131.00, 141.66, 146.04, 148.48, 153.71, 157.89, 165.51, 166.09; ES-MS m/z 539 (M+2). Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{ClO}_2 \cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 61.70; H, 6.98; N, 11.72. Found: C, 61.89; H, 7.02; N, 11.51

10

【 0 5 3 9 】

実施例268



化合物268: 6-フルオロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロブチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

20

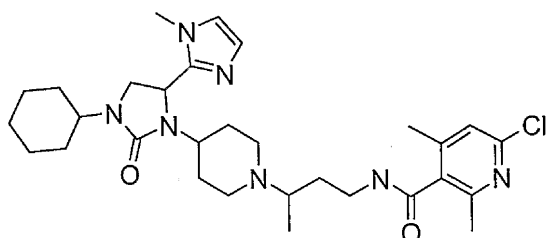
シクロブタノンを、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。化合物268を白色の泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.70-2.18 (m, 19H), 2.32 (s, 3H), 2.51 (double s, 3H), 2.59-4.55 (m, 8H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.93-8.31 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 11.36, 11.67, 13.18, 17.24, 17.30, 20.56, 25.52, 25.57, 26.85, 28.06, 29.22, 30.00, 37.46, 41.89, 42.60, 45.79, 47.40, 49.67, 49.96, 50.34, 53.43, 53.64, 57.84, 58.49, 121.00, 124.73, 126.45, 127.20, 131.00, 141.66, 146.04, 148.48, 153.71, 157.89, 165.51, 166.09; ES-MS m/z 522 (M+H)

30

【 0 5 4 0 】

実施例269



40

化合物269: 6-クロロ-N-{3-[4-(1'-シクロヘキシル-1-メチル-2'-オキソ-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']イミダゾリル-3'-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

水酸化アンモニウム(10ml)中の NH_4Cl (1.07g、20.0mmol)および NaCN (0.980g、20.0mmol)の溶液に、メタノール(5ml)中の1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(1.10g、10.0mmol)の溶液を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を水(20ml)希釈し、 CH_2Cl_2 -i-PrOH (4:1、v/v、4×40ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、黄色の油状物を得た。これを CH_2Cl_2 (10ml)に取り、 Boc_2O (1.90g)およびトリエチルアミン(1.5ml)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発した

50

。残渣をメタノール(20ml)に溶解し、アンモニアで飽和し、ラネーニッケル(約1g)を加え、混合物を45psiで5時間水素化した。触媒をCelite(登録商標)層を通して濾過により除去した。溶媒を減圧下で蒸発して、粗生成物を得た。これをCH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH(94:4:2)で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(192mg、8%)を得た。

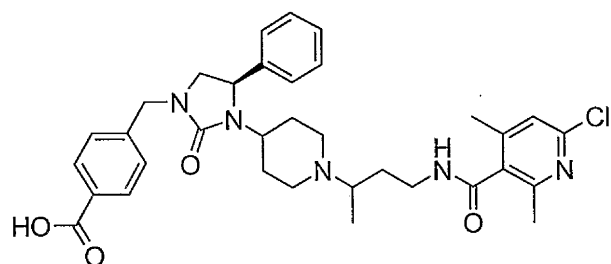
【0541】

シクロヘキサノンを、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。化合物269を白色の泡状物として単離した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98-1.41 (m, 12H), 1.63-2.00 (m, 12H), 2.32, and 2.33 (double s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.91 (br s, 2H), 3.31-3.78 (m, 7H), 4.69-4.82 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.47 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 571 (M+H)

【0542】

実施例270



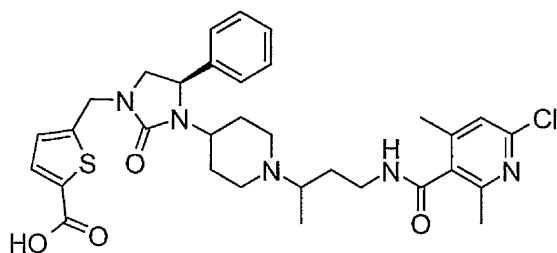
化合物270: 6-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸

4-ホルミル安息香酸メチルを、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。標準条件を使用しメチルエステルを加水分解して、化合物270を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.26-1.25 (m, 4H), 1.95-2.20 (m, 6H), 2.28-2.80 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.20-3.75 (m, 16H, CH₃OH signal), 4.41 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 4.52 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 7.21-7.35 (m, 8H), 7.93 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz); ES-MS *m/z* 618 (M+1)

【0543】

実施例271



化合物271: 5-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イルメチル]-チオフェン-2-カルボン酸

5-ホルミル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを、2-メチルプロピオンアルデヒドの代わりに使用した。標準条件を使用しメチルエステルを加水分解して、化合物271を得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.05-4.05 (m, 28H, containing CH₃OH signal), 4.20-4.80 (

10

20

30

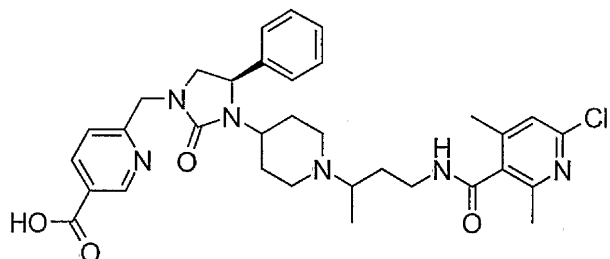
40

50

m, 2H), 6.70-7.40 (m, 7H), 7.93-8.20 (m, 1H); ES-MS m/z 625 (M+1)。

【 0 5 4 4 】

実施例272



化合物272: 6-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸

6-ホルミル-ニコチン酸メチルエステルを、2-プロピオンアルデヒドの代わりに使用した。標準条件を使用しメチルエステルを加水分解して、化合物272を得た。

$^1\text{H NMR}$

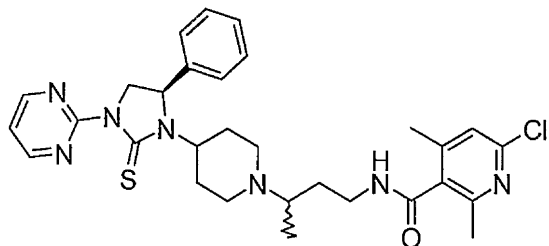
(CD_3OD) δ 1.10-1.40 (m, 4H), 1.60-2.10 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.80-3.90 (m, 12H, CH_3OH signal), 4.61 (s, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H, CH_3OH signal), 7.15-7.55 (m, 7H), 8.20-8.40 (m, 1H), 9.10 (s, 1H); ES-MS m/z 620 (M+1)

【 0 5 4 5 】

実施例273および274を、市販プロミドを用いて((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルのN-アルキル化を含む第一工程以外は、同様の化学反応に従って調製した。

【 0 5 4 6 】

実施例273



化合物273: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-5-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

化合物273を黄色の泡状物(ジアステレオマーの1:1の混合物)として単離した。

10

20

30

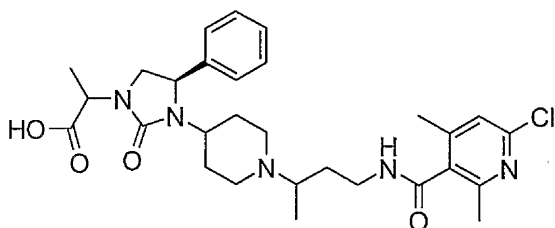
¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.69-0.97 (m, 10H), 1.35-1.80 (m, 6H), 2.04 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.42-2.81 (m, 14H), 3.17 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (m, 10H), 8.54 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.66 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.22, 13.74, 18.81, 22.21, 29.00, 29.90, 30.00, 30.50, 31.08, 31.43, 39.97, 40.22, 42.95, 43.50, 51.45, 51.68, 54.42, 54.51, 56.81, 57.24, 57.32, 60.07, 60.76, 116.50, 122.56, 125.56, 128.33, 129.13, 133.08, 141.57, 147.83, 148.03, 150.22, 155.50, 155.59, 157.66, 158.43, 166.67, 167.27, 178.71; ES-MS *m/z* 600 (M+Na). Anal. Calcd. for C₃₀H₃₆N₇ClSO·0.2CH₂Cl₂·0.6CH₄O: C, 60.21; H, 6.37; N, 15.96; Cl, 8.08; S, 5.22. Found: C, 60.09; H, 6.23; N, 15.74; Cl, 8.26; S, 5.19

10

【 0 5 4 7 】

実施例274



20

化合物274: 2-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-プロピオン酸

標準条件を使用しメチルエステルを加水分解して、化合物274を得た。

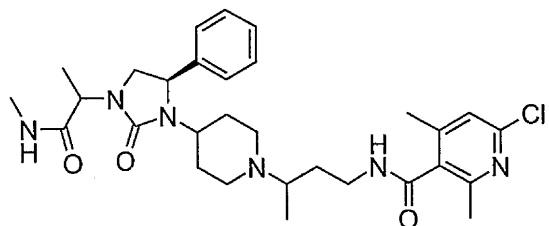
¹H NMR (CDCl₃) mixture of diastereoisomers δ 1.20-4.95 (m, 30H), 6.77-8.35 (m, 7H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.83, 12.34, 12.62, 12.75, 14.89, 15.26, 19.10, 22.32, 26.32, 27.26, 31.06, 31.44, 36.45, 45.20, 49.58, 49.81, 50.03, 50.89, 51.72, 51.85, 54.63, 55.28, 57.82, 58.81, 122.51, 122.58, 126.35, 127.46, 127.65, 128.09, 128.25, 128.72, 129.07, 132.04, 141.22, 147.61, 147.74, 149.86, 155.33, 160.72, 161.16, 168.37, 168.49, 175.90, 128.77, 132.66, 132.80, 143.44, 143.64, 147.59, 147.73, 150.12, 155.37, 159.93, 166.93, 167.53; ES-MS *m/z* 557 (M+1)

30

【 0 5 4 8 】

実施例275



40

化合物275: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-3-(1-メチルカルバモイル-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

一般手順Eに従って、2-[(R)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-プロピオン酸(化合物274)およびメチルアミン塩酸塩から、化合物275を得

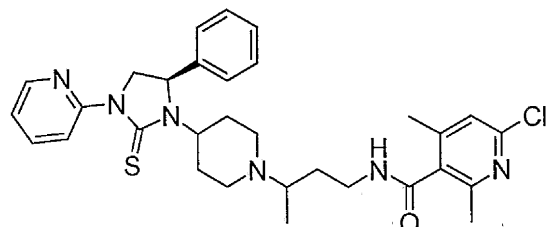
50

た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) mixture of diastereoisomers δ 1.00-4.50 (m, 33H), 6.60 (s, 0.5H), 6.46 (s, 0.5H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H), 7.67-8.15 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 12.95, 13.10, 13.62, 13.77, 18.88, 22.16, 26.10, 26.18, 28.88, 31.16, 31.63, 38.56, 44.31, 49.08, 49.16, 49.40, 51.17, 51.34, 55.85, 59.39, 59.72, 59.90, 122.62, 124.12, 124.85, 126.20, 126.28, 126.38, 128.41, 129.01, 141.87, 147.47, 160.25, 171.70; ES-MS m/z 570 (M+1)

【 0 5 4 9 】

実施例276



化合物276: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-5-フェニル-3-ピリジン-2-イル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

1M NaOH (35ml)中の(R)-(-)-2-フェニルグリシン(3.83g、25.3mmol)の溶液に、t-BuOH (20ml)中の Boc_2O (6.14g、28.1mmol)の溶液を加えた。得られた懸濁液を室温で1時間撹拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、残留溶液を4M HClでpH3に調整した。得られた懸濁液を CHCl_3 (50ml)で希釈し、層を分離し、水溶液を CHCl_3 (25ml x 2)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を無色の油状物(6.92g、定量)として得た。

【 0 5 5 0 】

THF (10ml)中の(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(510mg、2.03mmol)の溶液に、THF (1ml)中のNMM (205mg、2.03mmol)を0 で加え、混合物を0 で数分間撹拌した。イソブチルクロロギ酸(0.26ml、2.0mmol)を加え、混合物をさらに5分間0 で撹拌し、次にTHF (2ml)中の2-アミノピリジン(382mg、4.06mmol)を10分間かけて滴下した。得られた溶液を室温で5.5時間撹拌した。標準処理および精製により粗アミド(450mg)を得た。一般手順Cを使用して、カルバメートからアミンを得て、その後それをTHF (10ml)中の B H_3 -THF (THF中の1.0M、4.1ml、4.1mmol)で還流下にて還元し、MeOH (10ml)で、次に6N HCl (11ml)で還流下にて処理をし、基本処理および精製の後で、(R)-1-フェニル-N²-ピリジン-2-イル-エタン-1,2-ジアミン(109mg、3工程を経て25%)を得た。

【 0 5 5 1 】

一般手順Aを使用して、上記アミン(109mg、0.511mmol)および[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(180mg、0.666mmol)から、(3-{4-[(R)-1-フェニル-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(182mg、76%)を得た。

【 0 5 5 2 】

0 に冷却した CH_2Cl_2 (7.8ml)中の上記基質(182mg、0.389mmol)および Et_3N (0.11ml、0.79mmol)に、 CH_2Cl_2 (1ml)中のチオホスゲン(0.033ml、0.43mmol)を滴下し、混合物を0 で10分間、室温で1時間撹拌した。標準処理および精製により、3,3-ジメチル-N-{3-[4-((R)-5-フェニル-3-ピリジン-2-イル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ブチルアミド(84mg、42%)を、黄色の油状物として得た。

【 0 5 5 3 】

上記カルバメート(84mg、0.16mmol)を用いて一般手順Cを使用し、次に得られたアミンおよび6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸塩酸塩(23mg、0.10mmol)を用いて一般手順Eを使

10

20

30

40

50

用して、化合物276を黄色の泡状物(17mg、44%)として得た。

^1H

NMR (CDCl_3) δ 0.71-1.06 (m, 10H), 1.25-1.79 (m, 6H), 1.92-2.07 (m, 3H), 2.22 (td, 1H, $J=11.7, 1.8$ Hz), 2.31-2.82 (m, 20H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 3H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.55-4.70 (m, 4H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 10H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.29-8.30 (m, 2H), 8.46 (br d, 1H, $J=7.5$ Hz), 8.60 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.21, 13.70, 18.80, 22.19, 29.27, 29.70, 30.02, 30.25, 30.58, 31.11, 31.52, 39.92, 40.15, 43.05, 43.62, 51.49, 51.76, 54.59, 56.49, 57.07, 57.18, 60.01, 60.65, 117.59, 119.50, 122.58, 125.56, 128.25, 129.10, 132.98, 136.42, 142.05, 147.45, 147.75, 147.93, 150.28, 152.70, 155.45, 155.54, 166.76, 167.31, 179.15; ES-MS m/z 577 (M+H)

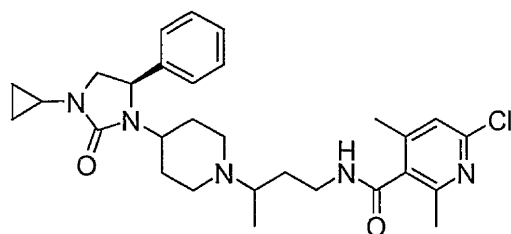
10

【 0 5 5 4 】

実施例277～280は、同様の化学反応を使用して調製した。

【 0 5 5 5 】

実施例277



20

化合物277: 6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

シクロプロピルアミンおよびトリホスゲンを、それぞれ2-アミノピリジンおよびチオホスゲンの代わりに使用した。

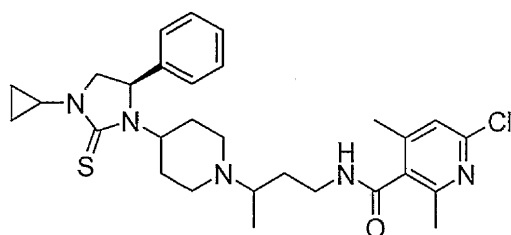
30

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.39-2.77 (m, 25H), 2.82-3.05 (m, 1H), 3.09-4.18 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.13-8.29 (br d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 5.54, 5.78, 13.41, 13.89, 19.23, 22.53, 26.37, 29.58, 30.60, 30.90, 31.97, 40.00, 43.56, 44.28, 51.89, 52.07, 52.47, 54.34, 55.28, 55.56, 60.09, 60.78, 123.00, 126.47, 128.29, 129.15, 143.44, 143.65, 148.01, 148.14, 150.49, 155.79, 161.59, 167.25. Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{ClO}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 64.82; H, 7.15; N, 12.94. Found: C, 64.51; H, 7.14; N, 12.62; ES-MS m/z 524 (M+H)

40

【 0 5 5 6 】

実施例278



化合物278: 6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-シクロプロピル-2-チオキソ-5-フェニル-イミダゾ

50

リジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド
シクロプロピルアミンを、2-アミノピリジンの代わりに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.41-

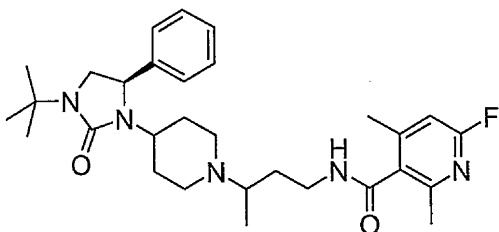
3.0 (m, 25H), 3.04-4.55 (m, 6H), 7.00-7.36 (m, 6H), 8.36-8.79 (br d, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ
6.05, 7.73, 13.46, 14.05, 19.20, 22.55, 29.72, 30.09, 31.63, 32.20, 40.33, 43.31, 44.01, 51.90,
52.24, 54.75, 57.73, 58.18, 58.32, 60.42, 61.22, 122.95, 125.92, 128.60, 129.43, 142.92, 150.46,
184.11; Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{ClOS}\cdot 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.2\text{C}_6\text{H}_{14}$: C, 62.15; H, 7.09; N, 11.84.

Found: C, 62.23; H, 7.18; N, 11.84; ES-MS m/z 540 (M+H)

10

【 0 5 5 7 】

実施例279



20

化合物279: 6-フルオロ-N-{3-[4-((R)-3-tert-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

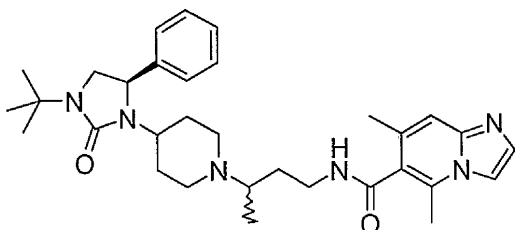
tert-ブチルアミンおよびトリホスゲンを、それぞれ2-アミノピリジンおよびチオホスゲンの代わりに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73-1.00 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.41-2.16 (m,
7H), 2.32 (double s, 3H), 2.50 (double s, 3H), 2.55-4.20 (m, 9H), 6.68 (s, 1H), 7.14-7.41 (m,
5H), 7.77-8.18 (double broad, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 12.99, 13.51, 19.20, 21.95, 27.42,
28.90, 29.92, 30.54, 30.78, 31.50, 31.83, 39.49, 43.41, 44.19, 50.77, 51.77, 52.17, 53.09, 53.44,
54.66, 54.84, 59.41, 60.13, 107.19, 107.67, 126.31, 127.90, 128.70, 131.88, 143.20, 143.33,
150.52, 153.61, 153.81, 160.78, 163.98, 167.19, 167.71; ES-MS m/z 524 (M+H)

30

【 0 5 5 8 】

実施例280



40

化合物280: 5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸{3-[4-((R)-3-tert-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド

5-プロモ-4,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミン(1.51g、7.5mmol)およびクロロアセトアルデヒド(0.95ml、水中の50%、7.5mmol)を、トルエン(12ml)と混合した。混合物を3時間加熱還流し、その時、暗色固体残渣が反応フラスコの底に現れた。室温に冷却後、NaHCO₃ (20ml、飽和水溶液)およびCH₂Cl₂ (20ml)を加えた。層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (20ml × 2)でさらに抽出した。合わせたCH₂Cl₂を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシ

50

カゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH、18:1)により精製して、6-プロモ-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを、黄色の油状物(985mg、58%、幾分の出発物質が混入していた)として得た。

【0559】

6-プロモ-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(985mg、4.26mmol)を、DMF(15ml)に溶解した。この溶液に、Zn(CN)₂(512mg、4.36mmol)、Pd₂(dba)₃(40mg、0.044mmol)およびDPPF(49mg、.088mmol)を加えた。混合物を120℃で48時間加熱した。次に混合物を真空下で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(40ml)に取り、H₂O(30ml×2)およびブライン(20ml)で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH、18:1)により精製して、5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル(747mg、99%)を得た。

10

【0560】

上記の調製したニトリル(500mg、2.9mmol)を、H₂SO₄(濃縮4ml)とH₂O(1ml)の混合物に溶解した。混合物を120℃で16時間加熱した。次にそれを90℃に冷却し、NaNO₂(1.4g、20mmol)を少量ずつ10分間かけて加えた。反応物を90℃でさらに1時間加熱し、次に室温に冷却し、氷-水の混合物(約20ml)に注いだ。冷やした混合物を10N NaOHを使用してPH=12に塩基性化した。次に水性混合物をCH₂Cl₂(15ml×2)で洗浄して不純物を除去した。次にそれをPH=2に酸性化した。高真空下で濃縮乾固した後、残渣をCH₂Cl₂/CH₃OH(4/1、30ml×3)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(500mg、90%不純物を含む)を、ベージュ色の固体として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.56 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=1.8

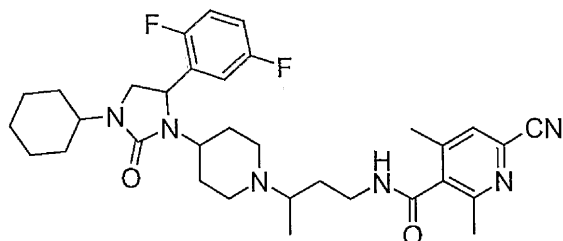
Hz), 8.22 (d, 1H, J=1.8 Hz)

¹H NMR (CDCl₃) rotameric mixtures δ 0.75-4.00 (m, 35H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.22-

7.47 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H); ES-MS *m/z* 545 (M+H)

【0561】

実施例281



30

化合物281: 6-シアノ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミドシアン化ナトリウム(1.38g、28.2mmol)および塩化アンモニウム(0.75g、14.1mmol)を、水酸化アンモニウム(14ml)に溶解した。2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(2.00g、14.1mmol)のメタノール(7mL)溶液を、攪拌している水酸化アンモニウム溶液に加えた。反応物を室温で3時間攪拌したままにした。反応が完了した後、溶媒混合物を真空下で除去し、固体残渣を6M HCl(14ml)に溶解した。この酸性溶液を2時間還流した。再び反応が完了した後、揮発物を真空下で除去した。固体残渣をジオキサン(14ml)に溶解した。Boc₂O(3.07g、14.1mmol)およびNaOH(10M溶液の2.8ml、1M溶液の28ml)連続して加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。塩基性溶液を、pHが約9に達するようにH₂O(約100ml)で希釈した。不純物をDCM(3×100ml)でこの塩基水相から抽出した。次に塩基性溶液を希釈HCl水溶液でpH約3に酸性化した。生成物を、DCM(3×100ml)でこの水相から抽出し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を回転蒸発により除去して、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2,5-ジフルオロフェニル)-酢酸(1.84g、46%)を得た。

40

【0562】

50

一般手順Eを使用して、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2,5-ジフルオロフェニル)-酢酸(1.84g、6.40mmol)およびシクロヘキシルアミン(730 μ L、634mg、6.40mmol)から、[シクロヘキシルカルバモイル-(2,5-ジフルオロフェニル)-メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.12g、90%)を得た。

【0563】

一般手順Cを使用して、上記カルバメート(2.12g、5.74mmol)から粗アミンを得て、その後それを、THF (20ml)中のBH₃-THF (THF中の1.0M、17.2ml、17.2mmol)で還流下にて3時間還元した。反応が完了した後、それをMeOH (22ml)で処理し、15分間還流した。すべての揮発物を除去して、粗固体を得て、次にそれをエチレンジアミン(22ml)に溶解し、60 に20分間加熱した。反応物をNaHCO₃の飽和溶液でクエンチし、生成物をDCM (3 \times 100ml)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去して、粗N²-シクロヘキシル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-エタン-1,2-ジアミンを得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製した(750mg、52%)。

10

【0564】

一般手順Aを使用して、N²-シクロヘキシル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-エタン-1,2-ジアミン(750mg、2.95mmol)および[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(797mg、2.95mmol)から、{3-[4-(2-シクロヘキシルアミノ-1-{2,5-ジフルオロフェニル}-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.34g、89%)を得た。

20

【0565】

次にジアミン生成物(499mg、0.983mmol)を、DCM 4mlに溶解した。ピリジン(160 μ L、156mg、2.37mmol)を加え、混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(117mg、0.393mmol)を攪拌している溶液にゆっくりと加えた。反応物を攪拌しながら2時間室温まで温めた。次に反応物をNaHCO₃の飽和溶液50mlを加えてクエンチした。標準処理およびフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、{3-[4-(3-シクロヘキシル-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(470mg、90%)を得た。

【0566】

上記カルバメートを用いて一般手順Cを使用し、その後得られたアミン(56mg、0.130 mmol)および6-シアノ-2,4-ジメチルニコチン酸(27mg、0.156mmol)を用いて一般手順Eを使用して、化合物281をオフホワイトの泡状物(53mg、69%)として得た。

30

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.93-1.00 (m, 3H), 1.04-1.26 (m, 3H), 1.36-1.48 (m, 4H), 1.51-1.78 (m, 10H), 1.87-2.11 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 4H), 2.58 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 2.61-2.74 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.23-3.38 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.02-8.11 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.15, 13.50, 18.80, 22.23, 25.42, 25.51, 29.45, 29.68, 30.12, 30.40, 30.64, 31.05, 31.70, 39.43, 39.51, 43.51, 44.04, 47.17, 47.25, 51.27, 51.62, 51.84, 52.08, 52.34, 59.34, 59.88, 113.91, 114.23, 115.77, 115.88, 116.09, 116.20, 116.63, 117.07, 117.21, 127.73, 132.51, 136.56, 136.63, 145.44, 145.49, 156.56, 156.62, 157.37, 159.52, 160.60, 166.40, 166.75; ES-MS m/z 593 (M+H), 615 (M+Na). Anal. Calcd. for C₃₃H₄₂N₆O₂F₂ 0.1(CH₂Cl₂): C, 66.13; H, 7.07; N, 13.98. Found: C, 65.73; H, 7.16; N, 13.94

40

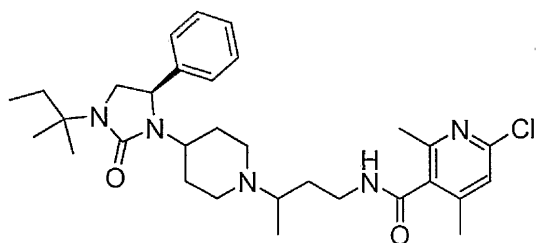
【0567】

実施例282~291は、同様の化学反応に従って調製した。

【0568】

実施例282

50



化合物282: 6-クロロ-N-(3-{4-[(R)-3-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド tert-アミルアミンを、シクロヘキシルアミンの代わりに使用した。

10

ジアステレオ異性体の混合物:

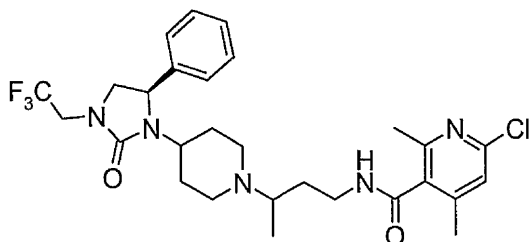
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.63-1.00 (m, 8H), 1.21-1.38 (m, 7H), 1.41-2.14 (m, 8H), 2.24-2.81 (m, 9H), 2.97-3.44 (m, 2H), 3.47-3.76 (m, 2H), 3.86-4.11 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 5H), 8.08 and 8.32 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 9.1, 13.3, 14.0, 19.2, 22.5, 25.6, 28.2, 29.2, 30.4, 30.7, 31.3, 32.1, 32.2, 32.9, 40.0, 40.4, 43.6, 44.5, 51.6, 52.1, 52.7, 54.8, 54.9, 56.2, 60.1, 60.9, 123.0, 126.6, 127.0, 128.2, 129.1, 144.1, 148.0, 155.8, 161.0; ES-MS m/z 554 (M+H). Anal.

Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_2$: C, 67.19; H, 8.00; N, 12.64. Found: C, 67.15; H, 8.10; N, 12.45

20

【 0 5 6 9 】

実施例283



化合物283: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

30

2,2,2-トリフルオロエチルアミンを、シクロヘキシルアミンの代わりに使用した。

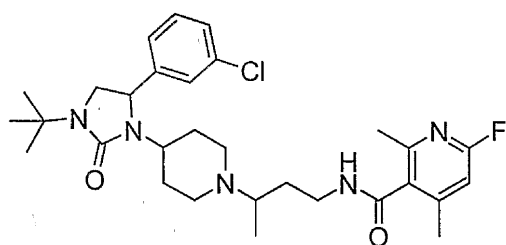
ジアステレオ異性体の混合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.75-1.15 (m, 4H), 1.21-1.75 (m, 7H), 1.82-2.12 (m, 1H), 2.33 and 2.34 (s, 3H), 2.52 and 2.54 (s, 3H), 2.57-2.79 (m, 2H), 3.07-3.57 (m, 3H), 3.58-3.99 (m, 4H), 4.07-4.30 (m, 1H), 7.11 and 7.12 (s, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H), 8.08 and 8.21 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.4, 13.9, 19.2, 22.5, 29.7, 30.5, 31.0, 31.7, 32.0, 40.1, 40.2, 43.6, 44.2, 46.0, 46.4, 52.1, 52.4, 52.6, 54.0, 55.6, 57.0, 60.2, 60.8, 123.0, 123.1, 126.5, 126.6, 128.7, 128.8, 129.4, 142.8, 148.1, 155.7; ES-MS m/z 566 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.31\text{H}_2\text{O}$: C, 59.41; H, 6.23; N, 12.37. Found: C, 58.88; H, 6.39; N, 12.04

40

【 0 5 7 0 】

実施例284



化合物284: N-(3-{4-[3-tert-ブチル-5-(3-クロロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15.6ml)中の NH_4Cl (1.34g、25.1mmol)と NaCN (1.35g、27.5mmol)の0の混合物に、 MeOH (25ml)中の3-クロロ-ベンズアルデヒド(2.85ml、25mmol)を滴下し、次に得られた混合物を室温で4時間撹拌した。溶媒を部分的に除去し、標準水性処理により黄色の固体を得て、その後それを6N HCl (40ml)で処理し、115 で一晩加熱した。混合物を真空下で濃縮し、 NaOH 水溶液(30ml中の2.0g)で希釈してpH約14に調整した。1,4-ジオキサン(30ml)および Boc_2O (9.82g、45mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、飽和 KHSO_4 水溶液でpH約4に酸性化した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(3-クロロ-フェニル)-酢酸(4.73g、3工程を経て66%)を得た。

10

【0571】

tert-ブチルアミンを、シクロヘキシルアミンの代わりに使用した。

20

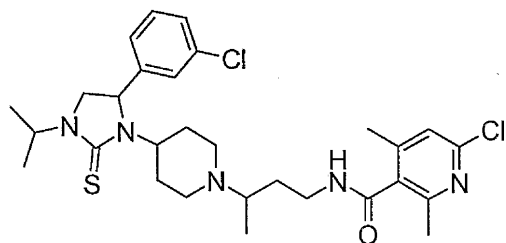
^1H NMR (CDCl_3) mixture of

diastereoisomers: δ 0.66-0.98 (m, 1H), 1.05-1.41 (m, 11H), 1.43-1.76 (m, 5H), 1.84 and 2.11 (m, 1H), 2.36 and 2.38 (s, 3H), 2.49 and 2.51 (s, 3H), 2.22-2.81 (m, 4H), 2.93-3.71 (m, 5H), 3.86-4.09 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.96 and 8.12 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.4, 14.0, 19.6, 22.3, 27.8, 29.2, 30.4, 31.0, 31.2, 32.2, 40.0, 40.2, 43.6, 44.5, 50.9, 52.0, 52.2, 52.5, 54.3, 54.4, 59.9, 60.7, 107.6, 108.1, 124.7, 124.8, 126.7, 128.5, 130.5, 135.0, 146.0, 146.2, 150.9, 160.9; ES-MS m/z 558 (M+1). Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ClFN}_5\text{O}_2 \cdot 0.24\text{H}_2\text{O}$: C, 64.05; H, 7.43; N, 12.45. Found: C, 64.07; H, 7.38; N, 12.35

30

【0572】

実施例285



40

化合物285: 6-クロロ-N-(3-{4-[5-(3-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

イソプロピルアミンおよびチオホスゲンを、それぞれシクロヘキシルアミンおよびトリホスゲンの代わりに使用した。ジアステレオマーの1:1の比。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.59-0.65 (m, 1H),

0.90-0.94 (m, 3H), 1.04-1.12 (m, 3H), 1.14-1.15 (m, 3H), 1.24-1.29 (m, 1H), 1.42-1.51 (m, 1H),

1.63-1.71 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.88-2.16 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 4H), 2.56-2.75 (m, 7H),

3.07-3.37 (m, 2H), 3.60-4.14 (m, 3H), 4.44-4.57 (m, 1H), 4.89-5.29 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H),

7.13 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.29 (s, 2H), 8.82 and 8.50 (s and d, 1H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C

NMR (CDCl_3) δ 13.15, 13.74, 18.57, 18.64, 18.81, 19.79, 19.85, 22.14, 29.17, 29.62, 30.35,

31.22, 32.27, 39.96, 40.40, 42.90, 43.54, 46.95, 47.02, 50.99, 51.05, 51.48, 51.91, 53.45, 54.31, 10

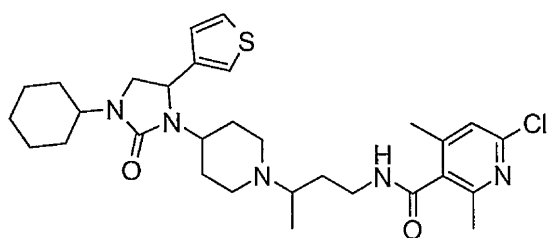
56.87, 60.17, 60.92, 122.62, 123.65, 125.69, 128.38, 130.45, 133.08, 133.17, 134.89, 145.28,

145.35, 148.02, 148.16, 149.97, 155.50, 155.58, 166.51, 157.23, 180.79; ES-MS m/z 578

(M+H)

【 0 5 7 3 】

実施例 286



化合物 286: 6-クロロ-N-{3-[4-(3-シクロヘキシル-2-オキソ-5-チオフェン-3-イル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

水酸化アンモニウム中の NH_4Cl (1.07g、20.0mmol)および NaCN (0.980g、20.0mmol)の溶液に、メタノール(5ml)中のチオフェン-3-カルバルデヒド(1.12g、10.0mmol)の溶液を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。6N HCl (10ml)をフラスコに加え、混合物を還流温度で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発した。乾燥した淡黄色の固体を、メタノール(10 ml)および1N NaOH (20ml)に溶解した。 Boc_2O (2.06g)を反応物に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を1N HClで $\text{pH} = 4 \sim 5$ に酸性化し、 CHCl_3 (4 × 30ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、濃縮して、褐色の油状物を得た。これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10)で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブトキシカルボニルアミノ-チオフェン-3-イル-酢酸(1.34g、52%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91-1.04 (m, 4H), 1.20-1.37 (m, 5H), 1.50-1.75 (m, 8H), 1.85-

2.13 (m, 1H), 2.32, and 2.33 (double s, 3H), 2.51, and 2.53 (double s, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H),

2.97-3.03 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.61-4.30 (m, 2H), 6.99-7.01 (m,

1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 8.19-8.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.44,

14.92, 20.22, 20.25, 23.53, 26.86, 26.92, 26.96, 30.29, 31.55, 31.87, 32.72, 32.93, 41.02, 44.67,

45.45, 49.03, 49.08, 52.19, 52.39, 52.63, 52.83, 53.13, 53.60, 61.16, 61.86, 122.70, 122.84,

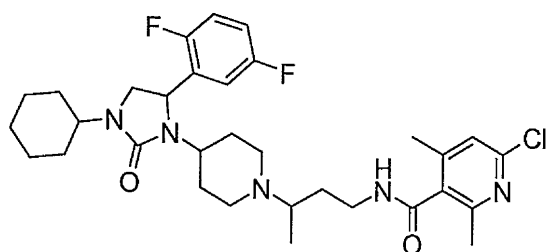
127.06, 128.06, 134.12, 134.26, 145.90, 146.08, 149.07, 149.23, 151.40, 151.46, 156.76, 160.87,

168.23, 168.83; ES-MS m/z 572 (M+H). Anal Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{ClO}_2\text{S} \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 58.98;

H, 6.99; N, 11.24; Br, 37.11. Found: C, 59.12; H, 6.94; N, 11.17

【 0 5 7 4 】

実施例 287



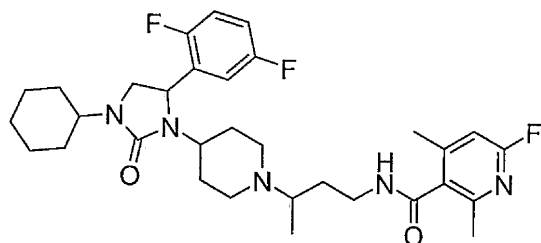
化合物287: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロ-フェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド
化合物287をオフホワイトの泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94-1.05

(m, 6H), 1.19-1.43 (m, 7H), 1.56-1.78 (m, 14H), 1.99-2.15 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 6.91-7.08 (m, 3H), 7.76-7.86 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.03, 13.48, 18.83, 22.08, 25.50, 29.08, 30.05, 30.32, 31.09, 32.04, 39.23, 43.36, 44.11, 47.39, 47.70, 51.30, 51.51, 51.88, 59.17, 59.98, 113.97, 114.33, 115.71, 116.15, 116.62, 122.62, 132.58, 147.45, 150.05, 155.33, 159.53, 167.18, 167.69; ES-MS m/z 602 (M+H), 624 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_2\text{Cl}$ 0.1 CH_2Cl_2 : C, 63.14; H, 6.97; N, 11.47. Found: C, 62.75; H, 7.05; N, 11.24

【 0 5 7 5 】

実施例288



化合物288: 6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-(2-オキソ-5-{2,5-ジフルオロフェニル}-3-シクロヘキシル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

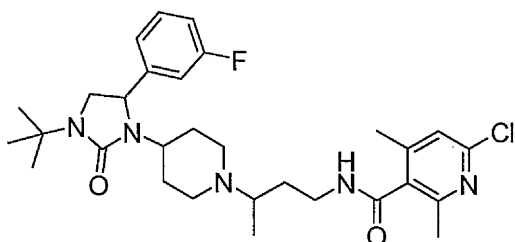
化合物288をオフホワイトの泡状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92-1.09

(m, 7H), 1.17-1.39 (m, 7H), 1.51-1.81 (m, 10H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.36 (d, 3H, $J=3.6$ Hz), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.48 (d, 3H, $J=4.8$ Hz), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.45-4.63 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.93-7.05 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.10, 13.53, 19.15, 21.86, 25.50, 29.25, 29.94, 30.01, 30.33, 31.11, 31.26, 32.06, 39.38, 43.36, 44.09, 47.29, 47.64, 48.22, 51.29, 51.49, 51.74, 51.85, 52.08, 59.18, 59.92, 107.16, 107.71, 113.92, 114.26, 115.77, 115.98, 116.09, 116.66, 116.92, 131.73, 150.29, 153.79, 157.36, 159.58, 160.57, 160.82, 163.98, 167.35, 167.80; ES-MS m/z 586 (M+H), 608 (M+Na). Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_3$ 0.1 CH_2Cl_2 : C, 64.89; H, 7.16; N, 11.79. Found: C, 64.83; H, 7.11; N, 11.83

【 0 5 7 6 】

実施例289



化合物289: N-(3-{4-[3-tert-ブチル-5-(3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド 10

NH₄OH・H₂O (6.3ml)中のNH₄Cl (535mg、10mmol)およびNaCN (539mg、11mmol)の0の混合物に、MeOH (10ml)中の3-フルオロ-ベンズアルデヒド(1.06ml、10mmol)を滴下し、次に得られた混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を部分的に除去し、標準水性処理により黄色の油状物を得て、その後それを6N HCl (16ml)で処理し、115 で一晩加熱した。混合物を真空下で濃縮し、NaOH (25ml中の460mg)水溶液で希釈してpH約14に調整した。1,4-ジオキササン(25ml)およびBoc₂O (2.41g、11mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、飽和KHSO₄水溶液でpH約4に酸性化した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、粗tert-ブトキシカルボニルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-酢酸を得た。 20

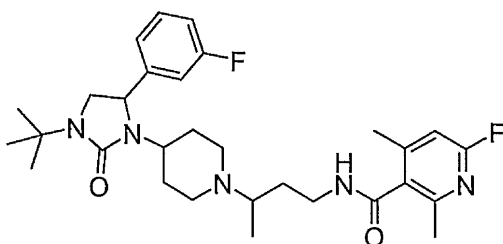
【 0 5 7 7 】

tert-ブチルアミンを、シクロヘキシルアミンの代わりに使用した。ジアステレオマーの1:1の比。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88-0.92 (m, 4H), 1.22-1.24 (m, 1H), 1.31-1.35 (m, 11H), 1.63-2.03 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.3 and 2.32 (two s, 3H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.50 and 2.52 (two s, 3H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 1H), 3.11 and 3.38 (two m, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.10 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.28-7.33 (m, 1H), 8.2 and 8.01 (s, d, 1H, J=6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.36, 13.99, 19.18, 22.49, 27.81, 29.23, 30.35, 30.65, 31.23, 32.06, 32.22, 40.01, 40.34, 43.59, 44.40, 51.06, 52.00, 52.07, 52.56, 53.52, 54.21, 54.29, 60.05, 60.82, 113.35, 113.65, 115.06, 115.34, 122.19, 123.00, 130.67, 130.77, 133.17, 146.78, 148.12, 148.25, 150.44, 155.78, 160.90, 161.75, 165.02, 167.16, 167.79; ES-MS m/z 559 (M+H). Anal. Calcd. for C₃₀H₄₁N₅ClO₂F·0.54H₂O: C, 63.45; H, 7.47; N, 12.33. Found: C, 63.48; H, 7.46; N, 12.18 30

【 0 5 7 8 】

実施例290



化合物290: N-(3-{4-[3-tert-ブチル-5-(3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-フルオロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド 40

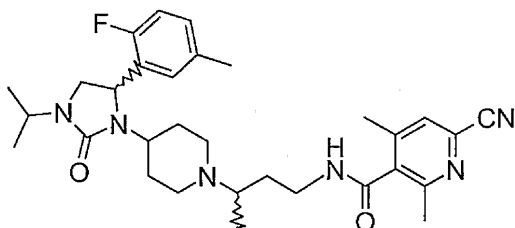
tert-ブチルアミンを、シクロヘキシルアミンの代わりに使用した。ジアステレオマー 50

の1:1の比。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-0.92 (m, 4H), 1.22-1.24 (m, 1H), 1.31-1.35 (m, 11H), 1.63-2.03 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.3 and 2.32 (two s, 3H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.50 and 2.52 (two s, 3H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 1H), 3.16 and 3.38 (two m, 1H), 3.40-4.07 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.95 and 8.01 (two s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.36, 13.99, 19.18, 22.49, 27.81, 29.23, 30.35, 30.65, 31.23, 32.06, 32.22, 40.01, 40.34, 43.59, 44.40, 51.06, 52.00, 52.07, 52.56, 53.52, 54.21, 54.29, 60.05, 60.82, 107.57, 108.06, 113.39, 113.68, 115.10, 115.38, 122.23, 130.67, 130.78, 132.12, 146.55, 151.02, 153.97, 154.17, 160.93, 161.17, 161.73, 164.33, 165.00, 168.04; ES-MS m/z 542 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 64.38; H, 7.74; N, 12.51. Found: C, 64.38; H, 7.48; N, 12.44

【 0 5 7 9 】

実施例291



化合物291: 6-シアノ-N-(3-{4-[5-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-オキシ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

$\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.0ml)中の NH_4Cl (234mg、4.37mmol)および NaCN (238mg、4.86mmol)の0の混合物に、 MeOH (4.5ml)中の2-フルオロ-5-メチル-ベンズアルデヒド(610mg、4.42mmol)を滴下し、次に得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を部分的に除去し、標準水性処理により黄色の油状物を得て、その後それを6N HCl (15ml)で処理し、一晚加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、10N NaOH で希釈してpH約13に調整した。 MeOH (5ml)および Boc_2O (1.0g、4.6mmol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。標準処理によりtert-ブトキシカルボニルアミノ-(2-フルオロ-5-メチル)-酢酸(155mg、3工程を経て12%)を得た。

【 0 5 8 0 】

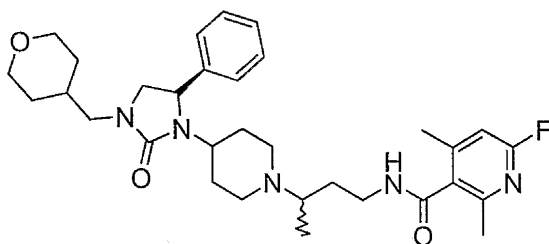
イソプロピルアミンを、シクロヘキシルアミンの代わりに使用した。化合物291をベージュ色の泡状物として単離した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87-0.96 (m, 4H), 1.04-1.07 (m, 6H), 1.12-1.14 (m, 1H), 1.25-1.75 (m, 5H), 1.85-2.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.36-2.39 (m, 3H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.70-3.75 and 3.80-3.85 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.40-4.45 and 4.55-4.60 (m, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.00-8.05 and 8.10-8.15 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.71, 17.49, 18.23, 19.48, 20.91, 27.93, 28.93, 29.66, 30.34, 38.07, 42.19, 42.67, 44.98, 46.96, 50.60, 58.21, 58.71, 113.77, 114.06, 115.93, 126.48, 127.70, 128.62, 131.23, 132.89, 135.24, 144.10, 155.24, 158.39, 165.19, 165.55; ES-MS m/z 549 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}\cdot 0.1\text{C}_6\text{H}_{14}\cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 65.74; H, 7.44; N, 14.42. Found: C, 65.44; H, 7.30; N, 14.29

10

【 0 5 8 1 】

実施例292



20

化合物292: 6-フルオロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-イミダゾリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド

テトラヒドロ-2-H-ピラン-4-カルボキシラートメチル(400 μL 、3.00mmol)を、10M NaOHとMeOHの5:1の混合物(4.0ml:0.8ml)に溶解した。混合物を60 に3時間加熱した。反応が完了した後、すべての揮発物を高真空下で除去して残留固体が残った。残渣を H_2O に溶解し、その後HCl水溶液を使用してpH約1に酸性化した。酸性水相をDCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去して、テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸(339mg、87%)を得て、それを次の工程でさらに精製しないで使用した。

30

【 0 5 8 2 】

一般手順Eを使用して、((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(616mg、2.61mmol)およびテトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸(339mg、2.61mmol)から、((R)-1-フェニル-2-[(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(908mg、99%)を得た。

【 0 5 8 3 】

一般手順Cを使用して、((R)-1-フェニル-2-[(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(908mg、2.61mmol)から、(R)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸(2-アミノ-2-フェニル-エチル)-アミド(450mg、70%)を得た。

40

【 0 5 8 4 】

(R)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸(2-アミノ-2-フェニル-エチル)-アミド(450mg、1.82mmol)を、乾燥THFに溶解し; ボラン-THF錯体5.45ml (THF中の1M、5.45mmol)を加えた。溶液を3時間還流した。次に反応物を室温に冷却した。メタノール(7ml)を、冷却器を通してゆっくりと加え、反応物をさらに15分間還流させた。反応物を再び室温に冷却し; 揮発物を高真空下で除去した。さらにメタノールを加え、その後蒸発した(3 \times 15ml)。得られた残渣をエチレンジアミン(7ml)に溶解し、溶液を60 に20分間加熱した。次に反応物を、 NaHCO_3 の飽和水溶液を加えてクエンチした。この水相をDCMで抽出し; 有機抽出物

50

をNa₂SO₄乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(R)-1-フェニル-N²-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-エタン-1,2-ジアミン(304mg、72%)を得た。

【0585】

一般手順Aを使用して、(R)-1-Phenyl-N²-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-エタン-1,2-ジアミン(300mg、1.28mmol)および[3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(346mg、1.28mmol)から、[3-(4-{(R)-1-フェニル-2-[テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル]-アミノ-エチルアミン}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(626mg、99%)を得た。

【0586】

次にジアミン生成物(500mg、1.03mmol)をDCM 4mlに溶解した。ピリジン(175 μL、164mg、2.05mmol)を加え、混合物を0℃に冷却した。トリホスゲン(121mg、0.410mmol)を撹拌している溶液にゆっくりと加えた。反応物を撹拌しながら2時間室温に温めた。次に反応物を、NaHCO₃の飽和溶液50mlを加えてクエンチした。標準処理およびフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、{3-[4-((R)-2-オキソ-5-フェニル-3-{テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル}-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(377mg、72%)を得た。

【0587】

上記カルバメートを用い一般手順Cを使用し、その後得られたアミン(68mg、0.165mmol)および6-フルオロ-2,4-ジメチルニコチン酸(38mg、0.198mmol)を用い一般手順Eを使用して、化合物292をオフホワイトの泡状物(68mg、73%)として得た。

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.92 (m, 4H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.51-1.55 (m, 3H), 1.63-1.74 (m, 6H), 1.92-2.09 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.37 (d, 3H, J = 4.2 Hz), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.50 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 2.62-2.72 (m, 3H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.98-8.13 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 12.04, 12.48, 18.19, 20.92, 28.01, 28.97, 29.38, 29.62, 29.68, 29.87, 30.47, 30.74, 32.92, 38.43, 38.51, 42.36, 43.09, 48.81, 50.50, 50.83, 50.92, 52.76, 54.07, 54.41, 58.32, 59.00, 66.56, 106.16, 106.65, 125.07, 125.14, 127.02, 127.83, 130.73, 130.89, 141.96, 142.19, 149.41, 149.57, 149.68, 152.56, 152.76, 159.78, 159.93, 162.94, 166.17, 166.70; ES-MS m/z 566 (M+H), 588 (M+Na). Anal. Calcd. for C₃₂H₄₄N₅O₃F 0.1CH₂Cl₂: C, 67.14; H, 7.76; N, 12.20.

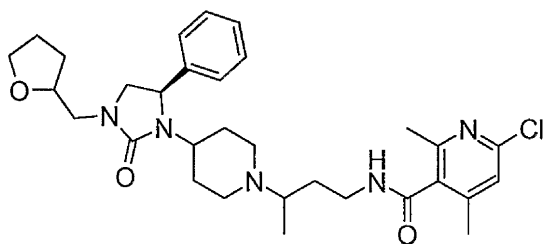
Found: C, 66.85; H, 7.70; N, 12.02

【0588】

実施例293および294は、同様の化学反応に従って調製した。

【0589】

実施例293



化合物293: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチ

10

20

30

40

50

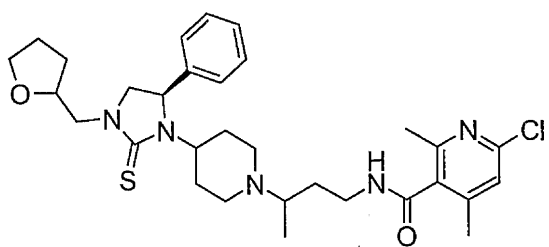
ンアミド

テトラヒドロ-2-フロ酸を、テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸の代わりに使用した。
ジアステレオ異性体の混合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86-1.18 (m, 5H), 1.22-2.16 (m, 9H), 2.31
and 2.32 (s, 3H), 2.34-2.81 (m, 4H), 2.50 and 2.52 (s, 3H), 3.05-4.21 (m, 11H), 7.10 and 7.11 (s,
1H), 7.14-7.38 (m, 5H), 7.80 and 8.21 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 12.0, 12.5, 17.8, 21.1,
24.6, 24.7, 27.7, 28.0, 29.5, 30.6, 38.6, 38.8, 42.9, 46.9, 47.0, 50.7, 50.9, 51.1, 53.1, 53.6, 54.6,
58.7, 59.3, 67.0, 67.1, 121.6, 125.2, 125.6, 126.8, 127.7, 131.7, 131.8, 142.2, 142.4, 146.5,
146.6, 149.1, 149.2, 154.3, 159.8, 159.9, 165.9, 166.4; ES-MS m/z 568 (M+H). Anal. Calcd. for
 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_3 \cdot 0.43\text{H}_2\text{O}$: C, 65.53; H, 7.45; N, 12.33. Found: C, 64.73; H, 7.50; N, 11.79

【 0 5 9 0 】

実施例294



化合物294: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-フラン-
2-イルメチル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコ
チンアミド

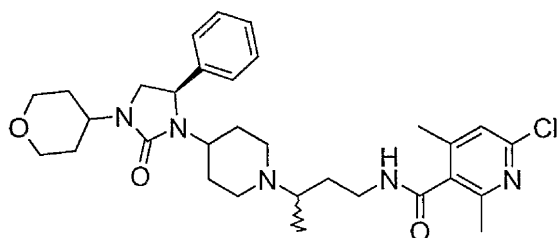
テトラヒドロ-2-フロ酸およびチオホスゲンを、それぞれテトラヒドロ-ピラン-4-カル
ボン酸およびトリホスゲンのの代わりに使用した。

ジアステレオ異性体の混合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ
0.88-0.56 (m, 1H), 1.02-0.87 (m, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.21-1.40 (m, 1H), 1.41-2.06 (m, 7H), 2.11-
2.80 (m, 7H), 2.32 and 2.34 (s, 3H), 3.06-3.42 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.56-4.27 (m, 8H),
3.37-4.57 (m, 1H), 7.08-7.37 (m, 6H), 8.38 and 8.56 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 14.1, 19.2,
22.5, 25.8, 26.1, 28.8, 29.5, 30.3, 32.3, 40.3, 40.6, 43.4, 44.1, 51.1, 51.6, 52.0, 52.3, 55.5, 58.0,
58.2, 58.3, 58.9, 60.3, 61.1, 68.3, 68.4, 123.0, 126.1, 126.2, 128.5, 128.6, 129.3, 129.3, 129.4,
143.4, 167.4; ES-MS m/z 584 (M+H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 63.73; H,
7.25; N, 11.99; S, 5.49. Found: C, 63.20; H, 7.25; N, 11.68; S, 5.18

【 0 5 9 1 】

実施例295



化合物295: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒド

ロ-ピラン-4-イル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

一般手順Aに従って: CH_2Cl_2 (8.0ml)中の((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(269mg、1.14mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.12ml、1.3mmol)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (340mg、1.60mmol)を、室温で18時間撹拌した。標準処理およびシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、19:1)により精製して、[(R)-1-フェニル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、無色の油状物(333mg、91%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.80-1.36 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 2H), 2.61 (tt, 1H, $J=10.3, 4.1$ Hz), 2.93 (d, 2H, $J=5.1$ Hz), 3.35 (tdd, 2H, $J=11.6, 5.6, 2.2$ Hz), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 5.45 (br d, 1H, $J=5.7$ Hz), 7.22-7.35 (m, 5H)

10

【0592】

CH_2Cl_2 (6.0ml)中のtert-ブチルカルバメート(333mg、1.04mmol)およびTFA (1.0ml)の溶液を、室温で50分間撹拌した。過剰量の溶媒を減圧下で除去して、粗(R)-1-フェニル- N^2 -(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン-TFA塩を、淡黄色の油状物(849mg)として得た。

【0593】

一般手順Aに従って: CH_2Cl_2 (7.5ml)中の粗(R)-1-フェニル- N^2 -(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミンTFA塩(1.12mmol)、1-Boc-4-ピペリドン(246mg、1.23mmol)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (338mg、1.59mmol)を、室温で17時間撹拌した。標準処理により、粗(3-{4-[(R)-1-フェニル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-エチルアミノ]}-ピペリジン-1-イル)-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、淡黄色の油状物(516mg、定量)を得た。

20

【0594】

CH_2Cl_2 (5.5ml)中の粗ジアミン(0.56mmol)およびピリジン(0.10ml、1.2mmol)の0の溶液に、トリホスゲン(85mg、0.29mmol)を加え、反応物を0で40分間撹拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液(25ml)で希釈し、 CH_2Cl_2 (20ml \times 3)で抽出した。有機溶液を(Na_2SO_4)で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、32:1)により精製して、4-[(R)-2-オキソ-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、白色の泡状物(194mg、81%)として得た。

30

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 1.34-1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.58-1.85 (m, 6H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.08 (dd, 1H, $J=8.4, 6.9$ Hz), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.64 (t, 1H, $J=9.0$ Hz), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.85-4.16 (m, 5H), 4.56 (dd, 1H, $J=9.2, 7.0$ Hz), 7.24-7.38 (m, 5H)

40

【0595】

一般手順Cに従って、tert-ブチルカルバメート(194mg、0.45mmol)から、(R)-4-フェニル-3-ピペリジン-4-イル-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-イミダゾリジン-2-オンを、白色の泡状物(128mg、86%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07 (qd, 1H, $J=12.4, 4.3$ Hz), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.56-1.84 (m, 6H), 2.47 (td, 1H, $J=12.3, 2.5$ Hz), 2.58 (td, 1H, $J=12.0, 3.1$ Hz), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, $J=8.4, 6.9$ Hz), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.64 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.69 (tt, 1H, $J=11.9, 3.9$ Hz), 3.94-4.10 (m, 3H), 4.60 (dd, 1H, $J=9.5, 6.7$ Hz), 7.28-7.37 (m, 5H)

【 0 5 9 6 】

一般手順Bに従って: MeOH (2.0ml)中のピペリジン(128mg、0.39mmol)、2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(173mg、0.80mmol)および氷AcOH (6滴)の溶液に、 NaBH_3CN (80mg、1.27mmol)を窒素下で55℃にて加え、反応物を22時間撹拌した。標準処理およびシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、29:1)により精製して、フタルイミドを白色の泡状物(126mg、61%)として得た。

10

【 0 5 9 7 】

一般手順Dに従って、フタルイミド(126mg、0.24mmol)から、(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-イミダゾリジン-2-オンを、無色の油状物(90.3mg、95%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.00-1.92 (m, 12H), 1.99 and 2.12 (td, 1H, $J=11.6, 2.2$ Hz), 2.24 and 2.37 (td, 1H, $J=11.4, 2.2$ Hz), 2.49-2.79 (m, 5H), 3.05 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.54-3.64 and 4.00-4.10 (m, 1H), 3.63 (t, 2H, $J=9.0$ Hz), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.59 (dd, 1H, $J=9.2, 6.6$ Hz), 7.28-7.37 (m, 5H)

20

【 0 5 9 8 】

一般手順Eに従って: DMF (0.50ml)中の(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-フェニル-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン(30.1mg、0.075mmol)、6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸塩酸塩(22mg、0.099mmol)、EDCI (21mg、0.11mmol)、HOBT (17mg、0.13mmol)およびNMM (22 μL 、0.20mmol)の溶液を、室温で18.5時間撹拌した。標準処理およびシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、32:1:0.17)により精製して、化合物295を明黄色の泡状物(32.9mg、77%)として得た。

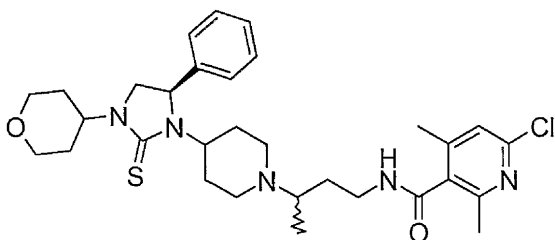
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.70-1.03 (m, 1H), 0.90 and 0.92 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.19-1.37 (m, 2H), 1.45-1.76 (m, 7H), 1.86-2.12 (m, 1H), 2.33 and 2.34 (s, 3H), 2.35-3.00 (m, 4H), 2.52 and 2.54 (s, 3H), 3.08-3.69 (m, 6H), 3.91-4.20 (m, 5H), 7.11 and 7.12 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H), 8.11 and 8.31 (br s, 1H); ES-MS m/z 568 (M+H), 570 (M+H+2)

【 0 5 9 9 】

実施例296

40



化合物296: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-5-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

50

チオホスゲンをトリホスゲンの代わりに使用する以外は、化合物295に関する同様の化学反応に従って、化合物296を、4-[(R)-1-フェニル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-エチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから調製した。化合物296を淡黄色の泡状物として単離した。

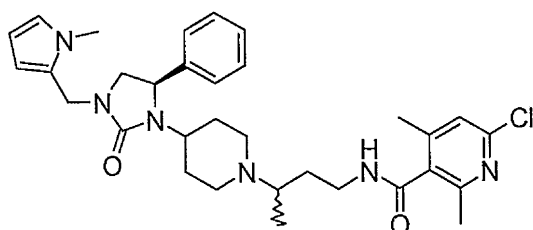
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.58-0.98 (m, 2H),

0.92 and 0.94 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.23-2.23 (m, 9H), 2.30-2.79 (m, 4H), 2.33 and 2.35 (s, 3H), 2.54 and 2.56 (s, 3H), 3.07-3.40 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H, $J=9.6, 3.1$ Hz), 3.45-3.69 (m, 3H), 3.86 (td, 1H, $J=9.9, 2.5$ Hz), 3.91-4.05 (m, 2H), 4.09 and 4.22 (dd, 1H, $J=9.9, 3.1$ Hz), 4.42-4.58 (m, 1H), 4.80 (tt, 1H, $J=11.9, 4.4$ Hz), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 3H), 8.42 and 8.68 (br s, 1H); ES-MS m/z 586 ($\text{M}+\text{H}+2$)

10

【0600】

実施例297



20

化合物297: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-(3-{4-[(R)-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

一般手順Aに従って: CH_2Cl_2 (15ml)中の[(+/-)-3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(942mg、3.49mmol)の攪拌した溶液に、2-((R)-2-アミノ-2-フェニル-エチル)-イソインドール-1,3-ジオン(930mg、3.49mmol)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (935mg、4.19mmol)を室温に加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた粗生成物(294mg、黄色の油状物)を、次の工程で直接使用した。

30

【0601】

一般手順Cに従って: CH_2Cl_2 (3ml)中のすぐ前の工程からの生成物の攪拌した溶液に、TFA (3ml)を室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌して、粗アミン2-((R)-2-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-2-フェニル-エチル)-イソインドール-1,3-ジオン(1.68g、100%)を得た。

【0602】

一般手順Eに従って: CH_2Cl_2 (10ml)中の粗アミン 2-((R)-2-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-2-フェニル-エチル)-イソインドール-1,3-ジオン(450mg、1.07mmol)、6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸(238mg、1.07mmol)、EDCI (247mg、1.28mmol)、HOBT (174mg、1.28mmol)およびDIPEA (0.65ml、3.75mmol)の溶液を一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、9:1)により精製して、6-クロロ-N-(3-{4-[(R)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-フェニル-エチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(346mg、55%)を得た。

40

【0603】

一般手順Dに従って: EtOH (2ml)中の6-クロロ-N-(3-{4-[(R)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-フェニル-エチルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(194mg、0.33mmol)、ヒドラジン水和物(0.05ml ml、0.1mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、100:10:2)により精製して、N-{3-[4-((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチルア

50

ミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(102mg、67%)を得た。

【0604】

CH₃OH (2ml)中のN-{3-[4-((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(60mg、0.13mmol)および1-メチル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド(15mg、0.13mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。次に混合物を0 に冷却した。NaBH₄ (8mg、0.2mmol)を加えた。混合物をこの温度で20分間攪拌した。次にNH₄Cl (飽和水溶液1ml)を加え、混合物をCH₂Cl₂ (3×10ml)で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、9:1)により精製して、6-クロロ-2,4-ジメチル-N-[3-(4-((R)-2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-1-フェニル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-ニコチンアミド(57mg、79%)を得た。

10

【0605】

CH₂Cl₂ (2ml)中の粗ジアミン(57mg、0.1mmol)およびピリジン(0.02ml、0.25mmol)の0の溶液に、トリホスゲン(16mg、0.05mmol)を加え、得られた溶液を0 で30分間、続いて室温で1時間攪拌した。標準処理および精製により、化合物297 (20mg、35%)を黄色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) mixture

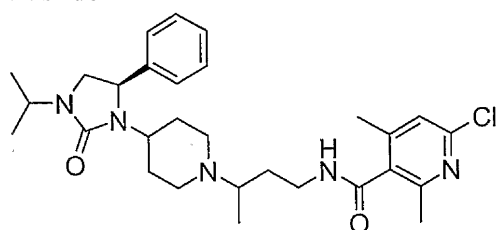
of diastereoisomers δ 0.77-2.20 (m, 10H), 2.26-2.80 (m, 10H), 3.10-4.00 (m, 7H), 4.01-4.25 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.95-8.13 (m, 1H);

20

¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.41, 13.90, 19.21, 22.52, 29.52, 30.54, 30.81, 31.04, 31.88, 32.06, 33.16, 34.20, 39.95, 40.22, 40.57, 43.68, 44.36, 52.04, 52.45, 52.59, 55.58, 55.83, 59.94, 60.60, 106.98, 109.91, 117.16, 122.98, 123.41, 124.88, 126.54, 127.13, 127.66, 128.35, 129.15, 130.04, 133.01, 133.12, 143.20, 143.36, 147.91, 148.02, 150.56, 155.73, 160.54, 167.35, 167.84; ES-MS *m/z* 577 (M+1)

【0606】

実施例298



化合物298: 6-クロロ-N-{3-[4-((R)-3-イソプロピル-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

一般手順Aに従って、N-{3-[4-((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド(実施例297を参照)およびアセトンから、所望のアミンを得た。CH₂Cl₂ (2ml)中の粗ジアミンおよびピリジンの0 溶液に、トリホスゲンを加え、得られた溶液を0 で30分間、続いて室温で1時間攪拌した。標準処理および精製により、化合物298を黄色の固体として得た。

40

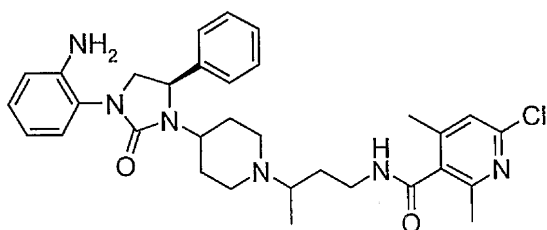
¹H NMR

(CDCl₃) mixture of diastereoisomers δ 0.77-2.20 (m, 10H), 2.26-2.80 (m, 10H), 3.10-4.00 (m, 7H), 4.01-4.25 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.95-8.13 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.41, 13.90, 19.21, 22.52, 29.52, 30.54, 30.81, 31.04, 31.88, 32.06, 33.16, 34.20, 39.95, 40.22, 40.57, 43.68, 44.36, 52.04, 52.45, 52.59, 55.58, 55.83, 59.94, 60.60, 106.98, 109.91, 117.16, 122.98, 123.41, 124.88, 126.54, 127.13, 127.66, 128.35, 129.15, 130.04, 133.01, 133.12, 143.20, 143.36, 147.91, 148.02, 150.56, 155.73, 160.54, 167.35, 167.84; ES-MS *m/z* 577 (M+H)

10

【 0 6 0 7 】

実施例299



20

化合物299: N-(3-{4-[(R)-3-(2-アミノ-フェニル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチンアミド

トルエン(10ml)中の((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(400mg、1.69mmol)の脱気した溶液に、2-ニトロヨードベンゼン(423mg、1.69mmol)、Pd₂(dba)₃ (31mg、0.34mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(39mg、0.68mmol)およびCs₂CO₃ (551mg、1.69mmol)を加えた。混合物を110 で24時間加熱した。次にそれを濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(4:1、ヘキサン類/EtOAc)を使用して精製して、[(R)-2-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-1-フェニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(390mg、64%)を得た。

30

【 0 6 0 8 】

[(R)-2-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-1-フェニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用い一般手順Cに従い、次に得られたアミンおよび[(R)-3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用い一般手順Aに従って、所望のジアミンを得た。ジアミンを標準条件下にてトリホスゲンで処理して、(3-{4-[(R)-3-(2-ニトロ-フェニル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。

【 0 6 0 9 】

CH₃OH (3ml)中の(3-{4-[(R)-3-(2-ニトロ-フェニル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(180mg、0.334mmol)の溶液に、Pd/C (20mg、50%)を加えた。混合物をH₂下(2気圧)で10分間水素化した。濾過し、濃縮して、(3-{4-[(R)-3-(2-アミノ-フェニル)-2-オキソ-5-フェニル-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(160mg、94%)を得た。一般手順Cにより、TFA (1ml)および CH₂Cl₂ (1ml)で処理して、(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-1-(2-アミノ-フェニル)-4-フェニル-イミダゾリジン-2-オン(114mg、94%)を得た。

40

【 0 6 1 0 】

一般手順Eに従って: CH₂Cl₂ (2.0ml)中の(R)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-1-(2-アミノ-フェニル)-4-フェニル-イミダゾリジン-2-オン(57mg、0.14mmol)、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸(34mg、0.30mmol)、EDCI (33mg、0.14mmol)

50

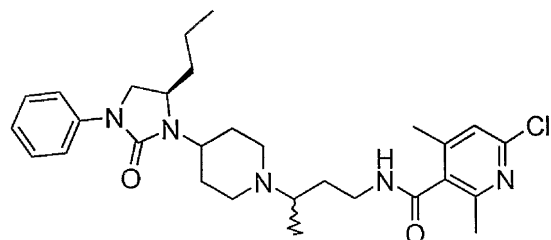
、HOBT (19mg、0.14mmol) およびNEt₃ (0.06ml、0.40mmol) の溶液を、一晚撹拌した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、9:1)により精製して、化合物299 (51mg、63%)を、白色の泡状物(回転異性体の混合物)として得た。

¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.80-1.25 (m, 4H), 1.26-2.20 (m, 6H), 2.28-2.80 (m, 9H), 3.10-4.49 (m, 7H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.99-7.12 (m, 3H), 7.27-7.45 (m, 5H), 8.15 (s, 0.44H), 6.30(s, 0.56H); ES-MS *m/z* 575 (M+H)

【 0 6 1 1 】

実施例300



化合物300: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-{3-[4-((R)-2-オキソ-3-フェニル-5-プロピル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-ニコチンアミド

1M NaOH (25ml) および *t*-BuOH (25ml) 中のD-ノルパリン(2.05g、17.5mmol) およびBoc₂O (3.55g、16.3mmol) の溶液を、室温で3.5時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留水溶液を4M HClを加えてpH2に調整し、混合物をCHCl₃ (30ml × 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸を、無色の油状物(3.55g、100%)として得た。

【 0 6 1 2 】

THF (12ml) 中の粗カルボン酸(652mg、3.00mmol) およびNMM (0.50ml、4.5mmol) の0 の溶液に、イソブチルクロロギ酸(0.45ml、3.5mmol)を加え、得られた混合物を0 で5分間撹拌した。次にTHF (3ml) 中のアニリン(0.45ml、4.9mmol)の溶液を滴下した。反応物を室温まで温め、66時間撹拌した。反応物を1M HCl (30ml)で希釈し、Et₂O (25ml × 3)で抽出した。有機溶液をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗((R)-1-フェニルカルバモイル-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、油状で明黄色の泡状物として得た。

【 0 6 1 3 】

CH₂Cl₂ (15ml) 中の粗tert-ブチルカルバメート(3.00mmol) およびTFA (3.0ml) の溶液を、室温で55分間撹拌した。反応物を1M NaOH (50ml)で塩基性にし、CHCl₃ (25ml × 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、9:1)により精製して、(R)-2-アミノ-ペンタン酸フェニルアミドを、黄色の油状物(265mg、46%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.37-

1.70 (m, 5H), 1.86-1.99 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 9.48 (br s, 1H)

【 0 6 1 4 】

THF (5.0ml) 中のアミド(265mg、1.38mmol) およびBH₃ · THF (THF中の1.0M、5.0ml、5.0mmol) の溶液を、窒素下、還流下で15.5時間撹拌した。反応物を冷却し、6M HCl (8ml)を注意深く加えてクエンチし、混合物を65 でさらに3時間撹拌した。一旦冷却し、反応物を1.7M NaOH (30ml)で塩基性にし、CH₂Cl₂ (25ml × 3)で抽出した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/M

10

20

30

40

50

eOH/NH₄OH、29:1:0.15、19:1:0.2に増大した)により精製して、(R)-N¹-フェニル-ペンタン-1,2-ジアミンを黄色の油状物(204mg、83%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.25-1.54

(m, 6H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 6.63 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 6.69 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.17 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz)

【 0 6 1 5 】

一般手順Aに従って: CH₂Cl₂ (7.5ml)中のアミン(204mg、1.14mmol)、1-Boc-4-ピペリドン(232mg、1.16mmol)およびNaBH(OAc)₃ (345mg、1.63mmol)を、室温で17.5時間攪拌した。標準処理により粗4-((R)-1-フェニルアミノメチル-ブチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、黄色の油状物(460mg)として得た。

10

【 0 6 1 6 】

CH₂Cl₂ (12ml)中の第二級アミン(1.14mmol)およびピリジン(0.20ml、2.5mmol)の0の溶液に、トリホスゲン(174mg、0.59mmol)を加え、得られた黄色の溶液を0で60分間攪拌した。反応物を0.5M HCl (30ml)で希釈し、CH₂Cl₂ (25ml × 2)で抽出した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Et₂O、14:1、9:1に増大した)により精製して、4-((R)-2-オキソ-3-フェニル-5-プロピル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、油状で白色の泡状物(405mg、92%)として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.23-1.58 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.65-1.97

(m, 5H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.2 Hz), 3.68-3.86 (m, 2H), 3.86 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.11-4.31 (m, 2H), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.31 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz)

【 0 6 1 7 】

一般手順Cに従って、tert-ブチルカルバメート(405mg、1.05mmol)から、粗ピペリジンを黄色の油状物(311mg、定量)として得た。

【 0 6 1 8 】

一般手順Bに従って: MeOH (2.5ml)中の(R)-1-フェニル-3-ピペリジン-4-イル-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン(152mg、0.53mmol)、2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオン(230mg、1.06mmol)、NaBH₃CN (108mg、1.72mmol)および氷AcOH (8滴)の溶液を、60で16.5時間攪拌した。標準処理およびシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、29:1)により精製して、2-{3-[4-((R)-2-オキソ-3-フェニル-5-プロピル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-イソインドール-1,3-ジオン、過剰量のケトン(302mg)の還元によって生じたアルコールが混入していた。

30

【 0 6 1 9 】

一般手順Dに従って、フタルイミドから第一級アミンを明黄色の油状物(92.3mg、49%)として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.96 and 0.97 (d, 3H, *J*

= 6.6 Hz), 1.23-2.04 (m, 12H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.67-2.91 (m, 5H), 3.42 (dd, 1H, *J* = 8.7, 4.8 Hz), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.87 and 3.88 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.31 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz)

【 0 6 2 0 】

一般手順Eに従って: DMF (0.85ml)中の第一級アミン(46.1mg、0.13mmol)、6-クロロ-2,4-ジメチルニコチン酸(30mg、0.16mmol)、EDCI (34mg、0.18mmol)、HOBT (25mg、0.18mmol)およびNMM (35 μL、0.32mmol)の溶液を、室温で15.5時間攪拌した。標準処理およびシ

50

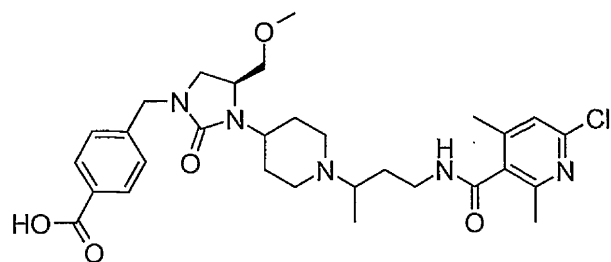
リカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1、9:1に増大した)により精製して、化合物300を黄色の泡状物(56.2mg、83%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 and 0.93 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.06 and

1.09 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.23-1.95 (m, 10H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.81-3.00 (m, 3H), 3.27-3.50 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H, *J* = 8.6, 4.4 Hz), 3.66-3.94 (m, 2H), 3.85 and 3.86 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.32 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 8.11 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 526 (M+H), 528 (M+H+2). Anal. Calcd. for C₂₉H₄₀ClN₅O₂·0.2CH₂Cl₂: C, 64.58; H, 7.50; N, 12.89. Found: C, 64.59; H, 7.57; N, 12.83

【 0 6 2 1 】

実施例301



化合物301: 4-[(S)-3-(1-{3-[(6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-プロピル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル

(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシ-プロピオン酸メチルエステル(2.2mg、10mmol)を、THF (20ml)に溶解した。イミダゾール(818mg、12mmol)およびTBSPSクロリド(2.9ml、11mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。次に混合物をCH₂Cl₂と水(30ml/30ml)に分配した。有機層を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(6/1、ヘキサン類/EtOAc)により精製して、(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-プロピオン酸メチルエステル(3.3g、72%)を得た。

【 0 6 2 2 】

(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-プロピオン酸メチルエステル(3.3g、7.2mmol)を、エーテル(25ml)に溶解した。溶液を氷浴中で0℃に冷却した。LiBH₄ (2.32g、10mmol)を少しずつ加えた。得られた混合物をこの温度で20分間攪拌した後、室温に温め、さらに60分間攪拌した。次に混合物をHCl水溶液(2%、10ml)に滴下して移した。水層をEtOAc (20ml × 2)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望のアルコール(2.6g、81%)を得た。

【 0 6 2 3 】

アルコール(2.6g、5.85mmol)を、THF (60ml)中のフタルイミド(1.29g、8.5mmol)、DEAD (2.3ml、14.6mmol)およびPh₃P (4.6g、17.4mmol)を使用して、一般 Mitsunobu 反応条件に付した。反応物から[(S)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.3g、63%)を得た。

【 0 6 2 4 】

[(S)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.1g、1.92mmol)を、EtOH (5ml)中のヒドラジン水和物(0.5ml、9mmol)で室温にて一晩処理して、[(S)-1-アミノメチル-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(640mg、75%)を得た。

【 0 6 2 5 】

[(S)-1-アミノメチル-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エチル]-カルバミ

ン酸tert-ブチルエステル(640mg、1.44mmol)を、CH₃OH (3ml)中の4-ホルミル安息香酸メチル(237mg、1.44mmol)で室温にて2時間攪拌した。NaBH₄ (58mg、1.44mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液の数滴を加えた。次に混合物をCH₂Cl₂と水(20ml/20ml)に分配した。有機層を濃縮して、4-[(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-プロピルアミノ]-メチル}-安息香酸メチルエステル(650mg、76%)を得た。

【0626】

一般手順Cにより、4-[(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-プロピルアミノ]-メチル}-安息香酸メチルエステル(650mg、1.1mmol)を、TFA (2ml)およびCH₂Cl₂ (2ml)で処理して、脱保護アミンを得て、それを一般手順Aにより、CH₂Cl₂ (5ml)中の4-BOCピペリドン(237mg、1.2mmol)およびNaHB(OAc)₃ (362mg、1.5mmol)と反応させて、4-[(S)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-1-[(4-メトキシカルボニル-ベンジルアミノ)-メチル]-エチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(305mg、2工程を経て42%)を得た。このジアミンを、CH₂Cl₂ (2ml)中のトリホスゲン(68mg、0.9mmol)およびピリジン(0.1ml、1mmol)で標準結晶化に付して、4-[(S)-5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-(4-メトキシカルボニル-ベンジル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(380mg、不純物含有)を得た。

10

【0627】

4-[(S)-5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-(4-メトキシカルボニル-ベンジル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(380mg、不純物含有)を、THF (3ml)に溶解し、TBAF (283mg、1.1mmol)で室温にて1時間処理した。次に混合物をCH₂Cl₂と水(10ml/10ml)に分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、中間体アルコール(170mg)を得た。このアルコールをDMF (2ml)に溶解し、氷浴中で冷却した。NaH (22mg、0.6mmol、油中60%)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。MeI (0.05ml、0.8mmol)を加え、混合物を一晩攪拌し、次に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、4-[(S)-3-(4-メトキシカルボニル-ベンジル)-5-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(87mg、49%)を得た。

20

【0628】

一般手順Cにより、4-[(S)-3-(4-メトキシカルボニル-ベンジル)-5-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(87mg、0.18mmol)を、TFA/CH₂Cl₂ (2ml/2ml)で処理した。一般手順Bに従って、得られた遊離アミンおよび2-(3-オキソ-ブチル)-イソインドール-1,3-ジオンから所望の生成物を得て、次にそれを一般手順Dにより脱保護して、4-[(S)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(40mg)を得た。

30

【0629】

一般手順Eにより、4-[(S)-3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(40mg)および6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸から、4-[(S)-3-(1-{3-[6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(32mg、60%)を得た。

40

【0630】

4-[(S)-3-(1-{3-[6-クロロ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシメチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(32mg、0.045mmol)を、CH₃OH (1ml)に溶解した。NaOH (0.05ml、10N、0.47mmol)を加え、混合物を60℃で3時間加熱した。次にそれを濃縮してCH₃OHを除去し、水(2ml)を加えた。1N HCl溶液を使用して、溶液のpHを6に調整した。次にそれ

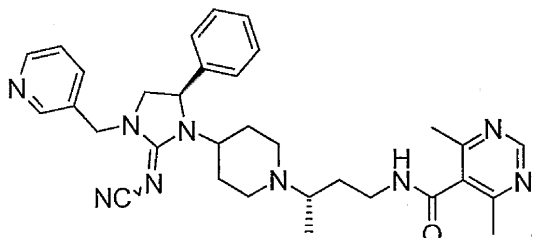
50

を濃縮乾固し、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (4/1、10ml × 3)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、化合物301を白色の固体(26mg、94%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.30-1.45 (m, 3H), 1.70-2.80 (m, 11H), 2.85-4.00 (m, 18H, CH_3OH signal), 4.10-4.45 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H); ES-MS m/z 586 (M+1)

【 0 6 3 1 】

実施例302



10

化合物302: 4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸{(S)-3-[4-((R)-2-シアノイミノ-5-フェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド

THF (55ml)中の(R)-(-)-2-フェニルグリシノール(3.03g、22.1mmol)および NEt_3 (4.50ml、32.3mmol)の0 の溶液に、 Boc_2O (4.82g、22.1mmol)を加え、得られた白色の懸濁液を0 で1時間攪拌し、酸性処理をして、粗((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、白色の粉末(4.75g、91%)として得た。

20

【 0 6 3 2 】

THF (130ml)中のアルコール(4.75g、20.0mmol)、フタルイミド(3.32g、22.6mmol)および PPh_3 (6.30g、24.0mmol)の0 の溶液に、窒素下、DEAD (3.3ml、21.0mmol)を滴下した。得られた明黄色の溶液を室温で3時間攪拌し、次に溶媒を減圧下で除去して、粗[(R)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-フェニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、トリフェニルホスフィンオキシドとの混合物として得た。

30

【 0 6 3 3 】

EtOH (200ml)中の粗フタルイミドおよびヒドラジン水和物(10.0ml、177mmol)の溶液を、還流下1時間攪拌した。一旦冷却し、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を1.5M HCl (200ml)に懸濁し、 CH_2Cl_2 (50ml × 3)で洗浄した。有機溶液を4M HCl (50ml × 2)で抽出した。合わせた水性抽出物を10M NaOH (100ml)で塩基性にし、 CH_2Cl_2 (50ml × 4)で抽出した。この有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製により、((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、オフホワイトの固体(2.41g、2工程を経て51%)として得た。

【 0 6 3 4 】

MeOH (4.6ml)中の3-ピリジンカルボキサリド(49mg、0.46mmol)および((R)-2-アミノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(108mg、0.457mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。 NaBH_4 (17mg、0.45mmol)を加え、混合物を室温で50分間攪拌した。標準処理により、粗カルバメートを得た。基質を用い一般手順Cを使用し、続いて得られたアミンおよび[(S)-3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(161mg、0.595mmol)を用い一般手順を使用して、所望のジアミンを得た。

40

【 0 6 3 5 】

一般手順Cを使用して、[3-(4-{1-フェニル-2-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-エチルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(80mg、0.166mmol)および CH_2Cl_2 とTFA (1:1、1ml)の混合物から、所望のアミン(46mg、73%)を得た。

【 0 6 3 6 】

一般手順Eを使用して、上記アミン(46mg、0.12mmol)および4,6-ジメチル-ピリミジン-5

50

-カルボン酸(18mg、0.12mmol)から、対応するアミド(32mg、52%)を得た。

【0637】

メタノール(1ml)中の上記アミド(32mg、0.06mmol)およびジメチルシアノイミノチオ炭酸(6mg、0.036mmol)を、N₂下、60℃で18時間加熱した。標準処理および精製により、化合物302をcisとtransの混合物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-0.94

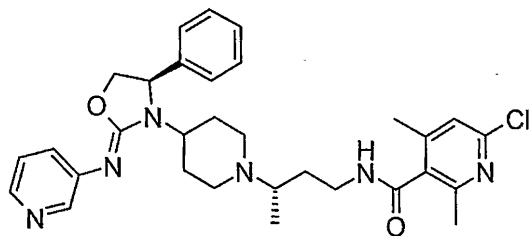
(m, 3H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.67-1.88 (m, 3H), 2.36-2.48 (m, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.85-3.05 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.67-3.85 (m, 2H), 4.09-4.77 (m, 4H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 4H), 7.65 and 7.58 (two d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.46-8.55 (m, 2H), 8.94 and 8.97 (two s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.46, 13.78, 22.40, 29.66, 30.10, 31.80, 32.06, 32.16, 32.41, 39.81, 39.89, 43.48, 43.83, 45.38, 46.03, 47.33, 51.85, 52.36, 52.51, 52.66, 53.83, 53.96, 54.75, 55.74, 57.00, 60.20, 60.36, 116.50, 124.01, 124.27, 125.94, 126.58, 128.58, 129.13, 129.27, 129.68, 131.26, 131.34, 133.03, 136.17, 136.35, 141.79, 149.41, 149.76, 150.09, 157.81, 158.48, 160.78, 163.53, 163.65, 166.42; ES-MS *m/z* 588.5 (M+Na)

10

20

【0638】

実施例303



化合物303: 6-クロロ-2,4-ジメチル-N-((S)-3-{4-[*R*]-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イルイミノ)-オキサゾリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-ニコチンアミド

一般手順Aに従って、[(S)-3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(709mg、2.63mmol)および(*R*)-(-)-2-フェニルグリシノール(343mg、2.50mmol)から、{3-[4-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(600mg、61%)を得た。

30

【0639】

CH₂Cl₂ (2ml)中の上記生成物(170mg、0.435mmol)の溶液に、ピリジン-3-イソシアナート(54.7mg、0.456mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(95:5:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、(3-{4-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-3-ピリジン-3-イル-ウレイド]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(222mg、100%)を得た。

40

【0640】

CH₂Cl₂ (3ml)およびトリエチルアミン(67mg、0.663mmol)中の上記生成物(222mg、0.435mmol)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(53mg、0.464mmol)を加え、混合物を室温で3時間撹拌し、次に1時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(95:5:1、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)により精製して、(3-{4-[4-フェニル-2-(ピリジン-3-イルイミノ)-オキサゾリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(128mg、59%)を得た。

【0641】

一般手順Cに従って、上記生成物から、{3-[1-(3-アミノ-1-メチル-プロピル)-ピペリジ

50

ン-4-イル]-4-フェニル-オキサゾリジン-2-イリデン}-ピリジン-3-イル-アミン (82.1mg、80%)を得た。

【0642】

一般手順Eに従って、上記生成物 (82.1mg、0.209mmol) および6-クロロ-2,4-ジメチル-ニコチン酸HCl塩 (48.6mg、0.219mmol) から、化合物303 (102mg、87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-1.01 (m, 2H), 0.93 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.42 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.91 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 2.20 (t, 1H, $J=11.1$ Hz), 2.32 (s, 3H), 2.39 (t, 1H, $J=11.1$ Hz), 2.53 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H, $J=8.4, 3.9$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J=8.4, 3.9$ Hz), 4.53 (t, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.26-7.46 (m, 6H), 8.16 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 8.33 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.57, 19.18, 22.53, 29.11, 31.79, 31.94, 39.84, 43.72, 52.03, 53.11, 58.15, 60.51, 73.92, 122.92, 123.52, 126.45, 128.87, 129.50, 130.59, 133.28, 142.09, 143.19, 144.36, 146.17, 148.23, 150.38, 154.14, 155.75, 167.26; ES-MS m/z 562 (M+H). Anal Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{ClO}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 64.82; H, 6.52; N, 14.54. Found: C, 64.71; H, 6.70; N, 14.59

10

20

【0643】

実施例304

細胞融合アッセイ

本アッセイは、試験化合物のgp120およびCD4/CCR5依存的細胞-細胞融合を阻害する能力を測定する。アッセイは二種類の細胞株、1) R5利用ウイルス(JR-FL)由来のウイルス性gp120およびHIV tatタンパク質を発現しているCHO-tat細胞株、2) ヒトCD4およびCCR5を表面に発現し、かつレトロウイルスプロモータLTRの制御を受ける -ガラクトシダーゼコンストラクトを担持しているP4-CCR5細胞株を使用する。これら二細胞株が融合するとただちにCHO細胞株のtatタンパク質はP4-CCR5細胞株のレポーター遺伝子 -ガラクトシダーゼをトランス活性化する。96ウエルの形式で、各細胞株を、試験化合物存在下または非存在下に各ウエルに 1×10^4 細胞ずつ接種する。次に細胞を37、5% CO_2 で18~24時間インキュベートする。各ウエルの -ガラクトシダーゼ活性を、発光基質(Gal-Screen基質、Applied Biosystems)を添加し、Victor 2プレートリーダー(Wallac)で発光をモニタリングして測定する。融合を阻害する試験化合物の能力は、 -ガラクトシダーゼ活性の減少で示される。結果は、試験対照の -ガラクトシダーゼ活性を50%阻害するのに必要な濃度として報告される。

30

【0644】

上記アッセイで試験したところ、本発明の多くの化合物は、0.01nMから100nMの範囲内の IC_{50} を示した。

【0645】

実施例305

HEK293F.CCR5細胞へのRANTES結合の阻害アッセイ

競合結合研究のために、様々な濃度範囲のアゴニストを、Milipore GF-Bフィルタープレートの中で、結合バッファー(50mM HEPES、5mM mgCl_2 、1mM CaCl_2 、0.2% BSA pH7.4)中に8 μg のHEK293F.CCR5細胞膜および50pMの ^{125}I -RANTES (Perkin Elmer, 81400 GBq/mmol)と、45分間室温でインキュベートした。冷やした50mMのHEPES、0.5M NaCl pH 7.4で洗浄して未結合の ^{125}I -RANTESを取り除いた。化合物は10000~0.6nMの濃度範囲で試験した。50%阻害濃度(IC_{50} 値)は、非試験対照に対しRANTES結合を50%阻害するのに必要な試験化合物の濃度と定義した。

40

【0646】

50

上記のアッセイで試験したところ、本発明の多くの化合物は、1nM～500nMの範囲内のIC₅₀を示した。

【0647】

実施例306

PBMCおよびR5を用いたHIV-1阻害アッセイ

文献に記載されている通りに実施した(Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4, 1997 - D.Schols, S. Struyf, J. Van Damme, J.A. Este, G. Henson & E. De Clercq. J. Exp. Med. 186, 1383-1388)。方法は下記の通りである。

【0648】

健康ドナーから得たPBMCを、密度勾配遠心分離により単離し、1μg/mlのPHA (Sigma Chemical Co., Bornem, Belgium)を用いて37℃で3日間刺激した。活性化した細胞(PHA-刺激芽細胞)をPBSで3回洗い、ウイルス感染を行った。細胞を48-ウエルプレートに接種し(ウエル当たり、200μLの培地に5×10⁵細胞)、各種濃度の化合物と15分間プレインキュベートした。次にCCR5を利用したウイルスのp24ウイルスAgをウエル当たり500pg加えた。HIV-1 R5株BaL、SF-162、ADA、およびJR-FLはすべてMedical Research Council AIDS試薬プロジェクト(Herts, UK)より得た。

【0649】

次に、HIV-感染またはモック感染PHA-刺激芽細胞を、25U/mlのIL-2存在下に更に培養し、上清を8～10日目に集め、培養上清中のHIV-1コア抗原を、DuPont-Merck Pharmaceutical Co. (Wilmington, DE)のp24 Ag ELISAキットを用いて分析した。


【0650】

上記アッセイで試験したところ、本発明の多くの化合物は、0.01nM～50μMの範囲のIC₅₀を示した。

【0651】

前記詳細な説明および添付の例は例示に過ぎず、本発明の範囲を制限するものと解釈してはならないことが理解される。当業者には、開示した本態様に対する様々な変更および修正は明らかであると考えられる。このような変更および修正は、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、調合、および/または本発明の使用方法に関係するものに限定されることなく、その精神および範囲から逸脱せずに実施できる。本明細書で参照される米国特許および出願は、参照により組み入れられる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/23125												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) : A61K 31/445, 31/505, 31/535; C07D 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 413/06, 413/12 US CL : 514/231.5, 209, 318, 320, 321, 326; 544/129, 333; 546/193, 196, 197, 209, 211, 212 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/231.5, 209, 318, 320, 321, 326; 544/129, 333; 546/193, 196, 197, 209, 211, 212 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US 6,319,932 B1 (Nerenberg et al.) 20 Nov. 2001, see whole article especially examples 1-14.</td> <td style="text-align: center;">1-28</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>MARGUERITE, M. et al. Synthesis and in Vitro and in Vivo functional studies of Ortho-substituted phenylpiperazine and N-substituted 4-N-(o-methoxyphenyl)aminopiperidine analogues of WAY100635. J. Med. Chem. vo. 43, pages 432-439 (2000). See whole article especially compounds at page 434.</td> <td style="text-align: center;">1-28</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA), No. 49:17187. Local anesthetic action of certain amides. abstract, Rose et al. (1955)</td> <td style="text-align: center;">1-28</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 6,319,932 B1 (Nerenberg et al.) 20 Nov. 2001, see whole article especially examples 1-14.	1-28	A	MARGUERITE, M. et al. Synthesis and in Vitro and in Vivo functional studies of Ortho-substituted phenylpiperazine and N-substituted 4-N-(o-methoxyphenyl)aminopiperidine analogues of WAY100635. J. Med. Chem. vo. 43, pages 432-439 (2000). See whole article especially compounds at page 434.	1-28	A	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA), No. 49:17187. Local anesthetic action of certain amides. abstract, Rose et al. (1955)	1-28
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	US 6,319,932 B1 (Nerenberg et al.) 20 Nov. 2001, see whole article especially examples 1-14.	1-28												
A	MARGUERITE, M. et al. Synthesis and in Vitro and in Vivo functional studies of Ortho-substituted phenylpiperazine and N-substituted 4-N-(o-methoxyphenyl)aminopiperidine analogues of WAY100635. J. Med. Chem. vo. 43, pages 432-439 (2000). See whole article especially compounds at page 434.	1-28												
A	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA), No. 49:17187. Local anesthetic action of certain amides. abstract, Rose et al. (1955)	1-28												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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 "Z" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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 "Z" document member of the same patent family										
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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 "Z" document member of the same patent family													
Date of the actual completion of the international search 05 August 2005 (05.08.2005)		Date of mailing of the international search report 03 APR 2007												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Celia Chang  Telephone No. 571-272-1600												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/23125

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS-structure
East/West-image

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

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

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(72)発明者 チョウ ユアンシ

カナダ プリティッシュコロロンビア州 サリー マーティン ドライブ 210-1675

(72)発明者 ボルク エリス

カナダ プリティッシュコロロンビア州 ラングレイ 200ス ストリート 53-6513

(72)発明者 ズー ヨンバオ

カナダ プリティッシュコロロンビア州 ラングレイ 201ビー ストリート #7347

(72)発明者 ランギル ジョナサン

- カナダ ブリティッシュコロンビア州 ラングレイ 200ス ストリート #21-6513
 (72)発明者 メッツ マーカス
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 デルタ ベーカー プレイス 11852
 (72)発明者 ヤン ウェン
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 オルダークローブ 26ス アヴェニュー 27103
 (72)発明者 マッキーチャン アーネスト ジェイ.
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 ホワイト ロック ビーチビュー アヴェニュー 151
 10 #3
 (72)発明者 ハーウィグ カーティス
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 バンクーバー 15ス アヴェニュー 515 イースト
 イー403
 (72)発明者 バード イアン アール.
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 アボッツフォード オスプレイ ドライブ ウェスト 3
 115
 (72)発明者 リー トンシャン
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 ラングレイ ウォルナット グローブ ドライブ 30-
 8930
 (72)発明者 スカールジ レナート ティ.
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 バンクーバー 14ス アヴェニュー ウェスト 216
 8

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC12 CC29 CC62 CC78 CC81 CC82 CC92
 DD04 DD10 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC36 BC38 BC42 BC48 BC60 BC62
 BC67 BC73 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01
 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94
 ZA96 ZB33 ZC33 ZC42