

(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.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C 07 D 401/12	C S P 4 C 06 3
A61K 31/4439 (2006.01)	A 61 K 31/4439	4 C 08 4
A61K 31/4709 (2006.01)	A 61 K 31/4709	4 C 08 6
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	
A61P 1/16 (2006.01)	A 61 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 アクテリオン ファマシューティカルズ リミテッド Actelion Pharmaceuticals Ltd スイス連邦共和国 シーエッチ-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーストラッセ 16 Gewerbestrasse 16, CH -4123 Allschwil, Switzerland
(86) (22) 出願日	平成15年9月12日 (2003.9.12)		
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月16日 (2005.3.16)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/010154		
(87) 國際公開番号	W02004/026836		
(87) 國際公開日	平成16年4月1日 (2004.4.1)		
(31) 優先権主張番号	PCT/EP02/10417		
(32) 優先日	平成14年9月17日 (2002.9.17)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		
		(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】

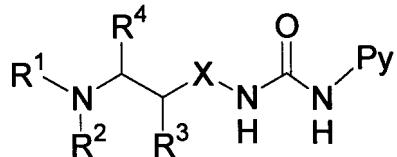
【目的】本発明は、一般式1の新規な1-ピリジン-4-イル尿素誘導体および関連化合物並びにそれらの医薬組成物の調製における活性成分としての使用に関するものである。本発明は、また、それら化合物の製造方法、一般式1の化合物を一種または一種以上含有する医薬組成物および特にそれらの神経ホルモン拮抗剤としての使用を含む関連諸相に関するものもある。上記化合物類はウロテンシンIIの作用を阻害できるゆえに、ウロテンシンIIの作用に関連した血管収縮、増殖の増大に関連する諸疾患、その他の疾患状態を処置するために使用できる。

【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 $\text{R}^5 \text{R}^6 \text{N}$ - 、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^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 CONR⁷R⁸ で置換されている低級アルキルを表し；

30

R^2 は、 R^3 と共に、環原子として R^2 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^4 は、水素を表し；または

R^2 は、 R^4 と共に、環原子として R^2 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^3 は水素を表し；

40

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；

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、R³はR²と共に、環原子としてR²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、R⁴が水素であり、Py、X、およびR¹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、R⁴はR²と共に、環原子としてR²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、R³は水素であり、Py、X、およびR¹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、R¹、R²、R³、R⁴、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R⁵R⁶N-で置換されており、ここでR⁵が低級アルキルを表し、R⁶がアリール-低級アルキルを表し、R¹、R²、R³、R⁴、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R⁵R⁶N-で置換されており、ここでR⁶は水素を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵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、R¹、R²、R³、R⁴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。

【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R¹、R²、R³、R⁴、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、R¹、R²、R³、R⁴、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、R¹がアリールでジ置換された低級アルキルを表し、R²、R³、R⁴、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、R¹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CONR⁷R⁸で追加的に置換されており、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴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-低級アルキルキで独立にモノ-またはジ置換されたキノリン-4-イルを表し、R¹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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴は水素であり、Ryは2位がR⁵R⁶N-で置換されたピリジン-4-イルを表し、ここで、R⁶はアリール-低級アルキルを表し、R⁵は低級アルキルを表し、そしてR¹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 1 4】

一般式 1 の化合物において、X がなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、Ry は 2 位が R⁵ R⁶ N - で置換されたピリジン - 4 - イルを表し、ここで、R⁶ は水素を表し、および R¹ 、および R⁵ 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 1 5】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ 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たピリジン - 4 - イルを表し、R¹ 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 1 6】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、Py 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 R¹ 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 1 7】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、R¹ 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 で定義された意味を有する化合物。

20

【請求項 1 8】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、Py 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 R¹ 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 1 9】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、Py は 2 位が R⁵ R⁶ N - で置換されているピリジン - 4 - イルを表し、ここで、R⁶ は水素を表し、そして R¹ 、および R⁵ 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 2 0】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ 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、R¹ 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 2 1】

一般式 1 の化合物において、X はなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、R¹ 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化合物。

【請求項 2 2】

以下の化合物からなる群から選ばれる請求項 1 乃至 2 1 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；

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-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；

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-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；

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-[(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IIまたはウロテンシン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、アンギナまたは心筋虚血、うつ血性心不全、心不全、心不整脈、腎虚血、慢性腎疾患、腎不全、卒中、脳血管痙攣、脳虚血、痴呆、偏頭痛、くも膜下出血、糖尿病、糖尿病性動脈症、糖尿病性腎症、結合組織疾患、肝硬変、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】

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、聽力損失、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、シクロスボリン処置の合併症、疼痛、嗜癖、精神分裂病、アルツハイマー病、不安、強迫行動、てんかん発作、ストレス、うつ病、痴呆、神経筋異常、神経変性疾患の治療のための請求項1乃至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。 20

【請求項 2 5】

高血圧、アテローム性動脈硬化、アンギナまたは心筋虚血、うつ血性心不全、心不全、心不整脈、腎虚血、慢性腎疾患、腎不全、卒中、脳血管痙攣、脳虚血、痴呆、偏頭痛、くも膜下出血、糖尿病、糖尿病性動脈症、糖尿病性腎症、結合組織疾患、肝硬変、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、聽力損失、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、シクロスボリン処置の合併症、疼痛、嗜癖、精神分裂病、アルツハイマー病、不安、強迫行動、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23乃至25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、-アドレナリン拮抗薬、-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23乃至24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23乃至25のいずれか一つに記載の疾患を患有患者の治療方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

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ある。

【背景技術】

【0002】

ウロテンシンIIは、既知のもっとも強力で、エンドセリン-1より28倍までも強力な血管収縮因子であると考えられる、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、強力で複雑な血行力学的作用を呈する。ウロテンシンIIに対する応答は、研究対象組織の解剖学的起源および種に依存する（例えば、非特許文献5および6参照。）。

【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)、SS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)、BALарсон(Larsson)、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(Sulpiizio)、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(Br. 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(Sauerelmech)、RWコートニー(Coatney)、DHオールスタイン(Ohlstein)、MRルッフォロ(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、イヌおよび靈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. Cardiovasc. Pharmacol.) (2000年) 36、補遺1:S163-6

【0004】

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

【0005】

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

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

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

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

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

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

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

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

【0006】

ウロテンシンIIの制御不全は、ヒトの疾患と関連している。高血圧症患者、心不全患者、糖尿病患者および腎移植待機患者において、高い循環血中ウロテンシンII濃度が検出される (例えば、非特許文献15、16および17参照。)。

【非特許文献15】K トツネら、「透析患者におけるウロテンシンIIの役割」ランセット (Lancet) (2001年) 358、810-1

【非特許文献16】K トツネら、「糖尿病患者における血漿中の増加したウロテンシンII濃度」クリニカル サイエンス (Clin. Sci.) (2003年) 104、1-5

【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-ビ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ビフェニル化合物類を開示しており、国際公開第2002/02530号(特許文献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】

欧洲特許出願公開第 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】欧洲特許出願公開第 428434 号

【特許文献 22】国際公開第 99 / 21835 号

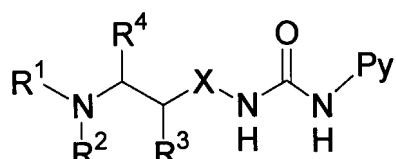
【特許文献 23】国際公開第 01 / 009088 号

【発明の開示】

【0011】

本発明は一般式 1 の化合物に関する。

【化 2】



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 R⁵ R⁶ 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；

R¹ 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 CONR⁷ R⁸ で置換されている低級アルキルを表し；

40

R² は、R³ と共に、R² 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 R⁴ は、水素を表し；または

R² は、R⁴ と共に、R² 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 R³ は水素を表し；

R² と R³ との間、または R² と R⁴ 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-ブロモフェニル、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-ブロモフェニル、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-ブロモフェニル、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じ低級アルキルで、1個の水素原子が上記で定義したものと同じ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O H、C N、またはCONR⁷R⁸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水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、硫酸、磷酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、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、R³がR²と共に、R²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、R⁴が水素であり、Py、X、およびR¹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。

30

【0023】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、R⁴がR²と共に、R²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、R³は水素であり、Py、X、およR¹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。

【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、R¹、R²、R³、R⁴、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R⁵R⁶N-で置換されており、ここでR⁵が低級アルキルを表し、R⁶がアリール-低級アルキルを表し、R¹、R²、R³、R⁴、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R⁵R⁶N-で置換されており、ここでR⁶は水素を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、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、R¹、R²、R³、R⁴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

【0028】

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位と6位が低級アルキルでジ置換されており、R¹、R²、R³、R⁴、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。

【0029】

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、R¹、R²、R³、R⁴、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。

【0030】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、R¹がアリールでジ置換された低級アルキルを表し、R²、R³、R⁴、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からなる。 10

【0031】

一般式1の好ましい化合物の別のグループは、R¹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CONR⁷R⁸でさらに置換された低級アルキルを表し、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、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からなる。

【0032】

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)、R³は、R²と共に、R²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、R⁴は水素であり、Pyは2位または8位が低級アルキルまたはアリール-低級アルキルキで独立にモノ-またはジ置換されたキノリン-4-イルを表し、R¹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

【0033】

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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴は水素であり、Ryは2位がR⁵R⁶N-で置換されたピリジン-4-イルを表し、ここで、R⁶はアリール-低級アルキルを表し、R⁵は低級アルキルを表し、そしてR¹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。

【0034】

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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴は水素であり、Ryは2位がR⁵R⁶N-で置換されたピリジン-4-イルを表し、ここで、R⁶は水素を表し、およびR¹、およびR⁵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

【0035】

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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴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たピリジン-4-イルを表し、R¹が上記一般式1で定義された意味を有するこののような化合物からなる。

【0036】

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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴は水素であり、Py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R¹は上記一般式1で定義された意味を有するこののような化合物からなる。 40

【0037】

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、R³は、R²と共に、R²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、R⁴は水素であり、R¹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 50

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 ではなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ 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 R¹ 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 ではなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、Py は 2 位が R⁵ R⁶ N - で置換されているピリジン - 4 - イルを表し、ここで、R⁶ は水素を表し、そして R¹、および R⁵ 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 ではなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ 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、R¹ 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 1 】

一般式 1 の最も好ましい化合物の別のグループは、X ではなく、R³ は、R² と共に、R² 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、R⁴ は水素であり、R¹ 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。

30

【 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；

40

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；

50

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；

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； 30

(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-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-(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；

20

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；

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-[(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.

【0043】

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

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、シクロスボリン処置の合併症、疼痛、嗜癖、精神分裂病、アルツハイマー病、不安、強迫行動、てんかん発作、ストレス、うつ病、痴呆、神経筋異常、神経変性疾患ならびにその他のウロテンシンIIまたはウロテインシII受容体の調節不全に関連した諸疾患の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。

【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。

【0047】

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

【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、ベラバミル、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬、シラザブリル、カプトブリル、エナラブリル、リジノブリルなどのアンギオテンシン変換酵素阻害薬；ピナシジル、クロマカリムなどのカリウムチャンネル活性化薬；ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、タソサルタンなどのアンギオテンシン受容体拮抗薬；ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセトールアミド、ブメタニド、フロセミド、メトラゾン、クロルタリドンなどの利尿薬；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピンなどの交感神経遮断薬；ボセンタン、テゾセンタン、ダルセンタン、アトラセンタン、エンラセンタン、シタキシセンタンなどのエンドセリン受容体拮抗薬；ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、シンバスタチンなどの抗高脂血症薬；および高血圧、血管疾患または上に列挙したその他の諸疾患の治療に役立つその他の治療薬と併用してもよい。

【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、好みしくは約5mg～約1gの間、とくに好みしくは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

10

20

30

40

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うちの若干のみを記載する。

【0051】

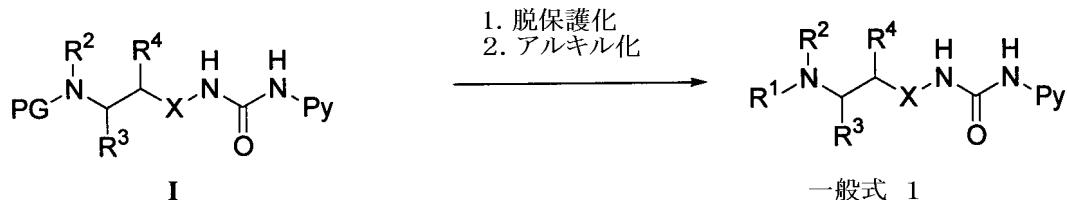
一般式1の化合物の合成は、スキームA～Gに図示した一般合成ルートを採用できる。スキームA～Gで用いた一般基X、Py、R²、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸は、上記一般式1で示された定義を有する。ある場合は、保護基(PG)の使用が必要となるであろう。保護基の使用は当業界において周知である(たとえば、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 参照)。この論述のため、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、ベンジル(Bn)またはtert-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】



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.ワツ(Wuts)の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、R²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NaBHAc₃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、Na₂CH₃またはDIPA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R¹-Xまたはメタンスルホン酸塩R¹-OSO₂CH₃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DIPA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LiAlH₄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

【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40

10

20

30

40

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 IV のアミンを CH_2Cl_2 , C_1I_2 などの溶媒中でイソシアナト（このものは派生アシリアルジドを転移させて一般構造式 III 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 IV のアミンと一般構造式 III 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 III の尿素は下記スキーム G に従って製造される。

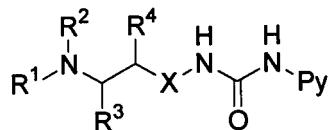
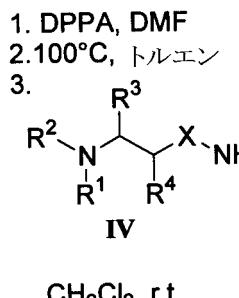
【0054】

【化4】

スキーム B:

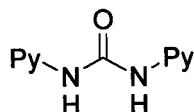


II

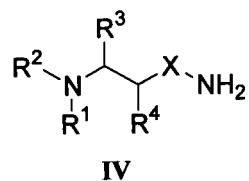


一般式 I

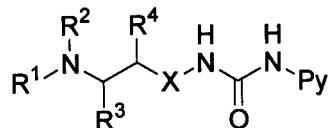
スキーム C:



III



↓ ジオキサンまたはMeOH、還流



一般式 I

10

20

30

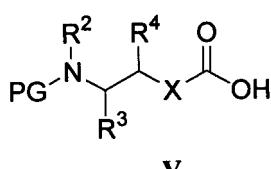
40

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。

【0055】

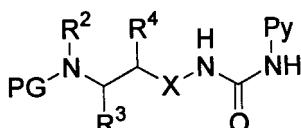
【化5】

スキーム D:



V

1. DPPA, DMF
2. 100°C, トルエン
3. Py-NH₂ (VI),
 CH_2Cl_2 , r.t.



I

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 VI 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の「4-ピリジンアミン誘導体の便利な製法（A Convenient Preparation of 4-Pyridinamine Derivatives）」、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、CH₂Cl₂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の純粹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、一般構造式I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。

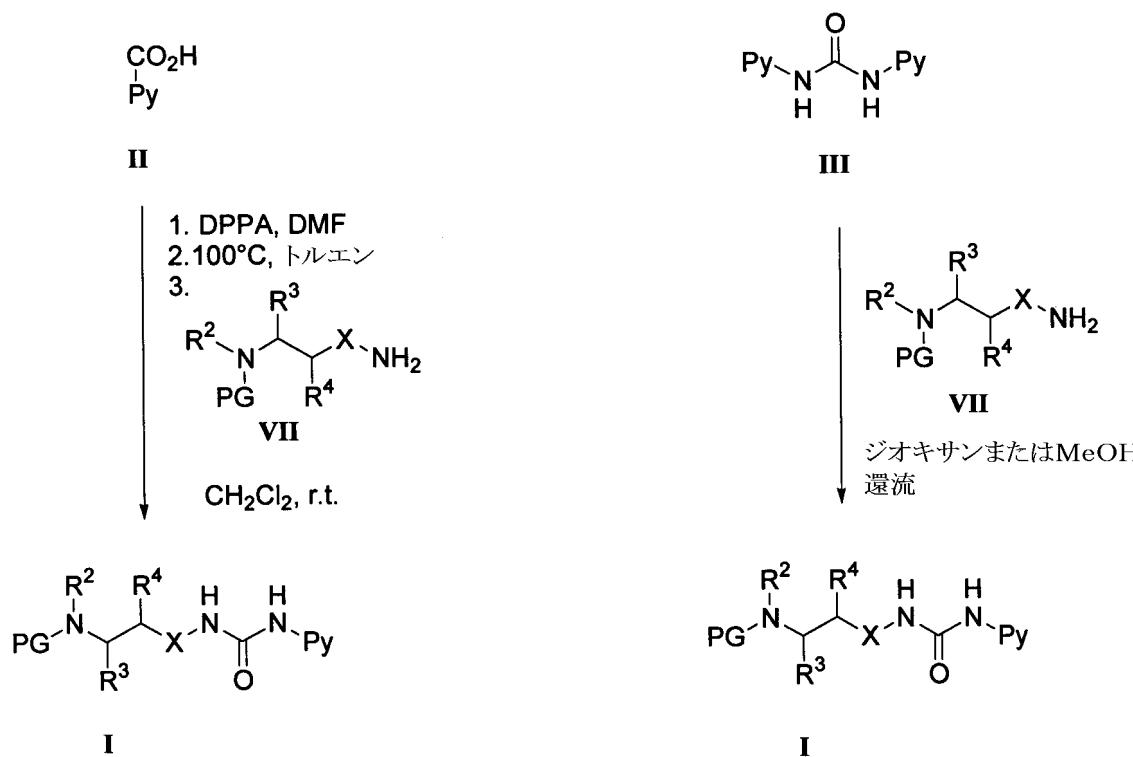
【0058】

【化6】

20

スキーム E:

スキーム F:



30

40

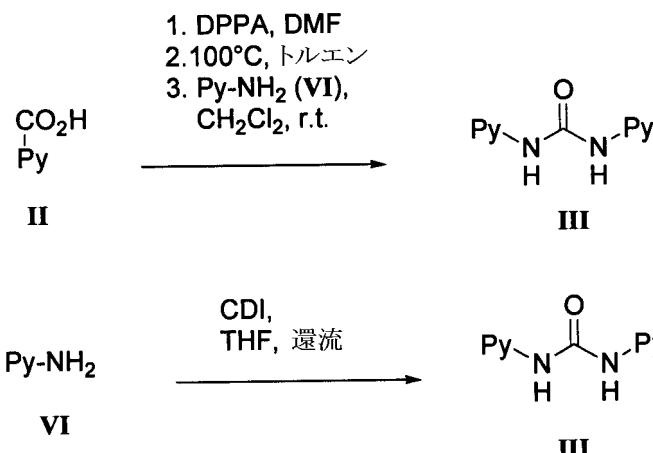
【0059】

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:



【0061】

一般構造式II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VI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VIの4-アミノ-ピリジン誘導体を、CH₂Cl₂のような溶媒中でイソシアナト（これは、派生アシリルアジドの転位を経て一般構造式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IIIの尿素を得る。別法として、一般構造式VIの4-アミノ-ピリジン誘導体をTHFのような極性溶媒中でカルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させて一般構造式III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。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0063】

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 ₂ O	ジエチルエーテル
F C	フラッシュ・クロマトグラフィー
F e (a c a c) ₃	鉄(III)-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 ₄	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 ₃	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 1 ₂	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 ₂	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	

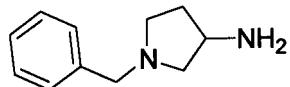
【 0 0 6 4 】

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 50 °C 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 H₃ C N からなる移動相を用い、流速 0 . 4 5 mL / 分で実施する。保持時間 (t_R) は分で表わす。T L C は、予め塗布したシリカゲル 6 0 F₂5₄ 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 O₂ - 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 H₃ 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】



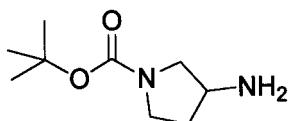
この物質はラセミ体および両方のエナンチオマーの純粋形で市場から入手可能である。

【0066】

A2.3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【化9】

10



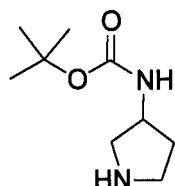
この物質はラセミ体の純粋形で市場から入手可能である。

【0067】

A3. ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸tert - プチルエステル

【化10】

20



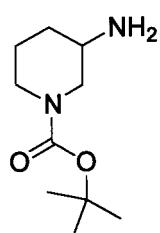
この物質はラセミ体および両方のエナンチオマーの純粋形で市場から入手可能である。

【0068】

A4.3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【化11】

30



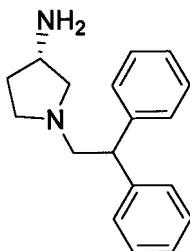
この物質は、ラセミ体の形で市場から入手できる。

40

【0069】

A5.(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン - 3 - イルアミン

【化12】



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 - プチルエステル

T H F (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 - プチルエステル (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 N a B H A c ₃ (4 . 0 g 、 1 9 m m o l) を含む混合物を室温で 6 時間攪拌する。この混合物を C H ₂ C l ₂ (1 5 0 m L) で希釈し、 N a ₂ C O ₃ の飽和水溶液 (2 × 5 0 m L) と N a C l (5 0 m L) の飽和水溶液で洗浄する。有機相を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過し、蒸発させる。残留物を F C (S i O ₂ 、 E t O A c - 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 - プチルエステル (4 . 3 7 g 、 1 1 . 9 m m o l) を C H C l ₃ (5 0 m L) 中に溶解した溶液に T F A (2 0 m L) を加え、この混合液を室温で 2 時間攪拌する。この混合液を蒸発し、残留物を C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) に溶解し、 N a O H (1 M 、 1 0 0 m L) 水溶液で 1 時間攪拌する。相を分離し、水性相を C H ₂ C l ₂ (2 × 3 0 m L) で抽出する。有機抽出物を一緒にし乾燥 (N a ₂ S O 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 - プチルエステル (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】

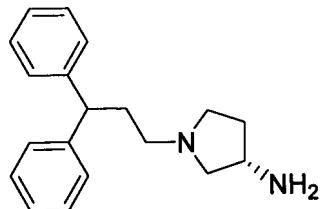
実施例 No	実施例
A6.	(R)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イルアミン
A7.	(S)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イルアミン
A8.	(R)-1-(1-ベンジル-2-フェニル-エチル)-ピロリジン-3-イルアミン

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

A9.1. [(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A3.、930mg、5mmol)、3,3-ジフェニルプロピオン酸(1.36g、6mmol)、HOBt(1.35g、10mmol)、TEA(1.4mL、10mmol)および触媒量のDMAPをCH₂Cl₂(50mL)中に含む冷却(0)混合物に、EDC(1.15g、6mmol)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Na₂CO₃(25mL)の飽和水溶液で反応を終わらせ、相を分離し、水性相をCH₂Cl₂(3×50mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させる。残留物をFC(SiO₂、EtOAc-ヘプタン)で精製し、表題の粗化合物を得る。

20

【0075】

A9.2. [(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(1.97g、5mmol)をTHF(20mL)に溶解させた溶液を、LiAlH₄(760mg、20mmol)をTHF(100mL)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。反応混合物をEtOAc(250mL)とMeOH(30mL)に慎重に加え、次いでNaHCO₃(25mL)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(2×50mL)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、CH₂Cl₂(300mL)で希釈し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発させる。残留物をFC(SiO₂、EtOAc-ヘプタン)で精製し、表題の化合物を得る。

30

【0076】

A9.3. (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(1.97g、5mmol)をCHCl₃中に溶解させた溶液に、TFA(20mL)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CH₂Cl₂(100mL)に溶解し、NaOH水溶液(1M、100mL)と共に1時間攪拌する。相を分離し、水性相をCH₂Cl₂(2×30mL)で抽出する。有機抽出物と一緒にし、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、乾燥し、表題化合物を得る。

40

【0077】

実施例A9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A3)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

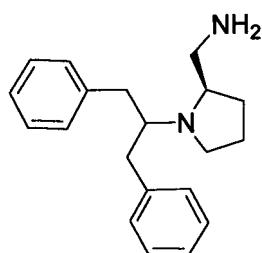
L - プロリンアミド(121mg、1.06mmol)、ジベンジルケトン(223mg、1.06mmol)およびNaBHAc₃(270mg、1.27mmol)をTHF(4mL)に溶かした混合液を室温で15時間攪拌させる。この混合物を、LiAlH₄(224mg、5.3mmol)を含むTHF(15mL)の冷却(0)懸濁液に添加してから、この混合物を室温にまで15時間温める。反応混合物をEtOAc(100mL)とMeOH(5mL)に注意深く添加し、続いてNaHCO₃(2mL)の飽和水溶液を加える。この混合物を濾過し、濾塊をMeOH(2×20mL)で洗浄し、濾液を蒸発させる。残留物を最小量のMeOHに取り出して、CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、乾燥(NaSO₄)、濾過、蒸発させる。残留物をFC(SiO₂、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

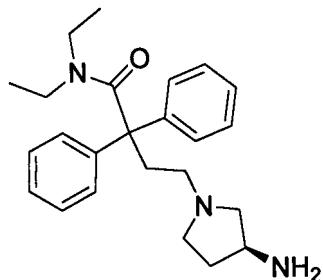
この化合物は、実施例A13に記載される方法を用いて、D - プロリンアミドとジベンジルケトンから調製される。

【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 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - 塩化ブチリル

4 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - 酪酸 (3 . 0 5 g 、 9 . 5 m m o l) を C H C l _ 3 (5 0 m L) 中に含む混合液に塩化チオニル (2 9 m L 、 4 0 m m o l) 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 t e r t - ブチルエステル

20

4 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - ブチリルクロリド (5 0 9 m g 、 1 . 5 m m o l) を C H _ 2 C l _ 2 (2 0 m L) 中に溶解した溶液を - 1 0 で冷却し、ジエチルアミン (1 1 0 m g 、 1 . 5 m m o l) を C H _ 2 C l _ 2 (5 m L) 中に溶解した溶液を加え、次いで 2 0 分後に T E A (0 . 2 1 m L 、 1 . 5 m m o l) を C H _ 2 C l _ 2 (5 m L) 中に溶解した溶液を添加する。この混合物を - 1 0 で 1 0 分間攪拌し、(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 (1 8 6 m g 、 1 m m o l) を C H _ 2 C l _ 2 (5 m L) に溶かした溶液を添加する。この混合物を室温にまで 1 5 時間温め、 N a _ 2 C O _ 3 (5 0 m L) の飽和水溶液で反応を終結させ、相を分離し、水性相を C H _ 2 C l _ 2 (3 × 5 0 m L) で抽出する。有機抽出物を一緒にし、乾燥 (M g S O _ 4) 、濾過、蒸発させる。残留物を M P L C (S i O _ 2 、 E t O A c - ヘプタン) で精製し、表題化合物を得る。

【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

30

[(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 t e r t - ブチルエステル (3 4 1 m g 、 0 . 7 m m o l) を C H C l _ 3 (1 0 m L) に溶かした溶液に、 T F A (5 m L) 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 C H _ 2 C l _ 2 (5 0 m L) に溶かし、 N a O H 水溶液 (1 M 、 3 0 m L) と一緒に 1 時間攪拌する。相を分離し、水性相を C H _ 2 C l _ 2 (2 × 3 0 m L) で抽出する。有機相を一緒にし、乾燥 (N a S O _ 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 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、4 - プロモ - 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-((R)-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
A17.	4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-N,N-ジメチル-2,2-ジフェニル-ブチルアミド
A18.	4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-N,N-ジメチル-2,2-ジフェニル-ブチルアミド

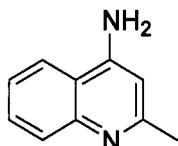
10

【0085】

実施例B. 中間体の製造B1. 4-アミノ-2-メチルキノリン

【化17】

20



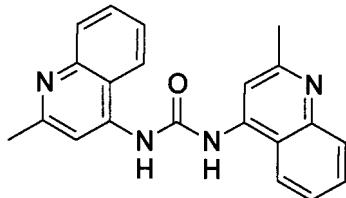
この物質は市場で入手できる。

【0086】

B2. 1,3-ビス-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素

【化18】

30



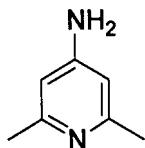
4-アミノ-2-メチルキノリン（実施例B1、9.49g、60mmol）とCDI（4.87g、20mmol）を100mLのTHFに含む懸濁液を室温で0.5時間、それから還流温度で1時間攪拌する。CDI（2.5g、15.4mmol）の第2のバッチを加え、15時間連続して加熱する。生成した沈殿物を濾過し、THF（2×50mL）とエーテル（3×50mL）で洗浄、乾燥し、表題化合物を得る。

40

【0087】

B3. 2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミド

【化19】



【0088】

B3.1.2,6-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、H₂SO₄をHNO₃に0で加えて準備した発煙HNO₃(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CH₂Cl₂(100 mL)に溶かし、濾液をCH₂Cl₂(4×75 mL)で抽出する。有機抽出物を溶解した沈殿物と一緒にし、NaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発して表題化合物を得る。

【0089】

B3.2.2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン

20

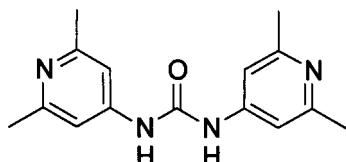
2,6-ジメチル-4-ニトロ-ピリジン 1-オキシド(9.62 g、57 mmol)をAcOH(300 mL)に溶解させ、Fe(29 g)を加える。この混合物を100で1時間攪拌する。この混合物を室温にまで冷却し、濾過する。濾塊をAcOHで十分に洗浄してから捨てる。濾液を蒸発させ、水(100 mL)で希釈し、NaOH(1 M、100 mL)で塩基性にし、形成した沈殿物から濾過し、濾液をCHCl₃(10×50 mL)で抽出する。有機抽出物と一緒にし乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発する。残留物をヘプタン - CHCl₃から晶析して表題化合物を得る。

【0090】

B4.1.3-ビス-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-尿素

30

【化20】



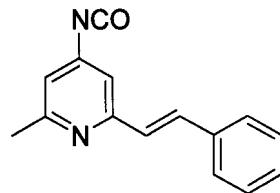
2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルアミン(1.22 g、10 mmol)をドライジオキサン(30 mL)に溶解させ、CDI(891 mg、5.5 mmol)を添加する。この混合物を80で1時間加熱する。さらにCDI(160 mg)を添加し、攪拌を15時間続ける。この混合物を蒸発し、FC(SiO₂、EtOAc - MeOH)で精製し、表題化合物を得る。

40

【0091】

B5.4-イソシアナト-2-メチル-6-スチリル-ピロリジン

【化21】



【0092】

B5.1.2 - 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 - エテンボロン酸 (180.0 mg、1.2 mmol)、K₂CO₃ (414 mg)、Pd (dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (27 mg) を CH₃CN - H₂O (3:1、10 mL) に含む懸濁液をアルゴン下で 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、H₂O - MeOH) で精製し表題化合物を得る。

【0093】

B5.2.2 - 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 度で添加し、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 度で 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、Et₂O (6 × 30 mL) で抽出する。一緒にした有機抽出物を飽和 NaHCO₃ (2 × 15 mL) と水 (2 × 10 mL) で続けて洗浄し、加熱せずに真空中で蒸発させる。残留物を FC (SiO₂、EtOAc - ヘプタン) で精製し、表題の化合物を得る。

【0094】

B5.3.4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - スチリル - ピリジン

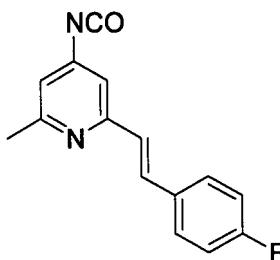
30

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】

B6.2-[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22】



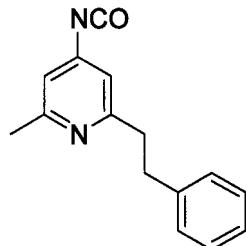
40

実施例 B5 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】

B7.4 - イソシアナト - 2 - メチル - 6 - フェネチル - ピリジン

【化23】



10

【0097】

B7.1.2-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(19mL、80mmol)を、2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸(3.40g、19.8mmol)をドライトルエン(100mL)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(100mL)で希釈する。この溶液を水(2×40mL)、NaHCO₃の飽和水溶液(3×30mL)およびNaCl(25mL)の飽和水溶液で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過、蒸発させる。残留物をFC(SiO₂、CH₂Cl₂-MeOH)で精製して表題の化合物を得る。

【0098】

B7.2.2-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プロミド(フェネチルプロミド(0.66g、3.6mmol)とマグネシウム(0.083g、3.4mmol)から新しく調製される)をエーテル(10mL)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B7.1、0.76g、3.34mmol)、Fe(acac)₃(21.2mg、0.06mmol)およびNMP(0.6mL)をTHF(60mL)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(150mL)で希釈し、KHSO₄水溶液(1M、40mL)で停止させる。相を分離し、水性相をエーテル(2×50mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(MgSO₄)、濾過および蒸発させる。残留物をMPLC(C18、MeOH-H₂O)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CH₂Cl₂(10mL)に溶解する。TFA(10mL)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。

【0099】

B7.3.2-メチル-6-フェネチル-イソニコチノイルアジド

30

実施例B5.2.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。

【0100】

B7.4.4-イソシアナト-2-メチル-6-フェネチル-ピリジン

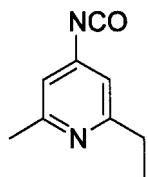
40

実施例B5.3.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】

B8.2-エチル-4-イソシアナト-6-メチル-ピリジン

【化24】



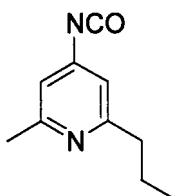
実施例B7に記載の方法で2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸tert-ブチルエステル(実施例B7.1.)から表題化合物を調製する。

10

【0102】

B9.4-イソシアナト-2-メチル-6-プロピル-ピリジン

【化25】



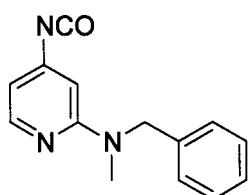
20

実施例B7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B7.1.)と臭化プロピルから表題化合物を調製する。

【0103】

B10.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26】



30

【0104】

B10.1.2-(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(300mg、1.9mmol)、ベンジルメチルアミン(230mg、1.9mmol)およびトリエチルアミン(192mg、1.9mmol)の混合物を120℃で12時間加熱する。残留物をCH₂Cl₂(30mL)に溶かし、1MのNaOH水溶液(3×5mL)で抽出する。水性相を12NのHCl水溶液でpH1-2に調整し、EtOAc(6×5mL)で抽出する。有機抽出物を一緒にし、乾燥(MgSO₄)、蒸発させて、表題の化合物を得る。

40

【0105】

B10.2.2-(ベンジル-メチル-アミノ)-イソニコチノイルアジド

実施例B5.2.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。

【0106】

B10.3.ベンジル-(4-イソシアナト-ピリジン-2-イル)-メチル-アミン

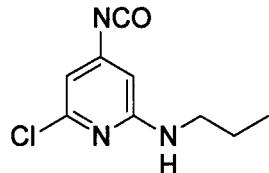
50

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。

【0107】

B 11 . (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27】



10

【0108】

B 11 . 1 . 2 - クロロ - 6 - プロピルアミノ - イソニコチニ酸

n - プロピルアミン (590 mg 、 10 mmol) と 2 , 6 - ジクロロイソニコチニ酸 (192 mg 、 1 mmol) の混合物をスクリュー キャップ付の瓶の中で 110 °C で 48 時間加熱する。余分なアミンを蒸発させ、混合物を 2 M の HCl 水溶液 (30 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) で洗浄する。有機抽出物を一緒にし、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、蒸発させる。残留物を MeOH (1 mL) に懸濁させ、1 M の HCl 水溶液 (10 mL) で希釈する。懸濁液を 60 °C で加熱し、生成した沈殿物を濾過し、HCl (10 mL) と水 (3 × 10 mL) で洗浄し、固体を HV で乾燥させ表題の化合物を得る。

【0109】

B 11 . 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 - イソニコチニ酸から表題の化合物を調製する。

【0110】

B 11 . 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

20

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 12 . (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28】



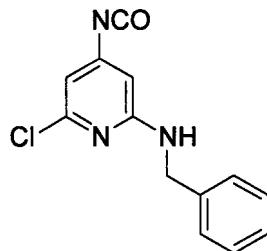
40

実施例 B 11 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ニ酸から表題化合物を調製する。

【0111】

B 13 . 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29】



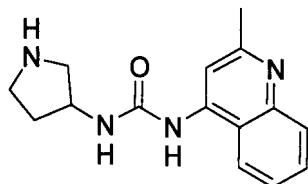
10

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C1.1-(2-メチル-キノリン-4-イル)-3-ピロリジン-3-イル-尿素

【化30】



20

【0113】

C1.1.3-[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tert-ブチルエステル

3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例A2、820mg、4.4mmol)と1,3-ビス-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素(実施例B2、1.51g、4.4mmol)をMeOH(20mL)中に懸濁させた懸濁液を還流温度で15時間加熱する。この混合物を室温にまで冷却し、飽和Na₂CO₃溶液(30mL)に注ぐ。水性相をCH₂Cl₂(4×50mL)で抽出し、有機抽出物を1MのNaH₂PO₄(50mL)と塩水(50mL)で洗浄し、乾燥、蒸発させる。残留物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、CH₂Cl₂-MeOH)で精製し、表題化合物を得る。

30

【0114】

C1.2.1-(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tert-ブチルエステル(実施例C1.1、740mg、2mmol)をジオキサン(10mL)に溶解させた溶液を、ジオキサン(2mL)に含む4MのHCl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】

C1.3.1-(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C1.2、343.3mg、1mmol)をMeOH(2mL)中に溶解させた溶液

50

を 1 M の NaOH (10 mL) に加え、水相を CH₂Cl₂ (4 × 20 mL) で抽出する。有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、蒸発させて表題化合物を得る。

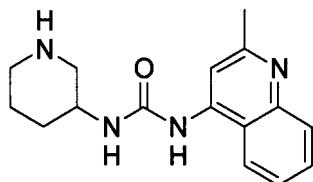
別法として、表題化合物は実施例 54 に記載の方法を用い、1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素(実施例 20-22)の水素化反応によってラセミ体またはエナンチオマーの純粋形態で調製できる。

【0116】

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 t e r t - 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。

【0117】

20

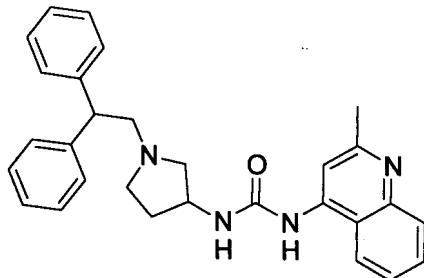
最終生成物の製造

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 μL、0 . 5 mmol)、NaBHAc₃ (67 mg、0 . 32 mmol)およびジフェニルアセトアルデヒド(36 μL、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。

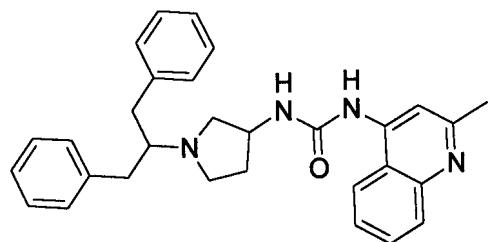
40

【0118】

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】



10

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 . 、 5 1 . 5 mg、 0 . 1 5 mmol）、T E A (7 0 μ L、 0 . 5 mmol）、N a B H A c₃ (6 7 mg、 0 . 3 2 mmol）およびジベンジルケトン (4 2 . 1 mg、 0 . 2 mmol）をドライ T H F (1 . 5 mL）中に溶解した溶液を室温で 1 5 時間攪拌し、ついで、この溶液を蒸発し、残留物を分取 H P L C で精製し、表題化合物を得る。

【 0 1 1 9 】

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 _R	[M+H] ⁺
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

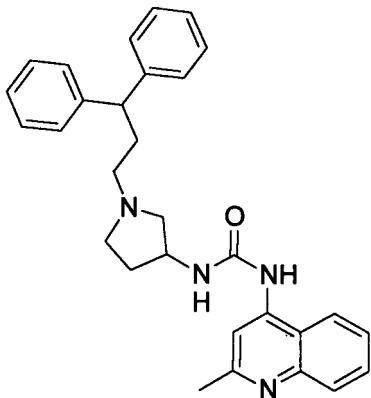
40

【0120】

実施例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

【化34】



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 C 1 . 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 DMAP を CH₂Cl₂ (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 Na₂CO₃ 飽和水溶液 (25 mL) で反応を停止させ、相を分離し、水相を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を合わせて乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、蒸発させて未精製の表題化合物を得る。

20

【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 LiAlH₄ (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、 NaHCO₃ (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 CH₂Cl₂ で稀釈し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、蒸発させる。残留物を HPLC で精製し、表題化合物を得る。

40

【0123】

実施例 11 に記載の方法を用い、実施例 C 1 . 2 . かまたは実施例 C 2 . 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】

【表5】

実施例 No	実施例	t _R	[M+H] ⁺
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

30

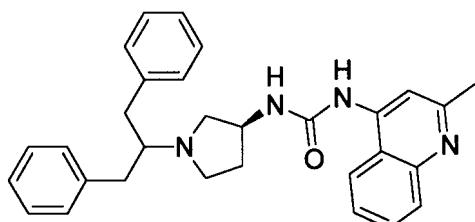
40

【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】



(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A7.、70mg、0.25mmol)と1.3-ビス-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素(実施例B2.、86mg、0.25mmol)をMeOH(2mL)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。

【0126】

実施例16に記載の方法を用い、実施例A1.または実施例A5. - A18.および実施例B2.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 _R	[M+H] ⁺
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-[(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	0.77	564.25
28.	<i>N,N</i> -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	0.77	564.31
29.	<i>N,N</i> -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	0.73	536.24
30.	<i>N,N</i> -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	0.72	536.47

10

20

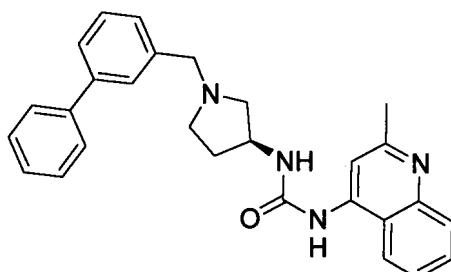
30

【0127】

実施例31.

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

【化36】



40

【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

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C1.）から表題化合物を調製する。

【0129】

実施例31.2.

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

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(139mg、0.34mmol)、3MのK₃PO₄水溶液(1mL)、プロモベンゼン(63mg、0.4mmol)およびジオキサン(2mL)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(20mg、1.7mmol)を加える。この混合物を100℃で15時間加熱し、室温にまで冷却し、Na₂CO₃飽和水溶液(10mL)で反応を停止させ、CH₂Cl₂(3×15mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過、蒸発させる。残留物をHPLCで精製し、表題化合物を得る。

【表8】

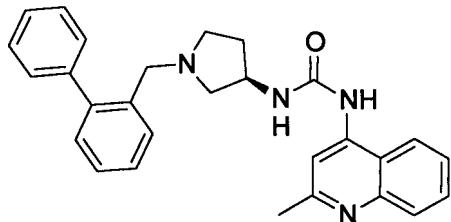
実施例 No	実施例	t _R	[M+H] ⁺
31.	1-(1-ビフェニル-3-イルメチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-4-イル)-尿素	0.70	437.29

【0130】

実施例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

【化37】



10

20

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C1.2.、172mg、0.5mmol)、2-フェニル臭化ベンジル(148.3mg、0.6mmol)およびTEA(0.28mL、2mmol)をTHF(4mL)中に含む混合液を65℃で15時間攪拌する。この混合液をNa₂CO₃飽和水溶液(25mL)で反応を停止し、CH₂Cl₂(3×50mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)、濾過、蒸発する。残留物をHPLCで精製し、未精製の表題化合物を得る。

【0131】

実施例32に記載の方法を用い、実施例C1.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 _R	[M+H] ⁺
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

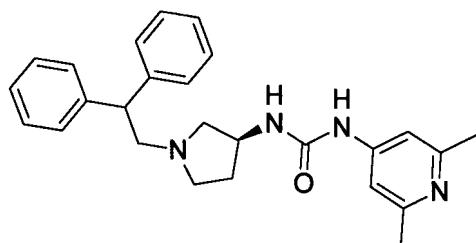
【0132】

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A5 . 、 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B4 . 、 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A5 - A12および実施例B2から下記実施例の化合物を調製する。

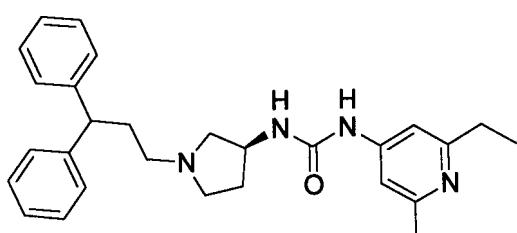
【表10】

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-ジフェニル-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

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】



(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A9、70mg、0.25mmol)をCH₂Cl₂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B8、0.3mmol)をトルエン(2mL)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

10

20

30

40

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11】

実施例 No	実施例	t _R	[M+H] ⁺
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

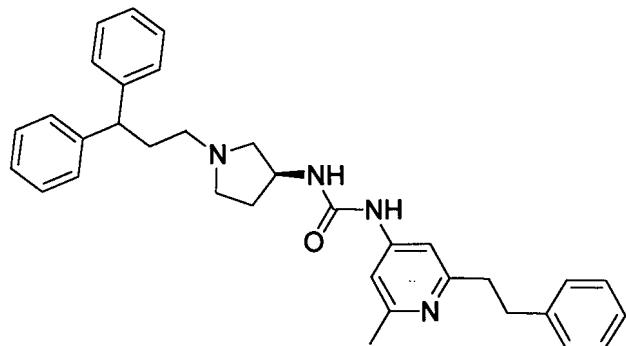
実施例52

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

50

メチル - 6 - フエネチル - ピリジン - 4 - イル) - 尿素

【化40】



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45、10.4mg、0.02mmol)とPd-C 10% (10mg)をMeOH (10mL)中に含む懸濁液を水素雰囲気下で15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。

【0135】

類似の方法で下記化合物を調製する。

20

【表12】

実施例 No	実施例	t _R	[M+H] ⁺
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

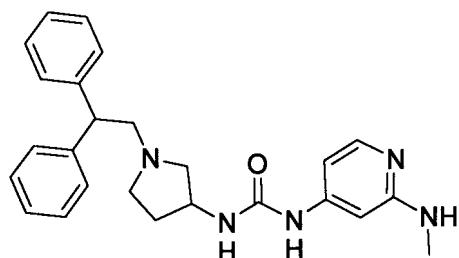
【0136】

実施例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

【化41】

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、151.7 mg、0.3 mmol) および Pd - C 10% (50 mg) を MeOH (10 mL) 中に含む懸濁液を水素下 (7 バール) 72 時間室温で攪拌する。触媒を濾取し、反応混合液を蒸発させて残留物を HPLC で精製し、表題化合物を得る。

【表 13】

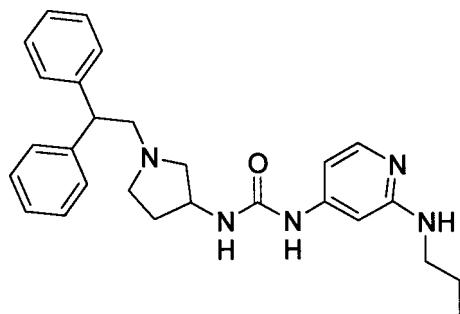
実施例 No	実施例	t _R	[M+H] ⁺
54.	1-[(S)-1-(2,2-ジフェニル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-尿素	0.67	416.36

【0137】

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】



10

20

30

【0138】

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。

【0139】

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。

【0140】

類似の方法で下記化合物を調製する。

【表14】

実施例 No	実施例	t _R	[M+H] ⁺
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

20

30

40

50

【0141】

実施例58 試験管内生物学的特性決定

ウロテンシンIIの作用に対する一般式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[¹⁻²⁻⁵I]-ウロテンシンIIの横紋筋肉腫細胞株への結合の阻害

ヒト由来TE-671横紋筋肉腫細胞(ドイツ微生物・細胞培養コレクション、細胞株#ACC-263)を用い、全細胞エンドセリン結合アッセイ(Breuvら、Rö-46-2005の試験管内特性決定、新規合成非ペプチドET_AおよびET_B受容体の拮抗剤、FEBS Lett. 1993, 334. 210-214)を改変する方法により、ヒト[¹⁻²⁻⁵I]ウロテンシンII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ープレート(Nunc、カタログ番号442587)上、25mMのHEPES(Fluka、カタログ番号05473)、1.0%のDMSO(Fluka、カタログ番号41644)および0.5%(w/v)のフラクションV BSA(Fluka、カタログ番号05473)を含有するダベッコ(Dubecco)の改良イーグル培地、pH7.4(GIBCO BRL、カタログ番号31885-023)、250μL中で実施する。懸濁させた30万個の細胞を、20pMヒト[¹⁻²⁻⁵I]ウロテンシンII(Anawa Trading SA、ヴァンゲン、スイス、2130 Ci/mmol)および種々濃度の無標識拮抗物質とともに、20で4時間ゆるやかに振りながらインキュベートする。それぞれ100nMの無標識U-IIを含むおよび含まない試料から、極小および極大結合を導く。4時間のインキュベーションの後、細胞をGFCフィルタープレート(Packard、カタログ番号6005174)で濾過する。フィルタープレートを乾燥し、次にシンチレーションカクテル(Packard、MicroScint 20 カタログ番号6013621)50μLを各ウェルに加える。マイクロプレートカウンター(Packard Bioscience、TopCount NXT)でフィルタープレートの計数を行なう。

【0144】

試験化合物はすべて100%のDMSOに溶解させ、希釈する。アッセイへの添加に先立ち、アッセイ緩衝液への10倍希釈を行なう。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は1.0%であり、この濃度は当該結合を妨害しないことが見出されている。[¹⁻²⁻⁵I]ヒト

U-IIの特異的結合を50%阻害する拮抗物質の濃度をIC₅₀値と定義する。特異的結合は、上記極大結合と極小結合との差である。無標識ヒトU-IIについて、0.206nMというIC₅₀値が見出される。本発明の化合物は、このアッセイで1~1000nMの範囲内のIC₅₀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、3~5mm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℃に保ったクレブス-ヘンゼライト(Krebs-Henseleit)液(mM単位で; NaCl 110
15、KCl 4.7、MgSO₄ 1.2、KH₂PO₄ 1.5、NaHCO₃ 2.5、CaCl₂ 2.5、グルコース 10)を満たした10mLの摘出臓器浴中に懸濁させ、95%のO₂と5%のCO₂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3g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(10⁻¹²M~10⁻⁶M)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10⁻⁵M濃度で誘発されるEC₅₀の右へのシフトを測定することで評価する。EC₅₀は、半分の極大収縮を得るために必要なウロテンシンの濃度であり、pA₂は、EC₅₀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。

【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 YASUHARU) 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
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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 new 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.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epc nl. Fax: (+31-70) 340-3016	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 JP	9921835 A1 2002510334 T	06-05-1999 02-04-2002
WO 0047577	A	17-08-2000	AT AU DE WO EP JP US	274512 T 2804400 A 69013250 D1 0047577 A1 1150977 A1 2002536445 T 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 CA EP WO JP US	8741198 A 2300178 A1 1003737 A1 9909024 A1 2001515075 T 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 CA WO EP	2002358071 A1 2473892 A1 03048154 A1 1499607 A1	17-06-2003 12-06-2003 12-06-2003 26-01-2005
WO 02076979	A	03-10-2002	BR CA WO JP NO NZ US US	0207715 A 2441790 A1 02076979 A1 2004529132 T 20034230 A 527276 A 2004110744 A1 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	9/10 101
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	43/00 111

(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 ピンカート

スイス連邦共和国 C H - 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 ポリス マチス

スイス連邦共和国 C H - 4 6 2 2 エガーキンゲン , 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 ブッシュウェーラー 4

(72)発明者 オリバー ナイラー

スイス連邦共和国 CH - 4144 アルレシェイム , ブラシュマットストラーセ 1

(72)発明者 ミッセル シエルツ

スイス連邦共和国 CH - 4107 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 CH - 4102 ピンニンゲン , ホールツライストラーセ 58

(72)発明者 ジョルグ ヴェルカー

ドイツ連邦共和国 D - 79539 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 CH - 4102 ピンニンゲン , ウィンターホールド 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