

(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 I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04 (2006. 01)

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 13/12 (2006. 01)

A 6 1 P 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) 国際出願番号 PCT/EP2004/010559
 (87) 国際公開番号 W02005/030209
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (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
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 1 6
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

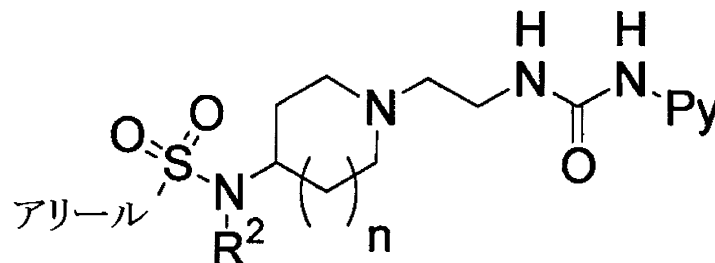
(54) 【発明の名称】 新規なピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 1 4 の化合物、または医薬品として許容可能なその塩。

【化 1 4】



一般式 14

【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 C₁ - 7 - アルキルまたはアリール - C₁ - 7 - アルキルであり (当該アリール - C₁ - 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 C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 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 ;

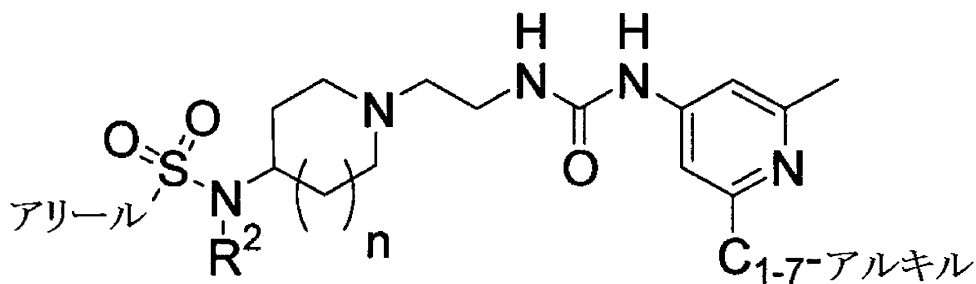
n は数 0 または 1 を表し ;

R² は水素；C₁₋₇-アルキル；2-ヒドロキシエチル；アリール-C₁₋₇-アルキル；または飽和炭素環を表し（当該アリール-C₁₋₇-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C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-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-ピフェニル；3-ピフェニル；4-ピフェニル；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、R²、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-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-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-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-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-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-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	
4-ブromo-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-スルファモイル] -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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル} -ピペリジン-4-イル)-4,N-ジエチル-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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romo-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	
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	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) -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群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である。

【背景技術】

【0002】

ウロテンシン II は、既知のもっとも強力な、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 UT 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。）。広塩性魚類においては、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、強力な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2004/043366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^+ -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】RS エイムズ（A mes）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、SEN R (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 (Sulpizio)、V ピアシー (Piercy)、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 (Willette)、「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 (Brit. 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 (Sauermelech)、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 (Willette)、「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、イヌおよび霊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 - 灌流ラット脾臓での研究」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」ペプチイズ (Peptides) (2001年) 22、1175 - 9頁

10

20

30

40

50

【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」ペプチズ(Peptides)(2003年)24、301-306頁

【非特許文献13】S. シェノダ(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の中樞作用」サイコファーマコロジー(Psychopharmacology)(ベルリン)(2001年)155、426-33頁

【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

【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

【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

【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

10

20

30

40

50

【特許文献 30】欧州特許出願公開第 4 2 8 4 3 4 号明細書

【特許文献 31】国際公開第 9 9 / 2 1 8 3 5 号パンフレット

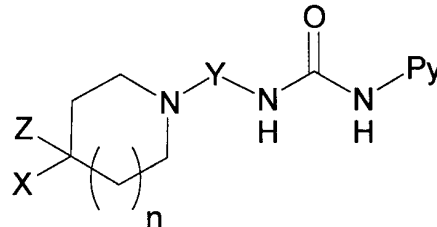
【特許文献 32】国際公開第 2 0 0 1 / 0 0 9 0 8 8 号パンフレット

【発明の開示】

【0008】

本発明は一般式 1 の化合物に関する。

【化 40】



一般式 1

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-エテンルであり、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-CONR^2- ；アリール- R^8-CONR^2- ； $R^1-NR^3CONR^2-$ ； 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；

R⁵ は水素; C₁₋₇-アルキル; 2-ヒドロキシエチルを表すか; または R⁴ と共に、R⁴ および R⁵ 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;

R⁶ は水素; C₁₋₇-アルキル; アリール; アリール-C₁₋₇-アルキルを表すか; または R⁷ と共に、R⁶ および R⁷ 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;

R⁷ は水素; メチルを表すか; または R⁶ と共に、R⁶ および R⁷ 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;

R⁸ 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マーラセミ体の混合物。

【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-ピフェニル; 3-ピフェニル; 4-ピフェニル; 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、R⁴ および R⁶ について、アリールは、好ましくはフェニルまたは C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-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 C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-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。

10

20

30

40

50

【0011】

「 C_{1-7} -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_{1-7} -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_{1-7} -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^8 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_{1-7} -アルキル」なる用語は、前記で定義したと同じ C_{1-7} -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_{1-7} -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_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -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_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -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_{1-7} -アルキル-O-」なる用語は前記で定義したと同じ C_{1-7} -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_{1-7} -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_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -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、4-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_{1-7} -アルキル-O-」なる用語は前記で定義した C_{1-7} -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_{1-7} -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-フェニルプロペン-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C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-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】

「R⁴およびR⁵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R⁴およびR⁵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】

「R⁶およびR⁷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R⁶およびR⁷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-シクロペンタン-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、磷酸、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】

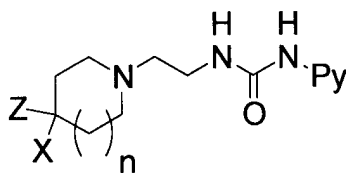
一般式1の化合物は1個または1個以上の不斉炭素原子を有していてもよく、立体配置異性体、光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、およびジアステレオマーラセミ体混合物の形で調製することができる。本発明はこれらの形のすべてを包含する。これらは立体選択的合成により、またはそれ自体既知の方法、すなわちカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC、結晶化等による混合物の分離により調製される。

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 4 1】



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_{1-7} -アルキルまたはアリール- C_{1-7} -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_{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-CONR^2- ；アリール- R^8-CONR^2- ； $R^1-NR^3CONR^2-$ ；または R^1-NR^2CO- を表し；

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

20

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；

30

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；

R^5 は水素； C_{1-7} -アルキル；2-ヒドロキシエチルを表すか；または R^4 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；

R^8 は飽和炭素環を表す。

40

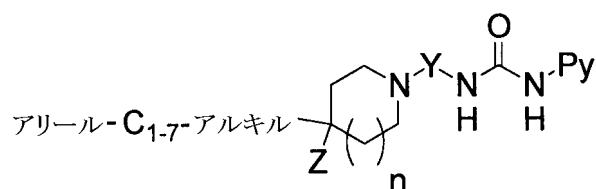
【0026】

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マーラセミ体の混合物。

【0027】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 3 の化合物である：

【化 4 2】



一般式 3

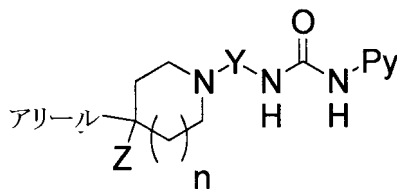
式中の n 、 Y 、 Z および Py は一般式 1 で記載した意味を有する。

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 4 3】



一般式 4

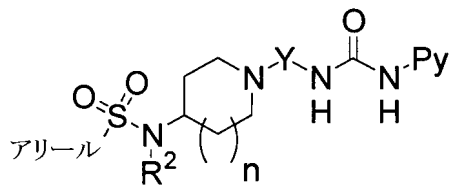
20

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 4 4】



一般式 5

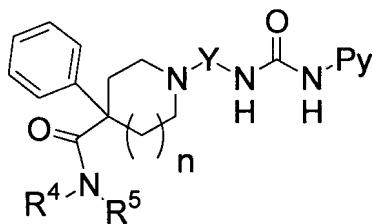
30

式中の R^2 、 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 4 5】



一般式 6

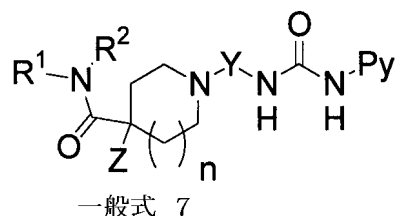
40

式中の R^4 、 R^5 、 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】



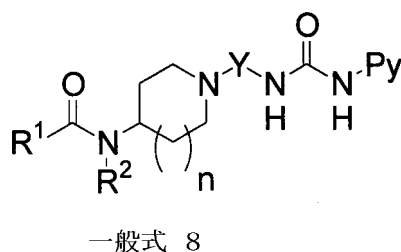
式中の R^1 、 R^2 、 Z 、 Y 、 n および Z は一般式 1 に記載した意味を有する。

【0032】

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】



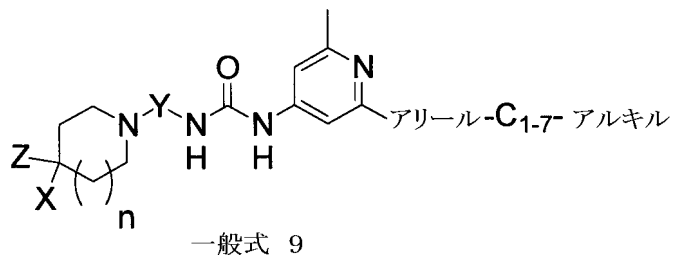
20

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

【0033】

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】



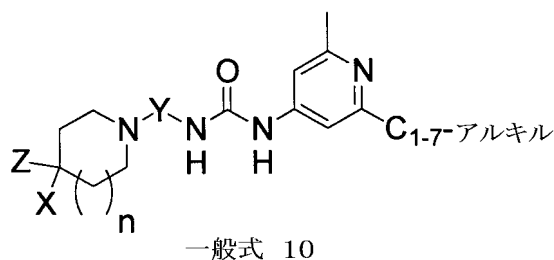
30

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

【0034】

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】



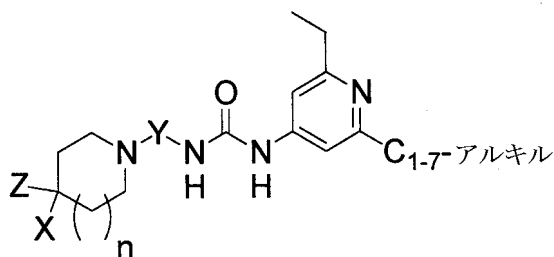
40

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

【0035】

一般式 1 の好ましい化合物は一般式 11 の化合物である：

【化 5 0】



一般式 11

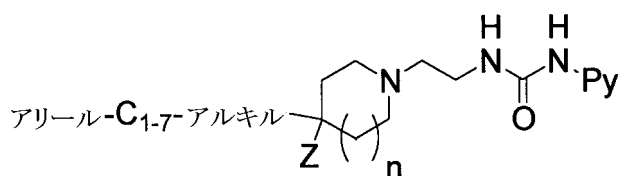
10

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 6】

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】



一般式 12

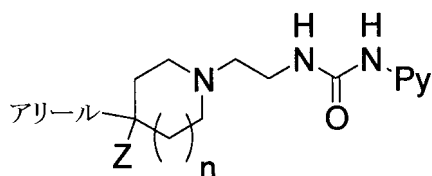
20

式中の n、Z および P y は一般式 2 に記載した意味を有する。

【 0 0 3 7】

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】



一般式 13

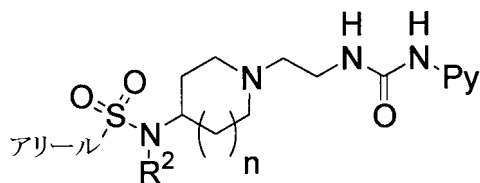
30

式中の n、Z および P y は一般式 2 に記載した意味を有する。

【 0 0 3 8】

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】



一般式 14

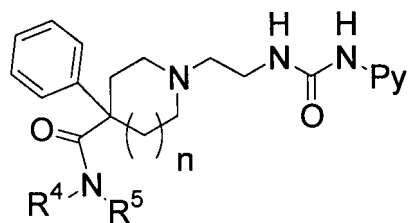
40

式中の R²、n および P y は一般式 2 に記載した意味を有する。

【 0 0 3 9】

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】



一般式 15

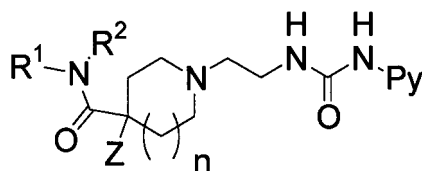
式中の R^4 、 R^5 、 n および Py は一般式 2 に記載した意味を有する。

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】



一般式 16

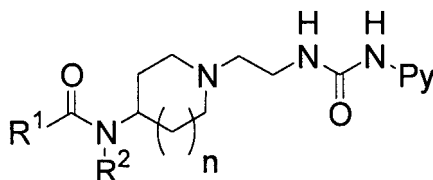
20

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】



一般式 17

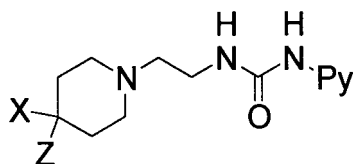
30

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】



一般式 18

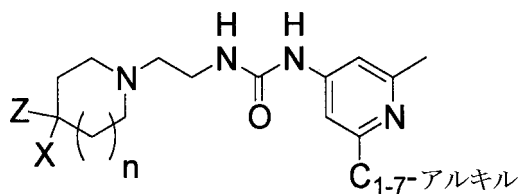
40

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 5 8】



一般式 19

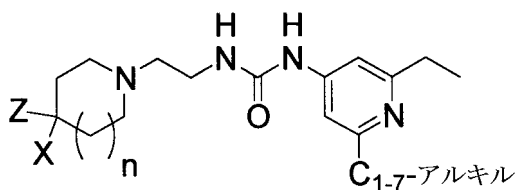
式中の X、Z および n は一般式 2 に記載した意味を有する。

10

【 0 0 4 4】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 2 0 の化合物である：

【化 5 9】



一般式 20

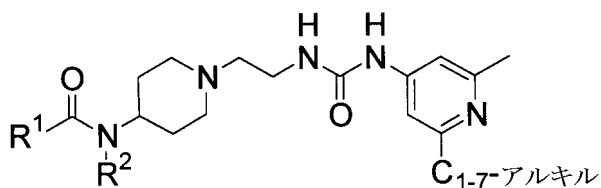
20

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。

【 0 0 4 5】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 2 1 の化合物である：

【化 6 0】



一般式 21

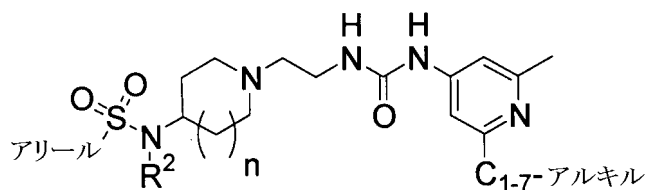
30

式中の R¹ および R² は一般式 2 に記載した意味を有する。

【 0 0 4 6】

一般式 2 の好ましい化合物は 一般式 2 2 の化合物である：

【化 6 1】



一般式 22

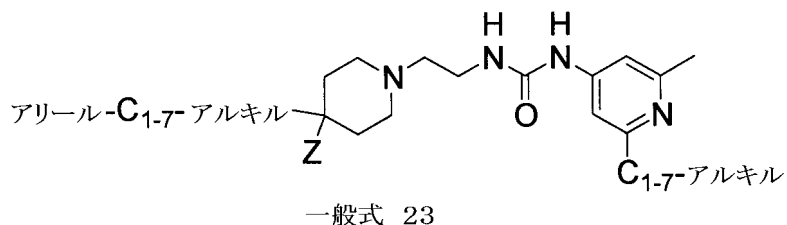
40

式中の R² および n は一般式 2 に記載した意味を有する。

【 0 0 4 7】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 2 3 の化合物である：

【化 6 2】



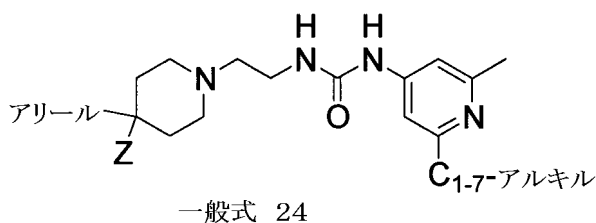
式中の Z は一般式 2 に記載した意味を有する。

10

【0048】

一般式 2 の好ましい化合物は一般式 24 の化合物である：

【化 6 3】



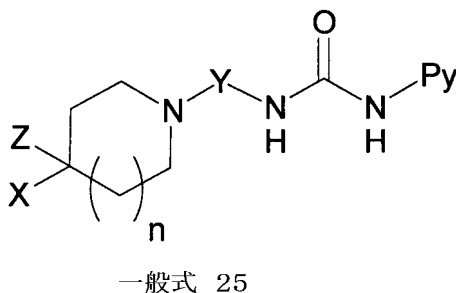
20

式中の Z は一般式 2 に記載した意味を有する。

【0049】

本発明はまた一般式 25 の化合物に関する：

【化 6 4】



30

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 C₁₋₇-アルキル、アリール-C₁₋₇-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 C₁₋₇-アルキルであり；

40

X はアリール；アリール-O-；アリール-C₁₋₇-アルキル-；R¹-SO₂NR²-；R¹-CONR²-；R¹-NR³CONR²-；R¹-NR²CO-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(R⁴)(R⁵)(CH₂)_m- または -(CH₂)_mC(R⁴)(R⁵)-を表し；

Z は水素を表し；X がアリールまたはアリール-C₁₋₇-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、R¹-NR²CO-を表し；または X がアリールまたはアリール-C₁₋₇-アルキルを表し、そして n が数 0 を表す場合、Z は水素、ヒドロキシル、

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

【 0 0 5 0 】

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-ピフェニル；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-ピフェニル；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*-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-ピフェニル；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。

30

40

【 0 0 5 1 】

50

一般式 25 の定義において「 C_{1-7} -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_{1-7} -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*-ヘブチルである。

【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_{1-7} -アルキル」なる用語は前記に定義したと同じ C_{1-7} -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_{1-7} -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_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -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	10
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	20
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	30
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	40
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 16】

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-[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 17】

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	
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	30
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	
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	40

【表 20】

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	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	
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	10
100	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	
101	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	
102	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	20
103	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	
104	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	
106	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	30
108	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	
109	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	
111	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
112	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	

【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	
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	10
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	
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	30
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

10

20

30

40

【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, <i>N</i> -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, <i>N</i> -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)-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	
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	40
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	

【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、うっ血性心不全、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、腎仙痛、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、シクロスポリン処置の合併症、疼痛、嗜癮、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治療・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で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(でんぷん)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】

それらの組成物は、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 α -および β -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；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リジノプ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；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピ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 P_y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 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 】

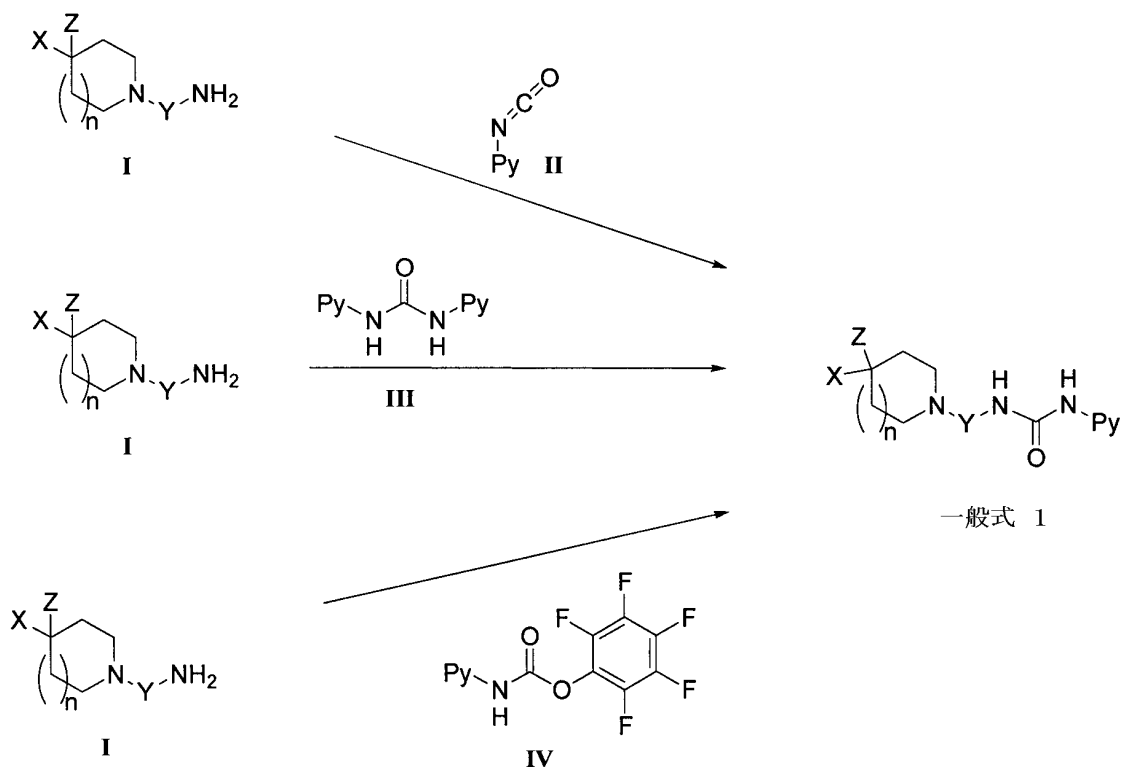
一般式 1 の化合物の調製 これらの化合物はスキーム A に基いて調製される。

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

【化 6 5】



10

20

【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。

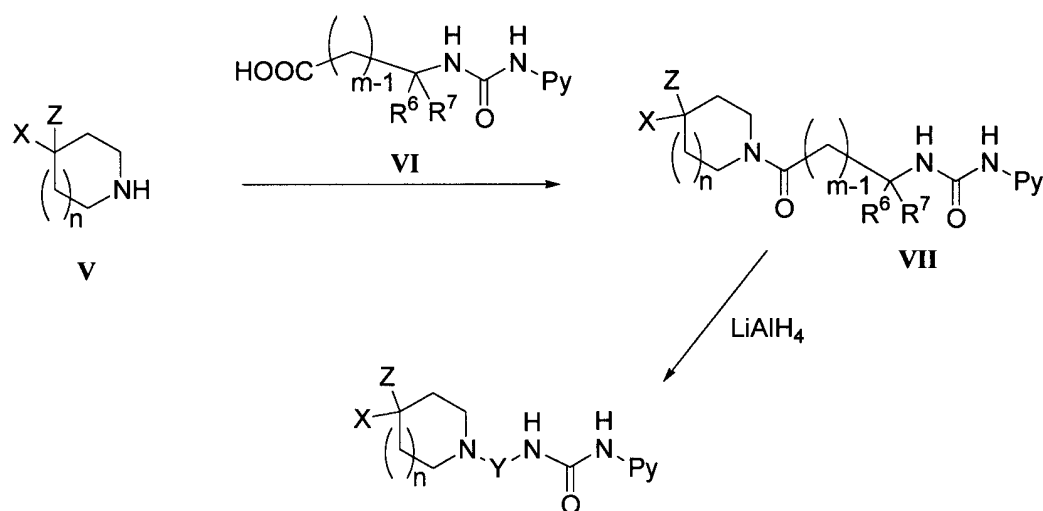
スキーム B における一般構造式 V の 4-置換-ピペリジンおよび 3-置換-ピロリジンのアキラル、ラセミ体、または光学活性体は市場から入手できるか、あるいは当業界において周知の方法により調製される。スキーム B の一般構造式 V I のウレイド酢酸誘導体およびウレイドプロピオン酸誘導体は、以下のスキーム F に基いて調製される。一般構造式 V のピペリジンおよびピロリジンの N-アシル化は、一般構造式 V I のウレイド酢酸誘導体およびウレイドプロピオン酸誘導体を用い、DMF などの極性溶媒中に EDC などのカップリング試薬を化学量論量よりも少し過剰に存在させて一般構造式 V I I の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_4 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。

30

【0068】

スキーム B

【化 6 6】



一般式 1

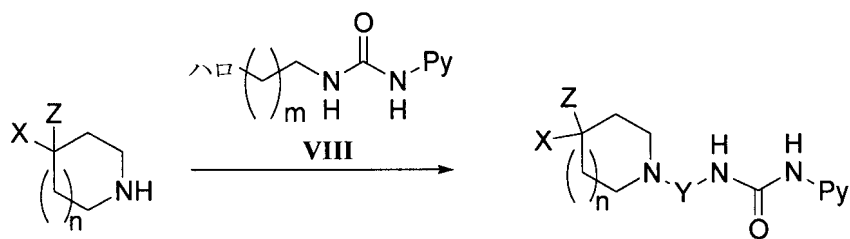
式中 $\text{Y} = -(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$

【 0 0 6 9】

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 6 7】



一般式 1

式中 R^6 および $\text{R}^7 = \text{H}$

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 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 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。

【 0 0 7 0】

X が $\text{R}^1-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $\text{R}^1-\text{CONR}^2-$ 、アリアル- $\text{R}^8-\text{CONR}^2-$ または $\text{R}^1-\text{NR}^2\text{CONR}^3-$ 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IX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VII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NaIなどの沃化塩を化学量論量よりやや少なく、またNaHCO₃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IXのカルバメートを一般構造式VII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HClか、あるいはCH₂Cl₂中のTFAと反応させることによりカルバメート基を除去する。

【0071】

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R¹-SO₂NR²-、R¹-CONR²-、アリール-R⁸-CONR²-またはR¹-NR²CONR³-を表し、Z、R⁶およびR⁷がHを表す一般式1の化合物に変換させる。XがR¹-NR³CONR²-を表し、R³がC₁₋₇-アルキルかアリール-C₁₋₇-アルキルを表し、Z、R⁶およびR⁷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(CDI)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。

【0072】

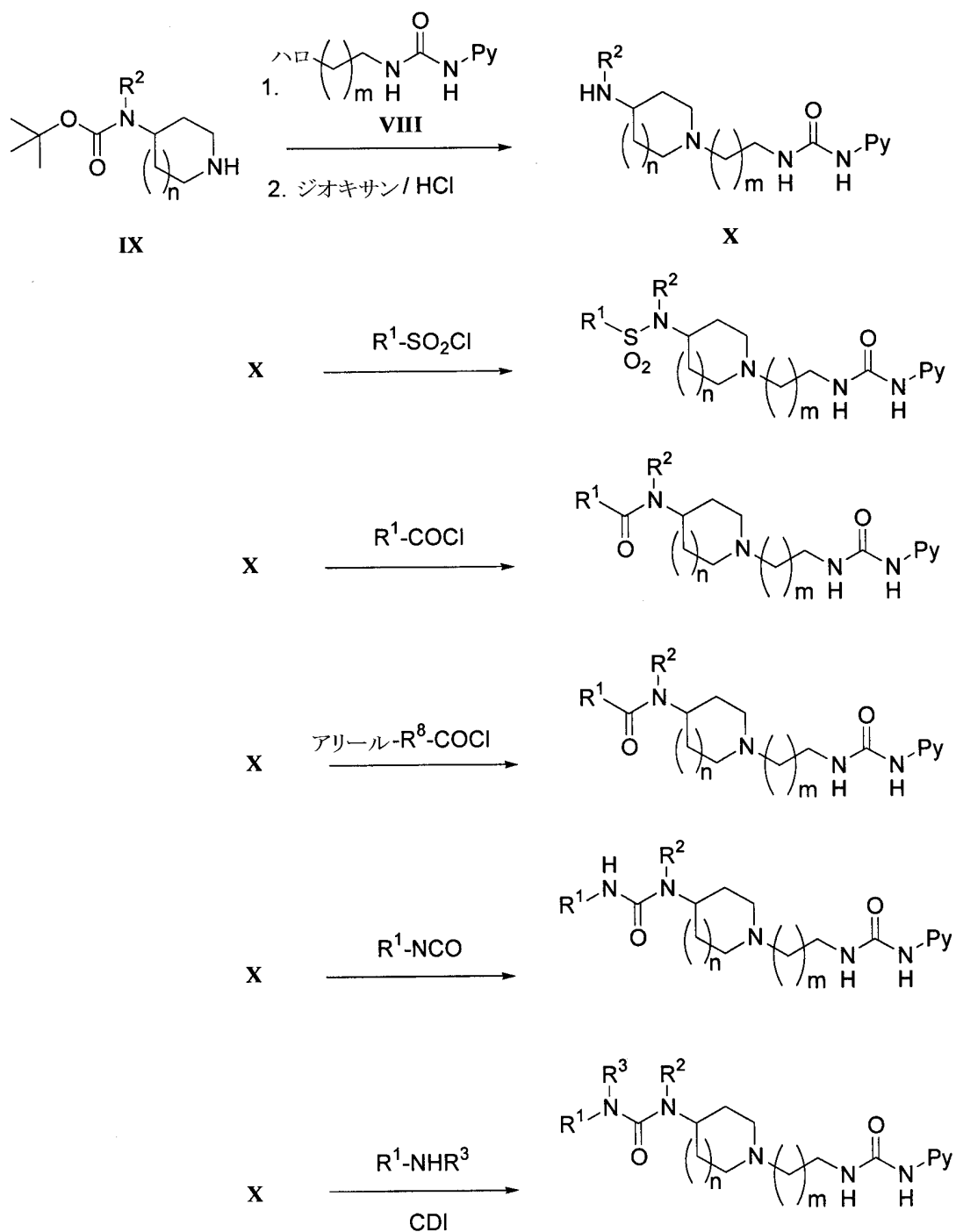
スキームD

10

20

【化 6 8】

スキーム D



10

20

30

40

【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 XI 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

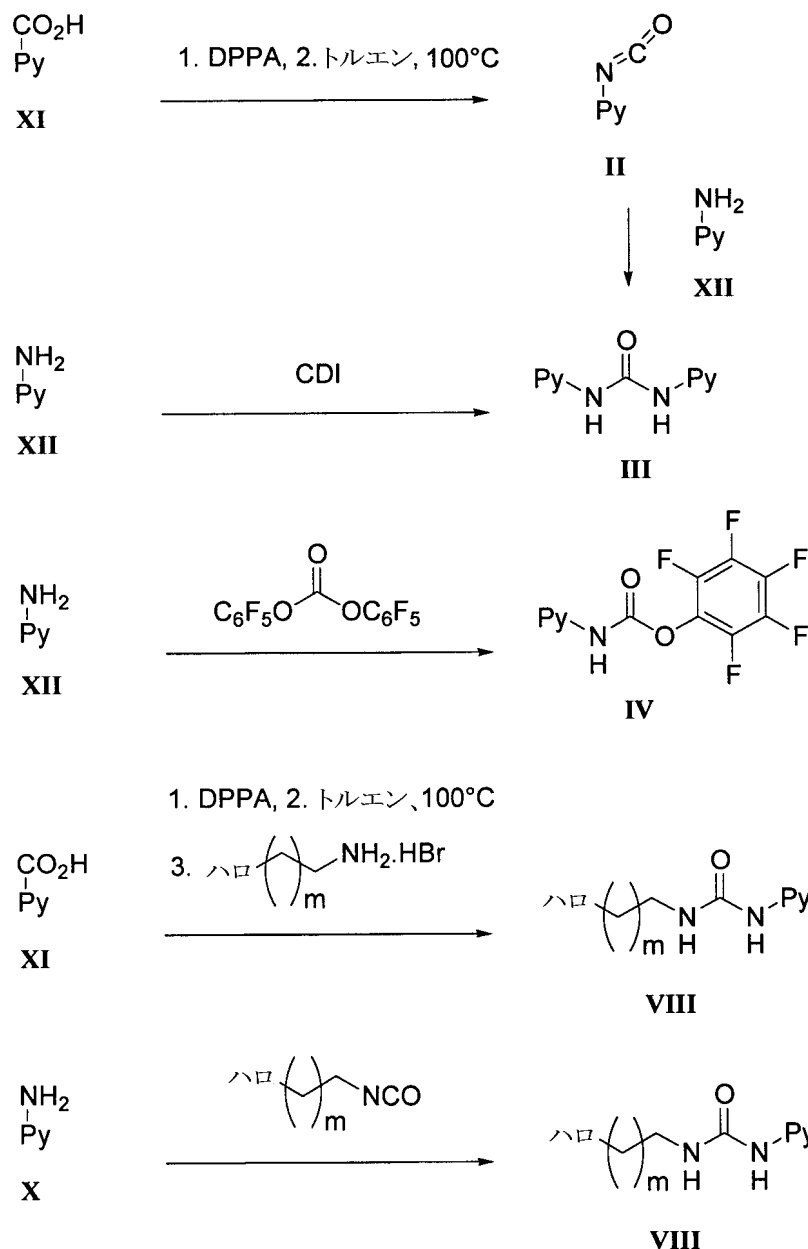
50

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-Pyridine 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ⅠⅠⅠの尿素が得られる。あるいは、一般構造式ⅠⅠⅠの尿素は、一般構造式ⅩⅠⅠの4-アミノピリジンとC D Iなどのカップリング試薬とをT H F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ⅠⅣ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T H F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。D I P E A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ⅤⅠⅠⅠ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ⅤⅠⅠⅠの尿素が得られる。

【0074】

スキーム E

【化 6 9】



【0075】

スキーム F の一般構造式 X I I I 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 X I V 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 X I I のアミンを一般構造式 X I I I 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 H C l 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 V I のカルボン酸が得られる。あるいは、一般構造式 I I のイソシアネートと一般構造式 I I I の尿素とを一般構造式 X I V のアミノ酸エステルと反応させ、次いで H C l 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 V I のカルボン酸が得られる。

【0076】

スキーム F

10

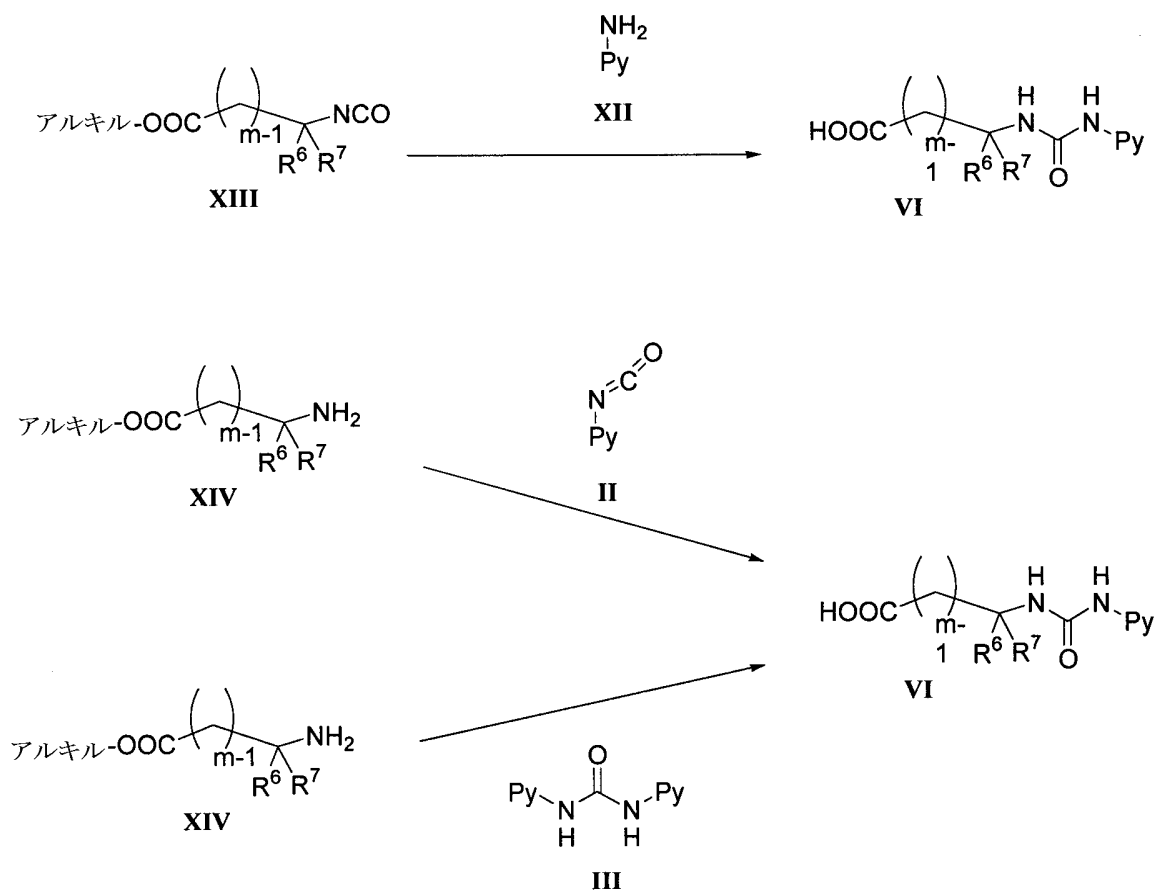
20

30

40

【化 7 0】

スキーム F



10

20

【 0 0 7 7】

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

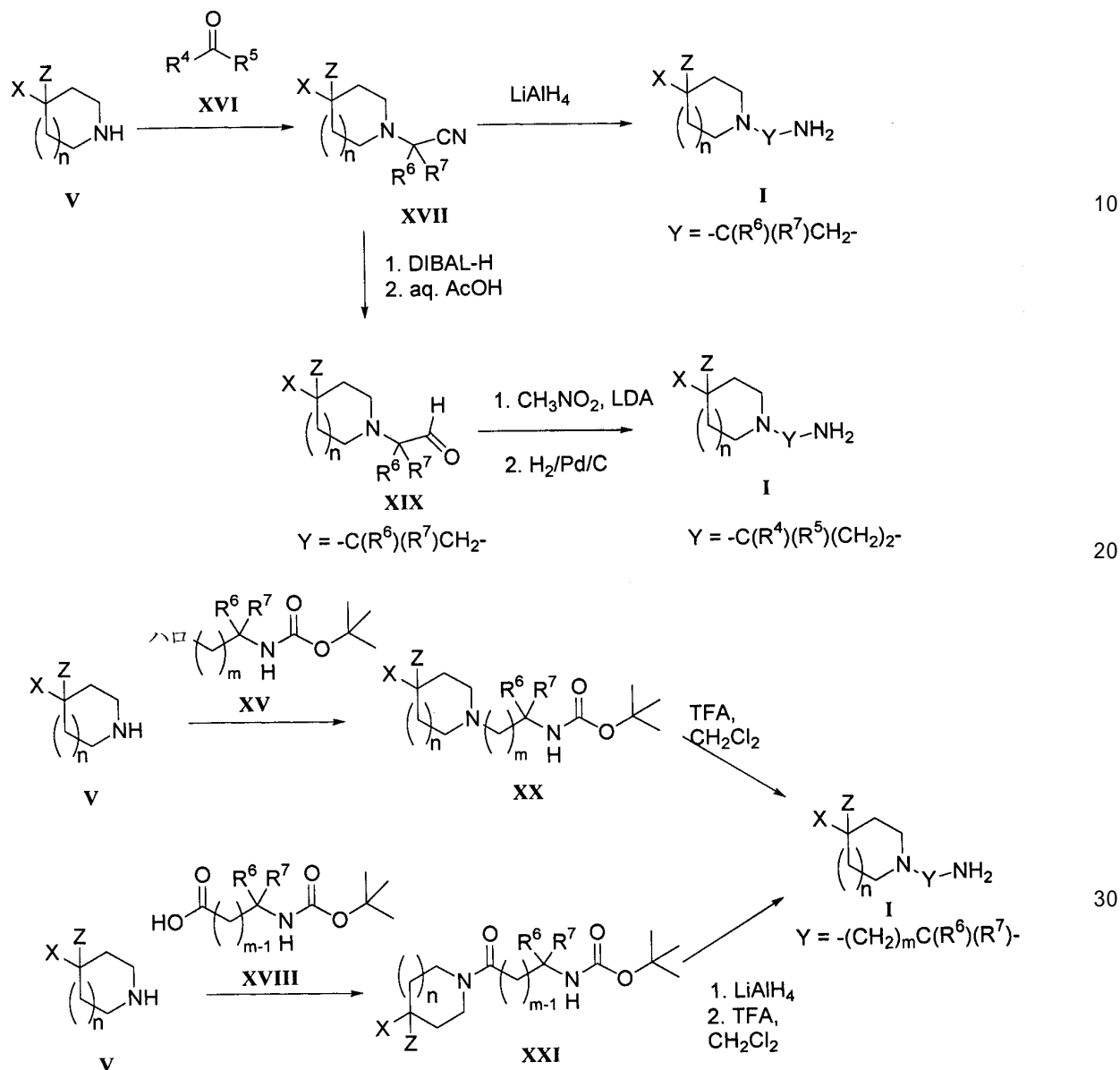
スキーム G における一般構造式 V のアキラル、ラセミ体または光学的に活性な 4-置換-ピペリジンおよび 3-置換-ピロリジンは、市場から入手できるか、あるいは当業者に周知の方法により調製される。一般構造式 X VI のケトンおよびアルデヒドは市場から入手できるかあるいは当業者に周知の方法により調製される。一般構造式 X VI のケトンおよびアルデヒドをアセトンシアノヒドリンなどのシアン化物イオンドナーの存在下で一般構造式 V の 4-置換-ピペリジンおよび 3-置換-ピロリジンと反応させると一般構造式 X V I のピペリジンおよびピロリジン誘導体得られる。

【 0 0 7 8】

スキーム G

【化 7 1】

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、DIEA 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_4 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 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ である一般構造式 I の第一アミン中間体得られる。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 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_2-$ である一般構造式 I の第一アミン中間体得られる。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、DIEA 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 X X 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_2Cl_2 などの溶媒中 T F A で開裂すると、Y が $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$ の一般構造式 1 の第一アミン誘導体中間生成物が得られる。一般構造式 X V I I I 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、D M F 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 X V I I I の化合物で N-アシル化すると、一般構造式 X X I の化合物が得られる。L i A l H₄ 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 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$ の第一アミン中間体が得られる。

【 0 0 8 0 】

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】

【 0 0 8 1 】

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 ₂ 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) ₃	鉄 (I I I) ₃ 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 I I	
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 ₄	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 ₃	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	1 0 0 万分の 1	50

PBS	リン酸緩衝化食塩水
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド ジクロロメタン錯体
PG	保護基
r.t.	室温
sat.	飽和の
SiO ₂	シリカゲル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	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 AQ4 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CH₃CN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_R)は分で表す。TLCは予め塗布したシリカゲル60F₂₅₄ ガラス支持プレート(メルク)を用いて実施する。MPLCは、順相SiO₂-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)プラットフォーム上で実施する。分取HPLCは、バリアン/ギルソン(Varian/Gilson)プラットフォーム上で、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CH₃CN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.

下記の物質を市販品から入手する。

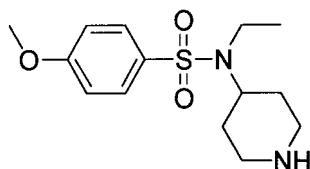
【表28】

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

【0084】

A4. 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 7 2】



【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.

10

THF (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 (THF中に2 M, 50 mL, 100 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌する。NaBHAc₃ (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NaOH (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CH₂Cl₂ (150 mL, 次いで4 × 50 mL)で抽出し、一緒にした抽出物を1 MのNaOH (30 mL)水溶液で洗浄する。有機相を乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させる。残留物をCH₂Cl₂ (100 mL)に溶かし、TEA (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CH₂Cl₂ (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NaOH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NaOH水溶液(30 mL)、1 MのKHSO₄水溶液(2 × 30 mL)、およびNaClの飽和水溶液(30 mL)で洗浄する。この有機相を乾燥(Na₂SO₄)、濾過および蒸発させる。残留物をFC(SiO₂, EtOAc-ヘプタン)で精製し、表題化合物を得る。

20

【0086】

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

30

CH₂Cl₂ (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、TFA (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CH₂Cl₂ (50 mL)に溶かし、1 MのNaOH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CH₂Cl₂ (4 × 30 mL)で抽出する。一緒にした有機相を1 MのNaOH水溶液(2 × 30 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

【0087】

下記の間体を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A4に記載した方法を用いて調製する。

40

【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-プロモ- <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
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

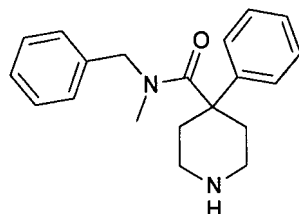
10

【0089】

20

A 1 2 . 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 .

【化 7 3】



30

【0090】

A 1 2 . 1 . 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 .

CHCl₃ (100 mL) 中の市場から入手できる 4-フェニル-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-(ベンジロ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 TEA (5 mL, 36 mmol) の懸濁液を室温で 48 時間攪拌する。この混合物を CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、1 M の NaOH 水溶液 (3 × 50 mL) で抽出する。水性相を Et₂O (2 × 50 mL) で抽出し、6 N の HCl 水溶液で酸性 (pH 2) にして CH₂Cl₂ (4 × 50 mL) で抽出する。一緒にした CH₂Cl₂ 抽出物を乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

【0091】

40

A 1 2 . 2 . 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 .

CHCl₃ (150 mL) 中の 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 (3.39 g, 10 mmol) および SOCl₂ (7 mL, 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 SOCl₂ を冷却トラップに蒸発させて残留物を CHCl₃ (50 mL) 中に溶解させる。この溶液を冷 (0) CHCl₃ (100 mL) 中のメチルベンジルアミン (1.45 g, 12 mmol) および DIPEA (2 mL, 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、Na₂CO₃ 飽和水溶液 (50 mL) でクエンチする。相を分離し、水性相を CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出す

50

る。合わせた有機抽出物を1NのHCl水溶液(50 mL)、NaCl飽和水溶液(50 mL)で洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、濾過、蒸発する。残留物をFC(SiO_2 , 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(200 mL)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(4.4 g, 10 mmol)およびPd-C(10%, 400 mg)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】

下記の間接体を実施例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。

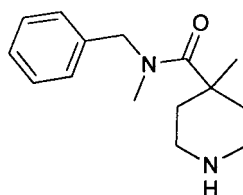
【表30】

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, 148 mmol, 74 mL, 100 mLに希釈)の溶液を-78で冷却し、THF(50 mL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(25.74 g, 100 mmol)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(7.5 mL, 120 mmol)をTHF(60 mL)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, 75 mL)およびエーテル(200 mL)でクエンチする。相を分離し、有機相をHCl(1M, 2 x 50 mL)およびNaOH(1M, 2 x 50 mL)で洗浄する。この有機相を乾燥(Na_2SO_4)、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 (2.71 g, 10 mmol) を 6 M の HCl 水溶液 (20 mL) 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 × 50 mL) で抽出する。NaH₂PO₄ のスパチュラを加え、次いで濃 HCl 水溶液で pH 7 に調節し、CH₂Cl₂ (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 (1.508 g, 5 mmol) 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 (1 M) で pH 14 に調節し、相を分離する。水性相を CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) 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 CHCl₃ (4 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄)、

10

【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間体を調製する。

【0099】

20

【表31】

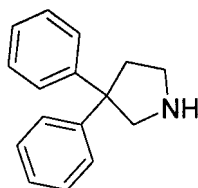
実施例 No	実 施 例
A14.	4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド
A15.	4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミド
A16.	4-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド
A17.	4-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド

30

【0100】

A18.3. 3,3-ジフェニル-ピロリジン.

【化75】



40

THF (50 mL) 中の LiAlH₄ (560 mg, 14.75 mmol) の懸濁物を 0 で冷却し、THF (20 mL) 中の 4-ブromo-2,2-ジフェニルブチロニトリル (1.50 g, 5 mmol) 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 NaHCO₃ 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 CH₂Cl₂ (100 mL) に取り出し、Na₂CO₃ 飽和水溶液 (50 mL) で

50

洗浄する。水性相を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で再抽出し、一緒に合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、蒸発させる。残留物を逆相 MPLC で精製して表題化合物を得る。

【0101】

中間体の調製. 実施例 B.

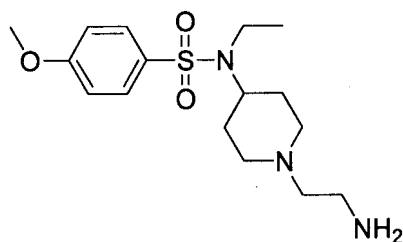
B 1. 2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-エタンアミン.

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】



【0103】

B 2. 1. (2-ブromo-エチル)-カルバミン酸の tert-ブチル エステル.

1 N の NaOH 水溶液 (200 mL) に、 MeOH (400 mL) を添加し、得られた溶液を 20 に冷却する。2-ブromoエチルアミン 臭化水素酸塩 (25.0 g, 122 mmol) を一度に加え、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (26.6 g, 122 mmol) を加える。この反応混合物を 2.5 時間撹拌する。 MeOH をロータリーエバポレータで取り除き、懸濁液を CH_2Cl_2 (2 × 175 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 mL) で抽出、乾燥 (MgSO_4)、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

【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.

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 A 4., 1.19 g, 4 mmol)、(2-ブromo-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステル (1.12 g, 5.0 mmol) および DIPEA (650 mg, 5 mmol) の混合物を還流温度で 15 時間加熱する。この溶液を Et_2O (150 mL) に注ぎ、 Na_2CO_3 の飽和水溶液 (2 × 50 mL) および NaCl の飽和水溶液 (30 mL) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過および蒸発する。残留物を逆相 MPLC で精製して表題化合物を得る。

【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】

10

20

30

40

50

実施例 B 2 に記載した方法を用い、実施例 A 2 . ~ A 1 2 . 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 .) から下記の間体を調製する。

【 0 1 0 7 】

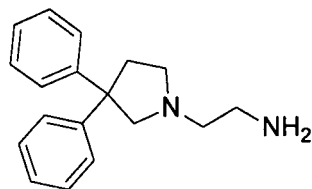
【 表 3 2 】

実施例 No	実 施 例
B2.	<i>N</i> -[1-(2-アミノ-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
B3	<i>N</i> -[1-(2-アミノ-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
B4.	<i>N</i> -[1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4-プロモ- <i>N</i> -エチル-ベンゼンスルホンアミド
B5.	<i>N</i> -[1-(2-アミノ-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
B6.	<i>N</i> -[1-(2-アミノ-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
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

【 0 1 0 8 】

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 7 7 】



【 0 1 0 9 】

B 9 . 1 . (2 - プロモ - エチル) - カルバミン酸ベンジル エステル .

CH₂Cl₂ (1 5 0 m L) 中に、2-プロモエチルアミン臭化水素酸塩 (1 5 g , 7 3 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 (1 5 . 5 g , 6 2 mmol) を 0 で懸濁させる。TEA (9 m L , 6 5 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 KHSO₄ 水溶液 (5 0 m L) および NaCl 飽和水溶液 (5 0 m L) で洗浄し、有機相を乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過および蒸発して表題化合物を得る。

【 0 1 1 0 】

B 9 . 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 . 1 0 g , 4 . 2 6 m m o l) 、
3 , 3 - ジフェニル - ピロリジン (実施例 A 1 8 , 8 3 6 m g , 3 . 7 5 m m o l) および
D I P E A (1 . 0 m L 5 . 7 m m o l) を T H F (2 0 m L) 中に溶かし、還流温度で
1 5 時間撹拌する。この混合物を Na_2CO_3 (5 0 m L) でクエンチし、 CH_2Cl_2
(3 × 5 0 m L) で抽出する。有機抽出物を Na_2CO_3 飽和水溶液 (3 0 m L) で
洗浄、乾燥 (Na_2SO_4) 、濾過および蒸発する。残留物を F C (SiO_2 , E t O
A c - ヘプタン) で精製して表題化合物を得る。

10

【 0 1 1 1 】

B 9 . 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 . 4 4 g , 3 . 6 m m o l) を M e O H (5 0 m L) 中に溶解し、P d - C (1 0 % ,
1 5 0 m g) を添加する。この混合物を水素雰囲気下で 1 5 時間撹拌する。この混合物
を濾過し、濾液を蒸発して表題化合物を得る。

【 0 1 1 2 】

実施例 B 9 に記載した方法を用い、実施例 A 1 4 . ~ A 1 8 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 B 9 . 1 .) から下記の間体を調製する。

20

【 0 1 1 3 】

【 表 3 3 】

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

30

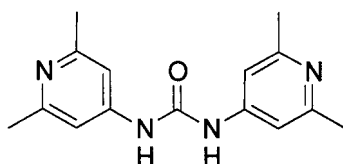
【 0 1 1 4 】

中間体の調製 . 実施例 C .

C 1 . 1 , 3 - ビス - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 尿素 .

40

【 化 7 8 】



【 0 1 1 5 】

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

50

ルチジン-N-オキシド (19 g, 155 mmol) を 0 で冷却し、0 で H_2SO_4 を HNO_3 に添加して調製した発煙 HNO_3 (100 %, 37.5 mL) および濃 H_2SO_4 (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_2Cl_2 (100 mL) 中に溶かし、濾液を CH_2Cl_2 (4 x 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 x 75 mL) で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、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) で希釈し、 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_3 (10 x 50 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4)、濾過および蒸発させる。残留物をヘプタン- CHCl_3 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.

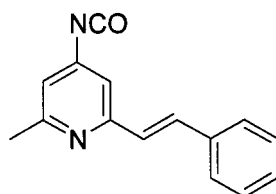
2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン (1.22 g, 10 mmol) を無水ジオキサン (30 mL) に溶かし、 CDI (891 mg, 5.5 mmol) を加える。この混合物を 80 で 1 時間加熱する。 CDI (160 mg) をさらに加え、攪拌を 15 時間続ける。この混合物を蒸発し、 $\text{FC}(\text{SiO}_2, \text{EtOAc-MeOH})$ で精製して表題化合物を得る。

【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.

40

$\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (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_2CO_3 (414 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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

89 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時間撹拌する。反応を氷(20 g)でクエンチし、Et₂O (6 x 30 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を飽和NaHCO₃ (2 x 15 mL)および水(2 x 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 (SiO₂, 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-イソニコチン酸 または2-クロロ-イソニコチン酸および市場から入手できるボロン酸から下記の間体を調製する。

【0123】

【表34】

20

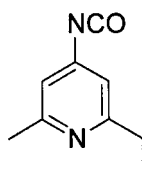
実施例 No	実 施 例
C2.	4-イソシアナト-2-メチル-6-(E)-スチリル-ピリジン
C3.	2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン
C4.	4-イソシアナト-2-(E)-スチリル-ピリジン
C5.	2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-4-イソシアナト-ピリジン
C6.	2-[(E)-2-(4-クロロ-フェニル)-ビニル]-4-イソシアナト-ピリジン

30

【0124】

C7. 2-エチル-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン.

【化80】



40

【0125】

C7.1. 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 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-イソニコチン酸 (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時間撹拌し、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 x 40 mL)、NaHCO₃ 飽和

50

水溶液 (3 × 30 mL) および NaCl 飽和水溶液 (25 mL) で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過および蒸発する。残留物を FC (SiO₂, CH₂Cl₂-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.

Et₂O (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 °C) 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)₃ (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、Et₂O (150 mL) で希釈し、KHSO₄ 水溶液 (1 M, 40 mL) でクエンチする。相を分離し水性層を Et₂O (2 × 50 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 (MgSO₄)、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 CH₂Cl₂ (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中で乾燥し、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.

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間体を調製する。

【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

【0131】

C10. 4-イソシアナト-2,6-ジエチル-ピリジン.

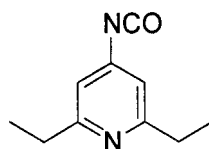
10

20

30

40

【化 8 1】



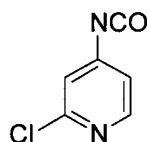
実施例 C 7 に記載した方法を用いて、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル(実施例 C 7.1 の方法に基いて2,6-ジクロロ-イソニコチン酸から調製)および2.2当量の臭化エチルから表題化合物を調製する。

10

【0132】

C 1 1. 2-クロロ-4-イソシアナトピリジン.

【化 8 2】



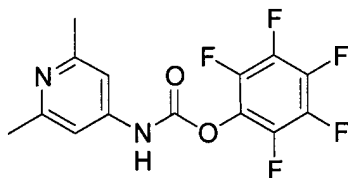
実施例 C 2.2. および C 2.3 に記載した方法を用いて市場で入手できる2-クロロ-イソニコチン酸から表題化合物を調製する。

20

【0133】

C 1 2. (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 8 3】



30

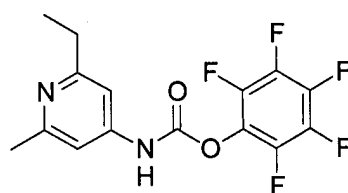
THF (30 mL) 中の2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン(実施例 C 1.2., 1.23 g, 10 mmol)の溶液をTHF (10 mL)中のビス(ペンタフルオロフェニル)炭酸塩 (3.94 g, 10 mmol)の冷却溶液(-10)にゆっくり添加する。この混合物を室温で48時間攪拌し、表題化合物の溶液を次のカップリング試薬のストック溶液として使用する。

【0134】

C 1 3. (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 8 4】



【0135】

C 1 3.1. 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_3 (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_4)、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_2SO_4 を HNO_3 に加えて調製した発煙 HNO_3 (100%, 40.6 mL)および濃 H_2SO_4 (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_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (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_2SO_4)、濾過および蒸発させて表題化合物を得る。

【0136】

C13.2. 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-オキシド (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。濾過ケーキを AcOH で完全に洗浄し、捨てる。濾液を蒸発させ、水(100 mL)で希釈し、 NaOH (1 M, 100 mL)で塩基性($\text{pH} > 10$)にし、形成した沈殿物を濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (10×75 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(MgSO_4)、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

【0137】

C13.3. (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.

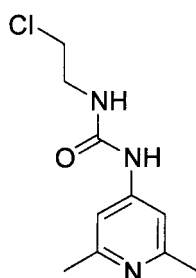
THF (25 mL)中の2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イルアミン(1.33 g, 9.8 mmol)の溶液を、 THF (10 mL)中のビス(ペンタフルオロフェニル)炭酸塩(3.99 g, 10.1 mmol)の溶液にゆっくり加える。この混合物を室温で48時間攪拌し、表題化合物の溶液を次のカップリング反应用ストック溶液として用いる。

【0138】

中間体の調製. 実施例 D.

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.

【化85】



2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン (実施例 C1.2., 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】

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 1 3 . 2 .)および1-クロロ-2-イソシアナト-エタンから下記の間体を調製する。

【表 3 6】

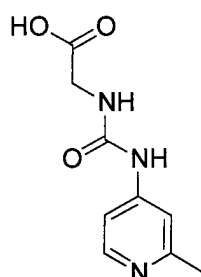
実施例 No	実 施 例
D1.	1-(2-クロロ-エチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素
D2.	1-(2-クロロ-エチル)-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素

10

【 0 1 4 0】

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-オキソドから調製される。

【 0 1 4 1】

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 . 0 8 g , 1 0 m m o l) を無水 T H F (3 0 m L) に溶かし、イソシアナト酢酸エチルエステル (1 . 2 9 g , 1 0 m m o l) 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6NのHCl水溶液 (2 0 m L) を加える。この混合物を50℃で6時間攪拌し、蒸発し、残留物を逆相MPLCで精製して表題化合物を得る。

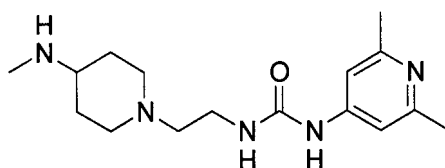
【 0 1 4 2】

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】



【 0 1 4 3】

実施例 E 1 . 1 . 4 -(t e r t -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 分撹拌する。NaBHAc₃ (6.4 g, 30 mmol)を加え、この混合物を 15 時間撹拌する。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 分間撹拌する。この混合物を水(50 mL)で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 75 mL)で抽出する。有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)、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 時間撹拌し、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KHSO₄ 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(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

【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CH₂Cl₂ (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 時間撹拌し、次いで相を分離し、水性相をCH₂Cl₂ (3 × 50 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

【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)、NaHCO₃ (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 で 14 日間撹拌する。この混合物をNa₂CO₃ (50 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂ (5 × 50 mL)で抽出する。有機抽出物をNa₂CO₃ 飽和水溶液(30 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させる。残留物をFCで精製し表題化合物を得る。

【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。

【0147】

実施例 E 1 に記載した方法を使用し、下記の間体を調製する。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-(

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。

【 0 1 4 8 】

【表 3 7】

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

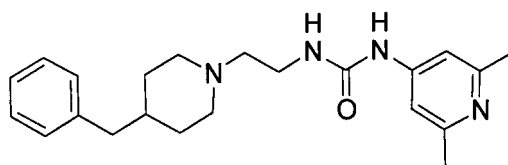
【 0 1 4 9 】

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 8 8】



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 μ L, 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。

【 0 1 5 0 】

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。

【 0 1 5 1 】

【表 3 8】

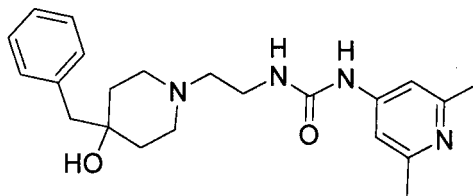
実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
1	1-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.63	367.42
2	1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド	0.70	500.47
3	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-N-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	0.68	504.27
4	N-(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-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

【 0 1 5 2 】

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 8 9】



THF (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)、NaHCO₃ (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Na₂CO₃ (10 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)で抽出する。有機抽出物をNa₂CO₃の飽和水溶液(10 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、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。

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

【表 3 9】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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

【 0 1 5 4 】

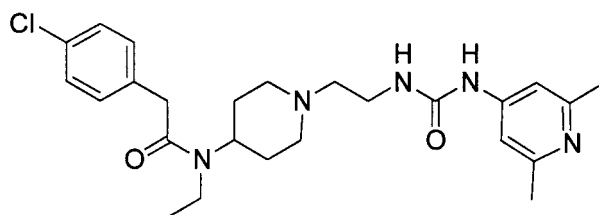
10

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.

【 0 1 5 5 】

【化 9 0】



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)、NaHCO₃ (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 で27日間攪拌する。この混合物をNa₂CO₃ (150 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)で抽出する。有機抽出物をNa₂CO₃ の飽和水溶液(70 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、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

【 0 1 5 6 】

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。

【 0 1 5 7 】

【表 4 0】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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

【 0 1 5 8】

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

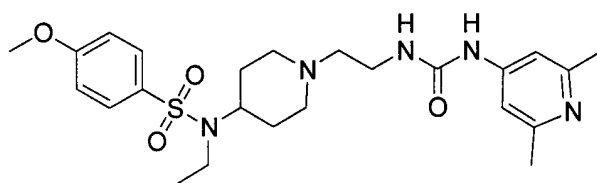
30

40

50

【 0 1 5 9 】

【 化 9 1 】



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)、NaHCO₃ (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 で27日間攪拌する。この混合物をNa₂CO₃ (150 mL)でクエンチしCH₂Cl₂ (3 x 100 mL)で抽出する。有機抽出物をNa₂CO₃の飽和水溶液(70 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させる。残留物をMPLCで精製し表題化合物を得る。

【 0 1 6 0 】

【 表 4 1 】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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

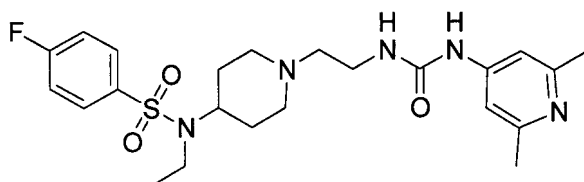
【 0 1 6 1 】

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).

【 0 1 6 2 】

【 化 9 2 】



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)、NaHCO₃ (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 で27日間攪拌する。この混合物をNa₂CO₃ (150 mL)でクエンチしてCH₂Cl₂ (3 x 100 mL)で抽出する。有機抽出物をNa₂CO₃の飽和水溶液(70 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、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。

【 0 1 6 3 】

【表 4 2】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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	0.66	478.40

10

【 0 1 6 4 】

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.

CH₂Cl₂ 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

【 0 1 6 5 】

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。

【 0 1 6 6 】

【表 4 3】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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	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

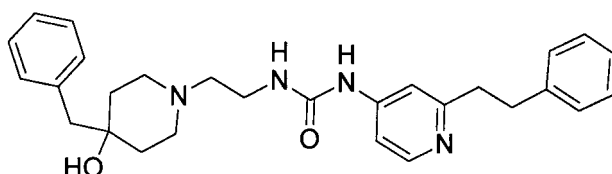
【表 4 4】

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
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
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
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
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 _R	[M+H] ⁺
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

40

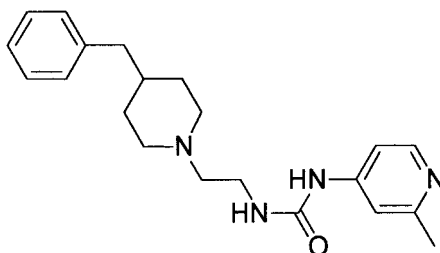
【0171】

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】

【化 9 4】



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.

CH₂Cl₂ (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DMA P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Na₂CO₃の飽和水溶液(25 mL)でクエンチし、相を分離し、水性相をCH₂Cl₂ (3 x 30 mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)、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LiAlH₄ (100 mg, 2.5 mmol)の冷却(0)懸濁物に添加する。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NaHCO₃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 x 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、CH₂Cl₂で稀釈し、乾燥(Na₂SO₄)、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 4 6】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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】

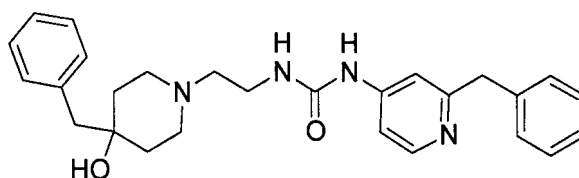
実施例 40.

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-ピ

50

リジン-4-イル)-尿素.

【化 9 5】



【 0 1 7 6 】

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 B 1.) および 2-クロロ-4-イソシアナトピリジン (実施例 C 1 1.) から表題化合物を調製する。

【 0 1 7 7 】

実施例 40.2.

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.

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-クロロ-ピリジン-4-イル)-尿素 (98 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 (29 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) (11 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 ° 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。

【 0 1 7 8 】

30

【表 4 7】

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

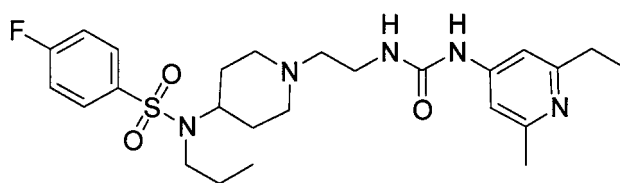
40

【 0 1 7 9 】

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 9 6】



(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 (実施例 C 1 3., 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 4 1 に記載した方法を用い、実施例 B 4 - B 6 または B 1 0 - B 1 1 および実施例 C 1 3 または C 1 4 から下記の化合物を調製する。

【表 4 8】

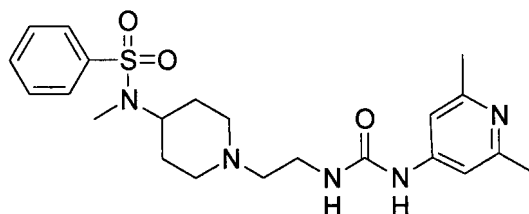
実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
41	N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウ レイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-N- プロピル-ベンゼンスルホンアミド	0.69	506.27
42	4-ブromo-N-エチル-N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピ リジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イ ル)-ベンゼンスルホンアミド	0.7	554.2
43	N-(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-ウ レイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-N- プロピル-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

【 0 1 8 1 】

実施例 4 8 .

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 9 7】



CH₂Cl₂ (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TE
 A (0.5 mL, 0.35 mmol)の冷却(0)混合物に、CH₂Cl₂ (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 E 1 - E 4 から下記の化合物を調製する。

【 0 1 8 2 】

【表 4 9】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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

10

20

30

40

【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-スルファモイル]-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
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
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
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
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

10

20

30

40

【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	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	0.64	460.29	
77	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-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.66	478.11	20
78	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-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.65	478.12	
79	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-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	496.14	30
80	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-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	0.68	496.12	
81	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-2,6-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
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
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
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
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

10

20

30

40

【表 5 4】

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	0.72	528.03
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	0.71	528.1
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	0.71	528.12
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	0.69	528.11
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
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	<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	0.65	520.28
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	0.69	568.2

10

20

30

40

【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

10

20

30

40

【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
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
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
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
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

10

20

30

40

【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】

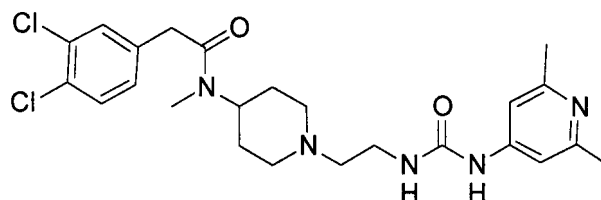
127	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	0.67	532.25
128	<i>N</i> -シクロプロピル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ウレイド]-エチル}-ピペリジン-4-イル)-2-メトキシ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.67	516.3
129	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(1-{2-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-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

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】



CH₂Cl₂ (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CH₂Cl₂ (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 _R	[M+H] ⁺
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

10

20

30

40

【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
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
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
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
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

10

20

30

40

【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
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
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
152	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- フェニル-アセトアミド	0.62	438.27
153	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- メトキシ-フェニル)-アセトアミド	0.62	468.31
154	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-ベンズアミド	0.6	454.26
155	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-ベンズアミド	0.59	454.26
156	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-ベンズアミド	0.6	442.24
157	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-(3- メトキシ-フェニル)-アセトアミド	0.62	468.34

10

20

30

40

【表 6 2】

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	0.61	498.38
159	2-(2,5-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	0.64	498.32
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	0.6	444.23
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	0.63	456.3
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	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	<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	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
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
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

10

20

30

【 0 1 8 5 】

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。

40

【 0 1 8 6 】

【表 6 4】

実施例 No	実 施 例	t _R	[M+H] ⁺
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	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 [¹²⁵I]-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 (V Breuら、R₀-46-2005 の試験管内特性決定、新規合成非ペプチド ET_A および ET_B 受容体の拮抗剤、FEB S Lett. 1993, 334. 210-214) を改変する方法により、ヒト [¹²⁵I]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タープレート (Nunc、カタログ番号 442587) 上、25 mM 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 V BSA (Fluka、カタログ番号 05473) を含有するダルベッコ (Du 30
lbecco) の改良イーグル培地、pH 7.4 (GIBCO BRL、カタログ番号 31885-023)、250 μL 中で実施する。懸濁させた 30 万個の細胞を、20 pM ヒト [125I]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 100 nM 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 GF/C フィルタープレート (Packard、カタログ番号 600517
4) 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 (Pac
kard、MicroScint 20 カタログ番号 6013621) 50 μL を各ウ
エルに加える。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。 40

【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。[¹²⁵I]ヒト
U-II の特異的結合を 50% 阻害する拮抗物質の濃度を IC₅₀ 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、0.20
6 nM という IC₅₀ 値が見出される。本発明の化合物は、このアッセイで 0.1 ~ 10
00 nM の範囲内の IC₅₀ 値をもつことが見出される。

【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 [^{125}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、FEB S 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 1x 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 [^{125}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 1x で 3 回洗った。プレート乾燥後、各ウェ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_{50} 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_{50} 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_{50} 値を有する。

【0192】

次表に、一般式 1 の化合物の IC_{50} 値をまとめた。

10

20

【表 6 5】

実施例 No	実 施 例	IC ₅₀ [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-ベンゼンスルホンアミド	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

【 0 1 9 3 】

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

雄性成熟ラット（ウィスターまたはスプラーグ - ドーリー）をCO₂で安楽死させる。直ちに、左鎖骨下動脈枝遠位の動脈部分（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）のクレープス - 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；MgSO₄ 1.2；KH₂PO₄ 1.5；CaCl₂ 2.5；NaHCO₃ 25；グルコース 10。浴液を37 に維持し、95% O₂ / 5% CO₂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テクノロジー（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 - UII（30 pM ~ 0.3 μM）に対する累積濃度 - 反応曲線を得る。h - UII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

試験化合物について pA_{20} 値を算出することにより、阻害能力を定量化する（ pA_{20} 値は、 $h-U-II$ 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 C H - 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 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン, ウインターホールド 3 b
- (72)発明者 ボリス マチス
 スイス連邦共和国 C H - 4 6 2 2 エガーキングエン, 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 シェルツ
 スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 7 エッティンゲン, アイゲンヴィッグ 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 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン, 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 0 3 / 0 4 8 1 5 4 (W O , A 1)
 国際公開第 0 2 / 0 7 6 9 7 9 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 2 - 5 3 2 4 2 7 (J P , A)
 国際公開第 0 1 / 0 9 8 2 6 9 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 6 - 5 0 5 5 3 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 2 5 2 7 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)