

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4851328号  
(P4851328)

(45) 発行日 平成24年1月11日(2012.1.11)

(24) 登録日 平成23年10月28日(2011.10.28)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 401/12	C S P
<b>A61K 31/4545</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4545	
<b>A61P 9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 9/12	
<b>A61P 9/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 9/04	
<b>A61P 13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 13/12	

請求項の数 6 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-527332 (P2006-527332)  
 (86) (22) 出願日 平成16年9月21日 (2004.9.21)  
 (65) 公表番号 特表2007-506692 (P2007-506692A)  
 (43) 公表日 平成19年3月22日 (2007.3.22)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2004/010559  
 (87) 國際公開番号 WO2005/030209  
 (87) 國際公開日 平成17年4月7日 (2005.4.7)  
 審査請求日 平成19年9月11日 (2007.9.11)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP03/10746  
 (32) 優先日 平成15年9月26日 (2003.9.26)  
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500226786  
 アクテリオン ファーマシューティカルズ  
 リミテッド  
 A c t e l i o n P h a r m a c e u t  
 i c a l s L t d  
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4123  
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ  
 16  
 G e w e r b e s t r a s s e 16, CH  
 -4123 A l l s c h w i l, S w i  
 t z e r l a n d  
 (74) 代理人 100090398  
 弁理士 大渕 美千栄  
 (74) 代理人 100090387  
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

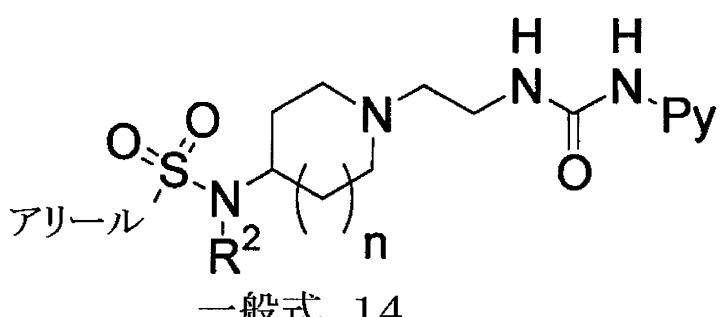
(54) 【発明の名称】新規なピリジン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記一般式14の化合物、または医薬品として許容可能なその塩。

## 【化14】



10

## [式中、

Py は 2 位および 6 位が二置換されたピリジン - 4 - イルを表し、ここで、2 位の置換基は C<sub>1</sub> - 7 - アルキルまたはアリール - C<sub>1</sub> - 7 - アルキルであり (当該アリール - C<sub>1</sub> - 7 - アルキルは、3 - フェニルプロピル、フェネチル、ベンジル、またはフェニル環が C<sub>1</sub> - 7 - アルキル、C<sub>1</sub> - 7 - アルキル - O - 、トリフルオロメチル若しくはハロゲンで置換されたベンジルを意味する)；6 位の置換基はメチルまたはエチルであり；

n は数 0 または 1 を表し；

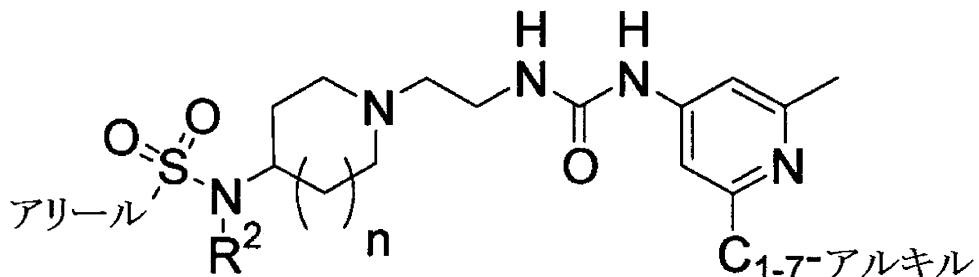
20

R<sup>2</sup> は水素； C<sub>1</sub> - 7 - アルキル； 2 - ヒドロキシエチル；アリール - C<sub>1</sub> - 7 - アルキル；または飽和炭素環を表し（当該アリール - C<sub>1</sub> - 7 - アルキルは、3 - フェニルプロピル、フェネチル、ベンジル、またはフェニル環がC<sub>1</sub> - 7 - アルキル、C<sub>1</sub> - 7 - アルキル - O - 、トリフルオロメチル若しくはハロゲンで置換されたベンジルを意味する）；アリールは、2 - フリル； 2 - チエニル；フェニル； 2 - メチルフェニル； 3 - メチルフェニル； 4 - メチルフェニル； 2 - ビフェニル； 3 - ビフェニル； 4 - ビフェニル； 2 - メトキシフェニル； 3 - メトキシフェニル； 4 - メトキシフェニル； 3, 4 - ジメトキシフェニル； 2, 6 - ジメトキシフェニル； 2, 5 - ジメトキシフェニル； 2 - フェノキシフェニル； 3 - フェノキシフェニル； 4 - フェノキシフェニル； 2 - シアノフェニル； 3 - シアノフェニル； 4 - シアノフェニル； 2 - フルオロフェニル； 3 - フルオロフェニル； 4 - フルオロフェニル； 2, 4 - ジフルオロフェニル； 2, 5 - ジフルオロフェニル； 2, 6 - ジフルオロフェニル； 3, 4 - ジフルオロフェニル； 2 - クロロフェニル； 3 - クロロフェニル； 4 - クロロフェニル； 3, 4 - ジクロロフェニル； 2 - ブロモフェニル； 3 - ブロモフェニル； 4 - ブロモフェニル； 2 - トリフルオロメチルフェニル； 3 - トリフルオロメチルフェニル； 4 - トリフルオロメチルフェニル； 3, 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル； 4 - トリフルオロメトキシフェニル； 4 - エチルフェニル； 4 - n - プロピルフェニル； 2 - イソ - プロピルフェニル； 4 - イソ - プロピルフェニル； 4 - t e r t - ブチルフェニル； 4 - n - ペンチルフェニル； 4 - ブロモ - 2 - エチルフェニル； 2 - メタンスルホニルフェニル； 3 - メタンスルホニルフェニル； 4 - メタンスルホニルフェニル； 4 - アセトアミドフェニル； 4 - ヒドロキシフェニル； 4 - イソ - プロピルオキシフェニル； 4 - n - プトキシフェニル； 2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル； 4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル； 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル； 2 - ピリジル； 3 - ピリジル； 4 - ピリジル； 1 - ナフチル； 2 - ナフチル； 4 - ピロール - 1 - イルフェニル； 4 - ベンゾイルフェニル； 5 - ジメチルアミノナフチ - 1 - イル； 5 - クロロ - 3 - メチルチオフェン - 2 - イル； 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル； 3 - フェニルスルホニル - チオフェン - 2 - イル； 2 - クロロ - 5 - チエニル； 2, 5 - ジクロロ - 3 - チエニル； 4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニル； 2 - 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル - 1 - 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル； 4 - 3 - クロロ - 2 - シアノフェニルオキシフェニル； 2 - 5 - ベンズアミドメチルチオフェニル； 5 - キノリル - ； 6 - キノリル； 7 - キノリル； 8 - キノリル； 2 - アセチルアミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル； または 1 - メチルイミダゾール - 4 - イルを表す。】

## 【請求項 2】

請求項 1 に基づく下記一般式 22 の化合物、または医薬品として許容可能なその塩。

## 【化 22】



一般式 22

[式中、アリール、R<sup>2</sup>、およびnは請求項1の一般式14に記載した意味を有する。]

## 【請求項 3】

以下のグループから選ばれる請求項1または2に基づく化合物：

【表1】

N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-フルオロー-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-フルオロー-ベンゼンスルホンアミド	10
N-エチル-4-メトキシ-N- (1- {2- [3- (2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -ベンゼンスルホンアミド	
N-エチル-4-メトキシ-N- (1- {2- [3- (2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -ベンゼンスルホンアミド	
N-エチル-N- (1- {2- [3- (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-フルオロー-ベンゼンスルホンアミド	
N-エチル-N- (1- {2- [3- (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-フルオロー-ベンゼンスルホンアミド	20
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジエチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジエチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-フルオロー-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-フルオロー-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
4-ブロモ-N-エチル-N- (1- {2- [3- (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -ベンゼンスルホンアミド	30
N- (1- {2- [3- (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-エチル-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- {4- [(1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -メチル-スルフアモイル] -フェニル} -アセトアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-イソプロポキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	40
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	
4-クロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
3, 4-ジクロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	

【表2】

N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -メチルアミド	
2, 5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸 (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -メチルアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-ベンゼンスルホンアミド	10
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2, 4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-3, 4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2, 6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	20
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4, N-ジエチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-イソプロポキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド	30
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド	
4-クロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-ベンゼンスルホンアミド	
3-クロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-ベンゼンスルホンアミド	40
2-クロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-ベンゼンスルホンアミド	
3, 4-ジクロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチルーピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	

【表3】

N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
チオフェン-2-スルホン酸 (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -エチルアミド	
5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -エチルアミド	10
2, 5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸 (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -エチルアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2, 5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
5-ブロモ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	20
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-3, 4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-エチル-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	30
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2, 4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2, 6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-イソプロポキシ-ベンゼンスルホンアミド	40
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3-メチル-ベンゼンスルホンアミド	

【表4】

4-クロロ-N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
3-クロロ-N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
2-クロロ-N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
3,4-ジクロロ-N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	10
N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	20
2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	
N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	30
N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	40
N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	

または医薬品として許容可能なその塩。

【請求項4】

下記のグループから選ばれる請求項1または2に基づく化合物：

【表5】

N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3, 4-ジメトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	10
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2-メトキシ-4, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-フルオロ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3-フルオロ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2-フルオロ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2, 4-ジフルオロ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3, 4-ジフルオロ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	20
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2, 6-ジフルオロ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-2, 3, 6, N-テトラメチル-ベンゼンスルホンアミド	30
3-クロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
2-クロロ-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -N-メチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
チオフェン-2-スルホン酸 (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -メチル-アミド	40
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -3, 4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	

## 【表 6】

N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイドトエチル} -ピペリジン-4-イル) -2-メチル-ベンゼンスルホンアミド
N-シクロプロピル-N- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド
チオフェン-2-スルホン酸シクロプロピル- (1- {2- [3- (2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル) -ウレイド] -エチル} -ピペリジン-4-イル) -アミド

または医薬品として許容可能なその塩。

10

## 【請求項 5】

請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬品として許容可能なその塩を有効成分として含有する医薬。

## 【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の化合物または医薬品として許容可能なその塩を有効成分として含み、さらに通常のキャリア物質および補助剤を含む、高血圧、うっ血性心不全、腎虚血、慢性腎疾患、腎不全、糖尿病、糖尿病性腎症、肝硬変、および門脈圧亢進からなる都より選択される疾患の治療用の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

本発明は、一般式 1 の新規な 4-(ピペリジニル-およびピロリジニル-アルキル-ウレイド)-ピリジン誘導体およびそれらの医薬組成物の調製における活性成分としての使用に関するものである。本発明はまた、それら化合物の製造方法、一般式 1 の化合物を一種または一種以上含有する医薬組成物および特にそれらの神経ホルモン拮抗剤としての使用を含む関連側面に関するものもある。

## 【背景技術】

## 【0002】

ウロテンシン II は、既知のもっとも強力で、エンドセリン - 1 より 28 倍までも強力な血管収縮因子であると考えられている、11 個のアミノ酸からなる環状ペプチド神経分泌ホルモンである。ウロテンシン II の作用は、GPR14 または SENR としても知られている UTR 受容体である G 蛋白質共役型受容体の活性によって伝達される（例えば、非特許文献 1、2 および 3 参照。）。ウロテンシン II およびその受容体は、進化論的に遠隔の諸種にわたって保存されており、その系の重要な生理学的役割を示唆している（例えば、非特許文献 4 参照。）。広塞性魚類においては、ウロテンシン II は浸透調節の役割をもち、哺乳動物では、ウロテンシン II は、強力で複雑な血行力学的作用を呈する。ウロテンシン II に対する応答は、研究対象組織の解剖学的起源および種に依存する（例えば、非特許文献 5 および 6 参照。）。

30

## 【0003】

他の神経分泌ホルモン類と同様、ウロテンシン II は、その血管作動性に加えて、成長刺激作用およびプロフィブロティック (profibrotic) 作用を有する。ウロテンシン II は、平滑筋細胞増殖を増進し、コラーゲン合成を刺激する（例えば、非特許文献 7 および 8 参照。）。ウロテンシン II はホルモン放出を制御する（例えば、非特許文献 9 参照。）。ウロテンシン II は、心房および心室の筋細胞に直接作用する（例えば、非特許文献 10 参照。）。ウロテンシン II は癌細胞株によって産生され、その受容体もこれらの細胞中で発現される（例えば、非特許文献 11、12 および 13 参照。）。ウロテンシン II およびその受容体は脊髄および脳組織中に見出され、ウロテンシン II のマウス脳室内注入は行動変化を惹起する（例えば、非特許文献 14 参照。）。

40

## 【0004】

ウロテンシン II の制御不全は、ヒトの疾患と関連している。高血圧症患者、心不全患者

50

、糖尿病患者および腎移植待機患者において、高い循環血中ウロテンシンⅡ濃度が検出される（例えば、非特許文献15、16、17および18参照。）。

【0005】

ウロテンシンⅡの作用を阻害する能力をもつ物質は、種々の疾患の治療において有用であることが証明されると期待される。国際公開第2001/45694号（特許文献1）、国際公開第2002/78641号（特許文献2）、国際公開第2002/78707号（特許文献3）、国際公開第2002/79155号（特許文献4）、国際公開第2002/79188号（特許文献5）、国際公開第2002/89740号（特許文献6）、国際公開第2002-89785号（特許文献7）、国際公開第2002-89792号（特許文献8）、国際公開第2002/89793号（特許文献9）、国際公開第2002/90337号（特許文献10）、国際公開第2002/90348号（特許文献11）、国際公開第2002/90353号（特許文献12）、国際公開第2004/04333号（特許文献13）、国際公開第2004/043368号（特許文献14）、国際公開第2004/043369号（特許文献15）、国際公開第2004/043463号（特許文献16）、国際公開第2004/043917号（特許文献17）および国際公開第2004/043948号（特許文献18）は、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質としてのある種のスルホンアミド類およびウロテンシンⅡ不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。国際公開第2001/45700号（特許文献19）および国際公開第2001/45711号（特許文献20）は、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質としてのある種のピロリジン類またはピペリジン類およびウロテンシンⅡ不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。これらの誘導体は4-ピリジニル様部分をもつ尿素誘導体を含まない点で本発明の化合物と異なる。国際公開第2002/047456号（特許文献21）および国際公開第2002/47687号（特許文献22）は、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質としてのある種の2-アミノキノロン類およびウロテンシンⅡ不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。国際公開第2002/058702号（特許文献23）は、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質としてのある種の2-アミノキノリン類およびウロテンシンⅡ不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。国際公開第2001/66143号（特許文献24）は、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質として有用なある種の2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン誘導体を開示しており、国際公開第2002/00606号（特許文献25）は、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質として有用なある種のビフェニル化合物類を開示しており、国際公開第2002/02530号（特許文献26）および国際公開第2004/073634号（特許文献27）も、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質として有用なある種の化合物を開示している。国際公開第02/076979号（特許文献28）および国際公開第03/048154号（特許文献29）はウロテンシンⅡ受容体拮抗物質としてのある種のキノリン誘導体およびウロテンシンⅡ不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。

【0006】

欧州特許出願公開第428434号（特許文献30）は、ニューロキニンおよびサブスタンスPに対する拮抗物質としてのある種のアルキルウレイドピリジン類を開示している。国際公開第99/21835号（特許文献31）は、H<sup>+</sup>-ATPアーゼおよび骨吸収の阻害物質としてのある種のウレイドキノリン類を開示している。国際公開第01/009088号（特許文献32）は、CCR-3受容体阻害物質としてのある種の置換ヘテロアリール尿素類を開示している。これらのウレイドピリジン誘導体は、いずれも、それらの組成上、本発明の化合物類とは異なる。本発明は、新規物質の組成物であって、ウロテンシンⅡ受容体拮抗物質として有用なN-(環状アミノアルキル)-N'-ピリジン-4-イル尿素誘導体を包含する。

【0007】

【非特許文献1】R S エイムズ(Ames)ら、「ヒトウロテンシンⅡは強力な血管収縮因子であり、オーファン受容体GPR14に対するアゴニストである」ネイチャー(

10

20

30

40

50

*Nature* (1999年) 401、282-6頁

【非特許文献2】M.モリ、T.スゴー、M.アベ、Y.シモムラ、M.クリハラ、C.キタダ、K.キクチ、Y.シンタニ、T.クロカワ、H.オンダ、O.ニシムラ、M.フジノ、「ウロテンシンIIは、G蛋白質共役型オーファン受容体、SENR (GPR14)の内因性リガンドである」バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.) (1999年) 265、123-9頁

【非特許文献3】Q.リウ (Liu)、S.S.ポン (Pong)、Z.ゼン (Zeng) ら、「G蛋白質共役型オーファン受容体GPR14に対する内因性リガンドとしてのウロテンシンIIの同定」バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (1999年) 266、174-178頁

【非特許文献4】H.A.バーン (Bern)、D.ピアソン (Pearson)、B.A.ラーソン (Larson)、R.S.ニシオカ、「魚類尾部からの神経分泌ホルモン：尾部神経分泌系。I.魚類の泌尿器生理学および尾部神経分泌系」リーセント・プログレス・イン・ホルモン・リサーチ (Recent Prog. Horm. Res.) (1985年) 41、533-552頁

【非特許文献5】S.A.ダグラス (Douglas)、A.C.スルピツィオ (Sulpiizio)、V.ピアシー (Piercey)、H.M.サラウ (Sarau)、R.S.エイムズ (Ames)、N.V.アイヤー (Aiyar)、E.H.オールスタイン (Ohlstein)、R.N.ウィレット (Willert)、「ラット、マウス、イヌ、ブタ、マーモセットおよびカニクイザルから摘出した血管組織におけるヒトウロテンシン-IIの差異のある血管収縮活性」ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Br. J. Pharmacol.) (2000年) 131、1262-1274頁

【非特許文献6】S.A.ダグラス (Douglas)、D.J.アッシュトン (Ashton)、C.F.ザウエルメルヒ (Sauermeilch)、R.W.コートニー (Coatney)、D.H.オールスタイン (Ohlstein)、M.R.ルッフォロ (Ruffolo)、E.H.オールスタイン (Ohlstein)、N.V.アイヤー (Aiyar)、R.ウィレット (Willert)、「ヒトウロテンシン-IIは強力な血管作動性ペプチドである：ラット、マウス、イヌおよび靈長類における薬理学的特性確認」ジャーナル・オブ・カーディオヴァスキュラー・ファーマコロジー (J. Cardiovasc. Pharmacol.) (2000年) 36、補遺1: S163-6頁

【非特許文献7】A.ツァンディス (Tzandis) ら、「ウロテンシンIIは、心線維芽細胞によるコラーゲン合成およびG (アルファ)qおよびRas依存性経路を介した心筋細胞における肥大シグナル伝達を刺激する」ジャーナル・オブ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J. Am. Coll. Cardiol.) (2001年) 37、164A

【非特許文献8】Y.ゾウ (Zou)、R.ナガイおよびT.ヤマザキ、「ウロテンシンIIは、新生仔ラット由来培養心筋細胞における肥大反応を惹起する」FEBSレターズ (FEBS Lett.) (2001年) 508、57-60頁

【非特許文献9】R.A.シルヴェスター (Silvestre) ら、「ウロテンシンIIによるインスリン放出の阻害 - 灌流ラット臍臓での研究」ホルモン・アンド・メタボリズム・リサーチ (Horm. Metab. Res.) (2001年) 33、379-81頁

【非特許文献10】F.D.ラッセル (Russell)、P.モレナール (Molenaar) およびD.M.オブライエン (O'Brien) 「ガラス器内ヒト心におけるウロテンシンIIの心刺激作用」ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Br. J. Pharmacol.) (2001年) 132、5-9頁

【非特許文献11】K.タカハシら、「種々のヒト腫瘍細胞株におけるウロテンシンIIおよびウロテンシンII受容体mRNAの発現およびSW-13副腎皮質癌細胞によるウロテンシンII様免疫反応物質の分泌」ペプタイズ (Peptides) (2001年) 22、1175-9頁

【非特許文献 12】K. タカハシら、「副腎腫瘍におけるウロテンシンIIおよびその受容体の発現およびウロテンシンIIによる培養腫瘍細胞の増殖刺激作用」ペプタイズ( Peptides ) (2003年) 24、301-306頁

【非特許文献 13】S. シエノーダ( Shenouda )ら、「正常なヒト腎および腎臓癌におけるウロテンシン-II免疫反応性の局在」ジャーナル・オブ・ヒストケミストリー・アンド・サイトケミストリー( J. Histochem and Cytochem ) (2002年) 50、885-889頁

【非特許文献 14】J. ガートロン( Gartlon )ら、「ラットへのICV投与に続くウロテンシンIIの中枢作用」サイコファーマコロジー( Psychopharmacology ) (ベルリン) (2001年) 155、426-33頁

10

【非特許文献 15】B.M. チャング( Cheung )ら、「ウロテンシンIIの血漿濃度は高血圧において増加する」ジャーナル・オブ・ハイパーテンション( J. Hypertens. ) (2004年) 22、1341-1344頁

【非特許文献 16】K. トツネら、「透析患者におけるウロテンシンIIの役割」ランセット( Lancet ) (2001年) 358、810-1頁

【非特許文献 17】K. トツネら、「糖尿病患者における血漿中の増加したウロテンシンII濃度」クリニカル サイエンス( Clin Sci ) (2003年) 104、1-5頁

【非特許文献 18】J. ヘラー( Heller )ら、「肝硬変および門脈圧亢進患者における血漿中の増加したウロテンシンII濃度」ジャーナル・オブ・ヘパトロジー( Journal of Hepatology ) (2002年) 37、767-772頁

20

【特許文献 1】国際公開第2001/45694号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第2002/78641号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第2002/78707号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第2002/79155号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第2002/79188号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第2002/89740号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第2002/89785号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第2002/89792号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第2002/89793号パンフレット

30

【特許文献 10】国際公開第2002/90337号パンフレット

【特許文献 11】国際公開第2002/90348号パンフレット

【特許文献 12】国際公開第2002/90353号パンフレット

【特許文献 13】国際公開第2004/043366号パンフレット

【特許文献 14】国際公開第2004/043368号パンフレット

【特許文献 15】国際公開第2004/043369号パンフレット

【特許文献 16】国際公開第2004/043463号パンフレット

【特許文献 17】国際公開第2004/043917号パンフレット

【特許文献 18】国際公開第2004/043948号パンフレット

【特許文献 19】国際公開第2001/45700号パンフレット

40

【特許文献 20】国際公開第2001/45711号パンフレット

【特許文献 21】国際公開第2002/047456号パンフレット

【特許文献 22】国際公開第2002/47687号パンフレット

【特許文献 23】国際公開第2002/058702号パンフレット

【特許文献 24】国際公開第2001/66143号パンフレット

【特許文献 25】国際公開第2002/00606号パンフレット

【特許文献 26】国際公開第2002/02530号パンフレット

【特許文献 27】国際公開第2004/073634号パンフレット

【特許文献 28】国際公開第02/076979号パンフレット

【特許文献 29】国際公開第03/048154号パンフレット

50

【特許文献 30】欧州特許出願公開第 428434 号明細書

【特許文献 31】国際公開第 99/21835 号パンフレット

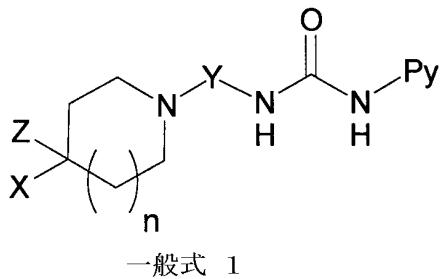
【特許文献 32】国際公開第 2001/009088 号パンフレット

【発明の開示】

【0008】

本発明は一般式 1 の化合物に関する。

【化 40】



式中：

Py は 2 位および 6 位が二置換されたピリジン-4-イルを表し、ここで、2 位の置換基は  $C_{1-7}$ -アルキル、アリール- $C_{1-7}$ -アルキル、または(E)-2-アリール-1-エチニルであり、6 位の置換基は水素または  $C_{1-7}$ -アルキルであり；

X はアリール；アリール- $C_{1-7}$ -アルキル-；アリール-O-；アリール- $C_{1-7}$ -アルキル-O-； $R^1-SO_2NR^2$ -； $R^1-CO NR^2$ -；アリール- $R^8-CO NR^2$ -； $R^1-NR^3CO NR^2$ -； $R^1-NR^2CO$ -を表し；または X および Z はこれらが結合している炭素原子と共に、結果として形成されるメチレン基にアリール置換基を有している環外二重結合を表す；

Z は水素を表し；X がアリールまたはアリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表す場合、Z は水素、ヒドロキシル、カルボキシルまたは  $R^4-NR^5CO$ -を表し；X が  $R^1-NR^2CO$ -を表す場合、Z は水素または  $C_{1-7}$ -アルキルを表し；または X がアリールまたはアリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表し、n が数 0 を表す場合、Z は水素、ヒドロキシル、カルボキシル、 $R^4-NR^5CO$ -、アリールまたはアリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表し；

Y は  $-C(R^6)(R^7)(CH_2)_m-$  または  $-(CH_2)_mC(R^6)(R^7)-$  を表し；

m は数 1 または 2 を表し；

n は数 0 または 1 を表し；

$R^1$  はアリールまたはアリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表し；

$R^2$  は水素； $C_{1-7}$ -アルキル；2-ヒドロキシエチル；アリール- $C_{1-7}$ -アルキル；または飽和炭素環を表し；

$R^3$  は水素または  $C_{1-7}$ -アルキルを表し；

$R^4$  は水素； $C_{1-7}$ -アルキル；アリール；アリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表すか；または  $R^5$  と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が環原子として結合する窒素原子を含む飽和の 4-、5-または 6-員環を形成し；

20

30

40

50

R<sup>5</sup> は水素; C<sub>1-7</sub>-アルキル; 2-ヒドロキシエチルを表すか; または R<sup>4</sup> と共に、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が環原子として結合する窒素原子を含む飽和の 4-、5- または 6-員環を形成し;

R<sup>6</sup> は水素; C<sub>1-7</sub>-アルキル; アリール; アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキルを表すか; または R<sup>7</sup> と共に、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が環原子として結合する炭素原子を含む飽和炭素環を形成し;

R<sup>7</sup> は水素; メチルを表すか; または R<sup>6</sup> と共に、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が環原子として結合する炭素原子を含む飽和炭素環を形成し;

10

R<sup>8</sup> は飽和炭素環を表す。

【0009】

好ましい具体例では、また次のような形態が含まれる：医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックス、および形態学的な形状と同様に、光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー-ラセミ体、およびジアステレオ-ラセミ体の混合物。

【0010】

「アリール」なる用語は、置換または非置換の芳香族炭素環または複素環系を意味し、これらは、5-員または6-員芳香族環、または縮合5~6員または6~6員芳香族環系を含む。好ましいアリール基は、例えば、2-フリル; 2-チエニル; フェニル; 2-メチルフェニル; 3-メチルフェニル; 4-メチルフェニル; 2-ビフェニル; 3-ビフェニル; 4-ビフェニル; 2-メトキシフェニル; 3-メトキシフェニル; 4-メトキシフェニル; 3,4-ジメトキシフェニル; 2,6-ジメトキシフェニル; 2,5-ジメトキシフェニル; 2-フェノキシフェニル; 3-フェノキシフェニル; 4-フェノキシフェニル; 2-シアノフェニル; 3-シアノフェニル; 4-シアノフェニル; 2-フルオロフェニル; 3-フルオロフェニル; 4-フルオロフェニル; 2,4-ジフルオロフェニル; 2,5-ジフルオロフェニル; 2,6-ジフルオロフェニル; 3,4-ジフルオロフェニル; 2-クロロフェニル; 3-クロロフェニル; 4-クロロフェニル; 3,4-ジクロロフェニル; 2-ブロモフェニル; 3-ブロモフェニル; 4-ブロモフェニル; 2-トリフルオロメチルフェニル; 3-トリフルオロメチルフェニル; 4-トリフルオロメチルフェニル; 3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル; 4-トリフルオロメトキシフェニル; 4-エチルフェニル; 4-n-プロピルフェニル; 2-イソ-プロピルフェニル; 4-イソ-プロピルフェニル; 4-tert-ブチルフェニル; 4-n-ペンチルフェニル; 4-ブロモ-2-エチルフェニル; 2-メタンスルホニルフェニル; 3-メタンスルホニルフェニル; 4-メタンスルホニルフェニル; 4-アセトアミドフェニル; 4-ヒドロキシフェニル; 4-イソ-プロピルオキシフェニル; 4-n-ブトキシフェニル; 2-メトキシ-4-メチルフェニル; 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル; 5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル; 2-ピリジル; 3-ピリジル; 4-ピリジル; 1-ナフチル; 2-ナフチル; 4-(ピロール-1-イル)フェニル; 4-ベンゾイルフェニル; 5-ジメチルアミノナフチ-1-イル; 5-クロロ-3-メチルチオフェン-2-イル; 5-クロロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル; 3-(フェニルスルホニル)-チオフェン-2-イル; 2-クロロ-5-チエニル; 2,5-ジクロロ-3-チエニル; 4,5-ジクロロ-2-チエニル; 2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1-2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル; 4-(3-クロロ-2-シアノフェニルオキシ)フェニル; 2-(5-ベンズアミドメチル)チオフェニル; 5-キノリル-; 6-キノリル; 7-キノリル; 8-キノリル; (2-アセチルアミノ-4-メチル)チアゾール-5-イル; または 1-メチルイミダゾール-4-イルである。置換基 X、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> について、アリールは、好ましくはフェニルまたは C<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-、トリフルオロメチルまたはハロゲンで独立してモノまたはジ置換されたフェニルを意味する。置換基 X について、アリールは、好ましくは、フェニルまたは C<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-、トリフルオロメチルもしくはハロゲンで独立してモノ-またはジ置換されたフェニルを意味する。

20

30

40

50

## 【0011】

「C<sub>1-7</sub>-アルキル」なる用語は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、3-アリル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、n-ヘキシルおよびn-ヘプチルなどの1~7個、好ましくは1~4個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖基を意味する。C<sub>1-7</sub>-アルキル基の好ましい例はメチル、エチルおよびn-プロピルである。最も好ましいC<sub>1-7</sub>-アルキル基の例はメチルおよびエチルである。

## 【0012】

「飽和炭素環」なる用語は3~6個の炭素原子をもつ飽和環式アルキル基を意味する。飽和炭素環の好ましい例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルである。置換基R<sup>8</sup>について、「飽和炭素環」は、好ましくは1,1-シクロプロパン-ジイルを意味する。

10

## 【0013】

「アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル」なる用語は、前記で定義したと同じC<sub>1-7</sub>-アルキル基の水素原子の1つが前記で定義したと同じアリール基によって置き換えられたものを意味する。好ましいアリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル基の例は、3-フェニルプロピル、フェネチル、ベンジル、およびフェニル環がC<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-、トリフルオロメチルまたはハロゲンで置換されたベンジル、例えば4-メチルベンジル、3-メチルベンジル、2-メチルベンジル、4-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、2-メトキシベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、4-クロロベンジル、3-クロロベンジル、2-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、および2-フルオロベンジルなどである。

20

## 【0014】

「アリール-O-」なる用語は、前記で定義したと同じアリール基が酸素原子と結合したものを意味する。好ましいアリール-O-基の例はフェノキシおよびフェニル環がC<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-、トリフルオロメチルまたはハロゲンで置換されたフェノキシ、例えば4-メチルフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、3-メチルフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、3-クロロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、2-メチルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、2-トリフルオロメチルフェノキシ、2-クロロフェノキシおよび2-フルオロフェノキシなどである。

30

## 【0015】

「アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-」なる用語は前記で定義したと同じC<sub>1-7</sub>-アルキル基の水素原子の1つが酸素原子で置き換えられ、さらにもう1つの水素原子が前記で定義したと同じアリール基で置き換えられたものを意味する。好ましいアリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-基の例は3-フェニルプロピルオキシ、2-フェネチルオキシ、ベンジルオキシおよびフェニル環がC<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-、トリフルオロメチルまたはハロゲンで置換されたベンジルオキシ、例えば4-メチルベンジルオキシ、3-メチルベンジルオキシ、2-メチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、2-メトキシベンジルオキシ、4-トリフルオロメチルベンジルオキシ、3-トリフルオロメチルベンジルオキシ、2-トリフルオロメチルベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、3-クロロベンジルオキシ、2-クロロベンジルオキシ、3-フルオロベンジルオキシ、3-フルオロベンジルオキシおよび2-フルオロベンジルオキシなどである。

40

## 【0016】

「C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-」なる用語は前記で定義したC<sub>1-7</sub>-アルキル基が酸素原子に結合したものを意味する。好ましいC<sub>1-7</sub>-アルキル-O-基の例はメトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシおよびイソ-プロピルオキシなどである。

## 【0017】

50

「(E)-2-アリール-エテン-1-イル」なる用語は(E)-2-フェニルエテン-1-イル、(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテン-1-イルおよび(E)-3-フェニルプロパン-1-イルなどの基を意味する。好ましい例は(E)-2-フェニルエテン-1-イルおよび(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテン-1-イルである。

【0018】

「XおよびZはこれらが結合している炭素原子と共に、結果として形成されるメチレン基にアリール置換基を有している環外二重結合を表す」基の好ましい例は、ベンジリデンおよびフェニル環がC<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-またはハロゲンで置換されたベンジリデン、例えば4-メチルベンジリデン、3-メチルベンジリデン、2-メチルベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、3-メトキシベンジリデン、2-メトキシベンジリデン、4-クロロベンジリデン、3-クロロベンジリデン、2-クロロベンジリデン、4-フルオロベンジリデン、3-フルオロベンジリデン、2-フルオロベンジリデンなどである。

10

【0019】

「R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が環原子として結合する窒素原子を含む飽和の4-、5-または6-員環」を表すR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の好ましい例はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびモルホリンである。

【0020】

「R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が環原子として結合する炭素原子を含む飽和炭素環」を表すR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の好ましい例は1,1-シクロプロパン-ジイル、1,1-シクロブタン-ジイル、1,1-シクロペタン-ジイルおよび1,1-シクロヘキサン-ジイルである。

20

【0021】

本発明は一般式1の化合物の医薬品として許容可能な塩を包含する。このことはハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、硫酸、燐酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、りんご酸、メチルスルホン酸、p-トリルスルホン酸等の無機酸または有機酸との塩または一般式1の化合物が事実上酸性の場合はアルカリまたはアルカリ土類塩基などの無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩等との塩を包含する。一般式1の化合物はまた双性イオン化合物の形態でも存在できる。

【0022】

本発明は一般式1の化合物の様々な溶媒和コンプレックスを包含する。溶媒和は製造工程の段階で生じることができ、または、例えば、一般式1の最初は無水化合物の吸湿性の結果として別に生じることができる。

30

【0023】

本発明はさらに様々な形態学上の形状、例えば、一般式1の化合物の結晶形、それらの塩、および溶媒和コンプレックスを包含する。特定の異形体はそれぞれ異なった溶解性、安定度プロフィール等を示し、これらはすべて本発明の範囲内に包含される。

【0024】

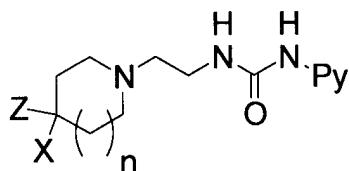
一般式1の化合物は1個または1個以上の不斉炭素原子を有していてもよく、立体配置異性体、光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、およびジアステレオマーラセミ体混合物の形で調製することができる。本発明はこれらの形のすべてを包含する。これらは立体選択的合成により、またはそれ自体既知の方法、すなわちカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC、結晶化等による混合物の分離により調製される。

40

【0025】

本発明の好ましい化合物は一般式2の化合物である。

【化41】



一般式 2

式中：

10

Pyは2位および6位が二置換されたピリジン-4-イルを表し、ここで、2位の置換基はC<sub>1-7</sub>-アルキルまたはアリール-C<sub>1-7</sub>-アルキルであり、6位の置換基はメチルまたはエチルであり；

Xはアリール；アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル-；アリール-O-；アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル-O-；R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-；R<sup>1</sup>-CONR<sup>2</sup>-；アリール-R<sup>8</sup>-CONR<sup>2</sup>-；R<sup>1</sup>-NR<sup>3</sup>C(=O)NR<sup>2</sup>-；またはR<sup>1</sup>-NR<sup>2</sup>CO-を表し；

Zは水素を表し；Xがアリールまたはアリール-C<sub>1-7</sub>-アルキルを表し、nが数1を表す場合、Zは水素、ヒドロキシルまたはR<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>CO-を表し；

nは数0または1を表し；

R<sup>1</sup>はアリールまたはアリール-C<sub>1-7</sub>-アルキルを表し；

R<sup>2</sup>は水素；C<sub>1-7</sub>-アルキル；2-ヒドロキシエチル；アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル；または飽和炭素環を表し；

R<sup>3</sup>は水素またはC<sub>1-7</sub>-アルキルを表し；

30

R<sup>4</sup>は水素；C<sub>1-7</sub>-アルキル；アリール；アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキルを表すか；またはR<sup>5</sup>と共に、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が環原子として結合する窒素原子を含む飽和の4-、5-または6-員環を形成し；

R<sup>5</sup>は水素；C<sub>1-7</sub>-アルキル；2-ヒドロキシエチルを表すか；またはR<sup>4</sup>と共に、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が環原子として結合する窒素原子を含む飽和の4-、5-または6-員環を形成し；

R<sup>8</sup>は飽和炭素環を表す。

40

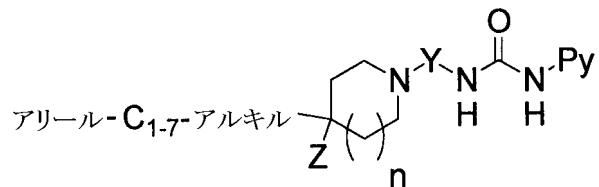
【0026】

好みの具体的例では、また次のような形態が含まれる：医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックス、および形態学的な形状と同様に、光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー-ラセミ体、およびジアステレオ-ラセミ体の混合物。

【0027】

一般式1の好みの化合物は一般式3の化合物である：

【化42】



一般式 3

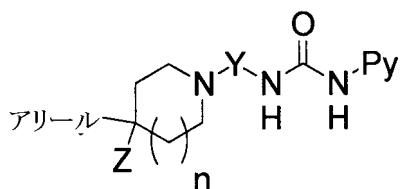
式中の n、Y、Z および Py は一般式 1 で記載した意味を有する。

10

【0028】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 4 の化合物である:

【化43】



一般式 4

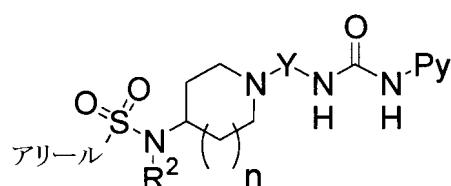
20

式中の n、Y、Z および Py は一般式 1 に記載した意味を有する。

【0029】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 5 の化合物である:

【化44】



一般式 5

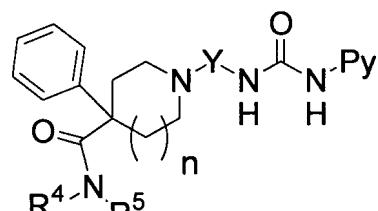
30

式中の R<sup>2</sup>、Y、n および Py は一般式 1 に記載した意味を有する。

【0030】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 6 の化合物である:

【化45】



一般式 6

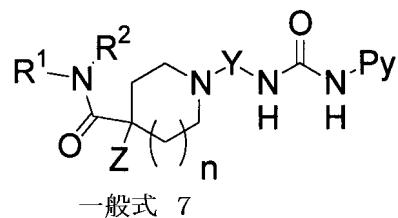
40

式中の R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y、n および Py は一般式 1 に記載した意味を有する。

【0031】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 7 の化合物である:

【化 4 6】



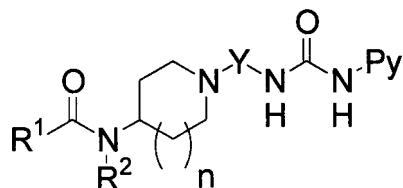
式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z$ 、 $Y$ 、 $n$  および  $Z$  は一般式 1 に記載した意味を有する。

【 0 0 3 2 】

10

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 8 の化合物である：

【化 4 7】



一般式 8

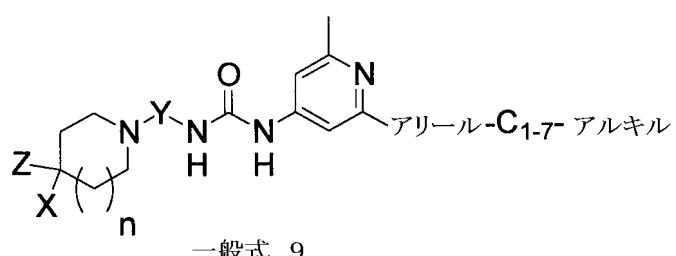
20

式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、 $Y$  および  $P_y$  は一般式 1 に記載した意味を有する。

【 0 0 3 3 】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 9 の化合物である：

【化 4 8】



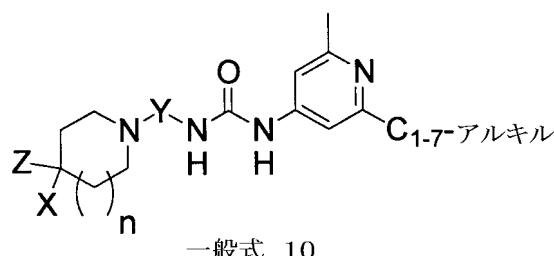
30

式中の X、Y、Z、n および P y は一般式 1 に記載した意味を有する。

( 0 0 3 4 )

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 10 の化合物である：

【化 4 9】



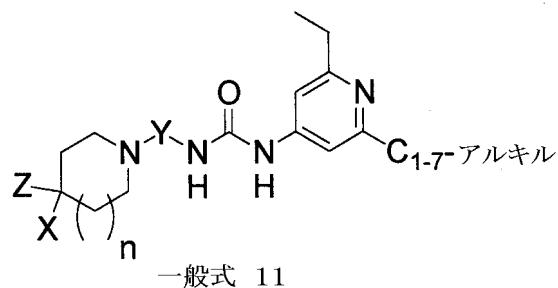
40

式中  $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$  および  $P$  は一般式 1 に記載した意味を有する。

[ 0 0 3 5 ]

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 1-1 の化合物である：

【化 5 0】

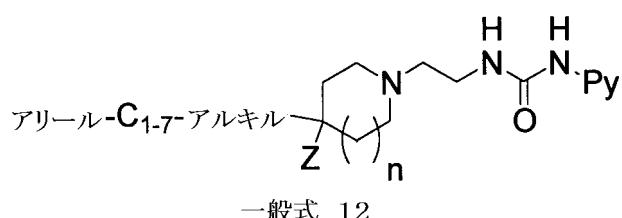


式中の X、Y、Z、n および Py は一般式 1 に記載した意味を有する。

【0036】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 1 2 の化合物である：

【化 5 1】



式中の n、Z および Py は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0037】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 1 3 の化合物である：

【化 5 2】

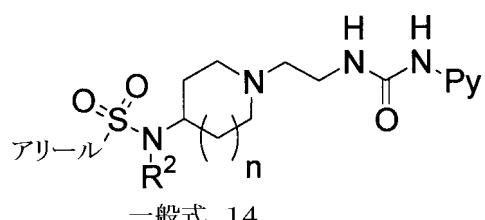


式中の n、Z および Py は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0038】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 1 4 の化合物である：

【化 5 3】

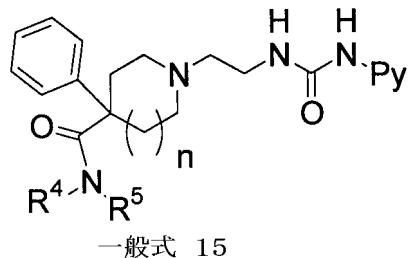


式中の R<sup>2</sup>、n および Py は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0039】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 1 5 の化合物である：

【化 5 4】

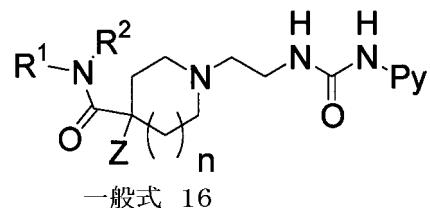
式中の  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $n$  および  $Py$  は一般式 2 に記載した意味を有する。

10

【0040】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 16 の化合物である：

【化 5 5】



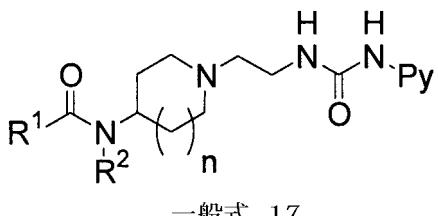
20

式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z$ 、 $n$  および  $Z$  は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0041】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 17 の化合物である：

【化 5 6】



30

式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$  および  $Py$  は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0042】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 18 の化合物である：

【化 5 7】



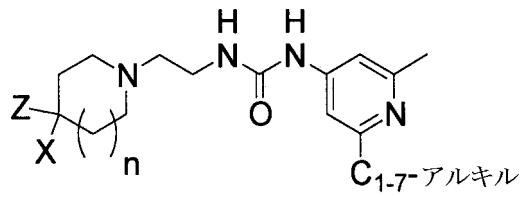
40

式中の  $X$ 、 $Z$  および  $Py$  は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0043】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 19 の化合物である：

【化58】



式中の X、Z および n は一般式 2 に記載した意味を有する。

10

【0044】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 20 の化合物である:

【化59】



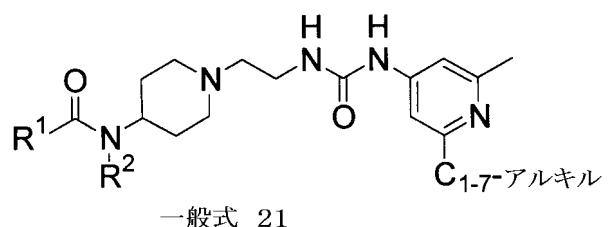
20

式中の X、Z および n は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0045】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 21 の化合物である:

【化60】



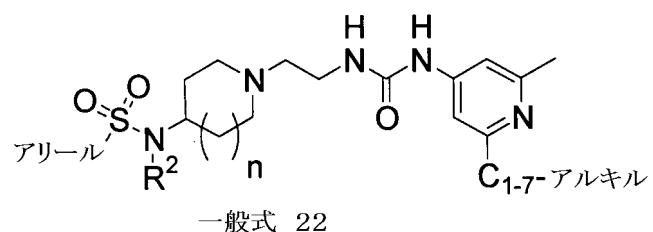
30

式中の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0046】

一般式 2 の好ましい化合物は 一般式 22 の化合物である:

【化61】



40

式中の R<sup>2</sup> および n は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0047】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 23 の化合物である:

【化 6 2】



一般式 23

式中の  $Z$  は一般式 2 に記載した意味を有する。

10

【 0 0 4 8 】

一般式 2 の好みしい化合物は一般式 2 4 の化合物である：

### 【化 6 3】



一般式 24

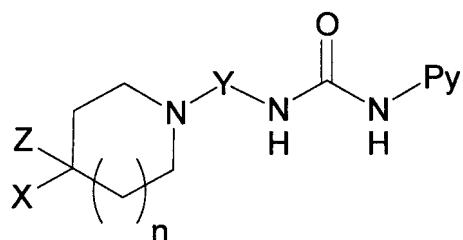
20

式中の  $Z$  は一般式 2 に記載した意味を有する。

【 0 0 4 9 】

本発明はまた一般式 2-5 の化合物に関する：

### 【化 6 4】



一般式 25

式中：

P y は 2 位および 6 位が二置換されたピリジン-4-イルを表し、ここで、2 位の置換基は  $C_{1-7}$ -アルキル、アリール- $C_{1-7}$ -アルキル、または(E)-2-アリール-エテン-1-イルであり、6 位の置換基は水素または  $C_{1-7}$ -アルキルであり；

Xはアリール;アリール-O-;アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル-;R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-;R<sup>1</sup>-CONR<sup>2</sup>-;R<sup>1</sup>-NR<sup>3</sup>CONR<sup>2</sup>-;R<sup>1</sup>-NR<sup>2</sup>CO-を表すか;またはXおよびZは、これらが結合する炭素原子と共に、結果として形成されるメチレン基にアリール置換基を有している環外二重結合を表す。

Y は  $-C(R^4)(R^5)(CH_2)_m$  - または  $-(CH_2)_m C(R^4)(R^5)$  - を表す；

Z は水素を表し; X がアリールまたはアリール- C<sub>1-7</sub>-アルキルを表す場合、Z は水素、ヒドロキシリ、カルボキシリ、R<sup>1</sup>-NR<sup>2</sup>CO-を表し; または X がアリールまたはアリール- C<sub>1-7</sub>-アルキルを表し、そして n が数 0 を表す場合、Z は水素、ヒドロキシリ、

50

カルボキシル、 $R^1-NR^2CO-$ 、アリール、アリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表し；

$n$  は数 0 または 1 を表し；

$m$  は数 1 または 2 を表し；

$R^1$  はアリール； $C_{1-7}$ -アルキル；アリール- $C_{1-7}$ -アルキル；または飽和炭素環を表し；

$R^2$  および  $R^3$  は独立して水素； $C_{1-7}$ -アルキル；アリール- $C_{1-7}$ -アルキル；または飽和炭素環を表し； 10

$R^4$  は水素； $C_{1-7}$ -アルキル；アリール；アリール- $C_{1-7}$ -アルキルを表すか；または  $R^5$  と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が環原子として結合している炭素原子を含む飽和炭素環を形成し；

$R^5$  は水素；メチルを表し；または  $R^4$  と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が環原子として結合している炭素原子を含む飽和炭素環を形成し；

および医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックス、および形態学的な形状と同様に、光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、およびジアステレオマーラセミ体の混合物。 20

#### 【0050】

一般式 25 の定義において、「アリール」なる用語は 5 員または 6 員の芳香族炭素環または縮合 5-6、6-6 芳香族環系からなる置換または非置換の芳香族炭素環または複素環系を意味する。好ましいアリール基は、例えば、2-フリル；2-チエニル；フェニル；2-メチルフェニル；2-ビフェニル；2-メトキシフェニル；2-フェノキシフェニル；2-クロロフェニル；2-ブロモフェニル；2-i-プロピルフェニル；2-フルオロフェニル；2-メチルスルホニルフェニル；2-シアノフェニル；2-トリフルオロメチルフェニル；3-メチルフェニル；3-ビフェニル；3-フェノキシフェニル；3-メトキシフェニル；3-クロロフェニル；3-ブロモフェニル；3-フルオロフェニル；3-シアノフェニル；3-トリフルオロメチルフェニル；3-カルボキシフェニル；4-メチルフェニル；4-エチルフェニル；4-i-プロピルフェニル；4-フェニルオキシフェニル；4-トリフルオロメチルフェニル；4-トリフルオロメトキシフェニル；4-フェノキシフェニル；4-シアノフェニル；4-ヒドロキシフェニル；4-アセチルアミノフェニル；4-メタンスルホニルフェニル；4-n-ブロピルフェニル；4-イソ-ブロピルフェニル；4-t e r t -ブチルフェニル；4-n-ペンチルフェニル；4-ビフェニル；4-クロロフェニル；4-ブロモフェニル；4-ブロモ-2-エチルフェニル；4-フルオロフェニル；2,4-ジフルオロフェニル；4-n-ブトキシフェニル；2,6-ジメトキシフェニル；3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル；2-ピリジル；3-ピリジル；4-ピリジル；1-ナフチル；2-ナフチル；4-(ピロール-1-イル)フェニル；4-ベンゾイルフェニル；5-ジメチルアミノナフチ-1-イル；5-クロロ-3-メチルチオフェン-2-イル；5-クロロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル；3-(フェニルスルホニル)-チオフェン-2-イル；2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1-2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；4-(3-クロロ-2-シアノフェニルオキシ)フェニル；2-(5-ベンズアミドメチル)チオフェニル；4,5-ジクロロチエン-2-イル；5-キノリル；6-キノリル；7-キノリル；8-キノリル；(2-アセチルアミノ-4-メチル)チアゾール-5-イル；または 1-メチルイミダゾール-4-イルである。

#### 【0051】

20

30

40

50

一般式 25 の定義において「C<sub>1-7</sub>-アルキル」なる用語は 1 乃至 6 個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖基を意味し、好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子である。好ましい C<sub>1-7</sub>-アルキル基の例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、および n-ヘプチルである。

#### 【0052】

一般式 25 の定義において「飽和炭素環」なる用語は 3 乃至 6 個の炭素原子をもつ飽和炭素環アルキル基を意味する。飽和炭素環の好ましい例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルである。

#### 【0053】

一般式 25 の定義において「アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル」なる用語は前記に定義したと同じ C<sub>1-7</sub>-アルキル基の水素原子の 1 つが前記に定義したと同じアリール基によって置き換えられたものを意味する。アリール-C<sub>1-7</sub>-アルキル基の好ましい例は 3-フェニルプロピル、フェネチル、ベンジルおよびフェニル環がヒドロキシ、C<sub>1-7</sub>-アルキル、C<sub>1-7</sub>-アルキルオキシ、またはハロゲンで置換されたベンジルである。

#### 【0054】

一般式 1 の特に好ましい例は下記の化合物からなるグループから選ばれる。

【表 15】

実施例 番号	
1	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)- 尿素
2	1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-4-フェニル-ピペリジン -4-カルボン酸 ベンジル-メチル-アミド
3	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-ピペリジン-4- イル)-4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド
4	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-ピペリジン-4- イル)-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド
5	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)- エチル]-尿素
6	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル- ピリジン-4-イル)-尿素
15	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-ピペリジン-4- イル)-N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド
16	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-ピペリジン-4- イル)-N-エチル-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド
17	1-(2-[3-[2-メチル-6-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル]-ウレイド]-エチル)-4- フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸 ベンジル-メチル-アミド
22	N-エチル-4-メトキシ-N-(1-[2-[3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)- ウレイド]-エチル]-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド
23	1-[2-[3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-4-フェニル- ピペリジン-4-カルボン酸 ベンジル-メチル-アミド
24	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4- イル)-尿素

【表 1 6】

25	<i>N</i> -エチル-4-メトキシ- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
26	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	
27	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	10
28	1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	
35	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素	
36	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-ピリジン-4-イル)-尿素	20
37	1-[2-[3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	
7	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-アセトアミド	
8	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	30
11	1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	
12	1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	
30	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	40
31	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-尿素	

【表 1 7】

33	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
34	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
41	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ- <i>N</i> -プロピル-ベンゼンスルホンアミド	10
42	4-プロモ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
43	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ- <i>N</i> -プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
49	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	20
60	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-エチル- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	
61	<i>N</i> -{4-[(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-スルファモイル]-フェニル}-アセトアミド	
62	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-イソプロポキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	30
63	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4, <i>N</i> -ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	
67	4-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	
70	3,4-ジクロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	40

【表18】

71	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
74	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	
75	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	10
76	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	
77	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
78	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	20
79	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
80	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
81	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	30
82	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4, <i>N</i> -ジエチル-ベンゼンスルホンアミド	
83	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-イソプロポキシ-ベンゼンスルホンアミド	
84	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	40

【表 19】

85	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
86	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
87	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド	10
88	4-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	
89	3-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	
90	2-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	20
91	3,4-ジクロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	
92	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	30
93	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
94	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
95	チオフェン-2-スルホン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	40
96	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	

【表 2 0】

97	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸 (1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	
98	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
99	5-ブロモ- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	10
100	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
101	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
102	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	20
103	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
104	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
106	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	30
108	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
109	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	
111	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-イソプロポキシ-ベンゼンスルホンアミド	40
112	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	

【表 2 1】

113	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
115	4-クロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
116	3-クロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	10
117	2-クロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
118	3,4-ジクロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
119	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	20
120	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
123	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 シクロプロピル-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	
124	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸 シクロプロピル-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	30
125	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
126	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
127	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	40
128	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	

【表 2 2】

129	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}- ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	10
130	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}- ピペリジン-4-イル)-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
131	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}- ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
135	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル- ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	
144	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)- ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-イソブチルアミド	20
146	2-(3,4-ジクロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]- エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-アセトアミド	
148	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]- エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-イソブチルアミド	
150	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル- ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	30
163	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 エチル-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル- ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	
164	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 エチル-(1-{2-[3-(2-エチル-6- メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	
167	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)- ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド	
168	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4- イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-イソブチルアミド	40
170	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4- イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド	

【表 2 3】

171	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 シクロプロピル-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド
172	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 シクロプロピル-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド
173	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド

10

## 【 0 0 5 5 】

一般式 1 の特に好ましい化合物は下記に記載するグループから選ばれる。

【表 2 4】

実施例番号	
9	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド
13	4-エチル-1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-カルボン酸 ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド
29	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素
32	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-尿素
48	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド
50	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド
52	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジメトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド
53	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4, <i>N</i> -ジメチル-ベンゼンスルホンアミド
54	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド
55	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-フルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド
56	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-フルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド
57	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,4-ジフルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド

【表 25】

58	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジフルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	
59	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	
64	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	10
65	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,4-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	
66	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,3,6,4-メトキシ-2,3,6,4-テトラメチル-ベンゼンスルホンアミド	
68	3-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	20
69	2-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	
72	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	
73	チオフェン-2-スルホン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	30
105	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
107	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	
114	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	40
121	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	

【表 2 6】

122	チオフェン-2-スルホン酸 シクロプロピル-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	
132	2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-アセトアミド	
134	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 (1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	10
136	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	
138	2-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-アセトアミド	
139	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-N-メチル-アセトアミド	20
140	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-フェニル-アセトアミド	
142	2-(3-クロロ-フェニル)-N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-アセトアミド	
145	2-(2-クロロ-フェニル)-N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-アセトアミド	30
147	N-(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	
149	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 (1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	
151	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸(1-[2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	40

【表27】

152	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-フェニル-アセトアミド	
153	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	
154	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メトキシ-ベンズアミド	10
155	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3,4-ジメトキシ-ベンズアミド	
156	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-フルオロ-ベンズアミド	
157	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	20
158	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-アセトアミド	
160	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド	
161	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	30
162	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンズアミド	
165	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 エチル-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	
166	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-フェニル-アセトアミド	
169	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	40

## 【0056】

ここに記載した化合物は、それらがウロテンシンIIの作用を阻害できるゆえに、ウロテンシンIIの作用に関連した血管収縮、増殖の増大に関連する諸疾患、その他の疾患状態を処置するために使用できる。かかる疾患の例は、高血圧、アテローム性動脈硬化、アンギナまたは心筋虚血、うつ血性心不全、心不全、心不整脈、腎虚血、慢性腎疾患、腎不全、卒中、脳血管痙攣、脳虚血、痴呆、偏頭痛、くも膜下出血、糖尿病、糖尿病性動脈症、

糖尿病性腎症、結合組織疾患、肝硬変、慢性閉塞性肺疾患、高地肺水腫、レイノー症候群、門脈圧亢進、甲状腺機能不全、肺水腫、肺高血圧、または肺線維症である。それらは、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄の予防、癌、前立腺肥大、勃起障害、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、グラム陰性菌敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球急性胸部症候群、糸球体腎炎、腎炎痛、緑内障の治療、糖尿病合併症、血管または心臓外科手術の合併症、または臓器移植後の合併症、シクロスボリン処置の合併症、疼痛、嗜癖、精神分裂病、アルツハイマー病、不安、強迫行動、てんかん発作、ストレス、うつ病、痴呆、神経筋異常、神経変性疾患ならびにその他のウロテンシンIIまたはウロテインシII受容体の調節不全に関連した諸疾患の療法・治療および予防にも使用できる。

10

#### 【0057】

これらの組成物は、経腸または経口形態で、たとえば錠剤、糖衣錠、ゼラチンカプセル、乳剤、液剤または懸濁剤として、噴霧剤およびエアロゾルなどの経鼻形態あるいは坐剤などの経直腸形態で投与できる。これらの化合物は、筋肉内、非経口的または静脈内投与形態で、たとえば注射液の形で、投与してもよい。

#### 【0058】

これらの医薬組成物は、式1の化合物ならびにそれらの医薬として許容しうる塩を、医薬品産業において通常用いられている無機および/または有機賦形剤、たとえばラクトース、トウモロコシ(でんぶん)またはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはこれらの物質の塩類と組合せて含有することができる。

20

#### 【0059】

ゼラチンカプセルには、植物油、ワックス類、脂肪類、液状または半液状のポリオール類などを使用できる。液剤およびシロップ剤の調製には、たとえば、水、ポリオール類、サッカロース(蔗糖)、グルコースなどが用いられる。注射剤は、たとえば、水、ポリオール類、アルコール類、グリセリン、植物油、レシチン、リポソームなどを用いて調製される。坐剤は、天然油類または硬化油類、ワックス類、脂肪酸類(脂肪類)、液状または半液状のポリオール類などを用いて調製される。

#### 【0060】

これらの組成物は、さらに、保存剤、安定化向上物質、粘度向上または調節物質、溶解性向上物質、甘味料、色素、味覚改善化合物、浸透圧を変化させる塩類、緩衝剤、酸化防止剤などを含有することができる。

30

#### 【0061】

一般式1の化合物は、一種または一種以上の他の治療上有用な物質、たとえば、フェントラミン、フェノキシベンザミン、アテノロール、プロプラノロール、チモロール、メトプロロール、カルテオロール、カルベジロールなどの-および-遮断薬；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、フロセキナンなどの血管拡張薬；ジルチアゼム、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミル、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬；シラザブリル、カプトブリル、エナラブリル、リジノブリルなどのアンギオテンシン変換酵素阻害薬；ピナシジル、クロマカリムなどのカリウムチャンネル活性化薬；ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、タソサルタンなどのアンギオテンシン受容体拮抗薬；ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセトールアミド、ブメタニド、フロセミド、メトラゾン、クロルタリドンなどの利尿薬；メチルドバ、クロニジン、グアナベンズ、レセルビンなどの交感神経遮断薬；ボセンタン、テゾセンタン、ダルセンタン、アトラセンタン、エンラセンタン、シタキシセンタンなどのエンドセリン受容体拮抗薬；ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、シンバスタチンなどの抗高脂血症薬；および高血圧、血管疾患または上に列挙したその他の諸疾患の治療に役立つその他の治療薬と併用してもよい。

40

#### 【0062】

用量は、広い範囲内で変動しうるが、特定の状況に適合したものであるべきである。一般に、経口形態での1日用量は、体重約70kgの成人1人当たり約3mg～約3gの間、好

50

ましくは約 5 mg ~ 約 1 g の間、とくに好ましくは 10 mg ~ 300 mg の間とすべきである。該用量を、1 日当り等重量の 1 ~ 3 回量に分けて投与するのが好ましい。通例通り、小児は、体重および年齢に適合したより低い用量を摂取すべきである。

【 0 0 6 3 】

本発明の化合物の一般的な調製

一般式 1 の化合物は当業者に一般的に知られた方法を用い、下記に概略を示した一般的な反応順序に従って調製できる。簡単かつ明瞭の理由のために、ときには、一般式 1 の化合物に導く可能な合成経路のほんのわずかを記載する。

【 0 0 6 4 】

一般式 1 の化合物の合成には、スキーム A ~ G に図示した一般的な合成経路を用いることができる。スキーム A ~ G に用いた一般的な基 Py、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X、Y、Z、n、および m は、上記一般式 1 で示された定義を有する。用いられているその他の略語は実験項で定義されている。一般的な基 X および Z は、ある例では、スキーム A ~ G に図示された集合と矛盾するかもしれない、そこで保護基 (PG) の使用を必要とするであろう。保護基の使用は当業界においては周知である(たとえば、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 年参照)。

この論述のため、このような保護基が代わりに使用できるものと想定されたい。

【 0 0 6 5 】

一般式 1 の化合物の調製 これらの化合物はスキーム A に基いて調製される。

スキーム A における一般構造式 I のアキラル、ラセミ化合物、または鏡像異性的に純粋なアミンを一般構造式 II のイソシアネートと反応させると一般式 1 の化合物が得られる。あるいは、一般構造式 I のアミンを一般構造式 III の尿素と反応させて一般式 I の化合物が得られる。あるいは、一般式 I のアミンを一般構造式 IV のペンタフルオロフェニルカルバメートと反応させて一般式 1 の化合物が得られる。一般構造式 II のイソシアネート、一般構造式 III の尿素、一般構造式 IV のペンタフルオロフェニルカルバメートの調製は以下のスキーム E に記載されている。一般構造式 I のアミンの調製は以下のスキーム G に記載されている。

【 0 0 6 6 】

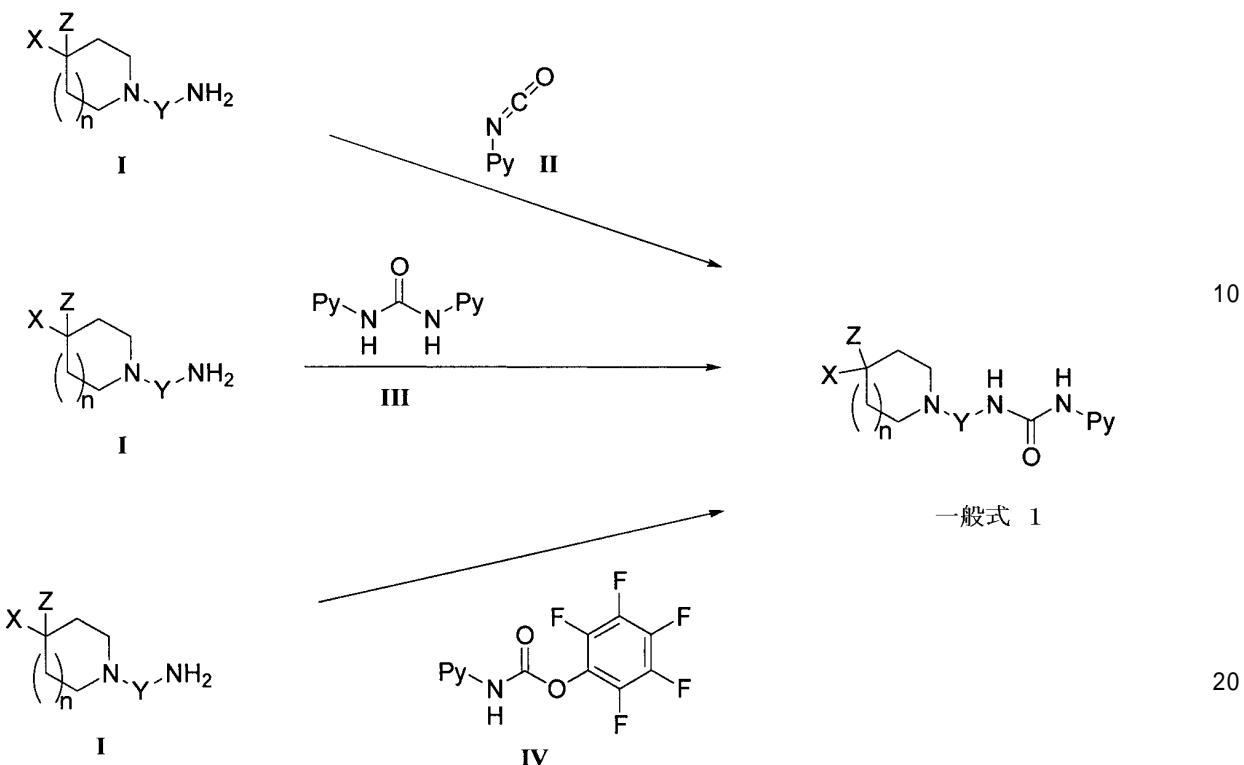
スキーム A

10

20

30

## 【化 6 5】



## 【0067】

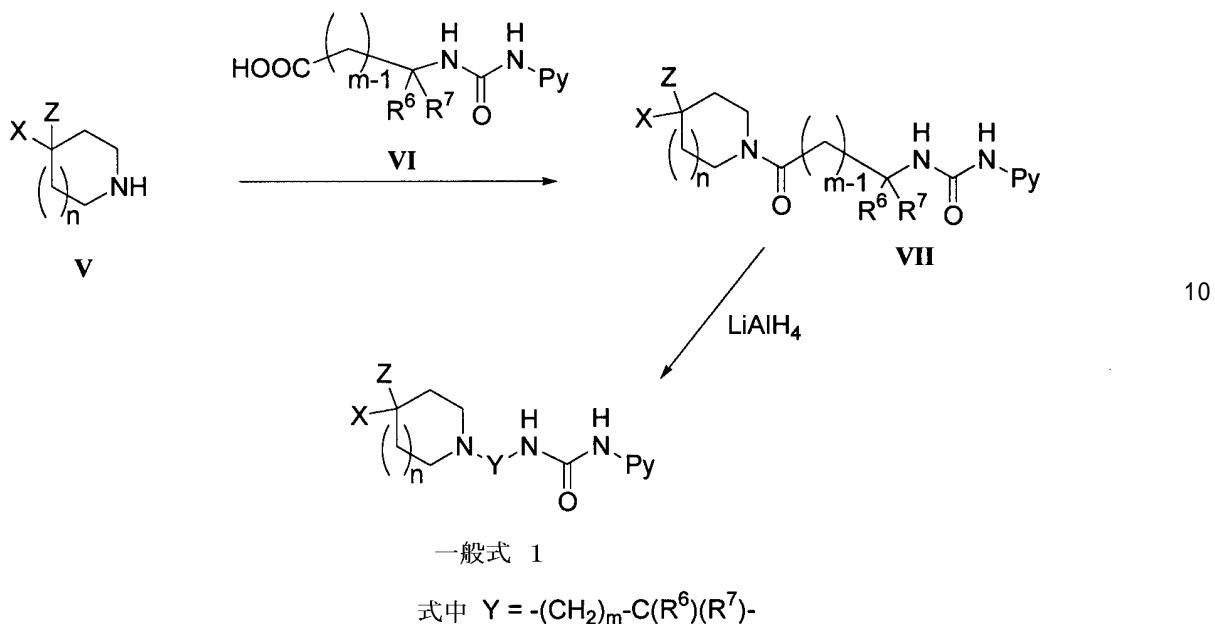
Y が  $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$  の一般式 1 の化合物の調製。Y が  $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$  である一般式 1 の化合物はスキーム B にもとづいて調製される。

スキーム B における一般構造式 V の 4-置換-ピペリジンおよび 3-置換-ピロリジンのアキラル、ラセミ体、または光学活性体は市場から入手できるか、あるいは当業界において周知の方法により調製される。スキーム B の一般構造式 V I のウレイド酢酸誘導体およびウレイドプロピオン酸誘導体は、以下のスキーム F に基いて調製される。一般構造式 V のピペリジンおよびピロリジンの N-アシル化は、一般構造式 V I のウレイド酢酸誘導体およびウレイドプロピオン酸誘導体を用い、DMF などの極性溶媒中に EDC などのカップリング試薬を化学量論量よりも少し過剰に存在させて一般構造式 V I I のアミドを得ることにより達成される。THF などの非プロトン性溶媒中に LiAlH<sub>4</sub> などの試薬を用いてアミドカルボニル基を選択的に還元すると、Y が  $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$  である一般式 1 の目的化合物が得られる。

## 【0068】

スキーム B

## 【化66】

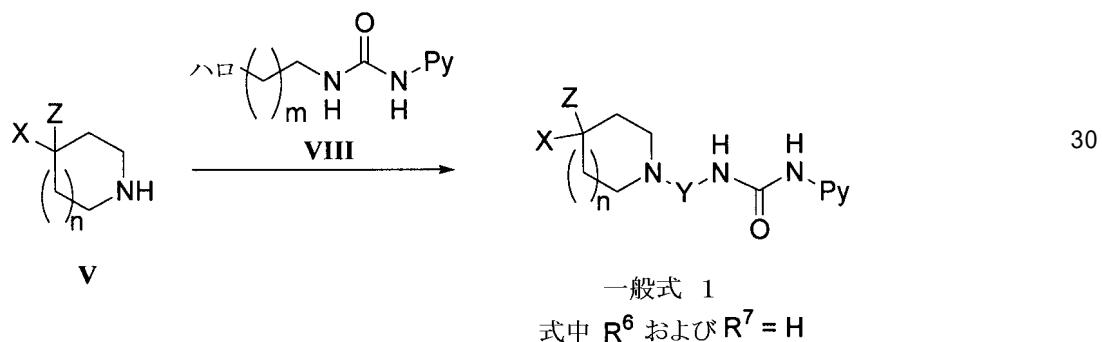


## 【0069】

$R^6$  および  $R^7$  が H である一般式 1 の化合物。これらの化合物はスキーム C に図示する方法に基いて選択的に調製される。

## スキーム C

## 【化67】



スキーム C の一般構造式 V の 4-置換-ピペリジンおよび 3-置換-ピロリジンのアキラル、ラセミ体または光学活性体は、市場で入手できるか、あるいは当業界で周知の方法により調製される。スキーム C の一般構造式 V III のハロアルキル尿素は以下のスキーム E に基いて調製される。一般構造式 V のピペリジンおよびピロリジンの N-アルキル化を一般構造式 V III のハロアルキル尿素をテトラヒドロフランなどの極性溶媒中に用いて  $NaI$  などの沃化塩を化学量論量よりやや少なく、また  $NaHCO_3$  などの酸スカベンジャーを化学量論量よりやや過剰に存在させて行なうことにより一般式 1 の目的化合物が得られる。

## 【0070】

$X$  が  $R^1-SO_2NR^2-$ 、 $R^1-CONR^2-$ 、アリール- $R^8-CONR^2-$  または  $R^1-NR^2CONR^3-$  を表し、 $Z$ 、 $R^6$  および  $R^7$  が H を表す一般式 1 の化合物。これらの化合物はスキーム D に図示される方法に基いて選択的に調製される。

10

20

30

40

50

スキーム D の一般構造式 I X のアキラル、ラセミ体または光学的に活性なカルバメートは、市場で入手できるか、あるいは当業界で周知の方法により容易に調製される。一般構造式 V I I I のハロアルキル尿素は以下のスキーム E に基いて調製される。テトラヒドロフランなどの極性溶媒中に N a I などの沃化塩を化学量論量よりやや少なく、また N a H C O<sub>3</sub> などの酸スカベンジャーを化学量論量よりやや過剰に存在させ一般構造式 I X のカルバメートを一般構造式 V I I I のハロアルキル尿素と反応させ、次いで酸性条件下、たとえば、ジオキサン中の H C l か、あるいは C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中の T F A と反応させることによりカルバメート基を除去する。

## 【 0 0 7 1 】

その結果として得られるスキーム D の一般構造式 X を、市場で入手できるかあるいは周知のスルホニルクロライド、イソシアネートまたは酸クロライドと反応させることにより、X が R<sup>1</sup>-S O<sub>2</sub> N R<sup>2</sup>-、R<sup>1</sup>-C O N R<sup>2</sup>-、アリール-R<sup>8</sup>-C O N R<sup>2</sup>- または R<sup>1</sup>-N R<sup>2</sup> C O N R<sup>3</sup>-を表し、Z、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が H を表す一般式 1 の化合物に変換させる。X が R<sup>1</sup>-N R<sup>3</sup> C O N R<sup>2</sup>-を表し、R<sup>3</sup> が C<sub>1-7</sub>-アルキルかアリール-C<sub>1-7</sub>-アルキルを表し、Z、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が H を表す一般式 1 の化合物は、カルボニルジイミダゾール ( C D I ) などのカップリング試薬を化学量論量存在させ、一般構造式 X の化合物を市販から入手できるかあるいは当該技術において周知の方法によって調製される第二アミンと反応させることにより調製される。

## 【 0 0 7 2 】

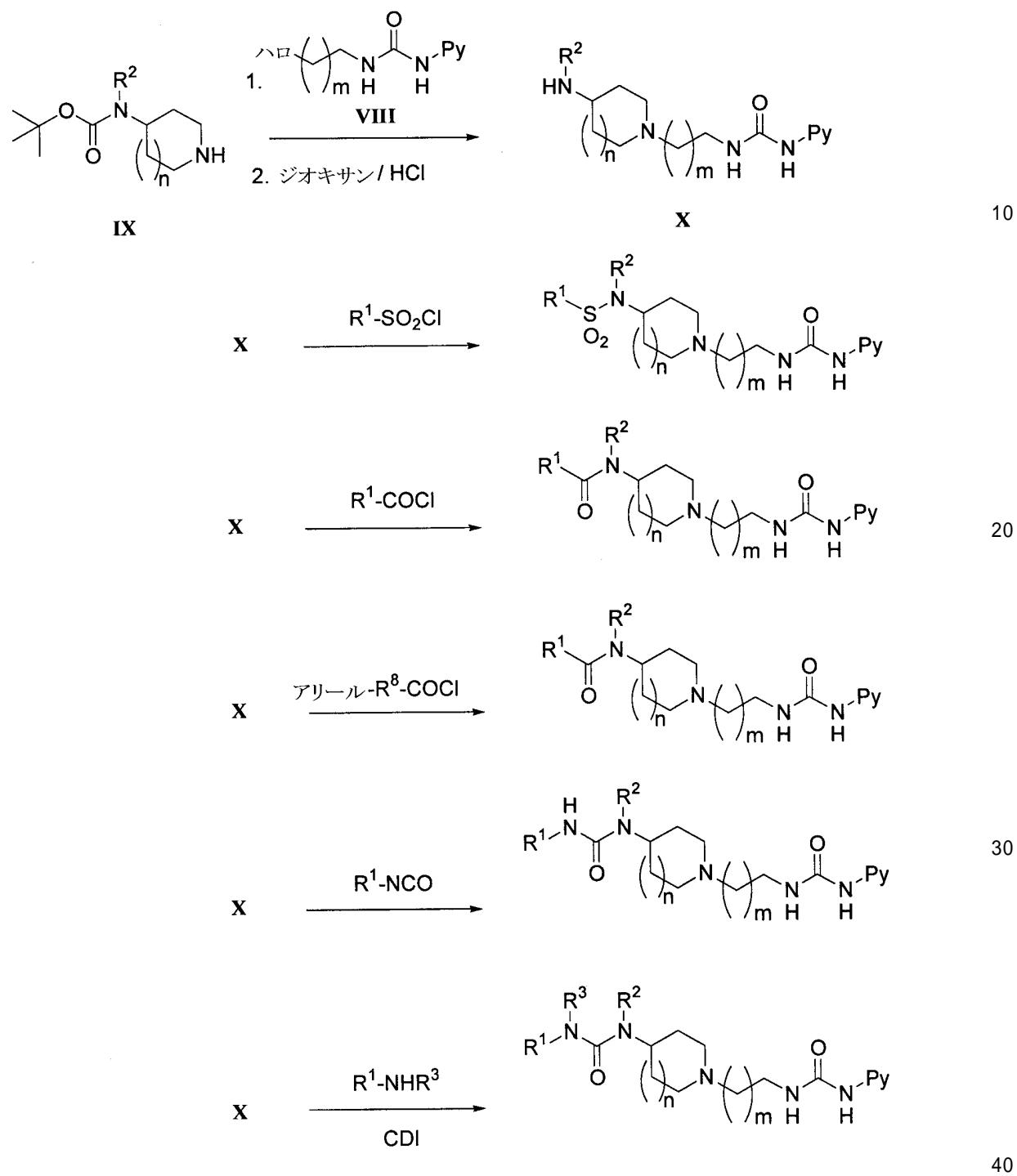
スキーム D

10

20

## 【化 6 8】

スキーム D



## 【0073】

スキーム A、B、C、および D で用いられる合成中間体。上記一般式 1 で定義されたものと同じ基 Py を含む合成中間体はスキーム E および F に図示される方法により得られる。

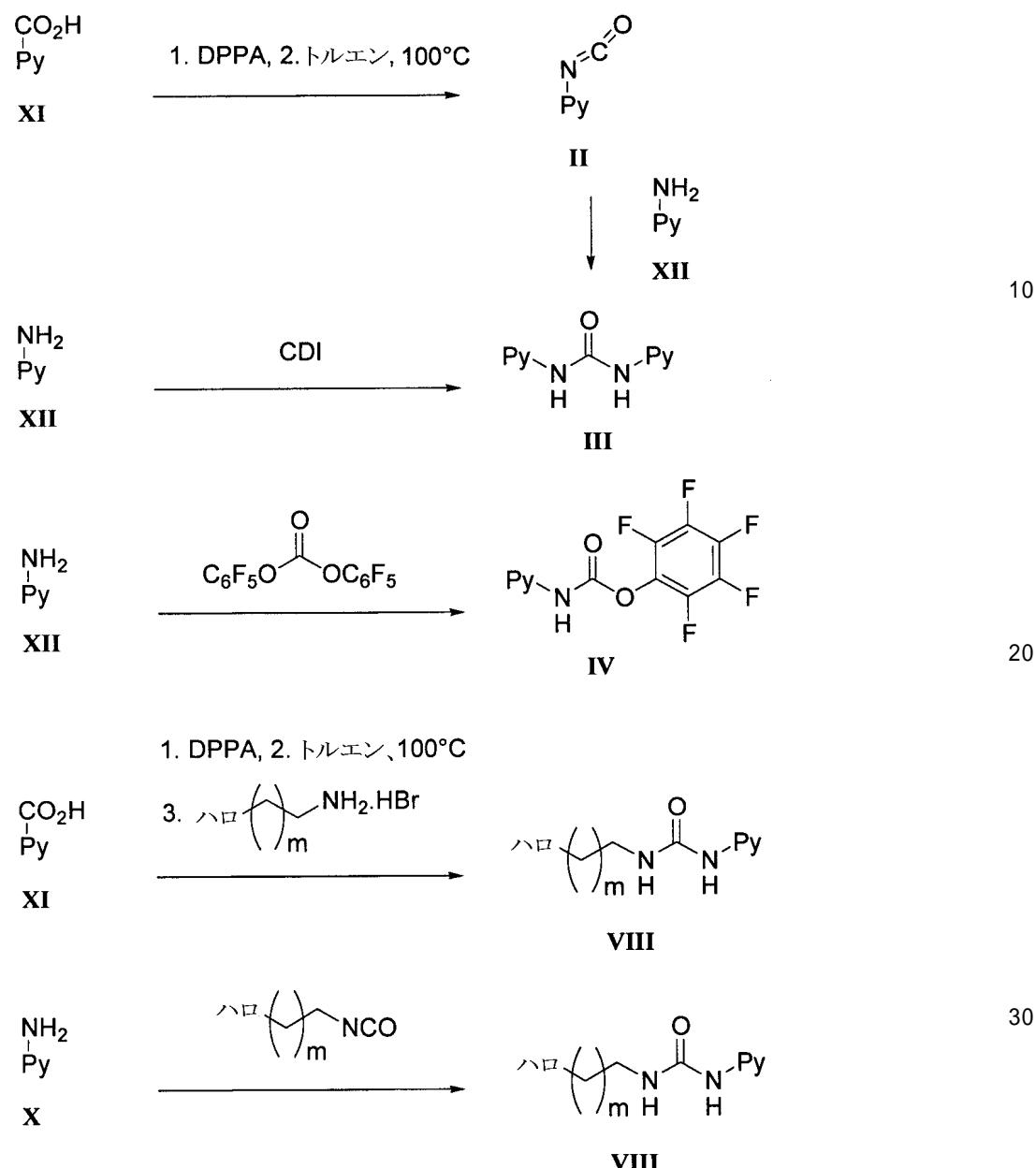
スキーム E の一般構造式 X I のカルボン酸は市場から入手できるか、あるいは周知の方法で調製される。ジフェニルホスホリルアジドと反応させるとアシルアジドが得られ、これ

がクルチウス転位を経て一般構造式Ⅱのイソシアネートになり、その場で用いられる。一般構造式ⅩⅡの4-アミノピリジンは 市場で入手できるか、あるいは当該技術において周知の方法により調製される(たとえば「A Convenient Preparation of 4-Pyridinamine Derivatives」, M. Malinowski, L. Kaczmarek, J. Prakt. Chem. (1988年) 330, 154-158頁参照)。一般構造式ⅩⅡの4-アミノピリジンを一般構造式Ⅱのイソシアネートと反応させると一般構造式ⅩⅢの尿素が得られる。あるいは、一般構造式ⅩⅢの尿素は、一般構造式ⅩⅡの4-アミノピリジンとCDIなどのカップリング試薬とをTHFなどの非プロトン性溶媒中で還流温度で反応させることにより調製される。あるいは、一般構造式Ⅳのペンタフルオロフェニル-カルバメートは一般構造式ⅩⅡの4-アミノピリジンと炭酸ジ(ペンタフルオロフェニル)とをTHFなどの非プロトン性溶媒中で室温で反応させることによって調製される。DIPAなどの酸スカベンジャーを存在させて一般構造式Ⅱのイソシアネートをハロプロピルアミン塩酸塩またはハロエチルアミン塩酸塩と反応させると、一般構造式ⅩⅢの尿素が得られる。あるいは、テトラヒドロフランなどの極性非プロトン性溶媒中で一般構造式ⅩⅡの4-アミノピリジンをクロロエチルイソシアネートまたはクロロプロピルイソシアネートと反応させると一般構造式ⅩⅢの尿素が得られる。10

【0074】

スキーム E

## 【化69】



## 【0075】

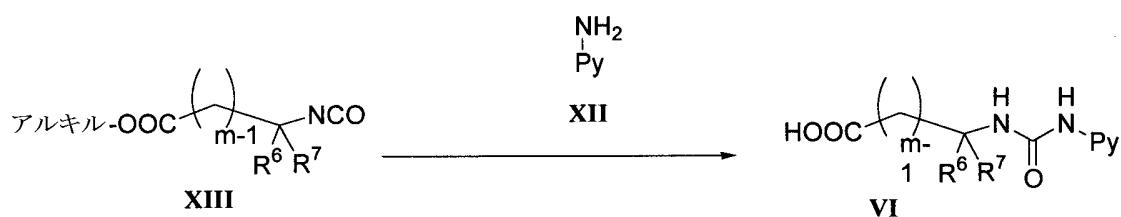
スキームFの一般構造式XIIの2-または3-イソシアナト-カルボン酸エステルは市場にて入手できるか、あるいは当該技術分野において周知の方法により調製される。一般構造式XIVのアミノ酸エステルは市場にて入手できるか、あるいは当該技術分野において周知の方法により調製される。テトラヒドロフランなどの極性非プロトン性溶媒中で一般構造式XIIのアミンを一般構造式XIIの2-または3-イソシアナト-カルボン酸エステルと反応させ、次いでHClなどの水性酸中で当該エステルを加水分解させると、一般構造式VIのカルボン酸が得られる。あるいは、一般構造式IIのイソシアネートと一般構造式IIIの尿素とを一般構造式XIVのアミノ酸エステルと反応させ、次いでHClなどの水性酸中でエステル加水分解させると、一般構造式VIのカルボン酸が得られる。

## 【0076】

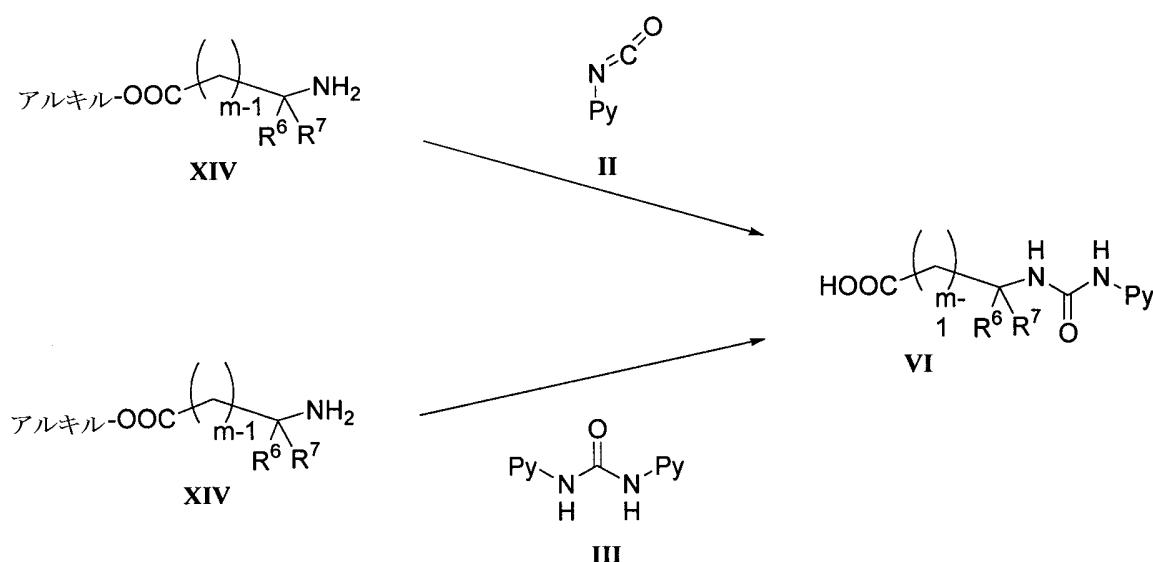
スキームF

## 【化70】

スキーム F



10



20

## 【0077】

一般構造式Iの合成中間体はスキーム Gに図示した方法により得られる。

30

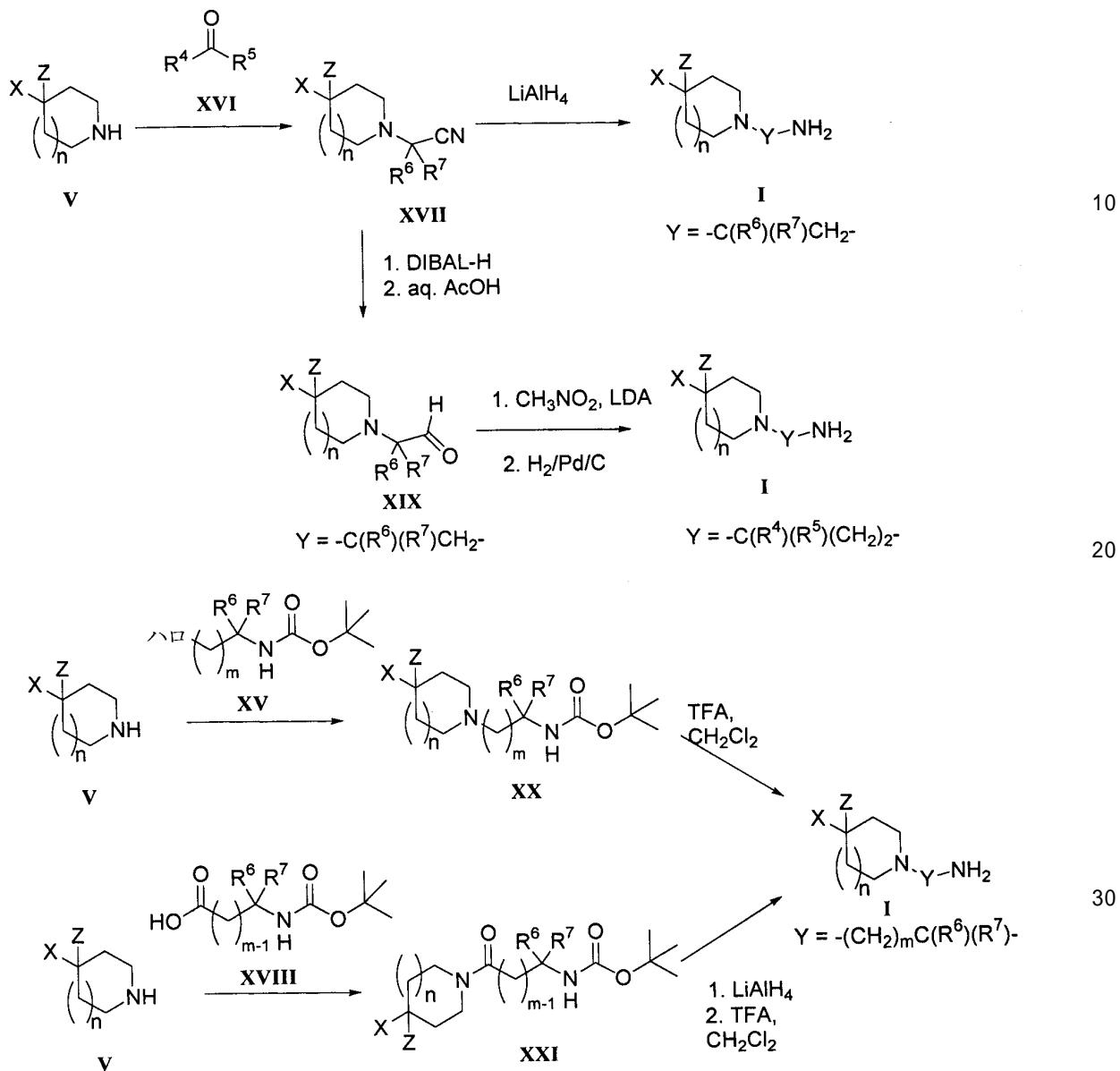
スキーム Gにおける一般構造式Vのアキラル、ラセミ体または光学的に活性な4-置換-ピペリジンおよび3-置換-ピロリジンは、市場から入手できるか、あるいは当業者に周知の方法により調製される。一般構造式XVIのケトンおよびアルデヒドは市場から入手できるかあるいは当業者に周知の方法により調製される。一般構造式XVIのケトンおよびアルデヒドをアセトンシアノヒドリンなどのシアノ化物イオンドナーの存在下で一般構造式Vの4-置換-ピペリジンおよび3-置換-ピロリジンと反応させると一般構造式XVIのピペリジンおよびピロリジン誘導体が得られる。

## 【0078】

スキーム G

## 【化71】

スキーム G



## 【0079】

あるいは、 $R^6$  および  $R^7$  が H を表す場合、一般構造式 XVII の化合物は、DIPPE などの酸スカベンジャーを化学量論量よりやや過剰に存在させ、一般構造式 V の化合物を市場から入手できるハロアセトニトリルまたは 3-ハロプロピオニトリルでアルキル化することにより得られる。THF などの極性非プロトン性溶媒中で LiAlH<sub>4</sub> などの還元剤を用いてシアノ基を完全に還元すると、Y が  $-C(R^6)(R^7)-CH_2-$  である一般構造式 I の第一アミン中間体が得られる。DIBAL-H などの還元剤を用いて一般構造式 XVII の化合物のシアノ基を部分還元し、次いで水性加水分解すると一般構造式 XIX のアルデヒドが得られる。ニトロメタン陰イオンによる縮合と続いての還元、たとえば触媒による水素添加により、Y が  $-C(R^6)(R^7)(CH_2)_2-$  である一般構造式 I の第一アミン中間体が得られる。スキーム G における一般構造式 XV のハロアルキルカルバメートは、市場から入手できるか、当業者に周知の方法によって調製される。THF などの極性溶媒中で、DIPPE などの酸スカベンジャーを化学量論量より少し過剰に存在させて一般構造式 V のピペリジンおよびピロリジンを一般構造式 XV のハロアルキルカルバメートで N

-アルキル化すると一般構造式XXの化合物が得られる。その結果として得られるカルバメートを、当業者が周知の方法たとえばCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの溶媒中TFAで開裂すると、Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-の一般構造式Iの第一アミン誘導体中間生成物が得られる。一般構造式XVIIの保護されたアミノ酸は、市場から入手できるか、当業者に周知の方法により調製される。たとえば、DMFなどの極性溶媒中にカルボジイミドなどのカップリング試薬を化学量論量よりやや過剰に存在させ、一般構造式Vのピペリジンとピロリジンを一般構造式XVIIの化合物でN-アシル化すると、一般構造式XXIの化合物が得られる。LiAlH<sub>4</sub>などの試薬による還元と脱保護により一般構造式IのYが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-の第一アミン中間体が得られる。

【0080】

10

本発明の上述した一般記載を限定されない多数の実施例によりさらに述べる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0081】

本発明の実施例

略号リスト:

A c O H	酢酸	
a q .	水性の	
9 - B B N	9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン	20
B S A	牛血清アルブミン	
c a t .	触媒	
C D I	カルボニルジイミダゾール	
D I B A L - H	ジイソブチル水素化アルミニウム	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド	
E D C	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	30
E D T A	エチレンジアミンテトラ酢酸	
E t O A c	酢酸エチル	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
F C	フラッシュ・クロマトグラフィー	
F e ( a c a c ) <sub>3</sub>	鉄(III) <sub>3</sub> アセチルアセトネート	
H e x	ヘキサン	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
h - U I I	ヒトウロテンシンII	
H V	高真空条件	40
L C - M S	液体クロマトグラフィー-質量分析	
L i A l H <sub>4</sub>	水素化リチウムアルミニウム	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M H z	メガヘルツ	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
N a B H A c <sub>3</sub>	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
N M P	N-メチルピロリドン	
N M R	核磁気共鳴	
p p m	100万分の1	50

P B S	リン酸緩衝化食塩水
P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub>	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(I)
I)ジクロライド	ジクロロメタン錯体
P G	保護基
r . t .	室温
s a t .	飽和の
S i O <sub>2</sub>	シリカゲル
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
t R	保持時間

## 【0082】

諸反応は、通例どおり、風乾した容器中、窒素ガスなどの不活性雰囲気下で実施する。溶媒は販売者から受け取ったままで使用する。蒸発は、減圧下、温浴50でロータリー-エバポレーターを用いて実施する。LC-MSキャラクタリゼーションは、Finnigan HP1100プラットフォームを用い、ESIイオン化モードで、Navigator AQA検出器による陽イオンを検出するようにして、実施する。分析のための液体クロマトグラフィー分離は、寸法4.6×30mmのC18カラムで、0.5%のギ酸を含有する水中で6分間に2~95%の勾配を示すCH<sub>3</sub>CNからなる移動相を用い、流速0.45mL/分で実施する。保持時間(t<sub>R</sub>)は分で表す。TLCは予め塗布したシリカゲル60F<sub>254</sub>ガラス支持プレート(メルク)を用いて実施する。MPLCは、順相SiO<sub>2</sub>-カラムとヘプタン-EtOAcからなる移動相か、あるいは逆相C18カラムと水-MeOHからなる移動相のいずれかを用いてラボマティック(Labomatic)プラットホーム上で実施する。分取HPLCは、バリアン/ギルソン(Varian/Gilson)プラットホーム上で、寸法21×60mmのC18カラムを用い、0.5%のギ酸を含有する水中で2~95%のCH<sub>3</sub>CN勾配からなる移動相を用いて実施する。

## 【0083】

中間体の調製. 実施例 A.

10

20

30

下記の物質を市販品から入手する。

## 【表28】

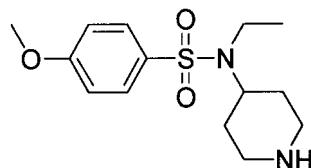
実施例 No	実施例
A1.	4-ベンジルピペリジン
A2.	4-ベンジル-ピペリジン-4-オール
A3.	4-ベンジルオキシ-ピペリジン

40

## 【0084】

A 4 . N -エチル- 4 -メトキシ- N -ピペリジン- 4 -イル-ベンゼンスルホンアミド.

## 【化72】



## 【0085】

A 4.1. 4-[エチル-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル.

T H F (100 mL)中に市場から入手できる4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.58 g, 28 mmol)およびエチルアミン(T H F中に2 M, 50 mL, 100 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌する。N a B H A c<sub>3</sub>(8.9 g, 42 mmol)を加え、該混合物を15時間攪拌する。該混合物を1 MのN a O H(100 mL)水溶液でクエンチし、室温で6時間攪拌する。該混合物をC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>(150 mL, 次いで4×50 mL)で抽出し、一緒にした抽出物を1 MのN a O H(30 mL)水溶液で洗浄する。有機相を乾燥(N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物をC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>(100 mL)に溶かし、T E A(3 g, 30 mmol)、続いて4-メトキシ-塩化ベンゼンスルホニル(6.38 g, 30.9 mmol)のC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>(10 mL)溶液を0にて添加する。この混合物を15時間の間ずっと室温にまで温め、1 MのN a O H水溶液(30 mL)でクエンチする。相を分離させ、有機相を1 MのN a O H水溶液(30 mL)、1 MのK H S O<sub>4</sub>水溶液(2×30 mL)、およびN a C lの飽和水溶液(30 mL)で洗浄する。この有機相を乾燥(N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させる。残留物をF C(S i O<sub>2</sub>, E t O A c-ヘプタン)で精製し、表題化合物を得る。

## 【0086】

A 4.2. N-エチル-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホニアミド.

C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>(50 mL)中の4-[エチル-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(11.1 g, 28 mmol)の溶液を0冷却し、T F A(40 mL)を加える。この混合物を0で0.5時間攪拌し、次いで蒸発させる。残留物をC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>(50 mL)に溶かし、1 MのN a O H水溶液(50 mL)を加える。この混合物を15時間室温で攪拌し、次に相を分離し、水性相をC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>(4×30 mL)で抽出する。一緒にした有機相を1 MのN a O H水溶液(2×30 mL)で洗浄し、乾燥(N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

## 【0087】

下記の中間体を4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、エチルアミン、シクロプロピルアミンまたはn-プロピルアミン、および市場から入手できる塩化アリールスルホニルまたは塩化アリールアセチルから実施例A 4に記載した方法を用いて調製する。

## 【0088】

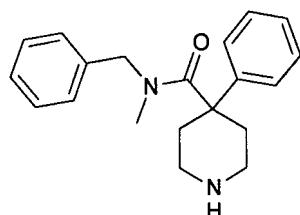
## 【表 29】

実施例 No	実 施 例	
A4.	<i>N</i> -エチル-4-メトキシ- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド	
A5.	<i>N</i> -エチル-4-フルオロ- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド	
A6.	4-ブロモ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド	
A7.	4-メトキシ- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル- <i>N</i> -プロピル-ベンゼンスルホンアミド	10
A8.	4-フルオロ- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル- <i>N</i> -プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
A9.	<i>N</i> -シクロプロピル-4-フルオロ- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド	
A10.	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル-アセトアミド	
A11.	<i>N</i> -シクロプロピル-2-(4-メトキシ-フェニル)- <i>N</i> -ピペリジン-4-イル-アセトアミド	

## 【0089】

A 1 2 . 4 - フエニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸ベンジル - メチル - アミド .

## 【化73】



20

## 【0090】

A 1 2 . 1 . 4 - フエニル - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノベンジルエステル .

C H C l <sub>3</sub> (1 0 0 m L) 中の市場から入手できる 4 - フエニル - 4 - カルボキシピペリジントルエンスルホン酸 (7.55 g, 20 mmol) 、 *N* -(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (5.0 g, 20 mmol) および T E A (5 m L, 36 mmol) の懸濁液を室温で 48 時間攪拌する。この混合物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> (1 0 0 m L) で稀釈し、1 M の N a O H 水溶液 (3 × 50 m L) で抽出する。水性相を E t <sub>2</sub> O (2 × 50 m L) で抽出し、6 N の H C l 水溶液で酸性 (p H 2) にして C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> (4 × 50 m L) で抽出する。一緒にした C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 抽出物を乾燥 (N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>) 、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

## 【0091】

A 1 2 . 2 . 4 -(ベンジル - メチル - カルバモイル) - 4 - フエニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル .

C H C l <sub>3</sub> (1 5 0 m L) 中の 4 - フエニル - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノベンジルエステル (3.39 g, 10 mmol) および S O C l <sub>2</sub> (7 m L, 100 mmol) の混合物を還流温度で 3 時間加熱する。溶媒と過剰の S O C l <sub>2</sub> を冷却トラップに蒸発させて残留物を C H C l <sub>3</sub> (50 m L) 中に溶解させる。この溶液を冷 (0) C H C l <sub>3</sub> (1 0 0 m L) 中のメチルベンジルアミン (1.45 g, 12 mmol) および D I P E A (2 m L, 12 mmol) の溶液に添加する。この混合物を室温で 15 時間攪拌し、N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 (50 m L) でクエンチする。相を分離し、水性相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> (2 × 50 m L) で抽出す

30

40

50

る。合わせた有機抽出物を1NのHCl水溶液(50mL)、NaCl飽和水溶液(50mL)で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発する。残留物をFC(SiO<sub>2</sub>,ヘプタン-EtOAc)で精製して表題化合物を得る。

【0092】

A12.3. 4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド.

MeOH(200mL)中の4-(ベンジル-メチル-カルバモイル)-4-フェニル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(4.4g, 10mmol)およびPd-C(10%, 400mg)の混合物を室温および大気圧で3時間水素化する。この混合物を濾過、蒸発する。残留物を逆相MPLCで精製し表題化合物を得る。

【0093】

下記の中間体を実施例A12に記載した方法を用いて4-フェニル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル(実施例A12.1)および市場から入手できるアミンから調製する。

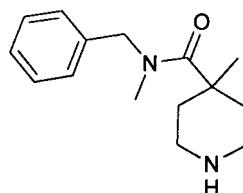
【表30】

実施例 No	実施例
A12.	4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド
A13.	4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド

【0094】

A14. 4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド.

【化74】



【0095】

A14.1. 4-メチル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル.

NaHMDS(THF中に2M, 148mmol, 74mL, 100mLに希釈)の溶液を-78で冷却し、THF(50mLの溶液)中のピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル(25.74g, 100mmol)の溶液をゆっくり添加する。この混合物を-78で2時間攪拌し、ヨウ化メチル(7.5mL, 120mmol)をTHF(60mL)中に溶かし、エノラートの冷溶液を加える。この混合物を室温で1時間攪拌し、HCl(1M, 75mL)およびエーテル(200mL)でクエンチする。相を分離し、有機相をHCl(1M, 2×50mL)およびNaOH(1M, 2×50mL)で洗浄する。この有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させて未精製の表題化合物を得る。

【0096】

A14.2. 4-メチル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル.

10

20

30

40

50

4-メチル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル(2.71g, 1.0mmol)を6MのHCl水溶液(20mL)と共に95℃で2日間加熱する。この混合物を冷却し、33%のNaOH水溶液(氷浴冷却)で塩基性にし、エーテル(2×50mL)で抽出する。NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>のスパチュラを加え、次いで濃HCl水溶液でpH7に調節し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50容量%)を加え、この混合物を0℃で冷却する。炭酸ベンジルエステル2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル(1.508g, 5mmol)を激しく攪拌した二相系に添加し、この混合物を2時間攪拌する。NaOH水溶液(1M)でpH14に調節し、相を分離する。水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)で抽出し、有機抽出物を捨てる。pHを2に調節し、この混合物をCHCl<sub>3</sub>(4×50mL)で抽出する。有機抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、10濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

【0097】

A14.3. 4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド。

実施例 A12に記載した方法を用いて4-メチル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステルおよびベンジルメチルアミンから化合物を調製する。

【0098】

実施例 A14に記載した方法を用い、ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル、市場から入手できるヨウ化アルキル、市場から入手できるアミンから下記の中間体を調製する。

【0099】

【表31】

10

20

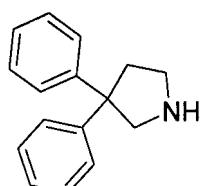
30

実施例 No	実施例
A14.	4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド
A15.	4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミド
A16.	4-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド
A17.	4-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド

【0100】

A18. 3,3-ジフェニル-ピロリジン。

【化75】



40

THF(50mL)中のLiAlH<sub>4</sub>(560mg, 14.75mmol)の懸濁物を0℃で冷却し、THF(20mL)中の4-ブロモ-2,2-ジフェニルブチロニトリル(1.50g, 5mmol)の溶液をゆっくり加える。この混合物を室温で15時間攪拌し、MeOHおよびNaHCO<sub>3</sub>で注意深くクエンチし濾過する。濾液を蒸発させ、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)に取り出し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液(50mL)で50

洗浄する。水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ) で再抽出し、一緒に合わせた有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過、蒸発させる。残留物を逆相 M P L C で精製して表題化合物を得る。

【0101】

中間体の調製 実施例 B.

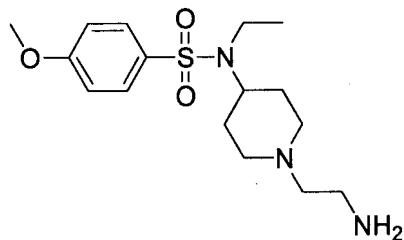
B 1. 2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-エタンアミン.

この物質は市販品から入手できる。

【0102】

B 2. N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド.

【化76】



10

20

【0103】

B 2.1. (2-ブロモ-エチル)-カルバミン酸のtert-ブチルエステル.

1 N の  $\text{NaOH}$  水溶液 ( $200 \text{ mL}$ ) に、 $\text{MeOH}$  ( $400 \text{ mL}$ ) を添加し、得られた溶液を  $20^\circ\text{C}$  に冷却する。2-ブロモエチルアミン 臭化水素酸塩 ( $25.0 \text{ g}$ ,  $122 \text{ mmol}$ ) を一度に加え、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル ( $26.6 \text{ g}$ ,  $122 \text{ mmol}$ ) を加える。この反応混合物を  $2.5^\circ\text{C}$  時間攪拌する。 $\text{MeOH}$  をロータリーエバボレータで取り除き、懸濁液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 175 \text{ mL}$ ) で抽出する。一緒に合わせた有機抽出物を 5 % のクエン酸水溶液 ( $300 \text{ mL}$ ) で抽出、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

30

【0104】

B 2.2. (2-{4-[エチル-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル.

$\text{THF}$  ( $30 \text{ mL}$ ) 中の N-エチル-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド (実施例 A 4.,  $1.19 \text{ g}$ ,  $4 \text{ mmol}$ )、(2-ブロモ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル ( $1.12 \text{ g}$ ,  $5.0 \text{ mmol}$ ) および D I P E A ( $650 \text{ mg}$ ,  $5 \text{ mmol}$ ) の混合物を還流温度で  $15^\circ\text{C}$  時間加熱する。この溶液を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $150 \text{ mL}$ ) に注ぎ、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の飽和水溶液 ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ) および  $\text{NaCl}$  の飽和水溶液 ( $30 \text{ mL}$ ) で抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過および蒸発する。残留物を逆相 M P L C で精製して表題化合物を得る。

40

【0105】

B 2.3. N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド.

実施例 A 4.2 に記載した方法を用いて、(2-{4-[エチル-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルから表題化合物を調製する。

【0106】

50

実施例 B 2 に記載した方法を用い、実施例 A 2. ~ A 12. および(2-プロモ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(実施例 B 2.1.)から下記の中間体を調製する。

【0107】

【表32】

実施例 No	実施例
B2.	N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド
B3	N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-N-エチル-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド
B4.	N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4-プロモ-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド
B5.	N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド
B6.	N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド
B7.	1-(2-アミノ-エチル)-4-ベンジル-ピペリジン-4-オール
B8.	1-(2-アミノ-エチル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸-ベンジル-メチル-アミド

10

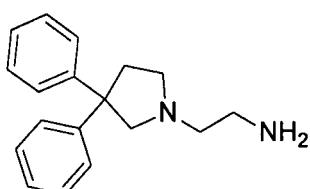
20

30

【0108】

B 9. 2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)-エチルアミン.

【化77】



40

【0109】

B 9.1. (2-プロモ-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL)中に、2-プロモエチルアミン臭化水素酸塩(15 g, 73 mmol)およびN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)-スクシンイミド(15.5 g, 62 mmol)を0℃で懸濁させる。TEA (9 mL, 65 mmol)を0℃の温度を保ちながらゆっくりと添加する。1時間後この混合物を0.5 MのKHSO<sub>4</sub>水溶液(50 mL)およびNaCl飽和水溶液(50 mL)で洗浄し、有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発して表題化合物を得る。

50

## 【0110】

B9.2. [2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル.

(2-ブロモ-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(1.10 g, 4.26 mmol)、3,3-ジフェニル-ピロリジン(実施例 A18, 836 mg, 3.75 mmol)およびDIPSEA(1.0 mL 5.7 mmol)をTHF(20 mL)中に溶かし、還流温度で15時間攪拌する。この混合物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 mL)でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 50 mL)で抽出する。有機抽出物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液(30 mL)で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発する。残留物をFC(SiO<sub>2</sub>, EtOAc-ヘプタン)で精製して表題化合物を得る。 10

## 【0111】

B9.3. 2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)-エチルアミン.

[2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(1.44 g, 3.6 mmol)をMeOH(50 mL)中に溶解し、Pd-C(10%, 150 mg)を添加する。この混合物を水素雰囲気下で15時間攪拌する。この混合物を濾過し、濾液を蒸発して表題化合物を得る。

## 【0112】

実施例 B9に記載した方法を用い、実施例 A14. ~ A18および(2-ブロモ-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(実施例 B9.1.)から下記の中間体を調製する。 20

## 【0113】

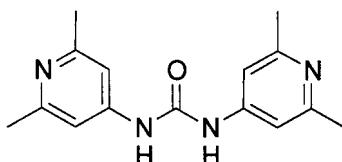
## 【表33】

実施例 No	実施例
B9.	2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)-エチルアミン
B10.	1-(2-アミノ-エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミド
B11.	1-(2-アミノ-エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド

## 【0114】

中間体の調製. 実施例 C.C1.1,3-ビス-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

## 【化78】



## 【0115】

C1.1.2,6-ジメチル-4-ニトロ-ピリジン 1-オキシド.

10

20

30

40

50

ルチジン-N-オキシド (19 g, 155 mmol)を0で冷却し、0でH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>をHNO<sub>3</sub>に添加して調製した発煙HNO<sub>3</sub> (100%, 37.5 mL)および濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95-97%, 52.5 mL)の混合物をゆっくり添加する。この混合物を80で3時間加熱する。冷却した混合物を氷水 (500 mL)に注意深く注入する。白色沈殿物が形成し、これを濾過する。沈殿物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中に溶かし、濾液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 75 mL)で抽出する。この有機抽出物を溶解させた沈殿物と一緒に合わせ、NaCl飽和水溶液 (2 × 75 mL)で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、および蒸発して表題化合物を得る。

【0116】

10

C 1.2.2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン.

2,6-ジメチル-4-ニトロ-ピリジン 1-オキシド (9.62 g, 57 mmol)をAcOH (300 mL)に溶かし、Fe (粉体, 29 g)を加える。この混合物を100で1時間攪拌する。この混合物を室温にまで冷却し濾過する。濾過ケーキをAcOHで完全に洗浄してから捨てる。濾液を蒸発し、水 (100 mL)で稀釈し、NaOH (1 M, 100 mL)で塩基性にし、形成した沈殿物を濾過し濾液をCHCl<sub>3</sub> (10 × 50 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させる。残留物をヘプタン-CHCl<sub>3</sub>から結晶化して表題化合物を得る。

【0117】

20

C 1.3.1,3-ビス-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

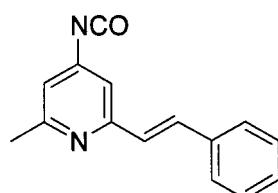
2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン (1.22 g, 10 mmol)を無水ジオキサン (30 mL)に溶かし、CDI (891 mg, 5.5 mmol)を加える。この混合物を80で1時間加熱する。CDI (160 mg)をさらに加え、攪拌を15時間続ける。この混合物を蒸発し、FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-MeOH)で精製して表題化合物を得る。

【0118】

C 2.4-イソシアナト-2-メチル-6-(E)-スチリル-ピリジン.

【化79】

30



【0119】

C 2.1.2-メチル-6-(E)-スチリル-イソニコチン酸.

CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (3:1, 10 mL)中の2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 (171.6 mg, 1 mmol)、(E)-2-フェニル-エタンボロン酸 (180.0 mg, 1.2 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mg)の懸濁物をアルゴン雰囲気下90で15時間攪拌する。この溶液を室温にまで冷却し、塩酸水溶液 (2 M, 1.5 mL)を加えてpH 3に調節する。この混合物を蒸発して乾燥させ、逆相MPLCで精製し表題化合物を得る。

【0120】

C 2.2.2-メチル-6-(E)-スチリル-イソニコチノイルアジド.

DMF (5 mL)中の2-メチル-6-(E)-スチリル-イソニコチン酸 (214 mg, 0.

50

8.9 mmol)の溶液に、0℃でTEA (0.21 mL, 1.5 mmol)を加え、さらにDPPA (366 mg, 1.33 mmol)をゆっくり(30分)加える。この反応混合物を0℃で0.5時間、室温で0.5時間攪拌する。反応を氷(20 g)でクエンチし、Et<sub>2</sub>O (6 × 30 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 mL)および水(2 × 10 mL)で続けて洗浄し、加熱せずに真空中で蒸発させる。残留物をFC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-ヘプタン)で精製して表題化合物を得る。

## 【0121】

C2.3. 4-イソシアナト-2-メチル-6-(E)-スチリル-ピリジン。

10

2-メチル-6-(E)-スチリル-イソニコチノイルアジド (79.9 mg, 0.3 mmol)を無水トルエン (4 mL)に溶かし、還流温度で2時間加熱する。得られた表題化合物の溶液をさらに精製すること無しに進める。

## 【0122】

実施例C2に記載した方法を用いて、2-クロロ-6-メチル-イソニコチニ酸または2-クロロ-イソニコチニ酸および市場から入手できるボロン酸から下記の中間体を調製する。

## 【0123】

## 【表34】

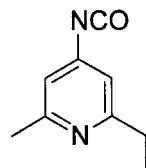
実施例 No	実施例
C2.	4-イソシアナト-2-メチル-6-(E)-スチリル-ピリジン
C3.	2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン
C4.	4-イソシアナト-2-(E)-スチリル-ピリジン
C5.	2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-4-イソシアナト-ピリジン
C6.	2-[(E)-2-(4-クロロ-フェニル)-ビニル]-4-イソシアナト-ピリジン

20

## 【0124】

C7. 2-エチル-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン。

## 【化80】



30

## 【0125】

C7.1. 2-クロロ-6-メチル-イソニコチニ酸tert-ブチルエステル。

N,N-ジメチルホルムアミド-ジ-tert-ブチル-アセタール (19 mL, 80 mmol)を、無色トルエン (100 mL)中の2-クロロ-6-メチル-イソニコチニ酸 (3.40 g, 19.8 mmol)の熱 (65℃, フラスコ温度)懸濁物に、40分間にわたり添加する。透明なオレンジ色の溶液を80℃で48時間攪拌し、室温にまで冷却し、トルエン (100 mL)で希釈する。この溶液を水(2 × 40 mL)、NaHCO<sub>3</sub>飽和

40

50

水溶液(3 × 30 mL)およびNaCl飽和水溶液(25 mL)で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発する。残留物をFC(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH)で精製し表題化合物を得る。

## 【0126】

C7.2. 2-エチル-6-メチル-イソニコチン酸.

Et<sub>2</sub>O(10 mL)中のエチル臭化マグネシウム(臭化エチル(392 mg, 3.6 mmol)とマグネシウム(83 mg, 3.4 mmol)から調製された新鮮なもの)の溶液を冷却(-40)し、THF(60 mL)中の2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸tert-ブチルエステル(0.76 g, 3.34 mmol)、Fe(acac)<sub>3</sub>(21.2 mg, 0.06 mmol)およびNMP(0.6 mL)の溶液を機械的に攪拌する。この混合物を0.5時間中室温に温め、Et<sub>2</sub>O(150 mL)で稀釈し、KHSO<sub>4</sub>水溶液(1 M, 40 mL)でクエンチする。相を分離し水性層をEt<sub>2</sub>O(2 × 50 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させる。残留物を逆相MPLCで精製する。得られた2-エチル-6-メチル-イソニコチン酸tert-ブチルエステルをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)に溶解させる。TFA(10 mL)を加え、この混合物を室温で0.5時間攪拌させる。この混合物を蒸発させ残留物を高真空下で乾燥し、表題化合物を得る。

## 【0127】

C7.3. 2-エチル-6-メチル-イソニコチノイルアジド.

20

実施例 C2.2に記載した方法を用いて2-エチル-6-メチル-イソニコチン酸から表題化合物を調製する。

## 【0128】

C7.4. 2-エチル-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン.

実施例 C2.3に記載した方法を用いて、2-エチル-6-メチル-イソニコチノイルアジドから表題化合物を調製する。

## 【0129】

実施例 C7に記載した方法を用いて、2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸および市場から入手できる臭化アルキルから下記の中間体を調製する。

30

## 【0130】

## 【表35】

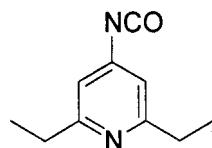
実施例 No	実施例
C7.	2-エチル-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン
C8.	4-イソシアナト-2-メチル-6-フェネチル-ピリジン
C9.	4-イソシアナト-2-メチル-6-プロピル-ピリジン

40

## 【0131】

C10. 4-イソシアナト-2,6-ジエチル-ピリジン.

## 【化81】



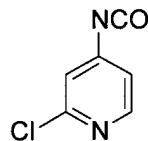
実施例 C 7 に記載した方法を用いて、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 *t e r t*-ブチルエステル(実施例 C 7.1 の方法に基いて 2,6-ジクロロ-イソニコチン酸から調製)および 2.2 当量の臭化エチルから表題化合物を調製する。

10

## 【0132】

C 11. 2-クロロ-4-イソシアナトピリジン.

## 【化82】



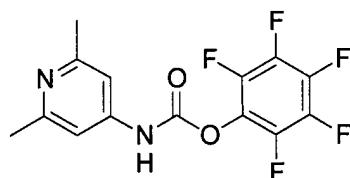
実施例 C 2.2. および C 2.3 に記載した方法を用いて市場で入手できる 2-クロロ-イソニコチン酸から表題化合物を調製する。

20

## 【0133】

C 12. (2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸ペンタフルオロフェニルエス  
テル.

## 【化83】



30

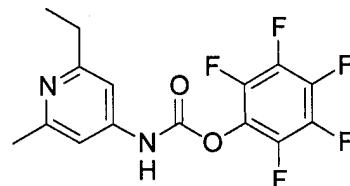
THF (30 mL) 中の 2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン(実施例 C 1.2., 1.23 g, 10 mmol)の溶液を THF (10 mL) 中の ビス(ペンタフルオロフェニル)炭酸塩 (3.94 g, 10 mmol)の冷却溶液 (-10 )にゆっくり添加する。この混合物を室温で 48 時間攪拌し、表題化合物の溶液を次のカップリング試薬のストック溶液として使用する。

## 【0134】

C 13. (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸ペンタフルオロフェニ  
ルエステル.

40

## 【化84】



## 【0135】

C 13.1. 2-エチル-6-メチル-4-ニトロ-ピリジン 1-オキシド.

50

2-エチル-6-メチルピリジン(22.2 g, 183 mmol)をCHCl<sub>3</sub> (250 mL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(49.7 g, 201.6 mmol)を少量ずつ加える。この混合物を15時間攪拌してから蒸発させる。残留物をエーテル(250 mL)に溶かし、NaOH水溶液(1M, 6 × 100 mL)で洗浄する。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させて未精製のN-オキシドを得る。

このN-オキシドを、0でH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>をHNO<sub>3</sub>に加えて調製した発煙HNO<sub>3</sub>(100%, 40.6 mL)および濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(95-97%, 55.4 mL)の冷(0)混合物にゆっくりと加える。この混合物を80で1時間加熱する。冷却した混合物を氷水(400 mL)に注意深く注ぐ。この混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)で稀釈し、相を分離し、水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 75 mL)で抽出する。有機抽出物をNaClの飽和水溶液(2 × 75 mL)で洗浄し、乾燥(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させて表題化合物を得る。

【0136】

C 1 3 . 2 . 2 -エチル-6-メチル-ピリジン-4-イルアミン.

2-エチル-6-メチル-4-ニトロ-ピリジン1-Oキシド(27.65 g, 151.8 mmol)をAcOH(330 mL)に溶かし、Fe(粉末, 33.9 g)を加える。この混合物を100で1時間攪拌する。この混合物を室温にまで冷却し、濾過する。濾過ケイをAcOHで完全に洗浄し、捨てる。濾液を蒸発させ、水(100 mL)で稀釈し、NaOH(1M, 100 mL)で塩基性(pH > 10)にし、形成した沈殿物を濾過し、濾液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 × 75 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

【0137】

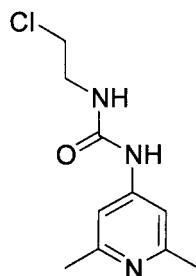
C 1 3 . 3 . (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸ペニタフルオロフェニルエステル.

THF(25 mL)中の2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イルアミン(1.33 g, 9.8 mmol)の溶液を、THF(10 mL)中のビス(ペニタフルオロフェニル)炭酸塩(3.99 g, 10.1 mmol)の溶液にゆっくり加える。この混合物を室温で48時間攪拌し、表題化合物の溶液を次のカップリング反応用ストック溶液として用いる。

【0138】

中間体の調製. 実施例 D.

D 1 . 1 -(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素.  
【化85】



2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン(実施例 C 1 . 2 ., 1.22 g, 10 mmol)を無水THF(30 mL)に溶かし、1-クロロ-2-イソシアナト-エタン(1.06 g, 10 mmol)を加える。この混合物を室温で15時間攪拌する。この混合物を蒸発させ、残留物をMPLCで精製して表題化合物を得る。

【0139】

10

20

30

40

50

実施例 D 1 に記載した方法を用い、2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミンまたは2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イルアミン(実施例 C 13.2.)および1-クロロ-2-イソシアナト-エタンから下記の中間体を調製する。

【表 3 6】

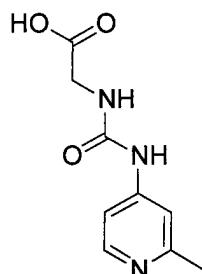
実施例 No	実施例
D1.	1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素
D2.	1-(2-クロロ-エチル)-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素

10

【0140】

D 3. [3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-酢酸.

【化 8 6】



20

D 3. 1. 2-メチル-ピリジン-4-イルアミン.

この物質は、実施例 C 1. 2 について記載した方法を用い市場から入手できる 2-メチル-4-ニトロ-ピリジン 1-オキシドから調製される。

【0141】

D 3. 2. [3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-酢酸.

30

2-メチル-ピリジン-4-イルアミン (1.08 g, 10 mmol) を無水 THF (30 mL) に溶かし、イソシアナト酢酸エチルエステル (1.29 g, 10 mmol) を加える。この混合物を室温で 15 時間攪拌する。この混合物を蒸発させ 6 N の HCl 水溶液 (20 mL) を加える。この混合物を 50 °C で 6 時間攪拌し、蒸発し、残留物を逆相 MLC で精製して表題化合物を得る。

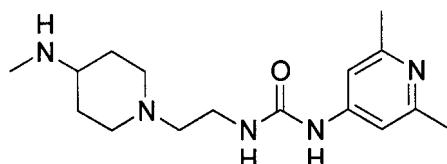
【0142】

中間体の調製. 実施例 E.

E 1. 1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-尿素.

40

【化 8 7】



【0143】

実施例 E 1. 1. 4-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カ

50

## ルボン酸ベンジル エステル.

ジオキサン(全量 100 mL)中の市場から入手できる 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (4.67 g, 20 mmol) およびメチルアミン (EtOH中に 8 M, 12.5 mL, 100 mmol) の混合物を室温で 15 分攪拌する。 NaBHAc<sub>3</sub> (6.4 g, 30 mmol) を加え、この混合物を 15 時間攪拌する。この混合物を 1 M の NaOH 水溶液 (30 mL) でクエンチし、室温で 30 分間攪拌する。この混合物を水 (50 mL) で稀釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 75 mL) で抽出する。有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発する。残留物をエーテル (200 mL) および TEA (1.4 mL, 10 mmol) に溶かし、続いて、エーテル (10 mL) 中の二炭酸ジ-tert.ブチル (3.82 g, 17.5 mmol) の溶液を加える。この混合物を室温で 15 時間攪拌し、1 M の NaOH 水溶液 (30 mL) でクエンチする。相を分離し、有機相を 1 M の NaOH 水溶液 (30 mL)、1 M の KHSO<sub>4</sub> 水溶液 (2 × 30 mL) および NaCl の飽和水溶液 (30 mL) で洗浄する。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。 10

【0144】

## 実施例 E 1.2. メチル-ピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル.

MeOH (150 mL) 中の 4-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (17.5 mmol) および Pd-C (10%, 500 mg) の混合物を大気圧下室温で 15 時間水素添加する。この混合物を濾過、蒸発させる。残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) に溶解し、1 M の NaOH 水溶液 (50 mL) を添加する。この混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで相を分離し、水性相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。 20

【0145】

## 実施例 E 1.3. (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステル.

THF (30 mL) 中のメチル-ピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチル エステル (3.57 g, 16.7 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (6.7 g, 79 mmol)、NaI (1.5 g, 10 mmol) および 1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素 (実施例 D 1, 2.14 g 9.4 mmol) の懸濁物を 50 mL で 14 日間攪拌する。この混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (30 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物を FC で精製し表題化合物を得る。 30

【0146】

## 実施例 E 1.4. 1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-尿素.

実施例 A 4.2 に記載した方法を用い、(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルから表題化合物を調製する。 40

【0147】

実施例 E 1 に記載した方法を使用し、下記の中間体を調製する。実施例 E 1.1 の方法に基き、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルをエチルアミン (THF 中に 2 M) またはシクロプロピルアミンで還元アミノ化してピペリジンを得る。実施例 E 1.2. の方法により得られる保護されたピペリジンの 1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素 (実施例 D 1) または 1-(2-クロロ-エチル)-3-(50

2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素(実施例 D 2)によるカップリングは、実施例 E 1.3 の方法により達成される。実施例 E 1.4 の方法による脱保護は表題化合物を与える。

【0148】

【表37】

実施例 No	実施例
E1.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-尿素
E2.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(4-エチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-尿素
E3.	1-[2-(4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素
E4.	1-[2-(4-エチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素

10

20

30

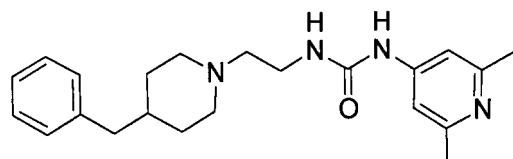
【0149】

最終生成物の調製

実施例 1.

1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

【化88】



40

ジオキサン(2 mL)中の2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-エタンアミン(実施例 B 1, 54.6 mg, 0.25 mmol)、TEA(35 μL, 0.25 mmol)および1,3-ビス-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素(実施例 B 1, 67.6 mg 0.25 mmol)の懸濁物を還流温度で24時間加熱する。

溶媒を蒸発させ、残留物をHPLCで精製して表題化合物を得る。

【0150】

実施例 1 に記載した方法を用い、中間体実施例 B 1.-B 9. および実施例 C 1 から下記の実施例を調製する。

【0151】

【表38】

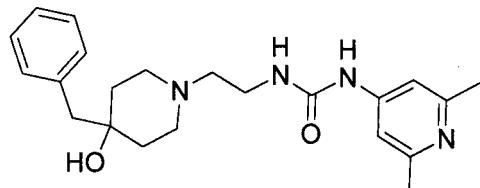
実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
1	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.63	367.42
2	1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.70	500.47
3	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	504.27
4	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	492.23
5	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(3,3-ジフェニル-ピロリジン-1-イル)-エチル]-尿素	0.68	415.20

【0152】

## 実施例 6.

1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

【化89】



T H F (4 mL)中の市場から入手できる4-ベンジル-ピペリジン-4-オール (383 mg, 2.0 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (672 mg, 8.0 mmol)および1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素(実施例 D1, 227.7 mg 1.0 mmol)の懸濁物を、50 ℃で4日間攪拌する。この混合物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL)でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL)で抽出する。有機抽出物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の飽和水溶液(10 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物をHPLCで精製して表題化合物を得る。

【0153】

10

20

30

40

## 【表39】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
6	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.55	383.37

【0154】

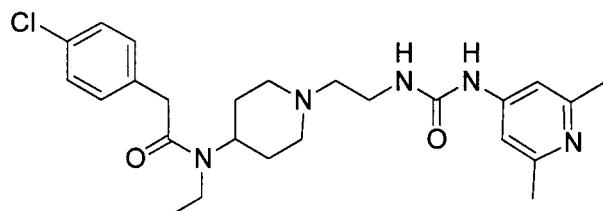
10

## 実施例 7.

2-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-アセトアミド.

【0155】

【化90】



20

THF (40 mL) 中の 2-(4-クロロ-フェニル)-N-エチル- N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド (実施例 A10., 3.37 g, 12.0 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (5.4 g, 64 mmol)、NaI (1.2 g, 8 mmol) および 1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素 (実施例 D1, 1.82 g 8 mmol) の懸濁物を 50 度で 27 日間攪拌する。この混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) で抽出する。有機抽出物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (70 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物を MPLC で精製し表題化合物を得る。

30

【0156】

実施例 7 に記載した方法を用いて、中間体実施例 A3.-A17. および中間体実施例 D1. または D2. から下記の実施例を調製する。

【0157】

【表40】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
7	2-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-アセトアミド	0.67	472.41
8	N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	490.27
9	N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	0.66	480.5
10	1-[2-(4-ベンジルオキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.63	383.28
11	1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	0.67	530.38
12	1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	0.69	544.3
13	4-エチル-1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	0.63	496.42
14	4-エチル-1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.67	466.36

【0158】

実施例 15.

N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド.

10

20

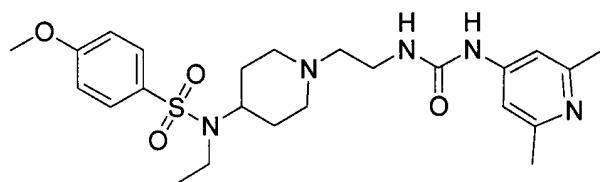
30

40

50

【0159】

【化91】



THF (30 mL) 中の N-エチル-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド (実施例 A4, 2.09 g, 7.0 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (3.4 g, 40 mmol)、NaI (0.75 g, 5 mmol) および 1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素 (実施例 D1, 1.14 g, 5 mmol) の懸濁物を 50 度で 27 日間攪拌する。この混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mL) でクエンチして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) で抽出する。有機抽出物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (70 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物を MPLC で精製し表題化合物を得る。

【0160】

【表41】

10

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
15	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	490.32

20

【0161】

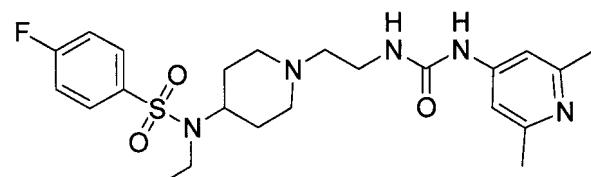
30

実施例 16.

N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド).

【0162】

【化92】



40

THF (40 mL) 中の N-エチル-4-フルオロ-N-ピペリジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド (実施例 A5, 3.09 g, 10.8 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (5.4 g, 64 mmol)、NaI (1.2 g, 8 mmol) および 1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素 (実施例 D1, 1.82 g, 8 mmol) の懸濁物を 50 度で 27 日間攪拌する。この混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mL) でクエンチして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) で抽出する。有機抽出物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (70 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物を MPLC で精製して表題化合物を得る。

50

【0163】

【表42】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
16	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	478.40

10

【0164】

実施例 17.

1-(2-{3-[2-メチル-6-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル]-ウレイド}-エチル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 中の 1-(2-アミノ-エチル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド (実施例 B 8., 0.25 mmol) の溶液に、トルエン (2 mL) 中の 4-イソシアナト-2-メチル-6-(E)-スチリル-ピリジン (実施例 C 2., 0.3 mmol) のフレッシュな調製溶液を添加する。この混合物を 20 ℃ で 15 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、HPLC で精製して表題化合物を得る。

20

【0165】

実施例 17 に記載した方法を用い、実施例 B 1. - B 8. および実施例 C 2. - C 10. から下記の実施例を調製する。

【0166】

【表43】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
17	1-(2-{3-[2-メチル-6-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル]-ウレイド}-エチル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.79	588.46
18	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-メチル-ピリジン-4-イル}-尿素	0.76	473.42
19	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-{2-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル}-尿素	0.67	457.40
20	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-ピリジン-4-イル}-尿素	0.69	475.40
21	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-{2-[(E)-2-(4-クロロ-フェニル)-ビニル]-ピリジン-4-イル}-尿素	0.71	491.38
22	N-エチル-4-メトキシ-N-(1-{2-[3-(2-メチル-6-フェニル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.74	580.45
23	1-{2-[3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.74	528.5
24	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.70	395.55

10

20

30

40

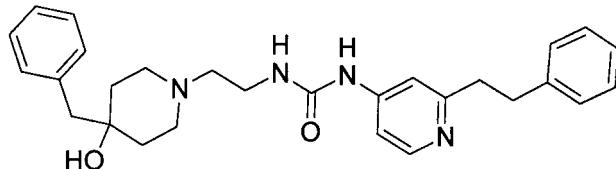
【表44】

25	<i>N</i> -エチル-4-メトキシ- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル)-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.69	518.29	
26	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.66	381.27	10
27	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル)-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	504.25	
28	1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.72	514.34	20
29	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.58	397.21	
30	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-[2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル)-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	492.20	
31	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.66	395.24	30
32	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.60	411.21	
33	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル)-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	518.26	40
34	<i>N</i> -(1-[2-[3-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル)-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	506.24	

1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

【0168】

【化93】



10

MeOH (10 mL) 中の 1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-[2-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル]-尿素 (実施例 19., 47.0 mg, 0.1 mmol) および Pd-C (10%, 10 mg) の懸濁物を水素雰囲気下で 15 時間攪拌する。触媒を濾過して取り出し、反応混合物を蒸発させて表題化合物を得る。

【0169】

実施例 35 に記載した方法を用い、実施例 17-20 から下記の化合物を調製する。

【0170】

【表45】

20

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
35	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.67	459.41
36	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-[2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-ピリジン-4-イル]-尿素	0.68	477.44
37	1-[2-[3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.79	590.53
38	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-[2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-6-メチル-ピリジン-4-イル]-尿素	0.75	475.49

30

【0171】

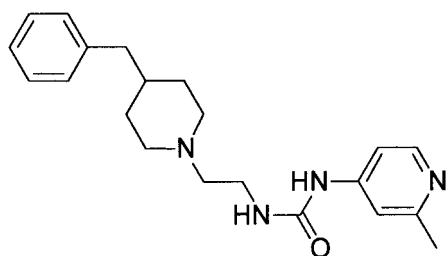
実施例 39.

1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

【0172】

40

## 【化94】



10

## 実施例 39.1.

## 1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中の [3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-酢酸 (実施例 D3., 105 mg, 0.5 mmol)、4-ベンジルピペリジン (実施例 A1., 105 mg, 0.6 mmol)、HOBt (81 mg, 0.6 mmol)、TEA (0.14 mL, 1 mmol) および触媒量の DMAP の冷却 (0) 混合物に添加し、次いで EDC (115 mg, 0.6 mmol) を添加する。この混合物を室温で 15 時間攪拌する。この混合物を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の飽和水溶液 (25 mL) でクエンチし、相を分離し、水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 30 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過、蒸発させて未精製の表題化合物を得る。

20

## 【0173】

## 実施例 39.2.

## 1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素.

未精製の 1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素 (実施例 39.1., 0.5 mmol) を THF (5 mL) に溶解させ、THF (20 mL) 中の LiAlH<sub>4</sub> (100 mg, 2.5 mmol) の冷却 (0) 級濁物に添加する。この混合物を室温にまで 15 時間中温める。反応混合物を EtOAc (100 mL) および MeOH (5 mL) に注意深く添加し、続いて  $\text{NaHCO}_3$  の飽和水溶液 (2 mL) を添加する。この混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH (2 × 50 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させる。残留物を必要最少量の MeOH に入れ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で稀釈し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過、蒸発させる。残留物を HPLC で精製して表題化合物を得る。

30

## 【0174】

## 【表46】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
39	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.62	353.12

40

## 【0175】

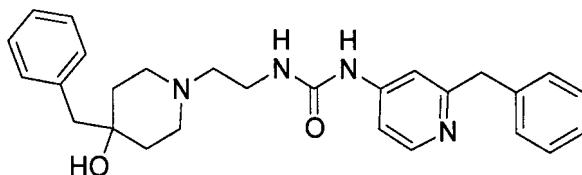
## 実施例 40.

## 1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-ベンジル-ビ

50

リジン-4-イル)-尿素.

【化95】



【0176】

10

実施例 40.1.1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-尿素.

実施例 17 に記載した方法を用いて、2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-エタンアミン（実施例 B1.）および2-クロロ-4-イソシアナトピリジン（実施例 C11.）から表題化合物を調製する。

【0177】

実施例 40.2.

20

1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-ベンジル-ピリジン-4-イル)-尿素.

1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-尿素（9.8 mg, 0.3 mmol）、B-ベンジル-9-BBN（THF中に 0.5 M, 4 mL, 2 mmol）、トリフェニルホスフィン（2.9 mg, 0.11 mmol）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)（1.1 mg, 0.01 mmol）、2 M の  $K_2CO_3$  水溶液（0.5 mL）およびジメトキシエタン（1 mL）の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下 90 度で 7 日間加熱する。この混合物を蒸発させ残留物を分取 HPLC で精製して表題化合物を得る。

【0178】

30

【表47】

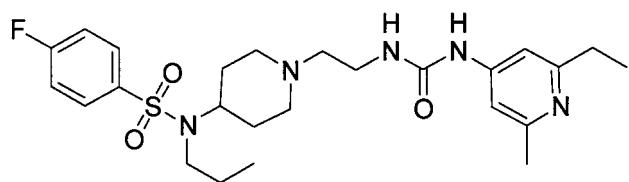
実施例 No	実施例	$t_R$	$[M+H]^+$
40	1-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2-ベンジル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.65	445.4

40

【0179】

実施例 41. $N-(1-\{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル\}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド.$

## 【化96】



(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸ペニタフルオロフェニルエステル (実施例 C 13., 0.2 M, 3 mL, 0.6 mmol) の溶液に N-[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド (実施例 B 6., 182 mg, 0.53 mmol) の溶液を加える。この混合物を室温で 15 時間攪拌する。この混合物を蒸発させ残留物を HPLC で精製して表題化合物を得る。 10

## 【0180】

実施例 41 に記載した方法を用い、実施例 B 4-B 6 または B 10-B 11 および実施例 C 13 または C 14 から下記の化合物を調製する。

【表48】

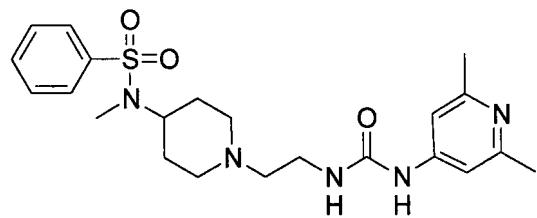
実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
41	N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	0.69	506.27
42	4-ブロモ-N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.7	554.2
43	N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	0.69	518.23
44	1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.65	452.35
45	1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミド	0.65	482.32
46	1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.63	438.22
47	1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミド	0.64	468.27

【0181】

実施例 48.

N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド.

## 【化97】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中の1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-尿素(実施例 E 1., 0.3 mmol)およびTEA (0.5 mL, 0.35 mmol)の冷却(0 )混合物に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)中の塩化ベンゼンスルホニル(53.0 mg, 0.3 mmol)の溶液を添加する。この混合物を室温で15時間攪拌し、蒸発させる。残留物をHPLCで精製して表題化合物を得る。 10

実施例48に記載した方法を用い、実施例E1-E4から下記の化合物を調製する。

## 【0182】

【表 4 9】

実施例 No	実 施 例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
48	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.61	446.11
49	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.63	476.12
50	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	476.13
51	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,5-ジメトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	506.15
52	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジメトキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.62	506.13
53	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4, <i>N</i> -ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	490.12
54	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.63	464.09
55	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-フルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.63	464.08

【表 5 0】

56	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-フルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.62	464.08
57	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,4-ジフルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	482.08
58	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジフルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.66	482.07
59	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.63	482.07
60	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-エチル- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	474.13
61	<i>N</i> -{4-[(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-スルフアモイル]-フェニル}-アセトアミド	0.6	503.13
62	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-イソプロポキシ- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.69	504.16
63	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4, <i>N</i> -ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	460.1
64	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3, <i>N</i> -ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.65	460.11

10

20

30

40

【表 5 1】

65	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2, <i>N</i> -ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	460.11	
66	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-2,3,6, <i>N</i> -テトラメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.71	518.16	10
67	4-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.66	480.06	
68	3-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.66	480.05	20
69	2-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	480.05	
70	3,4-ジクロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.70	514.03	30
71	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.70	514.11	
72	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.70	514.1	40
73	チオフェン-2-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.61	452.05	

【表 5 2】

74	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.66	486	
75	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.68	519.99	10
76	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	0.64	460.29	
77	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	478.11	20
78	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.65	478.12	
79	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	496.14	30
80	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.68	496.12	
81	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.65	496.13	40

【表 5 3】

82	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4, <i>N</i> -ジエチル-ベンゼンスルホンアミド	0.7	488.15	
83	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-イソプロポキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.71	518.19	10
84	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.67	474.14	
85	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.67	474.13	20
86	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.66	474.14	
87	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.72	532.19	30
88	4-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	494.11	
89	3-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	0.69	494.1	40
90	2-クロロ- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド	0.66	494.09	

【表 5 4】

91	3,4-ジクロロ-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド	0.72	528.03	
92	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.71	528.1	10
93	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.71	528.12	
94	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.69	528.11	20
95	チオフェン-2-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.63	466.08	
96	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.69	500.07	30
97	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.71	533.98	
98	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.65	520.28	40
99	5-ブロモ-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.69	568.2	

【表 5 5】

100	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.67	504.28
101	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.65	520.29
102	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	490.27
103	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.65	472.16
104	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	490.15
105	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.65	490.11
106	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	508.12
107	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.69	508.11
108	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	508.13

【表 5 6】

109	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	0.71	500.17	
110	<i>N</i> -(4-[シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-フェニル}-アセトアミド	0.63	529.05	10
111	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-イソプロポキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.71	530.15	
112	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	486.1	20
113	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	486.13	
114	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.67	486.09	30
115	4-クロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.69	506.11	
116	3-クロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.69	506.08	40
117	2-クロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.67	506.1	

【表 5 7】

118	3,4-ジクロロ- <i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	0.73	540.03
119	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.72	540.12
120	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.72	540.04
121	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	0.7	540.07
122	チオフェン-2-スルホン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.64	478.06
123	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.7	512.05
124	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-スルホン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.71	545.94
125	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	502.29
126	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	502.27

10

20

30

40

【表 5 8】

127	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	532.25	
128	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.67	516.3	10
129	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	518.27	
130	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	534.25	20
131	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.68	504.27	

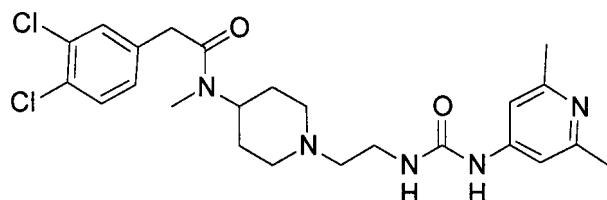
## 【0183】

実施例 132.

30

2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-*N*-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-*N*-メチル-アセトアミド.

## 【化98】



40

*C*<sub>1</sub>*H*<sub>2</sub>*C*<sub>1</sub>*L* (2 mL) 中の 1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[2-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-尿素(実施例 E 1., 0.3 mmol) および T E A (0.5 mL, 0.35 mmol) の冷却(0 ) 混合物に *C*<sub>1</sub>*H*<sub>2</sub>*C*<sub>1</sub>*L* (1 mL) 中の(3,4-ジクロロ-フェニル)-塩化アセチル(67.0 mg, 0.3 mmol) 溶液を添加する。この混合物を室温で 15 時間攪拌し、蒸発させる。残留物を HPLC で精製して表題化合物を得る。

## 【0184】

実施例 132 に記載した方法を用い、実施例 E 1-E 4 から下記の化合物を調製した。

【表 5 9】

実施例 No	実 施 例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
132	2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-アセトアミド	0.69	495.24
133	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-N-メチル-アセトアミド	0.63	454.26
134	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.63	450.23
135	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.68	484.26
136	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.64	480.31
137	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-アセトアミド	0.6	484.36
138	2-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-メチル-アセトアミド	0.66	458.23
139	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-N-メチル-アセトアミド	0.63	442.22

【表 6 0】

140	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-2-フェニル-アセトアミド	0.61	424.26	
141	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-2-ピリジン-2-イル-アセトアミド	0.47	425.23	10
142	2-(3-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-アセトアミド	0.66	458.24	
143	2-(2-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -メチル-アセトアミド	0.64	458.21	20
144	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-イソブチルアミド	0.69	514.36	
145	2-(2-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-アセトアミド	0.67	472.31	30
146	2-(3,4-ジクロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-アセトアミド	0.71	506.2	
147	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	0.65	468.31	40
148	2-(4-クロロ-フェニル)- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-イソブチルアミド	0.7	500.31	

【表 6 1】

149	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.64	464.31	10
150	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.68	498.3	20
151	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.65	494.34	30
152	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-フェニル-アセトアミド	0.62	438.27	40
153	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	0.62	468.31	
154	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-メトキシ-ベンズアミド	0.6	454.26	
155	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-3,4-ジメトキシ-ベンズアミド	0.59	454.26	
156	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-4-フルオロ-ベンズアミド	0.6	442.24	
157	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	0.62	468.34	

【表 6 2】

158	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-アセトアミド	0.61	498.38
159	2-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-アセトアミド	0.64	498.32
160	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド	0.6	444.23
161	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	0.63	456.3
162	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-ベンズアミド	0.58	424.23
163	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 エチル-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.66	478.36
164	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 エチル-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.7	512.27
165	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 エチル-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.67	508.32
166	N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-フェニル-アセトアミド	0.64	452.3

10

20

30

40

【表 6 3】

167	2-(4-クロロ-フェニル)-N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド	0.69	486.31	
168	2-(4-クロロ-フェニル)-N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-イソブチルアミド	0.69	512.4	10
169	1-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.67	506.35	
170	2-(4-クロロ-フェニル)-N-シクロプロピル-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド	0.69	484.32	20
171	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.7	510.31	
172	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸シクロプロピル-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-アミド	0.66	476.41	30

## 【0185】

実施例 173.

N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド。

MeOH (10 mL) 中の 5-ブロモ-N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-N-エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド (実施例 99, 30 mg, 0.05 mmol) および Pd-C (10%, 20 mg) の懸濁物を水素雰囲気下で 15 時間攪拌する。触媒を濾過して取り除き、反応混合物を蒸発させ表題化合物を得る。

## 【0186】

【表 6 4】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
173	<i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)- <i>N</i> -エチル-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.64	490.13

10

## 【0187】

実施例 174. 試験管内生物学的特性決定

ウロテンシンIIの作用に対する一般式1の化合物の阻害活性は下記の試験法を用いて証明できる:

1) ヒト [<sup>125</sup>I]-ウロテンシンII の横紋筋肉腫細胞株への結合の阻害

20

ヒト由来TE-671横紋筋肉腫細胞(ドイツ微生物・細胞培養コレクション、細胞株#ACC-263)を用い、全細胞エンドセリン結合アッセイ(VBreuerら、R<sub>o</sub>-46-2005の試験管内特性決定、新規合成非ペプチドET<sub>A</sub>およびET<sub>B</sub>受容体の拮抗剤、FEBS Lett. 1993, 334. 210-214)を改変する方法により、ヒト[<sup>125</sup>I]ウロテンシンIIの全細胞結合を行なう。

## 【0188】

アッセイはポリプロピレン製マイクロタイープレート(Nunc、カタログ番号442587)上、25mMのHEPES(Fluka、カタログ番号05473)、1.0%のDMSO(Fluka、カタログ番号41644)および0.5%(w/v)のフラクションVBSA(Fluka、カタログ番号05473)を含有するダルベッコ(Dulbecco)の改良イーグル培地、pH7.4(GIBCO BRL、カタログ番号31885-023)、250μL中で実施する。懸濁させた30万個の細胞を、20pMヒト[<sup>125</sup>I]ウロテンシンII(Anawa Trading SA、ヴァンゲン、スイス、2130 Ci/mmol)および種々濃度の無標識拮抗物質とともに、20で4時間ゆるやかに振りながらインキュベートする。それぞれ100nMの無標識U-IIを含むおよび含まない試料から、極小および極大結合を導く。4時間のインキュベーションの後、細胞をGFCfiltratorプレート(Packard、カタログ番号6005174)で濾過する。フィルタープレートを乾燥し、次にシンチレーションカクテル(Packard、MicroScint 20 カタログ番号6013621)50μLを各ウェルに加える。マイクロプレートカウンター(Packard Bioscience、TopCount NXT)でフィルタープレートの計数を行なう。

30

## 【0189】

試験化合物はすべて100%のDMSOに溶解させ、希釈する。アッセイへの添加に先立ち、アッセイ緩衝液への10倍希釈を行なう。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は1.0%であり、この濃度は当該結合を妨害しないことが見出されている。[<sup>125</sup>I]ヒトU-IIの特異的結合を50%阻害する拮抗物質の濃度をIC<sub>50</sub>値と定義する。特異的結合は、上記極大結合と極小結合との差である。無標識ヒトU-IIについて、0.206nMというIC<sub>50</sub>値が見出される。本発明の化合物は、このアッセイで0.1~1000nMの範囲内のIC<sub>50</sub>値をもつことが見出される。

40

## 【0190】

50

## 2) ウロテンシンII受容体を有する組換え細胞に由来する膜へのヒト[<sup>1-2-5</sup>I]-ウロテンシンIIの結合の阻害

ヒトウロテンシンII受容体を発現しているCHO細胞から、すでに記載されている(Breu V.ら、FEBS Lett 1993; 334: 210-214; Martin Clozelら、「ウロテンシンII受容体拮抗物質ACT-058362の薬理;ウロテンシン系の病態生理学的役割の初めての証明」、J Pharmacol Exp Ther, 2004; DOI: 10.1124/jpet.104.068320; WO1999/40192)通りにして膜を調製した。ポリプロピレン製マイクロタイタープレートを用い、1 mMのEDTA、2.5%のDMSOおよび0.5% (w/v) のBSAを含有する200 μlのPBS 1× pH 7.4 中で結合アッセイを実施した。2~5 μgの蛋白質を含有する膜を、20 pM (12000 cpm) の[<sup>1-2-5</sup>I]-ウロテンシンIIおよび濃度上昇系列の無標識拮抗物質とともに、室温で4時間インキュベートした。極小結合および極大結合を、それぞれ1 μMの無標識ウロテンシンIIを用いたときおよび用いなかったときの試料から導いた。4時間のインキュベーションのち、膜をフィルタープレート上で濾過し、0.1% (w/v) BSA含有PBS 1×で3回洗った。プレート乾燥後、各ウエルにシンチレーションカクテル25 μlを加え、フィルタープレート上の放射能をマイクロプレートカウンターで測定した。

### 【0191】

一般式1の化合物が、0.1~1000 nMの範囲内のIC<sub>50</sub>値をもつことが、このアッセイで見出された。好ましい一般式1の化合物は、0.1~100 nMの範囲内のIC<sub>50</sub>値を有する。特に好ましい一般式1の化合物は、0.1~10 nMの範囲内のIC<sub>50</sub>値を有する。

### 【0192】

次表に、一般式1の化合物のIC<sub>50</sub>値をまとめた。

【表 6 5】

実施例 No	実施例	IC <sub>50</sub> [nM]
2	1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸 ベンジル-メチル-アミド	0.7
41	N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-N-プロピル-ベンゼンズルホンアミド	0.4
74	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミド	0.5
96	5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.2
150	1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-エチル-アミド	0.7

10

20

30

## 【0193】

## 3) ラット単離胸部大動脈におけるヒトウロテンシンⅠⅠ誘発収縮の阻害：

雄性成熟ラット（ウィスターまたはスプ拉开ー・ドーリー）をCO<sub>2</sub>で安樂死させる。直ちに、左鎖骨下動脈枝遠位の大動脈部分（12 mm）を単離し、血管リング（幅3 mm）を調製する。時計用ピンセットの先端を内腔に挿入し、湿潤濾紙上で組織をゆるやかに回転させて、内皮を除去する。各大動脈リングを、次の組成（mM）のクレーブス・ヘンゼライト緩衝液を含む組織浴（10 mL）に懸濁させる：NaCl 115；KCl 4.7；MgSO<sub>4</sub> 1.2；KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5；CaCl<sub>2</sub> 2.5；NaHCO<sub>3</sub> 2.5；グルコース 10。浴液を37℃に維持し、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>を吹き込む（pH 7.4）。2 g (19.6 mN)の静止力を血管に加え、力発生の変化を、EMKA自動システム（EMKAテクノロジ（株）、パリ、フランス）を用いて記録する。各大動脈リングの生存能を、脱分極濃度のKCl (60 mM)に対する収縮によって求める。ウォッシュアウトの後、内皮が成功裏に除去されていることを、フェニレフリン（1 μM）により収縮させられた血管をアセチルコリン（10 μM）が弛緩させることができないことによって検定する。さらなるウォッシュアウトに続いて、組織を、薬物担体（対照）または試験化合物に20分間暴露する。ここで、h-U<sub>II</sub> (30 pM ~ 0.3 μM)に対する累積濃度-反応曲線を得る。h-U<sub>II</sub>に対する血管の収縮を、KCl (60 mM)に対する初期収縮に対する百分率として表わす。試験化合物が競合的拮抗作用を示す（極大応答を弱めることなく濃度-効果曲線の右向きの平行移動を生じさせる）ならば、その

40

50

試験化合物について  $pA_2$  値を算出することにより、阻害能力を定量化する（  $pA_2$  値は、  $h$  -  $U$  -  $I$  I についての  $EC_{50}$  値の 2 倍のシフトを誘発する理論拮抗物質濃度の負対数である）。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 1/16

(72)発明者 ダニエル ブル  
スイス連邦共和国 CH - 4 1 0 6 セルビル, イム ローゼンガルテン 2 4  
(72)発明者 マーチン クローゼル  
スイス連邦共和国 CH - 4 1 0 2 ピンニンゲン, ウィンターホールド 3 b  
(72)発明者 ポリス マチス  
スイス連邦共和国 CH - 4 6 2 2 エガーキングン, バームガーテンストラーセ 3  
(72)発明者 クラウス ミューラー  
ドイツ連邦共和国 D - 7 9 5 7 6 ヴェイル アム レイン ヴィットリンガー ストラーセ  
3 7  
(72)発明者 ミッシェル シエルツ  
スイス連邦共和国 CH - 4 1 0 7 エッティンゲン, アイゲンヴィッゲ 1 1  
(72)発明者 ジョルグ ヴェルカー  
フランス共和国 F - 6 8 3 3 0 ハニンゲー, ルー ウイルソン 8  
(72)発明者 トーマス ウィーラー  
スイス連邦共和国 CH - 4 1 0 2 ピンニンゲン, ホールツライストラーセ 5 8

審査官 井上 典之

(56)参考文献 国際公開第03/048154 (WO, A1)  
国際公開第02/076979 (WO, A1)  
特表2002-532427 (JP, A)  
国際公開第01/098269 (WO, A1)  
特表2006-505533 (JP, A)  
特表2006-525273 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
A61K  
CAPLUS/REGISTRY(STN)