(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5072111号
(P5072111)

(45)発行日　平成24年11月14日(2012.11.14)　(24)登録日　平成24年8月31日(2012.8.31)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	CSP
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14	
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 409/14	
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14	
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454	

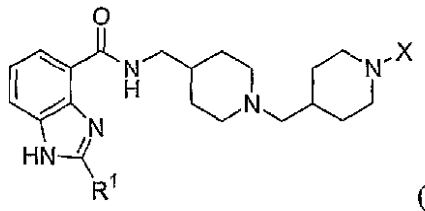
請求項の数 30　(全 74 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2008-513672 (P2008-513672)
(86)(22)出願日	平成18年5月24日 (2006.5.24)
(65)公表番号	特表2008-542281 (P2008-542281A)
(43)公表日	平成20年11月27日 (2008.11.27)
(86)国際出願番号	PCT/US2006/020085
(87)国際公開番号	WO2006/127815
(87)国際公開日	平成18年11月30日 (2006.11.30)
審査請求日	平成21年4月27日 (2009.4.27)
(31)優先権主張番号	60/684,466
(32)優先日	平成17年5月25日 (2005.5.25)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	60/684,478
(32)優先日	平成17年5月25日 (2005.5.25)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　500154711
セラヴァンス,　インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０　サウス　サン　フランシスコ　ゲートウェイ　ブルバード　９０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　マッキネル,　ロバート　マレー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０１９,　ハーフ　ムーン　ベイ,　４ティーエイチ　アベニュー　３７５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】５－ＨＴ４レセプターアゴニストとしてのベンズイミダゾール－カルボキサミド化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体であって、R^1がC_{3-5}アルキルであって、必要に応じて－ＯＨで置換され；かつ
Ｘが、
（ａ）－Ｃ（Ｏ）OR^2であって、R^2が、C_{1-4}アルキルまたは－（CH_2）$_n$－フェニルであり、ｎが０または１である、－Ｃ（Ｏ）OR^2；
（ｂ）－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3が以下：
フェニルであり、必要に応じてC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、および－ＣＮから選択される１、２、または３の置換

基で置換される、フェニル、
C_{1-5}アルキル、
C_{4-5}シクロアルキル、
ならびに
－（CH_2）$_m$－Aであって、mが０または１であって、かつAがアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－（CH_2）$_m$－A、
から選択される、－C（O）R^3；
（ｃ）－C（O）NR^4R^5であって、R^4が水素またはC_{1-3}アルキルであり、かつR^5がC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－C（O）NR^4R^5；
（ｄ）－C（O）C（R^6R^7）R^8であって、R^6が水素またはC_{1-3}アルキルであり、かつR^7が水素、－OH、またはC_{1-3}アルキルであり；またはR^6およびR^7が一緒になってオキソまたは－（CH_2）$_2$－を形成し；かつR^8がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、および－CNから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、－C（O）C（R^6R^7）R^8；
（ｅ）－C（O）C（HR^9）OR^{10}であって、R^9が水素またはC_{1-3}アルキルであって、R^{10}が、C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－C（O）C（HR^9）OR^{10}；ならびに
（ｆ）－S（O）$_2R^{11}$であって、R^{11}がC_{1-3}アルキル、－CH_2－フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、ならびにC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$および－CNから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、－S（O）$_2R^{11}$、
から選択される、化合物。
【請求項２】
R^1がC_{3-5}アルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^1がイソプロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルである、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Xが－C（O）OR^2である、請求項２に記載の化合物。
【請求項５】
R^2がC_{1-3}アルキルまたはフェニルである、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
Xが－C（O）R^3である、請求項２に記載の化合物。
【請求項７】
R^3がフェニルであり、C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
Xが－C（O）NR^4R^5である、請求項２に記載の化合物。
【請求項９】
請求項２に記載の化合物であって：

R^1がC_{3-4}アルキルであり；かつ
Xが以下：
（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、R^2が、C_{1-3}アルキルまたはフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^2；
（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、R^3が、必要に応じてC_{1-4}アルキル、ハロ、および－CF_3から選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フラニル；またはチオフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^3；
（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、R^4が水素であり、かつR^5が、C_{1-4}アルキルおよびハロから選択される１、または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5；
（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^{8}であって、R^6が水素であり、かつR^7が水素、－ＯＨ、またはメチルであるか；あるいはR^6およびR^7が一緒になってオキソまたは－$(CH_2)_2$－を形成し；かつR^8がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、C_{1-4}アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^8；
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}であって、R^9が水素またはメチルであって、かつR^{10}が、C_{1-4}アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}；ならびに
（ｆ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{11}であって、R^{11}がメチル、またはC_{1-4}アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{11}、
から選択される、化合物。
【請求項１０】
請求項９に記載の化合物であって：
R^1がイソプロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルであり；かつ
Xが以下：
（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、R^2がメチルまたはフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^2；
（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、R^3がフェニルであり、メチル、クロロ、フルオロ、および－CF_3から選択される１または２つの置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フラン－２－イル；またはチオフェン－２－イルである、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^3；ならびに
（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、R^4が水素であり、かつR^5が、１つのフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5、
から選択される、化合物。
【請求項１１】
請求項２に記載の化合物であって、前記化合物が：
４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル；
４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸フェニルエステル；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－クロロベンゾイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２，４－ジフルオロ－ベンゾイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（フラン－２－カルボニル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（チオフェン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－５－トリフルオロメチルベンゾイルピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－フェニルカルバモイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝－アミド；
４－（４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（３－メチル－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（４－フルオロベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；ならびに
それらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和化合物および立体異性体から選択される、化合物。

【請求項１２】
請求項２に記載の化合物であって、該化合物が：
４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル；
４－（４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；ならびに
その薬学的に受容可能な塩および溶媒和化合物および立体異性体、
から選択される、化合物。

【請求項１３】
結晶性の４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルまたはその溶媒和化合物。

【請求項１４】
前記結晶性化合物が、１５．０８±０．２０、１５．４１±０．２０、１９．００±０．２０、１９．７０±０．２０および２３．６８±０．２０から選択される２θ値で２つ以上の回折ピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１３に記載の結晶性化合物。

【請求項１５】
前記結晶性化合物が、約１４６℃～約１４８℃の範囲の温度で最大の吸熱性熱流量を示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けられる、請求項１４に記載の結晶性化合物。

【請求項１６】

前記結晶性化合物が、約１４３℃～約１４５℃の範囲の温度で最大の吸熱性熱流量を示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けられる、請求項１３に記載の結晶性化合物。

【請求項１７】

前記結晶性化合物が、一水和物である、請求項１３に記載の結晶性化合物。

【請求項１８】

前記結晶性化合物が、９．１４±０．２０、１２．４１±０．２０、１２．７４±０．２０、１７．７５±０．２０、１８．４７±０．２０、２０．６３±０．２０、２１．１３±０．２０、および２７．０５±０．２０から選択される２θ値で２つ以上の回折ピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１７に記載の結晶性化合物。

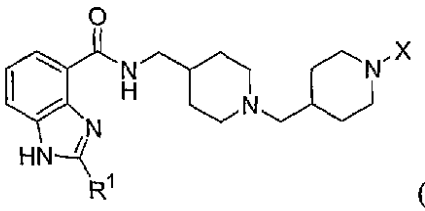
【請求項１９】

請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物の治療上有効な量と、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、薬学的組成物。

【請求項２０】

式（Ｉ）の化合物：

【化２】



(I)

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を調製するためのプロセスであって、

R^1がC_{3-5}アルキルであって、必要に応じて－ＯＨで置換され；かつ

Ｘが、

（ａ）－Ｃ（Ｏ）OR^2であって、R^2が、C_{1-4}アルキル、またはｎが０もしくは１である－$(CH_2)_n$－フェニルである、－Ｃ（Ｏ）OR^2；

（ｂ）－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3が以下：

フェニルであり、必要に応じてC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２、または３の置換基で置換されるフェニル、

C_{1-5}アルキル、

C_{4-5}シクロアルキル、

ならびに

－$(CH_2)_m$－Ａであって、ｍが０または１であって、Ａがフラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－$(CH_2)_m$－Ａ、

から選択される、－Ｃ（Ｏ）R^3；

（ｃ）－Ｃ（Ｏ）NR^4R^5であって、R^4が水素またはC_{1-3}アルキルであり、かつR^5がC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）NR^4R^5；

（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^6R^7）R^8であって、R^6が水素またはC_{1-3}アルキルであり、かつR^7が水素、－ＯＨ、またはC_{1-3}アルキル、またはオキソであるか；また

はＲ^{6}およびＲ^{7}が－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}；

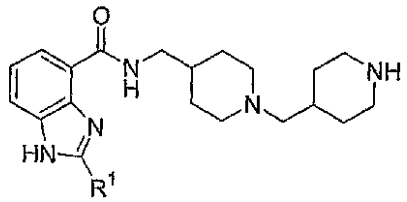
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであって、Ｒ^{10}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、および－ＯＣＨＦ$_{2}$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}；ならびに

（ｆ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がＣ$_{1-3}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、ならびにＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{11}、

から選択され、該プロセスは、以下の工程：

（ｉ）式（ＩＩ）の化合物：

【化３】



(II)

と式（ＩＩＩ）の化合物：

【化３Ａ】

(III)

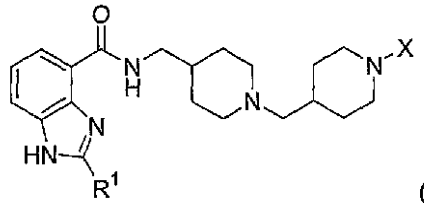
とを反応させる工程であって、Ｌが脱離基である工程；

を包含し、式（Ｉ）の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を得る、プロセス。

【請求項２１】

式（Ｉ）の化合物：

【化８】



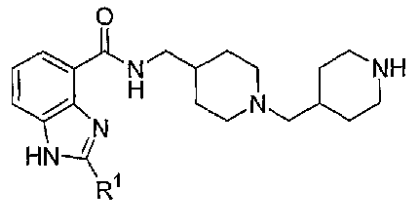
(I)

、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を調製するためのプロセスであって、

Ｒ^{1}が、Ｃ$_{3-5}$アルキルであり；かつ

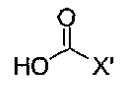
Ｘが、

（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}が以下：
　フェニルであり、必要に応じてＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、および－ＯＣＨＦ$_{2}$から選択される１、２、または３の置換基で置換される、フェニル、
　Ｃ$_{1-5}$アルキル、
　Ｃ$_{4-5}$シクロアルキル、
ならびに
　－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ａであって、ｍが０または１であって、Ａがフラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ａ、
から選択される、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}；
　（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであり、かつＲ^{7}が水素、－ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、またはオキソであるか；あるいはＲ^{6}およびＲ^{7}が－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}；
　（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであって、Ｒ^{10}がＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、および－ＯＣＨＦ$_{2}$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}；
から選択され、該プロセスは、以下の工程：
　式（ＩＩ）の化合物：
【化９】



(II)

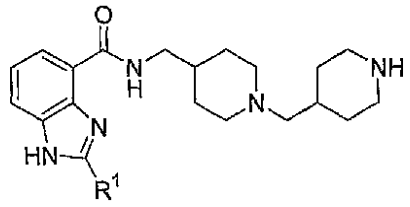
と式（ＩＶ）の化合物：
【化１０】



(IV)

とを反応させる工程であって、Ｘ’がＲ^{3}、Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}、およびＣ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}から選択される工程を包含し、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を提供する、プロセス。
【請求項２２】
　式（ＩＩ）の化合物：

【化１１】



(II)

であって、R^1がC_{3-5}アルキルである化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体。

【請求項２３】

結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは：

（ａ）アセトニトリル、エーテル、シクロヘキサンおよびエチルアセテートから選択される不活性希釈液中で、４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを、希釈液１ミリリットルあたり約１５ｍｇと２５ｍｇの間の４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの割合で分散させて、混合物を形成させる工程と；

（ｂ）該混合物をエバポレートさせて、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを得る工程と、を包含する、プロセス。

【請求項２４】

結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは：

（ａ）２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミドと４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルとを極性の非プロトン性希釈液中で反応させる工程と；

（ｂ）工程（ａ）の生成物を蒸留しながらアセトニトリルを添加して、工程（ａ）の生成物から極性の非プロトン性希釈液を除去する工程と；

（ｃ）アセトニトリル中で工程（ｂ）の蒸留からの残渣の混合物を、該残渣を溶解するのに十分な温度でアセトニトリル１ミリリットルあたり約５０ｍｇと１２５ｍｇとの間の４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの濃度で調製する工程と；

（ｄ）工程（ｃ）の混合物を、約２０℃以下の温度まで冷却して、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを得る工程と、

を包含する、プロセス。

【請求項２５】

５－ＨＴ$_4$レセプター活性に関連する医学的状態を有する哺乳動物を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項２６】

請求項２５に記載の組成物であって、前記医学的状態が、過敏性腸症候群、慢性の便秘

、機能性消化不良、胃内容物排出遅延、逆流性食道炎、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞および薬物誘発性通過遅延から選択される、組成物。

【請求項２７】

哺乳動物における胃腸管の運動性低下の障害を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物を含む、組成物。

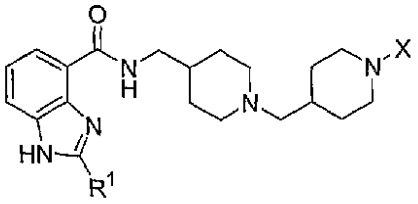
【請求項２８】

請求項２７に記載の組成物であって、前記運動性の低下の障害が、慢性の便秘、便秘の優勢な過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺および突発性胃不全麻痺、ならびに機能性消化不良から選択される、組成物。

【請求項２９】

式（Ｉ）の化合物：

【化２】



(I)

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を調製するためのプロセスであって、

R^1がC_{3-5}アルキルであって、必要に応じて－ＯＨで置換され；かつ

Ｘが、

（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、Ｒ^{2}が、C_{1-4}アルキル、またはｎが０もしくは１である－（CH_2）$_n$－フェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^2；

（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}が以下：

フェニルであり、必要に応じてC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２、または３の置換基で置換されるフェニル、

C_{1-5}アルキル、

C_{4-5}シクロアルキル、

ならびに

－（CH_2）$_m$－Ａであって、ｍが０または１であって、Ａがフラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－（CH_2）$_m$－Ａ、

から選択される、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^3；

（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素またはC_{1-3}アルキルであり、かつＲ^{5}がC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、および－$OCHF_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5；

（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素またはC_{1-3}アルキルであり、かつＲ^{7}が水素、－ＯＨ、またはC_{1-3}アルキル、またはオキソであるか；またはＲ^{6}およびＲ^{7}が－（CH_2）$_2$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^8；

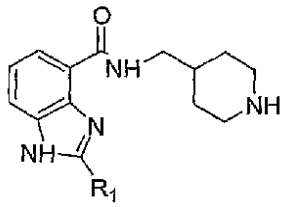
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであって、Ｒ^{10}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、および－ＯＣＨＦ$_{2}$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}；ならびに

（ｆ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がＣ$_{1-3}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、ならびにＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{11}、

から選択され、該プロセスは、以下の工程：

（ｉｉ）式（ＶＩＩＩ）の化合物：

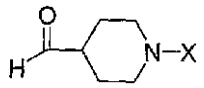
【化４】



(VIII)

と式（ＸＩＩＩ）の化合物：

【化５】



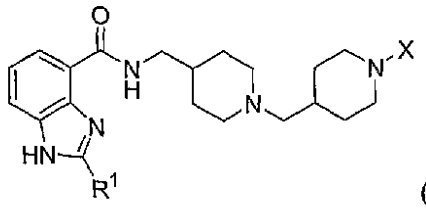
(XIII)

とを反応させる工程を包含し、式（Ｉ）の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を得る、プロセス。

【請求項３０】

式（Ｉ）の化合物：

【化２】



(I)

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を調製するためのプロセスであって、

Ｒ^{1}がＣ$_{3-5}$アルキルであって、必要に応じて－ＯＨで置換され；かつ

Ｘが、

（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、またはｎが０もしくは１である－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－フェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}；

（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}が以下：

フェニルであり、必要に応じてＣ１－４アルキル、ハロ、Ｃ１－４アルコキシ、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、および－ＯＣＨＦ２から選択される１、２、または３の置換基で置換されるフェニル、

Ｃ１－５アルキル、

Ｃ４－５シクロアルキル、

ならびに

－（ＣＨ２）ｍ－Ａであって、ｍが０または１であって、Ａがフラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－（ＣＨ２）ｍ－Ａ、

から選択される、－Ｃ（Ｏ）Ｒ３；

（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５であって、Ｒ４が水素またはＣ１－３アルキルであり、かつＲ５がＣ１－４アルキル、ハロ、Ｃ１－４アルコキシ、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、および－ＯＣＨＦ２から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５；

（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ６Ｒ７）Ｒ８であって、Ｒ６が水素またはＣ１－３アルキルであり、かつＲ７が水素、－ＯＨ、またはＣ１－３アルキル、またはオキソであるか；またはＲ６およびＲ７が－（ＣＨ２）２－を形成し；かつＲ８がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ１－４アルキル、ハロ、Ｃ１－４アルコキシ、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨＦ２、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ６Ｒ７）Ｒ８；

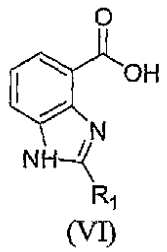
（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ９）ＯＲ１０であって、Ｒ９が水素またはＣ１－３アルキルであって、Ｒ１０が、Ｃ１－４アルキル、ハロ、Ｃ１－４アルコキシ、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、および－ＯＣＨＦ２から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ９）ＯＲ１０；ならびに

（ｆ）－Ｓ（Ｏ）２Ｒ１１であって、Ｒ１１がＣ１－３アルキル、－ＣＨ２－フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、ならびにＣ１－４アルキル、ハロ、Ｃ１－４アルコキシ、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨＦ２および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ１１、

から選択され、該プロセスは、以下の工程：

（ｉｉｉ）式（ＶＩ）の化合物：

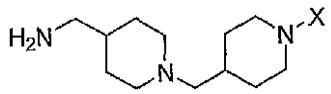
【化６】



(VI)

と式（ＸＩＶ）の化合物：

【化７】



(XIV)

とを反応させる工程を包含し、式（Ｉ）の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を得る、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（発明の分野）

本発明は、５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストとして有用であるベンズイミダゾール－カルボキサミド化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含む薬学的組成物、５－ＨＴ$_4$レセプター活性によって媒介される医学的状態を処置または予防するためにこのような化合物を用いる方法、ならびにこのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体に関する。

【背景技術】

【０００２】

（現状の技術）

セロトニン（５－ヒドロキシトリプタミン、５－ＨＴ）は、中枢神経系および末梢神経系の両方において、身体中に広範に分布されている神経伝達物質である。少なくとも７つのサブタイプのセロトニンレセプターが同定されており、そしてこれらの異なるレセプターとのセロトニンの相互作用は、広範な種々の生理学的な機能に関連している。従って、特定の５－ＨＴレセプターサブタイプを標的する治療剤を開発することが実質的な目標であった。

【０００３】

詳細には、５－ＨＴ$_4$レセプターの特徴付けおよびそれと相互作用する薬学的因子の同定は、近年の重要な活動の焦点であった（例えば、非特許文献１による概説を参照のこと）。５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストは、胃腸管の運動性の低下の障害の処置のために有用である。このような障害としては、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、慢性の便秘、機能性消化不良、胃内容物排出遅延、逆流性食道炎（ＧＥＲＤ）、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞および薬物誘発性通過遅延（ｄｒｕｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｄｅｌａｙｅｄ　ｔｒａｎｓｉｔ）が挙げられる。さらに、いくつかの５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニスト化合物は、認識力障害、行動障害、気分障害および自律機能の制御の障害を含む中枢神経系障害の処置において用いられ得る。

【０００４】

５－ＨＴ$_4$レセプター活性を調節する薬剤の広範な有用性にかかわらず、現在臨床使用されている５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニスト化合物はほとんどない。従って、副作用が最小限でありながら所望の効果を達成する新規な５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストの必要性がある。好ましい因子は、他の特性のうちでもとりわけ、改善された選択性、力価、薬物動態学的な特性および／または作用持続時間を保有し得る。

【非特許文献１】ＬａｎｇｌｏｉｓおよびＦｉｓｃｈｍｅｉｓｔｅｒ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００３，４６，３１９～３４４

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

（発明の要旨）

本発明は、５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニスト活性を保有する新規な化合物を提供する。

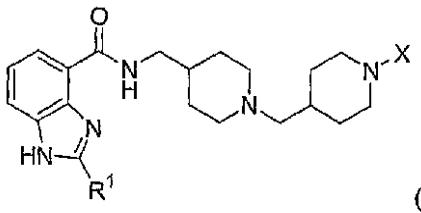
他の特性のうちでも、本発明の化合物は、強力かつ選択的な５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストであることが見出されている。さらに、本発明の好ましい化合物は、経口投与の際に良好なバイオアベイラビリティが予測される、動物モデルにおける好適な薬物動態学的特性を示すことが見出されている。

【０００６】

従って、本発明は、式（Ｉ）の化合物：

【０００７】

【化１２】



(I)

であって、

Ｒ^{1}がＣ$_{3-5}$アルキルであって、必要に応じて－ＯＨで置換され；かつ

Ｘが、

（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－（ＣＨ$_2$）$_n$－フェニルであり、ｎが０または１である、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^2；

（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}が以下：

フェニルであり、必要に応じてＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、および－ＣＮから選択される１、２、または３の置換基で置換される、フェニル、

Ｃ$_{1-5}$アルキル、

Ｃ$_{4-5}$シクロアルキル、ならびに

－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ａであって、ｍが０または１であって、Ａがアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ａ、

から選択される、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^3；

（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであり、かつＲ^{5}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、および－ＯＣＨＦ$_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5；

（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであり、かつＲ^{7}が水素、－ＯＨ、またはＣ$_{1-3}$アルキルであり；またはＲ^{6}およびＲ^{7}が一緒になってオキソまたは－（ＣＨ$_2$）$_2$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^8；

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであって、Ｒ^{10}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、および－ＯＣＨＦ$_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}；ならびに

（ｆ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がＣ$_{1-3}$アルキル、－ＣＨ$_2$－フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフ

タレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、ならびにＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{11}、
から選択される、化合物、
あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を提供する。

【０００８】

本発明はまた、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的組成物を提供する。

【０００９】

別の局面では、本発明は、式（Ｉ）の特定の化合物を結晶性の遊離塩基型で提供する。結晶性の４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルは、約１４５℃～約１５５℃、代表的には約１４６～約１４８℃の範囲の融点、約２４０℃を超える分解温度を有すること、そして室温で約２％～約９０％の間の相対湿度の範囲に曝された場合、約０．２５％未満の重量変化を示すことが見出されている。４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルのさらなる結晶型も本発明のさらなる局面で提供される。

【００１０】

ある方法の局面では、本発明は、５－ＨＴ$_4$レセプター活性に関連する疾患または状態、例えば、胃腸管の運動性の低下の障害を処置する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して、治療上有効な量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【００１１】

さらに、本発明は、哺乳動物において５－ＨＴ$_4$レセプター活性に関連する疾患または状態を処置する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して、治療上有効な量の本発明の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【００１２】

本発明の化合物はまた、研究ツールとして、すなわち、生物学的な系またはサンプルを研究するために、または他の化合物の活性を研究するためにも有用であり得る。従って、その方法の別の局面では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物もしくは立体異性体を、生物学的な系もしくはサンプルを研究するため、または新規な５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストを開発するための研究ツールとして用いる方法を提供し、この方法は、生物学的な系もしくはサンプルと本発明の化合物とを接触させる工程、およびこの化合物によってこの生物学的な系もしくはサンプルに対して生じる効果を決定する工程を包含する。

【００１３】

別のおよび別個の局面では、本発明はまた、本発明の化合物を調製するために有用である、本明細書に記載される合成プロセスおよび中間体を提供する。

【００１４】

本発明はまた、医学的治療における使用のための本明細書に記載される本発明の化合物、ならびに哺乳動物における、５－ＨＴ$_4$レセプター活性に関連する疾患または状態、例えば胃腸管の運動性の低下の障害を処置するための処方物または医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１５】

発明の詳細な説明

本発明は、式（Ｉ）の新規なベンズイミダゾール－カルボキサミド５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニスト、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物もしくは立体異性

体を提供する。以下の置換基および値は、本発明の種々の局面の代表的な例を提供するものとする。これらの代表的な値は、このような局面をさらに規定するものとし、そして他の値を排除するものでも、本発明の範囲を限定するものでもないものとする。

【００１６】

本発明の特定の局面では、R^1はC_{3-5}アルキルであって、必要に応じて－ＯＨで置換される。

【００１７】

別の局面では、R^1はC^{3-5}アルキルである。

【００１８】

他の特定の局面では、R^1はC_{3-4}アルキルであるか；またはR^1はイソプロピルもしくはｔｅｒｔ－ブチルである。

【００１９】

別の特定の局面では、R^1はイソプロピルである。

【００２０】

さらに他の特定の局面では、R^1は、１－ヒドロキシ－１－メチルエチル、または２－ヒドロキシ－１－メチルエチルである。

【００２１】

特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）OR^2であって、R^2は、C_{1-3}アルキルまたは－（CH_2）$_n$－フェニルであり、ｎが０または１である。

【００２２】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）OR^2であって、R^2はC_{1-3}アルキルまたはフェニルである。

【００２３】

他の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）OR^2であって、R^2は、メチルもしくはフェニルであるか、またはR^2はメチルである。

【００２４】

特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3は、フェニルであって、必要に応じてC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、および－ＣＮから選択される１、２、または３の置換基で置換される、フェニル；C_{1-5}アルキル；C_{4-5}シクロアルキル；ならびに－（CH_2）$_m$－Ａであって、ｍが０または１であって、Ａがアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される、－（ＣＨ２）$_m$－Ａ、から選択される。

【００２５】

別の特定の局面では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3が、必要に応じてC_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、および－ＣＮから選択される１、２、または３の置換基で置換されるフェニルである。

【００２６】

別の特定の局面では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3が、C_{1-5}アルキルまたはC_{4-5}シクロアルキルである。

【００２７】

別の特定の局面では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3が、－（CH_2）$_m$－Ａであって、ｍが０であって、Ａがアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、および２，４－ジメチルイソキサゾリルから選択される。

【００２８】

別の特定の局面では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）R^3であって、R^3は、フェニルであって、、フ

ェニル；フラニル；あるいはチオフェニルである。

【００２９】

別の特定の局面では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}は、必要に応じてメチル、クロロ、フルオロおよび－ＣＦ$_{3}$から選択される１または２の置換基で置換されるフェニルであるか；あるいはＲ^{3}は、フラン－２－イルまたはチオフェン－２－イルである。

【００３０】

特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであり、かつＲ^{5}がＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、および－ＯＣＨＦ$_{2}$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００３１】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}でありＲ^{4}が水素である。

【００３２】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素であり、そしてＲ^{5}がＣ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００３３】

他の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素であり、かつＲ^{5}が１つのハロで、または１つのフルオロもしくはクロロで必要に応じて置換されるフェニルである。

【００３４】

特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであり、かつＲ^{7}が水素、－ＯＨ、またはＣ$_{1-3}$アルキルであるか；あるいはＲ^{6}およびＲ^{7}が一緒になってオキソまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される。

【００３５】

別の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素である。

【００３６】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００３７】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}がシクロヘキシルであって、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換される。

【００３８】

さらに他の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素であり、かつＲ^{7}が水素、－ＯＨ、またはメチルであるか；あるいはＲ^{6}およびＲ^{7}が一緒になってオキソまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるか；またはＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、メチル、フルオロおよびクロロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換される。

【００３９】

特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはＣ$_{1-3}$アルキルであり、かつＲ^{10}が、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ

、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、および－ＯＣＨＦ$_2$から選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００４０】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはメチルである。

【００４１】

他の特定の局面では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはメチルであり、かつＲ^{10}がフェニルであって、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルであるか、あるいはフェニルであって、メチル、フルオロおよびクロロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００４２】

特定の局面では、Ｘは、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がＣ$_{1-3}$アルキル、－ＣＨ$_2$－フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジニル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、およびＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される。

【００４３】

別の特定の局面では、Ｘは、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がＣ$_{1-3}$アルキル、２，４－ジメチルイソキサゾリル、またはＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$および－ＣＮから選択される１、２または３の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００４４】

他の特定の局面では、Ｘは、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がメチル、またはＣ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で；あるいはメチル、フルオロおよびクロロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【００４５】

１局面では、本発明は、式（Ｉ）の化合物を提供し、ここで

Ｒ^{1}がＣ$_{3-4}$アルキルであり；かつ

Ｘが以下：

（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたはフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^2；

（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}がフェニルであって、必要に応じてＣ$_{1-4}$アルキル、ハロ、および－ＣＦ$_3$から選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フラニル；またはチオフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^3；

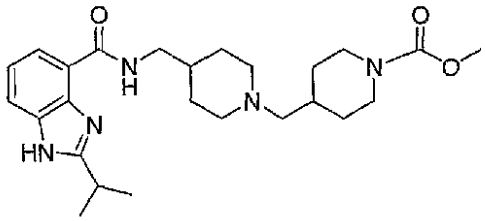
（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素であり、かつＲ^{5}が、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１、または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5；

（ｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^{8}であって、Ｒ^{6}が水素であり、かつＲ^{7}が水素、－ＯＨ、またはメチルであるか；あるいはＲ^{6}およびＲ^{7}が一緒になってオキソまたは－（ＣＨ$_2$）$_2$－を形成し；かつＲ^{8}がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^7）Ｒ^8；

（ｅ）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}であって、Ｒ^{9}が水素またはメチルであって、かつＲ^{10}が、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびハロから選択される１、または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^9）ＯＲ^{10}；ならびに

（ｆ）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{11}であって、Ｒ^{11}がメチル、またはＣ$_{1-4}$アルキルおよ

びハロから選択される１または２の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{11}、
から選択される。
【００４６】
本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物を提供し、ここで：
Ｒ^{1}がイソプロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルであり；かつ
Ｘが以下：
（ａ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}であって、Ｒ^{2}がメチルまたはフェニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^2；
（ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}であって、Ｒ^{3}がフェニルであり、メチル、クロロ、フルオロ、およびＣＦ$_3$から選択される１または２つの置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フラン－２－イル；またはチオフェン－２－イルである－Ｃ（Ｏ）Ｒ^3；ならびに
（ｃ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であって、Ｒ^{4}が水素であり、かつＲ^{5}がフェニルであって、１つのフルオロまたはクロロで必要に応じて置換される、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5、
から選択される。
【００４７】
さらに他の特定の局面では、本発明は、下の実施例および表Ｉ～表ＩＸに列挙される化合物を提供する。
【００４８】
本明細書に用いられる化学的な命名の約束は、実施例１の化合物：
【００４９】
【化１３】



について例示され、これは、ＭＤＬ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＧｍｂＨ（Ｆｒａｎｋｆｕｒｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）によって提供されるＡｕｔｏＮｏｍのソフトウェアに従って、４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルと命名される。縮合環構造「ベンゾイミダゾール（ｂｅｎｚｏｉｍｉｄａｚｏｌｅ）」は、代替的に「ベンズイミダゾール（ｂｅｎｚｉｍｉｄａｚｏｌｅ）」と命名される。この２つの用語は、本明細書において用いられる場合、等価である。
【００５０】
下の表に列挙される特定の化合物によって例示されるとおり、本発明の化合物は、不斉中心を含んでもよい。従って、本発明は、他に示さない限り、このような異性体のラセミ混合物、純粋な立体異性体および立体異性体富化混合物を包含する。特定の立体異性体が示される場合、このような他の異性体の存在によってこの組成物の有用性が全体として損なわれないという条件下であれば、他に示されない限り少量の他の立体異性体が本発明の組成物に存在してもよいということが当業者によって理解される。
【００５１】
１局面では、本発明は、以下から選択される化合物を提供する：
４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル；
４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－

アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸フェニルエステル；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－クロロベンゾイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２，４－ジフルオロ－ベンゾイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（フラン－２－カルボニル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（チオフェン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－５－トリフルオロメチルベンゾイルピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－フェニルカルバモイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝－アミド；
４－（４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（３－メチル－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；および
２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（４－フルオロベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド。

【００５２】
定義
本発明の化合物、組成物および方法を記載する場合、以下の用語は、他に示さない限り、以下の意味を有する。

【００５３】
「アルキル（ａｌｋｙｌ）」という用語は、単価飽和炭化水素基を意味しており、これは、直鎖であってももしくは分枝鎖であってもまたはそれらの組み合わせであってもよい。他に規定しない限り、このようなアルキル基は代表的には、１～１０個の炭素原子を含む。代表的なアルキル基としては、例えば、メチル（Ｍｅ）、エチル、ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、イソプロピル（ｉＰｒ）、ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔＢｕ）、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシルなどが挙げられる。

【００５４】
「アルコキシ（ａｌｋｏｋｙ）」という用語は、一価の基、－Ｏ－アルキルを意味し、ここでアルキルは、上記のように規定される。代表的なアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

【００５５】
「シクロアルキル（ｃｙｃｌｏａｌｋｙｌ）」という用語は、一価の飽和炭素環基を意味し、これは単環でも多環であってもよい。他に規定しない限り、このようなシクロアル

キル基は代表的には３～１０個の炭素原子を含む。例示的なシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

【００５６】

「ハロ（ｈａｌｏ）」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【００５７】

「オキソ（ｏｘｏ）」という用語は、二重結合した酸素原子（＝Ｏ）を意味する。

【００５８】

「化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄ）」という用語は、合成的に調製されるかまたは任意の他の方法で、例えば、代謝によって生成された化合物を意味する。

【００５９】

「治療上有効な量（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ａｍｏｕｎｔ）」という用語は、処置の必要な患者に投与した場合、処置を果たすのに十分な量を意味する。

【００６０】

本明細書において用いる場合、「処置、処置する（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、患者、例えば哺乳動物（特にヒト）における疾患、障害または医学的状態の処置を意味しており、これには以下を包含する：

（ａ）疾患、障害または医学的状態が生じることを防ぐこと、すなわち、患者の予防的処置；

（ｂ）疾患、障害または医学的状態を寛解させること、すなわち、患者における疾患、障害または医学的状態の排除または退行を生じること；

（ｃ）疾患、障害または医学的状態を抑制すること、すなわち、患者における疾患、障害または医学的状態の発達を遅らせることまたは停止させること；あるいは

（ｄ）患者において、疾患、障害または医学的状態の症状を軽減させること。

【００６１】

「薬学的に受容可能な塩（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ－ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｓａｌｔ）」という用語は、患者、例えば、哺乳動物への投与に受容可能である酸または塩基から調製される塩を意味する。このような塩は、薬学的に受容可能な無機酸または有機酸から、そして薬学的に受容可能な塩基から誘導されてもよい。代表的には、本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、酸から調製される。

【００６２】

薬学的に受容可能な酸から誘導された塩としては、限定はしないが、酢酸塩、アジピン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、硝酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、キナホン酸塩（ｘｉｎａｆｏｉｃ）（１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸）、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸などが挙げられる。

【００６３】

「溶媒和化合物（ｓｏｌｖａｔｅ）」という用語は、溶質の１つ以上の分子、すなわち、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および溶媒の１つ以上の分子によって形成される複合体または凝集物、を意味する。このような溶媒和化合物は代表的には、結晶性固体であって、溶質および溶媒の実質的に固定のモル比を有する。例示的な溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和化合物は、水和物である。

【００６４】

「あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体（ｏｒ　ａｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ－ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｓａｌｔ　ｏｒ　ｓｏｌ

ｖａｔｅ ｏｆ ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒ ｔｈｅｒｅｏｆ）」という用語は、式（Ｉ）の化合物の立体異性体の薬学的に受容可能な塩の溶媒和化合物のような、全ての順列の塩、溶媒和化合物および立体異性体を包含するものとする。

【００６５】

「アミノ保護基（ａｍｉｎｏ－ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ ｇｒｏｕｐ）」という用語は、アミノ窒素で所望されない反応を防止するために適切な保護基を意味する。代表的なアミノ保護基としては、限定はしないが、以下が挙げられる；ホルミル；アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル；アルコキシカルボニル基、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）；アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）および９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）；アリールメチル基、例えば、ベンジル（Ｂｎ）、トリチル（Ｔｒ）、および１，１－ジ－（４’－メトキシフェニル）メチル；シリル基、例えば、トリメチルシリル（ＴＭＳ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）；など。

【００６６】

一般的な合成手順

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて容易に利用可能な出発材料から調製され得る。本発明の特定の局面は、下のスキームに図示されているが、当業者は、本発明の全ての局面が、本明細書に記載される方法を用いて、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発材料を用いることによって調製され得ることを認識する。代表的なまたは好ましい作業条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に示されない限り他の作業条件も用いられ得ることもまた理解される。最適反応条件は、用いられる特定の反応物または溶媒で変化し得るが、このような条件は、慣用的な最適の手順によって当業者によって決定され得る。

【００６７】

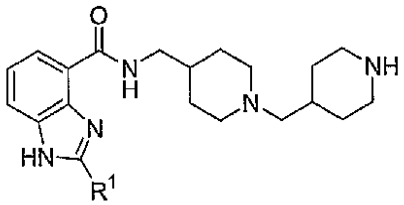
さらに、当業者に明白であるとおり、従来の保護基は、特定の官能基が所望されない反応を受けることを妨げる必要があるかもしれない。特定の官能基に適切である保護基の選択、ならびに保護および脱保護のための適切な条件は、当該分野で周知である。例えば、多数の保護基、およびそれらの導入および除去は、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＧ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第３版、Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９、ならびにそこに引用される引用文献に記載される。

【００６８】

合成の１方法では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）：

【００６９】

【化１４】



(II)

のピペリジニルメチル－ピペリジニルメチル中間体と、式（ＩＩＩ）：

【００７０】

【化１４Ａ】

(III)

の試薬とを反応させることによって調製され、
このＬは、脱離基、例えば、ハロ、例えば、クロロ、またはアシルオキシ、スルホン酸エステル、またはオキシスクシンイミドであり、かつＲ[1]およびＸは、式（Ｉ）のとおり規定される。

【００７１】

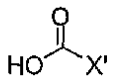
この反応は代表的には、中間体（ＩＩ）と、約１～約１．５当量の中間体（ＩＩＩ）との接触であって、極性の非プロトン性の希釈液、例えば、ジクロロメタン中での、少なくとも１当量のアミン塩基、例えば、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの存在下での接触によって行われる。このプロセスおよび下に記載されるものについての適切な不活性な希釈液としては、また、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、トリクロロメタン、１，１，２，２－テトラクロロエタン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。本発明のプロセスのために適切なアミン塩基としてはまた、トリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。この反応は代表的には、ある温度で、約１５分～約２時間、約０℃～約３０℃の範囲で、またはこの反応が実質的に完了するまで行なわれる。Ｌがクロロである例示的な試薬Ｌ－Ｘとしては、クロロギ酸メチル、クロロギ酸フェニル、クロロベンゾイルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドが挙げられる。

【００７２】

合成の別の方法では、Ｘが、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[3]、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ[6]Ｒ[7]）Ｒ[8]、および－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ[9]）ＯＲ[10]から選択される式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）の中間体と式（ＩＶ）：

【００７３】

【化１５】



(IV)

のカルボン酸とのアミドカップリング反応によって調製され得る。

【００７４】

式（ＩＶ）では、Ｘ’は、Ｒ[3]、Ｃ（Ｒ[6]Ｒ[7]）Ｒ[8]、またはＣ（ＨＲ[9]）ＯＲ[10]であって、その結果－Ｃ（Ｏ）Ｘ’は、式（ＩＶ）に上記されるＸに相当する。中間体（ＩＩ）のアミドカップリング反応では、カルボン酸（ＩＶ）の約１～約１．５当量が、１～約１．５当量のカップリング剤、例えば、Ｏ－（７－アザベンゾトリゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）と最初に、極性の非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドまたは上記に考察される溶媒中で、接触される。次いで、この酸混合物を、中間体（ＩＩ）と、約２～約４等価のアミン塩基、例えば、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの存在下で接触させる。この反応は代表的には、約０℃～約３０℃の範囲の温度で、約１５分～約２時間、または、この反応が実質的に終了するまで行う。

【００７５】

適切な別のカップリング剤としては、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）１，３ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、およびベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＢｏｐ）が挙げられる。カップリング剤は、促進物質、例えば、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、または１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）と組み合わされ得る。

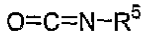
【００７６】

さらに別の代替的なプロセスでは、Ｘが－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ[5]である式（Ｉ）の化合物を

、式（ＩＩ）の中間体と、式：

【００７７】

【化１６】



(V)

のイソシアナートとを反応させることによって調製してもよい。この反応は代表的には、中間体（ＩＩ）と、約１～約１．５当量の中間体（Ｖ）とを、約２～約４当量のアミン塩基の存在下において、極性の非プロトン性希釈液中で接触させることによって行う。この反応は代表的には、約０℃～約３０℃の範囲の温度で、約１５分～約２４時間、またはその反応が実質的に完了するまで行なう。

【００７８】

式（Ｉ）の生成物を単離して、従来の手順によって精製する。例えば、この生成物は、減圧下で乾燥するまで濃縮して、その残渣をＨＰＬＣクロマトグラフィーによって精製してもよい。

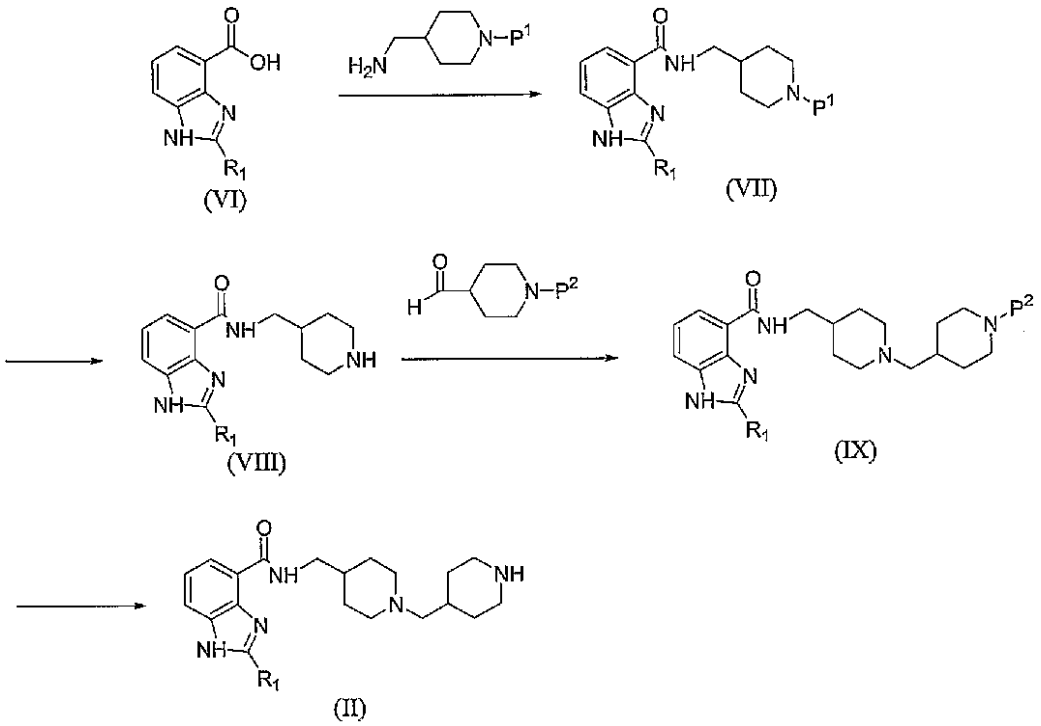
【００７９】

式（ＩＩ）のピペリジニルメチル－ピペリジニルメチル中間体は、スキームＡに例示される手順によって、容易に利用可能な出発物質から調製する。

【００８０】

【化１７】

スキームA



ここで、Ｐ[1]およびＰ[2]は、独立してアミノ保護基、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）に相当する。

【００８１】

第一に、式（ＶＩ）のカルボン酸を、保護されたアミノメチルピペリジンと反応させて、式（ＶＩＩ）の保護された中間体を形成する。この反応は代表的には、（ＶＩ）と、約１～約２当量の保護されたアミノメチルピペリジンとを、上記のようなアミドカップリン

グ剤、例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）と合わされたＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）または１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）と合わされた１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）の存在下で、極性の非プロトン性希釈液中で接触させることによって行う。この反応は代表的には、約０℃～約６０℃の範囲の温度で、約１～約２４時間、またはその反応が実質的に完了するまで行なう。

【００８２】

この保護基Ｐ^{1}を、従来の手段によって中間体（ＶＩＩ）から除去して、中間体（ＶＩＩＩ）を得る。例えば、Ｂｏｃを保護基として用いる場合、これは、酸、例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸での処置によって除去され得る。

【００８３】

次いで、式（ＩＸ）の中間体を、保護されたピペリジン－カルボキシアルデヒドでの中間体（ＶＩＩＩ）の還元性アミノ化によって形成する。この反応は代表的には、約１～約２当量の保護ピペリジン－カルボキシアルデヒドとの、約１～約２当量の還元剤の存在下での不活性な希釈液中での接触（ＶＩＩＩ）によって行う。必要に応じて、約１当量の弱い酸、例えば、酢酸を反応を加速するために反応物に含んでもよい。この反応は、約０℃～約３０℃、代表的には、約２０℃～約３０℃の温度で、例えば、０．２５～約２時間、またはその反応が実質的に完了するまで行なってもよい。

【００８４】

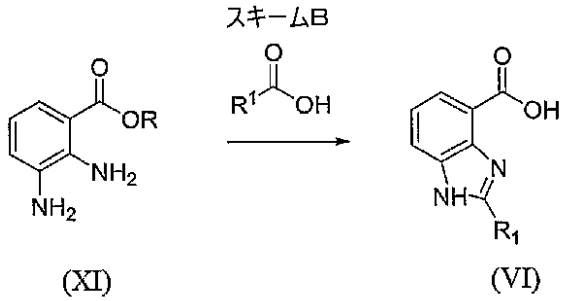
適切な不活性希釈液としては、ジクロロメタン、トリクロロメタン、１，１，２，２－テトラクロロエタンなどが挙げられる。代表的な還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。この生成物（ＩＸ）は、標準的な手順によって単離される。アミン（ＶＩＩＩ）が酸塩として供給される場合、代表的には約１～約３等価量のアミン塩基、例えば、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンをこの反応物に含む。最終的に、保護基Ｐ^{2}を、従来の手順によって中間体（ＩＸ）から除去して、ピペリジニルメチル－ピペリジンイルメチル中間体（ＩＩ）を得る。

【００８５】

式（ＶＩ）のカルボン酸は、スキームＢ：

【００８６】

【化１８】



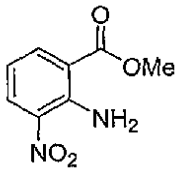
(XI) (VI)

に図示されるプロセスであって、Ｒがメチルまたは水素に相当するプロセスによってジアミノ安息香酸またはエステルから調製され得る。中間体（ＸＩ）をカルボン酸Ｒ^{1}Ｃ（Ｏ）ＯＨと反応させて酸中間体（ＶＩ）を形成する。この反応は代表的には、酸またはエステル（ＸＩ）と、約２～約４当量のカルボン酸Ｒ^{1}Ｃ（Ｏ）ＯＨとを、水性の酸性溶液中で接触させることによって行う。この反応は代表的には、約８０℃～約１００℃の範囲で、約１２～約７２時間行う。次いで、溶液のｐＨを塩基、例えば、水酸化ナトリウムの添加によって上げて、その生成物を従来の方法によって単離する。

【００８７】

中間体（ＸＩ）をメチルエステルとして提供するための従来のプロセスは、２－アミノ－３－ニトロ安息香酸メチルエステル（Ｘ）：

【００８８】
【化１９】



(X)

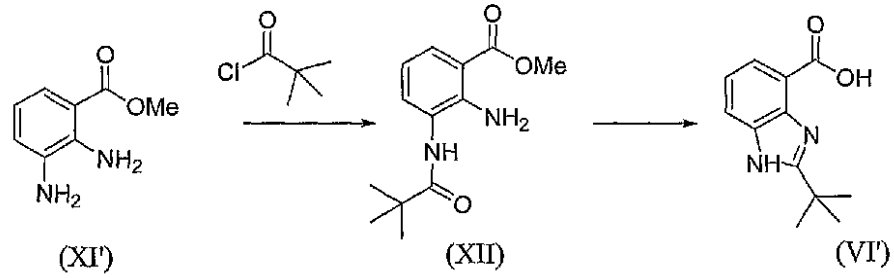
を出発物質として用いる。代表的には、２－アミノ－３－ニトロ安息香酸メチルエステル（Ｘ）を、極性の希釈液に溶解して、遷移金属触媒の存在下で水素雰囲気に曝すことによって還元して、ジアミノ安息香酸メチルエステル（ＸＩ）を得る。この反応は代表的には、約１２～約７２時間、環境温度で行う。

【００８９】

置換基Ｒ[1]が立体的にバルキーである場合、例えば、Ｒ[1]がｔｅｒｔ－ブチルである場合、ｔｅｒｔ－ブチルベンズイミダゾールカルボン酸（ＶＴ’）は、例えば、スキームＣ：

【００９０】
【化２０】

スキームC



(XI') (XII) (VI')

に例示されるような２工程プロセスに従ってメチルエステル（ＸＩ’）の変換によって調製してもよい。下の調製３に詳細に記載されるように、メチルエステル（ＸＩ’）を最初に２，２－ジメチルプロピオニルクロライドと反応させて、中間体（ＸＩＩ）を得て、これを強力な酸溶液中で、代表的には約１２～約７２時間還流させて、ｔｅｒｔ－ブチルベンズイミダゾールカルボン酸（ＶＴ）を得る。

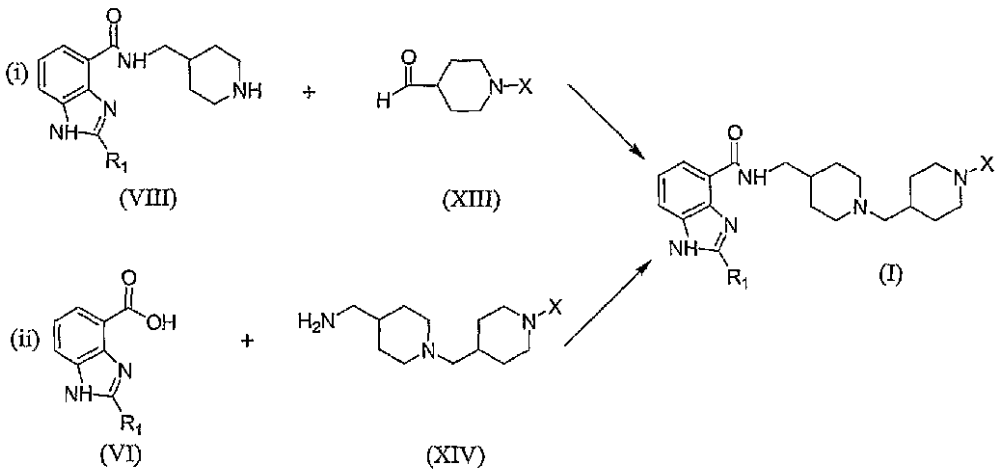
【００９１】

合成の別の方法では、式（Ｉ）の化合物を、還元アミノ化および上記の他の反応を用いて、ならびに／または当業者に周知の別の反応を用いて、スキームＤに例示されるプロセス経路に従って調製してもよい。

【００９２】

【化２１】

スキームD



プロセス経路（ｉ）に示されるとおり、式（ＶＩＩＩ）の中間体を式（ＸＩＩＩ）の中間体と反応させて、式（Ｉ）の化合物を得る。この反応は代表的には、スキームＡにおけるアミン（ＶＩＩＩ）と保護されたピペリジン－カルボキシアルデヒドとの反応について上記された条件下で行う。

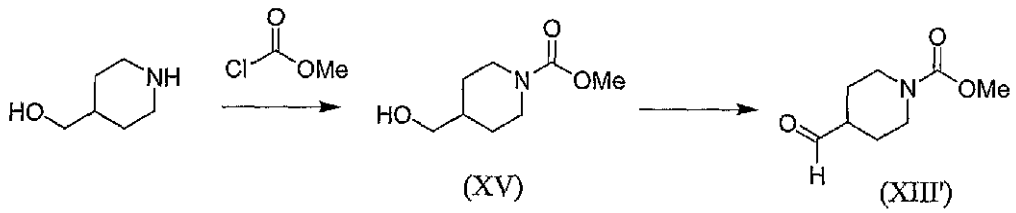
【００９３】

中間体（ＸＩＩＩ）は、式（ＩＩＩ）の４－ヒドロキシメチルピペリジンと試薬Ｌ－Ｘとの反応によって、続いて得られた中間体の酸化によって調製されてもよい。例えば、Ｘが－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$である特定の場合には、中間体（ＸＩＩＩ）は、スキームＥに示されるように調製され得る。

【００９４】

【化２２】

スキームE



第一の４－ヒドロキシメチルピペリジンを、メチルクロロギ酸エステルと反応させて、ヒドロキシメチルピペリジン中間体（ＸＶ）を形成する。この反応は代表的には、水溶液中の４－ヒドロキシメチルピペリジンと、約３～約５当量のメチルクロロギ酸エステルとを、約３～約５当量の塩基の存在下において接触させることによって行う。この反応は代表的には、約０℃～約３０℃の範囲の温度で、約１２～約７２時間、または反応が実質的に完了するまで行なう。次いで、中間体（ＸＶ）を酸化して、ホルミルピペリジニル中間体（ＸＩＩＩ’）を形成する。この酸化反応は代表的には、塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシド（Ｓｗｅｒｎ酸化）の組み合わせのような酸化試薬、クロム酸試薬、例えば、ピリジニウムクロロクロメート、または酸化剤、例えば、次亜塩素酸ナトリウムを、触媒、例えば、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジンイルオキシフリーラジカル（ＴＥＭＰＯ）とともに利用する。

【００９５】

中間体（ＸＩＩＩ’）を用いるスキームＤのプロセス経路（ｉ）に従う式（Ｉ）の化合物の調製は、下の実施例２１４および２１６に記載される。

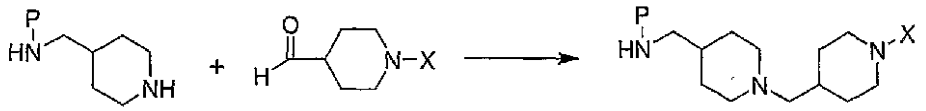
【００９６】

式（Ｉ）の化合物はまた、プロセス経路（ｉｉ）に示されるような、式（ＶＩ）のカルボン酸と式（ＸＩＶ）の中間体との反応によって調製され得る。スキームＦに図示されるように、中間体（ＸＩＶ）は、式（ＸＶＩ）の保護された中間体を得るための保護されたアミノメチルピペリジンと中間体（ＸＩＩＩ）：

【００９７】

【化２３】

スキームF



(XIII) (XVI)

との反応であってＰがアミノ保護基である反応によって、続いて脱保護工程によって、調製してもよい。プロセス経路（ｉｉ）に従う化合物の調製は、下の調製４に、そして実施例１４および１５に記載される。

【００９８】

試薬Ｌ－Ｘ（ＩＩＩ）、Ｘ’Ｃ（Ｏ）ＯＨ（ＩＶ）、Ｏ＝Ｃ＝Ｎ＝Ｒ^{5}（Ｖ）およびＲ^{1}Ｃ（Ｏ）ＯＨは、市販されているか、または共通の出発物質から標準的な手順によって容易に調製される。

【００９９】

本発明の代表的な化合物またはその中間体を調製するための特定の反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、下の実施例に記載される。

【０１００】

従って、ある方法の局面では、本発明は、式（Ｉ）の化合物を調製するためのプロセス、またはその塩もしくは立体異性体を提供し、このプロセスは、（ａ）式（ＩＩ）の化合物と、式（ＩＩＩ）の化合物とを反応させる工程；（ｂ）式（ＶＩＩＩ）の化合物と式（ＸＩＩＩ）の化合物とを反応させる工程；または式（ＶＩ）の化合物と式（ＸＩＶ）の化合物とを反応させて、式（Ｉ）の化合物またはその塩もしくは立体異性体を得る工程を包含する。

【０１０１】

さらなる方法の局面では、本発明は、式（Ｉ）の化合物であって、Ｘが、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}、および－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}、またはその塩もしくは立体異性体から選択される、化合物を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、式（ＩＩ）の化合物と式（ＩＶ）の化合物とを反応させる工程であって、Ｘ’がＲ^{3}、Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ^{7}）Ｒ^{8}、またはＣ（ＨＲ^{9}）ＯＲ^{10}である工程を包含し、式（Ｉ）の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する。

【０１０２】

本発明はさらに、式（ＩＩ）の化合物、またはその塩もしくは立体異性体もしくは保護された誘導体を提供し、このＲ^{1}は式（Ｉ）に規定されるとおりである。

【０１０３】

結晶型

別の局面では、本発明は、４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを結晶性の遊離塩基型またはその溶媒和化合物で提供する。３つの識別可能な形態の結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（本明細書において以降は化合物１）が観察されている。

【０１０４】
本発明の結晶型Ｉは、結晶性の遊離塩基である。Ｉ型は、１５．０８±０．２０、１５．４１±０．２０、１９．００±０．２０、１９．７０±０．２０、および２３．６８±０．２０から選択される２θ値で２つ以上の回折ピークを有する粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンによって特徴付けられる。詳細には、Ｉ型は、１９．００±０．２０および１９．７０±０．２０の２θ値で回折ピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。
【０１０５】
粉末Ｘ線回折の分野で周知のとおり、ＰＸＲＤスペクトルのピーク位置は、実験上の詳細、例えば、サンプル調製および装置の配置の詳細に対しては、相対的なピーク高さよりも、比較的低感度である。従って、１局面では、結晶型Ｉは、粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、ここではピーク位置は、図１に示されるものに実質的に従う。
【０１０６】
Ｉ型は、以下の格子定数を与える、結晶構造のｘ線回折分析によってさらに特徴付けられている：単位格子は、斜方晶で寸法はａ＝１６．９０５３Å、ｂ＝９．５１７２Å、ｃ＝１５．４６５９Åであり；空間群は$Pna2_1$であり;計算された密度は１．２２ｇ／cm^3である。得られた分子構造によって、化学組成は化合物１の化学組成であること、そして非対称単位は、水も他の溶媒分子も含まないことが確認される。誘導された原子位置から推測される粉末Ｘ線回折ピークは、観察される結果と素晴らしく一致する。
【０１０７】
本発明の結晶Ｉ型はまた、融点として特定され得る、図２に図示されるような約１４５℃～約１５５℃、代表的には約１４６～１４８℃の範囲で吸熱性熱流量のピークを示すその示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって証明されるとおり、高い温度の熱安定性によって特徴付けられる。さらに、熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールは、約２４０℃を超える分解の発生より下では有意な重量変化事象を示さない。
【０１０８】
さらに別の局面では、本発明の結晶型は、その赤外吸収スペクトルであって、約７６６、１０９７、１２５１、１４１３、１４４９、１５７９、１６０９、１６４０、１６９６cm^{-1}で有意な吸収バンドを示すスペクトルによって特徴付けられる。
【０１０９】
本発明の結晶型は、図３に示されるように、例外的に低いレベルの吸湿性（すなわち、室温で２％の相対湿度～９０％の相対湿度の湿度範囲において約０．２５％の重量利得未満）を有する可逆性の吸着／脱離プロフィールを有することが実証されている。
【０１１０】
さらに、化合物１の結晶型Ｉは、上昇した温度および湿度に対する曝露の際に安定であることが見出されている。４０℃でかつ７５％の相対湿度での３日間の貯蔵後、ＤＳＣ、ＴＧＡまたはＰＸＲＤのプロフィールにおいて、ＨＰＬＣ分析によって決定されるような化学的純度において検出可能な変化はなく、そして視覚的な外観においても観察可能な変化はなかった。約４７０ミクロンという容積に基づく平均粒子サイズから約１５、約２２または約２９ミクロンという、容積に基づく平均粒子サイズまでＩ型の粒子を粉砕した後、ＤＳＣによっても、ＴＧＡによっても、ＰＸＲＤによっても検出可能な変化はなかった。
【０１１１】
化合物１の結晶型ＩＩは、図４のＤＳＣおよびＴＧＡのプロフィールによって特徴付けられる。ＴＧＡ分析は、約９５～１０５℃の温度範囲で、代表的には約１００℃で、水または溶媒損失と一致する工程プロフィールにおいて、質量減少の発生を示すが、ＤＳＣプロフィールは、融解事象と一致して約１４３～１４５℃で吸熱性の熱流量のピークを示す。ＩＩ型のＰＸＲＤパターンは、Ｉ型のパターンとは識別不能である。正の同定は行われていないが、ＩＩ型のＴＧＡプロフィールは、溶媒和化合物としてＩＩ型の解釈と一致している。

【０１１２】
本発明の第三の結晶型は、一水和物として同定されている。ＩＩＩ型は、図５に図示されるように、９．１４±０．２０、１２．４１±０．２０、１２．７４±０．２０、１７．７５±０．２０、１８．４７±０．２０、２０．６３±０．２０、２１．１３±０．２０、および２７．０５±０．２０から選択される２θ値で２つ以上の回折ピークを有する粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンによって特徴付けられる。詳細には、ＩＩＩ型は、９．１４±０．２０および２０．６３±０．２０の２θ値で回折ピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。

【０１１３】
図６に示される、ＩＩＩ型のＤＳＣおよびＴＧＡのプロフィールによって、この物質は、一水和物の水の損失および引き続く融解と一致して、約６５～約７５℃、代表的には約７０℃の温度範囲での発現、および約９０～約１００℃の間の温度での吸熱性熱流量のピークをともなう、工程プロフィールの重量減少を受けることが実証される。ＩＩＩ型は、以下の格子パラメーターを与える、結晶構造のｘ線回折分析によってさらに特徴付けられている：単位格子は、単斜晶系であって、寸法は、ａ＝１４．８１０１Å、ｂ＝９．９９８５Å、ｃ＝１７．９２２２Å；β＝１０６．３０２０°であり、空間群は$P2_1/n$であり；計算上の密度は１．２３ｇ／ｃｍ^{3}である。得られた分子構造によって、この化学組成は、化合物１の化学組成であること、およびこの非対称性単位は、単一の水分子を含むことが確認される。

【０１１４】
本発明の別の結晶型は、以下の手順によって再現性に得られ得る。結晶型Ｉは、アセトニトリル、エーテル、シクロヘキサン、およびエチルアセテートから選択される不活性希釈液中において、希釈液の１ミリリットルあたり約１５ｍｇ～約２５ｍｇの化合物１の割合で化合物１を分散して混合物を形成すること、およびこの混合物を環境温度でエバポレートさせることによって調製されてもよく、これによって結晶が形成される。

【０１１５】
あるいは、Ｉ型は、下の実施例２１６に記載されるように、非結晶性の化合物１を最初に単離することなく、溶液中で粗化合物１から溶媒交換プロセスによって得てもよい。代表的には、化合物１を調製するための反応は、この化合物の溶解度が高い極性の非プロトン性の希釈液、例えば、ジクロロメタン中で行う。結晶Ｉ型を調製するためには、粗反応性生物を減圧蒸留してジクロロメタンを除去しながら、アセトニトリルを添加する。１ミリリットルのアセトニトリルあたり約１～約２００ｍｇの化合物１、代表的には１ミリリットルのアセトニトリルあたり約５０～約１２５ｍｇの化合物１を有する混合物を、蒸留後の残留物から調製し、そして残渣を溶解するのに十分な温度、例えば、約７５℃の温度まで加熱する。次いで、この混合物を約２０℃以下の温度まで冷却して、結晶Ｉ型を得て、これを従来の手順によって単離する。例示的なプロセスでは、この混合物は核生成が生じるまで、代表的には約５５～約６５℃の温度で冷却し、そしてその温度を約１時間保つ。次いで、これを１分あたり約０．２５～約０．４℃の速度で約２０℃の温度まで冷却する。結晶Ｉ型の収率を増大するために、この混合物を１分あたり約０．５～約０．７５℃の速度で、約０～約５℃の温度までさらに冷却してもよい。

【０１１６】
ＩＩ型を調製するために、非結晶性化合物１を、ヘキサン中に約１０ｍｇ／ｍＬの最終濃度まで環境温度で分散させて、得られた混合物を超音波処理する。環境温度で約２４時間後、ＩＩ型の結晶固体を得る。

【０１１７】
ＩＩＩ型は１：１のエタノール：水の溶媒混合物中に環境温度で約２０ｍｇ／ｍＬの最終濃度まで非結晶性化合物１を溶解すること、およびこの溶液を３０秒間超音波処理することによって調製する。その溶液を、キャップしていないバイアル中で部分的にエバポレートさせる。２４時間後、ＩＩＩ型の結晶性固体を得る。

【０１１８】

薬学的組成物

本発明のベンズイミダゾール－カルボキサミド化合物は代表的には、薬学的組成物の形態で患者に投与される。このような薬学的組成物は、投与の任意の受容可能な経路によって患者に投与され得、この経路としては、限定はしないが、経口、直腸、膣、経鼻、吸入、局所（経皮を含む）および非経口方式の投与が挙げられる。

【０１１９】

従って、その組成物の局面の１つでは、本発明は、薬学的に受容可能なキャリアまたは、賦形剤および治療上有効な量の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物を含む薬学的組成物に関する。必要に応じて、このような薬学的組成物は、他の治療剤および／または処方剤を必要に応じて含んでもよい。

【０１２０】

本発明の薬学的組成物は代表的には、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療上有効な量を含む。代表的には、このような薬学的組成物は、約０．１～約９５重量％の活性因子を含み；これには、約５～約７０重量％；および約１０～約６０重量％の活性因子が含まれる。

【０１２１】

任意の従来のキャリアまたは賦形剤が、本発明の薬学的組成物において用いられ得る。特定のキャリアもしくは賦形剤の選択、またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせは、医学的状態または疾患状態の特定の患者またはタイプを処置するために用いられている投与の方式に依存する。これに関して、特定の投与方式のために適切な薬学的組成物の調製は、薬学の当業者の十分に範囲内である。

【０１２２】

さらに、このような組成物の成分は例えば、Ｓｉｇｍａ，Ｐ．Ｏ．Ｂｏｘ　１４５０８，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ　６３１７８から市販されている。さらなる例示のために、従来の処方技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，第２０版，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｈｉｔｅ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍａｒｙｌａｎｄ（２０００）；およびＨ．Ｃ．Ａｎｓｅｌら，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，第７版，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｈｉｔｅ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍａｒｙｌａｎｄ（１９９９）に記載される。

【０１２３】

薬学的に受容可能なキャリアとして機能し得る物質の代表的な例としては、限定はしないが以下が挙げられる：（１）糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；（２）デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；（３）セルロース、例えば、微結晶性セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；（４）トラガカント粉末；（５）麦芽（モルト）；（６）ゼラチン；（７）滑石；（８）賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；（９）オイル、例えば、ピーナツオイル、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；（１２）エステル、例えば、エチルオレアートおよびエチルラウレート；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリーの水；等張性生理食塩水；（１８）リンゲル溶液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；および（２１）薬学的組成物中で使用される他の非毒性の適合性の物質。

【０１２４】

本発明の薬学的組成物は代表的には、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアおよび１つ以上の必要な成分とを徹底的にかつ緊密に混合または混和することによって調製される。必要または所望される場合、この得られた均一に混合された混合物は、次いで、

従来の手順および装置を用いて、錠剤、カプセル、丸剤などに成形されるかまたは充填されてもよい。

【０１２５】

本発明の薬学的組成物は好ましくは、単位剤形にパッケージされる。「単位剤形（ｕｎｉｔ　ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）」という用語は、患者に投薬するために適切な物理的に別個の単位、すなわち、単独で、または１つ以上のさらなる単位と組み合わせてのいずれかで所望の治療効果を生成するように計算された予め決定された量の活性因子を含む各々の単位を指す。例えば、このような単位剤形は、カプセル、錠剤、丸剤などであってもよい。

【０１２６】

好ましい実施形態では、本発明の薬学的組成物は、経口投与に適切である。経口投与に適切な薬学的組成物は、カプセル（ｃａｐｓｕｌｅｓ）、錠剤、丸剤、トローチ剤、カプセル（ｃａｃｈｅｔｓ）、糖衣錠、粉末、顆粒の形態であっても；あるいは溶液もしくは懸濁液として水性もしくは非水性の液体中であっても、または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンとして；あるいはエリキシルまたはシロップとして；などであってもよく；各々が、本発明の化合物の予め決定された量を活性成分として含む。

【０１２７】

固体剤形（すなわち、カプセル、錠剤、丸剤など）での経口投与を意図する場合、本発明の薬学的組成物は代表的には、本発明の化合物を活性成分として、そして１つ以上の薬学的に受容可能なキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムを含む。必要に応じて、あるいは、このような固体剤形はまた以下を含んでもよい：（１）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシア；（３）保湿剤、例えば、グリセロール；（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンブン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および／または炭酸ナトリウム；（５）溶液緩染剤、例えば、パラフィン；（６）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよび／またはグリセロールモノステアレート；（８）吸収剤、例えば、カオリンおよび／またはベントナイト粘土；（９）潤滑剤、例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、充実ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および／またはその混合物；（１０）着色料；ならびに（１１）緩衝剤。

【０１２８】

離型剤、湿潤剤、着色料、甘味料、香味料および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤も本発明の薬学的組成物に存在し得る。薬学的に受容可能な抗酸化剤の例としては以下が挙げられる：（１）水溶性の抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムなど；（２）油溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、α－トコフェノールなど；ならびに（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など。錠剤、カプセル、丸剤などの着色料としては、腸溶コーティングに用いられる着色料、例えば、セルロース酢酸フタレート（ＣＡＰ）、ポリ酢酸ビニルフタレート（ＰＶＡＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸－メタクリル酸エステルコポリマー、セルロース酢酸トリメリテート（ＣＡＴ）、カルボキシメチルエチルセルロース（ＣＭＥＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸スクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）などが挙げられる。

【０１２９】

所望の場合、本発明の薬学的組成物はまた、例えば、種々の特性のヒドロキシプロピルメチルセルロース；または他のポリマーマトリクス、リポソームおよび／またはマイクロスフェアを用いて、活性成分の徐放性または管理放出を得るいように処方されてもよい。

【０１３０】
さらに、本発明の薬学的組成物は必要に応じて、乳白剤を含んでもよく、そして活性成分のみを、または好ましくは胃腸管の特定の部分で、必要に応じて遅延方式で放出するように処方されてもよい。用いられ得る組成物を包埋する例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、必要に応じて、上記の賦形剤の１つ以上を含むマイクロカプセル化型であってもよい。
【０１３１】
経口投与のための適切な液体剤形としては、例えば、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。このような液体の剤形は代表的には、活性成分および不活性希釈液、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカルボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、オイル（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、キャスターオイルおよびゴマあぶら）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物などを含む。懸濁液は、活性成分に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにそれらの混合物を含んでもよい。
【０１３２】
あるいは、本発明の薬学的組成物は、吸入による投与のために処方される。吸入による投与のための適切な薬学的組成物は代表的には、エアロゾルまたは粉末の形態である。このような組成物は一般には、周知の送達デバイス、例えば、定量吸入器、乾燥粉末吸入器、ネブライザーまたは類似の送達デバイスを用いて投与される。
【０１３３】
加圧容器を用いる吸入によって投与する場合、本発明の薬学的組成物は代表的には、活性成分、適切な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを含む。
【０１３４】
さらに、薬学的組成物は、本発明の化合物および粉末吸入器における使用に適切な粉末を含むカプセルまたはカートリッジ（例えば、ゼラチンからなる）の形態であってもよい。適切な粉末塩基としては、例えば、ラクトースまたはデンプンが挙げられる。
【０１３５】
本発明の化合物はまた、公知の経皮送達システムおよび賦形剤を用いて経皮的に投与され得る。例えば、本発明の化合物は、透過促進剤、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、アザシクロアルカン－２－オンなどと混合されてもよく、そしてパッチまたは類似の送達系に組み込まれてもよい。ゲル化剤、乳化剤および緩衝液を含むさらなる賦形剤が、所望の場合このような経皮組成物に用いられ得る。
【０１３６】
以下の処方物は、本発明の代表的な薬学的組成物を例示する：
処方物実施例Ａ
経口投与のための硬カプセルは以下のように調製する：
【０１３７】

【化２４】

成分	量
本発明の化合物	50 mg
ラクトース（噴霧乾燥）	200 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

代表的な手順：成分を徹底的に混合し、次いで硬カプセル（ｈａｒｄ　ｇｅｌａｔｉｎ　ｃａｐｓｕｌｅ）に充填する（１カプセルあたり２６０ｍｇの組成物）。

【０１３８】

処方物実施例Ｂ

経口投与のための硬カプセルは以下のように調製する：

【０１３９】

【化２５】

成分	量
本発明の化合物	20 mg
デンプン	89 mg
微結晶性セルロース	89 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでＮｏ．４５メッシュのＵ．Ｓ．シーブを通過させて、硬カプセルに充填する（１カプセルあたり２００ｍｇの組成物）。

【０１４０】

処方物実施例Ｃ

経口投与のためのカプセルは以下のように調製する：

【０１４１】

【化２６】

成分	量
本発明の化合物	10 mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート	50 mg
デンプン粉末	250 mg

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでゼラチンカプセルに充填する（１カプセルあたり３１０ｍｇの組成物）。

【０１４２】

処方物実施例Ｄ

経口投与のための錠剤は以下のように調製される：

【０１４３】

【化２７】

成分	量
本発明の化合物	5 mg
デンプン	50 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン（10重量%を水に含む）	4 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1 mg

代表的な手順：活性成分、デンプンおよびセルロースを、Ｎｏ．４５メッシュのＵ．Ｓ．シーブを通過させて、徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を、得られた粉末と混合し、次いで、この混合物をＮｏ．１４メッシュのＵ．Ｓ．シーブを通過させる。そのように生成した顆粒を５０～６０℃で乾燥して、Ｎｏ．１８メッシュのＵ．Ｓ．シーブを通過させる。次いで、このデンプングリコール酸ナトリウムおよび滑石（Ｎｏ．６０メッシュのＵ．Ｓ．シーブを前に通過させた）をこの顆粒に添加する。混合後、この混合物を錠剤機で圧縮して、１００ｍｇを秤量する錠剤を得る。

【０１４４】

処方物実施例Ｅ

経口投与のための錠剤は以下のように調製される：

【０１４５】

【化２８】

成分	量
本発明の化合	25 mg
微結晶性セルロース	400 mg
燻蒸した二酸化ケイ素	10 mg
ステアリン酸	5 mg

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いで圧縮して錠剤を形成する（１錠剤あたり４４０ｍｇの組成物）。

【０１４６】

処方物実施例Ｆ

経口投与のための単一割線の錠剤を以下のように調製する：

【０１４７】

【化２９】

成分	量
本発明の化合物	15 mg
コーンスターチ	50 mg
クロスカルメロースナトリウム	25 mg
ラクトース	120 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

代表的な手順：この成分を徹底的に混合して圧縮して、単一割線の錠剤を形成する（１錠剤あたり２１５ｍｇの組成物）。

【０１４８】

処方物実施例Ｇ

経口投与のための懸濁物は以下のように調製される：

【０１４９】

【化３０】

成分	量
本発明の化合物	0.1 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
顆粒化された糖	25.5 g
ソルビトール（70%溶液）	12.85 g
ビーガムk（Veegum k）（Vanderbilt Co.）	1.0 g
香味料	0.035 mL
着色料	0.5 mg
蒸留水	100mLまで適量

代表的な手順：この成分を混合して、懸濁液１０ｍＬあたり１０ｍｇの活性成分を含有する懸濁液を形成する。

【０１５０】

処方物実施例Ｈ

吸入による投与のための乾燥粉末は以下のように調製される：

【０１５１】

【化３１】

成分	量
本発明の化合物	1.0 mg
ラクトース	25 mg

代表的な手順：この活性成分を、微粉にし、次いで、ラクトースと混合する。次いで、この混合された混合物を、ゼラチン吸入カートリッジに充填する。カートリッジの内容物は、粉末吸入器を用いて投与する。

【０１５２】

処方物実施例Ｉ

定量吸入器での吸入による投与のための乾燥粉末は、以下のように調製する：

代表的な手順：本発明の化合物の５重量％および０．１重量％のレシチンを含有する懸濁液を、１０ｇの活性成分を１０μｍ未満の平均サイズを有する微粉粒子として、２００ｍＬの脱塩水中に溶解された０．２ｇのレシチンから形成された溶液中に分散することによって調製する。この懸濁液を噴霧乾燥して、得られた物質を、１．５μｍ未満の平均直径を有する粒子に微粉化する。この粒子を、加圧された１，１，１，２－テトラフルオロエタンを含むカートリッジに充填する。

【０１５３】

処方物実施例Ｊ

注射処方物は以下のように調製される：

【０１５４】

【化３２】

成分	量
本発明の化合物	0.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液(0. 4M)	40 mL
HCl(0. 5N)またはNaOH(0. 5N)	pH4まで適量
水(蒸留、滅菌)	20mLまで適量

代表的な手順：上記の成分を混合し、そして０．５ＮのＨＣｌまたは０．５ＮのＮａＯＨを用いてｐＨを４±０．５に調節する。

【０１５５】

処方物実施例Ｋ

経口投与のためのカプセルは以下のように調製される：

【０１５６】

【化３３】

成分	量
本発明の化合物	4.05 mg
微結晶性セルロース(Avicel PH103)	259.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.75 mg

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでゼラチンカプセル（サイズ＃１，白色、不透明）に充填する（１カプセルあたり２６４ｍｇの組成物）。

【０１５７】

処方物の実施例Ｌ

経口投与のためのカプセルは以下のとおり調製する：

【０１５８】

【化３４】

成分	量
本発明の化合物	8.2 mg
微結晶性セルロース(Avicel pH103)	139.05 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.75 mg

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでゼラチンカプセル（サイズ＃１，白色、不透明）に充填する（１カプセルあたり１４８ｍｇの組成物）。

【０１５９】

投与の特定の方式に適切である本発明の化合物の任意の形態（すなわち、遊離の塩基、薬学的な塩、または溶媒和化合物）が、上記で考察された薬学的組成物において用いられ得るということが理解される。

【０１６０】

有用性

本発明のベンズイミダゾール－カルボキサミド化合物は、５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストであり、従って、５－ＨＴ$_4$レセプターによって媒介されるか、または５－ＨＴ$_4$レセプター活性に関連する医学的状態、すなわち、５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストでの処置によって寛解される医学的状態を処置するために有用であると期待される。このような医学的状態としては、限定はしないが、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、慢性の便秘、機能性消化不良、胃内容物排出遅延、逆流性食道炎（ＧＥＲＤ）、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞および薬物誘発性通過遅延（ｄｒｕｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｄｅｌａｙｅｄ　ｔｒａｎｓｉｔ）が挙げられる。さらに、いくつかの５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニスト化合物は、認識力障害、行動障害、気分障害および自律機能の制御の障害を含む中枢神経系障害の処置において用いられ得ることが示唆されている。

【０１６１】

詳細には、本発明の化合物は、胃腸（ＧＩ）管の運動性を増大し、従って、ヒトを含む哺乳動物における運動性の低下によって生じるＧＩ管の障害を処置するために有用であると期待される。このようなＧＩ運動性の障害としては、例示として、慢性の便秘、便秘の優勢な過敏性腸症候群（Ｃ－ＩＢＳ）、糖尿病性胃不全麻痺および突発性胃不全麻痺、ならびに機能性消化不良が挙げられる。

【０１６２】

従って、１局面では、本発明は、哺乳動物における胃腸管の運動性の増大の方法を提供し、この方法は、薬学的に受容可能なキャリアと本発明の化合物とを含む薬学的組成物の治療上有効な量を哺乳動物に投与する工程を包含する。

【０１６３】

ＧＩ管の運動性低下の障害、または５－ＨＴ$_4$レセプターによって媒介される他の状態を処置するために用いる場合、本発明の化合物は代表的には、１日１回の用量または１日複数回の用量で経口的に投与されるが、他の形態の投与が用いられてもよい。１用量あたり投与される活性因子の量、または１日あたり投与される総量は代表的には医師によって、処置されるべき状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症候群の重篤度などを含む関連の状況に照らして決定される。

【０１６４】

ＧＩ管の運動性低下の障害、または５－ＨＴ$_4$レセプターによって媒介される他の障害を処置するために適切な用量は、約０．０００７～約１ｍｇ／ｋｇ／日を含む、約０．０００７～約２０ｍｇ／ｋｇ／日の活性因子の範囲である。平均７０ｋｇのヒトでは、これは、１日あたり約０．０５～約７０ｍｇという活性因子の量である。

【０１６５】

本発明の１局面では、本発明の化合物は、慢性の便秘を処置するために用いられる。慢性の便秘を処置するために用いられる場合、本発明の化合物は代表的には、経口的に、１日１回の用量で、または１日あたり複数回の用量で投与される。好ましくは、慢性の便秘を処置するための用量は、１日あたり約０．０５～約７０ｍｇにおよぶ。

【０１６６】

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、過敏性腸症候群を処置するために用いられる。便秘の優勢な過敏性腸症候群を処置する場合、本発明の化合物は代表的には、１日１回の用量、または１日あたり複数回の用量で経口的に投与される。好ましくは、便秘の優勢な過敏性腸症候群を処置するための用量は、１日あたり約０．０５～約７０ｍｇにおよぶ。

【０１６７】

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、糖尿病性胃不全麻痺を処置するために用いられる。糖尿病性胃不全麻痺を処置するために用いる場合、本発明の化合物は代表的には、１日１回の用量、または１日あたり複数回の用量で投与される。好ましくは、糖尿病性胃不全麻痺を処置するための用量は、１日あたり約０．０５～約７０ｍｇにおよぶ。

【０１６８】

本発明のさらなる別の局面では、本発明の化合物は、機能性消化不良を処置するために用いられる。機能性消化不良を処置するために用いる場合、本発明の化合物は代表的には、１日１回の用量、または１日あたり複数回の用量で投与される。好ましくは、機能性消化不良を処置するための用量は、１日あたり約０．０５～約７０ｍｇにおよぶ。

【０１６９】

本発明はまた、５－ＨＴ$_4$レセプター活性に関連する疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して本発明の化合物または本発明の化合物を含む薬学的組成物の治療上有効な量を投与する工程を包含する。

【０１７０】

上記で記載されるとおり、本発明の化合物は５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストである。従って、本発明はさらに、哺乳動物中で５－ＨＴ$_4$レセプターを拮抗する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して本発明の化合物を投与する工程を包含する。さらに、本発明の化合物は、５－ＨＴ$_4$レセプターを有する生物学的な系またはサンプルを検討または研究するため、または新規な５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストを開発するための研究ツールとして有用である。さらに、本発明の化合物は、他の５－ＨＴサブタイプ、特に５－ＨＴ$_3$レセプターのレセプターに対する結合と比較して、５－ＨＴ$_4$レセプターに対して結合選択性を示すので、このような化合物は、生物学的な系またはサンプルにおける５

－ＨＴ$_4$レセプターの選択性の拮抗性の影響を研究するために特に有用である。５－ＨＴ$_4$レセプターを有する任意の適切な生物学的な系またはサンプルは、インビトロまたはインビボのいずれで行われてもよいこのような研究で使用され得る。このような研究のために適切な代表的な生物学的な系またはサンプルとしては、限定はしないが、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織サンプル、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタなど）などが挙げられる。

【０１７１】

本発明のこの局面では、５－ＨＴ$_4$レセプターを含む生物学的な系またはサンプルを、本発明の化合物の５－ＨＴ$_4$レセプター拮抗量と接触させる。次いで、５－ＨＴ$_4$レセプターを拮抗する効果を、従来の手順および設備、例えば、ラジオリガンド結合アッセイおよび機能的アッセイを用いて決定する。このような機能的なアッセイとしては、細胞内の環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）のリガンド媒介性の変化、酵素アデニリルシクラーゼ（ｃＡＭＰを合成する）の活性におけるリガンド媒介性変化、グアノシン三リン酸（ＧＴＰ）のアナログ、例えば［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ（グアノシン５’－Ｏ－（γ－チオ）三リン酸）またはＧＴＰ－Ｅｕの単離された膜への、ＧＴＰアナログのＧＤＰアナログでのレセプター触媒交換を介する組み込みにおけるリガンド媒介性の変化、遊離の細胞内カルシウムイオンのリガンド媒介性変化（例えば、蛍光結合画像化プレートリーダーまたはＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．のＦＬＩＰＲ（登録商標）で測定）、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）活性化の測定が挙げられる。本発明の化合物は、上記で列挙される任意の機能的なアッセイまたは類似の性質のアッセイにおいて、５－ＨＴ$_4$レセプターの活性を拮抗するかまたは増大し得る。本発明の化合物の５－ＨＴ$_4$レセプター拮抗量は代表的には、約１ナノモル～約５００ナノモルにおよぶ。

【０１７２】

さらに、本発明の化合物は、新規な５－ＨＴ$_4$レセプターアゴニストを開発するための研究ツールとして用いられ得る。この実施形態では、試験化合物または試験化合物の基についての５－ＨＴ$_4$レセプター結合または機能的なデータを、本発明の化合物についての５－ＨＴ$_4$レセプター結合または機能的なデータと比較して、もし存在すれば、優れた結合または機能的活性を有する試験化合物を同定する。本発明のこの局面は、別の実施形態として、目的の試験化合物を特定するための、比較データの生成（適切なアッセイを用いる）および試験データの分析の両方を含む。

【０１７３】

他の特性のなかでも、本発明の化合物は、５－ＨＴ$_4$レセプターの強力なアゴニストであること、そして５－ＨＴ$_4$レセプターサブタイプについて５－ＨＴ$_3$レセプターサブタイプよりも実質的な選択性を、ラジオリガンド結合アッセイで示すことが見出されている。さらに、特に言及される本発明の化合物は、ラットのモデルで優れた薬物動態学的特性を実証している。従って、このような化合物は経口投与の際に、高度にバイオアベイラビリティであることが期待される。さらに、これらの化合物は、ｈＥＲＧ心臓カリウムチャネルを表す単離された全細胞を用いて、インビトロの電圧クランプでカリウムイオン流の受容できないようなレベルの阻害は示していないことが示されている。この電圧クランプアッセイとは、心不整脈に関連しているいわゆるＱＴ延長を特に生じる、心臓再分極のパターンを変化するための薬剤の能力を評価する受容可能な前臨床の方法である（Ｃａｖｅｒｏら、Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ，２０００，１，９４７～７３，Ｆｅｒｍｉｎｉら，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２００３，２，４３９～４４７）。従って、本発明の化合物を含む薬学的組成物は、受容可能な心臓のプロフィールを有することが期待される。

【０１７４】

これらの特性、および本発明の化合物の有用性は、当業者に周知の種々のインビトロおよびインビボのアッセイを用いて実証され得る。例示的なアッセイは以下の実施例にさらに詳細に記載される。

【実施例】

【０１７５】
以下の合成および生物学的な実施例は、本発明を例示するために示すものであり、決して本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。下の実施例では、他に示さない限り、以下の略号は以下の意味を有する。下に規定されない略号は、それらの一般的に受容される意味を有する。
【０１７６】
Ｂｏｃ＝ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド
ＭｅＣＮ＝アセトニトリル
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸
R_f＝保持因子
試薬および溶媒は、商業的な供給業者（Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｆｌｕｋａ、Ｓｉｇｍａなど）から購入して、さらなる精製なしに用いた。反応は、他に注記しない限り窒素雰囲気下で行った。反応混合物の進行は、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、分析的高速液体クロマトグラフィー（分析ＨＰＬＣ）、および質量分析法によってモニターして、その詳細を下に、そして反応の特定の例では別々に示す。反応混合物は、各々の反応物中で特異的に記載されたとおりに作成し；一般には、それらは、抽出および他の精製方法、例えば、温度依存性および溶媒依存性の結晶化、および沈殿によって精製した。さらに反応混合物は、分取ＨＰＬＣによって慣用的に精製した。一般的プロトコールは下に記載している。反応生成物の特徴は、質量分析および^{1}Ｈ－ＮＭＲ分光測定によって慣用的に行った。ＮＭＲ測定については、サンプルを重水素化した溶媒（CD_3OD、$CDCl_3$、または$DMSO-d_6$）に溶解して、^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを、標準的な観察条件下でＶａｒｉａｎ　Ｇｅｍｉｎｉ　２０００装置（３００ＭＨｚ）で得た。化合物の質量分析同定は、エレクトロスプレーイオン化方法（ＥＳＭＳ）によって、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）モデルＡＰＩ　１５０　ＥＸ装置、またはＡｇｉｌｅｎｔ（Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）モデル　１１００　ＬＣ／ＭＳＤ装置を用いて行った。
【０１７７】
調製１：２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミドの合成
ａ．２，３－ジアミノ安息香酸メチルエステルの調製
２－アミノ－３－ニトロ安息香酸メチルエステル（Ｃｈｅｓｓ　ＧｍｂＨ，５０ｇ，０．２６ｍｏｌ）を含有する無水エタノール（８００ｍＬ）の窒素飽和溶液に、水酸化パラジウム（Ｄｅｇｕｓｓａ，２０（ｗ／ｗ）％を炭素上、５８．７５％（ｗ／ｗ）水、１０ｇ）を添加した。このスラリーを脱気し、次いで、水素（４気圧）下で室温で４８時間、激しく振盪した。その触媒を濾過し、濾液を減圧下で濾過濃縮して、２，３－ジアミノ安息香酸メチルエステルを濃いオレンジ色の油状物として得て、静置して凝固させた（４３ｇ、０．２６ｍｏｌ、１００％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ－OCH_3］$^+$の$C_8H_{10}N_2O_2$の計算値１３５．０５；実測値１３５．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ（ｐｐｍ）３．７４（ｓ，３Ｈ）、４．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、６．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、６．３８（ｔ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，１Ｈ）、７．０６（ｄ，１Ｈ）。
【０１７８】
ｂ．２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸の調製
２，３－ジアミノ安息香酸メチルエステル（２１．５ｇ、０．１３ｍｏｌ）およびイソ酪酸（３６．２ｍＬ、０．３９ｍｏｌ）を含有する塩酸の水溶液（４Ｍ、２１０ｍＬ）のスラリーを、還流下で２４時間撹拌して、均質な溶液を得た。その溶液を１０℃に冷却して、温度は３０℃未満に維持しながら、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、約２１０ｍＬ）を用いて、ｐＨを３．５に上昇させた。その反応混合物を室温で２時間撹拌して、１０℃に冷却し、得られた沈殿物を濾過して除いた。その固体ケーキをビーカーに移して、アセ

トニトリル（３００ｍＬ）を添加した。次いで、そのスラリーを室温で１時間撹拌し、濾過して灰色の固体を得た。その固体を減圧下で乾燥させて、表題の中間体を得た（２３ｇ、０．１１ｍｏｌ、８７％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{11}$Ｈ$_{12}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$の計算値２０５．０９；実測値２０５．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ（ｐｐｍ）１．２７（ｄ，６Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｔ，１Ｈ）、７．７８（ｍ，２Ｈ）。

【０１７９】

ｃ．４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（９．０ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を含有する無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）の溶液に、４－アミノメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．４ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１６．９ｍＬ、９７．０ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を、室温で１５分間撹拌して、その後にヒドロキシベンゾトリアゾール（５．９ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロライド（８．４ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を、そしてさらにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）を添加した。その反応混合物を室温で１６時間撹拌して、ジクロロメタン（３００ｍＬ）で希釈して、１Ｍのリン酸水溶液、１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液およびブラインを用いて連続して洗浄した。次いで、その溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮して褐色の油状物を得て、これをヘキサンの添加で凝固させた。この固体を濾過して、表題の中間体をベージュ色の固体として得た（１３．８ｇ、３６．０ｍｍｏｌ，７８％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$の計算値４０１．２６；実測値４０１．５；［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$３０１．５。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：６分におよぶ２～９０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ）＝３．７分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ（ｐｐｍ）１．２０（ｍ，２Ｈ）、１．３７（ｓ，９Ｈ）、１．３７（ｓ，６Ｈ）、１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．７５（ｍ，２Ｈ）、２．７３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、３．２２（七重項，１Ｈ）、３．３６（ｍ，２Ｈ）、３．９５（ｍ，２Ｈ）、７．２６（ｔ，１Ｈ）、７．６３（ｄ，１Ｈ）、７．７９（ｄ，１Ｈ）、１０．１１（ｔ，１Ｈ）。

【０１８０】

ｄ．２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミドの合成

ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解された４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０．８ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でトリフルオロ酢酸（５０ｍＬ）含有５ｍＬ部をゆっくり添加した。この溶液を室温まで温めて、さらに２０分間撹拌し、次いで減圧下でエバポレートした。過剰なトリフルオロ酢酸をトルエンとの同時エバポレーションによって除去した。次いで、その残渣を、最小容積のジクロロメタンに溶解して、ジエチルエーテル（１Ｌ）に０℃で緩徐に添加した。得られたスラリーを室温で２時間撹拌し、次いで濾過して、表題の化合物のｂｉｓ－トリフルオロ酢酸塩を薄い褐色の固体として得た（１２．７ｇ、２４．０ｍｍｏｌ，８９％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{17}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{4}$Ｏの計算値３０１．２１；実測値３０１．５。保持時間（６分間におよぶ分析的ＨＰＬＣ：２～５０％ＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ）＝１．６５分。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{3}$）：δ（ｐｐｍ）１．５９（ｄ，６Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ）、２．０３（ｍ，２Ｈ）、２．０４（ｍ，１Ｈ）、３．００（ｍ，２Ｈ）、３．４３（ｍ，２Ｈ）、３．４５（ｍ，２Ｈ）、３．６３（七重項，１Ｈ）、７．６３（ｔ，１Ｈ）、７．９０（ｄ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，１Ｈ）、９．０４（ｔ，１Ｈ）。

【０１８１】

調製２：２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミドの合成

ａ．４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル－ピペリジン－１－イルメチルピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミド　ｂｉｓ－トリフルオロアセテート（６．８４ｇ、１２．９５ｍｍｏｌ）を含有するジクロロメタン（６５ｍＬ）の溶液に、室温で窒素下において、連続して、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．６７ｇ、２．２５ｍＬ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボキシアルデヒド（３．１６ｇ、１４．８９ｍｍｏｌ）を含有するジクロロメタン（５ｍＬ）およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム（３．８４ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。この得られた混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いで、１Ｍの塩酸水溶液を用いてｐＨ１まで酸性にした。この水相を除去して、その有機層を１Ｍの塩酸水溶液を用いて、有機層に生成物が残らなくなるまで抽出した。その合わせた水層をジクロロメタンで洗浄して、０℃まで冷却し、そして水酸化ナトリウムペレットを用いてｐＨ１２に塩基化した。次いで、その溶液をジクロロメタンを用いて、生成物がその水相に残らなくなるまで抽出し、そしてその合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、所望の生成物を褐色の油状物として得て（５．４ｇ、１０．８ｍｍｏｌ，８４％）、これをさらなる精製なしに用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{２８}Ｈ_{４３}Ｎ_{５}Ｏ_{３}$の計算値４９８．３５；実測値４９８．５。

【０１８２】

ｂ．２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミドの合成

前の工程の生成物（５．４ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４０ｍＬ）に溶解して、０℃まで冷却した。トリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）を添加して、その溶液を０℃でさらに０．５時間撹拌した。次いで、その混合物を濃縮して、減圧下でジクロロメタンを用いて２回、共エバポレートした。その得られた残渣をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解して、０℃に冷却し、そして２０％（ｗ／ｗ）の水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で塩基性にした。その溶液を１０分にわたって室温まで温めさせ、次いで濾過した。その固体をアセトニトリルでリンスして、減圧下で乾燥して、薄い灰色の粉末（３．０９ｇ、７．８ｍｍｏｌ，７２％）を得て、これをさらなる精製なしに用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{２３}Ｈ_{３５}Ｎ_{５}Ｏ$の計算値３９８．２９；実測値３９８．４。

【０１８３】

調製３：２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミドの合成

ａ．２－アミノ－３－（２．２－ジメチルプロピオニルアミノ）安息香酸メチルエステルの調製

２，３－ジアミノ安息香酸メチルエステル（２．３ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）を含有するピリジン（４０ｍＬ）の溶液に室温で、２，２－ジメチルプロピオニルクロライド（１．７ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を１６時間撹拌して、エバポレートし、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）と１Ｍの塩酸水溶液（１００ｍＬ）との間で分配させた。その有機層を分離して、１Ｍの塩酸水溶液（１００ｍＬ）を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、エバポレートして、表題の化合物を暗い色の油状物として得て（２．７ｇ、１０．８ｍｍｏｌ、７８％）、これをさらなる精製なしに用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{１３}Ｈ_{１８}Ｎ_{２}Ｏ_{３}$の計算値は２５１．１４；実測値は２５０．８。

【０１８４】

ｂ．２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸の調製

４Ｍの塩酸水溶液（１００ｍＬ）に含まれる前の工程の生成物（２．７ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）のスラリーを、還流下で２４時間撹拌して、同質の溶液を得た。その溶媒をエバポレートして、表題の中間体の塩酸塩を赤れんが色の固体として得た（２．５ｇ、９．８ｍｍｏｌ、９１％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{１２}Ｈ_{１４}Ｎ_{２}Ｏ_{２}$の計算値２１９

．１２；実測値２１９．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＯＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ（ｐｐｍ）１．４５（ｄ，９Ｈ）、３．３９（ｍ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，１Ｈ）、７．９５（ｄ，１Ｈ）。

【０１８５】

ｃ．４－｛［２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸塩酸塩（１．１１ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）を含有する無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）の溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（０．７７ｇ，４．７５ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を５０℃で２時間撹拌し、次いで４－アミノメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９４ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を、続いて１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン（１．４６ｇ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を５０℃で１６時間撹拌して、冷却させ、そして水（２０ｍＬ）および酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈した。その水層を取り出して、有機層を水（２０ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題の中間体を得て（１．３２ｇ、３．１８ｍｍｏｌ，７３％）、これを、さらなる精製なしに用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{23}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$の計算値４１５．２７；実測値４１５．５。

【０１８６】

ｄ．２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチルアミドの調製

４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３．５ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）を、４ＮのＨＣｌを含むジオキサン（２００ｍＬ）に溶解して、室温で０．５時間撹拌した。その得られた固体を濾過して、表題の中間体のビス塩酸塩を得た（１１．３ｇ、２９．３ｍｍｏｌ、８９％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{18}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{4}$Ｏの計算値３１５．２２；実測値３１５．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ＋ＭｅＯＤ－ｄ$_{3}$）：１．５４（ｓ，８Ｈ），１．９６（ｍ，４Ｈ）、２．９１（ｍ，４Ｈ），３．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．４５（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｔ，１Ｈ）、７．８９－７．９２（ｍ，２Ｈ）

ｅ．４－（４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノメチル｝－ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミドのビスＨＣｌ塩（４．２８ｇ、１１．０６ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（５５ｍＬ）の溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．７１ｇ，２．３１ｍＬ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボキシアルデヒド（２．５８ｇ、１２．１７ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム（３．２８ｇ、１５．４８ｍｍｏｌ）を連続して添加した。その得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、１Ｍの塩酸水溶液で抽出した。この合わせた水層を水酸化ナトリウムペレットを用いてｐＨ１２まで塩基性にし、次いでジクロロメタンで抽出した。その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、エバポレートした。その得られた残渣を高真空下で乾燥して、明るい茶色がかった泡状物を得て（４．９ｇ、９．６ｍｍｏｌ、８７％）これを、さらなる精製なしに用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{29}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$の計算値５１２．３５、実測値：５１２．４。

【０１８７】

ｆ．２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミドの合成

前の工程のとおりに調製した、粗４－（４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－イルメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．１ｇ、１０ｍｍｏｌ）を、トリ

フルオロ酢酸（４０ｍＬ）およびジクロロメタン（４０ｍＬ）の混合物を用いて室温で０．５時間処理した。その混合物を減圧下で濃縮して、ジクロロメタン（２５ｍＬ）に再溶解して、１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）を用いて塩基性にした。この有機層を取り出して、その水層をジクロロメタンを用いて再抽出した。その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、所望の生成物を褐色の泡状物として得た（３．６ｇ、８．８ｍｍｏｌ、８８％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$C_{24}H_{37}N_5O$の計算値４１２．３１、実測値４１２．６。

【０１８８】

調製４。４－（４－アミノメチルピペリジン－１－イルメチル）－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成

ａ．４－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－メチル）ピペリジン－１－イルメチル］－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの調製

４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチルピペリジン（３．６２ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（１００ｍＬ）の溶液に、４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（２．８９ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．９６ｍＬ）を添加した。その混合物を室温で１０分間撹拌し、その後にトリアセトキシホウ化水素ナトリウム（５．４ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）を添加した。その最終混合物を室温で１時間撹拌した。その反応を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５０ｍｌ）を添加することによって終わらせた。その混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）を用いて抽出し、その有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。有機溶液のエバポレーションによって、淡黄色の油状残渣を得た。これをフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～５％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）によって精製して、表題の中間体を得た（４．４ｇ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$C_{19}H_{35}N_3O_4$の計算値３７０．２７；実測値３７０．５。

【０１８９】

ｂ．４－（４－アミノメチルピペリジン－１－イルメチル）－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成

４－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－メチル）ピペリジン－１－イルメチル］－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（４．４ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を含有するジクロロメタン（２０ｍＬ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を添加した。室温での２０分の撹拌後、その溶液を減圧下でエバポレートして、表題の化合物のｂｉｓ－トリフルオロ酢酸塩を淡黄色の油状物として得て、これをさらなる処置なしに用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$C_{14}H_{27}N_3O_2$の計算値２７０．２２；実測値２７０．５。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）４．０（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、３．６（ｍ，５Ｈ），２．９－２．７（ｍ，６Ｈ），２．１－１．９（ｍ，２Ｈ）、１．７－１．５（ｍ，６Ｈ）、１．２－１．０（ｍ，４Ｈ）。

【０１９０】

（実施例１：４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成）

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミド（２．９ｇ、７．３ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（５０ｍＬ）の懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０５ｍＬ、７．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を０℃に冷却して、クロロギ酸メチル（５７６μＬ、７．３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。その混合物を０℃で１．５時間撹拌し、酢酸（１ｍＬ）でクエンチして、減圧下でエバポレートして、ベージュ色の固体を得て（４．８ｇ）、これを分取逆相ＨＰＬＣ［５－１０－２５％の勾配（１０分にわたって５～１０％；５０分にわたって１０～２５％）；流速１５ｍＬ／分；２８０ｎｍで検出］を介して精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た（３．５ｇ、５．１ｍｍｏｌ、７０％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$C_{25}H_{37}N_5O_3$の計算値４５６．３０；実測値４５６．３。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：６分間にわたっ

て２～５０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）＝３．０６分。

【０１９１】

（実施例２：４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸フェニルエステルの合成）

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミド（０．２２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９ｍＬ）を含有するジクロロメタン（５．０ｍＬ）の溶液に、クロロギ酸フェニル（７０μＬ）を添加した。その混合物を室温で１０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、分取逆相ＨＰＬＣを介して精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た（９８．４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、２４％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＣ$_{30}$Ｈ$_{39}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の計算値５１８．３２；実測値５１８．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_3$）：δ（ｐｐｍ）１．１４－１．２８（ｍ，２Ｈ）、１．３９－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．６２（ｍ，２Ｈ）、１．７０－１．７８（ｍ，２Ｈ）、１．９２－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．９７（ｍ，６Ｈ），３．３２－３．３８（ｍ，２Ｈ）、３．４３－３．５０（ｍ，１Ｈ）、３．５２－３．６９（ｍ，２Ｈ）、４．０４－４．１２（ｍ，１Ｈ）、４．１８－４．２６（ｍ，１Ｈ）、６．９１－６．９８（ｍ，１Ｈ）、７．０８－７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．２１－７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．４５－７．５０（ｍ，１Ｈ）、７．７３－７．７７（ｍ，１Ｈ）、７．８１－７．８７（ｍ，１Ｈ）、９．０２－９．３２（ｂｒｓ，１Ｈ）。

【０１９２】

実施例３：２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－クロロベンゾイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミドの合成

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミド（２．１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を含有するテトラヒドロフラン（２６ｍＬ）の懸濁液に、室温で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０５ｇ、１５．８７ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（１２ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）を添加した。この得られた懸濁液に、緩徐にｏ－クロロベンゾイルクロライド（１．０２ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）を添加して、その反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。その溶液を減圧下で濃縮して、得られた残渣を酢酸（７．５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）で希釈して、生成物を逆相分取ＨＰＬＣによって精製した。この精製した塩をジクロロメタンと１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液との間で分配させて、その有機層を除いて、水層をジクロロメタンで再抽出し、その合わせた有機層をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮し、表題の表題の化合物を白色の泡状物として得た（１．７５ｇ、３．２６ｍｍｏｌ，６２％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＣ$_{30}$Ｈ$_{38}$ＣｌＮ$_5$Ｏ$_2$の計算値５３６．２８；実測値５３６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：０．９０（ｂｒ　ｍ，２Ｈ）、１．２４（ｄ，６Ｈ）、１．４５（ｂｒ　ｍ，２Ｈ）、１．６８（ｂｒ　ｍ，８Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ）、２．７２（ｂｒ　ｍ，５Ｈ）、３．０８（ｍ，２Ｈ）、（３．２０，ｍ，３Ｈ）、４．４０（ｂｒ　ｍ，１Ｈ）、７．１４（ｔ，１Ｈ）、７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．４９（ｄｄ，１Ｈ）、７．６６（ｄｄ，１Ｈ）。

【０１９３】

実施例４～６

ｏ－クロロベンゾイルクロライドを適切な塩化物試薬で置き換えたこと以外は、実施例３のプロセスと同様のプロセスを用いて、実施例４～６の化合物を調製した。

【０１９４】

実施例４　２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２，４－ジフルオロ－ベンゾイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－

イルメチル}アミド；（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋のＣ$_{30}$Ｈ$_{37}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$の計算値５３８．３０；実測値５３８．２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分にわたる２～６０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ）＝２．１２分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：０．９２（ｍ，２Ｈ）、１．３０（ｍ，２Ｈ）、１．３８（ｄ，６Ｈ），１．５３（ｍ，２Ｈ）、１．６０－１．９０（ｍ，６Ｈ）、２．０７（ｄ，２Ｈ）、２．７３－２．８５（ｂｒ　ｍ，３Ｈ）、３．０５（ｔ，１Ｈ）、３．２２（七重項，１Ｈ）、３．３８（ｂｒ　ｍ，３Ｈ）、４．４４（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、７．１０－７．５０（ｍ，４Ｈ）、７．６２（ｄ，１Ｈ）、７．７７（ｄ，１Ｈ）、１０．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０１９５】

実施例５　２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（フラン－２－カルボニル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{28}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$の計算値４９２．３０；実測値４９２．２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分間にわたって２～６５％のＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ）＝１．６８分。

【０１９６】

実施例６　２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（チオフェン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{28}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$Ｓの計算値５０８．２８；実測値５０８．２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分間にわたる２～６５％のＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ）＝１．９４分。

【０１９７】

（実施例７：２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－５－トリフルオロメチルベンゾイルピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミドの合成）

２－フルオロ－５－トリフルオロメチル安息香酸（１００ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を含有するジメチルホルムアミド（４ｍＬ）の溶液に室温でＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２００ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で０．２５時間撹拌し、次いで２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミド（２１０ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１８４ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加して、さらに０．５時間継続して撹拌した。その溶液を減圧下でエバポレートして、粗生成物を逆相ＨＰＬＣ［５－１０－２５％の勾配（１０分にわたって５～１０％；５０分にわたって１０～２５％）；流速１５ｍＬ／分；２８０ｎｍで検出］によって精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た（７０ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ，１８％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{31}$Ｈ$_{37}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$の計算値５８８．３０；実測値５８８．２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分にわたる２－６０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ）＝２．３９分。

【０１９８】

（実施例８：２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－フェニルカルバモイル）ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝－アミドの合成）

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミド（２２０ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）に室温で溶解した。この溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１４３．２ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）を、続いてｏ－フルオロフェニルイソシアネート（７５．４ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）を添加した。この得られた混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮して、その残渣を分取逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た（９２．６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ，２２％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＣ$_{30}$Ｈ$_{39}$ＦＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$

の計算値５３５．３２；実測値５３５．２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分にわたって２～６５％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）＝２．０９分。

【０１９９】

（実施例９：２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸［１－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イルメチル］アミドの合成）

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－ピペリジン－４－イルメチルピペリジン－４－イルメチル）アミド（４０ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）に室温で溶解した。この溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７５ｍＬ、１ｍｍｏｌ）、続いて、メタンスルホニルクロライド（１１．５ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、その残渣を分取逆相ＨＰＬＣによって精製して表題の化合物のトリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た（２７．２ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ，４０％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{24}Ｈ_{37}Ｎ_5Ｏ_3Ｓ$の計算値４７６．２７；実測値４７６．２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分にわたる２～６５％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）＝１．６６分。

【０２００】

（実施例１０：４－（４－｛［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル］アミノ］－メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成）

調製物３の粗生成物（２．４ｇ、５．８ｍｍｏｌ）を含有するジクロロメタン（２９ｍＬ）に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．５ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃まで冷却して、クロロギ酸メチル（６６０ｍｇ，６．９８ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。その反応物を室温まで温めさせて、さらに１０分間撹拌した。その溶液を濃縮して、５０％酢酸を含有する水に再溶解して、濾過して、逆相分取ＨＰＬＣによって精製した。その得られた固体をジクロロメタンに溶解して、１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層をジクロロメタンで２回抽出して、その合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮して、表題の化合物を白色の泡状物として得た（１．３ｇ、２．８ｍｍｏｌ，４８％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{26}Ｈ_{39}Ｎ_5Ｏ_3$の計算値４７０．３２、実測値４７０．６。$^{1}Ｈ$ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－$ｄ_3$）：δ（ｐｐｍ）１．０２－１．１６（ｍ，２Ｈ）、１．４９（ｓ，９Ｈ）、１．４７－１．７（ｍ，４Ｈ）、１．８２－２．０３（ｍ，４Ｈ）、２．７４－２．９４（ｍ，６Ｈ）、３．３１－３．４０（ｍ，２Ｈ）、３．５４－３．５８（ｍ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ），３．９８－４．０３（ｍ，２Ｈ）、７．４１－７．４６（ｍ，１Ｈ）、７．７１－７．７４（ｍ，１Ｈ）、７．７９－７．８２（ｍ，１Ｈ）、９．３５（ｂｒｓ，１Ｈ）。

【０２０１】

実施例１１～１３

クロロギ酸メチルを適切な塩化物試薬と交換した以外は、実施例１０のプロセスと同様のプロセスを用いて、実施例１１～１３の化合物を調製した。

【０２０２】

（実施例１１　２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（２－フルオロ－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{31}Ｈ_{40}ＦＮ_5Ｏ_2$の計算値５３４．３３；実測値５３４．４。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分間にわたって２～６５％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）＝２．０９分。

【０２０３】

（実施例１２　２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１－［１－（３－メチル－ベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$Ｃ_{32}Ｈ_{43}Ｎ_5Ｏ_2$の計算値５３

０．３５；実測値５３０．４２。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分にわたって２～６５％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）＝２．２２。

【０２０４】

（実施例１３　２－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸｛１－［１－（４－フルオロベンゾイル）－ピペリジン－４－イルメチル］ピペリジン－４－イルメチル｝アミド；（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$の$Ｃ_{31}Ｈ_{40}ＦＮ_5Ｏ_2$の計算値５３４．３３；実測値５３４．４。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：４分にわたる２～６５％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）＝２．１７。

【０２０５】

（実施例１４　４－［４－（｛［２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル］アミノ｝メチル）ピペリジン－１－イルメチル］ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成）

ａ．２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸の調製

２，３－ジアミノ安息香酸メチルエステル（１．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）を含有する４ＭのＨＣｌ（５０ｍＬ）の溶液に、２－ヒドロキシイソ酪酸（２．８７ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を約９０℃で２４時間撹拌した。これを水酸化ナトリウム水溶液の使用によってｐＨ約３まで中和して、乾燥するまで濃縮した。その残渣をメタノールに懸濁して、濾紙を通して濾過した。その濾液を濃縮して、残渣をエーテルでリンスした。残りの固体残渣を酢酸エチルに溶解して、ブライン溶液で洗浄した。$ＭｇＳＯ_4$での乾燥後、その有機層を減圧下でエバポレートして、表題の中間体を淡黄色の油状物として得た（約８００ｍｇ）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程に用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$の$Ｃ_{11}Ｈ_{12}Ｎ_2Ｏ_3$の計算値２２１．０９；実測値２２１．１。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤ_3ＯＤ$）δ（ｐｐｍ）７．８（ｄｄ，１Ｈ）、７．７（ｄｄ，１Ｈ）、７．２（ｍ，１Ｈ）、１．３（ｓ，６Ｈ）。

【０２０６】

ｂ．４－［４－（｛［２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル］アミノ｝メチル）ピペリジン－１－イルメチル］ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成

前の工程のベンゾイミダゾールカルボン酸生成物（０．７ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）、調製物４のアミノメチルピペリジン生成物をｂｉｓ－ＴＦＡ塩（１．２ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）として、そしてヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）（０．４３ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）含有するジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（１．３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（ＥＤＣ）（０．６７ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で１２時間撹拌して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。その残渣をジクロロメタン（１５０ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配した。その有機層を$ＭｇＳＯ_4$で乾燥して、乾燥するまでエバポレートとて、淡黄色の油状残渣を得た。これを分取ＨＰＬＣによって精製して、表題の化合物のｂｉｓ－トリフルオロ酢酸塩を得た。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$の$Ｃ_{25}Ｈ_{37}Ｎ_5Ｏ_4$の計算値４７２．２９；実測値４７２．５。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：６分にわたって５～３０％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）＝３．６７分。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤ_3ＯＤ$）δ（ｐｐｍ）７．９－７．８（ｍ，２Ｈ）、７．６－７．５（ｔ，１Ｈ）、４．０（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、３．６（ｓ，５Ｈ）、２．９－２．７５（ｂｒ　ｍ，５Ｈ）、２．０５－１．９（ｂｒ　ｄ，３Ｈ）、１．６８（ｍ，６Ｈ）、１．１５（ｍ，４Ｈ）。

【０２０７】

（実施例１５．４－［４－（｛［２－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル］アミノ｝メチル）－ピペリジン－１－イルメチル］ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成）

ａ．２－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カ

ルボン酸の調製

２，３－ジアミノ安息香酸メチルエステル（２．１ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）含有４ＭのＨＣｌ（９０ｍＬ）の溶液に、２－メチル－３－ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル（５ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を約９０℃で２４時間撹拌した。これを、水酸化ナトリウム水溶液の使用によってｐＨ約３まで中和して、乾燥するまで濃縮した。その残渣をメタノールに懸濁して、濾紙を通して濾過した。その濾液を濃縮した後、残留固体残渣を水に溶解して、酢酸エチルで洗浄した。その水溶液を減圧下でエバポレートとして、表題の中間体を淡黄色の油状物として得た（約８００ｍｇ）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程に用いた。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$C_{11}H_{12}N_2O_3$の計算値２２１．０９；実測値２２１．３。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）８．１（ｄ，１Ｈ）、７．９（ｍ，１Ｈ）、７．６（ｔ，１Ｈ）、３．８（ｍ，２Ｈ）、３．６（ｍ，１Ｈ）、１．４（ｄ，３Ｈ）。

【０２０８】

ｂ．４－［４－（｛［２－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル］アミノ｝メチル）ピペリジン－１－イルメチル］ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成

前の工程のベンゾイミダゾールカルボン酸生成物（０．４５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、調製４のアミノメチルピペリジン生成物をｂｉｓ－トリフルオロ酢酸塩（０．８ｇ、１．６ｍｍｏｌ）として、そしてＨＯＢｔ（０．２３７ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を含有するジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９８ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（０．３５３ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１２時間撹拌して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。その残渣をジクロロメタン（１５０ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配した。その有機層を$MgSO_4$で乾燥して、乾燥するまでエバポレートして、淡黄色の油状残渣を得た。これを分子ＨＰＬＣによって精製して、表題の化合物のｂｉｓ－トリフルオロ酢酸塩を得た（０．２ｇ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の$C_{25}H_{37}N_5O_4$の計算値４７２．２９；実測値４７２．５。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：６分にわたって１０～４０％のＭｅＣＮ／H_2O）＝３．３１分。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）７．９－７．８（ｍ，２Ｈ）、７．６－７．５（ｍ，１Ｈ）、４．０（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、３．８５－３．７（ｍ，２Ｈ）、３．６（ｂｒ　ｓ，６Ｈ）、３．３（ｂｒ，２Ｈ）、２．９－２．６（ｂｒ　ｍ，６Ｈ）、２．０－１．８（ｂｒ，４Ｈ）、１．７－１．５（ｍ，６Ｈ）、１．４（ｍ，３Ｈ）、１．１－１．０（ｍ，４Ｈ）。

【０２０９】

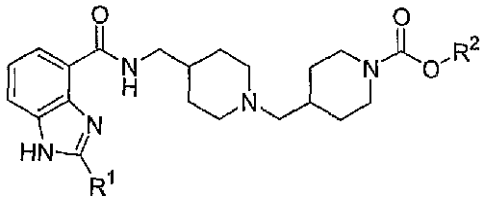
本発明のさらなる化合物

実施例１～１３の手順およびそのバリエーションを用いて、表Ｉ～ＩＸの化合物を調製して、質量分析によって特徴付けた。以下の表では、ブランクの入力は水素を示す。

【０２１０】

【表１】

表I

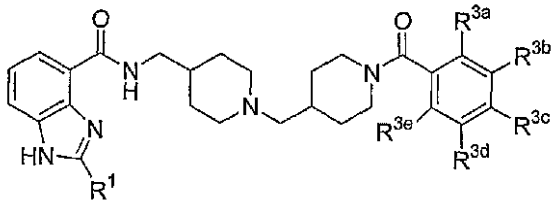


実施例番号	R^1	R^2	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
16	iPr	-CH_2-フェニル	$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
17	iPr	iPr	$C_{27}H_{41}N_5O_3$	484.32	484.2
18	tBu	フェニル	$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
19	tBu	-CH_2-フェニル	$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
20	tBu	iPr	$C_{28}H_{43}N_5O_3$	498.34	498.4

【０２１１】

【表２－１】

表II



実施例番号	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}	R^{3d}	R^{3e}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
21	tBu	Cl					$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.6
22	iPr						$C_{30}H_{39}N_5O_2$	502.31	502.4
23	iPr	F					$C_{30}H_{38}FN_5O_2$	520.30	520.2
24	iPr	CH_3					$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
25	iPr	CF_3					$C_{31}H_{38}F_3N_5O_2$	570.30	570.2
26	iPr		F				$C_{30}H_{38}FN_5O_2$	520.30	520.2
27	iPr		CH_3				$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
28	iPr		CF_3				$C_{31}H_{38}F_3N_5O_2$	570.30	570.2

【０２１２】

【表２－２】

実施例番号	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}	R^{3d}	R^{3e}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
29	iPr		Cl				$C_{30}H_{38}ClN_5O_2$	536.27	536.2
30	iPr			CF_3			$C_{31}H_{38}F_3N_5O_2$	570.30	570.2
31	iPr			CH_3			$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
32	iPr			Cl			$C_{30}H_{38}ClN_5O_2$	536.27	536.2
33	iPr			OCH_3			$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
34	iPr			F			$C_{30}H_{38}FN_5O_2$	520.30	520.2
35	iPr	F				F	$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
36	iPr	F			F		$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
37	iPr		F	F			$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
38	iPr	F	F				$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
39	iPr		F		F		$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
40	iPr	F		Cl			$C_{30}H_{37}ClFN_5O_2$	554.26	554.4
41	iPr		CF_3		CF_3		$C_{32}H_{37}F_6N_5O_2$	638.29	638.2
42	iPr	Cl		F			$C_{30}H_{37}ClFN_5O_2$	554.26	554.2
43	iPr		Cl		Cl		$C_{30}H_{37}Cl_2N_5O_2$	570.23	570.2
44	iPr			OCF_3			$C_{31}H_{38}F_3N_5O_3$	586.29	586.2
45	iPr		CF_3	F			$C_{31}H_{37}F_4N_5O_2$	588.29	588.2
46	iPr		Cl	F			$C_{30}H_{37}ClFN_5O_2$	554.26	554.2
47	iPr	OCH_3		Cl			$C_{31}H_{40}ClN_5O_3$	566.28	566.2
48	iPr	CN					$C_{31}H_{38}N_6O_2$	527.31	527.2
49	iPr	Cl		Cl			$C_{30}H_{37}Cl_2N_5O_2$	570.23	570.2
50	iPr		F	CF_3			$C_{31}H_{37}F_4N_5O_2$	588.29	588.2
51	iPr			CN			$C_{31}H_{38}N_6O_2$	527.31	527.2
52	iPr			$OCHF_2$			$C_{31}H_{39}F_2N_5O_3$	568.30	568.8
53	tBu	Cl		F			$C_{31}H_{39}ClFN_5O_2$	568.28	568.2
54	tBu		Cl		Cl		$C_{31}H_{39}Cl_2N_5O_2$	584.25	584.2
55	tBu		CN				$C_{32}H_{40}N_6O_2$	541.32	541.4
56	tBu			OCF_3			$C_{32}H_{40}F_3N_5O_3$	600.31	600.2
57	tBu		CF_3	F			$C_{32}H_{39}F_4N_5O_2$	602.30	602.2
58	tBu		Cl	F			$C_{31}H_{39}ClFN_5O_2$	568.28	568.2
59	tBu	OCH_3		Cl			$C_{32}H_{42}ClN_5O_3$	580.30	580.2
60	tBu	CN					$C_{32}H_{40}N_6O_2$	541.32	541.4
61	tBu	Cl		Cl			$C_{31}H_{39}Cl_2N_5O_2$	584.25	584.2

【０２１３】

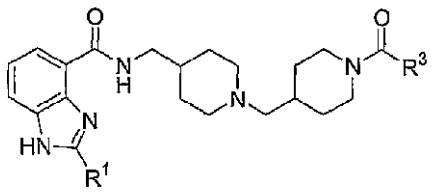
【表２－３】

実施例番号	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}	R^{3d}	R^{3e}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
62	tBu		F	CF_3			$C_{32}H_{39}F_4N_5O_2$	602.30	602.2
63	tBu	F			CF_3		$C_{32}H_{39}F_4N_5O_2$	602.30	602.4
64	tBu			CN			$C_{32}H_{40}N_6O_2$	541.32	541.2
65	tBu			$OCHF_2$			$C_{32}H_{41}F_2N_5O_3$	582.32	582.4
66	tBu						$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.2
67	tBu	CH_3					$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4
68	tBu	CF_3					$C_{32}H_{40}F_3N_5O_2$	584.31	584.4
69	tBu		F				$C_{31}H_{40}FN_5O_2$	534.32	534.2
70	tBu		CF_3				$C_{32}H_{40}F_3N_5O_2$	584.31	584.4
71	tBu		Cl				$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.2
72	tBu			CF_3			$C_{32}H_{40}F_3N_5O_2$	584.31	584.4
73	tBu			CH_3			$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4
74	tBu			Cl			$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.2
75	tBu			OCH_3			$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
76	tBu	F				F	$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.4
77	tBu	F			F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
78	tBu		F	F			$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
79	tBu	F	F				$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.4
80	tBu		F		F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.4
81	tBu	F		F			$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
82	tBu	F			Cl		$C_{31}H_{39}ClFN_5O_2$	568.28	568.2
83	tBu		CF_3		CF_3		$C_{33}H_{39}F_6N_5O_2$	652.30	652.2
84	iPr	OCF_3					$C_{31}H_{38}F_3N_5O_3$	586.29	586.2
85	iPr		OCF_3				$C_{31}H_{38}F_3N_5O_3$	586.29	586.2
86	tBu	OCF_3					$C_{32}H_{40}F_3N_5O_3$	600.31	600.2
87	tBu		OCF_3				$C_{32}H_{40}F_3N_5O_3$	600.31	600.2

【０２１４】

【表３】

表III

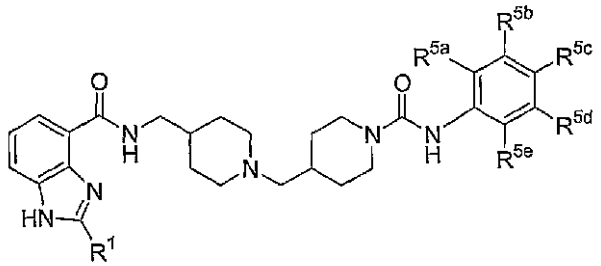


実施例番号	R^1	R^3	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
88	iPr	$N(CH_3)_2$	$C_{26}H_{40}N_6O_2$	469.32	469.4
89	iPr	モルホリン-1-イル	$C_{28}H_{42}N_6O_3$	511.33	511.4
90	iPr	CH_3	$C_{25}H_{37}N_5O_2$	440.30	440.2
91	iPr	テトラヒドロフラン-2-イル	$C_{28}H_{41}N_5O_3$	496.32	496.4
92	iPr	-CH2-チオフェン-3-イル	$C_{29}H_{39}N_5O_2S$	522.28	522.2
93	iPr	2,2-ジメチルプロピル	$C_{29}H_{45}N_5O_2$	496.36	496.4
94	iPr	-CH2-チオフェン-2-イル	$C_{29}H_{39}N_5O_2S$	522.28	522.2
95	iPr	シクロヘキシル	$C_{30}H_{45}N_5O_2$	508.36	508.4
96	iPr	(S)-1-メチルプロピル	$C_{28}H_{43}N_5O_2$	482.34	482.4
97	iPr	-CH2-ナフチル-1-イル	$C_{35}H_{43}N_5O_2$	566.34	566.4
98	iPr	シクロペンチル	$C_{30}H_{45}N_5O_2$	508.36	508.4
99	iPr	(R)-テトラヒドロフラン-2-イル	$C_{28}H_{41}N_5O_3$	496.32	496.4
100	tBu	フラン-2-イル	$C_{29}H_{39}N_5O_3$	506.31	506.2
101	tBu	-CH2-チオフェン-3-イル	$C_{30}H_{41}N_5O_2S$	536.30	536.2
102	tBu	2,2-ジメチルプロピル	$C_{30}H_{47}N_5O_2$	510.37	510.4
103	tBu	-CH2-チオフェン-2-イル	$C_{30}H_{41}N_5O_2S$	536.30	536.2
104	tBu	(S)-1-メチルプロピル	$C_{29}H_{45}N_5O_2$	496.36	496.4
105	tBu	-CH2-ナフト-1-イル	$C_{36}H_{45}N_5O_2$	580.36	580.4
106	tBu	(R)-テトラヒドロフラン-2-イル	$C_{29}H_{43}N_5O_3$	510.34	510.4
107	tBu	(S)-4-オキソ-アゼチジン-2-イル	$C_{28}H_{40}N_6O_3$	509.32	510.4
108	tBu	ピリジン-2-イル	$C_{31}H_{42}N_6O_2$	531.34	531.2

【０２１５】

【表４】

表IV

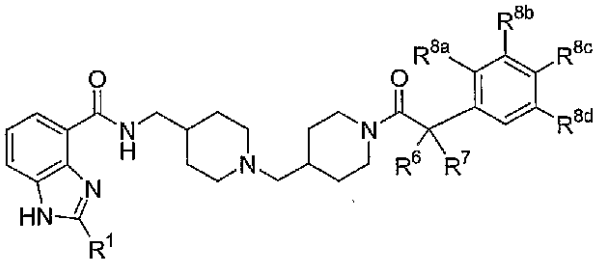


実施例番号	R^1	R^{5a}	R^{5b}	R^{5c}	R^{5d}	R^{5e}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
109	iPr	CH_3					$C_{31}H_{42}N_6O_2$	531.34	531.4
110	iPr		F				$C_{30}H_{39}FN_6O_2$	535.31	535.2
111	iPr	CF_3					$C_{31}H_{39}F_3N_6O_2$	585.31	585.2
112	iPr	OCF_3					$C_{31}H_{39}F_3N_6O_3$	601.30	601.2
113	iPr			$OCHF_2$			$C_{31}H_{40}F_2N_6O_3$	583.31	583.2
114	iPr						$C_{30}H_{40}N_6O_2$	517.32	517.4
115	iPr	CH_3				CH_3	$C_{32}H_{44}N_6O_2$	545.35	545.4
116	iPr			OCF_3			$C_{31}H_{39}F_3N_6O_3$	601.30	601.2
117	iPr	tBu					$C_{34}H_{48}N_6O_2$	573.38	573.4
118	iPr	Cl					$C_{30}H_{39}ClN_6O_2$	551.28	551.2
119	tBu	Cl					$C_{31}H_{41}ClN_6O_2$	565.30	565.2
120	tBu	CH_3					$C_{32}H_{44}N_6O_2$	545.35	545.5
121	tBu	F					$C_{31}H_{41}FN_6O_2$	549.33	549.2
122	tBu	CF_3					$C_{32}H_{41}F_3N_6O_2$	599.32	599.2
123	tBu	OCF_3					$C_{32}H_{41}F_3N_6O_3$	615.32	615.2
124	tBu			$OCHF_2$			$C_{32}H_{42}F_2N_6O_3$	597.33	597.4
125	tBu	F					$C_{31}H_{41}FN_6O_2$	549.33	549.2
126	tBu						$C_{31}H_{42}N_6O_2$	531.34	531.4
127	tBu	CH_3				CH_3	$C_{33}H_{46}N_6O_2$	559.37	559.4
128	tBu			OCF_3			$C_{32}H_{41}F_3N_6O_3$	615.32	615.2
129	tBu	tBu					$C_{35}H_{50}N_6O_2$	587.40	587.4

【０２１６】

【表５－１】

表V



実施例番号	R^1	R^6	R^7	R^{8a}	R^{8b}	R^{8c}	R^{8d}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
130	iPr		(*S*)-OH					$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
131	iPr	オキソ						$C_{31}H_{39}N_5O_3$	530.31	530.2
132	iPr					Cl		$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.2
133	iPr		(*S*)-CH_3					$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4
134	iPr	-$(CH_2)_2$-						$C_{33}H_{43}N_5O_2$	542.34	542.4
135	iPr			F		F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
136	iPr				F			$C_{31}H_{40}FN_5O_2$	534.32	534.2
137	iPr				Cl			$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	551.2
138	iPr				F	F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
139	iPr				F		F	$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	553.2
140	iPr							$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
141	tBu		(*S*)-OH					$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
142	tBu					F		$C_{32}H_{42}FN_5O_2$	548.33	548.2
143	tBu	オキソ						$C_{32}H_{41}N_5O_3$	544.32	544.4
144	tBu					Cl		$C_{32}H_{42}ClN_5O_2$	564.30	565.2
145	tBu		CH_3			2-メチルプロピル		$C_{37}H_{53}N_5O_2$	600.42	600.4
146	tBu		(*S*)-CH_3					$C_{33}H_{45}N_5O_2$	544.36	544.4
147	tBu	-$(CH_2)_2$-						$C_{34}H_{45}N_5O_2$	556.36	556.4
148	tBu			Cl		Cl		$C_{32}H_{41}Cl_2N_5O_2$	598.26	599.2
149	tBu			F		F		$C_{32}H_{41}F_2N_5O_2$	566.32	566.2
150	tBu				F			$C_{32}H_{42}FN_5O_2$	548.33	548.4
151	tBu					CF_3		$C_{33}H_{42}F_3N_5O_2$	598.33	598.4
152	tBu				CF_3			$C_{33}H_{42}F_3N_5O_2$	598.33	598.2
153	tBu				Cl			$C_{32}H_{42}ClN_5O_2$	564.30	564.2
154	tBu				F	F		$C_{32}H_{41}F_2N_5O_2$	566.32	566.2

【０２１７】

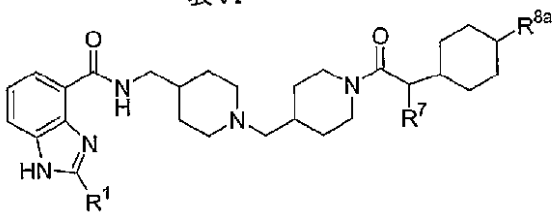
【表５－２】

実施例番号	R^1	R^6	R^7	R^{8a}	R^{8b}	R^{8c}	R^{8d}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
155	tBu				F		F	$C_{32}H_{41}F_2N_5O_2$	566.32	566.4
156	tBu							$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4

【０２１８】

【表６】

表VI

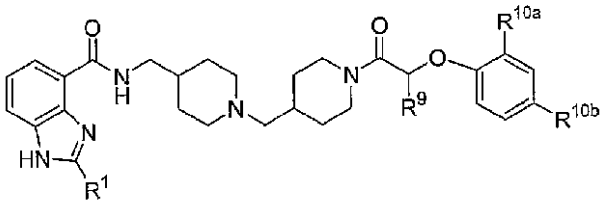


実施例番号	R^1	R^7	R^{8a}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
157	iPr	(*R*)-OH		$C_{31}H_{47}N_5O_3$	538.37	538.4
158	iPr			$C_{31}H_{47}N_5O_2$	522.37	522.4
159	tBu	(*R*)-OH		$C_{32}H_{49}N_5O_3$	552.38	552.4
160	tBu			$C_{32}H_{49}N_5O_2$	536.39	536.4

【０２１９】

【表７】

表VII

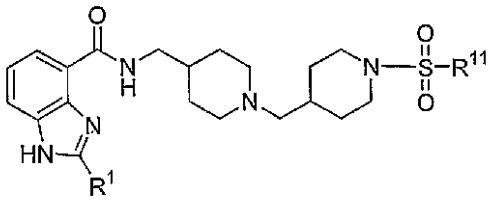


実施例番号	R^1	R^9	R^{10a}	R^{10b}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
161	iPr			CH_3	$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
162	iPr		Cl	Cl	$C_{31}H_{39}Cl_2N_5O_3$	600.24	601.2
163	iPr	CH_3		Cl	$C_{32}H_{42}ClN_5O_3$	580.30	581.2
164	iPr	CH_3			$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
165	tBu			CH_3	$C_{33}H_{45}N_5O_3$	560.35	560.4
166	tBu		Cl	Cl	$C_{32}H_{41}Cl_2N_5O_3$	614.26	615.2
167	tBu	CH_3		Cl	$C_{33}H_{44}ClN_5O_3$	594.31	595.2
168	tBu	CH_3			$C_{33}H_{45}N_5O_3$	560.35	560.4

【０２２０】

【表８】

表VIII

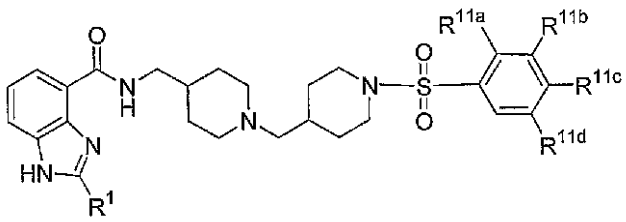


実施例番号	R^1	R^{11}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
169	iPr	CH_3	$C_{24}H_{37}N_5O_3S$	476.26	476.2
170	iPr	2,4-ジメチルイソキサゾール-2イル	$C_{28}H_{40}N_6O_4S$	557.28	557.2
171	iPr	$-CH_2$-フェニル	$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
172	tBu	2,4-ジメチルイソキサゾール-2イル	$C_{29}H_{42}N_6O_4S$	571.30	571.2
173	tBu	$-CH_2$-フェニル	$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.2

【０２２１】

【表９－１】

表IX



実施例番号	R^1	R^{11a}	R^{11b}	R^{11c}	R^{11d}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
174	iPr	CF_3				$C_{30}H_{38}F_3N_5O_3S$	606.27	606.2
175	iPr	CN				$C_{30}H_{38}N_6O_3S$	563.27	563.2
176	iPr			OCH_3		$C_{30}H_{41}N_5O_4S$	568.29	568.2
177	iPr		Cl			$C_{29}H_{38}ClN_5O_3S$	572.24	572.2
178	iPr	F				$C_{29}H_{38}FN_5O_3S$	556.27	556.2
179	iPr			CF_3		$C_{30}H_{38}F_3N_5O_3S$	606.27	606.2
180	iPr			iPr		$C_{32}H_{45}N_5O_3S$	580.32	580.4
181	iPr	Cl				$C_{29}H_{38}ClN_5O_3S$	572.24	572.2
182	iPr	CH_3			F	$C_{30}H_{40}FN_5O_3S$	570.28	570.2
183	iPr	Cl		F		$C_{29}H_{37}ClFN_5O_3S$	590.23	590.2
184	iPr	CH_3	Cl			$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
185	iPr			tBu		$C_{33}H_{47}N_5O_3S$	594.34	594.4
186	iPr	OCH_3			Cl	$C_{30}H_{40}ClN_5O_4S$	602.25	602.2
187	iPr			Cl		$C_{29}H_{38}ClN_5O_3S$	572.24	572.2

【０２２２】

【表９－２】

実施例番号	R^1	R^{11a}	R^{11b}	R^{11c}	R^{11d}	分子式	$[M+H]^+$ 計算値	$[M+H]^+$ 実測値
188	iPr					$C_{29}H_{39}N_5O_3S$	538.28	538.2
189	iPr			F		$C_{29}H_{38}FN_5O_3S$	556.27	556.2
190	iPr		CH_3			$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
191	iPr			CH_3		$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
192	iPr		CF_3			$C_{30}H_{38}F_3N_5O_3S$	606.27	606.2
193	iPr	CH_3				$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
194	tBu	CN				$C_{31}H_{40}N_6O_3S$	577.29	577.2
195	tBu			CF_3		$C_{31}H_{40}F_3N_5O_3S$	620.28	620.2
196	tBu			iPr		$C_{33}H_{47}N_5O_3S$	594.34	594.4
197	tBu	Cl				$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
198	tBu	CH_3			F	$C_{31}H_{42}FN_5O_3S$	584.30	584.2
199	tBu	Cl		F		$C_{30}H_{39}ClFN_5O_3S$	604.24	604.2
200	tBu	CH_3	Cl			$C_{31}H_{42}ClN_5O_3S$	600.27	600.2
201	tBu			tBu		$C_{34}H_{49}N_5O_3S$	608.36	608.4
202	tBu	OCH_3			Cl	$C_{31}H_{42}ClN_5O_4S$	616.26	616.2
203	tBu		CH_3			$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.4
204	tBu			CH_3		$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.2
205	tBu		CF_3			$C_{31}H_{40}F_3N_5O_3S$	620.28	620.2
206	tBu	CH_3				$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.2
207	tBu	CF_3				$C_{31}H_{40}F_3N_5O_3S$	620.28	620.2
208	tBu			OCH_3		$C_{31}H_{43}N_5O_4S$	582.30	582.2
209	tBu		Cl			$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
210	tBu	F				$C_{30}H_{40}FN_5O_3S$	570.28	570.2
211	tBu			Cl		$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
212	tBu					$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
213	tBu			F		$C_{30}H_{40}FN_5O_3S$	570.28	570.2

（実施例２１４．４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの代替的な合成）

ａ．４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの調製

４－ヒドロキシメチルピペリジン（１．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を水（１５ｍＬ）に溶解して、０℃に冷却した。この溶液に、炭酸カリウム（４．８ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）を含有する水（１０ｍＬ）の溶液を、続いてクロロギ酸メチル（２．６８ｍＬ、３４．７ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。この混合物を激しく撹拌して、２時間をこえて室温まで温めさせた。一晩の撹拌（１６時間）後、この反応混合物を６Ｍの塩酸水溶液を用いて酸性にして、ジクロロメタン（３×６０ｍＬ）で抽出した。その抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。その濾液をエバポレートして、表題の中間体（１．４ｇ、８．１ｍｍｏｌ，９３％）を無色の油状物として得た。（ｍ／ｚ）：$C_8H_{15}NO_3$の計

算値１７３．１１；実測値１５６．２［Ｍ－Ｈ$_2$Ｏ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ（ｐｐｍ）０．９８（ｍ，２Ｈ）、１．５２（ｍ，１Ｈ）、１．６３（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、２．７２（ｂｒ　ｍ，２Ｈ）、３．２３（ｄ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、３．９５（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、４．４８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０２２３】

ｂ．４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの調製

塩化オキサリル（４．１ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）を含有するジクロロメタン（４ｍＬ）の溶液に、－７８℃で、ジメチルスルホキシド（１．２ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（４ｍＬ）の溶液を滴下して加えた。５分間の撹拌後、４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（１．３ｇ、７．５ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（５ｍＬ）の溶液を滴下した。この得られた溶液をさらに５分間撹拌し、次いで、トリエチルアミン（５．２ｍＬ、３７．３ｍｍｏｌ）を添加して、その混合物を－１０℃まで温めさせた。１時間の撹拌後、ジクロロメタン（１００ｍＬ）を添加して、その有機層を１Ｍのリン酸水溶液、１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。その溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いでエバポレートして、表題の中間体を白色の油状物として得た（１．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ，７８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ（ｐｐｍ）１．３６（ｍ，２Ｈ）、１．８３（ｍ，２Ｈ）、２．４８（ｂｒ　ｍ，１Ｈ）、２．９３（ｂｒ　ｔ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、３．８０（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、９．５６（ｓ，１Ｈ）。

【０２２４】

ｃ．４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル）ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成

２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミド，（ビスＴＦＡ塩；１．１ｇ、２．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に懸濁し、そしてＮ，Ｎ－ジ－イソプロピルエチルアミン（０．７２ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を添加した。この上清が透明な溶液になったとき、酢酸（０．１３ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（０．５４ｇ、３．１ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（２０ｍＬ）の溶液を添加した。室温で５分間の撹拌後、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム（０．６２８ｇ、３．１ｍｍｏｌ）を添加して、その反応物をさらに１時間撹拌した。次いで、その水層を、１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（３５ｍＬ）でアルカリにして、ジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、エバポレートして、粗生成物を褐色の固体として得た（１．４１ｇ）。

【０２２５】

その粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（逆相）［５－１０－２５％の勾配：１０分にわたる５％のＭｅＣＮ／水（０．１％　ＴＦＡ）～１０％のＭｅＣＮの直線；５０分にわたる１０％のＭｅＣＮ～２５％のＭｅＣＮの直線；流速＝１５ｍＬ／分；２８０ｎｍで検出］を介して精製して、表題の化合物を、ビストリフルオロ酢酸塩として得て、次いでこれを凍結乾燥した。１Ｍの水酸化ナトリウムおよびジクロロメタンの混合物（１：１，１００ｍＬ）をこの凍結乾燥したビストリフルオロ酢酸塩に添加した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して、エバポレートして、得られた固体を凍結乾燥して、表題の化合物を白色の固体として得た（０．９３ｇ、２ｍｍｏｌ、９８％の収率、純度９７．５％）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＣ$_{25}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の計算値４５６．３０；実測値４５６．３。保持時間（分析的ＨＰＬＣ：６分間にわたって２～５０％　ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）＝３．０６分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：０．９２（ｍ，２Ｈ）、１．３０（ｍ，２Ｈ）、１．３８（ｄ，６Ｈ）、１．５３（ｍ，１Ｈ）、１．６０－１．９０（ｍ，７Ｈ）、２．０７（ｄ，２Ｈ）、２．７３（ｂｒ　ｍ，２Ｈ）、２．８３（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、３．２２（七重項，１Ｈ）、３．３３（ｔ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、３．９３（ｂｒ　ｄ，２Ｈ）、７．２３（ｔ，１Ｈ）、７．６２（ｄ，１Ｈ）、７

．７７（ｄ，１Ｈ）、１０．１０（ｂｒ　ｓ　１Ｈ）。

【０２２６】

（実施例２１５．結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（Ｉ型）の合成）

実施例２１４のプロセスに従って調製した、４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの非結晶性固体型（３００ｍｇ）を、アセトニトリル（１５ｍＬ）に溶解して、完全に溶解するまで混合し、そして部分的なエバポレーションを生じる雰囲気に曝した。結晶は、２時間内に核をなすことが観察された。結晶の化学的組成は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ、液体クロマトグラフィー／質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）、およびｘ線構造分析によって確認した。固体生成物の結晶性の性質は、粉末Ｘ線回折、示差走査熱量測定およびｘ線構造分析によって確認した。

【０２２７】

実施例２１６．結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（Ｉ型）の合成

ａ．４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの調製

４－ヒドロキシメチルピペリジン（４７．６ｇ、１．０当量）および水（３００ｍＬ）を、フラスコに充填した。得られた混合物を０～１００℃に冷却した。炭酸カリウム（８５．７ｇ、１．５当量）が溶解された水（１５０ｍＬ）およびクロロギ酸メチル（３８．４ｍＬ、１．１当量）を、温度を１０℃未満に維持しながら添加した。添加が終了したとき、その反応混合物を２０～３０℃まで１時間温めた。反応が終了した後、ジクロロメタン（５００ｍＬ）をこの反応混合物に添加した。その有機層を収集して、１Ｍのリン酸溶液（２００ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）および飽和塩化ナトリウム溶液（２００ｍＬ）を用いて洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウム（５０ｇ、１ｗ／ｗ当量）上で乾燥させ、次いで減圧下で蒸留して、表題の中間体を生成した（６７．０ｇ、９０％収率）。

【０２２８】

ｂ．４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの調製

４－ヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（３４．７ｇ、１．０当量）を、ジクロロメタンに溶解して、０～１００℃まで冷却した。炭酸水素ナトリウム（２．３５ｇ、０．１４当量）および臭化ナトリウム（２．４０ｇ、０．１０当量）を含有する水溶液（１００ｍＬ）を、温度を０～１０℃に維持しながら１５分にわたって添加した。２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシフリーラジカル（ＴＥＭＰＯ）（０．３２ｇ，０．０１当量）を、この混合物に添加し、続いて１０～１３％（ｗ／ｖ）の次亜塩素酸ナトリウム溶液（１３５ｍＬ、１．１当量）を１時間にわたって、温度を０～１０℃に維持したまま十分撹拌しながら添加した。この反応の完了後、その層を分離して、その有機層を水（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム（３０ｇ、１（ｗ／ｗ）当量）で乾燥した。その溶媒を蒸留によって除去して、表題の中間体を得た（３１．０ｇ、９０％の収率）。

【０２２９】

ｃ．２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（ピペリジン－４－イルメチル）アミドの調製

トリフルオロ酢酸（５６．０ｍＬ、１０当量）を、４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）アミノ］メチル｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３０．０ｇ、１．０当量）含有ジクロロメタン（３００ｍＬ）の約５℃の溶液を含むフラスコに、温度を１０℃未満に維持しながら添加した。その得られた混合物を２０～３０℃で２時間撹拌した。その反応が完了した後、トリエチルアミン（７３．２ｍＬ、７．０当量）および酢酸（４．３ｍＬ、１．０当量）を添加して、

約４のみかけのｐＨを有する表題の化合物の溶液を得て、これを次の工程に直接用いた。

【０２３０】

ｄ．４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの合成

４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（２５．７ｇ、２．０当量）を、温度を２０～３０℃に維持しながら、前の工程で調製した溶液に添加した。３０分間の撹拌後、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム（２４．３ｇ、１．５当量）を、温度を２０～３０℃に維持しながら添加した。その反応混合物を、２０～３０℃で３０分間撹拌した。反応の完了後、１Ｍの塩酸（３００ｍＬ）を添加して、反応をクエンチした。生成物を含有する水相を収集して、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）で洗浄した。水層を活性炭（Ｄａｒｃｏ　Ｇ６０，６ｇ、２０％ｗ／ｗ）で処理して、脱色した。その懸濁物を１時間撹拌し、次いでＣｅｌｉｔｅのベッドを通して濾過した。ジクロロメタン（３００ｍＬ）をこの水溶液に添加して、４Ｎの水酸化ナトリウムを用いて、その水相のｐＨを１２～１３に調節することによって、その生成物を遊離塩基にした。その有機層を収集して、水（３００ｍＬ）で洗浄した。その有機層を８０℃で蒸留して、溶媒をアセトニトリル（２×３００ｍＬ）で交換し、ジクロロメタンおよび残留トリエチルアミンを除去した。その固体をアセトニトリル（６００ｍＬ）に懸濁して、その混合物を、固体が溶解するまで加熱した（約７５℃）。その溶液を核形成が生じるまで冷却し（約５５～６５℃）、そして１時間保持した。そのスラリーを２時間にわたって２０℃に、次いで３０分にわたって０～５℃に冷却し、続いて０～５℃で３０分間撹拌した。その固体を濾過して、冷アセトニトリル（６０ｍＬ）で洗浄した。その湿ったケーキを６０℃で６時間、減圧下で乾燥させて、表題の化合物を得た（２８．３ｇ、８５％の収率）。

【０２３１】

（実施例２１７：結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（Ｉ型）

実施例２１４のプロセスに従って調製された、４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの非結晶性固体型を、下の表Ｘに列挙された不活性な希釈液中に分散させた。その混合物を大気に曝して、完全にエバポレートさせた。得られた固体を粉末Ｘ線回折によって特徴付けた。全ての固体は、実施例２１５のサンプルから得られた、下の実施例２２０に報告されたのと一致する粉末Ｘ線回折パターンを有する結晶であることが実証された。

【０２３２】

表Ｘ：結晶型合成

【０２３３】

【表１０】

表X:結晶型合成

希釈液	式(I)の化合物 (mg)	希釈液の容積 (mL)
エーテル	4.60	0.230
シクロヘキサン	4.87	0.486
酢酸エチル	5.67	0.284

実施例２１８：結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（ＩＩ型）の合成

４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルを含有する非結晶固体型（４２．２ｍｇ）を、ヘキサン（４．２２ｍＬ）中に、環境温度で、最終濃度１０ｍｇ／ｍＬまで分散させた。この溶液を超音波処理して、より大きい固体を分散させた。２４時間後、環境温度（約２２℃）で結晶化が生じた。この結晶性固体を、分析の前に真空濾過によって分離した。

【０２３４】

実施例２１９：結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（ＩＩＩ型）の合成

４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステルの非結晶性の固体型（３８ｍｇ）を、環境温度で１：１のエタノール：水の混合物（１．９ｍＬ）に、最終濃度２０ｍｇ／ｍＬに溶解した。その溶液を、完全な溶解まで３０秒間超音波処理した。次いで、その溶液を、キャップしていないバイアル中で緩徐にエバポレートさせた。環境温度で２４時間後に、結晶化が起こった。結晶性の固体を真空濾過によって単離した。濾過ケーキを、分析前に、１：１のエタノール：水の溶媒混合物で１回洗浄した。

【０２３５】

実施例２２０：粉末Ｘ線回折

粉末Ｘ線回折パターンは、Ｓｉ（Ｌｉ）固体状態検出器を備えるＣｕＫα照射を１．５４２Å（４５ｋＶ、４０ｍＡ）で用いるＴｈｅｒｍｏ ＡＲＬ Ｘ－Ｒａｙ Ｄｉｆｆｒａｃｔｏｍｅｔｅｒ Ｍｏｄｅｌ Ｘ’ＴＲＡ（Ｔｈｅｒｍｏ ＡＲＬ ＳＡ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）を用いて得た。この分析は代表的には、２θ角で２°～３５°の範囲にわたって１ポイントあたり０．０３°の刻み幅で２°／分のスキャン範囲で行った。サンプルは、そのまま受容されるかまたは微細な粉末に挽かれ、分析のために装置の頂部充填サンプルに適合するように割り当てられた、クオーツインサート中に７．８ｍｍｎ直径で、かつ０．５ｍｍの深さに穏やかにパッケージされた。±０．０２°の２θ角内の装置較正は、金属ケイ素標準と比較して毎週確認した。手で粉末に粉砕された実施例２１５の結晶性化合物（Ｉ型）の代表的なＰＸＲＤパターンを図１に示す。ＣｕＫα（３０ｋＶ、１５ｍＡ）照射を用いるＲｉｇａｋｕ回折計で得た結晶性ＩＩＩ型のサンプルについての代表的なＰＸＲＤパターンを図５に示す。

【０２３６】

実施例２２１：Ｘ－線構造分析

ａ．Ｉ型

０．３３×０．１７×０．１１mmの寸法を有する実施例２１５で生成した大きい塊の結晶を、ガラスファイバー上に装着した。Ｘ線構造データは、１３．５ｃｍのウンドウ直径を有し、ＣｕＫα照射を用いるＳＭＡＲＴバージョン５．６３０ソフトウェア（Ｂｒｕｋｅｒ，２００３）によって制御されるＢｒｕｋｅｒ　ＳＭＡＲＴ　６Ｋ　ＣＣＤ－線エリア検出器を用いて得た。サンプルから検出器への距離は５．０３９ｃｍであった。データは、－１５３±１℃の温度で集めて、ＳＨＥＬＸＳのバージョン６．１４（Ｂｒｕｋｅｒ，２００３）ソフトウェアを用いて分析した。以下の格子パラメーターが誘導された：単位格子は、斜方晶であって、寸法はａ＝１６．９０５３Å、ｂ＝９．５１７２Å、ｃ＝１５．４６５９Åであり；空間群は$Pna2_1$であり；計算された密度は１．２２ｇ／ｃｍである。誘導された原子配置から推定される粉末Ｘ線回折ピークは、表ＸＩに示されるような、実施例２２０に記載されるように得られた観察された結果と良好に一致する。

【０２３７】

【表１１】

表XI:PXRDピーク位置

観察された 2θ(度)	推定される2θ(度)
15.08 ±0.20	15.1 ±0.2
15.41 ±0.20	15.6 ±0.2
19.00 ±0.20	19.2 ±0.2
19.70 ±0.20	19.5 ±0.2
23.68 ±0.20	23.7 ±0.2

ｂ．ＩＩＩ型

０．３５×０．１２×０．０９mmの寸法を有する実施例２１９のプロセスによって生成される大きい塊の結晶は、上記の方法によって分析した。以下の格子パラメーターが誘導された；単位格子は、単斜晶系であって、寸法は、ａ＝１４．８１０１Å、ｂ＝９．９９８５Å、ｃ＝１７．９２２２Åであり；β＝１０６．３０２０°、空間群は$P2_1/n$であり；算出された密度は１．２３ｇ／ｃｍ^{3}である。

【０２３８】

実施例２２２：熱分析

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）は、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｍｏｄｅｌ　Ｑ－１００モジュールを用いて行った。データを収集して、Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ^{TM}ソフトウェアのＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅを用いて分析した。約７ｍｇのサンプルを、フタ付きのアルミニウムパンの中に正確に秤量した。このサンプルは、５℃～約２００℃の１０℃／分の直線的な加熱勾配を用いて評価した。ＤＳＣセルを、使用の間、乾燥窒素を用いてパージした。

【０２３９】

熱重量分析（ＴＧＡ）は、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｍｏｄｅｌ　Ｑ－５００モジュールを用いて行った。データを集めて、Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ^{TM}ソフトウェアのＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅを用いて分析した。約２ｍｇを秤量したサンプルを、白金のクレイドル上のアルミニウムパンに入れて、環境温度から約３００℃まで、１０℃／分の直線的加熱速度でスキャンした。このバランスおよびファーニス・チャンバ（ｆｕｒｎａｃｅ　ｃｈａｍｂｅｒｓ）は、使用の間、窒素でパージした。

【０２４０】
結晶性Ｉ型（実施例２１６のプロセスに従って調製）、ＩＩ型およびＩＩＩ型物質の代表的なＤＳＣおよびＴＧＡトレースを、それぞれ図２、４および６に示す。
【０２４１】
実施例２２３：動的な吸湿評価
動的な吸湿（ｄｙｎａｍｉｃ　ｍｏｉｓｔｕｒｅ　ｓｏｒｐｔｉｏｎ）（ＤＭＳ）評価は、ＶＴＩ大気微量天秤、ＳＧＡ－１００システム（ＶＴＩ　Ｃｏｒｐ．，Ｈｉａｌｅａｈ，ＦＬ　３３０１６）を用いて２５℃で行った。約５～１０ｍｇのサンプルサイズを用いて、湿度は分析の開始時点で大気の値に設定した。代表的なＤＭＳ分析は、３つのスキャンから構成された：大気から２％の相対湿度（ｒｅｌａｔｉｖｅ　ｈｕｍｉｄｉｔｙ）（ＲＨ）、２％のＲＨから９０％のＲＨまで、９０％のＲＨから５％のＲＨまで、５％のＲＨ／ステップのスキャン速度で。質量を２分ごとに測定して、サンプルの質量が、５連続時点で０．０２％内で安定であった場合、ＲＨを、次の値（±５％ＲＨ）に変化させた。実施例２１５の結晶性化合物（Ｉ型）の代表的なＤＭＳ等温線を図３に示す。
【０２４２】
本発明の結晶性化合物は、可逆性の吸収／脱離プロフィールを示し、これは２％～９０％のＲＨの全体的範囲にわたる０．２５％未満の重量変化、および４０％～７５％のＲＨの臨界湿度範囲にわたる０．１％未満の重量変化をともなう。
【０２４３】
実施例２２４：赤外線分析
実施例２１５の結晶性化合物（Ｉ型）の赤外線（ＩＲ）吸収スペクトルは、Ｎｉｃｏｌｅｔ減衰全反射（ＡＴＲ）サンプルホルダーを装備したＡｖａｔａｒ　３６０　ＦＴ－ＩＲ分光計を用いて４０００～６７５ｃｍ$^{-1}$の周波数範囲にわたって決定した。本発明の結晶性化合物のサンプルの代表的なＩＲ吸収スペクトルは、７６６±１、、１０９７±１、１２５１±１、１４１３±１、１４４９±１、１５７９±１、１６０９±１、１６４０±１、および１６９６±１ｃｍ$^{-1}$で有意な吸収帯を有した。
【０２４４】
実施例２２５：固体状態安定性評価
実施例２１６のプロセスに従って調製した、Ｉ型の結晶性化合物のサンプルは、複数の開口ガラスバイアル中で、４０℃でかつ７５％のＲＨで保管した。特定の間隔で、代表的なバイアルの内容物を取り出して、ＤＳＣ、ＴＧＡ、ＰＸＲＤによって、そしてＨＰＬＣによって、化学純度について分析した。３ヶ月の貯蔵後、ＤＳＣまたはＴＧＡサーモグラムにおいても、ＰＸＲＤパターンにおいても検出可能な変化はなかった。貯蔵されたサンプルの化学純度は９９．５％であった。
【０２４５】
アッセイ１：５－ＨＴ$_{4(c)}$ヒトレセプターに対する放射性リガンド結合アッセイ
ａ．膜調製５－ＨＴ$_{4(c)}$
ヒト５－ＨＴ$_{4(c)}$レセプターｃＤＮＡで安定にトランスフェクトされたＨＥＫ－２９３（ヒト胚性腎臓）細胞を（［^{3}Ｈ］－ＧＲ１１３８０８膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定した場合、Ｂｍａｘ＝タンパク質１ｍｇあたり約６．０ｐｍｏｌ）、Ｔ－２２５フラスコ中で、４，５００ｍｇ／ＬのＤ－グルコースおよびピリドキシン塩酸塩（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．，Ｃａｒｌｓｂａｄ　ＣＡ：Ｃａｔ＃１１９６５）を含み、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ　＃１０４３７）、２ｍＭのＬ－グルタミンおよび（１００単位）ペニシリン－（１００μｇ）ストレプトマイシン／ｍｌ（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１５１４０）を補充したダルベッコの改変Ｅａｇｌｅｓ培地（ＤＭＥＭ）中において、５％のＣＯ$_{2}$、加湿インキュベータ中で３７℃で増殖させた。細胞は、この培地への８００μｇ／ｍＬのジェネティシン（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１０１３１）の添加による連続選択圧下で増殖させた。
【０２４６】

細胞は、およそ６０～８０％のコンフルエンシー（３５未満の継代培養）まで増殖させた。回収の２０～２２時間前、細胞を２回洗浄して、無血清ＤＭＥＭを供給した。膜調製の全段階は氷上で行なった。細胞の単層を、穏やかな機械的撹拌および２５ｍＬのピペットでの倍散によって浮かした。細胞は、１０００ｒｐｍでの遠心分離（５分）によって収集した。

【０２４７】

膜調製のために、細胞ペレットを、氷冷の５０ｍＭの４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）、ｐＨ７．４（膜調製緩衝液）（３０～４０のＴ２２５フラスコ由来の総細胞産生あたり４０ｍＬ）に再懸濁して、氷上でポリトロン・ディスラプター（ｐｏｌｙｔｒｏｎ　ｄｉｓｒｕｐｔｅｒ）を用いてホモジナイズした（１９，２×１０ｓに設定）。この得られたホモジネートを１２００ｇで５分間４℃で遠心分離した。そのペレットを廃棄して、上清を４０，０００ｇ（２０分）遠心分離した。このペレットを、膜調製緩衝液での再懸濁および４０，０００ｇ（２０分）の遠心分離によって１回洗浄した。最終のペレットを、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４（アッセイ緩衝液）（１当量Ｔ２２５フラスコ／１ｍＬ）に再懸濁した。膜懸濁のタンパク質濃度を、Ｂｒａｄｆｏｒｄの方法（Ｂｒａｄｆｏｒｄ，１９７６）によって決定した。膜は－８０℃でアリコート中で凍結保管した。

【０２４８】

ｂ．放射性リガンド結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイは、０．０２２５％のウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を含有する５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４中に２μｇの膜タンパク質を含有する４００μＬの総アッセイ容積中で、１．１ｍＬの９６－ディープウェルポリプロピレンアッセイプレート（Ａｘｙｇｅｎ）中で行った。放射性リガンドのK_d値の決定についての飽和結合研究は、０．００１ｎＭ～５．０ｎＭにおよぶ８～１２の種々の濃度で、［^{3}Ｈ］－ＧＲ１１３８０８（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｉｎｃ．，Ｂｕｃｋｓ，ＵＫ：Ｃａｔ＃ＴＲＫ９４４；比活性約８２Ｃｉ／ｍｍｏｌ）を用いて行った。化合物のpK_iの決定のための置換アッセイは、［^{3}Ｈ］－ＧＲ１１３８０８を０．１５ｎＭで、そして１０ｐＭ－１００μＭにおよぶ１１の種々の濃度の化合物を用いて行った。

【０２４９】

試験化合物は、ＤＭＳＯ中に含まれる１０ｍＭのストック溶液として受け取り、そして０．１％のＢＳＡを含有する５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、２５℃中に４００μＭに希釈し、次いで連続希釈（１：５）を同じ緩衝液中で行った。１μＭの未標識のＧＲ１１３８０８の存在下で非特異的な結合を決定した。アッセイは室温で６０分間インキュベートし、次いで、結合反応は、０．３％のポリエチレンイミンに予浸した９６ウェルＧＦ／Ｂガラスファイバーフィルタープレート（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）をこえる急速濾過によって終わらせた。フィルタープレートを、濾過緩衝液（氷冷した５０ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４）を用いて３回洗浄して、未結合の放射性活性を除去した。プレートを乾燥して、３５μＬのＭｉｃｒｏｓｃｉｎｔ－２０液体シンチレーション液（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）を、各々のウェルに添加して、そのプレートをＰａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐｃｏｕｎｔ液体シンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）中でカウントした。

【０２５０】

結合データは、１部位競合の３パラメーターモデルを用いて、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　Ｓｏｆｔｗａｒｅパッケージ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）で非線形回帰分析によって分析した。ＢＯＴＴＯＭ（曲線最小（ｃｕｒｖｅ　ｍｉｎｉｍｕｍ））を、１μＭのＧＲ１１３８０８の存在下で決定した、非特異的な結合についての値に固定した。試験化合物のK_i値を、Ｃｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式を用いて、ベスト－フィットIC_{50}値、および放射性リガンドのK_d値から、Ｐｒｉｓｍで計算した（ＣｈｅｎｇおよびＰｒｕｓｏｆｆ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ

Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，１９７３，２２，３０９９～１０８）：$K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$ここで［Ｌ］＝濃度［^{3}Ｈ］－ＧＲ１１３８０８。結果は、K_i値、pK_iの負の常用対数として表す。

【０２５１】

このアッセイでより高いpK_i値を有する試験化合物ほど、５－HT_4レセプターについてより高い結合親和性を有する。このアッセイで試験した本発明の化合物は、約７．０～約１０．０におよぶpK_i値を有した。

【０２５２】

アッセイ２：５－HT_{3A}ヒトレセプターでの放射性リガンド結合アッセイ：レセプターサブタイプ選択性の決定

ａ．膜調製５－HT_{3A}

５－HT_{3A}レセプターｃＤＮＡで安定にトランスフェクトされたＨＥＫ－２９３（ヒト胚性腎臓）細胞は、Ｍｉｃｈａｅｌ　Ｂｒｕｅｓｓ（ボン大学，ＧＤＲ）から入手した（［^{3}Ｈ］－ＧＲ６５６３０膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定した場合、Ｂｍａｘ＝タンパク質１ｍｇあたり約９．０ｐｍｏｌ）。細胞を、Ｔ－２２５フラスコ中で、または細胞工場において、１０％熱不活性化ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）（Ｈｙｃｌｏｎｅ，Ｌｏｇａｎ，ＵＴ：Ｃａｔ＃ＳＨ３００７０．０３）および（５０単位）ペニシリン－（５０μｇ）ストレプトマイシン／ｍｌ（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１５１４０）を補充した、５０％のダルベッコの改変Ｅａｇｌｅｓ培地（ＤＭＥＭ）（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ：Ｃａｔ＃１１９６５）および５０％Ｈａｍ’ｓＦ１２（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１１７６５）中において、５％CO_2、加湿インキュベータ中で、３７℃で増殖させた。

【０２５３】

細胞は、およそ７０～８０％のコンフルエンシー（３５未満の継代培養）まで増殖させた。膜調製の全段階は氷上で行なった。細胞を回収するために、培地を吸引して、細胞を、Ca^{2+}、Mg^{2+}なしのダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水（ｄＰＢＳ）でリンスした。細胞の単層を、穏やかな機械的撹拌によって浮かした。細胞は、１０００ｒｐｍでの遠心分離（５分）によって収集した。膜調製の引き続く工程は、５－$HT_{4(c)}$レセプターを発現する膜について上記されたプロトコールに従う。

【０２５４】

ｂ．放射性リガンド結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイは、９６ウェルのポリプロピレンアッセイプレートにおいて、０．０２５％のＢＳＡアッセイ緩衝液を含む５０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４中で１．５～２μｇの膜タンパク質を含有する総アッセイ容積２００μＬで行った。放射性リガンドのK_d値の決定のための飽和結合研究は、［^{3}Ｈ］－ＧＲ６５６３０（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ．，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ：Ｃａｔ＃ＮＥＴ１０１１，比活性約～８５Ｃｉ／ｍｍｏｌ）を、０．００５ｎＭ～２０ｎＭの範囲におよぶ１２の異なる濃度で用いて行った。化合物のpK_i値の決定のための置換アッセイは、［^{3}Ｈ］－ＧＲ６５６３０を０．５０ｎＭで、そして１０ｐＭ～１００μＭにおよぶ１１の異なる濃度の化合物を用いて行った。化合物は、ＤＭＳＯに含まれる１０ｍＭのストック溶液（セクション３．１を参照のこと）として受容され、０．１％のＢＳＡを含有する５０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４中に２５℃で４００μＭまで希釈され、次いで同じ緩衝液中で連続希釈（１：５）された。非特異的な結合を、１０μＭの未標識のＭＤＬ７２２２２の存在下で決定した。アッセイは室温で６０分間インキュベートし、次いで、結合反応を、０．３％のポリエチレンイミンに予浸した９６ウェルのＧＦ／Ｂガラスファイバーのフィルタープレート（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）上で急速濾過によって終わらせた。フィルタープレートを濾過緩衝液（氷冷の５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４）を用いて３回洗浄して、未結合の放射性活性を除去した。プレートを乾燥させて、３５μＬのＭｉｃｒｏｓｃｉｎｔ－２０液体シン

チレーション液（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）を、各々のウェルに添加して、プレートをＰａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐｃｏｕｎｔ液体シンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）でカウントした。

【０２５５】

結合データを、上記の非線形回帰手順を用いて分析して、K_i値を決定した。ＢＯＴＴＯＭ（曲線最小）を、１０μＭのＭＤＬ７２２２２の存在で決定した場合、非特異的な結合についての値に固定した。Ｃｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式の量［Ｌ］を、濃度［^{3}Ｈ］－ＧＲ６５６３０として規定した。

【０２５６】

５－ＨＴ$_3$レセプターサブタイプに対する５－ＨＴ$_4$レセプターサブタイプについての選択性を、比K_i（５－ＨＴ$_{3A}$）／K_i（５－ＨＴ$_{4(c)}$）として算出した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、約４０００から上は４００，０００までに及ぶ５－ＨＴ$_4$／５－ＨＴ$_3$レセプターサブタイプ反応性を有した。

【０２５７】

アッセイ３：ヒト５－ＨＴ$_{4(C)}$レセプターを発現するＨＥＫ－２９３細胞での全細胞ｃＡＭＰ蓄積Ｆｌａｓｈｐｌａｔｅアッセイ

このアッセイでは、試験化合物の機能的な力価を、５－ＨＴ$_{4(C)}$レセプターを発現するＨＥＫ－２９３細胞を種々の濃度の試験化合物と接触させた場合に生じたサイクリックＡＭＰの量を測定することによって決定した。

【０２５８】

ａ．細胞培養物

クローニングされたヒト５－ＨＴ$_{4(C)}$レセプターｃＤＮＡで安定にトランスフェクトされたＨＥＫ－２９３（ヒト胚性腎）細胞を、調製し、これは以下の２つの濃度でレセプターを発現した：（１）［^{3}Ｈ］－ＧＲ１１３８０８膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定した場合、タンパク質１ｍｇあたり約０．５～０．６ｐｍｏｌの密度、そして（２）タンパク質１ｍｇあたり約６．０ｐｍｏｌの密度。この細胞を、Ｔ－２２５フラスコ中で、４，５００ｍｇ／ＬのＤ－グルコース（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１１９６５）を含有し、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１０４３７）、および（１００単位）ペニシリン－（１００μｇ）ストレプトマイシン／ｍｌ（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１５１４０）を補充したダルベッコの改変Ｅａｇｌｅｓ培地（ＤＭＥＭ）中において、５％のCO_2、加湿インキュベータ中で３７℃で増殖させた。細胞は、この培地へのジェネティシン（８００μｇ／ｍＬ：ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１０１３１）の添加による連続選択圧下で増殖させた。

【０２５９】

ｂ．細胞調製

細胞は、およそ６０～８０％のコンフルエンシーまで増殖させた。アッセイの２０～２２時間前、細胞を２回洗浄して、４，５００ｍｇ／ＬのＤ－グルコース（ＧＩＢＣＯ－Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ１１９６５）を含有する無血清ＤＭＥＭを供給した。細胞を回収するために、培地を吸引して、１０ｍＬのＶｅｒｓｅｎｅ（ＧＩＢＣＯ－ｍｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．：Ｃａｔ＃１５０４０）を各々のＴ－２２５フラスコに添加した。細胞を室温で５分間インキュベートし、次いで機械的撹拌によってフラスコから剥がした、この細胞懸濁液を、予め温めた（３７℃）等容積のｄＰＢＳを含有する遠心分離チューブに移して、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離した。その上清を廃棄して、ペレットを、予め温めた（３７℃）刺激緩衝液（２～３のＴ－２２５フラスコあたり１０ｍＬ等価量）に再懸濁した。この時間を注記して、ゼロ時と記した。細胞を、Ｃｏｕｌｔｅｒカウンター（８μｍより上をカウント，フラスコ収率は$1-2\times10^7$細胞／フラスコ）でカウントした。細胞を、予め温めた（３７℃）刺激緩衝液（フラッシュプレートキット中に提供）中で5×10^5細胞／ｍｌの濃度で再懸濁して、３７℃で１０分間プレイ

ンキュベートした。

【０２６０】

ｃＡＭＰアッセイは、ラジオイムノアッセイ形式で、Ｆｌａｓｈｐｌａｔｅ Ａｄｅｎｙｌｙｌ Ｃｙｃｌａｓｅ Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ Ａｓｓａｙ Ｓｙｓｔｅｍを用い、^{125}Ｉ－ｃＡＭＰ（ＳＭＰ００４Ｂ，ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｃ．，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を用いて、製造業者の指示に従って行った。

【０２６１】

細胞を増殖して上記のとおり調製した。アッセイの最終の細胞濃度は、２５×１０^{3}細胞／ウェルであって、最終のアッセイ容積は１００μＬであった。試験化合物は、ＤＭＳＯに含まれる１０ｍＭのストック溶液として受容され、０．１％のＢＳＡを含有する５０ｍＭのＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４中に２５℃で４００μＭまで希釈され、次いで同じ緩衝液中で連続希釈（１：５）された。サイクリックＡＭＰ蓄積アッセイは、１０ｐＭ～１００μＭ（最終アッセイ濃度）におよぶ１１の異なる濃度の化合物で行った。５－ＨＴの濃度応答曲線（１０ｐＭ～１００μＭ）をあらゆるプレートに含んだ。この細胞を３７℃で１５分間、振盪しながらインキュベートして、その反応を、各々のウェルへの１００μｌの氷冷検出緩衝液（ｆｌａｓｈｐｌａｔｅキットに提供される）の添加によって終わらせた。そのプレートを密閉して、４℃で一晩インキュベートした。結合した放射性活性を、Ｔｏｐｃｏｕｎｔ（Ｐａｃｋａｒｄ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）を用いるシンチレーション近似分光法によって定量した。

【０２６２】

反応物の１ｍＬあたりに生じたｃＡＭＰの量を、製造業者のユーザーマニュアルに示される指示に従って、ｃＡＭＰ標準曲線から推定した。データは、３パラメーターのシグモイド用量応答モデルを用いてＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ Ｓｏｆｔｗａｒｅパッケージでの非線形の回帰分析によって分析した（勾配は一体に制約）。力価のデータは、５０％最大応答の有効濃度であるＥＣ$_{50}$値の負の常用対数であるｐＥＣ$_{50}$値として報告される。

【０２６３】

このアッセイにおいて高いｐＥＣ$_{50}$値を示す試験化合物ほど、５－ＨＴ$_{4}$レセプターをアゴナイズすることについてより高い力価を有する。このアッセイで試験された本発明の化合物は、例えば、タンパク質１ｍｇあたり約０．５～０．６ｐｍｏｌの密度を有する細胞株（１）において、約７．５～約９．５におよぶｐＥＣ$_{50}$値を有した。

【０２６４】

アッセイ４：ｈＥＲＧ心臓カリウムチャネルを表す、細胞全体におけるカリウムイオン流の阻害のインビトロ電圧クランプアッセイ

ｈＥＲＧ ｃＤＮＡで安定にトランスフェクトされたＣＨＯ－Ｋ１細胞は、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ＷｉｓｃｏｎｓｉｎのＧａｉｌ Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎから入手した。細胞を、必要になるまで極低温貯蔵で保持した。細胞は、１０％のウシ胎仔血清および２００μｇ／ｍＬのジェネティシンを補充したダルベッコの改変イーグル培地／Ｆ１２中で増殖させて継代した。細胞を、ポリ－Ｄ－リジン（１０μｇ／ｍＬ）コーティングガラスカバースリップ上に、３５ｍｍ^{2}のディッシュ（２ｍＬの培地を含む）に、単離された細胞が細胞全体の電圧クランプ研究に選択され得る密度で播種した。そのディツシュを加湿５％ＣＯ$_{2}$環境において３７℃で維持した。

【０２６５】

細胞外溶液を少なくとも７日ごとに調製して、使用しない場合は４℃で保管した。この細胞外溶液は、以下を含んだ（ｍＭで）：ＮａＣｌ（１３７）、ＫＣｌ（４）、ＣａＣｌ$_{2}$（１．８）、ＭｇＣｌ$_{2}$（１）、グルコース（１０）、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）（１０）、ｐＨ７．４にＮａＯＨで。この細胞外溶液は、試験化合物の存在の有無において、リザーバー中に含まれ、それから約０．５ｍＬ／分で記録チャンバに流れた。細胞内溶液を調製して、アリコートにして、使用日まで－２０℃で保管した。この細胞内溶液は、以下を含んだ（ｍＭ）：ＫＣｌ（１

３０）、$MgCl_2$（１）、エチレングリコール－ｂｉｓ（β－アミノエチルエーテル）Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸塩（ＥＧＴＡ）（５）、ＭｇＡＴＰ（５）、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）（１０）、ｐＨ７．２にＫＯＨで。全ての実験は、室温で行なった（２０～２２℃）。

【０２６６】

細胞を播種するカバースリップを記録チャンバに移して、連続的に還流させた。Ｇｉｇａｏｈｍシールを、細胞とパッチ電極との間で形成した。一旦安定なパッチが達成されれば、電圧クランプ方式で記録を開始し、ここで最初の保持電圧は－８０ｍＶであった。安定な細胞全体の電流が達成された後に、細胞を試験化合物に曝した。標準的な電圧プロトコールは以下であった：４．８秒間にわたって－８０ｍＶ～＋２０ｍＶの保持電圧の段階、５秒間にわたる－５０ｍＶへ再分極し、次いでもとの保持電極（－８０ｍＶ）に戻る。この電圧プロトコールを１５秒ごとに１回行った（０．０６７Ｈｚ）。再分極相の間のピーク電流振幅は、ｐＣｌａｍｐソフトウェアを用いて決定した。試験化合物を３μＭの濃度で５分間細胞上に還流させ、その後に化合物の非存在下で５分のウオッシュアウト期間を続けた。最終的に、正のコントロール（シサプリド、２０ｎＭ）を灌流液に添加して、細胞の機能を試験した。－８０ｍＶ～＋２０ｍＶのステップでｈＥＲＧチャネルを活性化させて、外向きの電流を生じる。－５０ｍＶへの後退によって、チャネルが不活性化および非活性化から戻るので、外向きのテール電流が生じる。

【０２６７】

再分極相の間のピーク電流振幅は、ｐＣＬＡＭＰソフトウェアを用いて決定した。コントロールおよび試験記事データを、Ｏｒｉｇｉｎ（登録商標）（ＯｒｉｇｉｎＬａｂ Ｃｏｒｐ．，Ｎｏｒｔｈａｍｐｔｏｎ ＭＡ）に送り、ここで個々の電流振幅を、化合物の非存在下の最初の電流振幅に正規化した。この正規化した電流の平均および標準誤差を各々の条件について、計算して、実験の時間経過に対してプロットした。

【０２６８】

試験物またはビヒクルコントロール（通常は０．３％ＤＭＳＯ）のいずれかに対する５分の曝露後に観察されたK^+電流阻害の間で比較を行った。実験群の間の統計的な比較を、２集団、独立ｔ検定（Ｍｉｃｒｏｃａｌ Ｏｒｉｇｉｎ ｖ．６．０）を用いて行った。相違は、ｐ＜０．０５で有意とみなした。

【０２６９】

このアッセイにおけるカリウムイオン流の阻害パーセントが小さいほど、治療因子として用いた場合、試験化合物が心臓再分極のパターンを変化する能力が小さい。例えば、このアッセイで３μＭの濃度で試験した実施例１～１４の化合物は、約２０％未満を含む、約３０％未満のカリウムイオン流の阻害を示した。

【０２７０】

アッセイ５：経口バイオアベイラビリティのインビトロモデル：Ｃａｃｏ－２浸透アッセイ

Ｃａｃｏ－２浸透アッセイを行って、試験化合物が経口投与後に腸を通過して血流に入る能力をモデリングした。ヒト小腸単層の密着結合を模倣するようにデザインした、溶液中の試験化合物が細胞の単層に浸透する速度を決定した。

【０２７１】

Ｃａｃｏ－２（結腸、腺癌；ヒト）細胞は、ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ；Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ）から入手した。浸透の研究のために、細胞を６３，０００細胞／cm^2の密度で、予め湿らせたトランスウェル（ｔｒａｎｓｗｅｌｌｓ）ポリカーボネートフィルター（Ｃｏｓｔａｒ；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）に播種した。細胞の単層を培養物中で２１日後に形成した。トランスウェルプレートにおける細胞培養後、細胞単層を含む膜を、トランスウェルプレートから剥がして、拡散チャンバ（Ｃｏｓｔａｒ；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）に挿入した。この拡散チャンバを、温度制御のために、循環する外部熱安定性調節の３７℃の水を装備した加熱ブロックに挿入した。エアー・マニフォールドで拡散チャンバの各々半分に９５％O_2

／５％CO_2を送達し、そして、かき乱されない境界層を減じるのに有効であった細胞単層を横切るラミナフローパターンを生み出した。

【０２７２】

浸透の研究は、試験化合物の濃度を１００μＭで、そして^{14}Ｃマンニトールを用いて行って、単層の一体性をモニターした。全ての実験は、３７℃で６０分間行った。サンプルを、チャンバのドナーおよびレシーバー側の両方から０、３０および６０分で採取した。サンプルを、試験化合物およびマンニトールの濃度についてＨＰＬＣまたは液体シンチレーションカウンターによって分析した。透過係数（K_p）はｃｍ／秒で算出した。

【０２７３】

このアッセイでは、約10×10^{-6}ｃｍ／秒より大きいK_p値を、好ましいバイオアベイラビリティの指標とみなす。このアッセイで試験した本発明のそれらの化合物は代表的には、約10×10^{-6}ｃｍ／秒～約50×10^{-6}ｃｍ／秒のK_p値を示した。

【０２７４】

アッセイ６：ラットにおける薬物動態学的研究

試験化合物の水溶液処方物を、約５～約６のｐＨで０．１％の乳酸中で調製した。Ｍａｌｅ Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット（ＣＤ株，Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）に、試験化合物を、静脈内投与（ＩＶ）を介して２．５ｍｇ／ｋｇの用量、または経口胃管（ＰＯ）によって５ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。投与容積は、ＩＶでは１ｍｌ／ｋｇで、ＰＯ投与では２ｍＬ／ｋｇであった。連続的な血液サンプルを動物の投与前、および投与の２（ＩＶのみ）、５、１５および３０分後、ならびに１、２、４、８および２４時間後に採集した。血漿中の試験化合物の濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）（ＭＤＳ ＳＣＩＥＸ，ＡＰＩ ４０００，Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）によって、１ｎｇ／ｍＬという、より低い定量限界で決定した。

【０２７５】

標準的な薬物動態学的パラメーターを、非コンパートメント分析（ＩＶについてはＭｏｄｅｌ２０１、ＰＯについてはＭｏｄｅｌ ２００）によって、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｖｅｒｓｉｏｎ４．０．１，Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ，Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ）を用いて評価した。時間に対する、血漿中の試験化合物の濃度の曲線の最大をC_{max}と表示する。投与の時点から最終の測定可能な濃度までの濃度下面積対時間の曲線（ＡＵＣ（０－ｔ））を、線形台形公式によって算出した。経口のバイオアベイラビリティ（Ｆ（％））、すなわち、ＰＯ投与についてのＡＵＣ（０－ｔ）対、ＩＶ投与についてのＡＵＣ（０－ｔ）の用量正規化比は以下のように算出した：

$$F(\%)=AUC_{PO}/AUC_{IV}\times Dose_{IV}/Dose_{PO}\times100\%$$

試験化合物がこのアッセイで、より大きい値のパラメーターC_{max}、ＡＵＣ（０－ｔ）、およびＦ（％）を示すほど、経口投与された場合より大きいバイオアベイラビリティを有すると期待される。本発明の好ましい化合物は、代表的には約０．０６～約０．８μｇ／ｍＬにおよぶC_{max}値、および代表的には約０．１４～約１．２μｇ・ｈｒ／ｍＬにおよぶＡＵＣ（０－ｔ）値を有した。例えば、実施例１の化合物は、ラットモデルにおいて０．８μｇ／ｍＬのC_{max}値、１．２μｇ・時間／ｍＬのＡＵＣ（０－ｔ）値および約７５％という経口バイオアベイラビリティ（Ｆ（％））を有した。

【０２７６】

本発明は、その特定の実施形態を参照して記載されてきたが、種々の変化が行われてもよく、そして等価物が本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく置換されてもよいことが当業者によって理解されるべきである。さらに、多くの改変が、本発明の目的、趣旨、および範囲へ、特定の状況、物質、物質の組成、工程段階または工程を適合させるように行なわれてもよい。全てのこのような改変は、本明細書に添付される特許請求の範囲内であるとみなされる。さらに、本明細書において上記に引用される全ての刊行物、特許および特許文献は、個々に参照によって援用されるかのように、本明細書において全体が参照によって援用される。

【図面の簡単な説明】
【０２７７】
本発明の種々の局面は、添付の図面を参照して図示される。
【図１】図１は、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（Ｉ型）の粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図２】図２は、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（Ｉ型）についての示差走査熱量測定（ＤＳＣ）のトレース（上のトレース、右の縦軸）および熱重量分析（ＴＧＡ）のトレース（下のトレース、左の縦軸）を示す。
【図３】図３は、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（Ｉ型）についての動的湿度吸収（ｄｙｎａｍｉｃ　ｍｏｉｓｔｕｒｅ　ｓｏｒｐｔｉｏｎ）（ＤＭＳ）等温線を示す。
【図４】図４は、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（ＩＩ型）についての示差走査熱量測定（ＤＳＣ）のトレース（上のトレース、右の縦軸）および熱重量分析（ＴＧＡ）のトレース（下のトレース、左の縦軸）を示す。
【図５】図５は、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（ＩＩＩ型）の粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図６】図６は、結晶性４－（４－｛［（２－イソプロピル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル（ＩＩＩ型）についての示差走査熱量測定（ＤＳＣ）のトレース（上のトレース、右の縦軸）および熱重量分析（ＴＧＡ）のトレース（下のトレース、左の縦軸）を示す。

【図１】

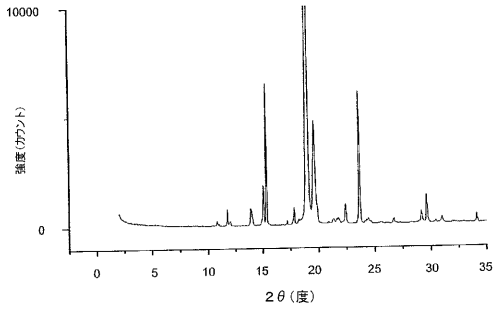


Figure 1

【図２】

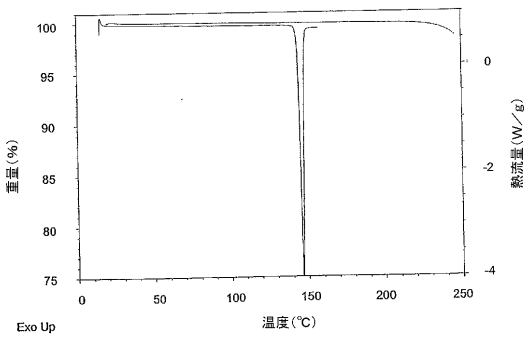


Figure 2

【図３】

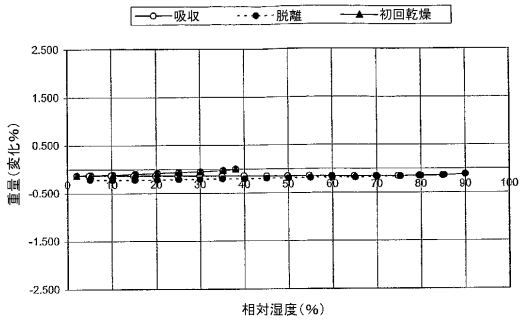


Figure 3

【図４】

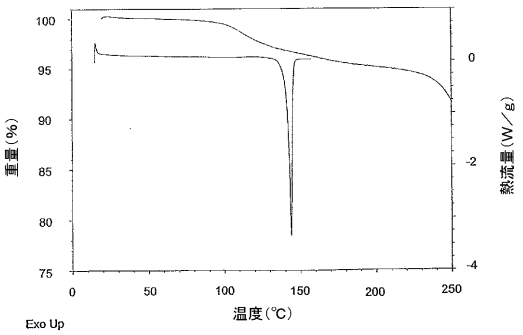


Figure 4

【図５】

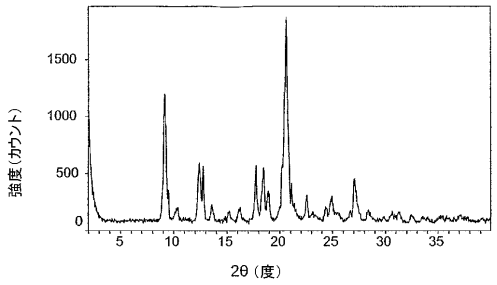


Figure 5

【図６】

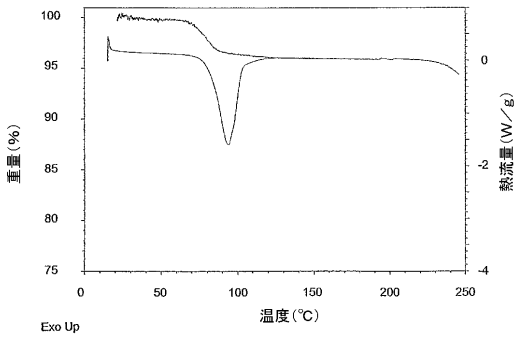


Figure 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ	*31/4545*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545	
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ	*1/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/10	
Ａ６１Ｐ	*1/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/14	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	

(31)優先権主張番号　60/748,415
(32)優先日　平成17年12月8日(2005.12.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(72)発明者　ジャンドロン，　ローランド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１１０，　サンフランシスコ，　フランコニア　ストリート　３４５
(72)発明者　チアン，　ラン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，　フォスター　シティー，　サンタ　マリア　レーン　７８８
(72)発明者　チョウイ，　ソクーキ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４３０１，　パロ　アルト，　エンバーカデロ　ロード　５２５
(72)発明者　ロング，　ダニエル　ディー.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１１４，　サンフランシスコ，　２３アールディー　ストリート　４３５８
(72)発明者　ファザリー，　ポール　アール.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１０７，　サンフランシスコ，　ミネソタ　ストリート　９２１
(72)発明者　マルケス，　ダニエル
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０１９，　ハーフ　ムーン　ベイ，　ツーレーヌ　レーン　２０３７
(72)発明者　ダルジール，　ショーン　エム.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１０５，　サンフランシスコ，　ハリソン　ストリート　２０１　ナンバー９２１
(72)発明者　フィザカーリー，　キルステン　エム.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４９０１，　サン　ラファエル，　マッコイ　ロード　１０

審査官　熊谷　祥平

(56)参考文献　特開２００４－２７７３１８（ＪＰ，Ａ）
Bioorg. & Med. Chem. Lett., ２００１年, vol.11, no.21, p.2807-2811

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

C07D 401/14
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/5377
A61P 1/00
A61P 1/04
A61P 1/10
A61P 1/14
A61P 25/00
A61P 25/14
A61P 25/18
A61P 25/28
A61P 37/08
A61P 43/00
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 413/14
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)