

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6113403号
(P6113403)

(45) 発行日 平成29年4月12日 (2017. 4. 12)

(24) 登録日 平成29年3月24日 (2017. 3. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)
 A 6 1 K 8/49 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/438 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P
 A 6 1 K 8/49
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/438
 A 6 1 K 31/454

請求項の数 21 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-533763 (P2011-533763)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月4日 (2009. 11. 4)
 (65) 公表番号 特表2012-507492 (P2012-507492A)
 (43) 公表日 平成24年3月29日 (2012. 3. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/064648
 (87) 国際公開番号 W02010/052255
 (87) 国際公開日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)
 審査請求日 平成24年11月2日 (2012. 11. 2)
 審判番号 不服2014-24815 (P2014-24815/J1)
 審判請求日 平成26年12月4日 (2014. 12. 4)
 (31) 優先権主張番号 61/111, 169
 (32) 優先日 平成20年11月4日 (2008. 11. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 0857498
 (32) 優先日 平成20年11月4日 (2008. 11. 4)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 599045604
 ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロ
 ップメント
 フランス・06410・ビオ・2400・
 ルート・デ・コール・レ・タンプリエール
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

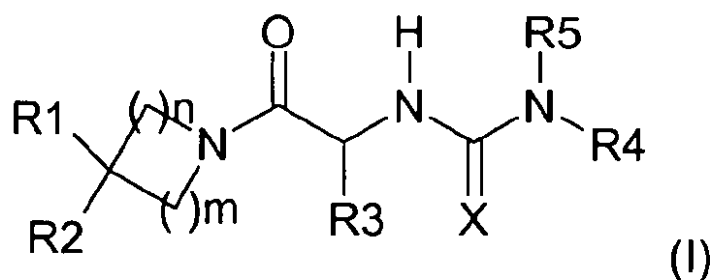
(54) 【発明の名称】 メラノコルチン受容体モジュレーター、それらを調製する方法、ならびにヒト医薬および化粧品におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I)の化合物、その塩またはエナンチオマー

【化 1】



[式中、

R1は、水素原子、フェニル、1～5個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素、3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキルで置換された1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素を表し、

R2は、水素原子、ヒドロキシル、1～5個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素、3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキル、3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキ

ルで置換された1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素で置換されているカルボニルで置換されている酸素原子、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素または3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキルで置換されているカルボニル、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている酸素原子、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている酸素原子で置換されているカルボニル、モノアルキルアミノで置換されているカルボニルであって当該アルキルは1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素であるカルボニル、CO₂H基、シアノ、フェニルと1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素または3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルで置換されているカルボニルとで二置換されているアミノ、または1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素と1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素または3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルで置換されているカルボニルとで二置換されているアミノ、を表し、

10

R3は、非置換フェニルで置換されている1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素、または、ハロゲンまたは1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている酸素原子から選択される一つ以上の原子の基で置換されているフェニルで置換されている1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素を表し、

R4は、非置換の芳香族複素環、または1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている芳香族複素環、で置換されている、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素を表し、

R5は、水素原子または1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素を表し、

20

Xは、酸素原子または硫黄原子を表し、

n、mは、1または2と等しい】。

【請求項2】

R1が、3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキルで置換された1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素を表し、

R2が、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素で置換されている酸素原子、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素または3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキルで置換されているカルボニル、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている酸素原子で置換されているカルボニル、モノアルキルアミノで置換されているカルボニルであって当該アルキルは1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素であるカルボニルまたはシアノを表し、

30

R3が、非置換フェニルで置換されている1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素、または、ハロゲンまたは1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている酸素原子から選択される一つ以上の原子の基で置換されているフェニルで置換されている1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素を表し、

R4が、非置換の芳香族複素環、または1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている芳香族複素環、で置換されている、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素を表し、

R5が、水素原子を表し、

Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、

40

n、mが、2と等しい、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、その塩またはエナンチオマー。

【請求項3】

R1が、3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキルで置換された1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和炭化水素を表し、

R2が、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素または3～7個の炭素原子を含有するシクロアルキルで置換されているカルボニルまたは1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されている酸素原子で置換されているカルボニルを表し、

R3が、非置換フェニルで置換されている1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素、または、ハロゲンまたは1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素で置換されて

50

いる酸素原子から選択される一つ以上の原子の基で置換されているフェニルで置換されている1～4個の炭素原子を含有する直鎖状の炭化水素を表し、
 R4が、置換または非置換イミダゾールを表し、
 R5が、水素原子を表し、
 Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、
 n、mが、2と等しい、請求項1または2に記載の一般式(I)の化合物、その塩またはエナンチオマー。

【請求項4】

一般式(I)の化合物が、

1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素 10

1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]尿素

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル]尿素

N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-イル}-N-フェニルプロピオンアミド

1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレート 20

エチル 1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(3-シクロヘキササンカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素 30

エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

によって形成される群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その塩またはエナンチオマー。

【請求項5】

一般式(I)の化合物が、

1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素 40

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]尿素

エチル 1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(3-シクロヘキササンカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メト 50

キシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素

エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

によって形成される群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その塩またはエナンチオマー。

【請求項6】

一般式(I)の化合物が、

エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

によって形成される群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その塩またはエナンチオマー。

【請求項7】

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]尿素、その塩またはエナンチオマー。

【請求項8】

-腸を含めた消化器官の炎症性疾患;膵臓炎、肝炎(急性および慢性)、炎症性の膀胱病態ならびに胃炎、

-関節リウマチ、骨関節炎、骨粗鬆症、外傷性関節炎、感染後関節炎、筋変性および皮膚筋炎である、運動器官の炎症性疾患、

-糸球体腎炎である、泌尿生殖器官の炎症性疾患、

-心膜炎および心筋炎、ならびにアテローム性動脈硬化症、移植性アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、炎症性血管疾患、間欠性跛行もしくは引きずり足歩行、再狭窄、脳卒中、一過性虚血性発作または心筋虚血である、炎症が根底にある要因である疾患、高血圧症、高脂血症、冠疾患、不安定狭心症もしくは狭心症、血栓症、トロンビンによって誘発される血小板凝集、

-喘息、急性呼吸窮迫症候群、枯草熱、アレルギー性鼻炎および慢性閉塞性肺疾患を含む、呼吸器官の炎症性疾患、またはアレルギー、

-アルツハイマー病および任意の他の形態の認知症、パーキンソン病、クロイツフェルトヤコブ病、多発性硬化症ならびに髄膜炎である、中枢神経系の炎症性疾患、

-じんま疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡および他の形態の毛包炎、酒さならびに脱毛症である、皮膚の炎症性疾患、

-エリテマトーデス、甲状腺の愁訴、副腎の自己免疫疾患および自己免疫性胃炎、白斑ならびに円形脱毛症である、自己免疫疾患、

-結核、敗血症、発熱、感染の部位に関わらないHIV、ヘルペス、サイトメガロウイルス、ならびにA型、B型およびC型肝炎である、細菌、ウイルスまたは真菌感染に伴う炎症、

-エリテマトーデス、再発性ヘルペス、光過敏性を伴う先天性の多形皮膚萎縮状態または毛細血管拡張性の状態、光線性扁平苔癬、光線性肉芽腫、表層性播種性光線性汗孔角化症、酒さ性ざ瘡、若年性ざ瘡、水疱性皮膚症、ダリエー病、皮膚型リンパ腫、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性湿疹、毛包性ムチン沈着症、多形性紅斑、固定薬疹、皮膚リンパ球腫、網状紅斑性ムチン沈着症、および肝斑である、光によって悪化する皮膚病、

-眼皮膚白皮症、フェニルケトン尿症、下垂体機能低下症、白斑および限局性白皮症である、メラニン形成または分布の異常を伴う保護系の欠損による光過敏性を伴う皮膚病、色素性乾皮症およびコケイン症候群である、DNA修復系の欠損を伴う皮膚病、

-皮膚ポルフィリン症、ペラグラまたは類ペラグラ紅斑である、代謝異常による光過敏性を伴う皮膚病、

10

20

30

40

50

-肺癌、前立腺癌、腸癌、乳癌、卵巣癌、骨癌、または固形腫瘍の形成もしくは増殖を含めた、血管形成障害
から選択される障害および/または疾患を治療および/または予防するための組成物の製造のための、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項9】

-術後痛、神経筋疼痛、頭痛、癌関連疼痛、歯痛または骨関節疼痛である、原因に関わらない疼痛の治療、

-色素沈着の調節、ならびに

-白斑、白皮症、肝斑、黒子、雀卵斑、色素性母斑およびすべての炎症後色素沈着である良性皮膚病である、色素沈着障害を伴う疾患、;ならびにまた黒色腫およびそれらの局所、局所的または全身性転移である色素性腫瘍の治療、

10

-以下を予防する目的のための太陽からの保護

-太陽光の有害な作用(光線による紅斑、皮膚の老化、皮膚癌、色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群および家族性黒色腫)、

-フロクマリン、ハロゲン化サリチルアニリド、ならびに局所スルファミドである、接触光増感物質によってもたらされる、またはプソラレン、テトラサイクリン、スルファミド、フェノチアジン、ナリジキシン酸および三環系抗うつ剤である全身性光増感物質によってもたらされる、または外因性光増感物質によってもたらされる光線皮膚症、

-光過敏性を伴う皮膚病の発作、

-PMLE(多形日光疹)、良性夏季日光疹、光線痒疹、並びに、光線性類細網症、残留光増感および光過敏性湿疹である持続的光増感、日光じんま疹、種痘様水疱症、若年性春季発疹ならびに太陽光によるそう痒である、特発性光線皮膚症の発作、

20

-メラニン合成を増加させることによる皮膚のタンニングによる、またはメラニン合成を妨害することによる皮膚の退色による、また頭髮もしくは体毛の退色もしくは灰色化を予防することによる、皮膚または頭髮および体毛の色の変更;ならびにまた化粧品の適用における頭髮および体毛の色の変更、

-以下の治療、のための皮脂腺機能の変更

-ざ瘡、脂漏性皮膚炎、脂ぎった皮膚および脂ぎった毛髪、パーキンソン病およびてんかんおよびアンドロゲン過剰症における過脂漏症である、過脂漏症の愁訴、

-乾燥症およびすべての形態の皮膚乾燥である、皮脂腺分泌の低下を伴う愁訴、

30

-皮脂細胞および皮脂腺の良性または悪性増殖の調節、

-ざ瘡、せつ、癰および毛包炎である、毛嚢脂腺濾胞の炎症性愁訴、

のいずれかをするための組成物の製造のための、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項10】

-じんま疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡および他の形態の毛包炎、酒さならびに脱毛症である、皮膚病、

-エリテマトーデス、甲状腺の愁訴、副腎の自己免疫疾患および自己免疫性胃炎、白斑ならびに円形脱毛症である、自己免疫疾患、

-白斑、白皮症、肝斑、黒子、雀卵斑、色素性母斑およびすべての炎症後色素沈着である良性皮膚病である、色素沈着障害を伴う疾患、;ならびにまた黒色腫およびそれらの局所、局所的または全身性転移である、色素性腫瘍、

40

-エリテマトーデス、再発性ヘルペス、光過敏性を伴う先天性の多形皮膚萎縮状態または毛細血管拡張性の状態、光線性扁平苔癬、光線性肉芽腫、表層性播種性光線性汗孔角化症、酒さ性ざ瘡、若年性ざ瘡、水疱性皮膚症、ダリエー病、皮膚型リンパ腫、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性湿疹、毛包性ムチン沈着症、多形性紅斑、固定薬疹、皮膚リンパ球腫、網状紅斑性ムチン沈着症、および肝斑である、光によって悪化する皮膚病

-眼皮膚白皮症、フェニルケトン尿症、下垂体機能低下症、白斑および限局性白皮症である、メラニン形成または分布の異常を伴う保護系の欠損による光過敏性を伴う皮膚病、色素性乾皮症およびコケイン症候群である、DNA修復系の欠損を伴う皮膚病、

50

-皮膚ポルフィリン症ペラグラまたは類ペラグラ紅斑である、代謝異常による光過敏性を伴う皮膚病、
から選択される障害および/または疾患を治療および/または予防するための組成物の製造のための、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項11】

-以下を予防する目的のための太陽からの保護

-太陽光の有害な作用(光線による紅斑、皮膚の老化、皮膚癌、色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群および家族性黒色腫)、

-フロクマリン、ハロゲン化サリチルアニリド、ならびに局所スルファミドである、接触光増感物質によってもたらされる、またはプソラレン、テトラサイクリン、スルファミド、フェノチアジン、ナリジキシン酸および三環系抗うつ剤である、全身性光増感物質によってもたらされる、または外因性光増感物質によってもたらされる光線皮膚症

-光過敏性を伴う皮膚病の発作、

-PMLE(多形日光疹)、良性夏季日光疹、光線痒疹、ならびに光線性類細網症、残留光増感および光過敏性湿疹である、持続的光増感、日光じんま疹、種痘様水疱症、若年性春季発疹ならびに太陽光によるそう痒である、特発性光線皮膚症の発作、

-メラニン合成を増加させることによる皮膚のタンニングによる、またはメラニン合成を妨害することによる皮膚の退色による、また頭髮もしくは体毛の退色もしくは灰色化を予防することによる、皮膚または頭髮および体毛の色の変更;ならびにまた化粧品の適用における頭髮および体毛の色の変更

のいずれかをするための組成物の製造のための、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項12】

-ざ瘡、脂漏性皮膚炎、脂ぎった皮膚および脂ぎった毛髪、パーキンソン病およびてんかんおよびアンドロゲン過剰症における過脂漏症である、過脂漏症の愁訴、

-乾燥症およびすべての形態の皮膚乾燥である、皮脂腺分泌の低下を伴う愁訴、

-皮脂細胞および皮脂腺の良性または悪性増殖の調節、

-ざ瘡、せつ、癰および毛包炎である、毛嚢脂腺濾胞の炎症性愁訴、

から選択される障害/疾患を治療するための組成物の製造のための、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項13】

前記障害および/または疾患が、白斑、白皮症、肝斑、黒子、雀卵斑、色素性母斑およびすべての炎症後色素沈着である良性皮膚病である、色素沈着障害を伴う疾患;ならびにまた黒色腫およびそれらの局所、局部的または全身性転移である色素性腫瘍から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の使用。

【請求項14】

-じんま疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡および他の形態の毛包炎、酒さならびに脱毛症である皮膚病から選択される障害および/または疾患を治療および/または予防するための組成物の製造のための、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項15】

生理学的に許容される媒体中に、少なくとも1種の請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項16】

一般式(I)の化合物の濃度が、組成物の全重量に対して0.001重量%~10重量%であることを特徴とする、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

局所適用のための一般式(I)の化合物の濃度が、組成物の全重量に対して0.01重量%~5重量%であることを特徴とする、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項18】

10

20

30

40

50

化粧品として許容される担体中に、少なくとも1種の請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物を含むことを特徴とする、化粧品組成物。

【請求項19】

一般式(I)の化合物の濃度が、組成物の全重量に対して0.001重量%～3重量%であることを特徴とする、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

皮膚の老化の徴候を予防および/または治療するための、請求項15から17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

体または毛髪のための、請求項18および19のいずれかに記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1種または複数のメラノコルチン受容体を調節する生成物としての新規な化合物に関する。本発明はまた、それらを調製する方法、およびそれらの治療用途に関する。

【背景技術】

【0002】

メラノコルチンは、ホルモンであるプロオピオメラノコルチン(POMC、131アミノ酸長)の翻訳後プロセスによって合成される調節ペプチドのファミリーを形成する。POMCは、3つのクラスのホルモン(メラノコルチン、副腎皮質刺激ホルモンおよび様々なエンドルフィン、例えばリポトロピン)の生成をもたらす(Coneら、Recent Prog.Horm.Res., 51:287～317頁、(1996);Coneら、Ann.N.Y.Acad.Sc., 31:342～363頁、(1993))。

20

【0003】

メラノコルチン受容体(MCR)は、7つの膜貫通ドメインを有するGPCRのスーパーファミリーの一部を形成する。現在までに、受容体の5つのサブタイプであるMC1～5Rが、哺乳動物において同定されてきた。ペプチドの内在性群はMCRに結合して、アゴニストまたはアンタゴニスト作用を伴う(例えば、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、ならびにアグーチタンパク質およびその誘導体)。しかし、例外は、ACTHとのみ結合するMC2R受容体である(Major pharmacological distinction of the ACTH receptor from other melanocortin receptors、Schiöthら、Life Sciences(1996)、59(10)、797～801頁)。

30

【0004】

MCRは、多様な生理的役割を有する。MC1Rは、皮膚のメラニンの形成を調節し、免疫系の調節において役割を有する。MC2Rは、副腎の副腎皮質ステロイドの生成を調節する。受容体MC3RおよびMC4Rは、食物摂取および性行動の制御において役割を有する。MC5Rは、外分泌腺の調節に関与している(Wikberg、Jarl E.S., Melanocortin receptors:perspectives for novel drugs、European Journal of Pharmacology(1999)、375(1～3)、295～310頁、Wikberg、Jarl E.S., Melanocortin receptors:new opportunities in drug discovery.Expert Opinion on Therapeutic Patents(2001)、11(1)、61～76頁)。

40

【0005】

肥満症、糖尿病、炎症状態および性機能障害などの主要な病態を治療するための医薬品の標的としてのMCRの有望な使用は、特定のサブタイプに対して高度な特異性を示す化合物の必要性をもたらす。しかし、僅かに異なる受容体サブタイプのための選択的医薬品のモデリングは困難な課題であり、リガンド-受容体相互作用の決定要素に関する詳細な知識を考慮すると単純化されるであろう。

【0006】

本明細書で下記に定義されているような一般式(I)の新規な化合物は、メラノコルチン受容体に対して非常に良好な活性を示し、特に、特定の化合物はMC1-Rに対して活性であり、局所投与に適した物理化学的特性を有することを出願人は今や驚いたことに予想外に

50

見出した。

【0007】

MC1-Rは、メラニン形成細胞におけるメラニン合成の調節において重要なタンパク質の1つであることが特に示されている。

【0008】

MC1-Rは、メラニン形成細胞において発現しており、皮膚の色素沈着、動物の毛皮の色合いおよびメラニン形成細胞の機能に関与している。したがって、メラノコルチンは、色素沈着低下および色素沈着過剰障害の治療に使用し得る。MC1-R遺伝子についての多型データは、赤毛の表現型ならびに悪性および非悪性皮膚癌と関連付けられてきた(Xu X.ら、Nat.Genet.1996;14:384頁;Van Der Velden P.A.ら、Am.J.Hum.Genet.2001;69:774~779頁;Valverde P.ら、Hum.Mol.Genet.1996;5:1663~1666頁;Schioth H.B.、Biochem.Biophys. Res.Commun.1999;260:488~491頁;Scott M.C.ら、J.Cell Sci.2002;115:2349~2355頁)。このように、MC1-Rと黒色腫との間に関連が存在し、結果として、MC1-Rは、特定の形態の皮膚癌の予防および治療において重要であり得る(Stockfleth E.ら、Recent Results in Cancer Res.2002;160:259~268頁;Standerら、Exp.Dermatol.2002;11:42~51頁)。MC1-Rはまた、マクロファージおよび単球(Starら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA、92:8016~8020頁;Hartmeyerら、J.Immunol.159:1930~1937頁)、好中球(Cataniaら、Peptides、17:675~679頁)、内皮細胞(Hartmeyerら、J.Immunol.159:1930~1937頁)、グリオーマ細胞およびアストロサイト(Wongら、Neuroimmunomodulation、4、37~41頁)、線維芽細胞(BostonおよびCone、Endocrinology、137、2043~2050頁)、ならびにケラチン生成細胞(Lugerら、J. Invest.Dermatol.Symp.Proc.2、87~93頁)に発現している。これらの細胞におけるMC1-Rの局在性は、MSHをベースとするペプチドが炎症過程を阻害する能力と関連する。具体的には、 α -MSHは、腸の炎症、関節炎、虚血、接触過敏症および皮膚炎の慢性モデルにおける炎症に対する強力な阻害を示し、かつまたハプテンに対する耐性を誘発することができる(Cerianaら、Neuroimmunomodulation、1、28~32頁;Chiaoら、Clin.Invest.99、1165~1172頁;HuhおよびLipton、Neurosurgery、40、132~139頁;Lugerら、J. Invest.Dermatol.Symp.Proc.2、87~93頁;Rajoraら、Peptides 18、381~385頁;J.Neurosci.17、2181~2196頁;Liptonら、Neuroimmunomodulation、5、178~183頁)。したがって、メラノコルチンは、炎症性障害および免疫障害の治療に使用し得る。MC1-Rシグナル伝達経路は疼痛の知覚において役割を果たし、MC1-Rの機能的変異は、疼痛に対する高い耐性と関連することが示唆されてきた(Mogilら、J.Med.Genet.2005年7月;42(7):583~7頁)。

【0009】

ヒト毛髪の色とMC1-Rの変異体との間に強い相関関係がある(Valverdeら、Nat.Genet.1995年11月;11(3):328~30頁)。MC1-Rの機能的変異は、赤毛の色と関連する。

【0010】

皮脂腺は、MC1-R(Gancevicieneら、Exp.Dermatol.2007年7月;16(7):547~52頁)およびMC5-R(Zhangら、Peptides、2006年2月;27(2):413~20頁)の両方を発現することもまた公知である。ざ瘡の場合、皮脂腺においてMC1-Rが過剰発現していることもまた報告されてきた。

【0011】

したがって、本発明による化合物は、ヒト医薬において、特に皮膚病学、および化粧品分野において用途を見出す。

【0012】

特許W096/35713、W096/38471およびW099/58501は、特定のジペプチド、および成長ホルモンの合成を刺激するための特定のジペプチドの使用を開示している。

【0013】

Journal of Medicinal Chemistry(2003)、46、1123~1126頁における論文は、「抗炎症性特性を有するMC1-R受容体の小さくて強力で選択的なチロシンをベースとするアゴニスト分子の発見」を記載している。

【0014】

特許W002/070511、W002/079146およびW002/069905は、メラノコルチン受容体、より特定するとMC1-RおよびMC4-Rのモジュレーターとしての化合物の使用を特許請求している。

【0015】

特許W005/047253は、メラノコルチン受容体アゴニストとしての化合物およびそれらの使用を記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】 W096/35713

【特許文献2】 W096/38471

10

【特許文献3】 W099/58501

【特許文献4】 W002/070511

【特許文献5】 W002/079146

【特許文献6】 W002/069905

【特許文献7】 W005/047253

【特許文献8】 W02008/008954

【特許文献9】 英国特許第1341375号

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】 Coneら、Recent Prog.Horm.Res.、51:287～317頁、(1996)

20

【非特許文献2】 Coneら、Ann.N.Y.Acad.Sc.、31:342～363頁、(1993)

【非特許文献3】 Schiothら、Major pharmacological distinction of the ACTH receptor from other melanocortin receptors、Life Sciences(1996)、59(10)、797～801頁

【非特許文献4】 Wikberg、Jarl E.S.、Melanocortin receptors:perspectives for novel drugs、European Journal of Pharmacology(1999)、375(1～3)、295～310頁

【非特許文献5】 Wikberg、Jarl E.S.、Melanocortin receptors:new opportunities in drug discovery.Expert Opinion on Therapeutic Patents(2001)、11(1)、61～76頁

【非特許文献6】 Xu X.ら、Nat.Genet.1996;14:384頁

【非特許文献7】 Van Der Velden P.A.ら、Am.J.Hum.Genet.2001;69:774～779頁

【非特許文献8】 Valverde P.ら、Hum.Mol.Genet.1996;5:1663～1666頁

30

【非特許文献9】 Schioth H.B.、Biochem.Biophys.Res.Comm.1999;260:488～491頁

【非特許文献10】 Scott M.C.ら、J.Cell Sci.2002;115:2349～2355頁

【非特許文献11】 Stockfleth E.ら、Recent Results in Cancer Res.2002;160:259～268頁

【非特許文献12】 Standerら、Exp.Dermatol.2002;11:42～51頁

【非特許文献13】 Starら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA、92:8016～8020頁

【非特許文献14】 Hartmeyerら、J.Immunol.159:1930～1937頁

【非特許文献15】 Cataniaら、Peptides、17:675～679頁

【非特許文献16】 Wongら、Neuroimmunomodulation、4、37～41頁

【非特許文献17】 BostonおよびCone、Endocrinology、137、2043～2050頁

40

【非特許文献18】 Lugerら、J.Invest.Dermatol.Symp.Proc.2、87～93頁

【非特許文献19】 Cerianaら、Neuroimmunomodulation、1、28～32頁

【非特許文献20】 Chiaoら、Clin.Invest.99、1165～1172頁

【非特許文献21】 HuhおよびLipton、Neurosurgery、40、132～139頁

【非特許文献22】 Rajoraら、Peptides 18、381～385頁

【非特許文献23】 J.Neurosci.17、2181～2196頁

【非特許文献24】 Liptonら、Neuroimmunomodulation、5、178～183頁

【非特許文献25】 Mogilら、J.Med.Genet.2005年7月;42(7):583～7頁

【非特許文献26】 Valverdeら、Nat.Genet.1995年11月;11(3):328～30頁

【非特許文献27】 Gancevicieneら、Exp.Dermatol.2007年7月;16(7):547～52頁

50

【非特許文献 28】Zhangら、Peptides、2006年2月;27(2):413～20頁

【非特許文献 29】Journal of Medicinal Chemistry(2003)、46、1123～1126頁

【非特許文献 30】Han,S.、Kim,Y.、Tetrahedron、2004、60、2447～2467頁

【非特許文献 31】Albericio,F.、Current Opinion in Chemical Biology、2004、8、211～221頁

【非特許文献 32】Humphrey,J.、Chamberlin,R.、Chem.Rev.、1997、97、2243～2266頁

【非特許文献 33】Williams,R.M.、Synthesis of optically active α -amino acids、Pergamon Press、Oxford、1989

【非特許文献 34】Nowick J.S.ら、JOC(1996)、3929～3934頁

【非特許文献 35】Igarashi,T.、Synlett(2007)、1436頁

【非特許文献 36】Durant G.J.、Emmet J.C.、Ganellin C.R.、Roe A.M.、(1973)

【非特許文献 37】Loren J.C.、Synlett、2005、2847～2850頁

【非特許文献 38】Wolin R.、BOMCL、1998、2157頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明の主題である構造(I)の特定の化合物は、1種または複数のメラノコルチン受容体のモジュレーターであり、特に特定の化合物は、MC1-Rに対して活性であり、かつ局所投与に適した物理化学的特性を有することを、今や出願人は、驚いたことに予想外に見出した。

【0019】

具体的には、本発明による化合物は、有利なことには、化合物の物理化学的特性によって付与されるいくつかの利点を有し、その利点によって局所投与が可能になり、特に、標的に急速に直接的な態様で到達することが可能となり、標的に対する活性のために必要な活性剤の量が減少され、全身的曝露が減少され、また副作用はより少なくなる。

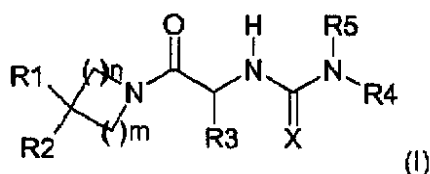
【課題を解決するための手段】

【0020】

したがって、本発明は、下記の一般式(I)の化合物、ならびにまた対応する塩およびエナンチオマーに関し、

【0021】

【化1】



【0022】

式中、

R1は、水素原子、アリール、置換アリール、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルアルキルアルキルを表し、

R2は、水素原子、ヒドロキシル、低級アルキル、置換低級アルキル、高級アルキル、置換高級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、高級アルコキシ、置換高級アルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アシルオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボン酸、シアノ、またはアシルおよびアリールもしくはアルキルで二置換されているアミノを表し、

R3は、アラルキルまたは置換アラルキルを表し、

R4は、ヘテロアラルキルまたは置換ヘテロアラルキルを表し、

R5は、水素原子またはアルキルを表し、

Xは、酸素原子または硫黄原子を表し、
n、mは、1または2と等しいことがある。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】一般式(I)の化合物が調製される一般反応スキームを示す図である。

【図2】マウスにおける脱毛後の再成長の間の毛髪の色素沈着の調節の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

薬学的に許容される酸との一般式(I)の化合物の付加塩の中で、好ましくは有機酸または鉱酸との塩について言及し得る。

10

【0025】

適切な鉱酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸または臭化水素酸、硫酸および硝酸である。

【0026】

適切な有機酸は、例えば、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、シュウ酸および酒石酸である。

【0027】

一般式(I)の化合物はまた、水または溶媒との水和物または溶媒和物の形態で存在し得る。

20

【0028】

溶媒和物または水和物を形成するための適切な溶媒は、例えば、アルコール、例えば、エタノールもしくはイソプロパノール、または水である。

【0029】

本発明によれば、「アリール」という用語は、非置換フェニルまたはナフチルを表す。

【0030】

本発明によれば、「置換アリール」という用語は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチルおよびニトロから選択される1つまたは複数の原子団で置換されているフェニルまたはナフチルを表す。

【0031】

30

本発明によれば、「シクロアルキル」という用語は、3〜7個の炭素原子を含有する飽和環式炭化水素をベースとする鎖を表す。

【0032】

本発明によれば、「ヒドロキシル」という用語は、OH基を意味する。

【0033】

本発明によれば、「アミノ」という用語は、NH₂基を意味する。

【0034】

本発明によれば、「シアノ」という用語は、CN基を表す。

【0035】

本発明によれば、「カルボン酸」という用語は、CO₂H基を表す。

40

【0036】

本発明によれば、「アシル」という用語は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルで置換されているホルミルまたはカルボニルを表す。

【0037】

本発明によれば、「アルキル」という用語は、置換または非置換の低級アルキルまたは高級アルキルを表す。

【0038】

本発明によれば、「低級アルキル」という用語は、1〜4個の炭素原子を含有する直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素をベースとする鎖、または2〜4個の炭素原子を含有する不飽和鎖、特に、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよ

50

びブチルを表す。

【0039】

本発明によれば、「置換低級アルキル」という用語は、1～4個の炭素原子を含有し、かつ1個もしくは複数のハロゲン原子で、またはヒドロキシルで置換されている直鎖状または分岐状の飽和または不飽和の炭化水素をベースとする鎖、あるいは2～4個の炭素原子を含有し、かつ1個もしくは複数のハロゲン原子で、またはヒドロキシルで置換されている不飽和炭化水素をベースとする鎖を意味する。

【0040】

本発明によれば、「高級アルキル」という用語は、5～10個の炭素原子を含有する直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素をベースとする鎖を表す。

10

【0041】

本発明によれば、「置換高級アルキル」という用語は、5～10個の炭素原子を含有し、かつ1個もしくは複数のハロゲン原子で、またはヒドロキシルで置換されている直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素をベースとする鎖を表す。

【0042】

本発明によれば、「ハロゲン原子」という用語は、塩素、フッ素、ヨウ素および臭素原子を表す。

【0043】

本発明によれば、「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキルで置換されているアルキルを表す。

20

【0044】

本発明によれば、「低級アルコキシ」という用語は、低級アルキルで置換されている酸素原子を表す(特に、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたはブトキシ)。

【0045】

本発明によれば、「置換低級アルコキシ」という用語は、置換低級アルキルで置換されている酸素原子を表す。

【0046】

本発明によれば、「高級アルコキシ」という用語は、高級アルキルで置換されている酸素原子を表す。

30

【0047】

本発明によれば、「置換高級アルコキシ」という用語は、置換高級アルキルで置換されている酸素原子を表す。

【0048】

本発明によれば、「シクロアルキルアルコキシ」という用語は、シクロアルキルアルキルで置換されている酸素原子を表す。

【0049】

本発明によれば、「アシルオキシ」という用語は、アシルで置換されている酸素原子を表す。

【0050】

本発明によれば、「アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシ、シクロアルコキシまたはシクロアルキルアルコキシで置換されているカルボニルを表す。

40

【0051】

本発明によれば、「カルボキサミド」という用語は、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されているカルボニルを表す。

【0052】

本発明によれば、「アラルキル」という用語は、アリールで置換されているアルキルを表す。

【0053】

本発明によれば、「置換アラルキル」という用語は、置換アリールで置換されているア

50

ルキルを表す。

【0054】

本発明によれば、「複素環」という用語は、O、SおよびNから選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和の環式または二環式の炭化水素をベースとする鎖を表す。

【0055】

本発明によれば、「置換複素環」という用語は、1個または複数のアルキル基で置換されているO、SおよびNから選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和の環式または二環式の炭化水素をベースとする鎖を表す。

【0056】

本発明によれば、「ヘテロアリール」という用語は、芳香族複素環を表す。

【0057】

本発明によれば、「置換ヘテロアリール」という用語は、1個または複数のアルキル基で置換されている芳香族複素環を表す。

【0058】

本発明によれば、「ヘテロラルキル」という用語は、ヘテロアリールで置換されているアルキルを表す。

【0059】

本発明によれば、「置換ヘテロラルキル」という用語は、置換ヘテロアリールで置換されているアルキルを表す。

【0060】

本発明の状況において含まれる一般式(I)の化合物の中で、下記

1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デス-8-イル)エチル]尿素

1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]尿素

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル]尿素

エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-イル}-N-フェニルプロピオンアミド

1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレート

エチル 1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素

1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシルアミド

1-[2-(3-シクロヘキサニルカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシ-フェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

N-シクロプロピル-N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-イル}プロピオンアミド
 エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-2-フェニルアセチル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-エトキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 メチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-2-フェニルアセチル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボン酸
 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素
 プロピル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素
 エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 1-((S)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 プロピル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロペンチル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロペンチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

10

20

30

40

50

1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}-3-(4-メトキシ-フェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオ尿素

1-[(R)-2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオ尿素

1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオ尿素

1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニル-プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[(R)-2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-フルオロフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]-ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-フルオロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-フルオロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオ-ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}-プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

1-[(R)-2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[(R)-1-(4-クロロベンジル)-2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素ならびにまたその各々の塩およびエナンチオマーについて特に言及し得る。

【0061】

一般式(I)の化合物は、図1に示される一般反応スキームによって調製される。

【0062】

10

20

30

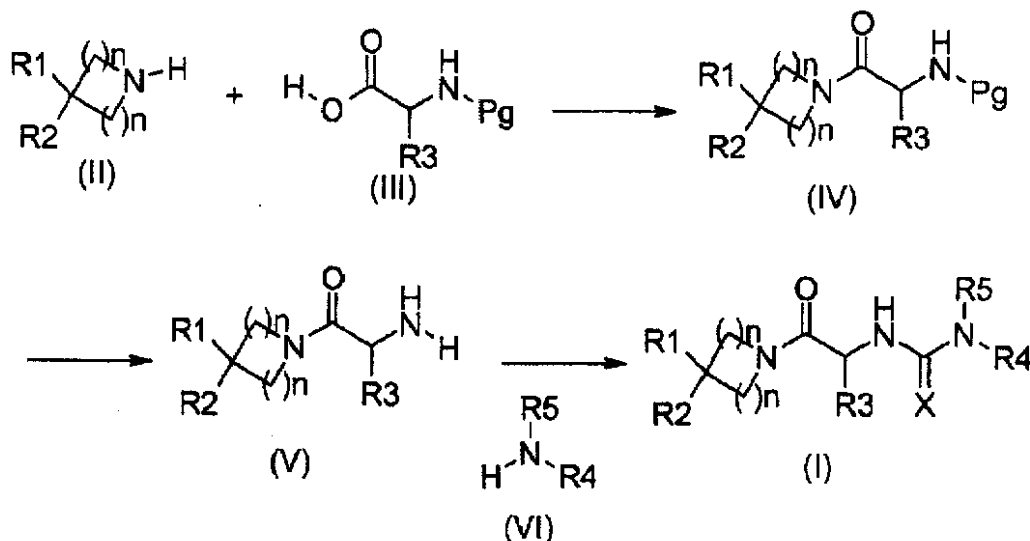
40

50

反応スキーム1の使用(図1)

【0063】

【化2】



10

【0064】

スキーム1によれば、式(IV)の化合物は、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、カップリング剤として、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはTBTUを、および塩基として、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンを使用して、標準的ペプチドカップリング条件下で、式(II)の中間体と、式(III)のアミノ酸(そのアミン官能基は、保護基Pg(例えば、Boc、CBzまたはFmoc基)で保護されている)との間のカップリングによって調製し得る(Han, S., Kim, Y., Tetrahedron, 2004, 60, 2447~2467頁; Albericio, F., Current Opinion in Chemical Biology, 2004, 8, 211~221頁; Humphrey, J., Chamberlin, R., Chem. Rev., 1997, 97, 2243~2266頁)。

20

【0065】

一般式(IV)のアミノ酸は市販されており、または文献に記載されている方法によって調製し得る(Williams, R.M., Synthesis of optically active α -amino acids, Pergamon Press, Oxford, 1989)。

30

【0066】

式(V)の化合物は、当業者には公知の方法から選択された方法によって、式(IV)の化合物のアミン官能基の脱保護によって得られる。公知の方法には、とりわけ、例えば、Boc基による保護の場合、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸または塩酸の使用、例えば、CBz基による保護の場合、テトラヒドロフランまたはメタノール中の適当な金属による水素化、および例えば、Fmoc基による保護の場合、アセトニトリル中のピペリジンが含まれる。

40

【0067】

最終ステップにおいて、式(I)の化合物は、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミド中で、式(VI)のアミンを、化合物(V)から得たイソシアネートまたはイソチオシアネートに加えることによって調製し得る。イソシアネートは、例えば、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンの存在下で、アミン(V)から調製し得る。イソチオシアネートは、例えば、チオホスゲン(Nowick J.S.ら、JOC(1996)、3929~3934頁)、またはビス(2-ピリジル)チオノカーボネート(WO2008/008954)の存在下で、アミン(V)から調製し得る。式(I)の化合物はまた、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミド中で、式(VI)のアミンを、アミン(V)から得た活性化カルバメートに加えることによって合成し得る。

「活性化カルバメート」という用語は、例えば、塩基(ジクロロメタンまたはジメチルホ

50

ルムアミド中のトリエチルアミンでもよい)の存在下で、パラ-ニトロフェニルクロロホルメートをアミン(V)に加えることによって得ることができる、例えば、パラ-ニトロフェニルカルバメート基を意味する(Igarashi, T., Synlett(2007)、1436頁)。

【0068】

式(II)の化合物は市販されており、または置換基R1およびR2の性質に応じて適合される、文献において記載されているもしくは当業者には公知の方法によって調製し得る。下記のスキーム1～9は、式(II)の化合物の調製の例を示す。

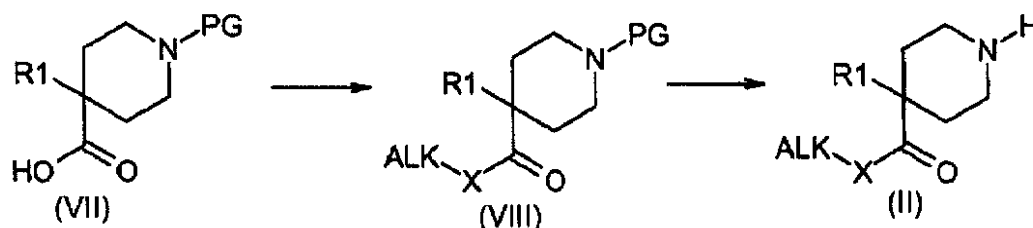
【0069】

例えば、R2がアシルオキシまたはカルボキサミド鎖を含有するとき、化合物(II、n、m=2)の調製は、スキーム1によって行い得る。

【0070】

スキーム1

【化3】



【0071】

式(VIII)の化合物は、
-Xが酸素であるとき、文献において記載されている方法を使用して、例えば、化合物(VII)のカルボン酸官能基のエステル化によって、あるいは
-Xが窒素であるとき、当業者には公知の方法から選択された方法を使用して、例えば、アミンに、またはカルボン酸(VII)から得られる酸塩化物に加えることによって得られる。ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中で塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することが特に可能である。

【0072】

式(II)の化合物は、当業者には公知の方法から選択された方法によって、式(VIII)の化合物のアミン官能基の脱保護によって得られる。公知の方法には、とりわけ、例えば、Boc基による保護の場合、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸または塩酸の使用、例えば、CBz基による保護の場合、テトラヒドロフランまたはメタノール中の適当な金属による水素化、および例えば、Fmoc基による保護の場合、アセトニトリル中のピペリジンが含まれる。

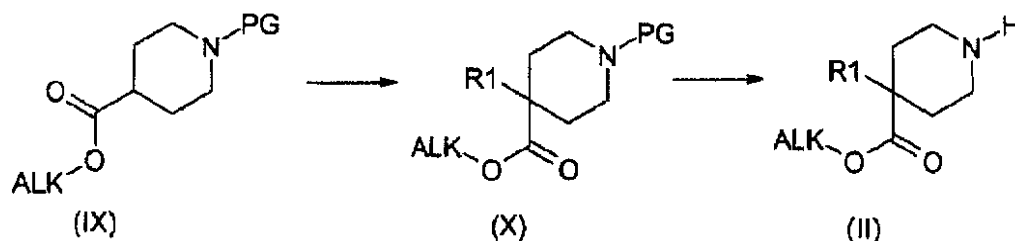
【0073】

例えば、R1がアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル基を含有し、R2がアシルオキシ鎖を含有するとき、化合物(II、n、m=2)の調製は、スキーム2によって行い得る。

【0074】

スキーム2

【化4】



10

20

30

40

50

【0075】

基R1の導入は、例えば、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基の存在下で、化合物(IX)のエステル官能基の α 脱コブロン化によって行い得る。式(II)の化合物は、当業者には公知の方法から選択された方法によって、式(X)の化合物のアミン官能基の脱保護によって得られる。公知の方法には、とりわけ、例えば、Boc基による保護の場合、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸または塩酸の使用、例えば、CBz基による保護の場合、テトラヒドロフランまたはメタノール中の適当な金属による水素化が含まれる。

【0076】

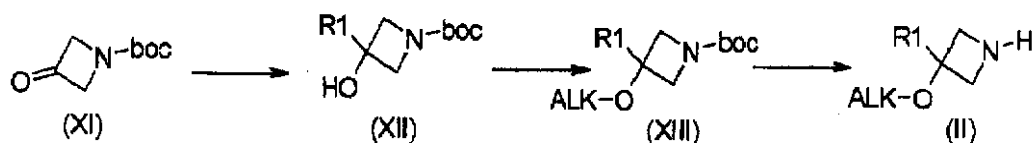
10

例えば、R2が、アルコキシまたはアルコキシカルボニル鎖を含有するとき、化合物(II、n、m=1)の調製は、スキーム3によって行い得る。

【0077】

スキーム3

【化5】



20

【0078】

式(XII)の化合物は、文献に通常記載されている方法によって、例えば、R1に由来するハロゲン化マグネシウムを、N-Boc-アゼチジノン(XI)に加え、続いて第三級アルコールをアルキル化またはアシル化することによって得られ、化合物(XIII)がもたらされる。式(I)の化合物は、例えば、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸または塩酸の存在下で、式(XIII)の化合物のアミン官能基の脱保護によって得られる。

【0079】

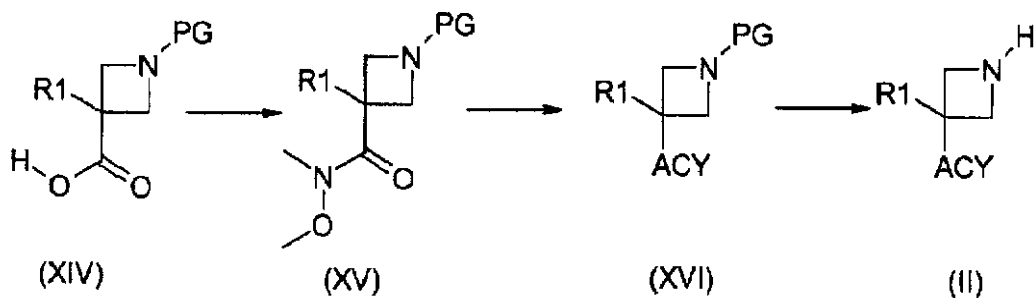
例えば、R2が、アシル基を含有するとき、化合物(II、n=m=1)の調製は、スキーム4によって行い得る。

30

【0080】

スキーム4

【化6】



40

【0081】

式(XV)の化合物は、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中、カップリング剤として、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはTBTUを、および塩基として、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンを使用して、カルボン酸を有する化合物(XIV)とワインレブアミンとの間のペプチドカップリング条件下にて得ることができる。式(XVI)の化

50

化合物は、例えば、R1に由来するハロゲン化マグネシウムを、ワインレブアミド(XV)の誘導体に加えることによって得られる。式(II)の化合物は、当業者には公知の方法から選択された方法によって、式(X)の化合物のアミン官能基の脱保護によって得られる。公知の方法には、とりわけ、例えば、Boc基による脱保護の場合、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸または塩酸の使用、例えば、CBz基による保護の場合、テトラヒドロフランまたはメタノール中の適当な金属による水素化が含まれる。

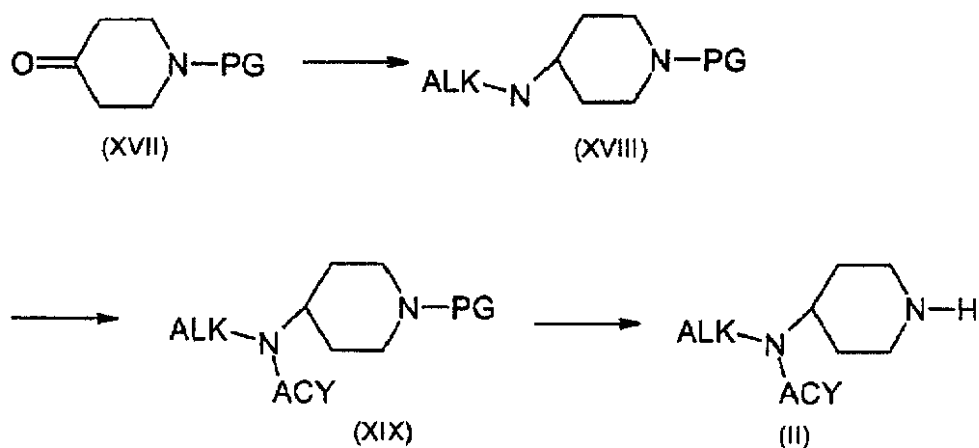
【0082】

例えば、R2が、二置換アミンを含有するとき、化合物(II、 $n=m=2$)の調製は、スキーム5によって行い得る。

【0083】

スキーム5

【化7】



【0084】

式(XVIII)の化合物は、例えば、水酸化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で、市販のケトン(XVII)とアミンとの間の還元的アミノ化条件下にて得ることができる。次いで、第二級アミン(XVIII)は、例えば、塩基(トリエチルアミンなど)および酸塩化物の存在下でアシル化され、化合物(XIX)を得ることができる。式(II)の化合物は、当業者には公知の方法から選択された方法によって、式(VIII)の化合物のアミン官能基の脱保護によって得られる。公知の方法には、とりわけ、例えば、Boc基による保護の場合、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸もしくは塩酸の使用、例えば、CBz基による保護の場合、テトラヒドロフランまたはメタノール中の適当な金属による水素化、および例えば、Fmoc基による保護の場合、アセトニトリル中のピペリジンが含まれる。

【0085】

例えば、R1がシクロヘキシルを含有し、R2がアシル基を含有するとき、化合物(II、 $n=m=2$)の調製は、スキーム6によって行い得る。

【0086】

スキーム6

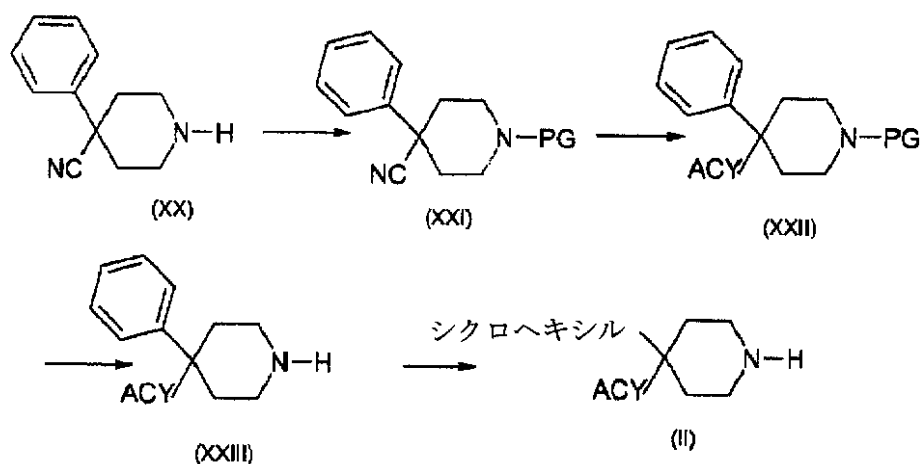
10

20

30

40

【化 8】



10

【0087】

トシレート基による市販のアミン(XX)の保護の後、例えば、塩基(ジクロロメタン中のトリエチルアミンなど)の存在下で塩化トシルを反応させることによって、化合物(XXI)が得られる。式(XXII)の化合物は、例えば、トルエン中のアルキルに由来するハロゲン化マグネシウムを、誘導体(XXI)のニトリル官能基に加え、続いて酸性媒体(塩酸でもよい)中での中間体イミン加水分解によって得られる。式(XXIII)の化合物は、酸性媒体(トシレート基の場合は硫酸でもよい)中のアミン官能基の脱保護によって得られる。化合物(II)は、例えば、アルミナ上のロジウムまたはジオキサン中の酸化白金でもよい触媒の存在下で、例えば、化合物(X)の水素化によって得られる。

20

【0088】

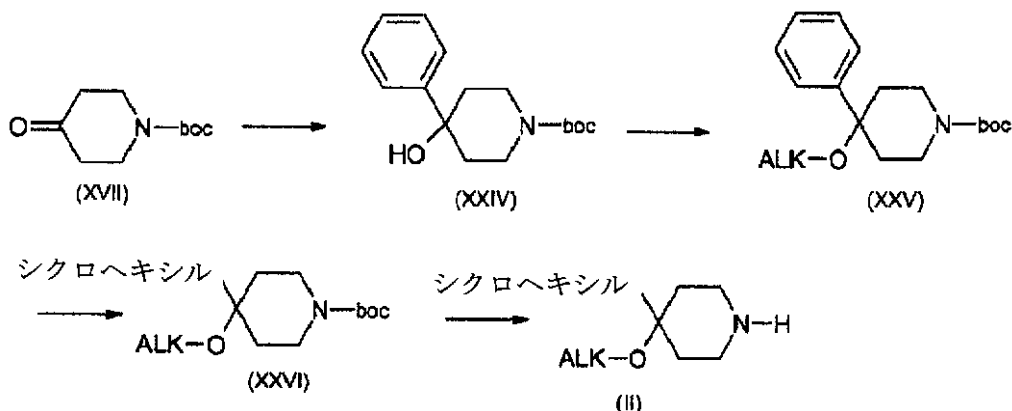
例えば、R1がシクロヘキシルを含有し、R2がアルコキシ基を含有するとき、化合物(II、n=m=2)の調製は、スキーム7によって行い得る。

【0089】

スキーム7

【化 9】

30



40

【0090】

式(XXIV)の化合物は、例えば、フェニルに由来するハロゲン化マグネシウムを、市販のケトン(XVII)に加え、続いて文献に通常記載されている方法による第三級アルコールのアルキル化によって得られ、化合物(XXV)が生じる。化合物(XXVI)は、例えば、アルミナ上のロジウムまたはジオキサン中の酸化白金でもよい触媒の存在下で、例えば、化合物(XXV)の水素化によって得られる。式(II)の化合物は、例えば、ジクロロメタンまたは酢酸エチル中のトリフルオロ酢酸または塩酸の存在下で、式(XXVI)の化合物のアミン官能基の脱

50

保護によって得られる。

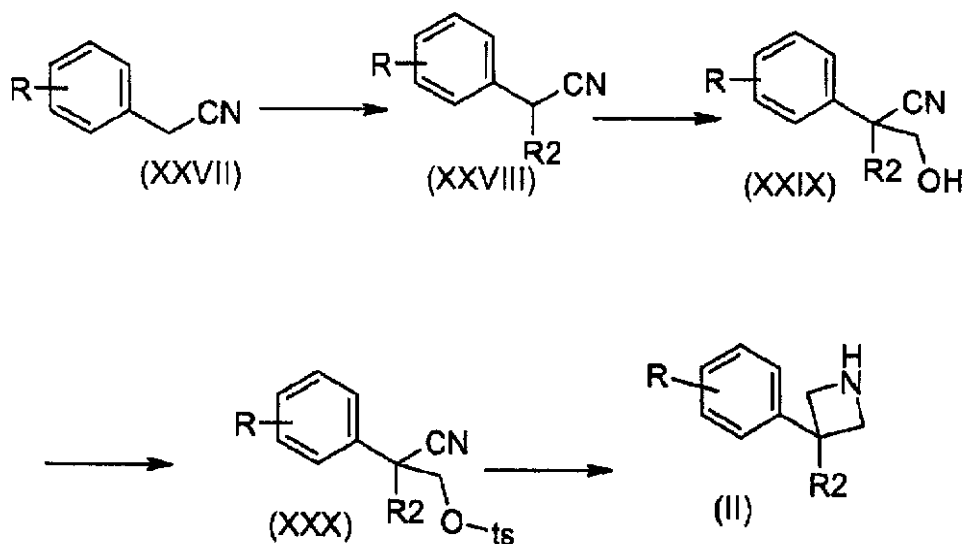
【0091】

例えば、R1がアリール基であり、R2がアルキル鎖を含有するとき、化合物(II、n=m=1)の調製は、スキーム8によって行い得る。

【0092】

スキーム8

【化10】



【0093】

式(XXVIII)の化合物は、例えば、R2に由来するハロゲン化誘導体の存在下で、水素化ナトリウムなどの塩基を、市販のニトリル誘導体(XXVII)に加えることによって得ることができる。第一級アルコール(XXIX)は、塩基(例えば、水素化ナトリウムおよびパラホルムアルデヒド)の存在下で、ニトリル誘導体(XXVIII)から合成し得る。化合物(XXIX)の第一級アルコール官能基は、例えば、塩基(トリエチルアミンでもよい)および塩化トシルの存在下で、スルホネートに変換し得る。アゼチジン化合物(II)は、例えば、水素化アルミニウムリチウムの存在下でニトリル官能基の還元後に得られるアミン官能基とトシレート官能基との間の分子内環化によって合成し得る。

【0094】

式(VI)の化合物は市販されており、または置換基R4およびR5の性質に応じて適合される、文献において記載されているもしくは当業者に公知の方法によって調製し得る。下記のスキーム9~11は、式(VI)の化合物の調製の例を示す。

【0095】

例えば、R5がアルキル基であり、R4がヘテロアラルキル基を含有するとき、化合物(VI)の調製は、例えば、スキーム9に記載されているように、文献(Durant G.J., Emmet J.C., Ganellin C.R., Roe A.M., (1973)、英国特許第1341375号)に記載されているコプロコルに従うことによって行い得る。

【0096】

スキーム9

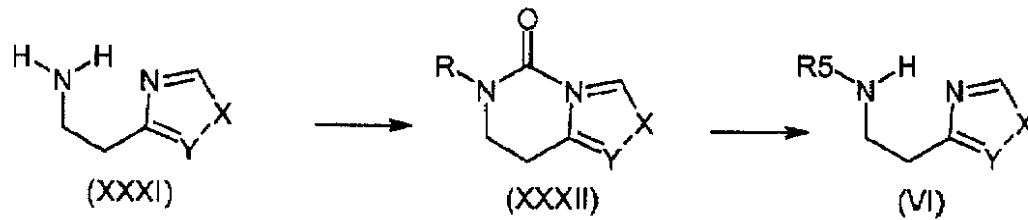
10

20

30

40

【化 1 1】



【0097】

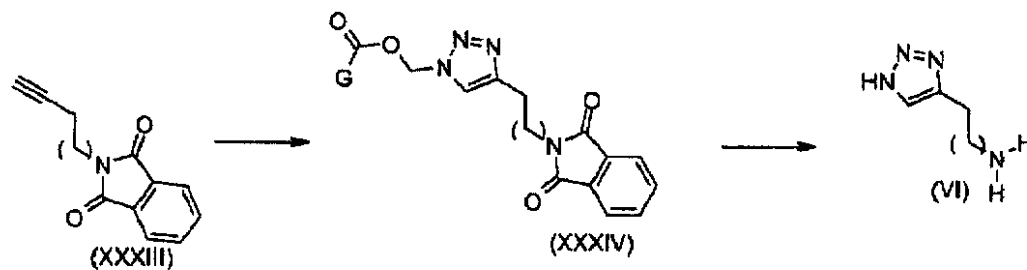
10

例えば、R4が、1,2,3-トリアゾール複素環を含有するとき、化合物(VI)の調製は、スキーム10によって行い得る。

【0098】

スキーム10

【化 1 2】



20

【0099】

式(XXXIV)の化合物は、文献(Loren J.C., Synlett, 2005, 2847~2850頁)に記載されている方法、続いて例えば、水酸化ナトリウムの存在下での塩基性媒体中の切断によって調製され、化合物(VI)が生じ得る。

【0100】

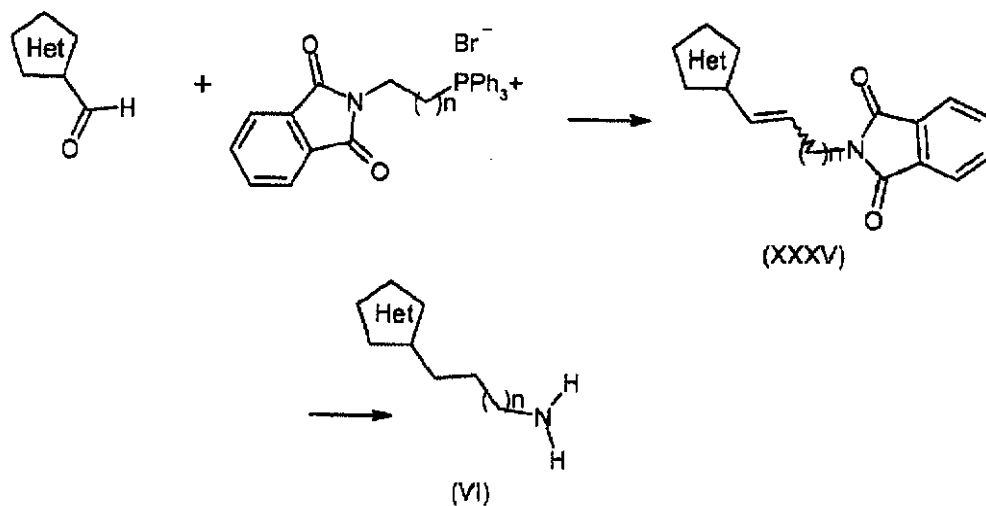
例えば、R4が、ヘテロアラルキルを含有するとき、化合物(VI)の調製は、スキーム11によって行い得る。

30

【0101】

スキーム11

【化 1 3】



40

【0102】

50

式(VI)の化合物は、ヘテロアリールで置換されているアルデヒドと市販のイリドとの間のウィティッヒ反応によって、文献(Wolin R., BOMCL, 1998, 2157頁)に記載されている方法によって調製することができ、アルケン(XXXV)が形成し、続いて二重結合の水素化およびフタルイミドのヒドラジン分解によって、化合物(VI)が生じる。

【0103】

本発明によれば、特に好ましい一般式(I)の化合物は、
 R1が、水素原子、アリール、置換アリール、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを表し、
 R2が、水素原子、低級アルキル、置換低級アルキル、高級アルキル、置換高級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、高級アルコキシ、置換高級アルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アシルオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキサミドまたはシアノを表し、
 R3が、アラルキルまたは置換アラルキルを表し、
 R4が、ヘテロアラルキルまたは置換ヘテロアラルキルを表し、
 R5が、水素原子を表し、
 Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、
 n, mが、1または2と等しくてもよい化合物、ならびにまた対応する塩およびエナンチオマーである。

【0104】

本発明の状況の範囲に入る一般式(I)の化合物の中で、下記
 1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素
 1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシルアミド
 1-[2-(3-シクロヘキサニルカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-2-フェニルアセチル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

- 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-エトキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- 1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- メチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-2-フェニルアセチル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
- エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
- 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素 10
- 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素
- プロピル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
- 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素
- エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート
- エチル 1-((S)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート 20
- 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素
- エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
- エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
- プロピル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート 30
- エチル 4-シクロペンチル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
- エチル 4-シクロペンチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
- エチル 4-シクロヘキシル-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
- 1-[(R)-2-(4-ブチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- 1-[(R)-2-(4-ブチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素 40
- 1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-ブチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- 1-[(R)-2-(4-ブチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- 1-[(R)-2-(4-ブチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
- エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート
- エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート 50

エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}-3-(4-メトキシ-フェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート、ならびにまたその各々の塩およびエナンチオマーについて特に言及し得る。

【0105】

本発明によれば、特に好ましい一般式(I)の化合物は、
 R1が、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを表し、
 R2が、低級アルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アシル、アルコキシカルボニルまたはシアノを表し、
 R3が、アラルキルまたは置換アラルキルを表し、
 R4が、ヘテロアラルキルまたは置換ヘテロアラルキルを表し、
 R5が、水素原子を表し、
 Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、
 n、mが、2と等しい化合物、ならびにまた対応する塩およびエナンチオマーである。

【0106】

好ましい化合物は、エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(4-シクロヘキシル-4-エトキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

プロピル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素

エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシ-フェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

プロピル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロペンチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-シクロヘキシル-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-

10

20

30

40

50

3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 -オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-
 -オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチ
 ル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 -オキソエチル]-3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 -オキソエチル]-3-[2-(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-
 -オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3-(1H-イミダゾール
 -4-イル)プロピル]-ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミ
 ダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイ
 ド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート、ならびに
 またその各々の塩およびエナンチオマーである。

【0107】

本発明によれば、特に好ましい一般式(I)の化合物は、
 R1が、シクロアルキルを表し、
 R2が、低級アルコキシ、アシルまたはアルコキシカルボニルを表し、
 R3が、アラルキルまたは置換アラルキルを表し、
 R4が、ヘテロアラルキルを表し、
 R5が、水素原子を表し、
 Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、
 n、mが、2と等しい化合物、ならびにまた対応する塩およびエナンチオマーである。

【0108】

特に好ましい化合物は、エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イ
 ル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシ
 レート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フ
 ェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オ
 キソエチル]-3-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オ
 キソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4
 -メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-エトキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オ
 キソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オ
 キソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 プロピル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-
 (4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイ

ド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 -オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-
 3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 プロピル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-
 フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロペンチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-
 -メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-
 3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート 10
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 -オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-
 -オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-オキシエチ
 ル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
 -オキシエチル]-3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2- 20
 -オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミ
 ダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイ
 ド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート、ならびに
 またその各々の塩およびエナンチオマーである。

【0109】

本発明によれば、特に好ましい一般式(I)の化合物は、
 R1が、シクロアルキルを表し、
 R2が、アシルまたはアルコキシカルボニルを表し、 30
 R3が、アラルキルまたは置換アラルキルを表し、
 R4が、置換または非置換イミダゾールを表し、
 R5が、水素原子を表し、
 Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、
 n、mが、2と等しい化合物、ならびにまた対応する塩およびエナンチオマーである。

【0110】

特に好ましい化合物は、エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イ
 ル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシ
 レート
 エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-フ 40
 ェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オ
 キソエチル]-3-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-
 -メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オ
 キソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
 プロピル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-
 (4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
 エチル 1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイ 50

ド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート
1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-
3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート
プロピル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-
フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート
1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-
-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-
-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチ
ル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-
-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素
エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミ
ダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート
エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレ
イド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート、ならびにま
たその各々の塩およびエナンチオマーである。

10

20

【0111】

本発明による化合物は、メラノコルチン受容体に対して調節特性を有する。「メラノコ
ルチン受容体に対する調節特性」という表現は、メラノコルチン受容体に対するアゴニス
トまたはアンタゴニスト特性を意味する。MCR受容体に対するこの活性は、実施例10に記
載のように、トランス活性化試験において測定され、50%有効濃度(EC50)によって定量化
される。

【0112】

好ましくは、この化合物は、少なくともMCR受容体のモジュレーターであり、局所投与
に適した特性を有し、すなわちこの化合物は、ヒトミクロソームにおいて10分以下の半減
期を有し、この化合物は、pH6.5で3以上のlog Dを有し、この化合物はインビボモデルに
おいて局所的に活性である。

30

【0113】

有利なことには、本発明の化合物は、MC1受容体に関して、10 μ M以下、より特定すると
1 μ M以下の50%有効濃度(EC50)を有する。

【0114】

したがって、本発明は、医薬組成物または化粧品組成物の調製のための、少なくとも1
種の上記定義のような一般式(I)の化合物の使用に関し、前記化合物は、1種または複数の
メラノコルチン受容体に対して、特にサブタイプ1、3、4および5に対して調節活性を有す
る。

【0115】

本発明の1つの特定の態様において、本発明における特定の式(I)の化合物は、MC1R受容
体に対して活性を有し、色素性障害ならびに炎症性および免疫障害を治療するのに特に有
用である。本発明の特定の化合物は、MC4R受容体に対して活性を有し、摂食行動および代
謝障害およびまた神経変性障害を治療するのに特に有用である。

40

【0116】

本発明はまた、1種または複数のメラノコルチン受容体、特にサブタイプ1、3、4および
5のモジュレーターとして前記化合物を含む医薬組成物または化粧品組成物を投与するこ
とを含む、治療または化粧処置方法に関する。1つの特定の態様において、本発明はまた
、色素性障害ならびに炎症性および免疫障害を治療するための、前記化合物を含む医薬組
成物または化粧品組成物を投与することを含む、治療または化粧方法に関する。本発明の

50

1つの特定の態様において、化合物は、サブタイプ1のモジュレーターであり、局所投与に適した特性を有する。

【0117】

本発明はまた、MC1R受容体の機能障害に関連する障害を治療するための医薬品の調製のための、上記定義のような一般式(I)の化合物の使用、ならびにまた対応する塩およびそのエナンチオマーに関する。

【0118】

最後に、本発明によって使用される化合物は、

-特に、腸(特に、過敏性腸症候群、出血性潰瘍性直腸結腸炎またはクローン病の場合、結腸)を含めた消化器官の炎症性疾患;膵臓炎、肝炎(急性および慢性)、炎症性の膀胱病態ならびに胃炎、

-運動器官の炎症性疾患(関節リウマチ、骨関節炎、骨粗鬆症、外傷性関節炎、感染後関節炎、筋変性および皮膚筋炎を含む)、

-泌尿生殖器官の炎症性疾患、特に糸球体腎炎、

-心臓器官の炎症性疾患、特に心膜炎および心筋炎、ならびに炎症が根底にある要因である疾患を含めた疾患。これらの疾患には、これらに限定されないが、アテローム性動脈硬化症、移植性アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、炎症性血管疾患、間欠性跛行もしくは引きずり足歩行、再狭窄、脳卒中、一過性虚血性発作、心筋虚血および心筋梗塞が含まれる。これらの化合物はまた、高血圧症、高脂血症、冠疾患、不安定狭心症(もしくは狭心症)、血栓症、トロンビンによって誘発される血小板凝集、ならびに/あるいは血栓症および/またはアテロームプラークの形成の結果を治療するために使用し得る。

-呼吸器官およびO R L器官(ORL apparatus)の炎症性疾患(特に、喘息、急性呼吸窮迫症候群、枯草熱、アレルギー性鼻炎および慢性閉塞性肺疾患を含む)。本発明による化合物はまた、アレルギーを治療するために使用し得る。

-中枢神経系の炎症性疾患、特にアルツハイマー病および任意の他の形態の認知症、パーキンソン病、クロイツフェルトヤコブ病、多発性硬化症ならびに髄膜炎、

-皮膚の炎症性疾患、特に、じんま疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡および他の形態の毛包炎、酒さならびに脱毛症、

-また免疫疾患、特にエリテマトーデス、甲状腺の愁訴、副腎の自己免疫疾患および自己免疫性胃炎、白斑ならびに円形脱毛症、

-細菌、ウイルスまたは真菌感染に伴う炎症、特に、結核、敗血症、発熱、HIV(感染の部位に関わりなく)、ヘルペス、サイトメガロウイルス、ならびにA型、B型およびC型肝炎、

-移植による拒絶または移植片拒絶(腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、骨髄、角膜、腸または皮膚(皮膚同種異系移植、皮膚同種移植もしくは皮膚異種移植など)のものなど)

などの障害および/または疾患を治療および/または予防するのに特に適している。

【0119】

さらに、これらの化合物は、疼痛の原因に関わりなく疼痛(術後痛、神経筋疼痛、頭痛、癌関連疼痛、歯痛、骨関節疼痛)を治療するために使用し得る。

【0120】

これらの化合物は、色素沈着の調節のため、その結果、

-色素沈着障害を伴う疾患、特に、良性皮膚病(白斑、白皮症、肝斑、黒子、雀卵斑、色素性母斑およびすべての炎症後色素沈着など);ならびにまた色素性腫瘍(黒色腫およびそれらの局所(浸透分子(permeation molecules))、局所的または全身性転移など)の治療、

-以下を予防する目的のための太陽からの保護

-太陽光の有害な作用(光線による紅斑、皮膚の老化、皮膚癌(有棘細胞癌、基底細胞癌および黒色腫)、特に皮膚癌の発生を促進する疾患(色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群および家族性黒色腫)など)、

-外因性光増感物質によってもたらされる光線皮膚症、特に接触光増感物質(contact photosensitizers)(例えば、フロクマリン、ハロゲン化サリチルアニリドおよび誘導体、ならびに局所スルファミド(local sulfamides)および誘導体)によってもたらされるもの、

10

20

30

40

50

または全身性光増感物質(systemic photosensitizers)(例えば、プソラレン、テトラサイクリン、スルファミド、フェノチアジン、ナリジキシム酸および三環系抗うつ剤)によってもたらされるもの、

-光過敏性を伴う皮膚病の発作、特に、

-光によって悪化する皮膚病(例えば、エリテマトーデス、再発性ヘルペス、光過敏性を伴う先天性の多形皮膚萎縮状態または毛細血管拡張性の状態(ブルーム症候群、コケイン症候群またはロスムンド-トムソン症候群)、光線性扁平苔癬、光線性肉芽腫、表層性播種性光線性汗孔角化症(superficial disseminated actinic porokeratosis)、酒さ性ざ瘡、若年性ざ瘡、水疱性皮膚症、ダリエー病、皮膚型リンパ腫、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性湿疹、毛包性ムチン沈着症、多形性紅斑、固定薬疹、皮膚リンパ球腫、網状紅斑性ムチン沈着症、および肝斑)、

10

-メラニン形成または分布の異常を伴う保護系の欠損による光過敏性を伴う皮膚病(例えば、眼皮皮膚白皮症、フェニルケトン尿症、下垂体機能低下症、白斑および限局性白皮症)、DNA修復系の欠損を伴う皮膚病(例えば、色素性乾皮症およびコケイン症候群)、

-代謝異常による光過敏性を伴う皮膚病、例えば、皮膚ポルフィリン症(例えば、遅発性皮膚ポルフィリン症、混合ポルフィリン症、赤血球生成性コプロポルフィリン症、先天性赤血球生成性ポルフィリン症(ギュンター病)、および赤血球生成性コプロポルフィリン症)、ペラグラまたは類ペラグラ紅斑(例えば、ペラグラ、類ペラグラ紅斑およびトリプトファン代謝障害)、

-特発性光線皮膚症の発作、特に、PMLE(多形日光疹)、良性夏季日光疹、光線痒疹、持続的光増感(光線性類細網症、残留光増感(remanent photosensitizations)および光過敏性湿疹)、日光じんま疹、種痘様水疱症、若年性春季発疹ならびに太陽光によるそう痒)、-特にメラニン合成を増加させることによる皮膚のタンニングによる、またはメラニン合成を妨害することによる皮膚の退色による、また頭髮もしくは体毛の退色もしくは灰色化(例えば、白髪および限局性白皮症)を予防することによる、皮膚または頭髮および体毛の色の変更、

20

-化粧品の適用における頭髮および体毛の色の変更のために使用し得る。

【0121】

これらの化合物は、

30

-過脂漏症の愁訴、特に、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、脂ぎった皮膚および脂ぎった毛髪、パーキンソン病およびてんかんおよびアンドロゲン過剰症における過脂漏症の治療、

-皮脂腺分泌の低下を伴う愁訴、特に乾燥症およびすべての形態の皮膚乾燥の治療、

-皮脂細胞および皮脂腺の良性または悪性増殖の調節、

-毛嚢脂腺濾胞の炎症性愁訴、特に、ざ瘡、せつ、癬および毛包炎の治療

のための皮脂腺機能の変更により有用であり得る。

【0122】

本発明はまた、MC4R受容体の機能障害と関連する障害を治療するための医薬品を調製するための、上記定義のような一般式(I)の化合物の使用に関する。

【0123】

40

本発明の化合物はまた、うつ病、不安、強迫性障害(強迫神経症など)、神経症、精神病、不眠および睡眠障害、睡眠時無呼吸、ならびに薬物乱用を含めた神経変性障害を治療するために使用し得る。

【0124】

これらの化合物は、男性または女性の性機能障害の治療のために使用し得る。男性の性機能障害には、これらに限定されないが、不能、性欲減退および勃起不全が含まれる。

【0125】

女性の性機能障害には、これらに限定されないが、性的刺激障害または欲望に関連する障害、性受容性、オルガスム、および性機能の主要な点の障害が含まれる。女性の性機能障害にはまた、疼痛、早産、月経困難症、過剰な月経、および子宮内膜症が含まれてもよ

50

い。

【0126】

本発明による化合物はまた、体重に関連した障害(しかし、肥満症および食欲不振症(食欲の変化もしくは障害、脾臓の代謝、または脂肪もしくは炭水化物の口からの過剰な摂取など)に限定されない);真性糖尿病(グルコース量への耐性および/またはインスリン抵抗性の低下による)を治療するために使用し得る。

【0127】

化合物はまた、癌、特に、肺癌、前立腺癌、腸癌、乳癌、卵巣癌、骨癌、または固形腫瘍の形成もしくは増殖を含めた血管形成障害を治療するために使用し得る。

【0128】

本発明の対象はまた、そのために選択した投与方法と適合性の薬学的に許容される担体中に、その互変異性型の1つでの一般式(I)の化合物、または薬学的に許容される酸を有するその塩を含むことを特徴とする、上記の愁訴を治療することを特に意図した医薬組成物である。

【0129】

「薬学的に許容される担体」という用語は、皮膚、粘膜および外皮と適合性の媒体を意味する。

【0130】

本発明による組成物の投与は、経口的、経腸的、非経口的、局所的または目から行われてもよい。好ましくは、医薬組成物は、局所適用に適した形態でパッケージされる。

【0131】

組成物は、経口経路を介して、錠剤、ゲルカプセル剤、コーティング錠剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、散剤、顆粒剤、乳剤、懸濁剤、または制御放出を可能とするマイクロスフィア、ナノスフィアまたは脂質小胞もしくはポリマー小胞の形態でもよい。組成物は、非経口経路を介して、灌流または注射のための溶液剤または懸濁剤の形態でもよい。

【0132】

本発明による化合物は一般に、1回または複数回の投与量の摂取で、約0.01mg/kg~100mg/kg体重の1日用量で投与される。

【0133】

化合物は、一般に組成物の重量に対して0.001%~10重量%、好ましくは0.01重量%~5重量%の濃度で全身的に使用される。

【0134】

局所経路を介して、本発明による医薬組成物はより特定すると、皮膚および粘膜を治療することを意図し、液体、ペーストまたは固体の形態、より特定すると、軟膏剤、クリーム剤、ミルク、ポマード、散剤、含浸パッド、合成洗剤、溶液剤、ゲル剤、スプレー剤、ムース、懸濁剤、スティック、シャンプーまたは洗浄基剤の形態でもよい。本発明による医薬組成物はまた、制御放出を可能にするマイクロスフィアまたはナノスフィアまたは脂質小胞もしくはポリマー小胞の懸濁液の形態、またはポリマーパッチもしくはゲル状パッチの形態でもよい。

【0135】

局所適用のために使用される組成物は、一般に組成物の全重量に対して0.001重量%~10重量%、好ましくは0.01重量%~5重量%の本発明による化合物の濃度を有する。

【0136】

本発明による一般式(I)の化合物はまた、皮膚および外皮の光誘導性または経時的な老化を予防および/または抑制するための、化粧品分野において、特に太陽光の有害な側面に対する保護において用途を見出す。

【0137】

したがって、本発明の対象はまた、化粧品として許容される担体中に、少なくとも1種の一般式(I)の化合物を含む組成物である。「化粧品として許容される担体」という用語は、皮膚、粘膜および外皮と適合性の媒体を意味する。

10

20

30

40

50

【0138】

本発明の対象はまた、皮膚の老化の徴候を予防および/または治療するための、少なくとも1種の一般式(I)の化合物を含む組成物の化粧品としての使用である。

【0139】

本発明の対象はまた、体または毛髪の衛生のための、少なくとも1種の一般式(I)の化合物を含む組成物の化粧品としての使用である。

【0140】

化粧品として許容される担体中に、一般式(I)の化合物、またはその互変異性型もしくは薬学的に許容される酸を有するその塩を含有する本発明による化粧品組成物は特に、クリーム、ミルク、ゲル、ミクロスフィアまたはナノスフィアまたは脂質小胞もしくはポリマー小胞の懸濁液、含浸パッド、溶液、スプレー、ムース、スティック、石けん、洗浄基剤またはシャンプーの形態でもよい。

10

【0141】

化粧品組成物中の一般式(I)の化合物の濃度は、好ましくは組成物の全重量に対して0.001重量%~10重量%である。

【0142】

上記のような医薬組成物および化粧品組成物はまた、不活性な添加物、またはさらに医薬組成物に関しては薬力学的に活性な添加物、またはこれらの添加物の組合せ、特に、

-湿潤剤、

-香味増強剤、

20

-保存料(パラ-ヒドロキシ安息香酸エステルなど)、

-安定剤、

-湿度調整剤、

-pH調節剤、

-浸透圧調節剤、

-乳化剤、

-UV-AおよびUV-B遮断剤、

-抗酸化剤(α -トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソールまたはブチルヒドロキシトルエン、スーパーオキシドジスムターゼまたはユビキノールなど)、

-皮膚軟化剤、

30

-モイスチャライザー(グリセロール、PEG-400、シアモルホリノンおよびその誘導体、または尿素など)、

-抗脂漏性剤または抗にきび剤(S-カルボキシメチルシステイン、S-ベンジルシステアミン、その塩もしくはその誘導体、または過酸化ベンゾイルなど)

を含有し得る。

【0143】

言うまでもなく、当業者は、本発明と本質的に関連する有利な特性が、想定される添加によって悪影響を受けない、または実質的に影響を受けないように、これらの組成物に加える任意選択の化合物を念入りに選択するであろう。

【0144】

40

本発明による一般式(I)の化合物の生成のいくつかの実施例、およびこれらの化合物の生物活性の結果を、例示として、限定することなくこれから示す。

【0145】

下記の実施例は、本発明による特定の化合物の調製を記載する。これらの実施例は限定的なものではなく、本発明を単に例示する役目を果たす。示した化合物の数は、本発明によるいくつかの化合物の化学構造および物理的性質を例示する本明細書における下記の表に示したものを意味する。

【0146】

下記の略語を使用する。

-DMAP: ジメチルアミノピリジン

50

-EDC:1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
 -HOBt:1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール
 -TBTU:N,N,N',N'-テトラメチル-0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボレート
 -Fmoc:6-フルオレニルメトキシカルボニル
 -DBU:1,5-ジアザビシクロ(5,4,0)ウンデカ-5-エン
 -NaBH₃CN:シアノ水素化ホウ素ナトリウム
 -LiAlH₄:水素化アルミニウムリチウム
 -Rh/Al₂O₃:アルミナ上のロジウム
 -NaHCO₃:炭酸水素ナトリウム
 -NH₄Cl:塩化アンモニウム
 -NaCl:塩化ナトリウム
 -MgSO₄:硫酸マグネシウム
 -Na₂SO₄:硫酸ナトリウム
 -CuSO₄:硫酸銅
 -NaOH:水酸化ナトリウム
 -EtOAc:酢酸エチル
 -DCM:ジクロロメタン
 -DMF:ジメチルホルムアミド
 -MeOH:メタノール
 -THF:テトラヒドロフラン
 -TLC:薄層クロマトグラフィー

10

20

【0147】

材料および方法:

分取HPLC法:

Modulo-cart strategy C18、100×21.2mm、5 μmカラム

UV検出器:210~400nm

流量:17mL/分

溶媒A:H₂O+0.05TFA溶媒B:CH₃CN+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=90%、B=10%

10.0分 A=2%、B=98%

12.0分 A=2%、B=98%

12.1分 A=90%、B=10%

15.0分 A=90%、B=10%

30

【0148】

HPLC法:

方法A1

Atlantis C18、150×2.1mm、3 μmカラム

UV検出器:190~450nm

流量:0.3mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.1TFA溶媒B:H₂O+0.1TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=10%、B=90%

25.0分 A=90%、B=10%

30.0分 A=90%、B=10%

40

50

方法A

Gemini、150×3mm、3 μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.05TFA溶媒B:H₂O+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

5.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

10

方法B

Gemini、150×3mm、3 μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.05TFA溶媒B:H₂O+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=90%、B=10%

30.0分 A=90%、B=10%

20

方法C

Gemini、150×3mm、3 μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN溶媒B:H₂O+0.02TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=90%、B=10%

30.0分 A=90%、B=10%

30

方法D

Gemini、150×3mm、3 μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN溶媒B:H₂O+0.02TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=10%、B=90%

15.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

40

方法E

カラム?

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:MeOH+0.1TFA

50

溶媒B: $\text{H}_2\text{O} + 0.02\text{TFA}$

勾配:

時間・組成

0.0分 A=10%、B=90%

15.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

方法F

Xbridge phenyl、 $250 \times 4.6\text{mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ カラム

UV検出器: 190~450nm

流量: 0.6mL/分

10

溶媒A: $\text{MeOH} + 25\text{mM}$ の NH_4OAc

溶媒B: $\text{H}_2\text{O} + 25\text{mM}$ の NH_4OAc

勾配:

時間・組成

0.0分 A=50%、B=50%

15.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

方法G

Xbridge phenyl、 $150 \times 2.1\text{mm}$ 、 $3.5 \mu\text{m}$ カラム

UV検出器: 190~450nm

20

流量: 1.0mL/分

溶媒A: $\text{MeOH} 95\% + \text{H}_2\text{O} 5\% + 25\text{mM}$ の NH_4OAc

溶媒B: $\text{H}_2\text{O} + 25\text{mM}$ の NH_4OAc

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=98%、B=2%

30.0分 A=98%、B=2%

方法I

Gemini、 $150 \times 3\text{mm}$ 、 $3 \mu\text{m}$ カラム

30

UV検出器: 190~450nm

流量: 0.5mL/分

溶媒A: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.02\text{TFA}$

溶媒B: $\text{H}_2\text{O} + 0.02\text{TFA}$

勾配:

時間・組成

0.0分 A=10%、B=90%

15.0分 A=90%、B=10%

30.0分 A=90%、B=10%

方法J

40

Atlantis dC18、 $250 \times 4.6\text{mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ カラム

UV検出器: 190~450nm

流量: 1.0mL/分

溶媒A: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.02\text{TFA}$

溶媒B: $\text{H}_2\text{O} + 0.02\text{TFA}$

勾配:

時間・組成

0.0分 A=2%、B=98%

5.0分 A=2%、B=98%

25.0分 A=90%、B=10%

50

30.0分 A=90%、B=10%

方法K

Gemini C18、150×3mm、3μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.3mL/分

溶媒A:MeOH94%+H₂O6%+10mMの(NH₄)₂CO₃

溶媒B:H₂O+10mMの(NH₄)₂CO₃

勾配:

時間・組成

0.0分 A=20%、B=80%

15.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

方法L

Gemini C18、150×3mm、3μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.3mL/分

溶媒A:MeOH94%+H₂O6%+10mMの(NH₄)₂CO₃

溶媒B:H₂O+10mMの(NH₄)₂CO₃

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

10.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

方法M

Gemini C18、150×3mm、3μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.05TFA

溶媒B:H₂O+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=10%、B=90%

15.0分 A=90%、B=10%

30.0分 A=90%、B=10%

方法N

Gemini C18、150×3mm、3μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.1%HCOOH

溶媒B:H₂O+0.1%HCOOH

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=95%、B=5%

30.0分 A=95%、B=5%

方法O

Gemini C18、150×3mm、3μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.3mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.05TFA

10

20

30

40

50

溶媒B:H₂O+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

5.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=85%、B=15%

30.0分 A=85%、B=15%

方法P

Phenomenex Gemini C6-Phenyl、150×3mm、3 μmカラム

UV検出器:190～450nm

10

流量:0.5mL/分

溶媒A:H₂O+0.05TFA

溶媒B:CH₃CN+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=95%、B=5%

20.0分 A=5%、B=95%

30.0分 A=5%、B=95%

方法Q

Gemini C18、150×3mm、3 μmカラム

20

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.1%HCOOH

溶媒B:H₂O+0.1%HCOOH

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

10.0分 A=5%、B=95%

30.0分 A=70%、B=30%

方法R

30

Thermohypersil Hypurity C18、150×4.6mm、5 μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.5mL/分

溶媒A:H₂O+0.05TFA

溶媒B:CH₃CN+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=95%、B=5%

20.0分 A=5%、B=95%

30.0分 A=5%、B=95%

40

方法S

Atlantis T3、150×4.6mm、5 μmカラム

UV検出器:190～450nm

流量:0.3mL/分

溶媒A:H₂O+0.05TFA

溶媒B:CH₃CN+0.05TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=95%、B=5%

20.0分 A=5%、B=95%

50

30.0分 A=5%、B=95%

方法U

Atlantis T3、C18、150×2.1mm、3 μmカラム

UV検出器:190~900nm

流量:0.3mL/分

溶媒A:CH₃CN+0.02TFA

溶媒B:H₂O+0.02TFA

勾配:

時間・組成

0.0分 A=5%、B=95%

20.0分 A=98%、B=2%

30.0分 A=98%、B=2%

【実施例1】

【0149】

1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素(化合物1)

1-1 1-{1-[(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-フェニルピペリジン-4-イル}ブタン-1-オン

120mLのジクロロメタンおよび10mLのジメチルホルムアミドに溶解した11.9g(28.5mmol)の(S)-2-Fmoc-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸を含有する溶液に、5.51g(38.9mmol)のEDCおよび5.25g(38.9mmol)のHOBtを加える。室温で30分間攪拌した後、1-(4-フェニルピペリジン-4-イル)-ブタン-1-オン塩酸塩(6.95g(26.1mmol))およびトリエチルアミン(18mL)のジクロロメタン(150mL)溶液を加える。反応媒体を2時間攪拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。有機化合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、溶媒を蒸発させる。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:9/1のジクロロメタン/メタノール)。オレンジ色の油の形態の4.7gの1-{1-[(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]-4-フェニルピペリジン-4-イル}ブタン-1-オンを、44%の収率で得る。

【0150】

1-2 1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

10mLのジクロロメタン中の100mg(0.245mmol)の1-{1-[(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-フェニルピペリジン-4-イル}ブタン-1-オンを含有する溶液に、64 μLのジイソプロピルエチルアミン、次いで74mg(0.368mmol)の4-ニトロフェニルクロロホルメートを加える。媒体を室温で1時間30分攪拌する。5mLのジクロロメタンおよび2mLのジメチルホルムアミド中に90mg(0.489mmol)のヒスタミン二塩酸塩および0.15mLのジイソプロピルエチルアミンを含有する溶液を、この混合物に加える。

【0151】

室温で3時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、得られた粗生成物を分取HPLCによって精製する(条件、38頁を参照されたい)。白色の粉末の形態の37mgの1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素トリフルオロ酢酸塩を、37%の収率で得る。

HPLC:(方法A1);保持時間:15.87分、98%、M+H:545

【実施例2】

【0152】

1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素(化合物3)

2-1 メチル(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオネート

10g(33.8mmol)の(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸に、75mLのメタノール、次いで10mLの硫酸を30分に亘り滴下で添加する。30時間

10

20

30

40

50

後、10Nの水酸化ナトリウム水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えることによって反応媒体をpH8~9に塩基性化する。有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過し、溶媒を蒸発させる。茶色の油の形態の6.36gのメチル(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオネートを、90%の収率で得る。

【0153】

2-2 メチル(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパノエート

5.08g(24.3mmol)のメチル(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオネートに、15 mLのジクロロメタンを加える。反応媒体を冷水浴に浸漬する。7.34g(36.4mmol)の4-ニトロフェニルクロロホルメート、続いて6.33mLのジイソプロピルエチルアミンを加える。室温に温めた後、反応媒体を2時間攪拌する。水を加えることによって反応を停止させ、それに続いてジクロロメタンによって抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮する。12gの黄色の油を得る。これらの12gに、10mLのジメチルホルムアミドを加え、混合物を次いで80℃に加熱する。8.95g(48.6mmol)のヒスタミン二塩酸塩を加え、それに続いて14.8mL(85.1mmol)のジイソプロピルエチルアミンを滴下で添加する。室温に冷却した後に、溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:85/15のジクロロメタン/メタノール)。黄色の油の形態の5.6gのメチル(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパノエートを、67%の収率で得る。

【0154】

2-3 2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸

500mg(1.44mmol)のメチル(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパノエートに、500mgの水酸化リチウム、7mLのテトラヒドロフランおよび2mLの水を加える。反応媒体を攪拌しながら100℃で10分間マイクロ波反応器に入れる。7つの他の同一の試験を行う。様々な試験を合わせ、濃縮乾燥する。得られた粗生成物は、シリカパッド上の濾過によって精製する(溶離液:1/1のジクロロメタン/メタノール)。淡黄色の粉末の形態の2.73gの2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸を、70%の収率で得る。

【0155】

2-4 1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

3.5mLのジクロロメタンおよび1.5mLのジメチルホルムアミドに溶解した300mg(0.90mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸に、0.46mL(2.7mmol)のジイソプロピルエチルアミン、318mg(0.99mmol)のTBTUおよび220mg(0.99mmol)の4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩を加える。16時間後、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物は、シリカパッド上の濾過によって精製する(溶離液:7/3のジクロロメタン/メタノール)。白色の粉末の形態の75mgの1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素有、17%の収率で得る。

¹H NMR(DMSO_{D6}, 100℃): δ=1.92~2.13 (m, 2H); 2.62 (t, J=7.2Hz, 2H); 2.72~2.99 (m, 8H); 3.26 (bq, J=5.6~7.2Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 4.87 (bq, J=8.4Hz, 1H); 5.95 (bt, 1H); 6.10 (d, J=8.4Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H); 7.11~7.14 (m, 2H); 7.34~7.53 (m, 7H)。

【実施例3】

【0156】

エチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩(化

10

20

30

40

50

合物6)

3-1-1 エチルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレート

10mLのトルエン中の2.00g(6.42mmol)のピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロヘキシル-4'-カルボン酸に、1.92mL(12.8mmol)のDBUおよび1.04mL(12.8mmol)のヨードエタンを加える。媒体をマイクロ波反応器中で120℃にて10分間攪拌する。ジクロロメタンを反応媒体に加え、有機相を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:9/1のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の1.92gのエチルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレートを、88%の収率で得る。

10

【0157】

3-1-2 エチルピペリジン-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレート

8mLのジクロロメタンに溶解した1.90g(5.60mmol)に、0℃で6mLのトリフルオロ酢酸を加える。4時間後、溶媒を蒸発させ、反応媒体をEtOAcに溶解し、次いで1Nの水酸化ナトリウムで洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。白色の粉末の形態の1.21gのエチルピペリジン-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレートを、90%の収率で得る。

【0158】

3-2 エチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩

20

90mLのジメチルホルムアミドに溶解した2.0g(6.02mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、1.93g(6.02mmol)のTBTU、2.1mL(12.0mmol)のジイソプロピルエチルアミンおよび2.05g(5.80mmol)のエチルピペリジン-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレートを加える。6時間後、溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製する(条件、74頁を参照されたい)。白色の粉末の形態の530mgの1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-尿素トリフルオロ酢酸塩を、14%の収率で得る。

¹H NMR/DMSO-d₆ 100℃: δ=0.87~0.90 (m, 2H); 1.07~1.37 (m, 13H); 1.57~1.64 (m, 3H); 1.72~1.75 (m, 2H); 1.92~1.96 (m, 2H); 2.66~2.82 (m, 4H); 3.29~3.35 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.13 (q, J=6.8~7.2Hz, 2H); 4.80 (m, 1H); 6.00~6.10 (m, 2H); 6.82 (d, J=8.4Hz, 2H); 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H); 7.30 (s, 1H); 8.80 (s, 1H)。

30

【実施例4】

【0159】

1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレート(化合物8)

4-1-1 3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニル

10mLのTHF中の500mg(2.92mmol)の3-オキソアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する浴に浸漬した溶液に、-50℃で臭化フェニルマグネシウムのジエチルエーテル溶液(3.9mL(11.7mmol)、3M)を滴下で添加する。媒体を-50℃で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによって加水分解する。室温に温めた後、1Nの塩酸溶液を加え、それに続いて酢酸エチルによって抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発乾固させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。白色の粉末の形態の253mgを、35%の収率で得る。

40

【0160】

4-1-2 3-ブチリルオキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニル

4mLのジクロロメタン中の200mg(0.80mmol)の3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する溶液に、98mg(0.80mmol)のDMAPおよび0.13mLのピリジンを加える。室温で10分間攪拌した後、0.26mLの無水酪酸を加える。4時間後、飽和塩化

50

アンモニウム溶液を加え、それに続いてジクロロメタンによって抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発乾固させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。油の形態の186mgを、73%の収率で得る。

【0161】

4-1-3 3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレートトリフルオロ酢酸塩

8mLのジクロロメタンに溶解した183mg(0.57mmol)の3-ブチリルオキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する溶液に、2mLのトリフルオロ酢酸を加える。反応媒体を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:90/10のジクロロメタン/メタノール)。淡黄色の油の形態の88mgを、46%の収率で得る。

10

【0162】

4-2 1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレート

2.75mLのジクロロメタンおよび1.25mLのジメチルホルムアミドに溶解した80mg(0.24mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、0.08mL(0.48mmol)のジイソプロピルエチルアミン、84mg(0.26mmol)のTBTUおよび88mg(0.26mmol)の3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレートトリフルオロ酢酸塩を加える。2時間後、溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を分取TLCによってクロマトグラフィーにかける(溶離液:9/1のジクロロメタン/メタノール)。5.4mgの1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレートを2%の収率で得る。

20

HPLC:(方法B);保持時間:12.15分、86%、M+H:534。

【実施例5】

【0163】

1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素(化合物11)

5-1-1 3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニル

10mLのTHF中の500mg(2.92mmol)の3-オキソアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する浴に浸漬した溶液に、-50℃で臭化フェニルマグネシウムのジエチルエーテル溶液(3.9mL(11.7mmol)、3M)を滴下で添加する。媒体を-50℃で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによって加水分解する。室温に温めた後、1Nの塩酸溶液を加え、それに続いて酢酸エチルによって抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発乾固させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。白色の粉末の形態の253mgを、35%の収率で得る。

30

【0164】

5-1-2 3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニル

浴に浸漬した60%NaH(300mg)のDMF(3mL)懸濁液に、0℃で5mLのDMFに溶解した1g(4.0mmol)の3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルの溶液を滴下で添加する。2.5mLのn-ヨードブタンを滴下で添加する。反応媒体を0℃で15分間および室温で72時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによって媒体を加水分解し、それに続いて酢酸エチルによって抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発乾固させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。淡黄色の油の形態の500mgを、41%の収率で得る。

40

【0165】

5-1-3 3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジントリフルオロ酢酸塩

5mLのジクロロメタンに溶解した500mg(1.64mmol)の3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する溶液に、1mLのトリフルオロ酢酸を加える。反応媒体を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマト

50

グラフィーにかける(溶離液:90/10のジクロロメタン/メタノール)。淡黄色の粉末の形態の400mgを、76%の収率で得る。

【0166】

5-2 1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

4mLのジクロロメタンおよび1.5mLのジメチルホルムアミドに溶解した57mg(0.17mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、0.12mL(0.68mmol)のジイソプロピルエチルアミン、61mg(0.19mmol)のTBTUおよび55mg(0.17mmol)の3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジントリフルオロ酢酸塩を加える。3時間後、溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を分取TLCによって精製する(溶離液:9/1のジクロロメタン/メタノール)。3mgの1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素有、3%の収率で得る。

HPLC:(方法C);保持時間:11.6分、93%、M+H:520。

【実施例6】

【0167】

メチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシルアミド(化合物12)

6-1 4-メチルカルバモイル-4-シクロヘキシルピペリジン

2mLのジクロロメタンに溶解した70mg(0.22mmol)のピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロヘキシル-4'-メチルカルバモイルに、0°Cで1mLのトリフルオロ酢酸を加える。1時間後、溶媒を蒸発させ、反応媒体をジクロロメタンに溶解し、1Nの水酸化ナトリウムで洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。黄色の油の形態の44mgの4-メチルカルバモイル-4-シクロヘキシルピペリジンを、90%の収率で得る。

【0168】

6-2 メチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシルアミド

2mLのジクロロメタンおよび0.5mLのジメチルホルムアミドに溶解した66mg(0.20mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、0.06mL(0.40mmol)のジイソプロピルエチルアミン、71mg(0.22mmol)のTBTUおよび44mg(0.20mmol)の4-メチルカルバモイル-4-シクロヘキシルピペリジンを加える。2時間後、溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を分取TLCによって精製する(溶離液:8/2のジクロロメタン/メタノール)。白色の粉末の形態の11mgのメチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシルアミドを、10%の収率で得る。

HPLC:(方法D);保持時間:11.82分、97%、M+H:539。

【実施例7】

【0169】

1-[2-(3-シクロヘキサニルカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素(化合物13):

7-1-1 3-(メトキシメチルカルバモイル)アゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニル

2g(9.94mmol)の1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジンカルボン酸を8mLのジクロロメタンに溶解し、3.19g(9.94mmol)のTBTU、次いで4mLのジメチルホルムアミドを加える。10mLのジクロロメタンおよび5.17mL(29.8mmol)のジイソプロピルエチルアミン中の0.97g(9.94mmol)のN,0-ジメチルヒドロキシルアミンを加える。2時間攪拌した後、ジクロロメタンを加え、媒体を飽和NaHCO₃溶液、次いで5%クエン酸溶液で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮する。得られた粗生成物をシリ

カゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の1.9gを、78%の収率で得る。

【0170】

7-1-2 3-シクロヘキサンカルボニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニル

5mLのTHF中の301mg(1.23mmol)の3-(メトキシメチルカルバモイル)アゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルに、0℃でシクロヘキシルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.48mL(1.48mmol)、1M)を加える。さらに3.35mL(3.35mmol)のマグネシウム試薬が、出発物質の消失のために必要である。ジクロロメタンを加え、有機相を飽和NH₄Cl溶液、次いで飽和NaCl溶液で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の205mgを、62%の収率で得る。

10

【0171】

7-1-3 3-シクロヘキサンカルボニルアゼチジン

8mLのジクロロメタンに溶解した192mg(0.72mmol)の3-シクロヘキサンカルボニルアゼチジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する溶液に、2mLのトリフルオロ酢酸を加える。反応媒体を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮する。反応媒体を、1Nの水酸化ナトリウム溶液の存在下にてジクロロメタンで抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。白色の粉末の形態の95mgを、79%の収率で得る。

【0172】

7-2 1-[2-(3-シクロヘキサンカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

20

3.5mLのジクロロメタンおよび1.0mLのジメチルホルムアミドに溶解した189mg(0.57mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、0.2mL(1.14mmol)のジイソプロピルエチルアミン、202mg(0.63mmol)のTBTUおよび95mg(0.57mmol)の3-シクロヘキサンカルボニルアゼチジンを加える。5時間後、溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を分取TLCによって精製する(9/1のジクロロメタン/メタノール)。8.5mgの1-[2-(3-シクロヘキサンカルボニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素有、3%の収率で得る。

30

HPLC:(方法E);保持時間:12.36分、86%、M+H:482。

【実施例8】

【0173】

エチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート(化合物14):

8-1-1 2,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-5-オン

5mLのアセトニトリル中の500mg(4.5mmol)のヒスタミンを含有する懸濁液に、730mg(4.5mmol)のN,N'-カルボニルジイミダゾールを加え、混合物を80℃で16時間加熱する。室温に冷却した後に、溶媒を蒸発させ、2.5mLのエタノールを加える。生成物が沈殿し、0℃で1時間攪拌する。生成物を濾過し、氷冷のエタノールですすぎ、真空オーブン中で一晚乾燥させる。370mgの2,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-5-オンを、60%の収率で得る。

40

【0174】

8-1-2 6-エチル-7,8-ジヒドロ-6H-イミダゾ[1,5-c]ピリミジン-5-オン

5mLのDMFに溶解した500mg(3.6mmol)の5,6,7,8-テトラヒドロ-5-オキソイミダゾ[1,5-c]ピリミジンに、室温で173mg(4.32mmol)の水素化ナトリウムを注意深く加える。反応媒体を室温で1時間攪拌し、次いで0.35mL(4.32mmol)のヨードエタンを滴下で添加する。反応媒体を2時間室温で攪拌し、溶媒を次いで蒸発させる。残渣を1NのNaHCO₃溶液で処理し、クロロホルムで抽出する。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。得

50

られた油を下記のステップで直接使用する。

【0175】

8-1-3 エチル[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミン塩酸塩

前述のステップから得られた粗生成物に、水酸化カリウム水溶液(5mLの水中に173mg(6.16mmol))を加え、媒体を1時間還流させる。室温に冷却した後に、濃塩酸溶液をpH1まで加える。水を蒸発させ、残渣をエタノールに溶解する。エタノール性溶液を80℃に加熱し、熱い間に濾過する。濾液を蒸発させる。次いで、得られた固体は、1/1のエーテル/エタノール混合物から沈殿し、次いで窒素雰囲気下にて濾過する。160mgのエチル[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミン塩酸塩を、最後の2つのステップによって21%の収率で得る。

10

【0176】

8-2 メチル(S)-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ニトロフェノキシカルボニルアミノ)プロピオネート

1g(4.8mmol)のメチル(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオネート(調製2-1を参照されたい)を30mLのジクロロメタンに希釈する。溶液を冷水浴中で冷却し、1.4g(7.2mmol)の4-ニトロフェニルクロロホルメートおよび1.2mL(7.2mmol)のジイソプロピルエチルアミンを次いで加える。室温に温めた後、反応媒体を2時間攪拌する。溶液を水中に注ぎ、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで蒸発させる。得られた粗生成物を下記のステップでそれ以上精製することなく使用する。

【0177】

8-3 メチル(S)-2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオネート

0.14g(0.38mmol)のメチル(S)-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ニトロフェノキシカルボニルアミノ)プロピオネートを2mLのDMFに希釈する。溶液を80℃に加熱し、0.16g(0.76mmol)のエチル[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミン塩酸塩および0.13mL(1.3mmol)のジイソプロピルエチルアミンを次いで加える。5分後、反応媒体を室温に冷却し、15分間攪拌する。トルエンを加え、溶媒を蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:8/2のジクロロメタン/メタノール)。無色の油の形態の0.15gのメチル(S)-2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオネートを100%の収率で得る。

20

30

【0178】

8-4 2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸

150mg(0.4mmol)のメチル(S)-2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオネートを4mLのTHFおよび1mLの水に希釈し、150mg(6mmol)の水酸化リチウムを加える。混合物をマイクロ波反応器中で100℃にて10分間加熱する。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をシリカパッド上で精製する(溶離液:1/1のジクロロメタン/メタノール)。淡黄色の粉末の形態の100mgの2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸を、69%の収率で得る。

【0179】

8-5 エチル4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩

0.34g(1mmol)のエチルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレート(調製3-1-1を参照されたい)を、4mLの80/20ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸混合物に溶解する。溶液を2時間室温で攪拌し、次いで窒素下で蒸発させる。無色の油の形態の0.5gを得て、それ以上精製することなく下記のステップで使用する。

【0180】

8-6 エチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

66mg(0.19mmol)のエチル4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩を3mLのジクロロメタンおよび3mLのジメチルホルムアミドに希釈し、67mg(0.21m

40

50

mol)のTBTUおよび75mg(0.21mmol)の2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸および0.06mL(0.38mmol)のジイソプロピルエチルアミンを加える。室温で2時間攪拌した後、1NのNaOH水溶液を加え、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:95/5のジクロロメタン/メタノール)。黄色の油の形態の34mgのエチル4-シクロヘキシル-1-[2-{3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートを、30%の収率で得る。

HPLC:(方法F);保持時間:20.72分、91%、M+H:582。

【実施例9】

【0181】

N-シクロプロピル-N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-イル}プロピオンアミド(化合物15)

9-1-1 tert-ブチル4-シクロプロピルアミノピペリジン-1-カルボキシレートを

1g(5mmol)のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを、10%の酢酸を有する40mLのエタノールに溶解する。0.28mL(4.2mmol)のシクロプロピルアミンを加える。30分後、0.53g(36mmol)のNaBH₃CNを加え、反応媒体を1時間室温で攪拌する。アンモニア水溶液を加えることによって反応を停止させ、次いで有機生成物を酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:55/45のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の0.8gのtert-ブチル4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボキシレートを、79%の収率で得る。

【0182】

9-1-2 tert-ブチル4-(シクロプロピルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

0.8g(3.3mmol)のtert-ブチル4-シクロプロピルアミノピペリジン-1-カルボキシレート、0.48mL(3.3mmol)のトリエチルアミンおよび0.56mL(3.3mmol)の塩化プロピオニルを50mLのTHFに溶解する。反応媒体を2時間室温で攪拌する。水を加えることによって反応を停止させ、有機生成物を次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:6/4のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の0.87gのtert-ブチル4-(シクロプロピルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを89%の収率で得る。

【0183】

9-1-3 N-シクロプロピル-N-ピペリジン-4-イルプロピオンアミド

0.87g(2.9mmol)のtert-ブチル4-(シクロプロピルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを、8mLの80/20のDCM/MeOH混合物に溶解する。溶液を2時間室温で攪拌し、次いで1NのNaOH溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで蒸発させる。290mgの粗生成物を得て、それ以上精製することなく下記のステップで使用する。

【0184】

9-2 N-シクロプロピル-N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-イル}プロピオンアミド

100mg(0.51mmol)のN-シクロプロピル-N-ピペリジン-4-イルプロピオンアミド、170mg(0.51mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸(調製2-3を参照されたい)、108mg(0.56mmol)のEDCおよび76mg(0.56mmol)のHOBtを、窒素下で5mLのDMFに溶解する。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで溶液を5%クエン酸水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機相を1NのNaOH水溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、蒸発させる。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製する(条件、38頁を参照されたい)。2mgのN-シクロプロピル-N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-イル}-プロピオンアミドを8%の収率で得る。

HPLC:(方法G);保持時間:12.46分、92%、M+H:511。

【実施例10】

【0185】

1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素トリフルオロ酢酸塩(化合物17):

10-1-1 4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

150mLのジクロロメタンに溶解した17.2g(89.8mmol)の4-メチルベンゼンスルホニルクロリドを、4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル(20g(89.8mmol))およびトリエチルアミン(28mL)のジクロロメタン(200mL)溶液に加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。200mLの水を加えることによって反応を停止させ、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過する。白色の粉末の形態の30.3gの4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-カルボニトリルを、99%の収率で得る。

【0186】

10-1-2 1-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-イル]-ブタン-1-オン

88mL(176mmol)のn-プロピルマグネシウムクロリドを、4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(30g(88mmol))のトルエン(500mL)溶液に加える。反応混合物を65~70℃で6時間、次いで室温で一晩攪拌する。100mLのテトラヒドロフランを加えることによって反応を停止させ、次いで1Nの塩酸溶液によって加水分解し、酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過する。1.38gの出発物質を回収する。濾液を濃縮乾燥し、次いでシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:80/20のヘプタン/酢酸エチル)。白色の粉末の形態の17.8gの1-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-イル]-ブタン-1-オンを、50%の収率で得る。

【0187】

10-1-3 4-ブチリル-4-フェニルピペリジン塩酸塩

10g(26mmol)の1-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-イル]-ブタン-1-オンを、64mLの硫酸および32mLの水に懸濁させる。反応混合物を還流させながら48時間攪拌する。反応をHPLCによってモニターする。50mLのエタノール、続いて40mLの硫酸を加え、反応媒体をホモジナイズし、加熱を24時間続ける。氷を加えることによって反応を停止させ、水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルに溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液(4N)で沈殿させる。白色の粉末の形態の3.8gの4-ブチリル-4-フェニルピペリジン塩酸塩を、55%の収率で得る。

【0188】

10-1-4 1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)ブタン-1-オン

6バールの水素圧力下にてParr bomb中で、100mgのアルミナ上のロジウムおよび0.2mLの酢酸を、4-ブチリル-4-フェニルピペリジン塩酸塩(100mg(0.5mmol))のジオキサン(10mL)溶液に加える。反応媒体を80℃で12時間加熱する。反応を停止させ、次いでセライトを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶解し、1Nの水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:9/1のジクロロメタン/メタノール)。白色の粉末の形態の51.2mgの1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-ブタン-1-オンを、61%の収率で得る。

【0189】

10-2 1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素トリフルオロ酢酸塩

29mg(0.22mmol)のHOBTおよび41mg(0.22mmol)のEDCを、2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸(調製2-3を参照されたい)(62.5

10

20

30

40

50

mg(0.19mmol))および1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)ブタン-1-オン(43.7mg(0.19mmol))のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に加える。反応混合物を16時間室温で攪拌する。10mLの水を加えることによって反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を分取HPLCによって精製する(条件、38頁を参照されたい)。白色の泡の形態の63.7mgの1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素トリフルオロ酢酸塩を、59%の収率で得る。

HPLC:(方法J);保持時間:21.49分、97%、M+H:552。

【実施例 1 1】

【0190】

1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素(化合物18):

11-1-1 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル

2.5g(12.5mmol)のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(12.5mmol)を100mLのTHFに溶解し、-50℃の浴に浸漬する。40mL(40mmol)の臭化フェニルマグネシウム溶液を加える。1時間30分攪拌した後、飽和NH₄Cl溶液を加え、次いで反応媒体を酢酸エチルで抽出する。有機相を5%クエン酸で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/酢酸エチル)。白色の粉末の形態の1.84gを、53%の収率で得る。

【0191】

11-1-2 4-ブトキシ-4-フェニルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル

7.5mLのDMFに溶解した500mg(1.80mmol)の4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニルの溶液を0℃の浴に浸漬し、それに196mg(4.90mmol)の60%NaH、次いで1mL(8.7mmol)のn-ヨードブタンを加える。3時間攪拌した後、さらに206mgの60%NaHおよび1mLのn-ヨードブタンを加える。5日後、反応媒体を酢酸エチルで抽出し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:9/1のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の233mgを、39%の収率で得る。

【0192】

11-1-3 4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル

18mLのジオキサン中に178mgの5%Rh/Al₂O₃、0.35mLの酢酸および220mg(0.66mmol)の4-ブトキシ-4-フェニルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する溶液を、6パールの水素下で80℃にて18時間置く。反応媒体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:95/5のヘプタン/EtOAc)。無色の油の形態の139mgを、62%の収率で得る。

【0193】

11-1-4 4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジントリフルオロ酢酸塩

8mLのジクロロメタンに溶解した139mg(0.41mmol)の4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニルを含有する溶液に、2mLのトリフルオロ酢酸を加える。反応媒体を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮する。無色の油の形態の241mgを得て、それ以上精製することなく下記のステップで使用する。

【0194】

11-2 1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

2mLのDMFに溶解した69mg(0.21mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジントリフルオロ酢酸塩(71mg(0.20mmol))のDMF(1.5mL)、EDC(44mg(0.23mmol))およびHOBt(33mg(0.24mmol))溶液を加える。2時間30分後、反応媒体を2%クエン酸水溶液で加水分解し、次いでジクロロメタンで抽出する。次いで、有機相を1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。この

油をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:8/2のDCM/MeOH)。25mgの1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素を、22%の収率で得る。

^1H NMR/ $\text{DMSO-}d_6$ 100°C: δ =0.87~0.94 (m, 4H); 1.06~1.23 (m, 5H); 1.33~1.68 (m, 12H); 1.72~1.80 (m, 3H); 2.63 (t, J =7.6Hz, 2H); 2.71~2.83 (m, 4H); 2.91~3.09 (m, 2H); 3.19~3.28 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 4.84 (bq, J =6.4~8.4Hz, 1H); 5.96~6.02 (m, 2H); 6.79 (d, J =5.6Hz, 2H); 6.82 (s, 1H); 7.08 (d, J =8.0Hz, 2H); 7.58 (s, 1H)。

【実施例 1 2】

【0 1 9 5】

エチル4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート(化合物24):

12-1-1 tert-ブチル4-エチル-4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレート

0.2g(0.78mmol)のtert-ブチル4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレートを、-10°Cで4mLのTHFに溶解する。0.8mL(1.56mmol)のリチウムジイソプロピルアミドを滴下で添加する。15分後、0.09mL(1.2mmol)のヨードエタンを加え、混合物を室温に温める。混合物を30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで濃縮乾燥する。得られた油をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:95/5のヘプタン/酢酸エチル)。黄色の油の形態の183mgのtert-ブチル4-エチル-4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレートを、82%の収率で得る。

【0 1 9 6】

12-1-2 4-エトキシカルボニル-4-エチルピペリジントリフルオロ酢酸塩

183mg(0.64mmol)のtert-ブチル4-エチル-4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレートを、4mLの8/2ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸混合物中で希釈する。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させる。油の形態の140mgの4-エトキシカルボニル-4-エチルピペリジントリフルオロ酢酸塩を、73%の収率で得る。

【0 1 9 7】

12-2 エチル4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

0.194g(0.59mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン酸(調製2-3を参照されたい)、140mg(0.47mmol)の4-エトキシカルボニル-4-エチルピペリジントリフルオロ酢酸塩、124mg(0.65mmol)のEDCおよび88mg(0.65mmol)のHOBTを4mLのDMFに溶解する。混合物を室温で72時間攪拌する。反応媒体を1NのNaOH水溶液で洗浄し、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発させる。

【0 1 9 8】

得られた油をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:90/10のDCM/MeOH)。無色の油の形態の89mgのエチル4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートを、30%の収率で得る。

HPLC:(方法M);保持時間:9.32分、93%、M+H:500。

【実施例 1 3】

【0 1 9 9】

シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物26)

13-1 4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

3mLのジクロロメタンに溶解した480mg(1.54mmol)のピペリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロヘキシル-4'-カルボン酸を含有した溶液に、室温で1mLのトリフルオロ酢酸を加える。溶媒を蒸発させた後、得られた油を下記のステップにおいて使用する。

【0 2 0 0】

13-2 シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

0.8mLのジメチルホルムアミド中の93mg(0.28mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸および100mg(0.31mmol)の4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩を含有する溶液に、0.16mLのジイソプロピルエチルアミンおよび90mg(0.28mmol)のTBTUを加える。反応媒体を室温で18時間攪拌する。水を加えることによって反応を停止させ、有機化合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発させる。得られた油を分取HPLCによって精製する(条件、38頁を参照されたい)。35mgのシクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩を19%の収率で得る。

HPLC:(方法L);保持時間:14.75分、96%、M+H:526。

【実施例14】

【0201】

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素トリフルオロ酢酸塩(化合物27)

14-1-1 tert-ブチル3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-カルボキシレート

実施例6-1-2に記載されているように調製した170mg(0.56mmol)のtert-ブチル3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-カルボキシレート、48mgの5%アルミナ上のロジウム、5mLのメタノールおよび0.6mLの酢酸を、Parr bomb中に導入する。媒体を、4バールの水素下で90℃にて7日間攪拌する。反応媒体を濾過し、ジクロロメタンですすぎ、次いで濃縮乾燥する。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:95/5のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の96mgのtert-ブチル3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-カルボキシレートを、55%の収率で得る。

【0202】

14-1-2 3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジントリフルオロ酢酸塩

91mg(0.29mmol)のtert-ブチル3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-カルボキシレートを8mLのジクロロメタンに溶解する。反応媒体を氷浴中に浸漬する。2mLのトリフルオロ酢酸を加える。1時間後、溶媒を蒸発させる。茶色の油の形態の113mgを、下記のステップでそれ以上精製することなく使用する。

【0203】

14-2 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素トリフルオロ酢酸塩

2mLのDMFに溶解した97mg(0.29mmol)の2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン酸(調製2-3を参照されたい)に、94mg(0.29mmol)の3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジントリフルオロ酢酸塩、70mg(0.37mmol)のEDCおよび45mg(0.33mmol)のHOBtを加える。3時間後、反応媒体を、1Nの水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製する。33mgの1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(2-メチルシクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素トリフルオロ酢酸塩を18%の収率で得る。

¹H NMR(DMSO-d₆, 100℃): δ=0.79~0.86 (m, 3H); 0.88~0.95 (m, 3H); 1.10~1.30 (m, 2H); 1.40~1.50 (m, 8H); 1.63~1.73 (m, 2H); 1.98~2.05 (m, 1H); 2.78 (bq, J=6.8~8.8Hz, 5H); 3.22~3.38 (m, 2H); 3.56~3.70 (m, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.80~4.20 (m, 1H); 4.34 (bt, J=7.2Hz, 1H); 5.90~6.20 (m, 2H); 6.85 (bd, 2H); 7.10 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.31 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【実施例 15】

【0204】

1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素(化合物29)

15-1-1 2-フェニルヘプタンニトリル

0°Cに冷却した60%NaH(2g)のDMF(50mL)懸濁液に、5g(42.7mmol)のフェニルアセトニトリルを滴下で添加する。0°Cで30分間攪拌した後、5.32mL(42.7mmol)のプロモペンタンを滴下で添加する。反応媒体を16時間室温で攪拌し、次いで氷で処理し、エチルエーテルで抽出する。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、加圧下で蒸発させる。オレンジ色-黄色の油を得て、減圧下(70~75°C、 1×10^{-1} ミリバール)で分留によって精製する。オレンジ色の油の形態の5.14gを、64%の収率で得る。

10

【0205】

15-1-2 2-ヒドロキシメチル-2-フェニルヘプタンニトリル

0°Cに冷却した60%NaH(1.34g)のDMF(50mL)懸濁液に、5.14g(27.4mmol)の2-フェニルヘプタンニトリルを加える。30分間攪拌した後、7.6g(220mmol)のパラホルムアルデヒドを少しずつ加える。反応媒体を室温で6時間攪拌し、次いで氷で加水分解し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、加圧下で蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:8/2のヘプタン/酢酸エチル)。淡黄色の油の形態の4.24gを、71%の収率で得る。

20

【0206】

15-1-3 トルエン-4-スルホン酸2-シアノ-2-フェニルヘプチルエステル

25mLのジクロロメタン中に4.24g(19.5mmol)の2-ヒドロキシメチル-2-フェニルヘプタンニトリルを含有する溶液に、4.1g(21.5mmol)のp-トルエンスルホニルクロリドおよび6mLのトリエチルアミンを加える。反応媒体を15時間室温で攪拌し、次いで1Nの塩酸溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、加圧下で蒸発させる。黄色の油を得て、9/1のヘプタン/ジイソプロピルエーテル混合物から沈殿させる。形成された沈殿物を濾過し、ジイソプロピルエーテルですすぐ。ベージュ色の粉末の形態の5.26gを、72%の収率で得る。

30

【0207】

15-1-4 3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン

25mLのTHF中の5.26g(14.1mmol)のトルエン-4-スルホン酸2-シアノ-2-フェニルヘプチルエステルを含有する溶液に、窒素下で600mg(15.5mmol)のLiAlH₄粉末を注意深く加える。反応媒体を室温で1時間攪拌し、次いで硫酸ナトリウムペースト(熱水+Na₂SO₄)で処理する。室温で30分間攪拌した後、形成された塩を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させる。残渣をジクロロメタンに溶解し、1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させる。無色の油の2.90gを得て、それ以上精製することなく下記のステップで使用する。

【0208】

40

15-2 1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素

170mg(0.837mmol)の3-ペンチル-3-フェニルアゼチジンを、50mgの2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸(調製2-3を参照されたい)を有する2mLのDMFに溶解する。この溶液に、177mg(0.920mmol)のEDC、次いで125mg(0.920mmol)のHOBtを加える。反応媒体を4時間攪拌し、次いで1Nの水酸化ナトリウムで処理し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:90/10のDCM/メタノール)。白色の粉末の形態の180mgの1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)]

50

エチル]尿素を、41%の収率で得る。

¹H NMR/DMSO_{D6} 100°C: δ=7.45 (s, 1H); 7.30 (m, 3H); 7.22 (m, 1H); 7.19 (m, 4H); 6.82 (m, 2H); 6.72 (s, 1H); 5.99 (d, J=9.2Hz, 1H); 5.90 (m, 1H); 4.38 (q, J=7.2Hz, 1H); 3.73 (m, 4H); 3.23 (m, 2H); 2.93 (m, 3H); 2.75 (d, J=6Hz, 2H); 2.61 (t, J=6.80Hz, 2H); 1.18 (m, 4H); 0.98 (m, 2H); 0.78 (t, J=6.4Hz, 3H)。

【実施例 1 6】

【0 2 0 9】

エチル1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート(化合物30):

16-1 エチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート 10

3.1g(10mmol)の(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸、1.9g(11mmol)のEDC、1.5g(11mmol)のHOBtおよび1.7mL(20mmol)のジイソプロピルエチルアミンを80mLのDMFに溶解する。混合物を室温で15分間攪拌し、20mLのDMFに希釈した2.6g(10mmol)のエチルピペリジン-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレート(調製9-2を参照されたい)を次いで加える。2時間攪拌した後、さらなる1.7mL(20mmol)のジイソプロピルエチルアミンを加える。5%クエン酸水溶液を加えることによって反応を停止させる。有機生成物を酢酸エチルで抽出し、有機相を1NのNaOH水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発させる。無色の油の形態の5.2gのエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、75%の収率で得る。 20

【0 2 1 0】

16-2 エチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

0.26g(0.5mmol)のエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、4mLのDCMおよび1mLのトリフルオロ酢酸に希釈し、溶液を2時間室温で攪拌し、次いで1NのNaOH水溶液を加えることによってクエンチし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで蒸発させる。無色の油の形態の200mgのエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、95%の収率で得る。 30

【0 2 1 1】

16-3 エチル1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

200mg(0.48mmol)のエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートおよび105mg(0.52mmol)のパラ-ニトロフェニルクロロホルメートを5mLのジクロロメタンに溶解する。混合物を2時間室温で攪拌し、次いで溶液を20%NH₄OH水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。得られた無色の油を5mLのDMFに希釈し、混合物を80°Cに加熱し、58mg(0.52mmol)のヒスタミンを次いで加え、溶液を80°Cで5分間および室温で10分間攪拌する。5%クエン酸水溶液を加えることによって反応を停止させ、有機生成物をDCMで抽出する。有機相を1NのNaOH水溶液、次いで水で洗浄する。硫酸ナトリウム上での乾燥および蒸発の後、得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:80/20のDCM/MeOH)。無色の油の形態の40mgのエチル1-((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、15%の収率で得る。 40

HPLC:(方法N);保持時間:11.01分、96%、M+H:558。

【実施例 1 7】

【0 2 1 2】

1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素トリフルオロ酢酸塩(化合物32): 50

17-1-1 1-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オン
3.9mL(2.94mmol)の臭化エチルマグネシウムの3M溶液を、2g(5.9mmol)の4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-カルボニトリルのトルエン(40mL)溶液に加える。反応混合物を65~70℃で一晩攪拌する。反応を停止させ、1Nの塩酸溶液で加水分解し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を酢酸エチルに溶解し、それに1Nの塩酸溶液を加え、混合物を室温で72時間攪拌する。黄色の油の形態の2.16gの1-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オンを、99%の収率で得る。

【0213】

17-1-2 1-(4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパン-1-オン塩酸塩

10

2.1g(5.6mmol)の1-[4-フェニル-1-(トルエン-4-スルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オンを、14mLの硫酸および7mLの水に懸濁させる。反応混合物を還流させながら72時間攪拌する。氷を加えることによって反応を停止させ、水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をジエチルエーテルに溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液(4N)で沈殿させる。ベージュ色の粉末の形態の1.04gの1-(4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパン-1-オン塩酸塩を、73%の収率で得る。

【0214】

17-1-3 tert-ブチル4-フェニル-4-プロピオニルピペリジン-1-カルボキシレート

20

5mLのジクロロメタンに溶解した470mg(2.17mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートを、1-(4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(500mg(1.97mmol))およびトリエチルアミン(0.7mL(4.93mmol))のジクロロメタン(5mL)溶液に加える。反応混合物を2時間室温で攪拌する。10mLの水を加えることによって反応を停止させる。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:80/20のヘプタン/酢酸エチル)。白色の粉末の形態の582mgのtert-ブチル4-フェニル-4-プロピオニルピペリジン-1-カルボキシレートを、93%の収率で得る。

【0215】

17-1-4 tert-ブチル4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-カルボキシレート

30

下記をParr bomb中に導入する:582mg(1.83mmol)のtert-ブチル4-フェニル-4-プロピオニルピペリジン-1-カルボキシレート、300mgのアルミナ上のロジウムおよび15mLのジオキサン中の0.5mLの酢酸。反応混合物を6バールの水素圧力下に置き、80℃で16時間攪拌する。反応を停止させ、セライトを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:95/5のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の549mgのtert-ブチル4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-カルボキシレートを、93%の収率で得る。

【0216】

17-1-5 4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン塩酸塩

40

549mg(1.7mmol)のtert-ブチル4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-カルボキシレートを、酢酸エチル中の2mL(17mmol)の塩化水素(4N)に溶解する。反応混合物を6時間室温で攪拌する。溶媒を蒸発させる。残渣をエーテルに溶解し、濾過する。白色の粉末の形態の395mgの4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン塩酸塩を、90%の収率で得る。

【0217】

17-2 1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

58mg(0.42mmol)のHOBtおよび81mg(0.42mmol)のEDC、次いで0.2mL(1.15mmol)のジイソプロピルエチルアミンを、2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸(調製2-3を参照されたい)(128mg(0.38mmol))および4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン塩酸塩(62.9mg(0.38mmol))のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。10mLの水を加えることによって反

50

応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を分取HPLCによって精製する(条件、38頁を参照されたい)。白色の粉末の形態の98.5mgの1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-尿素トリフルオロ酢酸塩を、48%の収率で得る。

HPLC:(方法N);保持時間:9.98分、97%、M+H:538。

【実施例18】

【0218】

1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素トリフルオロ酢酸塩(化合物33): 10
18-1-1 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド:

28mLのアセトニトリルに懸濁した1g(10.4mmol)の1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドおよび3.18g(11.4mmol)の塩化トリチルを含有する溶液に、2.5mL(17.7mmol)のトリエチルアミンを滴下で添加する。室温で2時間攪拌した後、30mLの水を加え、粗反応生成物を濾過する。ベージュ色の粉末の形態の3.2gを得て、それ以上精製することなく下記のステップで使用する。

【0219】

18-1-2 ピペリジン-1-イル-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル-メチレン)アミン:

342mg(1.01mmol)の1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドおよび100mg(1.0mmol)のピペリジン-1-イルアミンを含有する溶液に、3.5mLのエタノールおよび1.5mLのジクロロメタンを加える。反応媒体を80℃に1時間加熱する。溶媒を蒸発させ、450mgの粉末を得て、それ以上精製することなく下記のステップで使用する。 20

【0220】

18-1-3 C-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルアミン二塩酸塩

酢酸エチル中の3.5mLの塩化水素(3N)中の450mgのピペリジン-1-イル-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル-メチレン)アミンを含有する溶液に、90mgの10%Pd/C、0.5mLのTHFおよび0.9mLのエタノールを加える。反応媒体を6バールの水素圧力下に置き、80℃で3時間加熱する。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:6/4のDCM/MeOH)。白色の粉末の形態の50mgのC-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルアミン二塩酸塩を、29%の収率で得る。 30

【0221】

18-2 メチル(S)-2-[3-(1H-イミダゾール-4-イル-メチル)ウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)-プロパノエート

5mLのジメチルホルムアミド中の1.1g(0.37mmol)のメチル(S)-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ニトロフェノキシカルボニルアミノ)プロパノエート(調製2-2を参照されたい)および0.7mL(0.37mmol)のジイソプロピルエチルアミンを、80℃で500mg(0.37mmol)のC-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルアミン二塩酸塩のジメチルホルムアミド(15ml)溶液に加える。反応混合物を80℃で2時間攪拌する。30mLの水を加えることによって反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:80/20のジクロロメタン/メタノール)。黄色の油の形態の279mgのメチル(S)-2-[3-(1H-イミダゾール-4-イル-メチル)-ウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロパノエートを、63%の収率で得る。 40

【0222】

18-3 2-[3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸

351mg(84mmol)の水酸化リチウム一水和物を、メチル(S)-2-[3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロパノエート(278mg(8.4mmol))のテトラヒドロフラン(5mL)および水(1mL)溶液に加える。反応混合物をマイクロ波反応器中で100℃にて10分間加熱する。2mLの水および0.5mLの酢酸を加えることによって反応を停止させ 50

、次いで酢酸エチルで抽出する。水相を濃縮乾燥し、次いで残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のジクロロメタン/メタノール)。白色の泡の形態の261mgの2-[3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸を、98%の収率で得る。

【0223】

18-4 1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

70mg(0.52mmol)のHOBtおよび99.4mg(0.52mmol)のEDC、次いで0.25mL(1.4mmol)のジイソプロピルエチルアミンを、2-[3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸(150mg(0.47mmol))および1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)プロパン-1-オン(123mg(0.47mmol))のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に加える。反応混合物を16時間室温で攪拌する。10mLの水を加えることによって反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を分取HPLCによって精製する(条件、38頁を参照されたい)。無色の油の形態の8.5mgの1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素トリフルオロ酢酸塩を、4%の収率で得る。

HPLC:(方法N);保持時間:9.93分、98%、M+H:524。

【実施例19】

【0224】

エチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート(化合物34):

19-1 エチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

20mLのDMFに溶解した3.22g(10.9mmol)の(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸に、2.29g(12.0mmol)のEDC、1.62g(12.0mmol)のHOBt、2.62g(10.9mmol)のエチル4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート(調製3-1-2を参照されたい)および4.6mL(32.7mmol)のトリエチルアミンを加える。2時間30分攪拌した後、1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって反応を停止させ、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:7/3のヘプタン/EtOAc)。白色の粉末の形態の3.70gのエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、66%の収率で得る。

【0225】

19-2 エチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

浴に浸漬した30mLのDCMに溶解した3.7g(7.16mmol)のエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートに、0°Cで10mLのトリフルオロ酢酸を加える。1時間30分攪拌した後、溶媒を蒸発させる。反応媒体を1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、DCMで抽出する。次いで、有機相を水で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。白色の粉末の形態の2.74gのエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、92%の収率で得る。

【0226】

19-3 エチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

冷水浴に浸漬した25mLのDCMに溶解した2.35g(5.64mmol)のエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートに、1.25g(6.21mmol)の4-ニトロフェニルクロロホルメートを加える。室温に温めた後、反

応媒体を1時間攪拌する。NH₄OH水溶液を加えることによって反応を停止させ、有機化合物をDCMで抽出する。次いで、有機相を水で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を25mLのDMFに80℃で溶解し、0.70g(6.3mmol)のヒスタミンを次いで加える。15分後、1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって反応を停止させ、有機化合物をDCMで抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:86/14のDCM/MeOH)。白色の粉末の形態の1.48gのエチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートを、47%の収率で得る。

¹H NMR/DMSO-d₆ 100℃: δ=0.87~1.28 (m, 10H); 1.50~1.70 (m, 3H); 1.71~1.74 (m, 2H); 1.80~2.00 (m, 2H); 2.54~2.63 (m, 2H); 2.71~2.83 (m, 2H); 3.24 (bq, J=6.4~6.8Hz, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.75~4.05 (m, 4H); 4.12 (bq, J=6.8~7.2Hz, 2H); 4.81 (bq, J=6.8~8.0Hz, 1H); 5.93 (bt, J=4.8~5.6Hz, 1H); 6.01 (bd, J=8.0Hz, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.82 (bd, J=8.4Hz, 2H); 7.08 (bd, J=7.6Hz, 2H); 7.44 (s, 1H); 11.45 (bs, 1H)。

【実施例 20】

【0227】

1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素(化合物40):

20-1 1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)ブタン-1-オン

2.5g(7.4mmol)のtert-ブチル4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボキシレート(調製17-1-4を参照されたい)を、40mLのジクロロメタンおよび8mLのトリフルオロ酢酸を含む混合物中で希釈する。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1NのNaOH水溶液を加えることによって反応を停止させ、有機化合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで濃縮する。無色の油の形態の2.1gの1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)ブタン-1-オンを、100%の収率で得る。

【0228】

20-2 tert-ブチル[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメート

2.1g(8.9mmol)の1-(4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)ブタン-1-オン、2.6g(8.9mmol)の(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸、1.88g(9.8mmol)のEDCおよび1.2g(9.8mmol)のHOBtを、30mLのDMFに溶解する。混合物を室温で2時間攪拌する。溶液を2.5%クエン酸水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機相を10NのNaOH水溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:70/30のヘプタン/酢酸エチル)。無色の油の形態の1.4gのtert-ブチル[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメートを、31%の収率で得る。

【0229】

20-3 1-{1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル}-ブタン-1-オン

1.4g(2.7mmol)のtert-ブチル[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメートを、40mLのDCMおよび8mLのトリフルオロ酢酸からなる混合物中に入れる。反応媒体を2時間室温で攪拌し、次いで1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって反応を停止させる。ジクロロメタンによる抽出の後、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮する。無色の油の形態の1.24gの1-{1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル}-ブタン-1-オンを、100%の収率で得る。

【0230】

20-4 1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジ

10

20

30

40

50

ル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素

1.24g(3mmol)の1-{1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-イル}ブタン-1-オンおよび660mg(3.3mmol)のパラ-ニトロフェニルクロロホルメートを、0℃で40mLのジクロロメタンに溶解する。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで20%アンモニア水溶液を加えることによって反応を停止させ、有機生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた白色の固体を20mLのDMFに溶解し、混合物を80℃に加熱し、0.367g(3.3mmol)のヒスタミンを次いで加え、溶液を80℃で5分間および室温で10分間攪拌する。1NのNaOH水溶液を加えることによって反応を停止させ、反応媒体をDCMで抽出する。有機相を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:80/20のDCM/MeOH)。白色の粉末の形態の1.1gの1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素を、67%の収率で得る。

¹H NMR(DMSO_{D6}, 100℃): δ=0.87~1.22 (m, 10H); 1.38~1.54 (m, 5H); 1.59~1.62 (m, 2H); 1.70~1.73 (m, 2H); 1.85~1.98 (m, 2H); 2.40 (t, J=7.2Hz, 2H); 2.61 (t, J=7.2Hz, 2H); 2.70~2.94 (m, 2H); 3.24 (bq, J=6.4~6.8Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.75~4.05 (m, 4H); 4.79 (bq, J=6.8~8.0Hz, 1H); 5.92 (bt, J=4.8~5.6Hz, 1H); 5.99 (bd, J=8.0Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.81 (bd, J=8.4Hz, 2H); 7.07 (bd, J=7.6Hz, 2H); 7.44 (s, 1H); 11.45 (bs, 1H)。

【実施例 2 1】

【0 2 3 1】

エチル4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(化合物45):
21-1 エチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

0.5g(2.1mmol)のエチルピペリジン-4-シクロヘキシル-4'-カルボキシレート(調製3-1-2を参照されたい)、0.7g(2.1mmol)のBoc-3,4-ジクロロ-D-フェニルアラニン、0.31g(2.3mmol)のHOBT、0.44g(2.3mmol)のEDCおよび0.73mL(4.2mmol)のジイソプロピルエチルアミンを、5mLのジメチルホルムアミド中に入れる。混合物を2時間室温で攪拌し、次いで5%クエン酸水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機相を1Nの水酸化ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、最後に濃縮乾燥する。得られた油を、クロマトグラフィーにかける(溶離液:5/5のヘプタン/酢酸エチル)。300mgのエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、26%の収率で得る。

【0 2 3 2】

21-2 エチル1-[(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート

300mg(0.54mmol)のエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、5mLの2/1のジクロロメタン/トリフルオロ酢酸溶液中で希釈する。2時間後、混合物を1Nの水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮乾燥する。210mgのエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートを、86%の収率で得る。

【0 2 3 3】

21-3 4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロ酢酸塩)

0.5g(1.4mmol)の3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピルアミンを、2mLのトリフルオロ酢酸を有する8mLのジクロロメタンに溶解する。2時間後、媒体を濃縮する。得られたベージュ色の固体をEtOAcおよび水に溶解し、次いで水相を濃縮乾燥する。0.3gの4

- (3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロ酢酸塩)を61%の収率で得る。

【0234】

21-4 エチル4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

0.07g(0.15mmol)のエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートおよび34mg(0.17mmol)のパラ-ニトロフェニルクロロホルメートを、5mLのジクロロメタンに溶解する。混合物を2時間室温で攪拌し、次いで溶液を水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥する。得られた無色の油を5mLのジメチルホルムアミドに希釈し、混合物を80℃に加熱し、57mg(0.16mmol)の3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピルアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)を、0.05mL(0.3mmol)のジイソプロピルアミンと共に加える。溶液を80℃で5分間および室温で16時間攪拌する。1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって反応を停止させ、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させる。得られた油を、クロマトグラフィーにかける(溶離液:90/10のDCM/MeOH)。無色の油の形態の40mgのエチル4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]ウレイド}-プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレートを、44%の収率で得る。

¹H NMR(DMSO-d₆, 100℃): δ=0.92~1.20 (m, 6H); 1.22 (t, 3H, 7.2Hz); 1.27 (m, 2H); 1.61 (m, 2H); 1.72~1.84 (m, 3H); 1.98 (m, 3H); 2.82~3.22 (m, 6H); 3.64 (m, 4H); 3.93 (t, 2H, 6.8Hz); 4.14 (四重線, 2H, 7.2Hz); 4.87 (四重線, 1H, 6.4Hz); 6.01 (m, 2H); 6.87 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.18 (d, 1H, 6.8Hz); 7.40 (d, 1H, 2.4Hz); 7.47 (d, 1H, 8.4Hz); 7.52 (s, 1H)

【実施例22】

【0235】

エチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-チオウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート(化合物47):

22-1 エチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩

80mLのジクロロメタン中の10g(19.4mmol)のエチル1-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート(調製19-1を参照されたい)に、室温で20mLのトリフルオロ酢酸を加える。反応媒体を2時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させる。ジエチルエーテルおよび数滴のジクロロメタンを得られた油に加え、得られた白色の固体を濾過し、次いで乾燥させる。8gのエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩を78%の収率で得る。

【0236】

22-2 エチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-イソチオシアナト-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート

5mLのCH₂Cl₂および0.5mL(2.8mmol)のジイソプロピルエチルアミンに溶解した500mg(0.94mmol)のエチル1-[(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩に、219mg(0.94mmol)のチオ炭酸O,0-ビス(2-ピリジル)エステルを加える。反応媒体を室温で2時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:6/4のヘプタン/EtOAc)。無色の油の形態の421mgのエチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-イソチオシアナト-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートを、97%の収率で得る。

【0237】

22-3 エチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート

5mLのDMF中の400mg(0.87mmol)のエチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-イソチオシアナト-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートに、97mg(0.87mmol)のヒスタミン、次いで0.130mL(0.87mmol)の1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを加える。反応媒体を2時間攪拌し、次いで5%クエン酸水溶液を加えることによって加水分解する。有機化合物をジクロロメタンで抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかける(溶離液:80/20のCH₂Cl₂/MeOH)。淡黄色の粉末の形態の265mgのエチル4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレートを、53%の収率で得る。

HPLC:(方法U);保持時間:16.05分、95%、M+H:569。

10

【0238】

Table I(表I)は、本発明による化合物の実施例を例示する。この表において、
-「塩」の欄において、TFAは、トリフルオロ酢酸塩形態の化合物を表し、
-純度(%)は、HPLCスペクトルから得られる生成物の純度を表し、
-質量(M+H)は、予想される生成物のHPLCピークに関連する質量スペクトルから得た質量+Hを表す。

【0239】

【表 1 A】

Table I

番号	名称	塩	純度 (%)	HPLC 保持時間(分)	質量 (M+H)	使用する HPLC 法	¹ H NMR/DMSO-d ₆ 100°C:	使用する合成経路: 実施例番号を参照
1	1-[(S)-2-(4-ブチリル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	TFA	98.0	15.87	545	A1		1
2	1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシ-2-(4-オキシ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デス-8-イル)エチル]尿素	-					δ = 1.66 (dl, J = 13.2 Hz, 2H); 2.24-2.32 (m, 1H); 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.75 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H); 2.86-2.93 (m, 5H); 3.22 - 3.28 (m, 2H); 3.42-3.73 (m, 1H); 3.74 (s, 3H); 4.60 (s, 2H); 4.87 (ql, J = 7.2 Hz, 1H); 5.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.77-6.83 (m, 5H); 7.07-7.13 (m, 2H); 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 7.44 (s, 1H), 8.334 (s, 1H).	2
3	1-[2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	-					δ = 1.92-2.13 (m, 2H); 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.72-2.99 (m, 8H); 3.26 (ql, J = 5.6- 7.2 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 4.87 (ql, J = 8.4 Hz, 1H); 5.95 (tl, 1H); 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.11-7.14 (m, 2H); 7.34-7.53 (m, 7H)	2

10

20

30

【表 1 B】

4	1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]尿素	-					δ =1.72-1.76 (m, 2H); 2.64 (t, J = 6.8Hz, 2H); 2.67-2.96 (m, 8H); 3.26 (ql, J = 5.6 - 7.2 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 4.89 (ql, J = 8.4 Hz, 1H); 5.96 (tl, J = 5.6 Hz, 1H); 6.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.83-6.86 (m, 2H); 7.11-7.20 (m, 5H); 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 7.53 (s, 1H).	
5	1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシ-2-ピペリジン-1-イルエチル]尿素	TFA	90.0	13.16	400	A		2
6	エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート	-					δ = 0.87-0.90 (m, 2H); 1.07-1.37 (m, 13H?); 1.57-1.64 (m, 3H); 1.72-1.75 (m, 2H); 1.92-1.96 (m, 2H); 2.66-2.82 (m, 4H?); 3.29-3.35 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.13 (q, J = 6.8-7.2 Hz, 2H); 4.80 (m, 1H); 6.00-6.10 (m, 2H); 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.30 (s, 1H); 8.80 (s, 1H)	3
7	N-{1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-イル}-N-フェニル-プロピオンアミド	-					δ = 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H); 1.01-1.07 (m, 2H); 1.75-1.77 (m, 2H); 1.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 2.54-2.79 (m, 6H?); 3.20 (ql, J = 6.0-6.8 Hz, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.00-4.30 (m, 2H?); 4.53-4.59 (m, 1H); 4.76 (ql, J = 6.8-8.8 Hz, 1H); 5.87-5.94 (m, 2H); 6.74 (dl, J = 8.4 Hz, 3H); 6.99 (dl, J = 8.8 Hz, 2H); 7.12-7.14 (dl, 2H); 7.39-7.46 (m, 4H)	
8	1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]-3-フェニルアゼチジン-3-イルブチレート	-	86.0	12.15	534	B		4

10

20

30

40

【表 1 C】

9	エチル 1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシ-フェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	-					$\delta = 1.20$ (t, J = 7.2 Hz, 2H); 1.35-1.41 (m, 1H?); 1.72-1.76 (m, 2H); 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.70-2.94 (m, 9H?); 3.25 (ql, J = 6 - 6.4 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.91-3.95 (m, 1H?); 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 4.82 (ql, J = 7.6 Hz, 1H); 5.94 (tl, J = 5.6 Hz, 1H); 6.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.79-6.83 (m, 3H); 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.60 (sl, 1H).	2
10	1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}尿素	-					$\delta = 1.61$ -1.70 (m, 2H); 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.72-3.10 (m, 8H); 3.26 (ql, J = 6 - 6.8 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.88 (ql, J = 7.6 Hz, 1H); 5.97 (tl, J = 5.2 Hz, 1H); 6.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.82-6.99 (m, 5H); 7.11-7.19 (m, 3H); 7.55 (s, 1H).	2
11	1-[2-(3-ブトキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	-	93.0	11.6	520	C		5
12	メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシルアミド	-	97.0	11.82	539	D		6
13	1-[2-(3-シクロヘキサニルカルボニル-アゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	-	86.0	12.36	482	E		7

10

20

30

40

【表 1 D】

14	エチル 4-シクロヘキシル-1-[2-(3-エチル-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート	-	91.0	20.72	582	F		8
15	N-シクロプロピル-N-{1-[2-(3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-イル}プロピオンアミド	-	92.0	12.46	511	G		9
16	エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-(3-{2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-3-フェニル-プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	TFA	99.0	10.14	524	I		3
17	1-[2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]3-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]尿素	TFA	97.0	21.49	552	J		10
18	1-[2-(4-ブトキシ-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]尿素	-					$\delta = 0.87-0.94$ (m, 4H); 1.06-1.23 (m, 5H); 1.33-1.68 (m, 12H); 1.72-1.80 (m, 3H); 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 2.71-2.83 (m, 4H); 2.91-3.09 (m, 2H); 3.19-3.28 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 4.84 (ql, J = 6.4-8.4 Hz, 1H); 5.96-6.02 (m, 2H); 6.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H); 6.82 (s, 1H); 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.58 (s, 1H).	11
19	エチル 4-シクロヘキシル-1-(2-(3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-2-フェニル-アセチル)ピペリジン-4-カルボキシレート	-	99.0	19.9	510	K		3

10

20

30

40

【表 1 E】

20	メチル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	-					$\delta = 0.84-0.88$ (m, 2H); 1.03-1.28 (m, 5H); 1.56-1.63 (m, 3H); 1.71-1.74 (m, 2H); 1.86-1.94 (m, 2H); 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.71-2.83 (m, 6H); 3.24 (ql, $J = 6.0-6.8$ Hz, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 3.90-4.10 (m, 1H); 4.81 (ql, $J = 6.0-8.4$ Hz, 1H); 5.93 (tl, $J = 5.2-5.6$ Hz); 6.01 (dl, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.97 (s, 1H).	3
21	1-[2-(4-シクロヘキシル-4-エトキシ-ピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	-					$\delta = 0.88-0.93$ (m, 2H); 1.06-1.29 (m, 8H); 1.36-1.68 (m, 7H); 1.72-1.76 (m, 2H); 2.62 (tl, $J = 6.8-7.2$ Hz, 2H); 2.71-2.84 (m, 3H); 3.22-3.29 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 3.90-4.10 (m, 2H); 4.85(ql, $J = 6.4-8.0$ Hz, 1H); 5.96 (tl, $J = 5.2-6.0$ Hz, 1H); 6.01 (dl, $J = 8.4$ Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.47 (s, 1H).	11
22	1-[2-(4-アセチル-4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	TFA	96.0	15.61	524	L		10
23	メチル 4-シクロヘキシル-1-(2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-2-フェニル-アセチル)ピペリジン-4-カルボキシレート	-	99.0	10.34	496	M		3
24	エチル 4-エチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボキシレート	-	93.0	9.32	500	M		12

10

20

30

40

【表 1 F】

25	1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロポキシ-ピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	TFA					$\delta = 0.90$ (tl, J= 7.2-7.6 Hz, 4H); 1.17-1.21(m, 3H); 1.45-1.63 (m, 8H); 1.73-1.76 (m, 2H); 2.71-2.83 (m, 6H); 3.00-3.40 (m, 9H); 3.73 (s, 3H); 4.00-1.10 (m, 1H); 4.83 (tl, 1H); 5.90-.6.10 (m, 2H); 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.07 (d, J= 8.0 Hz, 2H); 7.32 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).	11
26	シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-ピペリジン-4-カルボン酸	TFA	96.0	14.75	526	L		13
27	1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-{1-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(2-メチル-シクロヘキシル)-3-プロポキシアゼチジン-1-イル]-2-オキシエチル}尿素	TFA					$\delta = 0.79$ -0.86 (m, 3H); 0.88-0.95 (m, 3H); 1.10-1.30 (m, 2H); 1.40-1.50 (m, 8H); 1.63-1.73 (m, 2H); 1.98-2.05 (m, 1H); 2.78 (ql, J = 6.8-8.8 Hz, 5H); 3.22-3.38 (m, 2H); 3.56-3.70 (m, 3H); 3.75 (s, 3H) 3.80-4.20 (m, 1H); 4.34 (tl, J =7.2 Hz, 1H); 5.90-6.20 (m, 2H); 6.85 (dl, 2H);7.10(d, J =8.0 Hz, 2H); 7.31 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).	14
28	プロピル 4-シクロヘキシル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	TFA					$\delta = 0.85$ -0.92 (m, 5H); 1.02-1.24 (m, 5H); 1.59-1.65 (m, 5H); 1.69-1.73 (m, 2H); 1.85-1.94 (m, 2H); 2.48-2.54 (m, 1H); 2.69-2.81 (m, 5H); 3.29-3.31 (m, 2H); 3.72 (s, 4H); 3.90-4.06 (m, 4H); 4.78 (m, 1H), 5.95-6.20 (m, 2H); 6.81 (dl, J = 7.2 Hz, 2H); 7.06 (dl, J = 7.6 Hz, 2H); 7.30 (s, 1H); 8.79 (s, 1H).	3
29	1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシ-2-(3-ペンチル-3-フェニルアゼチジン-1-イル)エチル]尿素	-	97.0	10.55	518	N		15

10

20

30

40

【表 1 G】

30	エチル 1-(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート	-	96.0	11.01	558	N	16
31	エチル 1-(S)-3-(4-クロロフェニル)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-プロピオニル)-4-シクロヘキシルピペリジン-4-カルボキシレート	-	98.0	11	558	N	16
32	1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	TFA	97.0	9.98	538	N	17
33	1-[2-(4-シクロヘキシル-4-プロピオニルピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)尿素	TFA	98.0	9.93	524	N	18
34	エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	-					19
35	エチル 4-シクロプロピルメチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	TFA	2 pics: 69% + 30%	2 pics: 18.53 + 18.73	526	O	12
36	プロピル 4-シクロヘキシル-1-(2-(3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-3-フェニル-プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	TFA	98.0	10.91	538	N	3

10

20

30

40

【表 1 H】

37	エチル 4-シクロペンチル-1-[2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	TFA	93.0	16.99	510	P		12
38	エチル 4-シクロヘキシル-1-[(S)-2-(3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	TFA	98.0	9.92	540	Q		12
39	エチル 4-シクロヘキシル-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	-	100.0	10.33	554	N		19
40	1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]尿素	-					$\delta = 0.87\text{-}1.22$ (m, 10H); 1.38-1.54(m, 5H); 1.59-1.62(m, 2H); 1.70-1.73(m, 2H); 1.85-1.98 (m, 2H); 2.40 (t, J = 7.2Hz, 2H); 2.61(t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.70-2.94(m, 2H); 3.24 (ql, J = 6.4-6.8 Hz, 2H); 3.73(s, 3H); 3.75-4.05 (m, 4H); 4.79 (ql, J = 6.8-8.0 Hz, 1H); 5.92 (tl, J = 4.8-5.6 Hz, 1H); 5.99 (dl, J = 8.0 Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.81 (dl, J = 8.4 Hz, 2H); 7.07 (dl, J = 7.6 Hz, 2H); 7.44(s, 1H); 11.45 (sl, 1H).	
41	1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]尿素	-	99.0	18.04	540	R		20
42	1-[(R)-1-ベンジル-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	-	99.0	17.95	522	R		20

10

20

30

40

【表 1 I】

43	1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]尿素	-	98.0	15.69	556	S		20
44	1-[(R)-2-(4-ブチリル-4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキシエチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]尿素	-	92.0	16.54	556	S		20
45	エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{3-[3(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]ウレイド}プロピオニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	-			606		δ = 0.92-1.20(m, 6H); 1.22(t, 3H, 7.2Hz); 1.27(m, 2H); 1.61(m, 2H); 1.72-1.84(m, 3H); 1.98(m, 3H); 2.82- 3.22(m, 6H); 3.64(m, 4H); 3.93(t, 2H, 6.8Hz); 4.14(qua, 2H, 7.2Hz); 4.87(qua, 1H, 6.4Hz); 6.01(m, 2H); 6.87(s, 1H); 7.07(s, 1H); 7.18(d, 1H, 6.8Hz); 7.40(d, 1H, 2.4Hz); 7.47(d, 1H, 8.4Hz); 7.52(s, 1H)	21
46	エチル 4-シクロヘキシル-1-((R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-{3-[2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチル]ウレイド}プロピオニル)-ピペリジン-4-カルボキシレート	-			567		δ : 0.89(m, 2H); 1.06- 1.19(m, 4H); 1.21(m, 3H); 1.28(m, 2H); 1.60(m, 3H); 1.72(m, 2H); 1.93(m, 2H); 2.63(t, 2H, 6.8Hz); 2.76(m, 6H); 3.21(qua, 2H, 6.8Hz); 3.52(s, 3H); 3.73(s, 3H); 4.13(qua, 2H, 7.2Hz); 4.82(qua, 1H, 7.6Hz); 6.02(m, 2H); 6.65(s, 1H); 6.82 (d, 2H, 8Hz); 7.08(d, 2H, 8Hz); 7.40(s, 1H); 7.96(s, 1H)	19
47	エチル 4-シクロヘキシル-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]チオウレイド}-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	-	95.0	16.05	569	U		22

【実施例 23】

【0240】

トランス活性化試験:

細胞: 細胞系 HEK293 を、ベクター pCRE-Luc および hMC1R でトランスフェクトする。細胞は、10% ウシ胎仔血清を補充した DMEM 培地中で 37℃ および 5% CO₂ で培養する。

10

20

30

40

50

【0241】

試験の原則: 活性化物質(アゴニスト)の存在下で、メラノコルチン受容体は、ベクターCRE-Lucを介してルシフェラーゼの合成をもたらすcAMP経路を活性化する。発光ルシフェラーゼ基質を含有する溶解緩衝液を加えた後、受容体の活性化または阻害の程度に比例する発光を測定し得る。

【0242】

生成物の試験: 生成物を10mMでDMSOに溶解する。生成物は、0.1%のDMSO最終濃度で反応量として試験する。範囲は10のポイントを含み、ゼロは、4倍希釈で10 μ Mから開始する。アゴニストを試験するために、生成物を単独で試験する。アンタゴニスト挙動を決定するために、対象とする生成物は、1nMのNDP-MSH(参照アゴニスト)の存在下で試験する。細胞を無血清DMEM培地中でウェル(384ウェルプレート)毎に5000個の細胞の割合で接種し、37℃および5%CO₂で一晩インキュベートする。

10

【0243】

生成物および参照リガンド(NDP-MSH)を翌日加え、プレートを37℃および5%CO₂で6時間再インキュベートする。ルシフェリンを含有する溶解緩衝液を加えた後、プレートをTop-Count機で読み取る。結果は、100%(細胞+NDP-MSH(10nM))および0%(細胞単独)対照を使用して、活性の割合として規準化する。EC50は、XLFitソフトウェアを使用して各生成物について計算する。結果をnMで示す。

【0244】

【表2】

20

化合物番号	EC50 hMC1-R(nM)
34	60
40	120

【実施例24】

【0245】

肝ミクロソームの存在下での代謝安定性試験:

肝ミクロソーム: ミクロソームは、肝臓組織から精製後に得られる細胞の小胞体ベシクルである。ミクロソームは、酸化的代謝(第I相)に関与する膜酵素(チトクロムP450)を含有する。

30

【0246】

試験の原則: 37℃にて緩衝化した反応媒体中で、試験生成物を異なる種からのミクロソームの存在下でインキュベートする。インキュベーションの試料を、異なる時間に採取する(反応速度)。LC/MS/MS分析による定量化によって、第I相の肝臓代謝と関連する親生成物の消失を測定することが可能となる。

【0247】

生成物の試験: 生成物を10mMでDMSOに溶解する。生成物を、ミクロソーム(0.5mg/ml)の存在下にて10 μ Mでインキュベートする。反応媒体は、100mMのリン酸緩衝液(pH7.4)、G6PDH(0.4U/ml)、0.01%プルロン酸(Pluronic acid)および補助因子MgCl₂(5mM)、NADPおよびG6P(各々、1.3mMおよび3.3mM)から形成される。反応媒体の試料を、0分、5分、10分、15分、30分および60分に採取する。各々の時点で、メタノールを加えることによって酵素反応を停止させる。遠心分離(3000rpm、30分)後、試料をLC/MS/MSによって分析する。残留した親生成物の濃度を時間と共に定量化し、各生成物について半減期を計算する。

40

【0248】

【表 3】

化合物番号	t1/2(分)
34	3～4 分
40	3～4 分

【実施例 2 5】

【0 2 4 9】

HPLC-MSによるLogPおよびLogD

定義:

Log Kowとしても知られているLogP(オクタノール/水分配係数)によって、分子の親油性の特性決定が可能となる。

$$\text{LogP} = \text{Log}(C_{\text{oct}}/C_{\text{水}})$$

LogPと対照的に、LogDは、所与のpHの決定である。

【0 2 5 0】

試料の調製

DMSO中の 10^{-2} Mの分子を、オクタノール-水混合物(50/50容量/容量)中に入れる。

【0 2 5 1】

10時間攪拌した後、試料を遠心分離し、分析するために2つの相を分離する。アッセイ前に、オクタノール相をメタノールで希釈する。

【0 2 5 2】

各相に存在する試験分子の濃度は、LC/MS/MS分析によって決定する。

$$\text{LogP} = \text{Log}(\text{面積}_{\text{oct}} * \text{希釈係数} / \text{面積}_{\text{aq}})$$

【0 2 5 3】

【表 4】

化合物番号	logD(pH 6.5)
34	4
40	4.8

【実施例 2 6】

【0 2 5 4】

マウスにおける脱毛後の再成長の間の毛髪の色素沈着の調節:(結果は図2の表)

雌性8週齢B6.Cg-Ayマウスを剪毛し、次いで気体麻酔下にてコールドワックスで脱毛し、成長相の開始時にすべての毛包を同時発生させる。

【0 2 5 5】

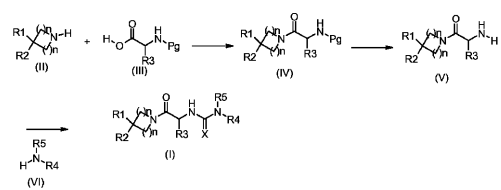
脱毛後、エタノール中で5%に希釈したMC1Rアゴニストを、脱毛した領域に11日間局所的に毎日塗布する。脱毛の19日後、毛髪の色素沈着を、再成長の領域においてクロマメトリー(chromametry)によって測定する。L値は、黒から白の範囲のスケールで色を測定する(Lの値が小さいほど、毛髪はより色が暗い)。

【0 2 5 6】

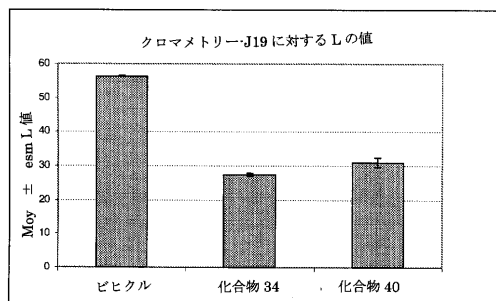
【表 5】

	19日目におけるLの値	
	平均	SEM
ビヒクル	56.33	0.10
化合物 34	27.42	0.48
化合物 40	31.00	1.45

Figure 1



クロマトリー-J19 に対する L の値



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	

A 6 1 Q 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 471/10	(2006.01)	A 6 1 Q 19/08	
		C 0 7 D 403/12	
		C 0 7 D 471/10	1 0 3

- (72)発明者 クレア・ブイスーペーター
フランス・F-0 6 2 2 0・ヴァロリス・シュマン・デュ・カネ・4 8
- (72)発明者 イタル・スズキ
フランス・F-8 3 4 4 0・ファイアンス・ドメーヌ・クレールーボワ・アヴニュ・デ・カデ・1
1
- (72)発明者 イザベル・ペリソン
フランス・F-0 6 2 2 0・ヴァロリス・シュマン・デュ・ピュイサントン・4 1 0・レジデンス
・メディテラネー・パティマン・ウ1
- (72)発明者 パスカル・コレット
フランス・F-0 6 1 1 0・ル・カネ・アヴニュ・デュ・ジェネラル・ドゥ・ゴール・6 3 1
- (72)発明者 サミュエル・タベ
フランス・F-0 6 5 6 0・ヴァルボーン・シュマン・ドゥ・ペイドサール・8 8 0・レジデンス
・コート・ナチュール・ブーガンヴィレ
- (72)発明者 ギヨーム・ラフィート
フランス・F-0 6 6 0 0・アンティープ・シュマン・デ・パース・ブレギエール・6 5 5・レジ
デンス・ル・マジュンガ

合議体

審判長 中田 とし子

審判官 富永 保

審判官 齊藤 真由美

- (56)参考文献 特表2 0 0 4-5 3 2 8 3 8 (JP, A)
特表2 0 0 5-5 0 4 0 2 8 (JP, A)
特表2 0 0 6-5 0 5 5 3 1 (JP, A)
特表2 0 0 9-5 3 2 4 0 5 (JP, A)
特表2 0 0 5-5 0 6 3 3 8 (JP, A)
特開2 0 1 5-7 8 2 1 2 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/33-31/554

A61P1/00-43/00

C07D401/00-401/12

CAplus/REGISTRY (STN)