

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-505533

(P2006-505533A)

(43) 公表日 平成18年2月16日(2006.2.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-537065 (P2004-537065)	(71) 出願人	500226786
(86) (22) 出願日	平成15年9月12日 (2003.9.12)		アクテリオン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月16日 (2005.3.16)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/010154		Actelion Pharmaceuticals Ltd
(87) 国際公開番号	W02004/026836		スイス連邦共和国 シーエッチー4123
(87) 国際公開日	平成16年4月1日 (2004.4.1)		アルシュビル ゲベルビーストラッセ
(31) 優先権主張番号	PCT/EP02/10417		16
(32) 優先日	平成14年9月17日 (2002.9.17)		Gewerbestrass 16, CH
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		-4123 Allschwil, Switzerland
		(74) 代理人	100076141
			弁理士 市之瀬 宮夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 1-ピリジン-4-イル-尿素誘導体

## (57) 【要約】

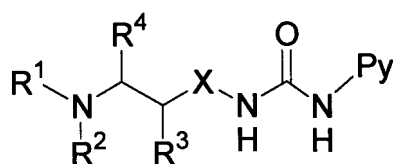
【目的】本発明は、一般式1の新規な1-ピリジン-4-イル尿素誘導体および関連化合物並びにそれらの医薬組成物の調製における活性成分としての使用に関するものである。本発明は、また、それら化合物の製造方法、一般式1の化合物を一種または一種以上含有する医薬組成物および特にそれらの神経ホルモン拮抗剤としての使用を含む関連諸相に関するものでもある。上記化合物類はウロテンシンIIの作用を阻害できるゆえに、ウロテンシンIIの作用に関連した血管収縮、増殖の増大に関連する諸疾患、その他の疾患状態を処置するために使用できる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 1 の化合物、

## 【化 1】



一般式 1

10

式中、

Py は、未置換または 2、6 もしくは 8 位が低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルで独立してモノ置換またはジ置換されたキノリン - 4 - イル；未置換または 7 位が低級アルキルでモノ置換されている [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル；未置換または 2 位と 6 位がジ置換され、それによって 2 位の置換基が R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> N -、低級アルキル、アリール - 低級アルキル、または (E) - 2 - アリール - エテン - 1 - イルであり、6 位の置換基が水素または低級アルキルであるピリジン - 4 - イルを表し；

20

X はないか、またはメチレン基を表し；

R<sup>1</sup> は水素；低級アルキル；アリール；アリール - 低級アルキル；アリールでジ置換された低級アルキル；またはアリールでジ置換された低級アルキルおよび追加的にアリール基を有する炭素原子が OH、CN、または CONR<sup>7</sup> R<sup>8</sup> で置換されている低級アルキルを表し；

R<sup>2</sup> は、R<sup>3</sup> と共に、環原子として R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を含む 5、6、または 7 員環を形成し、この場合 R<sup>4</sup> は、水素を表し；または

30

R<sup>2</sup> は、R<sup>4</sup> と共に、環原子として R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を含む 5、6、または 7 員環を形成し、この場合 R<sup>3</sup> は水素を表し；

R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> との間、または R<sup>2</sup> と R<sup>4</sup> との間で形成される環は、未置換または低級アルキル、アリール、アリール - 低級アルキル、ヒドロキシ、またはアリールオキシでモノ置換される；

R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、独立に、水素；低級アルキル；アリール；アリール - 低級アルキルを表し；またはこれらが結合する窒素原子と共に、ピロリジン、ピペリジン、またはモルホリン環を形成する；

40

R<sup>7</sup> と R<sup>8</sup> は、独立に、水素；低級アルキル；アリール；アリール - 低級アルキルを表し；またはこれらが結合する窒素原子と共にピロリジン、ピペリジン、またはモルホリン環を形成する；

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

## 【請求項 2】

50

一般式 1 の化合物において、 $R^3$  は  $R^2$  と共に、環原子として  $R^2$  に結合する窒素原子を含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、 $R^4$  が水素であり、 $Py$ 、 $X$ 、および  $R^1$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

【請求項 3】

一般式 1 の化合物において、 $R^4$  は  $R^2$  と共に、環原子として  $R^2$  に結合する窒素原子を含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、 $R^3$  は水素であり、 $Py$ 、 $X$ 、および  $R^1$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

【請求項 4】

一般式 1 の化合物において、 $Py$  がキノリン - 4 - イルを表し、2 位または 8 位が低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルで独立にモノ - またはジ - 置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $X$  が上記一般式で定義された意味を有する化合物。

10

【請求項 5】

一般式 1 の化合物において、 $Py$  がピリジン - 4 - イルを表し、2 位が  $R^5 R^6 N$  - で置換されており、ここで  $R^5$  が低級アルキルを表し、 $R^6$  がアリール - 低級アルキルを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $X$  が上記一般式で定義された意味を有する化合物。

【請求項 6】

一般式 1 の化合物において、 $Py$  がピリジン - 4 - イルを表し、2 位が  $R^5 R^6 N$  - で置換されており、ここで  $R^6$  は水素を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $X$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

【請求項 7】

一般式 1 の化合物において、 $X$  がなく、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $Py$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

20

【請求項 8】

一般式 1 の化合物において、 $Py$  がピリジン - 4 - イルを表し、2 位と 6 位が低級アルキルでジ置換されており、そして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $X$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

【請求項 9】

一般式 1 の化合物において、 $Py$  がピリジン - 4 - イルを表し、2 位がアリール - 低級アルキルで、そして 6 位が低級アルキルでジ置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $X$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

30

【請求項 10】

一般式 1 の化合物において、 $R^1$  がアリールでジ置換された低級アルキルを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$  および  $Py$  が上記一般式で定義された意味を有する化合物。

【請求項 11】

一般式 1 の化合物において、 $R^1$  がアリールでジ置換された低級アルキルを表し、さらにアリール基を有する炭素原子が  $OH$ 、 $CN$ 、または  $CONR^7 R^8$  で追加的に置換されており、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$  および  $Py$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

【請求項 12】

一般式 1 の化合物において、 $X$  がなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、 $R^4$  は水素、 $Py$  は 2 位または 8 位が低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルで独立にモノ - またはジ置換されたキノリン - 4 - イルを表し、 $R^1$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

40

【請求項 13】

一般式 1 の化合物において、 $X$  がなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $Py$  は 2 位が  $R^5 R^6 N$  - で置換されたピリジン - 4 - イルを表し、ここで、 $R^6$  はアリール - 低級アルキルを表し、 $R^5$  は低級アルキルを表し、そして  $R^1$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

50

## 【請求項 14】

一般式 1 の化合物において、X がなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $R^y$  は 2 位が  $R^5$   $R^6$  N - で置換されたピリジン - 4 - イルを表し、ここで、 $R^6$  は水素を表し、および  $R^1$ 、および  $R^5$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

## 【請求項 15】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $P^y$  は 2 位と 6 位が低級アルキルでジ置換されたピリジン - 4 - イルを表し、 $R^1$  が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

10

## 【請求項 16】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 - または 7 - 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $P^y$  は 2 位にアリール - 低級アルキル、6 位に低級アルキルがジ置換されているピリジン - 4 - イルを表し、そして  $R^1$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

## 【請求項 17】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $R^1$  はアリールでジ置換された低級アルキルを表し、 $P^y$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

20

## 【請求項 18】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $P^y$  は 2 位が低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルでモノ置換されているキノリン - 4 - イルを表し、そして  $R^1$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

## 【請求項 19】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $P^y$  は 2 位が  $R^5$   $R^6$  N - で置換されているピリジン - 4 - イルを表し、ここで、 $R^6$  は水素を表し、そして  $R^1$ 、および  $R^5$  は上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物。

30

## 【請求項 20】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $P^y$  は 2 位と 6 位が低級アルキルでジ置換されているピリジン - 4 - イルを表し、 $R^1$  は、上記一般式 1 で定義される意味を有する化合物。

## 【請求項 21】

一般式 1 の化合物において、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $R^1$  はアリールでジ置換された低級アルキルを表し、 $P^y$  は上記一般式 1 で定義される意味を有する化合物。

40

## 【請求項 22】

以下の化合物からなる群から選ばれる請求項 1 乃至 21 のいずれか 1 つの化合物：

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-ピロリジン-3-イル-尿素；

1-[1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-[1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

50

- 1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-フェネチル-ピロリジン-3-イル)-尿素；
- 1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-[1-(3-フェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；
- 1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-ナフタレン-1-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-尿素；
- 1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-ナフタレン-2-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-尿素； 10
- 1-(1-ビフェニル-4-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-[1-(4-フェニル-シクロヘキシル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；
- 1-[(R)-1-(1-メチル-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素； 20
- 1-[(S)-1-(1-メチル-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[1-(2,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素； 30
- 1-[1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピペリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピペリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素； 40
- 1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；
- 1-[(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素； 50

(R)-1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

(S)-1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-[(R)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素； 10

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イルメチル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イルメチル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

N,N-ジエチル-4-{(S)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド； 20

N,N-ジエチル-4-{(R)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド；

N,N-ジメチル-4-{(S)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド；

N,N-ジメチル-4-{(R)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド；

30

1-(1-ビフェニル-3-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-((S)-1-ビフェニル-2-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(3-シアノ-3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-[(R)-1-(3-シアノ-3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素； 40

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；

50

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(R)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

10

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

20

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-[2-メチル-6-(E)-スチリル]-ピリジン-4-イル]-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-メチル-ピリジン-4-イル}-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

30

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素;

40

1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-{2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-6-メチル-ピリジン-4-イル}-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチルアミノ-ピリジン-4

50

-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-プロピルアミノ-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-(2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；

1-(2-ベンジルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素。

10

【請求項 2 3】

ウロテンシン I I またはウロテンシン I I 受容体の調節不全に関連する疾患、特に、高血圧、アテローム性動脈硬化、アングナまたは心筋虚血、うっ血性心不全、心不全、心不整脈、腎虚血、慢性腎疾患、腎不全、卒中、脳血管痙攣、脳虚血、痴呆、偏頭痛、くも膜下出血、糖尿病、糖尿病性動脈症、糖尿病性腎症、結合組織疾患、肝硬変、喘息、慢性閉塞性肺疾患、高地肺水腫、レイノー症候群、門脈圧亢進、甲状腺機能不全、肺水腫、肺高血圧、または肺線維症のような血管または心筋機能不全に関連する疾患の治療のための請求項 1 乃至 2 2 のいずれか一つの化合物および通常のキャリア物質および補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

20

バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄、癌、前立腺肥大、勃起障害、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、グラム陰性菌敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管または心臓外科手術の、または臓器移植後の合併症、シクロスポリン処置の合併症、疼痛、嗜癮、精神分裂病、アルツハイマー病、不安、強迫行動、てんかん発作、ストレス、うつ病、痴呆、神経筋異常、神経変性疾患の治療のための請求項 1 乃至 2 2 のいずれか一つの化合物および通常のキャリア物質および補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

高血圧、アテローム性動脈硬化、アングナまたは心筋虚血、うっ血性心不全、心不全、心不整脈、腎虚血、慢性腎疾患、腎不全、卒中、脳血管痙攣、脳虚血、痴呆、偏頭痛、くも膜下出血、糖尿病、糖尿病性動脈症、糖尿病性腎症、結合組織疾患、肝硬変、喘息、慢性閉塞性肺疾患、高地肺水腫、レイノー症候群、門脈圧亢進、甲状腺機能不全、肺水腫、肺高血圧、または肺線維症、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄、癌、前立腺肥大、勃起障害、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、グラム陰性菌敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管または心臓外科手術の、または臓器移植後の合併症、シクロスポリン処置の合併症、疼痛、嗜癮、精神分裂病、アルツハイマー病、不安、強迫行動、発作、ストレス、うつ病の治療のための他の薬理学的に活性な化合物と組み合わせた請求項 1 乃至 2 2 のいずれか一つまたは一つ以上の化合物の使用。

30

【請求項 2 6】

請求項 2 3 乃至 2 5 のいずれか一つに記載の疾患の治療のために ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、バソプレシン拮抗薬、 $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬、 $\beta$ -アドレナリン拮抗薬、バソプレシン拮抗薬、TNF アルファ拮抗薬、またはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体モジュレータのような他の薬理学的に活性な化合物と組み合わせた請求項 1 乃至 2 2 のいずれか一つに記載の一つまたは一つ以上の化合物の使用。

40

【請求項 2 7】

請求項 2 3 乃至 2 4 のいずれか一つの医薬組成物を投与することにより請求項 2 3 乃至 2 5 のいずれか一つに記載の疾患を患う患者の治療方法。

【発明の詳細な説明】

50



## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式 1 の新規な 1 - ピリジン - 4 - イル尿素誘導体およびそれらの医薬組成物の調製における活性成分としての使用に関するものである。本発明はまた、それら化合物の製造方法、一般式 1 の化合物を一種または一種以上含有する医薬組成物および特にそれらの神経ホルモン拮抗剤としての使用を含む関連諸相に関するものでもある。

## 【背景技術】

## 【0002】

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

## 【0003】

【非特許文献 1】RS エイムズ (Ames) ら、「ヒトウロテンシン II は強力な血管収縮因子であり、オーファン受容体 GPR14 に対するアゴニストである」ネイチャー (Nature) (1999 年) 401、282 - 6

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

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

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

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

【非特許文献 6】SA ダグラス (Douglas)、DJ アッシュトン (Ashton)、CF ザウエルメルヒ (Sauermelech)、RW コートニー (Coatney)、DH オールスタイン (Ohlstein)、MR ルッフオロ (Ruffolo)、EH オールスタイン (Ohlstein)、NV アイヤー (Aiyar)、R ウィレット (Willette)、「ヒトウロテンシン - II は強力な血管作動性ペプチドである：ラット、マウス、イヌおよび霊長類における薬理学的特性確認」ジャーナル

10

20

30

40

50

・オブ・カーディオヴァスキュラー・ファーマコロジー ( J . C a r d i o v a s c . P h a r m a c o l . ) ( 2 0 0 0 年 ) 3 6 、 補 遺 1 : S 1 6 3 - 6

【 0 0 0 4 】

他の神経分泌ホルモン類と同様、ウロテンシン I I は、その血管作動性に加えて、成長刺激作用およびプロフィブロティック ( p r o f i b r o t i c ) 作用を有する。ウロテンシン I I は、平滑筋細胞増殖を増進し、コラーゲン合成を刺激する ( 例えば、非特許文献 7 および 8 参照。 ) 。ウロテンシン I I はホルモン放出を制御する ( 例えば、非特許文献 9 参照。 ) 。ウロテンシン I I は、心房および心室の筋細胞に直接作用する ( 例えば、非特許文献 1 0 参照。 ) 。ウロテンシン I I は癌細胞株によって産生され、その受容体もこれらの細胞中で発現される ( 例えば、非特許文献 1 1 、 1 2 および 1 3 参照。 ) 。ウロテンシン I I およびその受容体は脊髄および脳組織中に見出され、ウロテンシン I I のマウス脳室内注入は行動変化を惹起する ( 例えば、非特許文献 1 4 参照。 ) 。

10

【 0 0 0 5 】

【非特許文献 7】A ツァンディス ( T z a n d i s ) ら、「ウロテンシン I I は、心線維芽細胞によるコラーゲン合成および G ( アルファ ) q および R a s 依存性経路を介した心筋細胞における肥大シグナル伝達を刺激する」ジャーナル・オブ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー ( J . A m . C o l l . C a r d i o l . ) ( 2 0 0 1 年 ) 3 7 、 1 6 4 A

【非特許文献 8】Y ゾウ ( Z o u ) 、 R ナガイおよび T ヤマザキ、「ウロテンシン I I は、新生仔ラット由来培養心筋細胞における肥大反応を惹起する」F E B S レターズ ( F E B S L e t t . ) ( 2 0 0 1 年 ) 5 0 8 、 5 7 - 6 0

20

【非特許文献 9】R A シルヴェスター ( S i l v e s t r e ) ら、「ウロテンシン I I によるインスリン放出の阻害 - 灌流ラット膵臓での研究」ホルモン・アンド・メタボリズム・リサーチ ( H o r m . M e t a b . R e s . ) ( 2 0 0 1 年 ) 3 3 、 3 7 9 - 8 1

【非特許文献 1 0】F D ラッセル ( R u s s e l l ) 、 P モレナール ( M o l e n a a r ) および D M オブライエン ( O ' B r i e n ) 「ガラス器内ヒト心におけるウロテンシン I I の心刺激作用」ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー ( B r . J . P h a r m a c o l . ) ( 2 0 0 1 年 ) 1 3 2 、 5 - 9

【非特許文献 1 1】K . タカハシら、「種々のヒト腫瘍細胞株におけるウロテンシン I I およびウロテンシン I I 受容体 m R N A の発現および S W - 1 3 副腎皮質癌細胞によるウロテンシン I I 様免疫反応物質の分泌」ペプタイズ ( P e p t i d e s ) ( 2 0 0 1 年 ) 2 2 、 1 1 7 5 - 9

30

【非特許文献 1 2】K . タカハシら、「副腎腫瘍におけるウロテンシン I I およびその受容体の発現およびウロテンシン I I による培養腫瘍細胞の増殖刺激作用」ペプタイズ ( P e p t i d e s ) ( 2 0 0 3 年 ) 2 4 、 3 0 1 - 3 0 6

【非特許文献 1 3】S シェノーダ ( S h e n o u d a ) ら、「正常なヒト腎および腎臓癌におけるウロテンシン - I I 免疫反応性の局在」ジャーナル・オブ・ヒストケミストリー・アンド・サイトケミストリー ( J H i s t o c h e m a n d C y t o c h e m ) ( 2 0 0 2 年 ) 5 0 、 8 8 5 - 8 8 9

【非特許文献 1 4】J ガートロン ( G a r t l o n ) ら、「ラットへの I C V 投与に続くウロテンシン I I の中枢作用」サイコファーマコロジー ( P s y c h o p h a r m a c o l o g y ) ( ベルリン ) ( 2 0 0 1 年 ) 1 5 5 、 4 2 6 - 3 3

40

【 0 0 0 6 】

ウロテンシン I I の制御不全は、ヒトの疾患と関連している。高血圧症患者、心不全患者、糖尿病患者および腎移植待機患者において、高い循環血中ウロテンシン I I 濃度が検出される ( 例えば、非特許文献 1 5 、 1 6 および 1 7 参照。 ) 。

【非特許文献 1 5】K トツネら、「透析患者におけるウロテンシン I I の役割」ランセット ( L a n c e t ) ( 2 0 0 1 年 ) 3 5 8 、 8 1 0 - 1

【非特許文献 1 6】K トツネら、「糖尿病患者における血漿中の増加したウロテンシン I I 濃度」クリニカル サイエンス ( C l i n S c i ) ( 2 0 0 3 年 ) 1 0 4 、 1 - 5

50

【非特許文献17】J ヘラー (Heller) ら、「肝硬変および門脈圧亢進患者における血漿中の増加したウロテンシンII濃度」ジャーナル・オブ・ヘパトロジー (Journal of Hepatology) (2002年) 37、767-772

【0007】

ウロテンシンIIの作用を阻害する能力をもつ物質は、種々の疾患の治療において有用であることが証明されると期待される。国際公開第2001/45694号(特許文献1)、国際公開第2002/78641号(特許文献2)、国際公開第2002/78707号(特許文献3)、国際公開第2002/79155号(特許文献4)、国際公開第2002/79188号(特許文献5)、国際公開第2002/89740号(特許文献6)、国際公開第2002-89785号(特許文献7)、国際公開第2002-89792号(特許文献8)、国際公開第2002/89793号(特許文献9)、国際公開第2002/90337号(特許文献10)、国際公開第2002/90348号(特許文献11)、および国際公開第2002/90353号(特許文献12)、は、ウロテンシンII受容体拮抗物質としてのある種のスルホンアミド類およびウロテンシンII不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。国際公開第2001/45700号(特許文献13)および国際公開第2001/45711号(特許文献14)は、ウロテンシンII受容体拮抗物質としてのある種のピロリジン類またはピペリジン類およびウロテンシンII不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。これらの誘導体は、それらが4-ピリジニル様部分をもつ尿素誘導体を包含していないことから、本発明の化合物とは異なるものである。国際公開第2002/047456号(特許文献15)および国際公開第2002/47687号(特許文献16)は、ウロテンシンII受容体拮抗物質としてのある種の2-アミノキノロン類およびウロテンシンII不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。国際公開第2002/058702号(特許文献17)は、ウロテンシンII受容体拮抗物質としてのある種の2-アミノキノリン類およびウロテンシンII不均衡関連疾患処置のためのそれらの使用を開示している。これらの誘導体は、それらがキノリン環の4位に置換尿素官能基をもっていないことから、本発明の化合物とは異なるものである。国際公開第2001/66143号(特許文献18)は、ウロテンシンII受容体拮抗物質として有用なある種の2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン誘導体を開示しており、国際公開第2002/00606号(特許文献19)は、ウロテンシンII受容体拮抗物質として有用なある種のピフェニル化合物類を開示しており、国際公開第2002/02530号(特許文献20)も、ウロテンシンII受容体拮抗物質として有用なある種の化合物を開示している。

【0008】

【特許文献1】国際公開第2001/45694号

【特許文献2】国際公開第2002/78641号

【特許文献3】国際公開第2002/78707号

【特許文献4】国際公開第2002/79155号

【特許文献5】国際公開第2002/79188号

【特許文献6】国際公開第2002/89740号

【特許文献7】国際公開第2002/89785号

【特許文献8】国際公開第2002/89792号

【特許文献9】国際公開第2002/89793号

【特許文献10】国際公開第2002/90337号

【特許文献11】国際公開第2002/90348号

【特許文献12】国際公開第2002/90353号

【特許文献13】国際公開第2001/45700号

【特許文献14】国際公開第2001/45711号

【特許文献15】国際公開第2002/047456号

【特許文献16】国際公開第2002/47687号

【特許文献17】国際公開第2002/058702号

10

20

30

40

50

【特許文献 18】国際公開第 2001/66143 号

【特許文献 19】国際公開第 2002/00606 号

【特許文献 20】国際公開第 2002/02530 号

【0009】

欧州特許出願公開第 428434 号（特許文献 21）は、ニューロキニンおよびサブスタンス P に対する拮抗物質としてのある種のアルキルウレイドピリジン類を開示している。国際公開第 99/21835 号（特許文献 22）は、 $H^+$  - ATPアーゼおよび骨吸収の阻害物質としてのある種のウレイドキノリン類を開示している。国際公開第 01/009088 号（特許文献 23）は、CCR-3 受容体阻害物質としてのある種の置換ヘテロアリール尿素類を開示している。これらのウレイドピリジン誘導体は、いずれも、それらの組成上、本発明の化合物類とは異なる。本発明は、新規物質であって、ウロテンシン II 受容体拮抗物質として有用な 1 - ピリジン - 4 - イル尿素誘導体を包含する。

10

【0010】

【特許文献 21】欧州特許出願公開第 428434 号

【特許文献 22】国際公開第 99/21835 号

【特許文献 23】国際公開第 01/009088 号

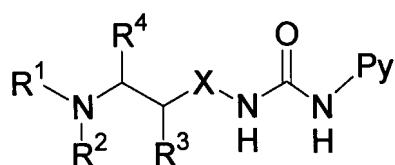
【発明の開示】

【0011】

本発明は一般式 1 の化合物に関する。

【化 2】

20



一般式 1

式中：

Py は、未置換キノリン - 4 - イルまたは 2、6 もしくは 8 位が低級アルキルもしくはアリール - 低級アルキルで独立してモノ - もしくはジ置換されているキノリン - 4 - イル；未置換または 7 位が低級アルキルでモノ置換されている [1,8]ナフチリジン - 4 - イル；未置換または 2 位と 6 位がジ置換され、それによって 2 位の置換基が  $R^5$   $R^6$  N - 、低級アルキル、アリール - 低級アルキル、または (E) - 2 - アリール - エテン - 1 - イルであり、6 位の置換基が水素または低級アルキルであるピリジン - 4 - イルを表し；

30

X はない(無い)かメチレン基を表し；

$R^1$  は、水素；低級アルキル；アリール；アリール - 低級アルキル；アリールでジ置換された低級アルキル；またはアリールでジ置換された低級アルキルおよび追加的にアリール基を有する炭素原子が OH、CN、または CONR<sup>7</sup> R<sup>8</sup> で置換されている低級アルキルを表し；

40

$R^2$  は、 $R^3$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む 5、6、または 7 員環を形成し、この場合  $R^4$  は、水素を表し；または

$R^2$  は、 $R^4$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む 5、6、または 7 員環を形成し、この場合  $R^3$  は水素を表し；

$R^2$  と  $R^3$  との間、または  $R^2$  と  $R^4$  との間で形成される環は、未置換または低級アルキ

50

ル、アリール、アリール - 低級アルキル、ヒドロキシ、またはアリールオキシでモノ置換される；

$R^5$  と  $R^6$  は、独立に、水素；低級アルキル；アリール；アリール - 低級アルキルを表し；またはこれらが結合する窒素原子と共に、ピロリジン、ピペリジン、またはモルホリン環を形成する；

$R^7$  と  $R^8$  は、独立に、水素；低級アルキル；アリール；アリール - 低級アルキルを表し；またはこれらが結合する窒素原子と共にピロリジン、ピペリジン、またはモルホリン環を形成する；

10

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

【0012】

一般式1の定義において、用語の「低級アルキル」は、1乃至7個の炭素原子、好ましくは1乃至4個の炭素原子からなる直鎖または分岐鎖基を意味する。低級アルキルは、また3乃至6個の炭素原子を有する環式アルキル基をも包含する。低級アルキル基の好ましい例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルである。

20

【0013】

用語の「アリール」は、フェニル、ビフェニルまたはナフチル基を意味し、これらは任意に1個または1個以上の置換基、好ましくは1個または2個の置換基を有し、これらは、それぞれ、独立に、シアノ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ等から選ばれる。アリール基の好ましい例は、フェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-プロモフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ビフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-プロモフェニル、2-シアノフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-ビフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-プロモフェニル、3-シアノフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-ビフェニル、ナフタレノン-1-イル、およびナフタレン-2-イルである。

30

【0014】

用語の「アリール - 低級アルキル」は、上記で定義したものと同一低級アルキルで、1個の水素原子が上記で定義したものと同一アリール基で置き換えられたものを意味する。アリール - 低級アルキル基の好ましい例は3-フェニルプロピル、フェネチル、ベンジルおよびフェニル環がヒドロキシ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、またはハロゲンで置換されたベンジルである。

40

【0015】

「(E)-2-アリール-エテン-1-イル」基の好ましい例は、(E)-2-フェニルエテン-1-イル、(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテン-1-イルおよび(E)-3-フェニルプロペン-1-イルである。

【0016】

「アリールでジ置換された低級アルキル」基の好ましい例は、2,2-ジフェニルエチル、3,3-ジフェニルプロピルおよび1-ベンジル-2-フェニル-エチルである。

【0017】

「アリールでジ置換された低級アルキルおよびアリール基を有する炭素原子がOH、CN、またはCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>で追加的に置換されている低級アルキルの好ましい例は、2,2

50

- ジフェニル - 2 - ヒドロキシ - エチル、N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニル - 4 - イル - ブチルアミドおよびN, N - ジエチル - 2, 2 - ジフェニル - 4 - ブチルアミドである。

【0018】

本発明は一般式1の化合物の医薬品として許容可能な塩を包含する。このことはハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、メチルスルホン酸、p - トリルスルホン酸等の無機酸または有機酸との塩を包含し、または一般式1の化合物の場合には、アルカリまたは土類アルカリ塩基のような無機塩基との酸、例えばナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩等、として存在する。一般式1の化合物はまた双性イオン化合物の形態で存在できる。

10

【0019】

本発明は一般式1の化合物の様々な溶媒和コンプレックスを包含する。溶媒和は製造工程の段階で生じることができ、または例えば一般式1の最初は無水化合物の吸湿性の結果として別に生じることができる。

【0020】

本発明はさらに様々な形態学上の形状、例えば一般式1の化合物の、それらの塩、さらに溶媒和コンプレックスの結晶形を包含する。特定の異形体はそれぞれ異なった溶解性、安定度プロフィール等を示し、これらはすべて本発明の範囲内に包含される。

【0021】

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

20

【0022】

一般式1の好ましい化合物は、 $R^3$  が  $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の5 -、6 -、または7 - 員環を形成し、 $R^4$  が水素であり、Py、X、および  $R^1$  が上記一般式1で定義された意味を有する化合物である。

【0023】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、 $R^4$  が  $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の5 -、6 -、または7 - 員環を形成し、 $R^3$  は水素であり、Py、X、および  $R^1$  は上記一般式1で定義された意味を有する化合物である。

30

【0024】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、Pyがキノリン - 4 - イルで、その2位または8位が低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルで独立にモノ - またはジ - 置換されており、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、およびXが上記一般式で定義された意味を有する化合物からなる。

【0025】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、Pyがピリジン - 4 - イルで、その2位が  $R^5$   $R^6$  N - で置換されており、ここで  $R^5$  が低級アルキルを表し、 $R^6$  がアリール - 低級アルキルを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、およびXが上記一般式で定義された意味を有する化合物からなる。

40

【0026】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、Pyがピリジン - 4 - イルで、その2位が  $R^5$   $R^6$  N - で置換されており、ここで  $R^6$  は水素を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、およびXが上記一般式で定義された意味を有する化合物からなる。

【0027】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、Xがなく、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  およびPyは上記一般式1で定義された意味を有する化合物からなる。

50

## 【 0 0 2 8 】

一般式 1 の好ましい化合物の別のグループは、P y がピリジン - 4 - イルで、その 2 位と 6 位が低級アルキルでジ置換されており、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および X が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物からなる。

## 【 0 0 2 9 】

一般式 1 の好ましい化合物の別のグループは、P y がピリジン - 4 - イルで、その 2 位がアリール - 低級アルキルで、そして 6 位が低級アルキルでジ置換されており、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および X が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物からなる。

## 【 0 0 3 0 】

一般式 1 の好ましい化合物の別のグループは、R<sup>1</sup> がアリールでジ置換された低級アルキルを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X および P y が上記一般式で定義された意味を有する化合物からなる。

10

## 【 0 0 3 1 】

一般式 1 の好ましい化合物の別のグループは、R<sup>1</sup> がアリールでジ置換され、そして、アリール基を有する炭素原子が OH、CN、または CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> でさらに置換された低級アルキルを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X および P y が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物からなる。

## 【 0 0 3 2 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の別のグループは、X がなく(無く)、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> と共に、R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、R<sup>4</sup> は水素であり、P y は 2 位または 8 位が低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルで独立にモノ - またはジ置換されたキノリン - 4 - イルを表し、R<sup>1</sup> が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物からなる。

20

## 【 0 0 3 3 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の別のグループは、X がなく、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> と共に、R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、R<sup>4</sup> は水素であり、R y は 2 位が R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N - で置換されたピリジン - 4 - イルを表し、ここで、R<sup>6</sup> はアリール - 低級アルキルを表し、R<sup>5</sup> は低級アルキルを表し、そして R<sup>1</sup> が上記一般式 1 で定義された意味を有する化合物からなる。

## 【 0 0 3 4 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の別のグループは、X がなく、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> と共に、R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、R<sup>4</sup> は水素であり、R y は 2 位が R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N - で置換されたピリジン - 4 - イルを表し、ここで、R<sup>6</sup> は水素を表し、および R<sup>1</sup>、および R<sup>5</sup> は上記一般式 1 で定義された意味を有するこのような化合物からなる。

30

## 【 0 0 3 5 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の別のグループは、X はなく、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> と共に、R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 - 員環を形成し、R<sup>4</sup> は水素であり、P y は 2 位と 6 位が低級アルキルでジ置換されたピリジン - 4 - イルを表し、R<sup>1</sup> が上記一般式 1 で定義された意味を有するこのような化合物からなる。

40

## 【 0 0 3 6 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の別のグループは、X はなく、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> と共に、R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 - または 7 - 員環を形成し、R<sup>4</sup> は水素であり、P y は 2 位にアリール - 低級アルキル、6 位に低級アルキルがジ置換されているピリジン - 4 - イルを表し、そして R<sup>1</sup> は上記一般式 1 で定義された意味を有するこのような化合物からなる。

## 【 0 0 3 7 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の別のグループは、X はなく、R<sup>3</sup> は、R<sup>2</sup> と共に、R<sup>2</sup> に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 -、6 -、または 7 員環を形成し、R<sup>4</sup> は水素であり、R<sup>1</sup> はアリールでジ置換された低級アルキルを表し、P y は上記一

50

一般式 1 で定義された意味を有するこのような化合物からなる。

【 0 0 3 8 】

一般式 1 の最も好ましい化合物の別のグループは、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、Py は 2 位に低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルがモノ置換されているキノリン - 4 - イルを表し、そして  $R^1$  は上記一般式 1 で定義された意味を有するこのような化合物からなる。

【 0 0 3 9 】

一般式 1 の最も好ましい化合物の別のグループは、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、Py は 2 位が  $R^5$   $R^6$  N - で置換されているピリジン - 4 - イルを表し、ここで、 $R^6$  は水素を表し、そして  $R^1$ 、および  $R^5$  が上記一般式 1 で定義された意味を有するこのような化合物からなる。

10

【 0 0 4 0 】

一般式 1 の最も好ましい化合物の別のグループは、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、Py は 2 位と 6 位が低級アルキルでジ置換されているピリジン - 4 - イルを表し、 $R^1$  は、上記一般式 1 で定義される意味を有するこのような化合物からなる。

【 0 0 4 1 】

一般式 1 の最も好ましい化合物の別のグループは、X はなく、 $R^3$  は、 $R^2$  と共に、 $R^2$  に結合している窒素原子を環原子として含む未置換の 5 員環を形成し、 $R^4$  は水素であり、 $R^1$  はアリールでジ置換された低級アルキルを表し、Py は上記一般式 1 で定義される意味を有するこのような化合物からなる。

20

【 0 0 4 2 】

一般式 1 の特に好ましい化合物の例を下記に示す；

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-ピロリジン-3-イル-尿素；

1-[1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

30

1-[1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-フェネチル-ピロリジン-3-イル)-尿素；

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-[1-(3-フェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-ナフタレン-1-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-尿素；

40

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-ナフタレン-2-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-尿素；

1-(1-ビフェニル-4-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素；

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-[1-(4-フェニル-シクロヘキシル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；

50



1-[(R)-1-(1-メチル-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(1-メチル-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[1-(2,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

10

1-[1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピペリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピペリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

20

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

30

1-[(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

(R)-1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

(S)-1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

40

1-[(R)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イルメチル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イルメチル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

50

N,N-ジエチル-4-{(S)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド;

N,N-ジエチル-4-{(R)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド;

N,N-ジメチル-4-{(S)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド;

10

N,N-ジメチル-4-{(R)-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフェニル-ブチルアミド;

1-(1-ピフェニル-3-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-((S)-1-ピフェニル-2-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(3-シアノ-3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

20

1-[(R)-1-(3-シアノ-3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

30

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(R)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

40

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素;

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素;

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジ

50

ン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-[2-メチル-6-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル]-尿素；

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-メチル-ピリジン-4-イル}-尿素；

10

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素；

20

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-{2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-6-メチル-ピリジン-4-イル}-尿素；

30

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-プロピルアミノ-ピリジン-4-イル)-尿素；

1-(2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素；

40

1-(2-ベンジルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素。

# 【 0 0 4 3 】

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

50

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

#### 【0044】

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

10

#### 【0045】

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

#### 【0046】

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

20

#### 【0047】

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

#### 【0048】

一般式1の化合物は、一種または一種以上の他の治療上有用な物質、たとえば、フェントラミン、フェノキシベンザミン、アテノロール、プロプラノロール、チモロール、メトプロロール、カルテオロール、カルベジロールなどの - および - 遮断薬; ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、フロセキナンなどの血管拡張薬; ジルチアゼム、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミル、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬、シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リジノプリルなどのアンギオテンシン変換酵素阻害薬; ピナシジル、クロマカリムなどのカリウムチャンネル活性化薬; ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、タソサルタンなどのアンギオテンシン受容体拮抗薬; ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセトールアミド、ブメタニド、フロセミド、メトラゾン、クロルタリドンなどの利尿薬; メチ

30

40

#### 【0049】

用量は、広い範囲内で変動しうるが、特定の状況に適合したものであるべきである。一般に、経口形態での1日用量は、体重約70kgの成人1人当たり約3mg~約3gの間、好ましくは約5mg~約1gの間、とくに好ましくは10mg~300mgの間とすべきである。該用量を、1日当たり等重量の1~3回量に分けて投与するのが好ましい。通例通り

50

、小児は、体重および年齢に適合したより低い用量を摂取すべきである。

【0050】

本発明の化合物の一般的な製造

一般式 1 の化合物は、当業者に一般的に知られている諸方法を用い、下記に概略を示した一般的反応順序に従って調製できる。簡単明瞭にするために、ときには、一般式 1 の化合物に導く可能な合成ルートの中の若干のみを記載する。

【0051】

一般式 1 の化合物の合成は、スキーム A ~ G に図示した一般合成ルートを採用できる。スキーム A ~ G で用いた一般基 X、Py、R<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> は、上記一般式 1 で示された定義を有する。ある場合は、保護基 (PG) の使用が必要となるであろう。保護基の使用は当業界において周知である (たとえば、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 参照)。この論述のため、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ベンジル (Bn) または tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) のような保護基が代わりに使用できる状態にあると想定されたい。

10

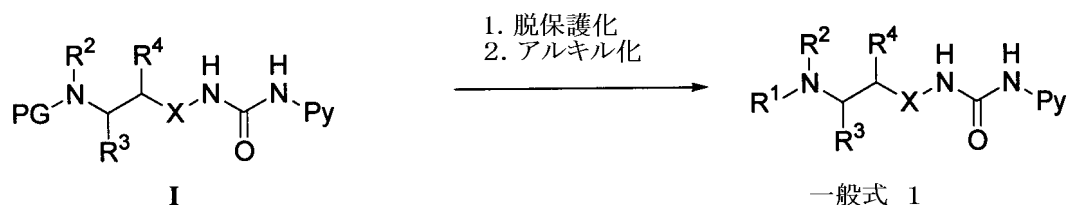
【0052】

一般式 1 の化合物の製造

スキーム A に従って、化合物を製造する。

【化 3】

20



スキーム A の一般式 I の 1,3 - ジ置換尿素は、当業者によく知られた方法 (例えば、T. W. グリーン (Greene)、P.G.M.ワッツ (Wuts) のウィリー - インターサイエンス (Wiley-Interscience) 社、1999 年の「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」参照) に従って、R<sup>2</sup> に結合している窒素を脱保護し、続いて、アルキル化を行い一般式 1 の化合物を得る。N - アルキル化は、THF 溶媒中で NaBHAc<sub>3</sub> を還元剤として用い、市販で入手可能な、または、当該分野で周知の方法で調製されたアルデヒドまたはケトンと共に選択的に行なわれる。また、N - アルキル化は、THF などの極性溶媒に、Na<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または DIPEA などの酸スカベンジャーを化学量論量よりやや過剰に存在させ、市販で入手可能なまたは当該分野で周知の方法で調製されるハロゲン化物 R<sup>1</sup> - X またはメタンスルホン酸塩 R<sup>1</sup> - OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> と反応させて行なうことができる。また N - アルキル化は、THF などの極性溶媒中に TEA または DIPEA などの酸スカベンジャーを化学量論量よりやや過剰に存在させ、市販で入手できるか当該分野で周知の方法で調製される活性カルボン酸誘導体と反応させ、次いで THF のような非プロトン性溶媒中に室温で LiAlH<sub>4</sub> などの還元剤で処理することでアミド中間体を還元させても達成できる。一般式 1 の保護された尿素の製造は下記スキーム D から F に記載される。

30

40

【0053】

一般式 1 の化合物は、また、スキーム B および C により製造させる。

一般構造式 IV の純粋アミンのラセミ体またはエナンチオマーは、市販で入手できるか当該分野で周知の方法により容易に製造できる。一般構造式 II のピリジン - 4 - カルボン

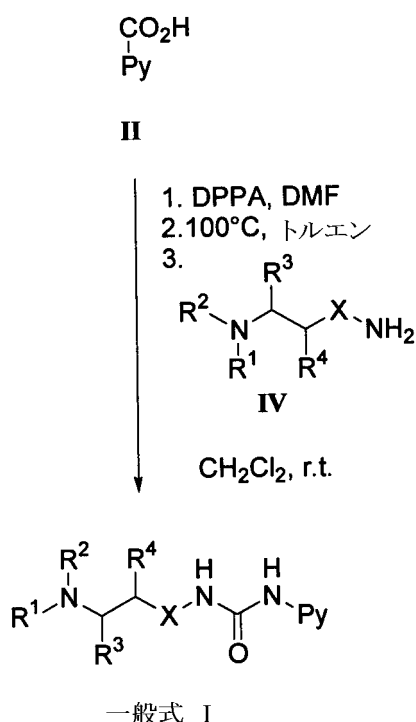
50

酸誘導体は市販で入手でき、または当該分野で周知の方法で容易に製造できる。スキーム B に従って、一般構造式 I V のアミンを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  などの溶媒中でイソシアナト（このものは派生アシルアジドを転移させて一般構造式 I I の酸からその場で形成される）と反応させると、一般構造式 I の保護された尿素が得られる。別の方法では、一般構造式 I の尿素は、スキーム C に示すように、一般構造式 I V のアミンと一般構造式 I I I の尿素とをジオキサンかまたはメタノールのような極性溶媒中で加熱し、反応させることにより形成できる。一般構造式 I I I の尿素は下記スキーム G に従って製造される。

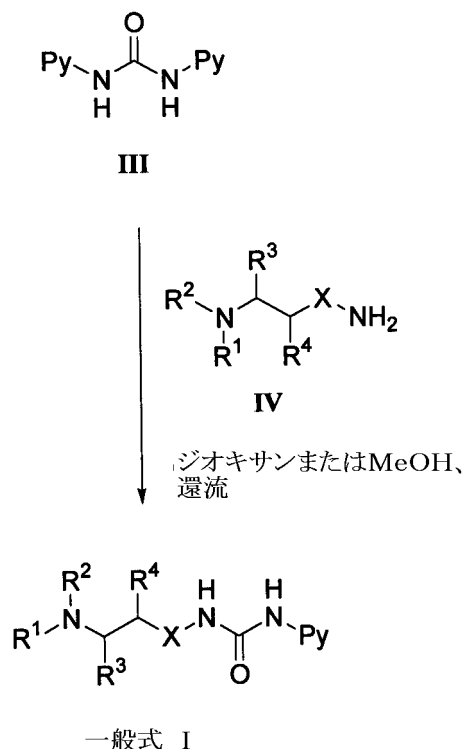
【 0 0 5 4 】

【 化 4 】

スキーム B:



スキーム C:



10

20

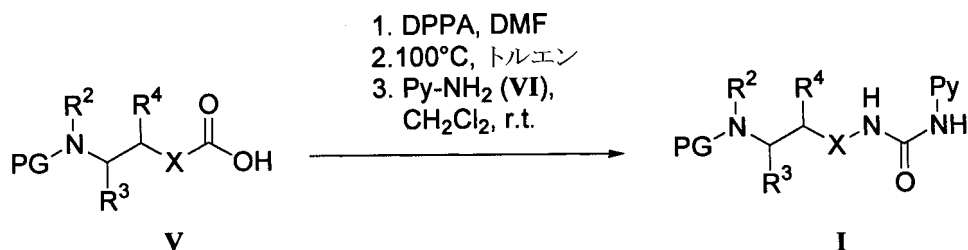
30

スキーム A の一般構造式 I の保護された尿素は、下記スキーム D に従って調製される。

【 0 0 5 5 】

【 化 5 】

スキーム D:



40

一般構造式 V の置換基の一つが保護されたラセミ体またはエナンチオマーの純粋カルボン酸は、市場で入手できるか、または、当該技術分野で周知の方法で容易に調製される。一般式 V I の 4 - アミノ - ピリジン誘導体は市場で入手できるかまたは当該技術分野で周知

50

の方法（例えば、M. Malinowski、L. Kaczmarek、J. Prakt. Chem. (1988年) 330、154-158 参照）で容易に調製される。スキームDに従い、一般構造式VIの4-アミノ-ピリジン誘導体を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のような溶媒中で派生アシルアジドを転位させて一般構造式Vの酸からその場で形成されるイソシアナトと反応させると一般構造式Iの保護された尿素が得られる。

【0056】

別の方法では、スキームAの一般構造式Iの保護された尿素は下記スキームEおよびFに従って調製される。

10

【0057】

一つの置換基を保護した一般構造式VIIの純粋アミンのラセミ体またはエナンチオマーは、市場で入手可能かまたは当該分野で周知の方法のいずれかで調製される。スキームEおよびFに従い、一般式1の化合物を調製するためのスキームBおよびCに記載の一般法を用い、一般構造式VIIのアミンをイソシアナト（これは、一般構造式IIの酸からその場で形成される）と反応させて一般構造式Iの保護された尿素を得る。別の方法では、一般構造式VIIのアミンを一般構造式IIIの尿素と反応させて一般構造式Iの保護された尿素を得る。

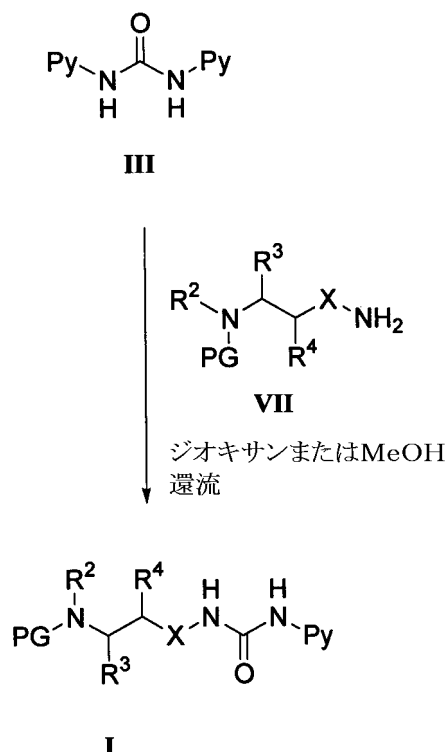
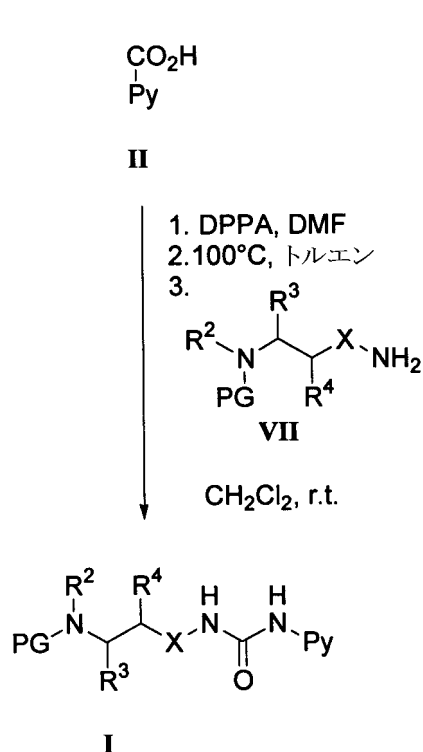
【0058】

【化6】

20

スキーム E:

スキーム F:



30

40

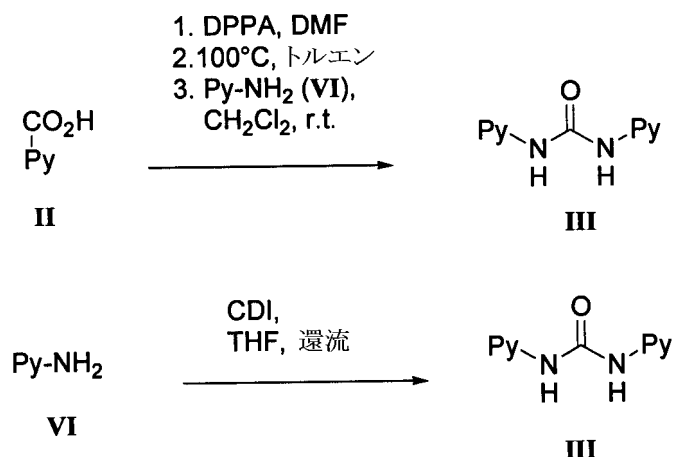
【0059】

一般構造式IIIの尿素は、下記スキームGに従って調製される。

【0060】

## 【化 7】

スキーム G:



10

## 【0061】

一般構造式 I I のピリジン - 4 - カルボン酸誘導体は市場で入手できるかまたは当該分野で周知の方法で容易に調製される。一般構造式 V I の 4 - アミノ - ピリジン誘導体は、市場で入手できるかまたは当該分野で周知の方法のいずれかで調製される。スキーム G に従い、一般構造式 V I の 4 - アミノ - ピリジン誘導体を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  のような溶媒中でイソシアナト（これは、派生アシルアジドの転位を経て一般構造式 I I の酸からその場で形成される。）と反応させて一般構造式 I I I の尿素を得る。別法として、一般構造式 V I の 4 - アミノ - ピリジン誘導体を T H F のような極性溶媒中でカルボニルジイミダゾール（C D I）と反応させて一般構造式 I I I の尿素を得る。

20

## 【0062】

本発明の上述した一般記載をさらに多数の実施例により述べるが本発明はこれらに限定されない。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0063】

30

## 実施例

## 略号リスト:

A c O H	酢酸
a q .	水性の、水を含む
b r i n e	塩化ナトリウム飽和水溶液
B S A	牛血清アルブミン
c a t .	触媒
C D I	カルボニルジイミダゾール
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド
E D C	N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチル - カルボジイミド
E D T A	エチレンジアミンテトラ酢酸
E t O A c	酢酸エチル
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
F C	フラッシュ・クロマトグラフィー
F e ( a c a c ) <sub>3</sub>	鉄 ( I I I ) - アセチルアセトナート
H e x	ヘキサン

40

50



H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィ	
H V	高真空下	
L C - M S	液体クロマトグラフィー - 質量分析	
L i A l H <sub>4</sub>	水素化アルミニウムリチウム	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M H z	メガヘルツ	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィ	
N a B H A c <sub>3</sub>	トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム	10
N a H M D S	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
N M P	N - メチルピロリドン	
N M R	核磁気共鳴	
p p m	1 0 0 万分の 1	
P B S	リン酸緩衝化食塩水	
P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub>	1 , 1' - ビス(ジフェニルホスホノ)フェロセン - パラジウム (II)ジクロリド ジクロロメタン錯塩	
P G	保護基	
r . t .	室温	
s a t .	飽和	20
S i O <sub>2</sub>	シリカゲル	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
t R	保持時間	

#### 【 0 0 6 4 】

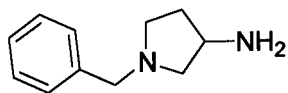
諸反応は、通例どおり、風乾した容器中、窒素ガスなどの不活性雰囲気下で実施する。溶媒は販売者から受け取ったままで使用する。蒸発は、減圧下、温浴 5 0 でロータリーエバポレーターを用いて実施する。L C - M S キャラクタリゼーションは、F i n n i g a n H P 1 1 0 0 プラットフォームを用い、E S I イオン化モードで、N a v i g a t o r A Q A 検出器による陽イオンを検出するようにして、実施する。分析のための液体クロマトグラフィー分離は、寸法 4 . 6 × 3 0 mm の C 1 8 カラムで、0 . 5 % のギ酸を含有する水中で 6 分間に 2 ~ 9 5 % の勾配を示す C H <sub>3</sub> C N からなる移動相を用い、流速 0 . 4 5 m L / 分で実施する。保持時間 ( t <sub>R</sub> ) は分で表わす。T L C は、予め塗布したシリカゲル 6 0 F <sub>2 5 4</sub> ガラス支持プレート (メルク) を用いて実施する。M P L C は、S i O <sub>2</sub> - カラムおよびヘプタン - E t O A c からなる移動相、あるいは C 1 8 カラムおよび水 - M e O H からなる移動相のどちらかを用いてラボマチック・プラットフォーム ( L a b o m a t i c p l a t f o r m ) 上で実施する。分取 H P L C は、バリアン / ギルソン ( V a r i a n / G i l s o n ) プラットホーム上で、寸法 2 1 × 6 0 mm の C 1 8 カラムを用い、0 . 5 % のギ酸を含有する水中で 2 ~ 9 5 % の C H <sub>3</sub> C N 勾配からなる移動相を用いて実施する。

#### 【 0 0 6 5 】

#### 実施例 A . 中間体の製造

#### A 1 . 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミン

## 【化 8】



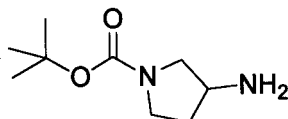
この物質はラセミ体および両方のエナンチオマーの純粋形で市場から入手可能である。

【 0 0 6 6 】

A 2 . 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 9】

10



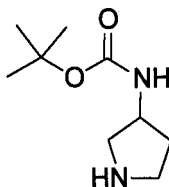
この物質はラセミ体の純粋形で市場から入手可能である。

【 0 0 6 7 】

A 3 . ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 1 0】

20



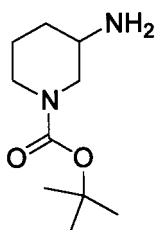
この物質はラセミ体および両方のエナンチオマーの純粋形で市場から入手可能である。

【 0 0 6 8 】

A 4 . 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 1 1】

30



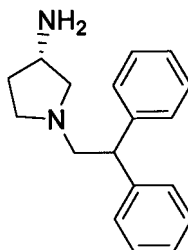
この物質は、ラセミ体の形で市場から入手できる。

【 0 0 6 9 】

A 5 . ( S ) - 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン

40

## 【化 1 2】



10

A 5 . 1 . [(S) - 1 - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

THF ( 8 0 m L ) 中に ( S ) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 実施例 A 3 . 、 2 . 5 g 、 1 3 . 4 m m o l ) 、 ジフェニルアセトアルデヒド ( 2 . 6 3 g 、 1 3 . 4 m m o l ) および  $\text{NaBHAc}_3$  ( 4 . 0 g 、 1 9 m m o l ) を含む混合物を室温で 6 時間撹拌する。この混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 5 0 m L ) で希釈し、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の飽和水溶液 (  $2 \times 5 0 \text{ m L}$  ) と  $\text{NaCl}$  ( 5 0 m L ) の飽和水溶液で洗浄する。有機相を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、蒸発させる。残留物を  $\text{FC}(\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}$  - ヘプタン) で精製し、表題の化合物を得る。

20

## 【0070】

A 5 . 2 . ( S ) - 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イルアミン

[(S) - 1 - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 4 . 3 7 g 、 1 1 . 9 m m o l ) を  $\text{CHCl}_3$  ( 5 0 m L ) 中に溶解した溶液に TFA ( 2 0 m L ) を加え、この混合液を室温で 2 時間撹拌する。この混合液を蒸発し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 0 m L ) に溶解し、 $\text{NaOH}$  ( 1 M 、 1 0 0 m L ) 水溶液で 1 時間撹拌する。相を分離し、水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (  $2 \times 3 0 \text{ m L}$  ) で抽出する。有機抽出物を一緒にし乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させ、濾過、蒸発させて表題の化合物を得る。

30

## 【0071】

実施例 A 5 に記載される方法を用い、ピロリジン - 3 - イル - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 実施例 A 3 ) の適当な立体異性体と市場で入手できるアルデヒドまたはケトンとから次の化合物を調製する。

## 【0072】

## 【表 1】

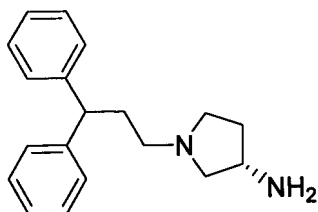
実施例 No	実施例
<b>A6.</b>	(R)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イルアミン
<b>A7.</b>	(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イルアミン
<b>A8.</b>	(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イルアミン

40

## 【0073】

A 9 . ( S ) - 1 - ( 3 , 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イルアミン

## 【化 13】



## 【0074】

10

A 9 . 1 . [(S) - 1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

(S) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 A 3 . 930 mg、5 mmol)、3, 3 - ジフェニルプロピオン酸 (1.36 g、6 mmol)、HOBt (1.35 g、10 mmol)、TEA (1.4 mL、10 mmol) および触媒量の DMAc を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中に含む冷却 (0 ) 混合物に、EDC (1.15 g、6 mmol) を添加する。この混合物を室温で 15 時間攪拌する。混合物を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (25 mL) の飽和水溶液で反応を終わらせ、相を分離し、水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 50 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、  
20 濾過、蒸発させる。残留物を FC ( $\text{SiO}_2$ 、EtOAc - ヘプタン) で精製し、表題の粗化合物を得る。

## 【0075】

A 9 . 2 . [(S) - 1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

[(S) - 1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.97 g、5 mmol) を THF (20 mL) に溶解させた溶液を、 $\text{LiAlH}_4$  (760 mg、20 mmol) を THF (100 mL) 中に懸濁させた冷却懸濁液 (0 ) に添加し、この混合物を室温まで 15 時間温める。反応混合物  
30 を EtOAc (250 mL) と MeOH (30 mL) に慎重に加え、次いで  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) の飽和水溶液を、濾過できる沈殿物ができるまで、加える。混合物を濾過し、濾過物を MeOH (2 × 50 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させる。残留物を最小量の MeOH に取り出し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) で希釈し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過、蒸発させる。残留物を FC ( $\text{SiO}_2$ 、EtOAc - ヘプタン) で精製し、表題の化合物を得る。

## 【0076】

A 9 . 3 . (S) - 1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イルアミン

[(S) - 1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.97 g、5 mmol) を  $\text{CHCl}_3$  中に溶解させた溶液に、TFA (20 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌する。混合物を蒸発し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) に溶解し、NaOH 水溶液 (1 M、100 mL) と共に 1 時間攪拌する。相を分離し、水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 30 mL) で抽出する。有機抽出物を一緒にし、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過、乾燥し、表題化合物を得る。  
40

## 【0077】

実施例 A 9 に記載される方法を用い、ピロリジン - 3 - イル - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 A 3) の適当な立体異性体と市場で入手できるカルボン酸とから次の化合物を調製する。

50

【表 2】

実施例 No	実施例
A10.	(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イルアミン
A11.	2-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-1,1-ジフェニル-エタノール
A12.	2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-1,1-ジフェニル-エタノール

10

## 【0078】

A13. C-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イル]-メチルアミン

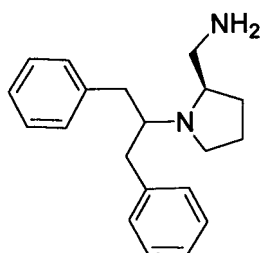
L-プロリンアミド(121mg、1.06mmol)、ジベンジルケトン(223mg、1.06mmol)およびNaBHAc<sub>3</sub>(270mg、1.27mmol)をTHF(4mL)に溶かした混合液を室温で15時間撹拌させる。この混合物を、LiAlH<sub>4</sub>(224mg、5.3mmol)を含むTHF(15mL)の冷却(0℃)懸濁液に添加してから、この混合物を室温にまで15時間温める。反応混合物をEtOAc(100mL)とMeOH(5mL)に注意深く添加し、続いてNaHCO<sub>3</sub>(2mL)の飽和水溶液を加える。この混合物を濾過し、濾塊をMeOH(2×20mL)で洗浄し、濾液を蒸発させる。残留物を最小量のMeOHに取り出して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)で希釈し、乾燥(NaSO<sub>4</sub>)、濾過、蒸発させる。残留物をFC(SiO<sub>2</sub>、EtOAc-MeOH)で精製し、表題の化合物を得る。

20

## 【0079】

A14. C-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イル]-メチルアミン

## 【化15】



30

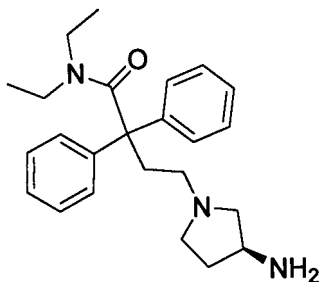
この化合物は、実施例A13に記載される方法を用いて、D-プロリンアミドとジベンジルケトンから調製される。

## 【0080】

A15. 4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-N,N-ジエチル-2,2-ジフェニル-ブチルアミド

40

## 【化 16】



10

## 【0081】

A 15.1.4 - ブロモ - 2,2 - ジフェニル - 塩化ブチリル

4 - ブロモ - 2,2 - ジフェニル - 酪酸 (3.05 g、9.5 mmol) を  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) 中に含む混合液に塩化チオニル (29 mL、40 mmol) を添加し、この混合物を還流温度で3時間加熱する。この混合物を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得る。

## 【0082】

A 15.2. [(S) - 1 - (3 - ジエチルカルバモイル - 3,3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

20

4 - ブロモ - 2,2 - ジフェニル - ブチリルクロリド (509 mg、1.5 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中に溶解した溶液を -10 で冷却し、ジエチルアミン (110 mg、1.5 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中に溶解した溶液を加え、次いで20分後に TEA (0.21 mL、1.5 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中に溶解した溶液を添加する。この混合物を -10 で10分間攪拌し、(S) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (186 mg、1 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に溶かした溶液を添加する。この混合物を室温にまで15時間温め、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 mL) の飽和水溶液で反応を終結させ、相を分離し、水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を一緒にし、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過、蒸発させる。残留物を MPLC ( $\text{SiO}_2$ 、EtOAc - ヘプタン) で精製し、表題化合物を得る。

30

## 【0083】

A 15.3. 4 - ((S) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - N,N - ジエチル - 2,2 - ジフェニル - ブチルアミド

[(S) - 1 - (3 - ジエチルカルバモイル - 3,3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (341 mg、0.7 mmol) を  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) に溶かした溶液に、TFA (5 mL) を加え、室温で0.5時間攪拌する。この混合物を蒸発させ、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) に溶かし、NaOH 水溶液 (1 M、30 mL) と一緒に1時間攪拌する。相を分離し、水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 30 mL) で抽出する。有機相を一緒にし、乾燥 ( $\text{NaSO}_4$ )、濾過、乾燥させ、表題化合物を得る。

40

## 【0084】

実施例 A 15 に記載される方法を用い、ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 A 3) の適当な立体異性体、4 - ブロモ - 2,2 - ジフェニル - ブチリルクロリド (実施例 A 15.1.) および市場で入手できるジアルキルアミンから次の化合物を調製する。

【表 3】

実施例 No	実施例
A16.	4-(( <i>R</i> )-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)- <i>N,N</i> -ジエチル-2,2-ジフェニル-ブチルアミド
A17.	4-(( <i>S</i> )-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)- <i>N,N</i> -ジメチル-2,2-ジフェニル-ブチルアミド
A18.	4-(( <i>R</i> )-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)- <i>N,N</i> -ジメチル-2,2-ジフェニル-ブチルアミド

10

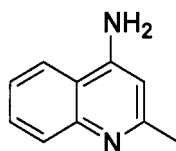
【0085】

実施例 B . 中間体の製造

B 1 . 4 - アミノ - 2 - メチルキノリン

【化 1 7】

20



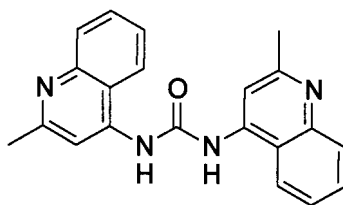
この物質は市場で入手できる。

【0086】

B 2 . 1 , 3 - ビス - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素

【化 1 8】

30



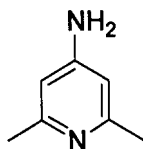
4 - アミノ - 2 - メチルキノリン ( 実施例 B 1、9 . 4 9 g、6 0 m m o l ) と C D I ( 4 . 8 7 g、2 0 m m o l ) を 1 0 0 m l の T H F に含む懸濁液を室温で 0 . 5 時間、それから還流温度で 1 時間攪拌する。C D I ( 2 . 5 g、1 5 . 4 m m o l ) の第 2 のバッチを加え、1 5 時間連続して加熱する。生成した沈殿物を濾過し、T H F ( 2 × 5 0 m L ) とエーテル ( 3 × 5 0 m L ) で洗浄、乾燥し、表題化合物を得る。

40

【0087】

B 3 . 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イルアミド

## 【化 1 9】



## 【0088】

B 3 . 1 . 2 , 6 - ジメチル - 4 - ニトロ - ピリジン 1 - オキシド

10

ルチジン - N - オキシド (19 g、155 mmol) を 0 に冷却し、 $H_2SO_4$  を  $HNO_3$  に 0 で加えて準備した発煙  $HNO_3$  (100%、37.5 mL) と濃硫酸 (95 - 97%、52.5 mL) をゆっくりと加える。混合液を 80 で 3 時間加熱する。この混合物を氷浴 (500 mL) に注意深く注ぐ。濾過される白色沈殿物を形成する。沈殿物を  $CH_2Cl_2$  (100 mL) に溶かし、濾液を  $CH_2Cl_2$  (4 × 75 mL) で抽出しする。有機抽出物を溶解した沈殿物を一緒にし、NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

## 【0089】

B 3 . 2 . 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イルアミン

20

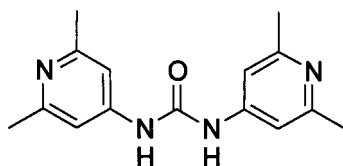
2, 6 - ジメチル - 4 - ニトロ - ピリジン 1 - オキシド (9.62 g、57 mmol) を  $AcOH$  (300 mL) に溶解させ、Fe (29 g) を加える。この混合物を 100 で 1 時間撹拌する。この混合物を室温にまで冷却し、濾過する。濾塊を  $AcOH$  で十分に洗浄してから捨てる。濾液を蒸発させ、水 (100 mL) で希釈し、NaOH (1 M、100 mL) で塩基性にし、形成した沈殿物から濾過し、濾液を  $CHCl_3$  (10 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を一緒にし乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、濾過、蒸発する。残留物をヘプタン -  $CHCl_3$  から晶析して表題化合物を得る。

## 【0090】

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

## 【化 2 0】

30



2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イルアミン (1.22 g、10 mmol) をドライジオキサン (30 mL) に溶解させ、CDI (891 mg、5.5 mmol) を添加する。この混合物を 80 で 1 時間加熱する。さらに CDI (160 mg) を添加し、撹拌を 15 時間続ける。この混合物を蒸発し、FC ( $SiO_2$ 、EtOAc - MeOH) で精製し、表題化合物を得る。

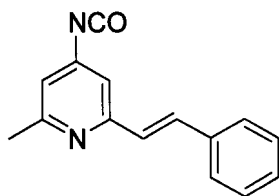
40

## 【0091】

B 5 . 4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - スチリル - ピロリジン



## 【化 2 1】



## 【0092】

B 5 . 1 . 2 - メチル - 6 - スチリル - イソニコチン酸

10

2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 ( 171 . 6 mg、1 mmol )、2 - フェニル - エタンボロン酸 ( 180 . 0 mg、1 . 2 mmol )、 $K_2CO_3$  ( 414 mg )、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 27 mg ) を  $CH_3CN - H_2O$  ( 3 : 1、10 mL ) に含む懸濁液をアルゴン下 90 で 15 時間攪拌する。この溶液を室温に冷却し、塩酸水溶液 ( 2 M、1 . 5 mL ) を加えて pH 3 に調節する。この混合物を乾燥し、MPLC (  $C18$ 、 $H_2O - MeOH$  ) で精製し表題化合物を得る。

## 【0093】

B 5 . 2 . 2 - メチル - 6 - スチリル - イソニコチノイルアジド

20

2 - メチル - 6 - スチリル - イソニコチン酸 ( 214 mg、0 . 89 mmol ) を DMF ( 5 mL ) に溶解させた溶液に TEA ( 0 . 21 mL、1 . 5 mmol ) を 0 で添加し、DPPA ( 366 mg、1 . 33 mmol ) をゆっくり ( 30 分 ) 添加する。この反応混合物を 0 で 0 . 5 時間、室温で 0 . 5 時間攪拌する。氷 ( 20 g ) で反応を停止させ、 $Et_2O$  (  $6 \times 30$  mL ) で抽出する。一緒にした有機抽出物を飽和  $NaHCO_3$  (  $2 \times 15$  mL ) と水 (  $2 \times 10$  mL ) で続けて洗浄し、加熱せずに真空中で蒸発させる。残留物を  $FC(SiO_2, EtOAc - ヘプタン)$  で精製し、表題の化合物を得る。

## 【0094】

B 5 . 3 . 4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - スチリル - ピリジン

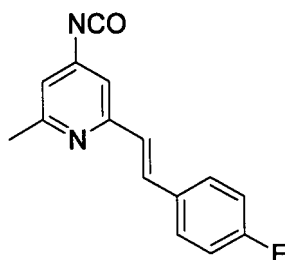
30

2 - メチル - 6 - スチリル - イソニコチノイルアジド ( 79 . 9 mg、0 . 3 mmol ) をドライトルエン ( 4 mL ) に溶解させ、2 時間還流加熱する。得られた表題化合物の溶液から表題化合物をさらに分離せずに用いる。

## 【0095】

B 6 . 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ビニル ] - 4 - イソシアナト 6 - メチル - ピリジン

## 【化 2 2】



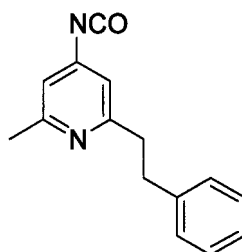
40

実施例 B 5 に記載の方法を用い、2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エタンボロン酸と 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸から表題の化合物を調製する。

## 【0096】

B 7 . 4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - フェネチル - ピリジン

## 【化 2 3】



10

## 【0097】

B 7 . 1 . 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル

N,N - ジメチルホルムアミド - ジ - tert - ブチル - アセタール (19 mL、80 mmol) を、2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 (3.40 g、19.8 mmol) をドライトルエン (100 mL) に含む (フラスコ温度で 65 の) 温懸濁液に、40 分間かけて添加する。透明なオレンジ色の溶液を 80 で 48 時間攪拌し、室温に冷却し、トルエン (100 mL) で希釈する。この溶液を水 (2 × 40 mL)、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (3 × 30 mL) および NaCl (25 mL) の飽和水溶液で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過、蒸発させる。残留物を FC (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH) で精製して表題の化合物を得る。

20

## 【0098】

B 7 . 2 . 2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチン酸

フェネチルマグネシウムブロミド (フェネチルブロミド (0.66 g、3.6 mmol) とマグネシウム (0.083 g、3.4 mmol) から新しく調製される) をエーテル (10 mL) 中に溶解させた溶液を、2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル (実施例 B 7 . 1、0.76 g、3.34 mmol)、Fe(acac)<sub>3</sub> (21.2 mg、0.06 mmol) および NMP (0.6 mL) を THF (60 mL) 中に溶解させ、40 に冷却し、機械的に攪拌した溶液に添加する。この混合液を室温にまで 0.5 時間温め、エーテル (150 mL) で希釈し、KHSO<sub>4</sub> 水溶液 (1 M、40 mL) で停止させる。相を分離し、水性相をエーテル (2 × 50 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、濾過および蒸発させる。残留物を MPLC (C18、MeOH - H<sub>2</sub>O) で精製し、2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチン酸 tert - ブチルエステルを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) に溶解する。TFA (10 mL) を加え、この混合物を室温で、0.5 時間攪拌する。混合物を蒸発させ、残留物を HV で乾燥させ、表題化合物を得る。

30

## 【0099】

B 7 . 3 . 2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチノイルアジド

実施例 B 5 . 2 . に記載の方法で 2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチン酸から表題化合物を調製する。

40

## 【0100】

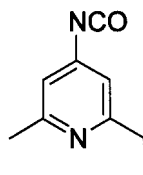
B 7 . 4 . 4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - フェネチル - ピリジン

実施例 B 5 . 3 . に記載の方法で 2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチノイルアジドから表題化合物を調製する。

## 【0101】

B 8 . 2 - エチル - 4 - イソシアナト - 6 - メチル - ピリジン

## 【化 2 4】



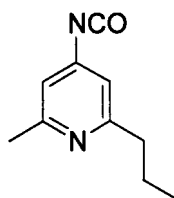
実施例 B 7 に記載の方法で 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 B 7 . 1 . ) から表題化合物を調製する。

10

## 【 0 1 0 2】

B 9 . 4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - プロピル - ピリジン

## 【化 2 5】



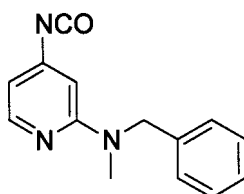
20

実施例 B 7 に記載の方法を用い 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 B 7 . 1 . ) と臭化プロピルから表題化合物を調製する。

## 【 0 1 0 3】

B 1 0 . ベンジル - ( 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - メチル - アミン

## 【化 2 6】



30

## 【 0 1 0 4】

B 1 0 . 1 . 2 - ( ベンジル - メチル - アミノ ) - イソニコチン酸

2 - クロロ - ピリジン - 4 - カルボン酸 ( 3 0 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) 、 ベンジルメチルアミン ( 2 3 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 1 9 2 m g 、 1 . 9 m m o l ) の混合物を 1 2 0 で 1 2 時間加熱する。残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 0 m L ) に溶かし、1 M の  $\text{NaOH}$  水溶液 ( 3 × 5 m L ) で抽出する。水性相を 1 2 N の  $\text{HCl}$  水溶液で pH 1 - 2 に調整し、 $\text{EtOAc}$  ( 6 × 5 m L ) で抽出する。有機抽出物を一緒にし、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) 、蒸発させて、表題の化合物を得る。

40

## 【 0 1 0 5】

B 1 0 . 2 . 2 - ( ベンジル - メチル - アミノ ) - イソニコチノイルアジド

実施例 B 5 . 2 . に記載の方法で 2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチン酸から表題の化合物を調整する。

## 【 0 1 0 6】

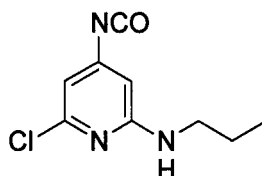
B 1 0 . 3 . ベンジル - ( 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - メチル - アミン

50

実施例 B 5 . 3 . に記載の方法で 2 - メチル - 6 - フェネチル - イソニコチノイルアジドから表題化合物を調製する。

【 0 1 0 7 】

B 1 1 . ( 6 - クロロ - 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - プロピル - アミン  
【 化 2 7 】



10

【 0 1 0 8 】

B 1 1 . 1 . 2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - イソニコチン酸

n - プロピルアミン ( 5 9 0 m g 、 1 0 m m o l ) と 2 , 6 - ジクロロイソニコチン酸 ( 1 9 2 m g 、 1 m m o l ) の混合物をスクリュウキャップ付の瓶の中で 1 1 0 で 4 8 時間加熱する。余分なアミンを蒸発させ、混合物を 2 M の H C l 水溶液 ( 3 0 m L ) に注ぎ、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 × 3 0 m L ) で洗浄する。有機抽出物を一緒にし、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過、蒸発させる。残留物を M e O H ( 1 m L ) に懸濁させ、1 M の H C l 水溶液 ( 1 0 m L ) で希釈する。懸濁液を 6 0 で加熱し、生成した沈殿物を濾過し、H C l ( 1 0 m L ) と水 ( 3 × 1 0 m L ) で洗浄し、固体を H V で乾燥させ表題の化合物を得る。

20

【 0 1 0 9 】

B 1 1 . 2 . 2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - イソニコチノイルアジド

実施例 B 5 . 2 . に記載の方法を用いて、2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - イソニコチン酸から表題の化合物を調製する。

【 0 1 1 0 】

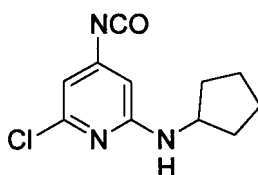
B 1 1 . 3 . ( 6 - クロロ - 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - プロピル - アミン

30

実施例 B 5 . 3 . に記載の方法を用いて、2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - イソニコチノイルアジドから表題化合物を調製する。

実施例 1 2 . ( 6 - クロロ - 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - シクロペンチル - アミン

【 化 2 8 】



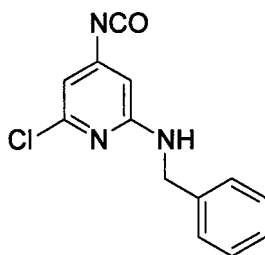
40

実施例 B 1 1 に記載の方法を用い、シクロペンチルアミンと 2 , 6 - ジクロロイソニコチン酸から表題化合物を調製する。

【 0 1 1 1 】

B 1 3 . ベンジル - ( 6 - クロロ - 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - アミン

## 【化 2 9】



10

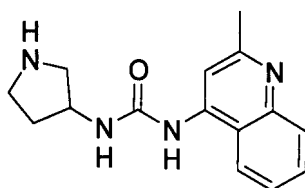
実施例 11 に記載の方法を用い、ベンジルアミンと 2, 6 - ジクロロイソニコチン酸から表題化合物を調製する。

## 【0112】

## 実施例 C . 中間体の製造

C 1 . 1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素

## 【化 3 0】



20

## 【0113】

C 1 . 1 . 3 - [ 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - ウレイド ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 実施例 A 2、8 2 0 m g、4 . 4 m m o l ) と 1 , 3 - ビス - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素 ( 実施例 B 2、1 . 5 1 g、4 . 4 m m o l ) を M e O H ( 2 0 m L ) 中に懸濁させた懸濁液を還流温度で 1 5 時間加熱する。この混合物を室温にまで冷却し、飽和 N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 溶液 ( 3 0 m L ) に注ぐ。水性相を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 4 × 5 0 m L ) で抽出し、有機抽出物を 1 M の N a H<sub>2</sub> P O<sub>4</sub> ( 5 0 m L ) と塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥、蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィ - ( S i O<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> - M e O H ) で精製し、表題化合物を得る。

30

## 【0114】

C 1 . 2 . 1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素二塩酸塩

40

3 - [ 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - ウレイド ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 実施例 C 1 . 1、7 4 0 m g、2 m m o l ) をジオキサン ( 1 0 m L ) に溶解させた溶液を、ジオキサン ( 2 m L ) に含む 4 M の H C l で 3 時間処理する。白色沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させ二塩酸塩として表題化合物を得る。

## 【0115】

C 1 . 3 . 1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素

1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素二塩酸塩 ( 実施例 C 1 . 2、3 4 3 . 3 m g、1 m m o l ) を M e O H ( 2 m L ) 中に溶解させた溶液

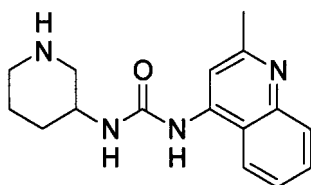
50

を 1 M の  $\text{NaOH}$  ( 10 mL ) に加え、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 4 × 20 mL ) で抽出する。有機抽出物を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

別法として、表題化合物は実施例 54 に記載の方法を用い、1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素 ( 実施例 20 - 22 ) の水素化反応によってラセミ体またはエナンチオマーの純粋形態で調製できる。

【 0 1 1 6 】

C 2 . 1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピペリジン - 3 - イル - 尿素  
【 化 3 1 】



10

実施例 C 1 に記載の方法を用いて 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 実施例 A 4 . ) と 1 , 3 - ビス - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素 ( 実施例 B 2 ) から表題化合物を調製する。

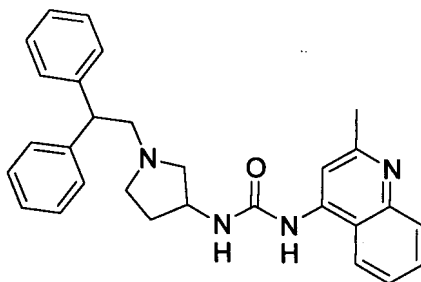
【 0 1 1 7 】

最終生成物の製造

20

実施例 1 .

1 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素  
【 化 3 2 】



30

1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素二塩酸塩 ( 実施例 C 1 . 2 . 、 51 . 5 mg 、 0 . 15 mmol ) 、 TEA ( 70  $\mu\text{L}$  、 0 . 5 mmol ) 、  $\text{NaBHAc}_3$  ( 67 mg 、 0 . 32 mmol ) およびジフェニルアセトアルデヒド ( 36  $\mu\text{L}$  、 0 . 20 mmol ) をドライ THF ( 1 . 5 mL ) に溶かした溶液を室温で 15 時間攪拌し、ついで、この溶液を蒸発させ、残留物を HPLC で精製し、表題化合物を得る。

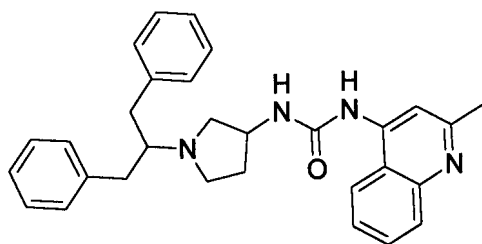
40

【 0 1 1 8 】

実施例 2

1 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - 2 - フェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素

## 【化 3 3】



1 - (2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素二塩酸塩 (実施例 C 1 . 2 . 、 51 . 5 mg、0 . 15 mmol)、TEA (70  $\mu$ L、0 . 5 mmol)、NaBHAc<sub>3</sub> (67 mg、0 . 32 mmol) およびジベンジルケトン (42 . 1 mg、0 . 2 mmol) をドライ THF (1 . 5 mL) 中に溶解した溶液を室温で 15 時間攪拌し、ついで、この溶液を蒸発し、残留物を分取 HPLC で精製し、表題化合物を得る。

10

## 【0119】

実施例 1 または実施例 2 に記載の方法を用い、実施例 C 1 . 2 の適当な立体異性体またはラセミ体混合物と市販のアルデヒドまたはケトンからそれぞれ下記実施例の化合物を調製する。

20

【表 4】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
1.	1-[1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.78	451.15
2.	1-[1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.79	465.26
3.	1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-フェネチル-ピロリジン-3-イル)-尿素	0.71	375.22
4.	1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-[1-(3-フェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.73	389.22
5.	1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-ナフタレン-1-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-尿素	0.73	411.19
6.	1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-(1-ナフタレン-2-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-尿素	0.73	411.21
7.	1-(1-ビフェニル-4-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.76	437.21
8.	1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-[1-(4-フェニル-シクロヘキシル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.71	429.39
9.	1-[(R)-1-(1-メチル-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.71	465.42
10.	1-[(S)-1-(1-メチル-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.71	465.24

10

20

30

40

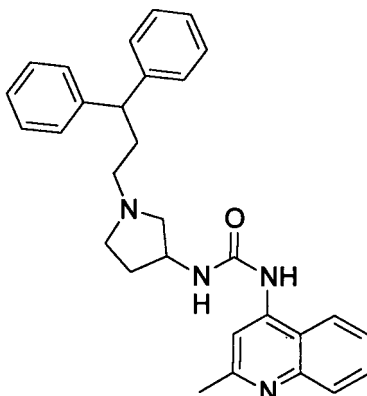
【 0 1 2 0 】

実施例 1 1

1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジフェニル - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素



## 【化 3 4】



10

## 【0121】

## 実施例 11.1

1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピオニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素

1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-ピロリジン-3-イル-尿素二塩酸塩（実施例 C1.2.、172 mg、0.5 mmol）、3,3-ジフェニルプロピオン酸（135.8 mg、0.6 mmol）、HOBt（81 mg、0.6 mmol）、TEA（0.28 mL、2 mmol）および触媒量の DMA P を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （20 mL）中に含む 0 に冷却した混合液に、EDC（115 mg、0.6 mmol）を添加する。この混合液を室温で 48 時間攪拌する。混合液を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和水溶液（25 mL）で反応を停止させ、相を分離し、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （3×50 mL）で抽出する。有機抽出物を合わせて乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濾過、蒸発させて未精製の表題化合物を得る。

## 【0122】

## 実施例 11.2.

1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素

未精製の 1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピオニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素（実施例 11.1.）を THF（5 mL）に溶かし、THF（20 mL）に  $\text{LiAlH}_4$ （100 mg、2.5 mmol）を懸濁させた冷却（0）懸濁液に加える。この混合液を室温にまで 15 時間温める。反応混合物を注意して EtOAc（100 mL）と MeOH（5 mL）に加え、つづいて、 $\text{NaHCO}_3$ （2 mL）の飽和水溶液を加える。この混合物を濾過し、濾塊を MeOH（2×50 mL）で洗い、濾液を蒸発させる。残留物を最少量の MeOH に入れ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濾過、蒸発させる。残留物を HPLC で精製し、表題化合物を得る。

## 【0123】

実施例 11 に記載の方法を用い、実施例 C1.2. かまたは実施例 C2. と市販のカルボン酸から下記の実施例の化合物を調製する。

## 【0124】

40

【表 5】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
11.	1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]- 3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.73	465.16
12.	1-[1-(2,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]- 3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.73	465.18
13.	1-[1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリ ジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.69	467.16
14.	1-[1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピペリジン-3-イル]-3- (2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.71	465.43
15.	1-[1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピペリジン-3-イル]- 3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.74	479.26

10

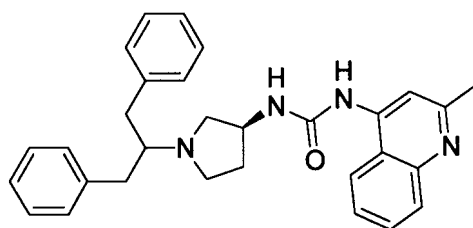
20

【0125】

## 実施例 16

1 - [(S) - 1 - (1 - ベンジル - 2 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 -  
(2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 尿素

【化 35】



30

(S) - 1 - (1 - ベンジル - 2 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イルアミン (実  
施例 A 7 .、70 mg、0.25 mmol) と 1.3 - ビス - (2 - メチル - キノリン -  
4 - イル) - 尿素 (実施例 B 2、86 mg、0.25 mmol) を MeOH (2 mL) に懸  
濁させた懸濁液を 15 時間還流加熱する。溶媒を蒸発させ、残留物を HPLC で精製して  
表題の化合物を得る。

40

【0126】

実施例 16 に記載の方法を用い、実施例 A 1 . または実施例 A 5 . - A 18 . および実施  
例 B 2 . の適当な立体異性体またはラセミ体混合物から下記実施例の化合物を調製する。

【表 6】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
16.	1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.73	465.27
17.	1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.73	465.20
18.	1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.73	465.22
19.	1-[(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.73	465.23
20.	(R)-1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.62	361.16
21.	(S)-1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.62	361.14
22.	1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.69	361.14
23.	1-[(S)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.68	467.24
24.	1-[(R)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.68	467.24
25.	1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イルメチル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	1.08	479.45
26.	1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-イルメチル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	1.08	479.45

10

20

30

40

【表 7】

27.	<i>N,N</i> -ジエチル-4-[( <i>S</i> )-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニル-ブチルアミド	0.77	564.25
28.	<i>N,N</i> -ジエチル-4-[( <i>R</i> )-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニル-ブチルアミド	0.77	564.31
29.	<i>N,N</i> -ジメチル-4-[( <i>S</i> )-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニル-ブチルアミド	0.73	536.24
30.	<i>N,N</i> -ジメチル-4-[( <i>R</i> )-3-[3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニル-ブチルアミド	0.72	536.47

10

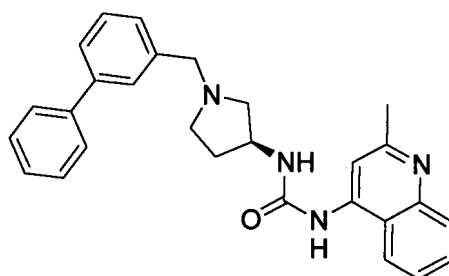
20

【0127】

実施例 31.

1 - (1 - ビフェニル - 3 - イルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 尿素

【化 36】



30

【0128】

実施例 31. 1

3 - {3 - [3 - (2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - ピロリジン - 1 - イルメチル} - ベンゼンボロン酸

40

実施例 1 に記載の方法を用いて、1 - (2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 3 - ピロリジン - 3 - イル - 尿素 (実施例 C 1.) から表題化合物を調製する。

【0129】

実施例 31. 2.

1 - (1 - ビフェニル - 3 - イルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 尿素

50

3 - { 3 - [ 3 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - ウレイド ] - ピロリジン - 1 - イル  
メチル } ベンゼンボロン酸 ( 1 3 9 m g 、 0 3 4 m m o l ) 、 3 M の  $K_3PO_4$  水溶液 ( 1 m L ) 、  
プロモベンゼン ( 6 3 m g 、 0 . 4 m m o l ) およびジオキサン ( 2 m L ) の  
混合物をアルゴンで飽和させ、テトラキス - ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( 2  
0 m g 、 1 . 7 m m o l ) を加える。この混合物を 1 0 0 で 1 5 時間加熱し、室温にま  
で冷却し、 $Na_2CO_3$  飽和水溶液 ( 1 0 m L ) で反応を停止させ、 $CH_2Cl_2$  ( 3 ×  
1 5 m L ) で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) し、濾過、蒸発さ  
せる。残留物を H P L C で精製し、表題化合物を得る。

【表 8】

実施例 No	実施例	$t_R$	$[M+H]^+$
31.	1-(1-ビフェニル-3-イルメチル-ピロリジン-3-イル)- 3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.70	437.29

10

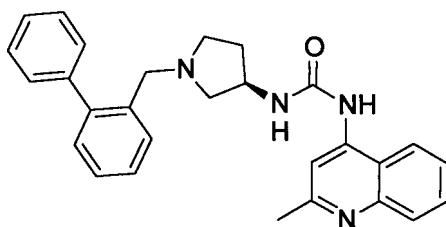
【 0 1 3 0 】

実施例 3 2

1 - ( ( S ) - 1 - ビフェニル - 2 - イルメチル - ピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - メチ  
ル - キノリン - 4 - イル ) - 尿素

20

【化 3 7】



30

1 - ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - 3 - ピロリジン - 3 - イル尿素二塩酸塩 ( 実施  
例 C 1 . 2 . 、 1 7 2 m g 、 0 . 5 m m o l ) 、 2 - フェニル臭化ベンジル ( 1 4 8 . 3  
m g 、 0 . 6 m m o l ) および T E A ( 0 . 2 8 m L 、 2 m m o l ) を T H F ( 4 m L )  
中に含む混合液を 6 5 で 1 5 時間撹拌する。この混合液を  $Na_2CO_3$  飽和水溶液 ( 2  
5 m L ) で反応を停止し、 $CH_2Cl_2$  ( 3 × 5 0 m L ) で抽出する。一緒にした有機抽  
出物を乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) 、濾過、蒸発する。残留物を H P L C で精製し、未精製の表  
題化合物を得る。

【 0 1 3 1 】

実施例 3 2 に記載の方法を用い、実施例 C 1 . の適当な立体異性体と市販の臭化物とから  
下記実施例の化合物を調製する。

40

【表 9】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
32.	1-((S)-1-ビフェニル-2-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.69	437.16
33.	1-[(S)-1-(3-シアノ-3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.74	490.23
34.	1-[(R)-1-(3-シアノ-3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.74	490.25

10

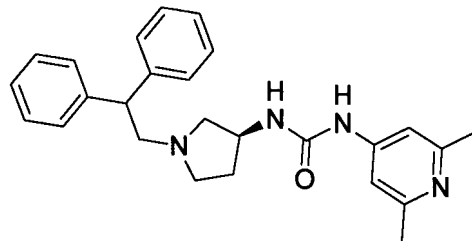
【0132】

実施例 35 .

1 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [(S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル] - 尿素

20

【化 38】



30

(S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イルアミン (実施例 A 5 . 、 66 . 6 mg、0 . 25 mmol)、TEA (35 μL、0 . 25 mmol) および 1 . 3 - ビス - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 尿素 (実施例 B 4 . 、 67 . 5 mg、0 . 25 mmol) をジオキサン (2 mL) 中に含む懸濁液を 24 時間還流加熱させる。溶媒を蒸発し、残留物を HPLC で精製し、表題化合物を得る。

【0133】

実施例 35 に記載の方法を用いて、実施例 A 5 - A 12 および実施例 B 2 から下記実施例の化合物を調製する。

【表 10】

実施例 No	実施例	$t_R$	$[M+H]^+$
35.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.68	415.41
36.	1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.70	429.41
37.	1-[(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.71	429.42
38.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.66	431.18
39.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(R)-1-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.66	431.22
40.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.71	429.22
41.	1-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-3-[(R)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.71	429.24

10

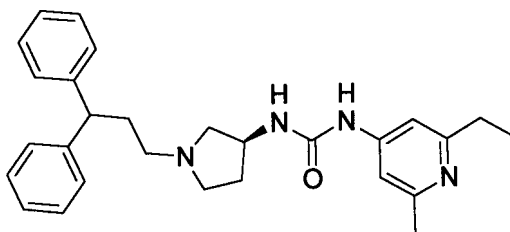
20

30

## 実施例 42

1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素

【化 39】



40

(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イルアミン (実施例 A 9、70 mg、0.25 mmol) を  $CH_2Cl_2$  中に溶解した溶液に、2-エチル-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン (実施例 B 8、0.3 mmol) をトルエン (2 mL) を溶かした新たに調製した溶液を添加する。この混合物を 20 で 15 時間攪拌する

50

。溶媒を蒸発させ H P L C で精製して表題化合物を得る。

【 0 1 3 4 】

実施例 4 2 に記載の方法を用い、実施例 A 5 - A 1 0 および実施例 B 5 - B 1 0 から下記実施例の化合物を調製する。



【表 1 1】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
42.	1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.72	443.25
43.	1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.72	443.24
44.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.70	429.22
45.	1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-[2-メチル-6-((E)-スチリル)-ピリジン-4-イル]-尿素	0.80	517.45
46.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-メチル-ピリジン-4-イル}-尿素	0.79	521.42
47.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.77	505.41
48.	1-[(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.74	457.43
49.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.71	443.39
50.	1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.73	457.42
51.	1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.75	506.33

10

20

30

40

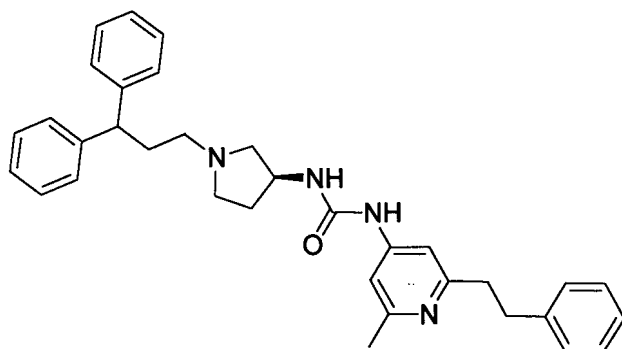
## 実施例 5 2

1 - [(S) - 1 - (3 , 3 - ジフェニル - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 -

50

## メチル - 6 - フェネチル - ピリジン - 4 - イル) - 尿素

【化 4 0】



10

1 - ( S ) - 1 - ( 3 , 3 - ジフェニル - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - [ 2 - メチル - 6 - ( ( E ) - スチリル ) - ピリジン - 4 - イル ] - 尿素 ( 実施例 4 5 、 1 0 . 4 m g 、 0 . 0 2 m m o l ) と P d - C 1 0 % ( 1 0 m g ) を M e O H ( 1 0 m L ) 中に含む懸濁液を水素雰囲気下で 1 5 時間攪拌する。触媒を濾取し、反応混合物を蒸発させて表題化合物を得る。

【 0 1 3 5 】

類似の方法で下記化合物を調製する。

20

【表 1 2】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
52.	1-[(S)-1-(3,3-ジフェニル-プロピル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチル-6-フェネチル-ピリジン-4-イル)-尿素	0.79	519.50
53.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-[2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-6-メチル-ピリジン-4-イル]-尿素	0.78	523.48

30

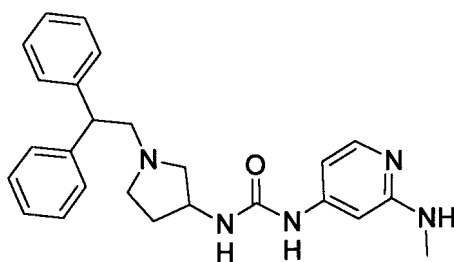
【 0 1 3 6 】

## 実施例 5 4

1 - [ ( S ) - 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - ( 2 - メチルアミノ - ピリジン - 4 - イル ) - 尿素

【化 4 1】

40



1 - [ 2 - ( ベンジル - メチル - アミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 2 , 2

50

- ジフェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル] - 尿素 (実施例 5 1、1 5 1 . 7 m g、0 . 3 m m o l ) および P d - C 1 0 % ( 5 0 m g ) を M e O H ( 1 0 m L ) 中に含む懸濁液を水素下 ( 7 バール ) 7 2 時間室温で撹拌する。触媒を濾取し、反応混合液を蒸発させて残留物を H P L C で精製し、表題化合物を得る。

【表 1 3】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
54.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-尿素	0.67	416.36

10

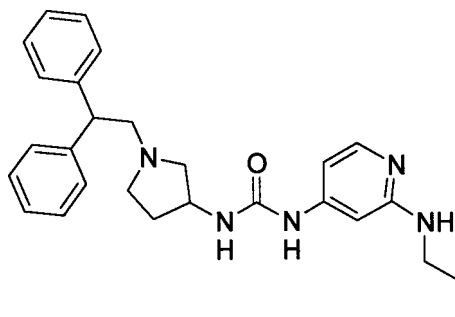
【0 1 3 7】

実施例 5 5

1 - [(S) - 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - ( 2 - プロピルアミノ - ピリジン - 4 - イル ) - 尿素

【化 4 2】

20



30

【0 1 3 8】

実施例 5 5 . 1

1 - ( 2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - ピリジン - 4 - イル ) - 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 尿素

実施例 4 2 に記載の方法を用い、(S) - 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イルアミン ( 実施例 A 5 ) と ( 6 - クロロ - 4 - イソシアナト - ピリジン - 2 - イル ) - プロピル - アミン ( 実施例 B 1 1 ) から表題化合物を調製する。

【0 1 3 9】

実施例 5 5 . 2

1 - [(S) - 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - ( 2 - プロピルアミノ - ピリジン - 4 - イル ) - 尿素

40

実施例 5 2 に記載の方法を用い、1 - ( 2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - ピリジン - 4 - イル ) - 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 尿素から表題化合物を調製する。

【0 1 4 0】

類似の方法で下記化合物を調製する。

【表 1 4】

実施例 No	実施例	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
55.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-プロピルアミノ-ピリジン-4-イル)-尿素	0.71	444.34
56.	1-(2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.74	470.22
57.	1-(2-ベンジルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-尿素	0.74	492.35

10

## 【0141】

## 実施例 5 8 試験管内生物学的特性決定

20

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

## 【0142】

1) ヒト [<sup>1 2 5</sup> I]-ウロテンシン I I の横紋筋肉腫細胞株への結合の阻害

30

ヒト由来 T E - 6 7 1 横紋筋肉腫細胞 (ドイツ微生物・細胞培養コレクション、細胞株 # A C C - 2 6 3 ) を用い、全細胞エンドセリン結合アッセイ ( B r e u V ら、R o - 4 6 - 2 0 0 5 の試験管内特性決定、新規合成非ペプチド E T<sub>A</sub> および E T<sub>B</sub> 受容体の拮抗剤、F E B S L e t t . 1 9 9 3 , 3 3 4 . 2 1 0 - 2 1 4 ) を改変する方法により、ヒト [<sup>1 2 5</sup> I] ウロテンシン I I の全細胞結合を行なう。

## 【0143】

アッセイはポリプロピレン製マイクロタイタープレート ( N u n c 、カタログ番号 4 4 2 5 8 7 ) 上、2 5 m M の H E P E S ( F l u k a 、カタログ番号 0 5 4 7 3 )、1 . 0 % の D M S O ( F l u k a 、カタログ番号 4 1 6 4 4 ) および 0 . 5 % ( w / v ) のフラクション V B S A ( F l u k a 、カタログ番号 0 5 4 7 3 ) を含有するダベッコ ( D u b e c c o ) の改良イーグル培地、p H 7 . 4 ( G I B C O B R L 、カタログ番号 3 1 8 8 5 - 0 2 3 )、2 5 0 μ L 中で実施する。懸濁させた 3 0 万個の細胞を、2 0 p M ヒト [<sup>1 2 5</sup> I] ウロテンシン I I ( A n a w a T r a d i n g S A 、ヴァンゲン、スイス、2 1 3 0 C i / m m o l ) および種々濃度の無標識拮抗物質とともに、2 0 で 4 時間ゆるやかに振りながらインキュベートする。それぞれ 1 0 0 n M の無標識 U - I I を含むおよび含まない試料から、極小および極大結合を導く。4 時間のインキュベーションの後、細胞を G F / C フィルタープレート ( P a c k a r d 、カタログ番号 6 0 0 5 1 7 4 ) で濾過する。フィルタープレートを乾燥し、次にシンチレーションカクテル ( P a c k a r d 、M i c r o S c i n t 2 0 カタログ番号 6 0 1 3 6 2 1 ) 5 0 μ L を各ウエルに加える。マイクロプレートカウンター ( P a c k a r d B i o s c i e n c e 、T o p C o u n t N X T ) でフィルタープレートの計数を行なう。

40

## 【0144】

試験化合物はすべて 1 0 0 % の D M S O に溶解させ、希釈する。アッセイへの添加に先立ち、アッセイ緩衝液への 1 0 倍希釈を行なう。アッセイにおける D M S O の最終濃度は 1 . 0 % であり、この濃度は当該結合を妨害しないことが見出されている。[<sup>1 2 5</sup> I] ヒト

50

U-I I の特異的結合を 50 % 阻害する拮抗物質の濃度を IC<sub>50</sub> 値と定義する。特異的結合は、上記極大結合と極小結合との差である。無標識ヒト U-I I について、0.206 nM という IC<sub>50</sub> 値が見出される。本発明の化合物は、このアッセイで 1 ~ 1000 nM の範囲内の IC<sub>50</sub> をもつことが見出される。

【0145】

## 2) 摘出ラット大動脈弓のヒトウロテンシン II 誘発収縮の阻害：

成獣ウイスターラットを麻酔し、放血する。大動脈弓を摘出し、切開し、3 ~ 5 mm のリングを切り取る。内膜表面を穏やかに擦って内皮を除去する。リングを 37 °C に保ったクレブス-ヘンゼライト (Krebs-Henseleit) 液 (mM 単位で；NaCl 115、KCl 4.7、MgSO<sub>4</sub> 1.2、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5、NaHCO<sub>3</sub> 25、CaCl<sub>2</sub> 2.5、グルコース 10) を満たした 10 mL の摘出臓器浴中に懸濁させ、95 % の O<sub>2</sub> と 5 % の CO<sub>2</sub> を通気する。リングをカトランスデューサ (EMKA Technologies SA、パリ、フランス) に結合し、等尺性張力を記録する。リングを静止張力 3 g まで牽引する。試験化合物またはそのベヒクルとともに 10 分間インキュベートしたのち、累積量のヒトウロテンシン II ( $10^{-12}$  M ~  $10^{-6}$  M) を加える。試験化合物の機能拮抗作用を濃度比、すなわち、試験化合物  $10^{-5}$  M 濃度で誘発される EC<sub>50</sub> の右へのシフトを測定することで評価する。EC<sub>50</sub> は、半分の極大収縮を得るのに必要なウロテンシンの濃度であり、pA<sub>2</sub> は、EC<sub>50</sub> 値で 2 倍のシフトを誘発する理論上の拮抗物質の濃度の負対数である。

10

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D215/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/21835 A (OKU TERUO ; SATOH SHIGEKI (JP); INOUE TAKAYUKI (JP); URANO YASU HARU) 6 May 1999 (1999-05-06) the whole document	1-27
X	WO 00/47577 A (COULTON STEVEN ; JOHNS AMANDA (GB); PORTER RODERICK ALAN (GB); SMIT) 17 August 2000 (2000-08-17) the whole document	1-27
X	WO 99/09024 A (JOHNS AMANDA ; PORTER RODERICK ALAN (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC (G) 25 February 1999 (1999-02-25) the whole document	1-27
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2004

Date of mailing of the international search report

03.03.2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 540-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 540-3016

Authorized officer

Pinheiro Vieira, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/10154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PORTER R A ET AL: "1,3-Biarylureas as selective non-peptide antagonists of the orexin-1 receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, 2001, pages 1907-1910, XP002269254 ISSN: 0960-894X page 1907 - page 1910 -----	1-27
P,X	WO 03/048154 A (BINKERT CHRISTOPH ;NAYLER OLIVER (CH); WELLER THOMAS (CH); CLOZEL) 12 June 2003 (2003-06-12) the whole document -----	1-27
P,X	WO 02/076979 A (BINKERT CHRISTOPH ;NAYLER OLIVER (CH); WELLER THOMAS (CH); CLOZEL) 3 October 2002 (2002-10-03) the whole document -----	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/10154

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 25-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 03/10154

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9921835	A	06-05-1999	WO 9921835 A1 JP 2002510334 T	06-05-1999 02-04-2002
WO 0047577	A	17-08-2000	AT 274512 T AU 2804400 A DE 60013250 D1 WO 0047577 A1 EP 1150977 A1 JP 2002536445 T US 6699879 B1	15-09-2004 29-08-2000 30-09-2004 17-08-2000 07-11-2001 29-10-2002 02-03-2004
WO 9909024	A	25-02-1999	AU 8741198 A CA 2300178 A1 EP 1003737 A1 WO 9909024 A1 JP 2001515075 T US 6410529 B1	08-03-1999 25-02-1999 31-05-2000 25-02-1999 18-09-2001 25-06-2002
WO 03048154	A	12-06-2003	AU 2002358071 A1 CA 2473892 A1 WO 03048154 A1 EP 1499607 A1	17-06-2003 12-06-2003 12-06-2003 26-01-2005
WO 02076979	A	03-10-2002	BR 0207715 A CA 2441790 A1 WO 02076979 A1 JP 2004529132 T NO 20034230 A NZ 527276 A US 2004110744 A1 US 2004242564 A1	23-03-2004 03-10-2002 03-10-2002 24-09-2004 23-09-2003 26-11-2004 10-06-2004 02-12-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14		
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06		
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08		
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08		
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/08		
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	15/10		
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04		
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/06		
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/08		
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18		
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	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/30		
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/02		
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/06		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/16		
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/04		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
			A 6 1 P	43/00	1 1 1	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ハメッド アイサオウイ

フランス共和国 F - 6 8 8 4 0 パルバーシェイム, 0 4, アルレ デス グリオテス

(72) 発明者 クリストフ ビンカート

スイス連邦共和国 CH - 4 0 5 4 バーゼル, イン デン ツァイゲルホッヘン 8 9

(72) 発明者 ボリス マチス

スイス連邦共和国 CH - 4 6 2 2 エガーキングゲン, バームガーテンストラーセ 8 3 9

(72) 発明者 クラウス ミューラー

フランス共和国 F - 6 8 2 2 0 ヘーゲンハイム ルー デ ブッシュウィーラー 4

(72) 発明者 オリバー ナイラー

スイス連邦共和国 C H - 4 1 4 4 アルレシェイム, ブラシュマットストラーセ 1  
(72)発明者 ミッシェル シェルツ  
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 7 エッティンゲン, シャインガシリイ 2  
(72)発明者 トーマス ウィーラー  
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ピンニンゲン, ホールツライストラーセ 5 8  
(72)発明者 ジョルグ ヴェルカー  
ドイツ連邦共和国 D - 7 9 5 3 9 ローラッシュ, マウエルストラッセ 8  
(72)発明者 マーチン クローゼル  
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ピンニンゲン, ウインターホールド 3 b  
F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC12 CC14 DD03 EE01  
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA061 ZA081 ZA121 ZA161 ZA181 ZA331  
ZA341 ZA361 ZA391 ZA421 ZA451 ZA551 ZA591 ZA751 ZA811 ZB261  
ZB351 ZC061 ZC202 ZC351 ZC391 ZC422  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14  
ZA02 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39 ZA42  
ZA45 ZA55 ZA59 ZA75 ZA81 ZB35 ZC06 ZC26 ZC35 ZC39  
ZC42