

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7092776号

(P7092776)

(45)発行日 令和4年6月28日(2022.6.28)

(24)登録日 令和4年6月20日(2022.6.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

請求項の数 3 (全117頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-542201(P2019-542201)

(86)(22)出願日 平成30年2月2日(2018.2.2)

(65)公表番号 特表2020-505434(P2020-505434
A)

(43)公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/016687

(87)国際公開番号 WO2018/144900

(87)国際公開日 平成30年8月9日(2018.8.9)

審査請求日 令和3年2月2日(2021.2.2)

(31)優先権主張番号 62/454,475

(32)優先日 平成29年2月3日(2017.2.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/506,298

(32)優先日 平成29年5月15日(2017.5.15)

最終頁に続く

(73)特許権者 518073309

アリゾナ ボード オブ リージェンツ オ
ン ビハーフ オブ ザ ユニバーシティー
オブ アリゾナアメリカ合衆国, 8 5 7 2 1 アリゾナ
州, ツーソン, ザ ユニバーシティー オ
ブ アリゾナ, テック トランスファー
アリゾナ, ユニバーシティー サービシ
ーズ アネックス, フォース フロアー,
ビー. オー. ボックス 2 1 0 3 0 0 エー
110000338

(74)代理人

特許業務法人HARAKENZO WO
RLD PATENT & TRADEM
ARK

(72)発明者 カーナ, メイ

最終頁に続く

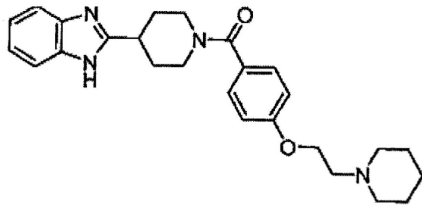
(54)【発明の名称】 c r m p 2 の S U M O 関連修飾の小分子拮抗物質及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

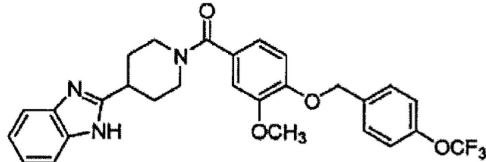
その薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を含む、下記からなる群から選択される
化合物。

【化 1】



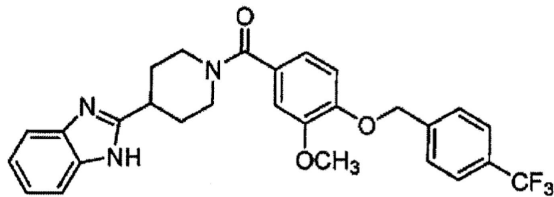
(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)メタノン(AZ168)、

10

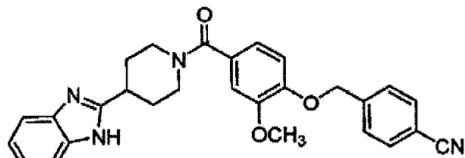


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル)メタノン(AZ170)、

20

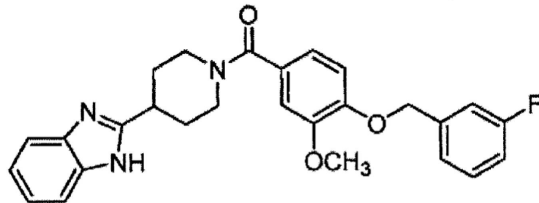


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)メタノン(AZ172)、



4-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェノキシ)メチル)ベンゾニトリル(AZ173)、

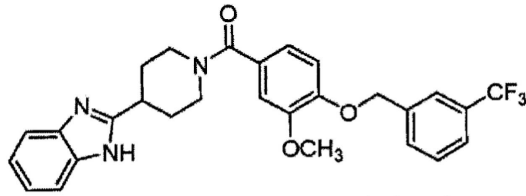
30



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ177)、

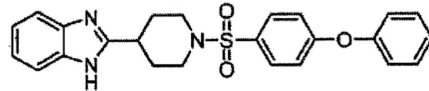
40

50

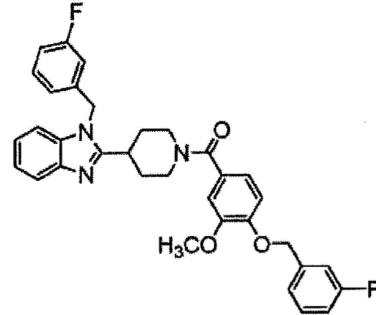


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)
(3-メトキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)
フェニル)メタノン (AZ178)

10

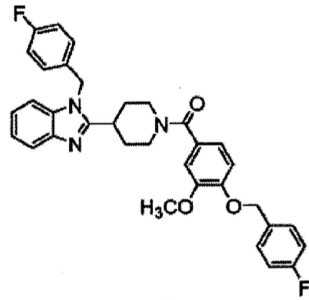


2-(1-(4-フェノキシフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)
-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ192)



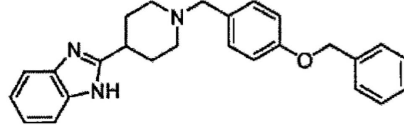
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)
ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-
メトキシフェニル)メタノン (AZ194)

20



(4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-
-3-メトキシフェニル)メタノン (AZ195)

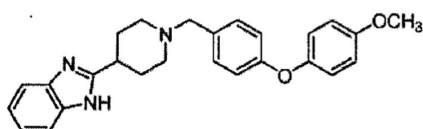
30



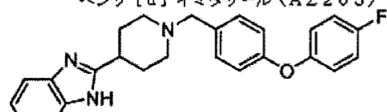
2-(1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-
ベンゾ[d]イミダゾール (AZ203)

40

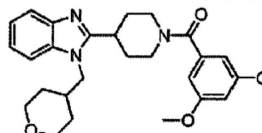
50



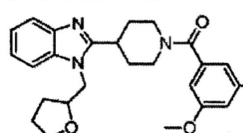
2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ205)



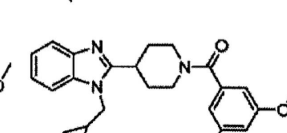
2-(1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ206)



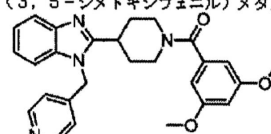
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(4-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



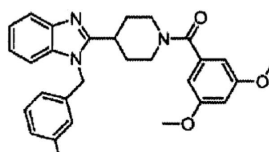
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(4-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



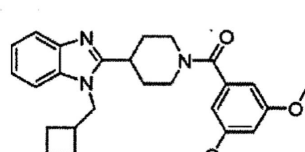
(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



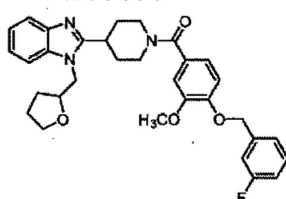
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-ピリジン-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



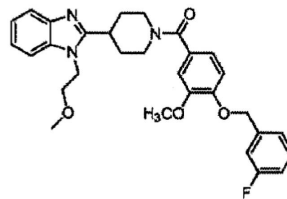
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル (4-(1-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル (4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、

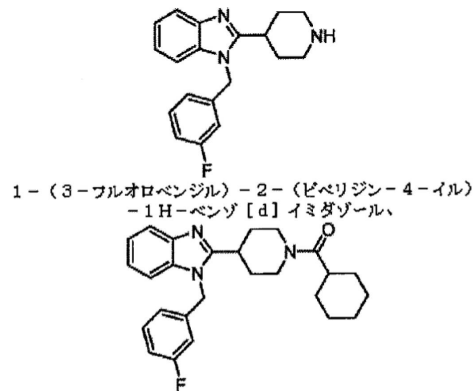
10

20

30

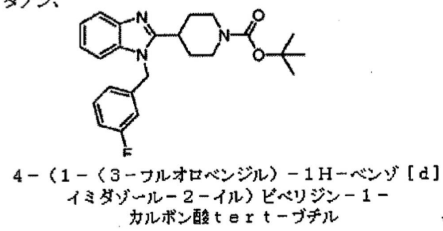
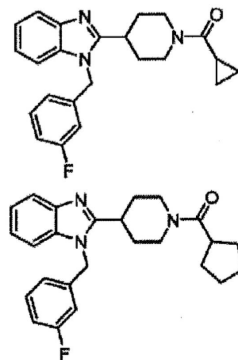
40

50



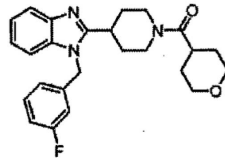
10

シクロヘキシル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロプロピル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、

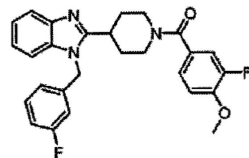


20

シクロペンチル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)
ピペリジン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン、

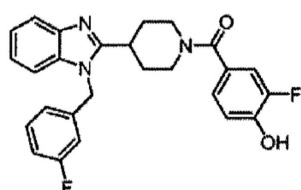


30

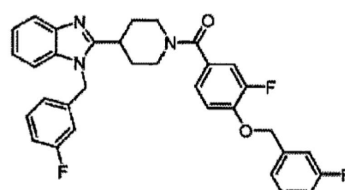
(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-
ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、

40

50

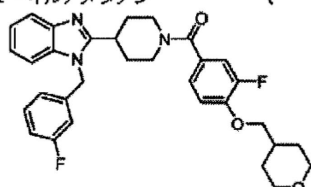


(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) (4-
(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン
-1-イル) メタノン

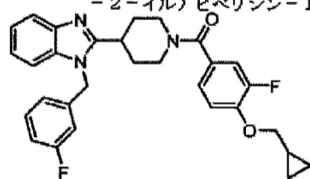


(3-フルオロ-4-(3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d]
イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、

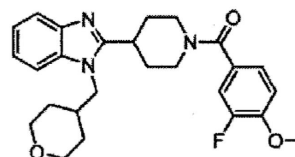
10



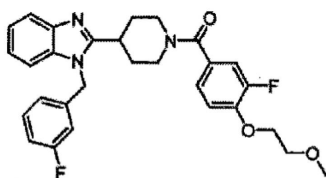
(3-フルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール
-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン



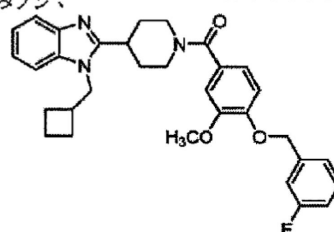
(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル)
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d]
イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、



(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)
(4-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン
-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ [d]
イミダゾール-2-イル) ピペリジン
-1-イル) メタノン



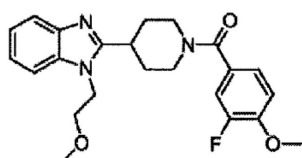
(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d]
イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、



(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)
(4-(1-(2-メトキシエチル)
-1H-ベンゾ [d] イミダゾール
-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、

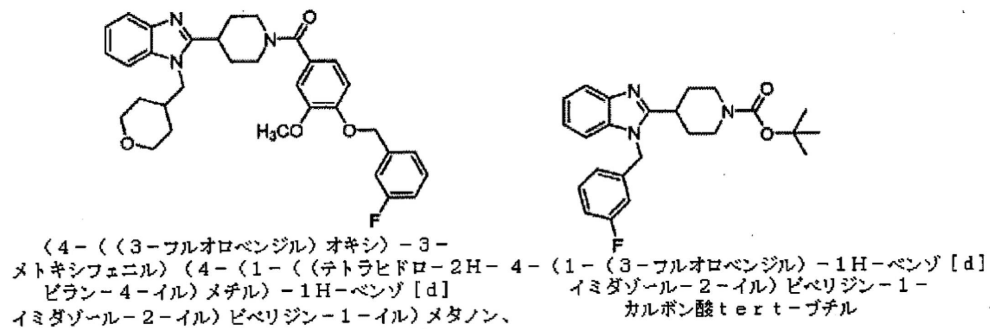
(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ [d]
イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (4-
(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-
メトキシフェニル) メタノン

30

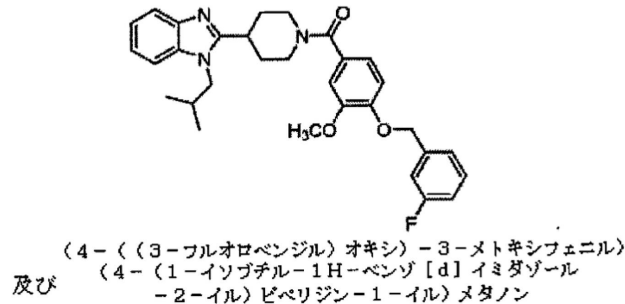


40

50



10



20

【請求項2】

得られる化合物が、Nav1.7活性を阻害することができる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年2月3日出願の米国仮出願第62/454,475号及び2017年5月15日出願の米国仮出願第62/506,298号に対する優先権及びこれらの利益を主張するものであり、これらは参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、医薬品化学分野に属する。詳細には、本発明は、コラプシン反応媒介タンパク質2 (CRMP2) の小ユビキチン様修飾物質 (SUMO) 関連修飾 (SUMO化) の拮抗物質として機能する、ピペリジニル-ベンゾイミダゾール構造を有する新たなクラスの小分子、ならびに電位開口型ナトリウムチャンネル1.7 (Nav1.7) 関連の掻痒、嗅覚消失、片頭痛事象、及び/または疼痛 (例えば、神経障害性疼痛) の処置用治療薬としてのその使用に関する。

40

【背景技術】

【0003】

序論

電位開口型Nav1.7ナトリウムチャンネルは、侵害受容性疼痛に関連する神経節内の末梢神経系 (背根神経節 (DRG)、三叉神経及び交感神経節 (例えば、Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, & Waxman SG (2013) Natu

50

re reviews Neuroscience 14:49-62)を参照)、ならびに嗅上皮(例えば、Ahn HS, et al., (2011) Molecular pain 7:32を参照)を含む)において優先的に発現される。そこでNav1.7は、刺激に応答して活動電位を発火するのに必要な電位活性閾値を調節する(例えば、Estacion M, et al. (2011) Molecular pain 7:92; Momin A, & Wood JN (2008) Curr Opin Neurobiol 18:383-388を参照)。

【0004】

Nav1.7をコードする遺伝子SCN9Aにおける変異は、特徴的なヒトの疼痛症候群をもたらす(例えば、Bennett DL, & Woods CG (2014) Lancet neurology 13:587-599; Dib-Hajj SD, et al., (2008) Adv Genet 63:85-110.:85-110; Jarecki BW, et al., (2008) J Physiol 586:4137-4153; Waxman SG (2007) Neurology 69:505-507を参照)。いくつかのマウスの研究も、痛覚におけるNav1.7の重要性を実証している。ヒトでの知見と一致して、感覚ニューロンのNav1.8陽性集団において機能的なNav1.7が欠如しているNav1.7コンディショナルノックアウトマウスは、疼痛及び嗅覚消失に対する著明な非感受性を示すが、他の点では表現型的に正常である(例えば、Minett MS, et al., (2012) Nature communications 3:791; Weiss J, et al. (2011) Nature 472:186-190を参照)。これらのマウスは、機械的感受性及び上脊髄性温度感覚の異常を示さない。加えて、Nav1.7ノックアウトマウスは、ホルマリン誘導の炎症性疼痛もフロイント完全アジュバント(CFA)誘導の温痛覚過敏も発生しない。全ての感覚ニューロンでのNav1.7の欠失は、有害な温度感覚のさらなる喪失をもたらす。SCN9Aが全ての感覚ニューロンで欠失している場合、神経障害性疼痛に対する応答は影響を受けない(例えば、Minett MS, et al., (2012) Nature communications 3:791を参照)。

【0005】

このような研究は、痛覚におけるNav1.7の重要性を示し、またNav1.7を疼痛治療のための理想的な薬物ターゲットとして際立たせるものである。

【発明の概要】

【0006】

Nav1.7選択的化合物(例えば、Chowdhury S, et al., (2011) Bioorganic & medicinal chemistry letters 21:3676-3681; London C, et al., (2008) Bioorganic & medicinal chemistry letters 18:1696-1701; Williams BS, et al., (2007) Biochemistry 46:14693-14703を参照)、ペプチド毒素(例えば、Yang S, et al., (2013) PNAS 110:17534-17539を参照)、及び中和抗体(例えば、Lee JH, et al., (2014) Cell 157:1393-1404を参照)は、一時的な部分的痛覚消失をもたらすに過ぎず、一部のNav1.7機能獲得変異患者は、パンナトリウムチャネルブロッカーに応答する(例えば、Choi JS, et al., (2009) Exp Neurol 216:383-389; Fischer TZ, et al., (2009) Ann Neurol 65:733-741を参照)。ある精密医療アプローチは、ゲノミクス及び分子モデリングを用いて、Nav1.7の機能獲得変異を有する少数のヒトにおける疼痛を処置することが実証されている(例えば、Cao L, et al., (2016) Science translational medicine 8:335ra356; Geha P, et al., (2016) JAMA Neurol 73:659-667を参照)。最近開発された化合物(例えば、PF-0485624(例えば、McCormack

10

20

30

40

50

K, et al., (2013) PNAS 110:E2724-2732を参照)) (例えば、Nav1.7及びNav1.2における等効力の阻害と、Nav1.6に対する4倍小さいに過ぎない効力とを実証したGX-674 (例えば、Ahuja S, et al., (2015) Science 350:aac5464を参照))は、臨床まで進んでいない。したがって、Nav1.7創薬プログラムに対する著しい投資にもかかわらず、周辺的な成功が見られているに過ぎない。

【0007】

最近、Nav1.7の表面発現及び電流密度が、細胞質軸索CRMP2のSUMO化によりコントロールされることが示された (例えば、Dustrude et al., (2013) J Biol Chem 288(34):24316-24331; Dustrude, et al., (2016) PNAS 113, E8443-E8452を参照)。その上、SUMOタンパク質は、*in vivo*でSUMO E2-結合酵素Ubc9を介しCRMP2を修飾することが示されている (例えば、Ju, et al., Channels 7:3, 153-159, 2013を参照)。CRMP2はニューロンにおける複数のプロセスを制御しており、当初CRMP2はニューロン極性の機構を制御することが見いだされた (例えば、Fukata, et al., (2002) Nat Cell Biol 4(8):583-591; Yoshimura et al., (2010) Cell 120(1):137-149を参照)。サイクリン依存性キナーゼ5 (Cdk5) によるCRMP2リン酸化 (例えば、Cole, et al., (2006) J Biol Chem 281(24):16591-16598を参照)、グリコゲンシンターゼキナーゼ3β (例えば、Yoshimura et al., (2010) Cell 120(1):137-149を参照)、Rho関連タンパク質キナーゼ (例えば、Arimura et al., (2000) J Biol Chem 275(31):23973-23980を参照)、またはSrcファミリーキナーゼFyn (例えば、Uchida, et al., (2009) J Biol Chem 284(40):27393-27401を参照) 及びYes (例えば、Varrin-Doyer M, et al. (2009) J Biol Chem 284(19):13265-13276を参照) は、その多様な細胞機能 (神経突起成長、エンドサイトーシス、及びイオンチャネルトラフィックを含む) を駆動する (例えば、Dustrude (2013) J Biol Chem 288(34):24316-24331; Brittain JM, et al (2011) Nat Med 17(7):822-829; Moutal A, et al., (2015) Front Cell Neurosci 8:471; Brustovetsky T, et al., (2014) J Biol Chem 289(11):7470-7482を参照)。CRMP2トラフィック機能の研究から、CRMP2は、エンドサイトーシスタンパク質Numbとの相互作用により、L1-細胞接着分子のエンドサイトーシスを促進することが明らかになった (例えば、Nishimura T, et al. (2003) Nat Cell Biol 5(9):819-826を参照)。このNumbは、クラスリン媒介エンドサイトーシスのイニシエーターである上皮成長因子受容体経路基質15 (Eps15) を動員する (例えば、Santolini E, et al. (2000) Numb is an endocytic protein. J Cell Biol 151(6):1345-1352を参照)。

【0008】

本発明の実施形態を開発する途上で行った実験により、ピペリジニル-ベンゾイミダゾール構造を有する小分子化合物が同定された。この化合物は、Nav1.7制御に必要とされるCRMP2のSUMO関連翻訳後修飾 (SUMO化) との拮抗を通じて、Nav1.7活性の阻害物質として機能する。このような化合物は、さらに、CRMP2のSUMO化との拮抗を通じてNav1.7の間接的制御が可能であることが決定され、そのため、Nav1.7活性増大に関連する疼痛を妨害 (例えば、防止、減少、減弱) 可能であることが決定された。

10

20

30

40

50

【0009】

本発明の実施形態を開発する途上で行った実験により、さらに、ピペリジニル-ベンゾイミダゾール構造を有するこのような化合物が哺乳類対象内の内因性オピオイドを上方制御可能であることが決定された。実際に、このような実験は、このような化合物の投与が、CRMP2のSUMO化の阻害と同時に内因性オピオイド（プロエンケファリン）のmRNAレベルの上方制御をもたらすことを実証した。

【0010】

本発明の実施形態を開発する途上で行った実験により、さらに、E2ユビキチン-結合酵素Ubc9に対し特異的なCRMP2内の結合ポケットが同定された（例えば、実施例II）。具体的には、このような実験は、本明細書に記載の特定の小分子化合物（例えば、AZ145、AZ159、AZ160、AZ161、AZ162、AZ168、AZ170、AZ172、AZ173、AZ177、AZ178、AZ190、AZ192、AZ193、AZ194、AZ195、AZ198、AZ203、AZ205、及びAZ206（図5～24参照））における、このCRMP2結合ポケットを通じたCRMP2との結合能力を実証した。このような結果はさらに、同定されたCRMP2結合ポケットを通じたCRMP2とのこのような結合が、Ubc9とCRMP2との間の結合を阻害し、それにより、Ubc9とCRMP2との間の結合に依存する下流の活性（例えば、CRMP2 SUMO化、Nav1.7タンパク質の発現及び活性、Nav1.7タンパク質の発現及び活性に関連する疼痛）を阻害することを示した。図5～24に示されるように、野生型CRMP2内の以下のアミノ酸（下記の野生型配列を参照）は、CRMP2結合ポケットと会合していることが示された：Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440。野生型CRMP2アミノ酸配列（マウス；アクセッション番号008553；www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/008553）は以下の通り。

【0011】

【表1】

```

1 msyqgkknip ritsdrllik ggkivnddqs fyadiymedg likqigenli vpggvktiea
61 hsrnvipggi dvhtrfqmpd qgmstaddff qgtkaalagg ttmiidhvvp epgtsliaaf
121 dqwrewadsk sccdyslhvd itewhkgiqe emealvkdhg vnsflvymaf kdrfqltdsq
181 iyevlsvird igaiavvhae ngdiaeeqq rilldgitgp eghvlsrpee veaeavnrsi
241 tianqtnclpl yvtkvmsksa aeiviaqarkk gtvvygepit aslgtgdgshy wsknwakaaa
301 fvtspplspd pttpdflnsl lscgdlqvtg sahctfntaq kavgkdnftl ipegtngtee
361 rmsviwdkav vtgkmdenqf vavtstnaak vfnlyprkgr isvgdadlv iwdpdsvkti
421 sakthnsale ynifegmecr gsplvvisqg kivledgtlh vtegsgryp rkpfpdfvyk
481 rikarsrlae lrgvprglyd gpvcevsvtp ktvtpassak tspakqqapp vrnlnhqsgfs
541 lsgaqiddni prrttqriva ppgggranits lg

```

【0012】

本発明は、Nav1.7活性に関連する掻痒または疼痛（例えば、神経障害性疼痛）を患う動物（例えば、ヒト）を、治療有効量の本発明の小分子（例えば、CRMP2のSUMO化を阻害するように構成されたピペリジニル-ベンゾイミダゾール構造を有する小分子）に曝露することが、このような疼痛を阻害もしくは軽減する、及び／または他の治療タイプの疼痛緩和効果に対する感受性を増大させることを企図している。一部の実施形態において、このような化合物は、以下のCRMP2アミノ酸残基（Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440）のうちの1つ以上により特徴づけられるCRMP2結合ポケット内でのドッキングを通じて、このような疼痛を阻害もしくは軽減する

、及び／または他の治療タイプの疼痛緩和効果に対する感受性を増大させることができ、それによりCRMP2とUbc9との間の結合を防止し、それによりCRMP2のSUMO化を防止する。

【0013】

本発明は、CRMP2のSUMO関連翻訳後修飾（SUMO化）（これによりNav1.7活性を間接的に制御する）に対するこのような拮抗物質が、このような疼痛を阻害もしくは軽減するために単剤療法として投与される場合、またはこのような疼痛を阻害もしくは軽減するためにさらなる薬剤（複数可）（例えば、他の疼痛緩和剤）との時間的關係において投与される場合に、掻痒、Nav1.7活性に関連する疼痛、嗅覚消失、及び／または片頭痛事象の処置（例えば、阻害及び／または軽減）に対するアンメットニーズを満たすことを企図している。

10

【0014】

その上、本発明は、CRMP2のSUMO関連翻訳後修飾（SUMO化）（これによりNav1.7活性を間接的に制御する）に対するこのような拮抗物質が、疼痛を阻害もしくは軽減するために単剤療法として投与される場合、またはさらなる薬剤（複数可）（例えば、疼痛緩和剤）との時間的關係において投与される場合に、対象における内因性オピオイド発現及び／または活性を誘導することに対するアンメットニーズを満たすことを企図している。

【0015】

本発明におけるある特定のピペリジニルベンゾイミダゾール化合物は、光学異性体を含めた立体異性体として存在し得る。本発明には全ての立体異性体が含まれ、純粋な個別の立体異性体調製物及びそれぞれの濃縮された調製物の両方として、そしてこのような立体異性体のラセミ混合物ならびに個別のジアステレオマー及びエナンチオマーの両方（これらは当業者に周知された方法に従って分離することができる）が含まれる。

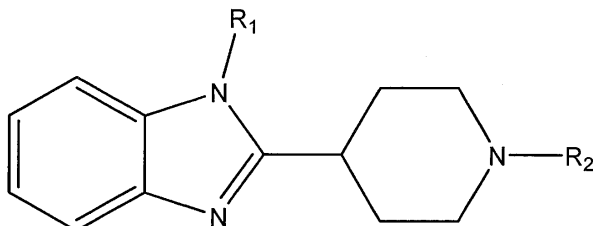
20

【0016】

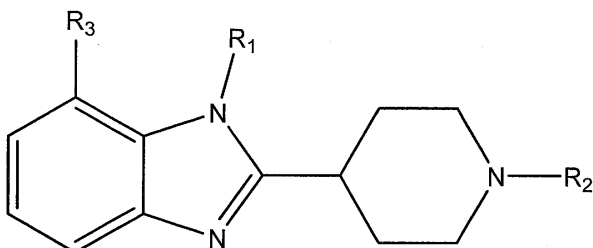
特定の実施形態において、本発明は、式I：

【0017】

【化1】



または式II：



30

40

【0018】

内に包含されたピペリジニルベンゾイミダゾール構造を有する小分子化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／またはプロドラッグを含む）を提供する。

【0019】

式I及びIIは、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がSUMOとCRMP2との間の結合を防止するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立

50

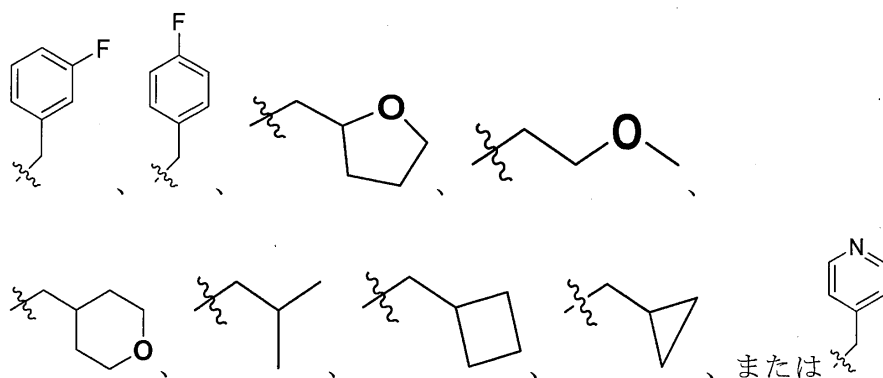
的に、得られる化合物が C R M P 2 の S U M O 化を防止するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R 1、R 2、及び R 3 のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が N a v 1 . 7 関連活性を間接的に阻害するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R 1、R 2、及び R 3 のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が N a v 1 . 7 活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、神経障害性疼痛）を阻害または軽減することを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R 1、R 2、及び R 3 のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が、C R M P 2 の S U M O 化の防止を通じて N a v 1 . 7 関連活性を阻害し、そのため N a v 1 . 7 活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、神経障害性疼痛）を阻害または軽減するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R 1、R 2、及び R 3 のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が内因性オピオイド（例えば、プロエンケファリン）の発現及び／または活性を誘導するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R 1、R 2、及び R 3 のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が C R M P 2 結合ポケット内で結合及び／またはドッキングすることを可能にする任意の化学部分を含み、当該 C R M P 2 結合ポケットは、以下の C R M P 2 アミノ酸残基のうちの 1 つ以上により特徴づけられる：L y s 2 3、V a l 2 5、S e r 3 0、T y r 3 2、M e t 6 4、S e r 3 1 9、S e r 3 2 2、T r p 3 6 6、V a l 3 7 0、V a l 3 7 1、G l y 3 7 3、L y s 3 7 4、M e t 3 7 5、A s p 3 7 6、G l u 3 7 7、G l u 3 7 7、G l n 3 7 9、P r o 4 1 4、A s p 4 1 5、S e r 4 1 6、V a l 4 1 7、及び A r g 4 4 0。一部の実施形態において、R 1、R 2、及び R 3 のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が C R M P 2 結合ポケット内で U b c 9 の結合及び／またはドッキングを阻害するのを可能にする任意の化学部分を含み、当該 C R M P 2 結合ポケットは、以下の C R M P 2 アミノ酸残基のうちの 1 つ以上により特徴づけられる：L y s 2 3、V a l 2 5、S e r 3 0、T y r 3 2、M e t 6 4、S e r 3 1 9、S e r 3 2 2、T r p 3 6 6、V a l 3 7 0、V a l 3 7 1、G l y 3 7 3、L y s 3 7 4、M e t 3 7 5、A s p 3 7 6、G l u 3 7 7、G l u 3 7 7、G l n 3 7 9、P r o 4 1 4、A s p 4 1 5、S e r 4 1 6、V a l 4 1 7、及び A r g 4 4 0。

【0020】

このような化合物は、R 1 のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R 1 は、水素、

【0021】

【化2】



【0022】

である。

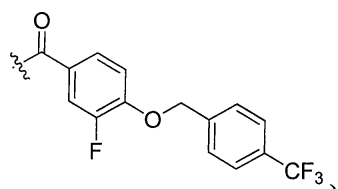
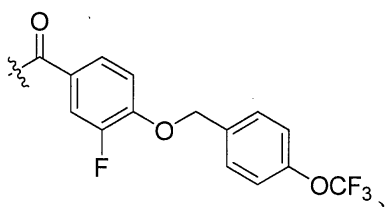
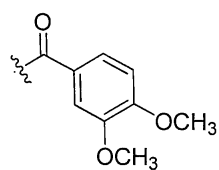
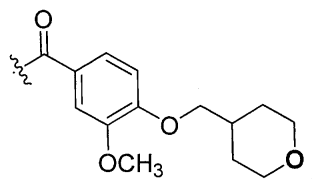
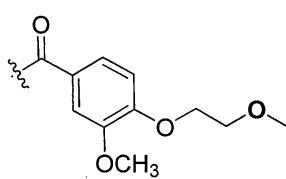
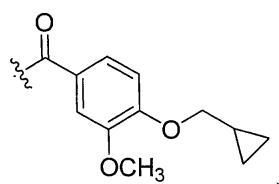
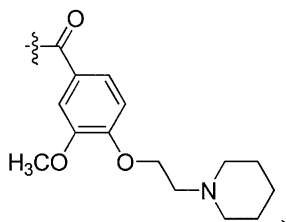
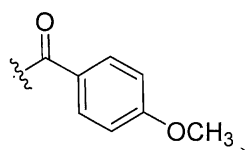
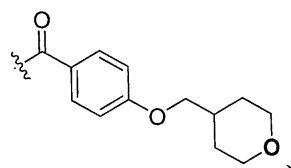
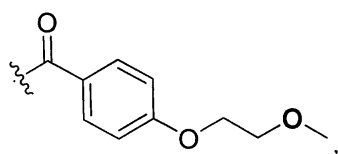
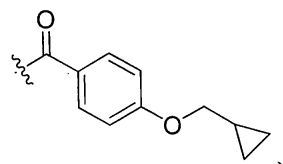
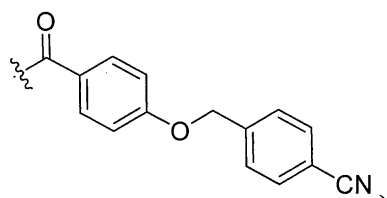
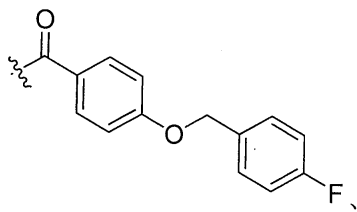
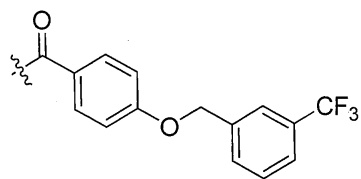
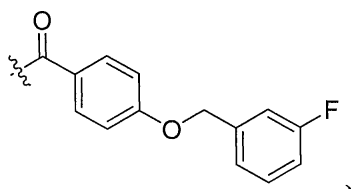
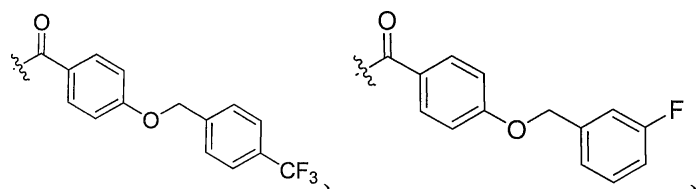
【0023】

このような化合物は、R 2 のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R 2 は、水素、

【0024】

Chemical structures of 18 substituted benzene derivatives, including sulfonamides, ethers, and amides, with various functional groups like trifluoromethyl, cyano, and methoxy.

40



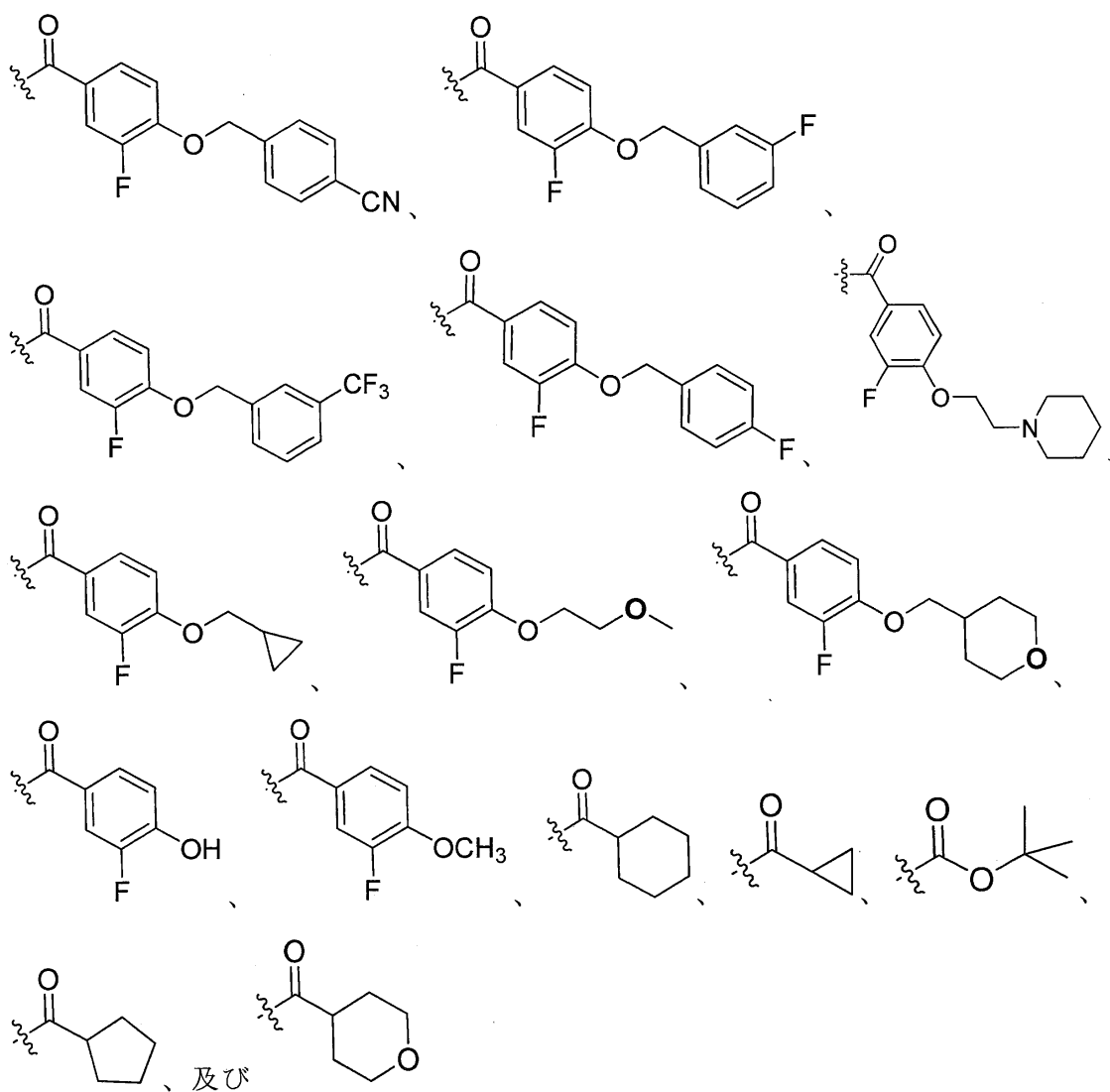
10

20

30

40

50



【 0 0 2 5 】

である。

【 0 0 2 6 】

このような化合物は、R 3 のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R 3 は、水素または C H 3 である。

【 0 0 2 7 】

一部の実施形態において、式 I 及び II について以下の化合物が企図されている：

【 0 0 2 8 】

10

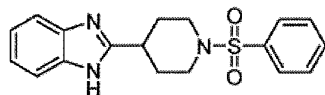
20

30

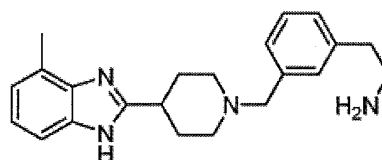
40

50

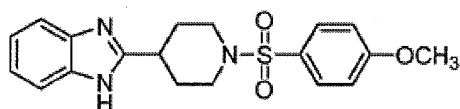
【化 4】



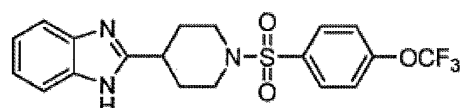
2-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ158)



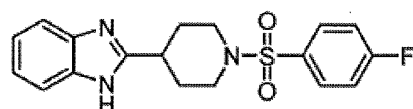
2-(3-((4-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)エタン-1-アミン (AZ145)



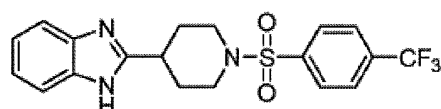
2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ159)



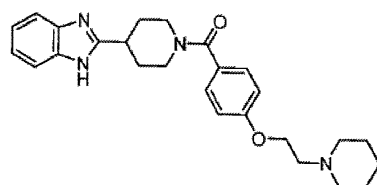
2-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ160)



2-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ161)



2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ162)



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)メタノン (AZ168)

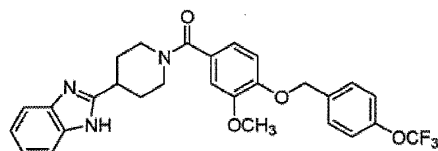
10

20

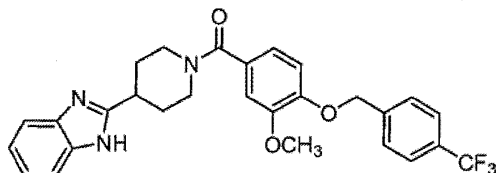
30

40

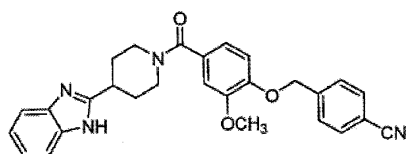
50



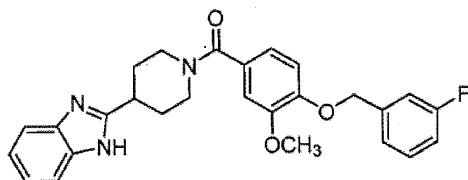
(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル)メタノン(AZ170)



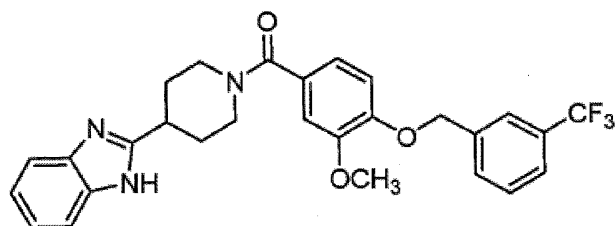
(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)メタノン(AZ172)



4-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェノキシ)メチル)ベンゾニトリル(AZ173)



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ177)



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)メタノン(AZ178)

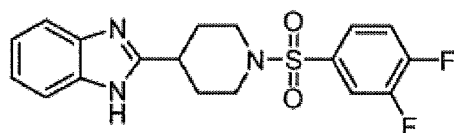
10

20

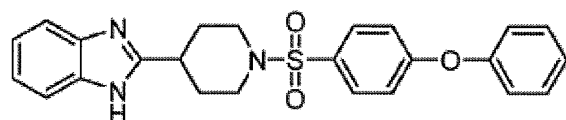
30

40

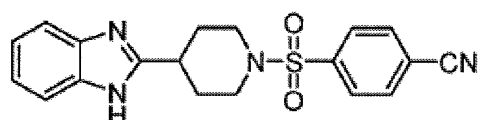
50



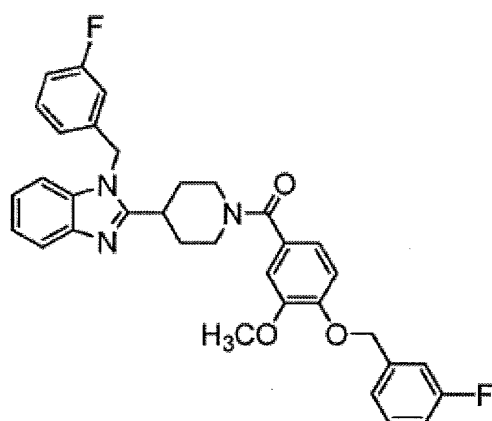
2-(1-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ190)



2-(1-(4-フェノキシフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ192)



4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾニトリル (AZ193)



(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン (AZ194)

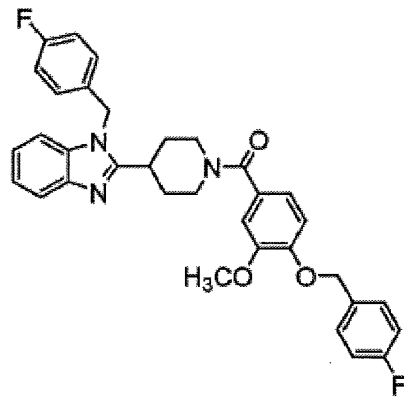
10

20

30

40

50



(4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベン
ゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-
イル)(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-
メトキシフェニル)メタノン (AZ195)

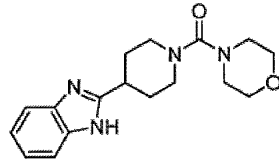
10

20

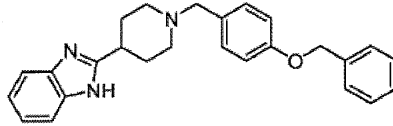
30

40

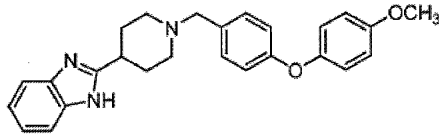
50



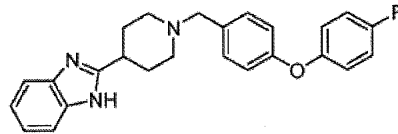
(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (モルホリノ) メタノン (AZ198)、



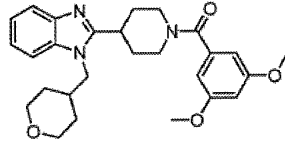
2-(1-(4-(ベンジルオキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ203)、



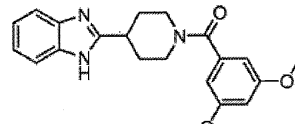
2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ205)、



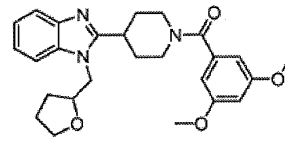
2-(1-(4-(4-フルオロフェノキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ206)、



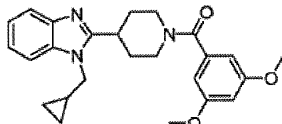
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、



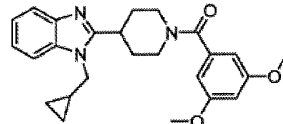
(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、



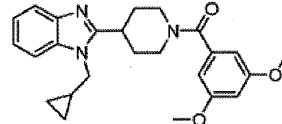
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、



(4-(1-(シクロプロピルメチル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、



(4-(1-(シクロプロピルメチル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、



(4-(1-(シクロプロピルメチル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、

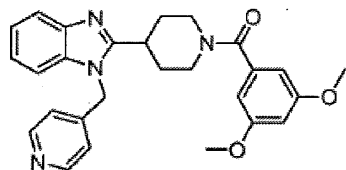
10

20

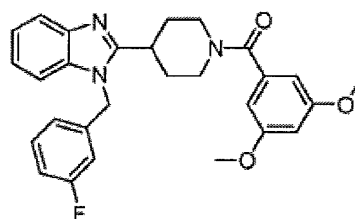
30

40

50

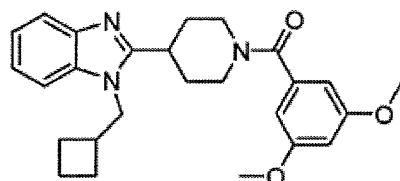


(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-ピリジン-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

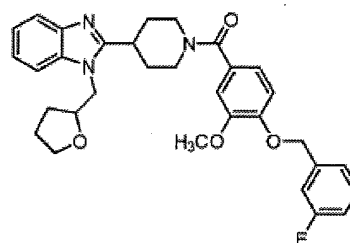


(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

10

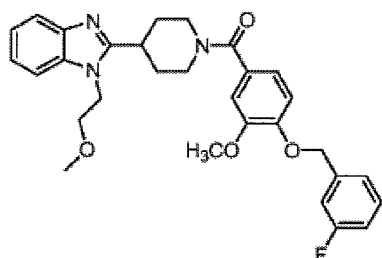


(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン



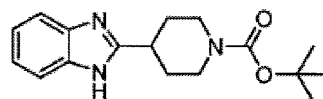
(4-((3-フルオロベンジル) オキシ)-3-メトキシフェニル) (4-(1-((テトラヒドロフラン-2-イル) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

20



(4-((3-フルオロベンジル) オキシ)-3-メトキシフェニル) (4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

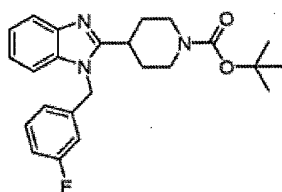
30



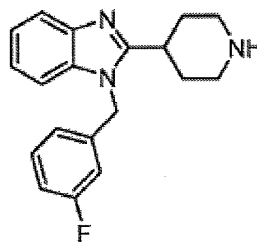
4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

50

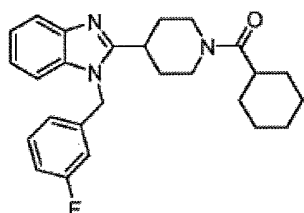


4 - (1 - (3 - フルオロベンジル) -
1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 -
イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e
r t - ブチル



1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 -
(ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ベン
ゾ [d] イミダゾール

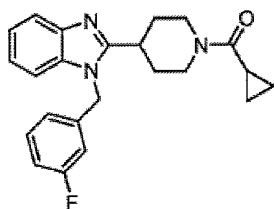
10



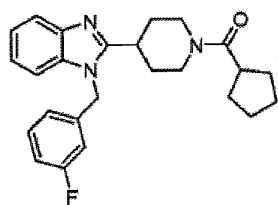
シクロヘキシル (4 - (1 - (3 - フル
オロベンジル) - 1 H - ベンゾ [d] イ
ミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1
- イル) メタノン

20

シクロプロピル (4 - (1 - (3 - フルオロベンジル)
- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリ
ジン - 1 - イル) メタノン



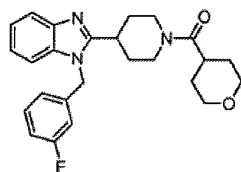
30



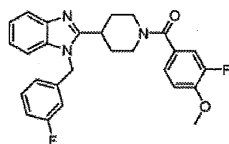
シクロペンチル (4 - (1 - (3 - フルオロベンジル)
- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリ
ジン - 1 - イル) メタノン

40

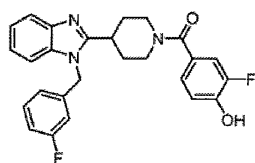
50



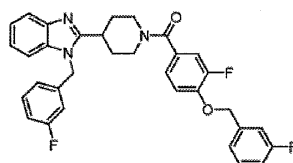
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン、



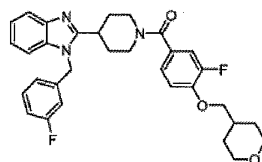
(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-
(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダ
ゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



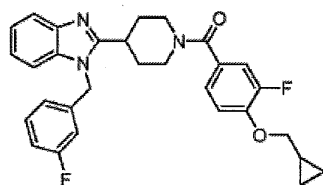
(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(4-(1-
(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミ
ダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(3-フルオロ-4-(3-フルオロベンジル)オキ
シ)フェニル)(4-(1-(3-フルオロベンジル)
-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリ
ジン-1-イル)メタノン、



(3-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン
-4-イル)メトキシ)フェニル)(4-(1-(3-
フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル)(4-
(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダ
ゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、

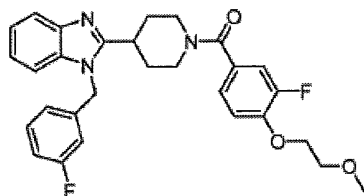
10

20

30

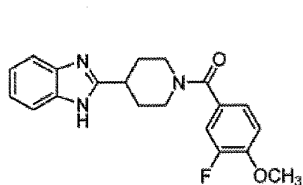
40

50

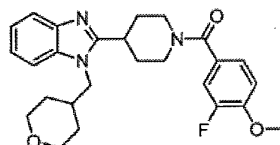


(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

10

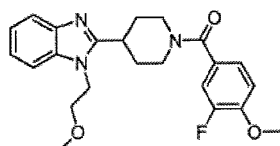


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン、

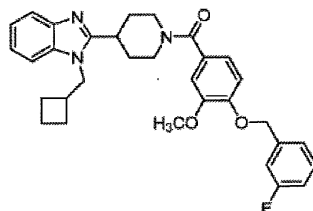


(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) (4-(1-(4-(2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、

20

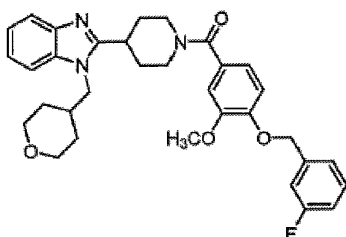


(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) (4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン、

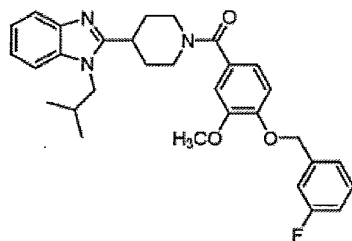
30



(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル (4-(1-(4-(2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

40

50



(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-
3-メトキシフェニル)(4-(1-イソプロ
ピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イ
ル)ピペリジン-1-イル)メタノン

及び

【0029】

その上、本発明は、本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を含む薬学的組成物を提供する。

【0030】

本発明はさらに、治療量の明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を、Nav1.7活性に関連する掻痒、疼痛（例えば、急性、炎症性、及び／または神経障害性の疼痛）、嗅覚消失、及び／または片頭痛事象を患う対象（例えば、ヒト患者）に投与することを通じて、Nav1.7活性に関連する掻痒及び／または疼痛及び／または嗅覚消失及び／または片頭痛事象を阻害及び／または軽減する方法を提供する。当該方法は、Nav1.7活性に関連する特定のタイプの掻痒、疼痛、嗅覚消失、及び／または片頭痛事象に限定されない。一部の実施形態において、Nav1.7活性に関連する疼痛は、神経障害性疼痛である。一部の実施形態において、このような化合物の投与はCRMP2のSUMO化の阻害をもたらす、当該阻害はNav1.7活性の拮抗作用をもたらす。一部の実施形態では、このような化合物は、1つ以上の疼痛緩和剤と同時に投与される。

【0031】

したがって、本発明はさらに、治療量の明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を投与することを通じて、内因性オピオイドの上方制御及び／または発現を誘導する方法を提供する。このような方法は、特定のタイプまたは種類の内因性オピオイドの上方制御に限定されない。一部の実施形態において、内因性オピオイドはプロエンケファリンである。一部の実施形態において、このような方法はさらに、Nav1.7活性に関連する掻痒及び／または疼痛（例えば、急性、炎症性、及び／または神経障害性の疼痛）を患う対象（例えば、哺乳類対象）（例えば、ヒト対象）の処置で使用される。当該方法は、Nav1.7活性に関連する特定のタイプの疼痛または掻痒に限定されない。一部の実施形態において、Nav1.7活性に関連する疼痛は、神経障害性疼痛である。一部の実施形態において、このような化合物の投与はCRMP2のSUMO化の阻害をもたらす、当該阻害はNav1.7活性の拮抗作用をもたらす。一部の実施形態において、このような化合物の投与はCRMP2のSUMO化の阻害をもたらす、当該阻害は、Ubc9と、以下のCRMP2アミノ酸残基のうちの1つ以上により特徴づけられるCRMP2結合ポケットとの間の結合の防止を通じて、Nav1.7活性の拮抗作用をもたらす：Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440。一部の実施形態では、このような化合物は、1つ以上の疼痛緩和剤と同時に投与される。

【0032】

本発明は、患者（例えば、ヒト患者）におけるNav1.7活性に関連する掻痒、嗅覚消失、片頭痛事象、または疼痛（例えば、急性、炎症性、及び／または神経障害性の疼痛）

を処置、改善、または防止する方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0033】

本発明は、患者における内因性オピオイド（例えば、プロエンケファリン）の発現及び／または活性を上方制御する方法であって、当該患者（例えば、ヒト患者）に、治療有効量の、本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0034】

その上、本発明は、このような化合物のうちの1つ以上を含むキットを提供する。一部の実施形態において、本発明は、このような化合物と、当該化合物を、Nav1.7活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、急性、炎症性、及び神経障害性の疼痛、及び搔痒）を経験しているもしくは経験する危険性がある、及び／または内因性オピオイドの上方制御を必要とする患者に投与するための説明書とを含むキットを提供する。

【0035】

ある特定の実施形態において、本発明は、CRMP2とUbc9との間の結合を妨害（例えば、阻害、防止、減少）する400～750の範囲の分子量の化合物を同定する方法であって、以下の能力：

- a) 化合物がGlu377の骨格NH-基からの水素結合を許容する、水素結合相互作用を形成する；
- b) 化合物がLys23の側鎖-NH₂基からの水素結合を許容する、水素結合相互作用を形成する；
- c) 化合物がGly373の骨格CO-基に対する水素結合を供与する、水素結合相互作用を形成する；
- d) 化合物がGlu377の側鎖-COOH基に対する水素結合を供与する、水素結合相互作用を形成する；
- e) 化合物がArg440の側鎖グアニジン基からの水素結合を許容する、水素結合相互作用を形成する；
- f) 化合物がAsp376の側鎖-COOH-基に対する水素結合を供与する、水素結合相互作用を形成する；
- g) Lys23の側鎖-NH₂基との静電的相互作用を形成する；及び
- h) Asp376の側鎖-COOH基との静電的相互作用を形成する；

のうちの1つ以上を有することが示されている化合物であって、

化合物の1つ以上の重原子が、結合ポケットを規定する以下のCRMP2残基：Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440の重原子のいずれかの6 Å範囲内に位置するように、結合ポケットの親油性結合領域とのファンデルワールス相互作用を形成することもできる、化合物を選択することを含む、方法を提供する。

【0036】

一部の実施形態において、このような方法を用いて同定された化合物は、さらに、飽和移動差核磁気共鳴（STD-NMR）アッセイにおいてUbc9間の結合を阻害する能力について試験される。

【0037】

一部の実施形態において、このような方法を用いて同定された化合物は、さらに、以下のCRMP2アミノ酸残基のうちの1つ以上により特徴づけられるCRMP2結合ポケットに結合する能力について試験される：Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及

びArg440。

【0038】

一部の実施形態において、このような方法を用いて同定された化合物は、さらに、CRM P2とUbc9との間の相互作用を阻害する能力について試験される。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】TTXまたはAZ194によるNavチャンネルのブロックがPenk発現を上方制御することを実証している。TTXまたはAZ194への曝露（6時間）により、培養したラットDRGニューロンにおけるPenk mRNAが増大したが、AZ208への曝露では増大しなかった（群当たりn=4）。データは、L27リボソームRNAを基準に正規化されている。

10

【図2】ReN 194が、他のNav1.x hERG及びCaV2.2チャンネルに影響を及ぼすことなくナノモル効力でNav1.7を阻害することを示している。（a）ReN 194（構造が示されている）によるラットDRGからのNav1.7阻害における濃度-応答曲線。20 μMの最高濃度において、試験した他のNav1.xチャンネル（凡例の囲みを参照）は影響を受けなかった。（b）ReN 194（500 nM）は、ヒトDRGにおけるTTX-S Nav1.7電流（トレース）を約66%低減した。（c）ReN 194（20 μM）は、周知のhERGブロッカーE-4031（1 μM）により阻害されたhEK293細胞におけるhERG K⁺電流（トレース）に影響を及ぼさなかった。（d）ReN 194（20 μM）は、周知のCaV2.2選択的ブロッカーω-コノトキシンGVIA（1 μM）により阻害されたDRGにおけるピークCaV2.2電流に影響を及ぼさなかった。

20

【図3】ReN 206 5 μM（丸）により生成された経時的な電流増幅（±SEM）における平均周波数（使用）依存性低下の概要。対照DRGニューロンは、0.03% DMSO（四角）で処置した。30の同一な試験パルス（10 Hz）にて印加した。任意の所与パルス（パルス_N）におけるピーク電流を初期パルス（パルス₁）に应答したピーク電流で割ることにより、利用可能な電流の差を計算した。データは、条件当たり5~6細胞からのものである。

【図4】AZ194は、神経部分損傷（SNI）により誘導される侵害受容性挙動を低減する。ラットは、左後肢に神経部分損傷（SNI）を受けた。左パネル：足退避閾値（PWT）は、切開から24時間後に顕著に低下した。AZ194の髄腔内注射（i.t.）により、示された時間におけるPWTが有意に反転した（n=5-8；*p<0.05；二元配置ANOVA及びボンフェローニ事後検定）。このとき、時間は「対象内変動」因子として扱い、処置は対象「間」変動因子として扱った。右パネル：PWTにおける台形法を用いた曲線下面積（AUC）（左に時間経過で示されたデータについての概要）が示されている。*p<0.05；一元配置分散分析及びダネット事後分析。誤差バーは、平均±s.e.m.を表す。AZ194の注射（0.5 μg/5 μl）によりPWTが有意に反転した（n=5-8；*p<0.05；二元配置ANOVA及びダネット事後分析）が、AZ205の注射では反転しなかった。

30

【図5】図5~24は、CRM P2結合ポケット内の本明細書に記載の化合物（AZ145、AZ159、AZ160、AZ161、AZ162、AZ168、AZ170、AZ172、AZ173、AZ177、AZ178、AZ190、AZ192、AZ193、AZ194、AZ195、AZ198、AZ203、AZ205、及びAZ206）を個別に図示するモデリングイメージと、それぞれの化合物の周囲にあるCRM P2結合ポケット内の関連するアミノ酸のポジショニングとを示している。図5は、CRM P2結合ポケット内の本明細書に記載の化合物（AZ145）を図示するモデリングイメージと、当該化合物の周囲にあるCRM P2結合ポケット内の関連するアミノ酸のポジショニングとを示している。

40

【図6】CRM P2結合ポケット内の本明細書に記載の化合物（AZ159）を図示するモデリングイメージと、当該化合物の周囲にあるCRM P2結合ポケット内の関連するア

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

【図 23】 CRMP2 結合ポケット内の本明細書に記載の化合物 (AZ205) を図示す

るモデリングイメージと、当該化合物の周囲にある C R M P 2 結合ポケット内の関連するアミノ酸のポジショニングとを示している。

【図 2 4】 C R M P 2 結合ポケット内の本明細書に記載の化合物 (A Z 2 0 6) を図示するモデリングイメージと、当該化合物の周囲にある C R M P 2 結合ポケット内の関連するアミノ酸のポジショニングとを示している。

【図 2 5】 A Z 1 9 4 が C R M P 2 に結合し、 U b c 9 に結合しないことを示している。

【図 2 6】 C R M P 2 S U M O 化の標的化は、シナプス前 N a v 1 . 7 局在化を低下させる。(A) 脊髄の腰髄後角からのシナプス分画の統合性を示す免疫ブロット。非 P S D 分画をシナプス前マーカーシナプトフィジンにおいて濃縮し、 P S D 分画をシナプス後マーカー P S D 9 5 において濃縮した。フロチリンを充填対照として使用する。(B) 指示化合物の髄腔内投与から 2 時間後の、脊髄の腰髄後角におけるシナプス前 N a v 1 . 7 レベルを示す免疫ブロット。フロチリンを充填対照として使用する。(C) 指示化合物の髄腔内投与から 2 時間後の、脊髄の腰髄後角におけるシナプス前部位の N a v 1 . 7 局在化低下を示す棒グラフ。 N a v 1 . 7 レベルは、充填対照フロチリン及びシナプス前マーカーシナプトフィジンを基準に正規化した。平均 + s . e . m . 、 * p < 0 . 0 5 、ノンパラメトリック一元配置 A N O V A 。

【図 2 7】 A Z 化合物によるナトリウム流入の阻害の評価。初代ラット感覚ニューロンを F u r a 2 - A M で充填し作動させて、指示化合物の不在下 (対照、 0 . 0 1 % D M S O) または 5 μ M (もしくは A Z 2 3 3 の場合は 1 μ M) 存在下で、 3 0 μ M のベラトリジンを用いて N a + チャネルを開放した。棒グラフは、 4 匹の別々のラットからの条件当たり少なくとも 3 9 1 細胞からの正規化された蛍光平均 + s . e . m . を表す。プロトタイプ C R M P 2 S U M O 化阻害物質 (A Z 1 9 4) について、各実験で試験した。

【図 2 8】 A Z 1 9 4 は、 N a V 1 . 7 チャネルを直接的にブロックしない。初代ラット感覚ニューロンを、指示時間の間、 D M S O 0 . 1 % または 5 m M A Z 1 9 4 と共にインキュベートした。左：棒グラフは、 3 匹の別々のラットからの条件当たり少なくとも 1 4 細胞からの正規化されたピークナトリウム電流密度 + s . e . m . を表す。 * p < 0 . 0 5 、クラスカル・ウォリス検定。中央：指示時間の間、 D M S O 0 . 1 % または 5 m M A Z 1 9 4 と共にインキュベートしたラット感覚ニューロンからのナトリウム電流の電流電圧の関係。右：不活性化の生物物理学的特性は、対照に対し、いかなる時点においても A Z 1 9 4 により改変されなかった。

【 0 0 4 0 】

定義

本明細書で使用する「 S U M O 化」という用語は、小ユビキチン様修飾物質 (S U M O) ファミリーのタンパク質による細胞タンパク質の翻訳後修飾を指す。 S U M O 化は、 3 つのタイプの S U M O 化酵素：活性化酵素 E 1 (2 つのサブユニット、 S A E 1 及び S A E 2 / U b a 2 から構成される)、結合酵素 E 2 (U b c 9)、及びおよそ 1 0 種の E 3 リガーゼのうちの 1 つ、により触媒される複数のステップを必要とする。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用する「プロドラッグ」という用語は、親「薬物 (d r u g)」分子の薬理学的に不活性な誘導体であって、プロドラッグから活性薬物に解放または転換する (例えば、酵素的、生理的、機械的、電磁的に) ために標的生理学システム内での生体内変換 (例えば、自発的または酵素的な) を必要とする誘導体を指す。プロドラッグは、安定性、水溶性、毒性、特異性の欠如、または生体利用能の限界に関連する問題を克服するように設計される。例示的なプロドラッグは、活性薬物分子自体と、化学的マスキング基 (例えば、薬物の活性を可逆的に抑制する基) とを含む。一部のプロドラッグは、代謝条件下で切断可能な基を有する化合物のバリエーションまたは誘導体である。プロドラッグは、当技術分野で公知の方法、例えば、 A T e x t b o o k o f D r u g D e s i g n a n d D e v e l o p m e n t , K r o g s g a a r d - L a r s e n a n d H . B u n d g a a r d (e d s .) , G o r d o n & B r e a c h , 1 9 9 1 (特 に 、 C h a p t e r 5 : “ D e s i g n a n d A p p l i c a t i o n s o f P r o d r u g ”) を参照する。

gs”) ; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985 (特に pp. 309-396); Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995 (特に、Vol 1ならびに pp. 172-178及び pp. 949-982); Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; 及び Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987 に記載されている方法を用いて、親化合物から容易に調製することができる。

【0042】

例示的なプロドラッグは、生理的条件下で加溶媒分解を経るか、または酵素的分解もしくは他の生化学的変換（例えば、リン酸化、水素添加、脱水素、グリコシル化）を経ると、*in vivo* または *in vitro* で薬学的に活性になる。プロドラッグは、哺乳類生物における水溶性、組織適合性、または放出遅延の利点を提供することが多い（例えば、Bundgaard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); 及び Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992) を参照）。一般的なプロドラッグとしては、酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコール（例えば、低級アルコール）との反応により調製されるエステル、または親アルコールと好適なカルボン酸（例えば、アミノ酸）との反応により調製されるエステル、親酸化合物とアミンとの反応により調製されるアミド、反応してアシル化塩基誘導体（例えば、低級アルキルアミド）を形成する塩基性基、またはリン含有誘導体、例えば、リン酸エステル、ホスホン酸エステル、及びホスホロアミド酸エステル（環状のリン酸、ホスホン酸、及びホスホロアミド酸を含む）が挙げられる（例えば、米国特許出願公開第 US 2007/0249564 A1 号（この全体が参照により本明細書に組み入れられる）を参照）。

【0043】

本明細書で使用する「薬学的に許容される塩」という用語は、ターゲット動物（例えば、哺乳類）において生理的に認容される、本発明の化合物の任意の塩（例えば、酸または塩基との反応により得られる塩）を指す。本発明の化合物の塩は、無機または有機の酸及び塩基から誘導することができる。酸の例としては、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自身は薬学的に許容されないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得る上での中間生成物として有用な塩を調製する際に用いてもよい。

【0044】

塩基の例としては、以下に限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）水酸化物、アンモニア、及び式 NW_4^+ の化合物（式中、W は C_{1-4} アルキルである）などが挙げられる。

【0045】

塩の例としては、以下に限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩

、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。塩の他の例としては、 Na^+ 、 NH_4^+ 、及び NW_4^+ （式中、Wは C_{1-4} アルキル基である）などの好適なカチオンと混和された本発明の化合物のアニオンが挙げられる。治療的使用に関し、本発明の化合物の塩は薬学的に許容されるものとして企図されている。しかし、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩も、例えば薬学的に許容される化合物の調製または精製においては有用となり得る。

10

【0046】

本明細書で使用する「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子（有機であっても無機であっても）との物理的会合を指す。この物理的会合は、しばしば水素結合を含む。ある特定の場合では、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に取り込まれたときに、単離可能である。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。例示的な溶媒和物としては、水和物、エタノラート、メタノラートが挙げられる。

【0047】

本明細書で使用する「治療有効量」という用語は、障害における1つ以上の症状の改善をもたらす、または障害の進行を防止する、または障害の後退を引き起こすのに十分な治療剤の量を指す。例えば、 Nav1.7 活性に関連する疼痛の処置に関しては、一実施形態において、治療有効量は、患者が経験する疼痛の量を、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%低下させる治療剤の量を指すことになる。

20

【0048】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容されるビヒクル」という用語は、任意の標準的な薬学的担体、溶媒、界面活性剤、またはビヒクルを包含する。好適な薬学的に許容されるビヒクルには、水性ビヒクル及び非水性ビヒクルが含まれる。標準的な薬学的担体及びその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。

30

【発明を実施するための形態】

【0049】

本発明の実施形態を開発する途上で行った実験は、CRMP2のSUMO化を阻害することが Nav1.7 活性の阻害をもたらすという概念を検討するものであった。その上、このような実験は、 Nav1.7 活性のこのような阻害がさらに、患者（例えば、ヒト患者）における Nav1.7 活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、急性、炎症性、及び／または神経障害性の疼痛）の処置、改善、または防止をもたらすという概念を検討するものであった。このような実験は、ピペリジニル-ベンゾイミダゾール構造を有する新たなクラスの小分子であって、CRMP2のSUMO化を阻害し、それにより Nav1.7 活性を阻害し、そのため Nav1.7 活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、急性、炎症性、及び／または神経障害性の疼痛）を阻害または軽減する、小分子の産生をもたらした。

40

【0050】

本発明の実施形態を開発する途上で行った実験により、さらに、ピペリジニル-ベンゾイミダゾールを有するこのような小分子が哺乳類対象内の内因性オピオイド発現（例えば、

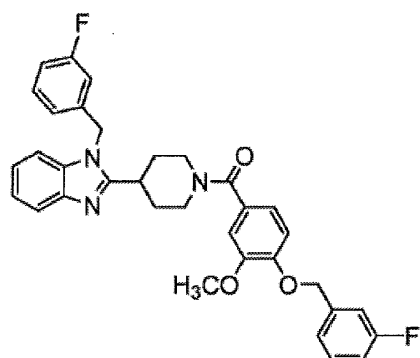
50

mRNA発現)を上方制御可能であることが決定された。実際に、このような実験は、このような化合物

(例えば、

【0051】

【化5】



(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-(フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン)

【0052】

の投与が、CRMP2のSUMO化の阻害と同時にプロエンケファリンmRNAレベルの上方制御をもたらすことを実証した。

【0053】

結合酵素Ubc9の実施形態を開発する途上で実験を行った(実施例III参照)。具体的には、このような実験は、本明細書に記載の特定の小分子化合物(例えば、AZ145、AZ159、AZ160、AZ161、AZ162、AZ168、AZ170、AZ172、AZ173、AZ177、AZ178、AZ190、AZ192、AZ193、AZ194、AZ195、AZ198、AZ203、AZ205、及びAZ206)における、このCRMP2結合ポケットを通じたCRMP2との結合能力を実証した。このような結果はさらに、同定されたCRMP2結合ポケットを通じたCRMP2とのこのような結合が、Ubc9とCRMP2との間の結合を阻害し、それにより、Ubc9とCRMP2との間の結合に依存する下流の活性(例えば、CRMP2 SUMO化、Nav1.7タンパク質の発現及び活性、Nav1.7タンパク質の発現及び活性に関連する疼痛)を阻害することを示した。このような図5~24に示されるように、CRMP2内の以下のアミノ酸は、CRMP2結合ポケットと会合していることが示された: Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440。

【0054】

したがって、本発明は、CRMP2のSUMO化の阻害を通じてNav1.7活性の阻害物質として機能する化合物に関する。本発明はさらに、内因性オピオイド(例えば、プロエンケファリン)の上方制御物質として機能する化合物に関する。

【0055】

本発明はさらに、患者におけるNav1.7活性に関連する疼痛を、CRMP2のSUMO化の阻害を通じてNav1.7活性を阻害する化合物を患者に投与することを通じて、処置、改善、または防止する方法に関する。Nav1.7活性に関連する疼痛としては、以下に限定されないが、急性、炎症性、及び/または神経障害性の疼痛が挙げられる。本

発明はさらに、対象における疼痛を、内因性オピオイド（例えば、プロエンケファリン）の活性及び／または発現を誘導する化合物を患者に投与することを通じて、処置、改善、または防止する方法に関する。

【0056】

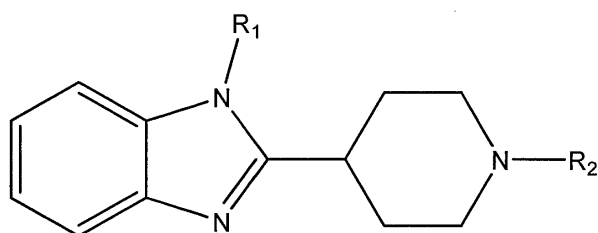
一部の実施形態において、このような化合物は、以下のCRMP2アミノ酸残基（Lys 23、Val 25、Ser 30、Tyr 32、Met 64、Ser 319、Ser 322、Trp 366、Val 370、Val 371、Gly 373、Lys 374、Met 375、Asp 376、Glu 377、Glu 377、Gln 379、Pro 414、Asp 415、Ser 416、Val 417、及びArg 440）のうちの1つ以上により特徴づけられるCRMP2結合ポケット内でのドッキングを通じて、このような疼痛を阻害もしくは軽減する、及び／または他の治療タイプの疼痛緩和効果に対する感受性を増大させることができ、それによりCRMP2とUbc9との間の結合を防止及び／または阻害し、それによりCRMP2のSUMO化を防止する。

【0057】

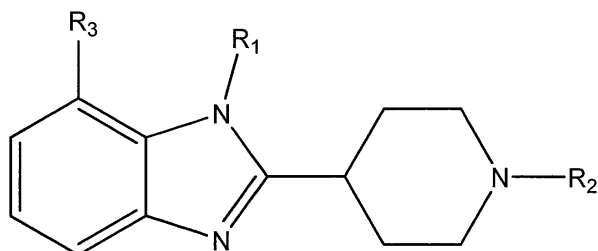
特定の実施形態において、本発明は、式I：

【0058】

【化6】



または式II：



【0059】

内に包含されたピペリジニル-ベンゾイミダゾール構造を有する小分子化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／またはプロドラッグを含む）を提供する。

【0060】

式I及びIIは、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がSUMOとCRMP2との間の係合を防止するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がCRMP2のSUMO化を防止するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がNav1.7関連活性を間接的に阻害するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がNav1.7活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、神経障害性疼痛）を阻害または軽減することを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が、CRMP2のSUMO化の防止を通じてNav1.7関連活性を阻害し、そのためNav1.7活性に関連する搔痒及び／または疼痛（例えば、神経障

10

20

30

40

50

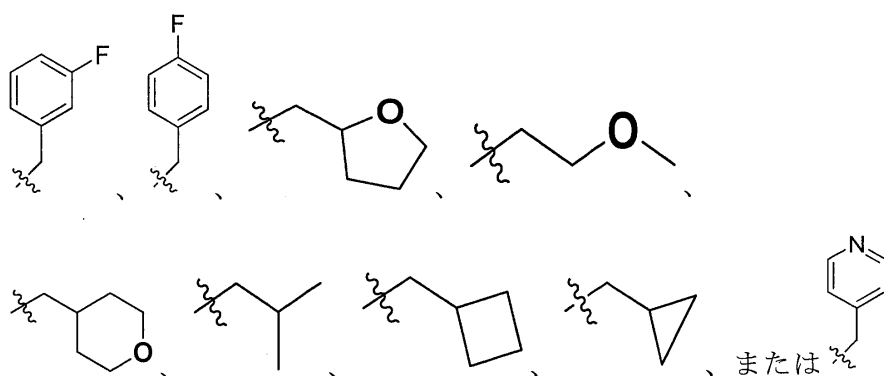
害性疼痛)を阻害または軽減するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物が内因性オピオイド(例えば、プロエンケファリン)の発現及び/または活性を誘導するのを可能にする、任意の化学部分を含む。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がCRMP2結合ポケット内で結合及び/またはドッキングすることを可能にする任意の化学部分を含み、当該CRMP2結合ポケットは、以下のCRMP2アミノ酸残基のうちの1つ以上により特徴づけられる: Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440。一部の実施形態において、R1、R2、及びR3のための特定の化学部分は独立的に、得られる化合物がCRMP2結合ポケット内でUbc9の結合及び/またはドッキングを阻害するのを可能にする任意の化学部分を含み、当該CRMP2結合ポケットは、以下のCRMP2アミノ酸残基のうちの1つ以上により特徴づけられる: Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440。

【0061】

このような化合物は、R1のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R1は、水素、

【0062】

【化7】



【0063】

である。

【0064】

このような化合物は、R2のための特定の化学部分に限定されない。一部の実施形態において、R2は、水素、

【0065】

10

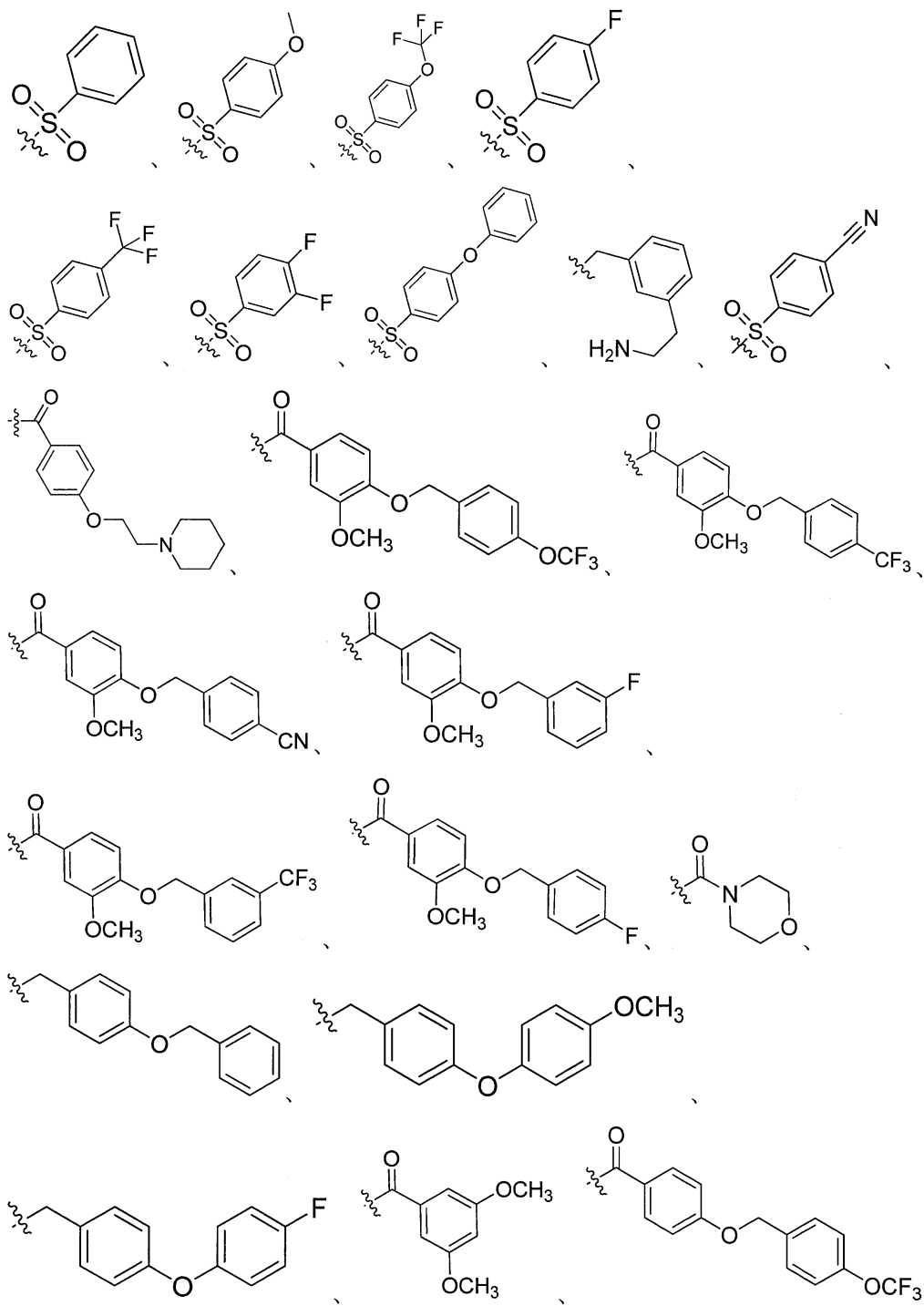
20

30

40

50

【化 8】



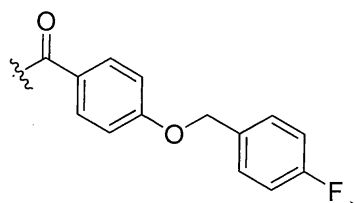
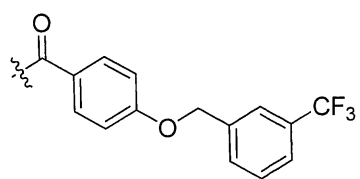
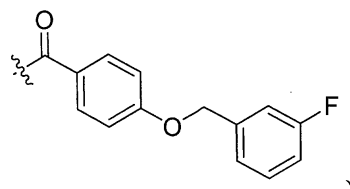
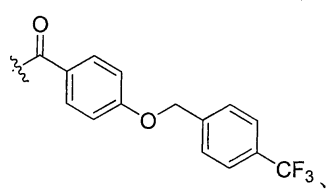
10

20

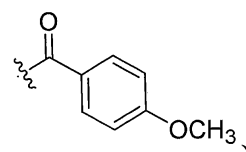
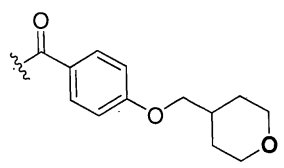
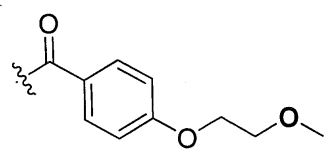
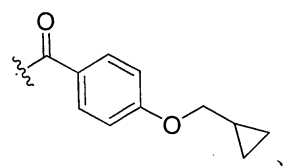
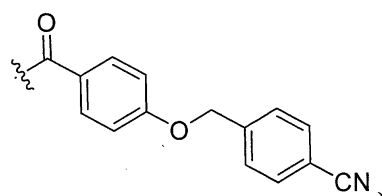
30

40

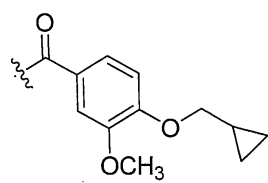
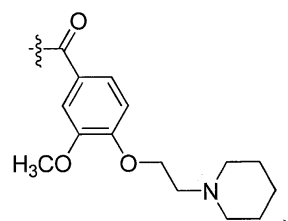
50



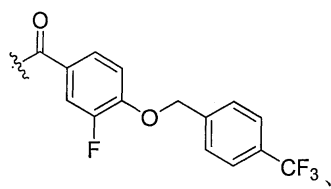
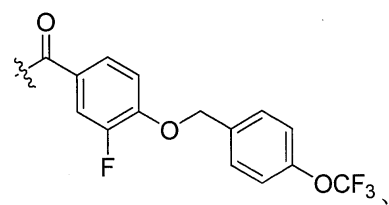
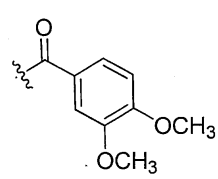
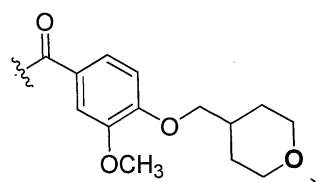
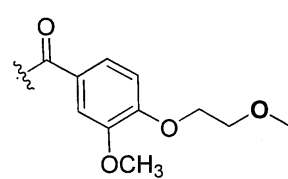
10



20



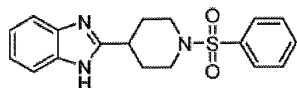
30



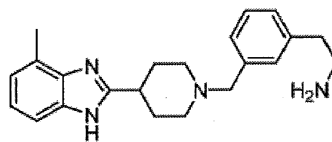
40

50

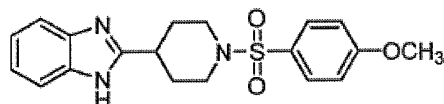
【化 9】



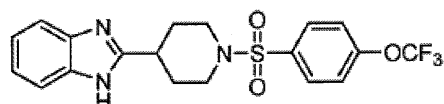
2-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ 158)



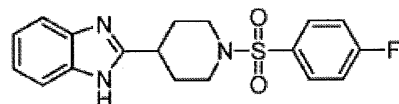
2-(3-((4-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)エタン-1-アミン (AZ 145)



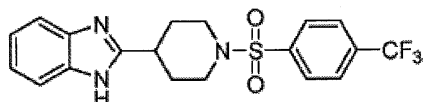
2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ 159)



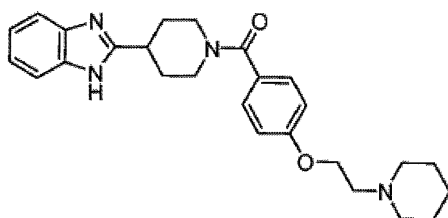
2-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ 160)



2-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ 161)



2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ 162)



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)メタノン (AZ 168)

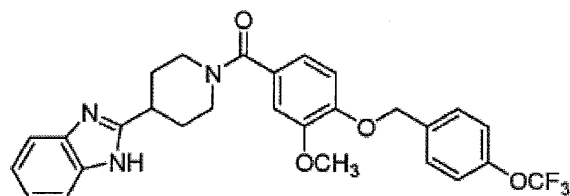
10

20

30

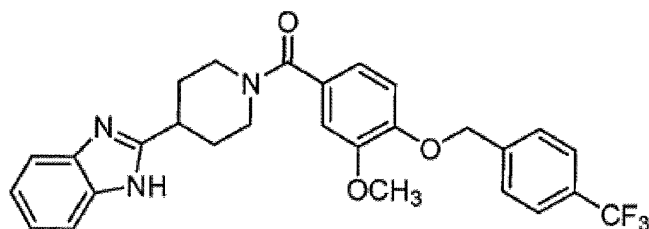
40

50



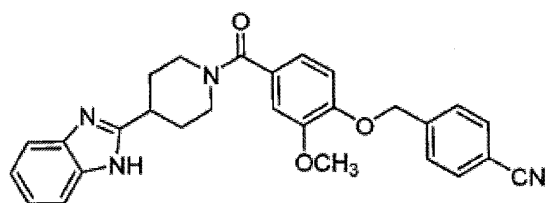
(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)
(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニ
ル)メタノン (AZ170)

10



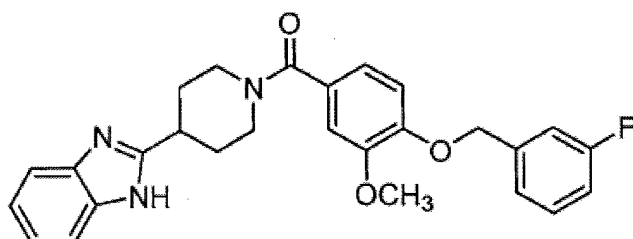
(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン
-1-イル)(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)
ベンジルオキシ)フェニル)メタノン (AZ172)

20



4-((4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イ
ル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェノキシ)メ
チル)ベンズニトリル (AZ173)

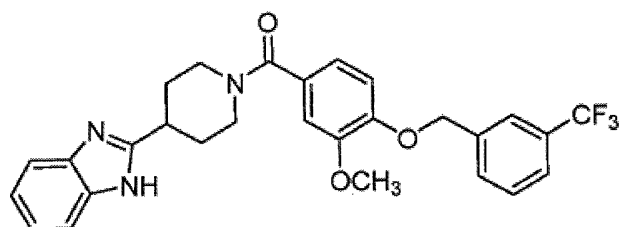
30



(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン
-1-イル)(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキ
シフェニル)メタノン (AZ177)

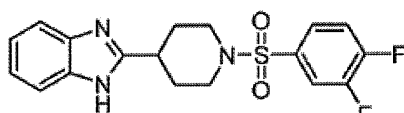
40

50

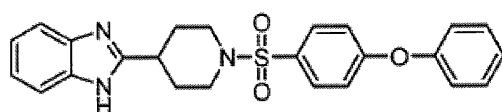


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)メタノン (AZ178)

10

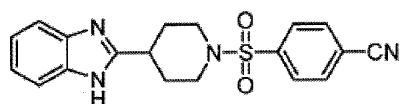


2-(1-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ190)

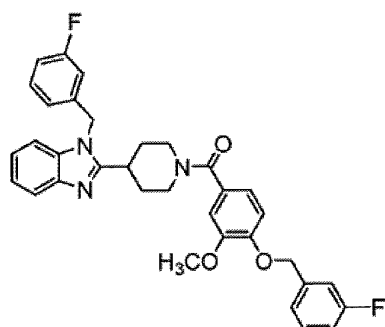


2-(1-(4-フェノキシフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ192)

20



4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル (AZ193)

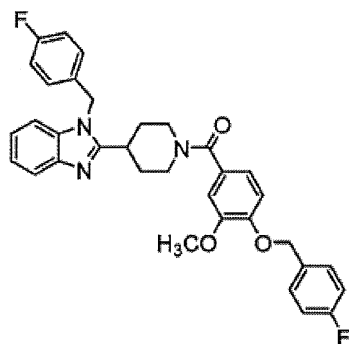


(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン (AZ194)

30

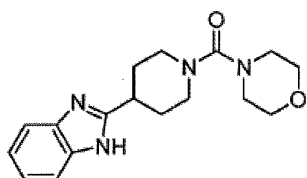
40

50



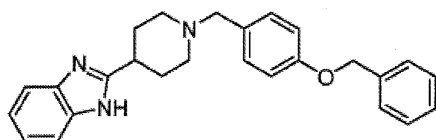
10

(4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ195)

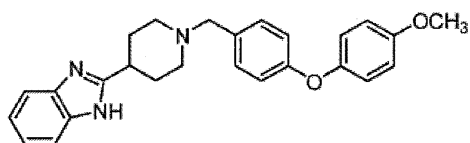


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(モルホリノ)メタノン(AZ198)

20

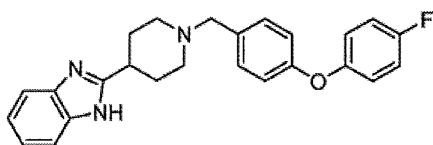


2-(1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ203)



30

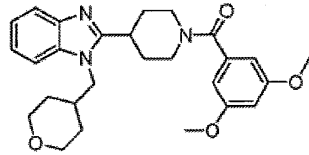
2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ205)



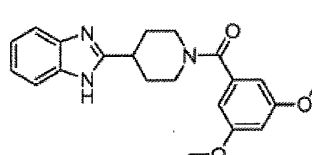
2-(1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ206)

40

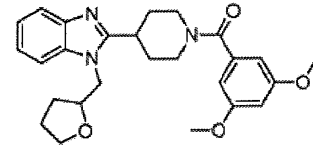
50



(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(4-メトキシフェニル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、

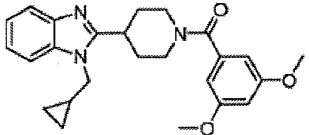


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、

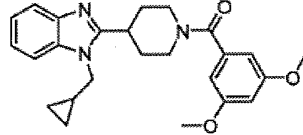


(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、

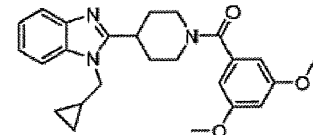
10



(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、

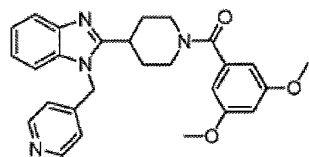


(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、

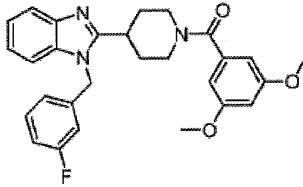


(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、

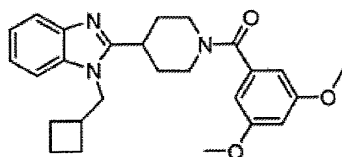
20



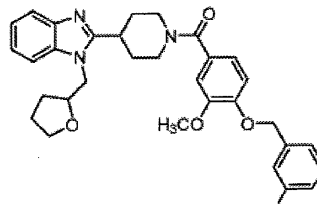
(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、



(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、



(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、

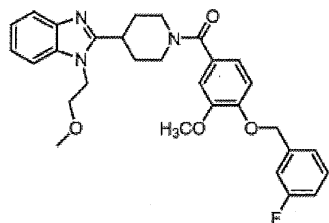


(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル) (4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、

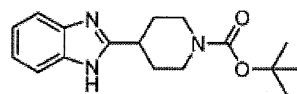
30

40

50

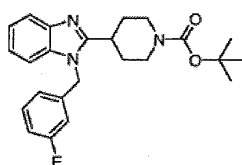


(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

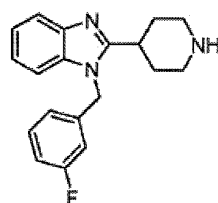


4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

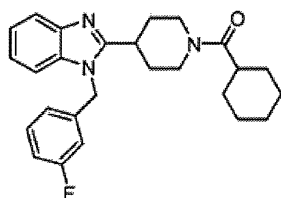


4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

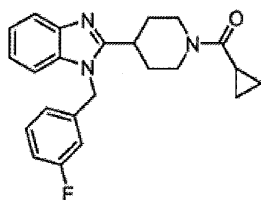
20



シクロヘキシル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

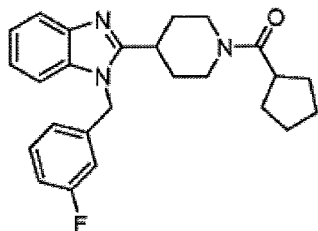
30

シクロプロピル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン



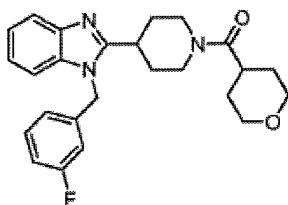
40

50



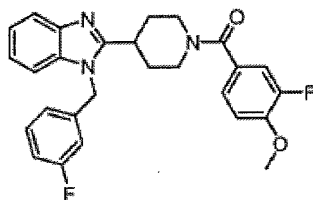
シクロペンチル (4-(1-(3-フル
オロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イ
ミダゾール-2-イル) ピペリジン-1
-イル) メタノン

10



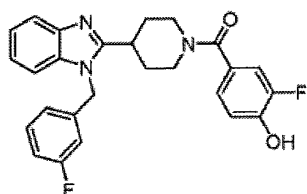
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
-2-イル) ピペリジン-1-イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イル) メタノン

20

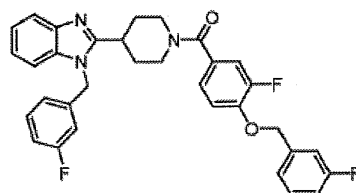


(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベン
ジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イ
ル) メタノン

30



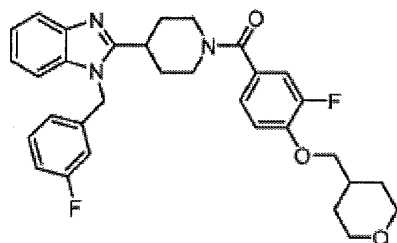
(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)
(4-(1-(3-フルオロベンジル)-
1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)
ピペリジン-1-イル) メタノン、



(3-フルオロ-4-(3-フルオロベンジル)
オキシフェニル) (4-(1-(3-
フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]
イミダゾール-2-イル) ピペリジン-
1-イル) メタノン、

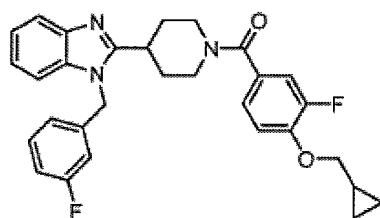
40

50



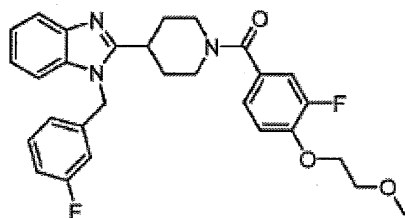
(3-フルオロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ) フェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

10



(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

20

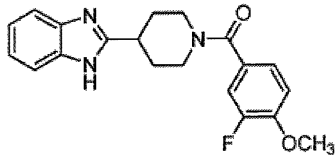


(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

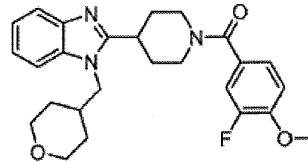
30

40

50

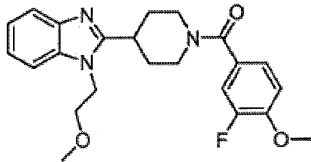


(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン、

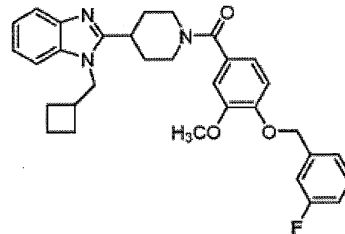


(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-(4-メチロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、

10

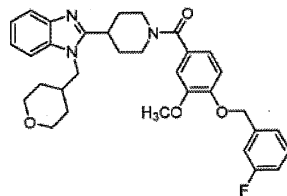


(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン、



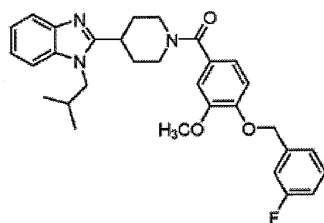
(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン、

20



(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-(1-(4-メチロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

30



(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

及び

40

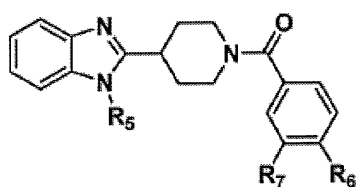
【0070】

表1、2、3、4、5、及び6は、本明細書に記載のピペリジニル-ベンゾイミダゾール化合物におけるさらなる構造のアレンジを示す。

【0071】

【表 2】

表 1 : CRMP 2 SUMO化阻害物質の構造



化合物	R ₅	R ₆	R ₇
A Z 1 6 8	—H		—H
A Z 1 7 0	—H		—OCH ₃
A Z 1 7 2	—H		—OCH ₃
A Z 1 7 3	—H		—OCH ₃
A Z 1 7 7	—H		—OCH ₃
A Z 1 7 8	—H		—OCH ₃
A Z 1 9 4			—OCH ₃
A Z 1 9 5			—OCH ₃
A Z 2 1 8			—OCH ₃
A Z 2 1 9			—OCH ₃
A Z 2 3 1			—OCH ₃
A Z 2 3 2			—OCH ₃

10

20

30

40

50

A Z 2 3 3			-OCH ₃
A Z 2 2 5			-F
A Z 2 2 6			-F
A Z 2 2 7			-F
A Z 2 2 8	-H	-OCH ₃	-F
A Z 2 3 0		-OCH ₃	-F
A Z 2 2 9		-OCH ₃	-F
A Z 0 7 1 5			-F

10

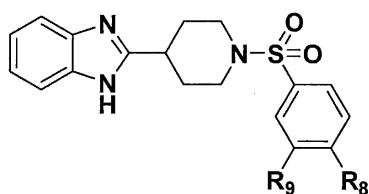
20

【0072】

【表3】

表2：CRMP2 SUMO化阻害物質の構造

30



化合物	R ₈	R ₉
A Z 1 5 8	-H	-H
A Z 1 5 9	-OCH ₃	-H
A Z 1 6 0	-OCF ₃	-H
A Z 1 6 1	-F	-H
A Z 1 6 2	-CF ₃	-H
A Z 1 9 0	-F	-F
A Z 1 9 2		-H
A Z 1 9 3	-CN	-H

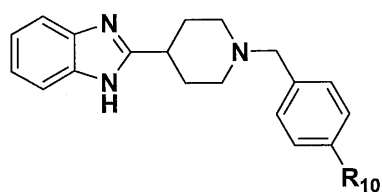
40

【0073】

50

【表 4】

表 3 : CRMP 2 SUMO化阻害物質の構造



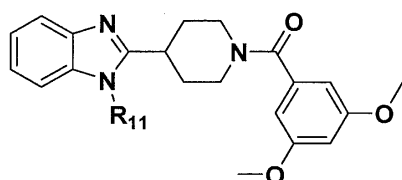
化合物	R ₁₀
AZ 203	
AZ 205	
AZ 206	

10

【0074】

【表 5】

表 4 : CRMP 2 SUMO化阻害物質の構造



化合物	R ₁₁
AZ 209	
AZ 210	
AZ 211	
AZ 212	
AZ 213	
AZ 214	
AZ 215	
AZ 216	
AZ 217	H

30

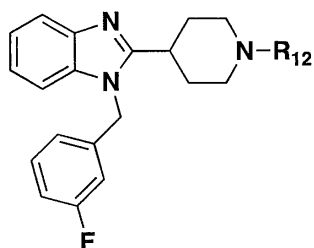
40

50

【 0 0 7 5 】

【表 6】

表 5 : CRMP 2 SUMO化阻害物質の構造



化合物	R ₁₂
A Z 2 2 0	
A Z 2 2 1	
A Z 2 2 2	
A Z 2 2 3	
A Z 2 2 4	

【 0 0 7 6 】

【表 7】

表 6 : CRMP 2 SUMO化阻害物質の構造

A Z 1 9 8	
-----------	--

【 0 0 7 7 】

一部の実施形態において、本発明の組成物及び方法は、CRMP 2 SUMO化の阻害を通じて、患者（例えば、以下に限定されないがヒト及び獣医学的動物を含めた、哺乳類患者）におけるNav 1.7 活性に関連する疼痛を処置するのに使用される。一部の実施形態において、本発明の組成物及び方法は、Ubc 9とCRMP 2との間の結合の防止及び／または妨害及び／または阻害を介したCRMP 2 SUMO化の阻害を通じて、患者（例えば、以下に限定されないがヒト及び獣医学的動物を含めた、哺乳類患者）におけるNav 1.7 活性に関連する疼痛を処置するのに使用される。Nav 1.7 活性に関連する

疼痛としては、以下に限定されないが、急性、炎症性、及び／または神経障害性の疼痛が挙げられる。

【0078】

一部の実施形態において、本発明の組成物及び方法は、対象における内因性オピオイドの発現及び／または活性を誘導するのに使用される。このような化合物は、特定のタイプの内因性オピオイド（例えば、プロエンケファリン）の発現及び／または活性を誘導することに限定されない。

【0079】

本発明の一部の実施形態は、有効量の本発明の化合物及び少なくとも1つのさらなる疼痛緩和剤を投与する方法を提供する。このような実施形態は、特定のタイプのさらなる疼痛緩和剤に限定されない。

10

【0080】

一部の実施形態において、疼痛緩和剤としては、以下に限定されないが、鎮痛薬及びそれぞれの拮抗物質が挙げられる。鎮痛薬の例としては、以下に限定されないが、パラセタモール及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、COX-2阻害物質、オピエート、及びモルホニミメティック（morphonimimetics）、及び特定の鎮痛剤が挙げられる。

【0081】

NSAIDの例としては、以下に限定されないが、サリチル酸塩（例えば、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アモキシプリン（Amoxiprin）、ベノリラート（Benorylate）／ベノリラート（Benorilate）、サリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、エテンザミド、ファイスラミン（Faislamine）、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチルサリチラート（Salicylsalicylate）、サリチルアミド）、アリアルアルカン酸（例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン）、2-アリアルプロピオン酸（プロフェン）（例えば、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸）、N-アリアルアントラニル酸（フェナム酸）（例えば、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸）、ピラゾリジン誘導体（例えば、フェニルブタゾン、アンピロン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、スルフィンピラゾン）、オキシカム（例えば、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム）、スルホンアニリド（例えば、ニメスリド）、リコフェロン、及びオメガ-3脂肪酸が挙げられる。

20

30

【0082】

COX-2阻害物質の例としては、以下に限定されないが、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブが挙げられる。

40

【0083】

オピエートの例としては、以下に限定されないが、天然オピエート（例えば、ケシの樹脂に含まれるアルカロイド（モルヒネ、コデイン、及びテバインを含む））、半合成オピエート（例えば、天然オピオイドから創出されるもの、例えば、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、オキシモルホン、デソモルヒネ、ジアセチルモルヒネ（ヘロイン）、ニコモルヒネ、ジプロパノイルモルヒネ、ジアモルヒネ、ベンジルモルヒネ、ブプレノルフィン、ナルブフィン、ペンタゾシン、メペリジン、ジアモルヒネ、及びエチルモルヒネ）、完全合成オピオイド（例えば、フェンタニル、ペチジン、オキシコドン、オキシモルホン、メサドン、トラマドール、ブトルファノール、レボルファノール、及びプロポキ

50

シフェン)、ならびに内因性オピオイドペプチド(例えば、体内で天然に生成されるもの、例えば、エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィン、及びエンドモルフィン)が挙げられる。

【0084】

鎮痛剤の例としては、以下に限定されないが、三環系抗うつ剤(例えば、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ガバペンチン、及びプレガバリン)、テトラヒドロカンナビノール、ケタミン、クロニジン、 α_2 -アドレナリン受容体作用物質、メキシレチン、オルフェナドリン、シクロベンザプリン、スコポラミン、アトロピン、ガバペンチン、第1世代抗うつ剤、ならびに抗コリン剤及び／または鎮痙剤を有するその他の薬物が挙げられる。

【0085】

一部の実施形態において、疼痛緩和剤には麻酔薬が含まれる。麻酔薬の例としては、以下に限定されないが、局所麻酔剤(例えば、プロカイン、アメソカイン、コカイン、リドカイン、プリロカイン、ブピバカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン)、吸入麻酔剤(例えば、デスフルラン、エンフルラン、ハロタン、イソフルラン、亜酸化窒素、セボフルラン、キセノン)、静脈麻酔剤(例えば、バルビツール酸塩(例えば、アモバルビタール(アミタール)、ペントバルビタール(ネンブタール)、セコバルビタール(セコナール)、フェノバルビタール、メトヘキシタール、チオペンタール、メチルフェノバルビタール、メタルビタール、バルベキサクロン))、ベンゾジアゼピン(例えば、アルプラゾラム、プロマゼパム(レキソタン)、クロルジアゼポキシド(リブリウム)、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼブ酸、ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム、ニトラゼパム、テマゼパム、ニメタゼパム、エスタゾラム、フルニトラゼパム、オキサゼパム(Serax)、テマゼパム(Restoril、Normison、Planum、Tenox、及びTemaze)、トリアゾラム)、エトミデート、ケタミン、プロポフォール)が挙げられる。

【0086】

一部の実施形態において、疼痛緩和剤には抗けいれん薬が含まれる。抗けいれん薬の例としては、以下に限定されないが、アルデヒド(例えば、パラアルデヒド)、芳香族アリールアルコール(例えば、スチリペントール)、バルビツール酸塩(例えば、アモバルビタール(アミタール)、ペントバルビタール(ネンブタール)、セコバルビタール(セコナール)、フェノバルビタール、メトヘキシタール、チオペンタール、メチルフェノバルビタール、メタルビタール、バルベキサクロン)、ベンゾジアゼピン(例えば、アルプラゾラム、プロマゼパム(レキソタン)、クロルジアゼポキシド(リブリウム)、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼブ酸、ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム、ニトラゼパム、テマゼパム、ニメタゼパム、エスタゾラム、フルニトラゼパム、オキサゼパム(Serax)、テマゼパム(Restoril、Normison、Planum、Tenox、及びTemaze)、トリアゾラム)、臭化物(例えば、臭化カリウム)、カルバメート(例えば、フェルバメート)、カルボキサミド(例えば、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン)、脂肪酸(例えば、バルプロ酸塩(例えば、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、及びジバルプロエクスナトリウム)、ビガバトリン、プロガビド、チアガビン)、フルクトース誘導体(例えば、トピラメート)、ギャバアナログ(例えば、ガバペンチン、プレガバリン)、ヒダントイン(例えば、エトトイン、フェニトイン、メフェニトイン、ホスフェニトイン)、オキサゾリジンジオン(例えば、パラメタジオン、トリメタジオン、エタジオン)、プロピオネート(例えば、プリミドン)、ピロリジン(例えば、プリバラセタム、レベチラセタム、セレトラセタム)、スクシンイミド(例えば、エトスクシミド、フェンスクシミド、メスクシミド)、スルホンアミド(例えば、アセタゾラミド、スルチアム、メタゾラミド、ゾニサミド)、トリアジン(例えば、ラモトリジン)、ウレア(例えば、フェネツリド、フェナセミド)、ならびにバルプロイルアミディ(valproylamides)(バルプロ酸塩のアミド誘導体)(例えば、バルプロミド、バルノクタミド)が挙げられる。

【0087】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、疼痛緩和剤には筋弛緩薬が含まれる。筋弛緩薬の例としては、以下に限定されないが、脱分極性筋弛緩剤（例えば、スクシニルコリン）、短時間作用性非脱分極性筋弛緩剤（例えば、ミバクリウム、ラパクロニウム）、中時間作用性非脱分極性筋弛緩剤（例えば、アトラクリウム、シサトラクリウム、ロクロニウム、ベクロニウム）、及び長時間作用性非脱分極性筋弛緩剤（例えば、アルクロニウム、ドキサクリウム、ガラミン、メトクリン、パンクロニウム、ピペクロニウム、d-ツボクラリン）が挙げられる。

【0088】

本発明の一部の実施形態において、本発明の化合物及び1つ以上の疼痛緩和剤は、以下の条件のうちの1つ以上の下で動物に投与される：異なる周期性で、異なる持続期間で、異なる濃度で、異なる投与経路により、など。一部の実施形態において、化合物及びさらなる疼痛緩和剤は、同時に、ただし異なるスケジュールで投与される。

10

【0089】

本発明の範囲内の組成物には、本発明の化合物が、意図された目的を達成するのに有効な量で含まれている、全ての組成物が含まれる。個別のニーズは様々であるが、各構成要素の有効量の最適範囲の決定は、当業者の技量範囲内である。典型的には、化合物は、哺乳類（例えば、ヒト）に対し、アポトーシスの誘導に応答性の障害を処置される哺乳類の体重において1日当たり0.0025～50 mg/kgの用量で、または同等量のその薬学的に許容される塩を経口的に投与され得る。一実施形態において、このような障害を処置、改善、または防止するために、約0.01～約25 mg/kgが経口的に投与される。筋肉内注射については、用量は、概して経口用量の約半分である。例えば、好適な筋肉内容量は、約0.0025～約25 mg/kg、または約0.01～約5 mg/kgであると考えられる。

20

【0090】

単位経口用量は、約0.01～約1000 mg、例えば、約0.1～約100 mgの化合物を含むことができる。単位用量は、1日1回以上、約0.1～約10 mg、好都合には約0.25～50 mgの化合物またはその溶媒和物をそれぞれ含有する1つ以上の錠剤またはカプセルとして、投与することができる。

【0091】

局所製剤において、化合物は、担体1グラム当たり約0.01～100 mgの濃度にて存在することができる。一実施形態において、化合物は、約0.07～1.0 mg/ml、例えば約0.1～0.5 mg/mlの濃度にて存在し、一実施形態では約0.4 mg/mlの濃度にて存在する。

30

【0092】

化合物を未加工の化学物質として投与することに加えて、本発明の化合物は、化合物を薬学的に使用され得る調製物に処理するのを容易にする賦形剤及び助剤を含む好適な薬学的に許容される担体を含有する薬学的調製物の一部として、投与することができる。調製物、詳細には、経口的または局所的に投与することができ、かつ1つの投与タイプ向けに使用することができる調製物、例えば、錠剤、ドラジェ、徐放性のロゼンジ及びカプセル、マウスリンス及びマウスウォッシュ、ジェル、懸濁液、ヘアリンス、ヘアジェル、シャンプー、ならびに座薬などの直腸に投与することができる調製物、さらに静脈内注入、注射により、局所的または経口的に投与するための好適な溶液は、約0.01～99パーセント、一実施形態では約0.25～75パーセントの活性化合物（複数可）を、賦形剤と共に含有する。

40

【0093】

本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物の有益な効果を経験し得る任意の患者に投与することができる。このような患者の中で最も重要なのは哺乳類（例えば、ヒト）であるが、本発明はそのように限定されることは意図されていない。他の患者としては、獣医学的動物（ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコなど）が挙げられる。

【0094】

50

化合物及びその薬学的組成物は、意図された目的を達成する任意の手段により投与することができる。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、頬側、髄腔内、頭蓋内、鼻腔内、または局所的経路によるものであり得る。代替的にまたは同時発生的に、投与は、経口的経路によるものであり得る。投与する薬用量は、レシピエントの年齢、健康状態、及び体重、併用処置の種類（存在する場合）、処置の頻度、及び所望される効果の性質に依存する。

【0095】

本発明の薬学的調製物は、それ自体は公知の方式で、例えば、従来の混合、造粒、ドラジェ作製、溶解、または凍結乾燥のプロセスにより、製造される。したがって、経口使用向けの薬学的調製物は、活性化合物を固体賦形剤と合わせ、任意選択で得られた混合物を粉砕し、錠剤またはドラジェコアを得るために所望されるまたは必要である場合、好適な助剤を添加した後に顆粒の混合物を処理することにより、得ることができる。

【0096】

好適な賦形剤は、詳細には、充填剤、例えばサッカライド、例えばラクトースもしくはスクロース、マンニトールもしくはソルビトール、セルロース調製物、及び／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、ならびに結合剤、例えばデンプンペースト、例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプンを用いたペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／またはポリビニルピロリドンである。所望される場合、崩壊剤、例えば、上述のデンプン及びカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）を添加することができる。助剤は、とりわけ、流動調整剤及び滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸もしくはその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム）、及び／またはポリエチレングリコールである。ドラジェコアは、好適なコーティングと共にもたらされ、所望される場合、コーティングは胃液に耐性を有する。この目的のために、濃縮したサッカライド溶液を使用することができ、この溶液は、任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、及び／または二酸化チタン、ラッカー溶液及び好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を含有してもよい。胃液に耐性を有するコーティングを生成するために、好適なセルロース調製物の溶液、例えば、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが使用される。例えば、識別のため、または活性化合物用量の組合せを特徴づけるために、染料材料または色素を錠剤またはドラジェのコーティングに添加してもよい。

【0097】

経口的に使用することができる他の薬学的調製物としては、ゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチン及び可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）で作製された軟質の密封カプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意選択で安定化剤と混合され得る顆粒の形態で、活性化合物を含有することができる。軟質カプセル内で、活性化合物は、一実施形態において、脂肪油などの好適な液体、または液体パラフィンに溶解または懸濁させる。加えて、安定化剤を添加してもよい。

【0098】

直腸に使用され得る考えられる薬学的調製物としては、例えば、活性化合物のうちの1つ以上と座薬基剤との組合せからなる座薬が挙げられる。好適な座薬基剤は、例えば、天然もしくは合成のトリグリセリド、またはパラフィン炭化水素である。加えて、活性化合物と基剤との組合せからなるゼラチン直腸カプセルを使用することも可能である。考えられる基剤材料としては、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、またはパラフィン炭化水素が挙げられる。

【0099】

非経口投与に好適な製剤としては、水溶性形態、例えば水溶性塩及びアルカリ溶液の、活性化合物の水性溶液が挙げられる。加えて、適切な油性注射懸濁液としての活性化合物の懸濁液も投与され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油（例えば、ゴマ油）、または合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリド）、またはポリエチレングリコール-400が挙げられる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質を含有することができ、このような物質としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、及び／またはデキストランが挙げられる。任意選択で、懸濁液は、安定化剤も含有することができる。

【0100】

本発明の局所用組成物は、一実施形態において、適切な担体の選択により、油、クリーム、ローション、軟膏などに製剤化される。好適な担体としては、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟質パラフィン）、分岐鎖脂肪または分岐鎖油、動物脂肪、及び（C₁₂より大きい）高分子量アルコールが挙げられる。担体は、活性成分が可溶性であるものであり得る。乳化剤、安定化剤、湿潤剤、及び抗酸化剤、さらに、所望される場合、色または香りを付与する薬剤も含めることができる。加えて、経皮的浸透促進剤をこのような局所用製剤に用いてもよい。このような促進剤の例は、米国特許第3,989,816号及び第4,444,762号に見いだすことができる（各々について、その全体が参照により本明細書に組み入れられる）。

【0101】

軟膏は、活性成分の植物油（例えば、アーモンド油）中溶液及び温かい軟質パラフィンを混合し、混合物を冷却することにより製剤化することができる。このような軟膏の典型例は、約30重量%のアーモンド油及び約70重量%の白色軟質パラフィンを含む軟膏である。ローションは、好適な高分子量アルコール（例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）に活性成分を溶解することにより、好都合に調製することができる。

【0102】

当業者は、上記内容が、本発明のある特定の好ましい実施形態の詳細な説明に該当するに過ぎないことを容易に認識するであろう。上述の組成物及び方法の様々な変更及び改変は、当技術分野で利用可能な専門技術を用いて容易に達成することができ、このような変更及び改変は本発明の範囲内である。

【0103】

実施例

以下の実施例は、本発明の化合物、組成物、及び方法の例示であり、ただし限定的なものではない。臨床的治療で通常遭遇し、当業者に明らかである様々な条件及びパラメーターにおける他の好適な変更及び適合は、本発明の趣旨内及び範囲内である。

【0104】

実施例Ⅰ

本実施例は、本明細書に記載のピペリジニル-ベンゾイミダゾール化合物の合成経路を説明するものである。

【0105】

以下の略語が使用される：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）；ジクロロメタン（DCM）；酢酸エチル（EtOAc）；メタノール（MeOH）；ヘキサフルオロリン酸2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム（HBTU）；N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）；N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）；エタノール（EtOH）；トリエチルアミン（Et₃N）；薄層クロマトグラフィー（TLC）；核磁気共鳴（NMR）；1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート（HATU）。

【0106】

全ての化学物質は民間のメーカーから購入した。全ての溶媒はFischer Scientificから得た。精製は、シリカゲルを伴ったフラッシュクロマトグラフィー（230/400メッシュ、Fisher Scientific）またはプレパックシリカゲルユニバーサルRfカートリッジを伴ったCombiflash Rf+ Lumenシステム（Teledyne ISCO Corp.）のいずれかにより実施した。全ての無水反応は窒素正圧下で行った。HPLC-MS分析は、Zorbax C18逆相カラムを伴ったAgilent 1100シリーズ装置上で実施した。HRMS結果はapex-Qe装置上で得た。全ての ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRのスペクトルは、重水素化溶媒を用いてBRUKER AVANCE-III 400MHz NMR装置上で記録した。スペクトルはppmで報告し、重水素化DMSO（ ^1H は2.49 ppm、 ^{13}C は39.5 ppm）または重水素化クロロホルム（ ^1H は7.26 ppm、 ^{13}C は77 ppm）を基準とする。高分解能質量スペクトル（HRMS）は、Bruker 9.4 T Apex-Qh FTICR質量分析計上で取得した。全ての化合物の純度は、MSまたはUV吸光度検出器のいずれかを用いてHPLCにより分析した。全ての最終化合物は、 $\geq 95\%$ 純度を示した。

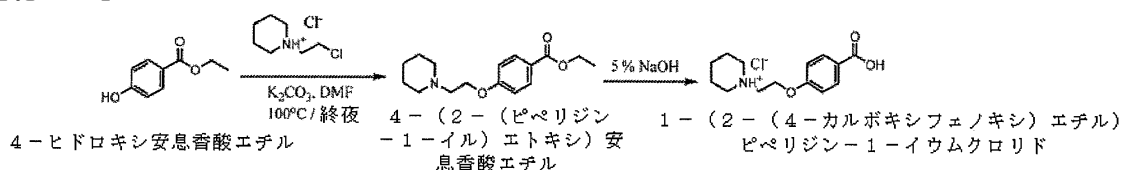
10

【0107】

4-（2-（ピペリジン-1-イル）エトキシ）安息香酸の合成

【0108】

【化10】



20

【0109】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、炭酸カリウム（2.91 g、21.09 mmol）、4-ヒドロキシ安息香酸エチル（1 g、6.03 mmol）、及びDMF（6 mL）を添加した。混合物を30分間攪拌し、次に4-（2-クロロエチル）ピペリジン塩酸塩（1.88 g、10.25 mmol）を添加した。混合物を100°Cに終夜加熱し、次に冷却した反応混合物に水（100 mL）を添加した。水性物を酢酸エチルで抽出した（3×40 mL）。合わせた有機層を蒸発させ、真空中で乾燥して1.58 gの4-（2-（ピペリジン-1-イル）エトキシ）安息香酸エチルを得た。

30

【0110】

^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.92（dd， J = 17.6，8.9 Hz，2H），6.84（dd， J = 11.9，8.9 Hz，2H），4.31（qd， J = 7.1，3.6 Hz，2H），4.13（t， J = 6.0 Hz，2H），2.78（t， J = 6.0 Hz，2H），2.62 - 2.33（m，4H），1.62 - 1.54（m，4H），1.49 - 1.39（m，3H），1.35（td， J = 7.1，2.1 Hz，3H）。

40

【0111】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、4-（2-（ピペリジン-1-イル）エトキシ）安息香酸エチル（1.58 g、5.7 mmol）のメタノール（25 mL）中溶液を添加した。上記の溶液に、8 mLの5% NaOH溶液を添加し、反応物を終夜攪拌した。メタノールを蒸発させ、残渣に15 mLの冷水を添加した。沈殿した固体を濾過し、5 mLの水で洗浄し、真空中で乾燥して1.36 gの1-（2-（4-カルボキシフェノキシ）エチル）ピペリジン-1-イウムクロリドを得た。

【0112】

^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.93（d， J = 8.9 Hz，2H），6.85（d， J = 8.9 Hz，2H），6.30（bs，1H）

50

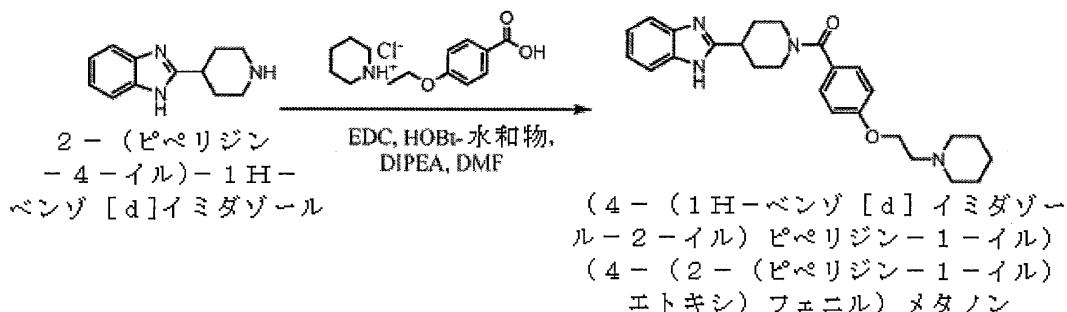
, 4.84 (bs, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (bs, 1H), 2.07 – 1.53 (m, 4H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H). HPLC-MS: 予測値: 250; 実測値: 250。

【0113】

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)メタノン(AZ168)の合成

【0114】

【化11】



10

【0115】

磁気攪拌棒及び窒素インレットを備えた丸底フラスコに、1-(2-(4-カルボキシフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-イウムクロリド、EDC塩酸塩(138g、0.72mmol)、及びHOBT-水和物(110mg、0.72mmol)、及びDIPEA(0.21mL、1.21mmol)の10mLアセトニトリル中混合物を添加した。次に、混合物を室温にて1時間攪拌した。上記の溶液に、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(121mg、0.6mmol)を添加した。混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を添加した。沈殿物を濾過し、CH₃CNで洗浄し、次に真空中で乾燥して123mgの粗製物を得た。粗製物を水で洗浄し、次に真空中で乾燥して50mg(19%)の(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)メタノンを黄褐色の固体として得た。

20

【0116】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (bs, 1H), 7.57–7.40 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16–7.07 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.27–3.01 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.44–2.42 (m, 4H), 2.10–1.87 (m, 2H), 1.81 (qd, $J = 12.0, 4.1$ Hz, 2H), 1.51 (p, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.39 (p, $J = 6$ Hz, 1H)。

【0117】

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 169.42, 162.71, 159.79, 157.67, 143.32, 134.61, 129.20, 128.54, 122.04, 118.82, 114.59, 111.28, 66.09, 57.72, 54.82, 36.18, 32.10–30.06 (m), 25.99, 24.36。

40

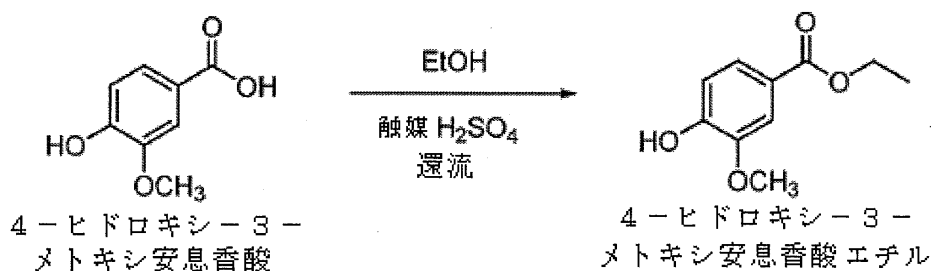
【0118】

HRMS: 実測 = MH⁺ = 433.25980 (理論MH⁺ = 433.25980)
4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチルの合成

【0119】

50

【化12】



【0120】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸 (10 g、59.49 mmol) の EtOH (400 mL) 中溶液を添加した。上記の溶液に、600 mg (6.11 mmol) の濃 H_2SO_4 を添加した。次に、混合物を還流温度にて48時間攪拌した。溶液を回転蒸発させた。次に、水 (100 mL) を残渣に添加し、緑がかった油状の化合物が分離した。次に緑がかった油を分離し、次に真空中で乾燥して11.45 g (98%) の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチルを得た。

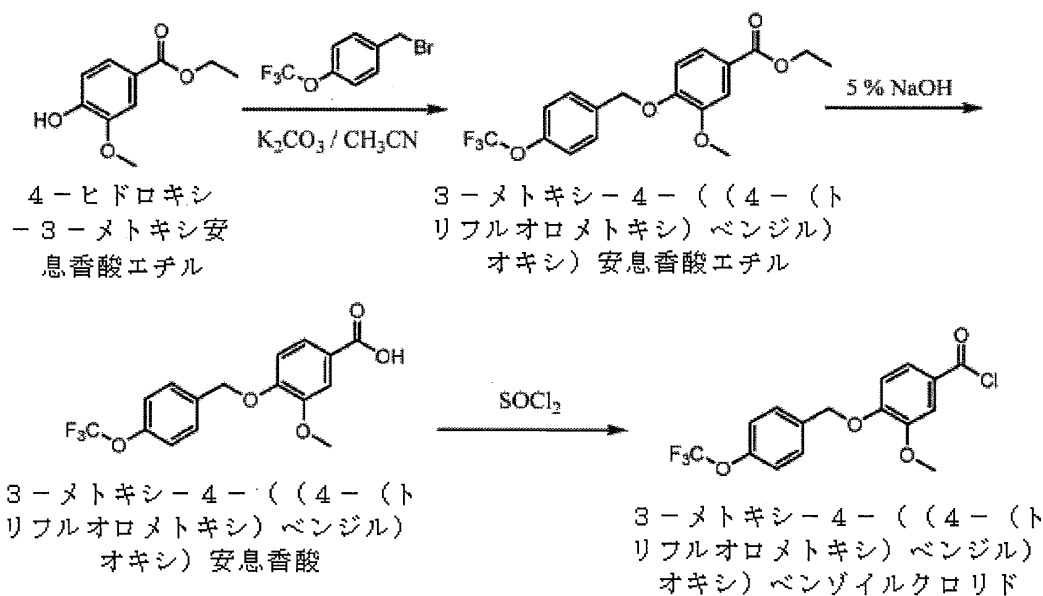
【0121】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). HPLC-MS: 予測値: 197 (MH⁺); 実測値: 197

3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)ベンゾイルクロリドの合成

【0122】

【化13】



【0123】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、炭酸カリウム (1.86 g、13.46 mmol)、4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル (1.2 g、6.12 mmol)、及びアセトニトリル (26 mL) を添加した。混合物を30分間攪拌した後に、1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.72 g、6.74 mmol) を添加した。反応物を加熱して終夜還流し、次に室温に冷却した。水1

00 mLを添加し、水性混合物を酢酸エチルで抽出した(3×50 mL)。合わせた有機層を蒸発させ、次に乾燥して2.26 gの3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)安息香酸エチルを得た。

【0124】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.61 (ddd, J = 8.4, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 7H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

【0125】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)安息香酸エチル(2.26 g、6.10 mmol)のメタノール(25 mL)中溶液を添加した。上記の溶液に、9 mLの5% NaOH溶液を添加した。反応物を室温にて終夜攪拌した。メタノールを蒸発させ、それに15 mLの冷水を添加した。水層を6N HClで酸性化し、沈殿物を濾過し、冷水で洗浄し乾燥して、2.09 gの3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)安息香酸を得た。

【0126】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.58 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0127】

HPLC-MS (ネガティブモード)：予測値：341 (M-1)；実測値：341。

【0128】

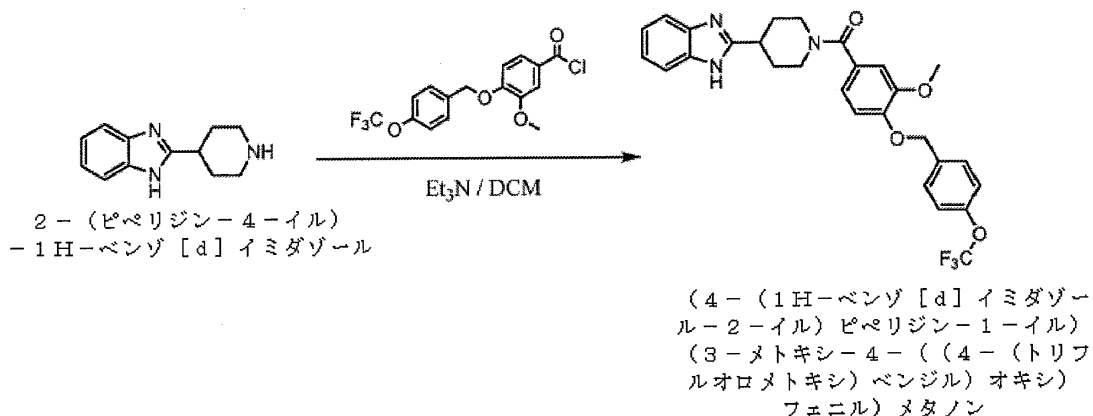
窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)安息香酸(563 mg、1.65 mmol)及び塩化チオニル(3 mL、41.35 mmol)を添加した。反応混合物を110℃に2時間加熱し、次にさらなる塩化チオニル(2 mL、27.57 mmol)を添加した。反応の完了後、塩化チオニルをトルエンと共蒸発させて、463 mgの3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)ベンゾイルクロリドを所望の生成物として得た。

【0129】

4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル(3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)メタノン(AZ170)の合成

【0130】

【化14】



10

20

30

40

50

【0131】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中 3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)ベンゾイルクロリド (156 mg、0.43 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (87 mg、0.43 mmol)、及び Et_3N (0.13 mL、0.93 mmol) を添加した。反応混合物を濾過し、44 mg の出発材料をベージュ色の固体として回収した。濾液を H_2O で洗浄し、水性物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、次に回転蒸発器を用いて濃縮した。粗製物を、ヘキサン中 70% EtOAc を伴った分取 TLC を用いて精製して、47 mg (21%) の純粋な所望の生成物を得た。収率は 43% である。

【0132】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.83 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.2$, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.16 (tt, $J = 12.5$, 4.5 Hz, 1H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 4H)。

【0133】

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.44, 156.42, 149.66, 149.33, 148.90, 142.84, 135.18, 133.81, 128.98, 128.59, 128.47, 123.09 – 121.55 (m), 121.30, 120.90, 119.69, 118.90 (d, $J = 44.1$ Hz), 113.16 (d, $J = 15.0$ Hz), 111.09 (d, $J = 11.7$ Hz), 110.68 (d, $J = 49.7$ Hz), 70.13, 56.10, 36.85, 36.76, 30.95。

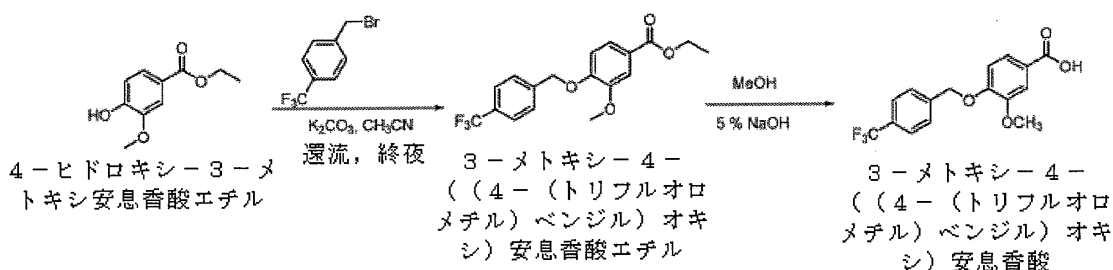
【0134】

HRMS: 実測 $\text{MH}^+ = 156.1946$ (理論 $\text{MH}^+ = 526.1948$)

3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)安息香酸の合成

【0135】

【化15】



【0136】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、炭酸カリウム (1.86 g、13.46 mmol)、4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル (1.2 g、6.12 mmol)、及び CH_3CN (26 mL) を添加した。混合物を 30 分間攪拌した後に、1-(プロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.59 g、6.65 mmol) を添加した。次に、混合物を還流温度にて終夜攪拌した。反応混合物を回転蒸発させた。次に水 (100 mL) を残渣に添加し、次に水性物を EtOAc で抽出した (50 mL $\times$ 3)。合わせた有機層を蒸発させ、次に真空中で乾燥して、2.08 g (96%) の 3-メトキシ-4-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)安息香酸エチルをベージュ色の固体として得た。

【0137】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 – 7.39 (m, 6H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0138】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)安息香酸エチル(2.17g、6.12mmol)のMeOH(28mL)中溶液を添加した。上記の溶液に、9mLの5% NaOHを添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を回転蒸発させ、20mLの冷水を添加した。水性物を6N HClで酸性化した。沈殿物を濾過し、固体を5mLの水で洗浄し、次に真空中で乾燥して1.78g(89%)の3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)安息香酸を白色の固体として得た。

【0139】

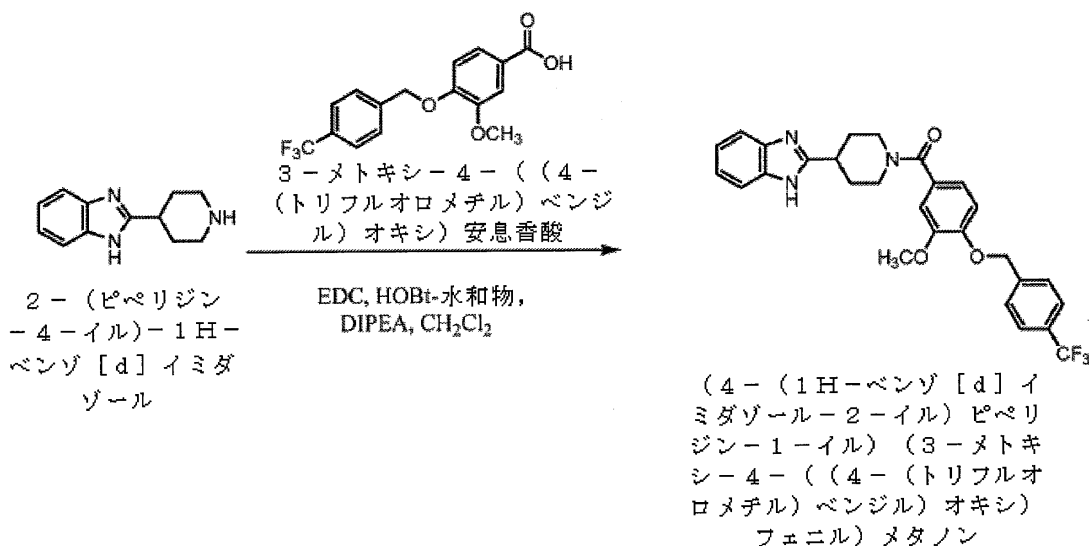
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.71 – 7.48 (m, 6H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

【0140】

4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)メタノン(AZ172)の合成

【0141】

【化16】



【0142】

磁気攪拌棒及び窒素インレットを備えた丸底フラスコに、3-メトキシ-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)安息香酸(255mg、0.78mmol)、EDC塩酸塩(374g、1.95mmol)、HOBT-水和物(299mg、1.95mmol)、及びDIPEA(0.27mL、3.14mmol)の2mL DMF中混合物を添加した。次に、混合物を室温にて1時間攪拌した。上記の溶液に、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(157mg、0.78mmol)を添加した。混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物を水に溶解し、飽和 Na_2CO_3 (水溶液)でpH10に塩基性化し、水性物を CH_2Cl_2 で抽出した。次に、有機層を回転蒸発により除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を CH_2Cl_2 中10% MeOHで溶離して、20mg(5%)の(4-(1H

ーベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)メタノンを得た。

【0143】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.27 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.23-2.96 (m, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.23 (m, 1H). (2つのプロトンピークがCDCl₃ピークで覆われた可能性がある)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.36, 156.25, 149.63, 149.11, 140.59, 130.66, 130.34, 130.02, 129.69, 128.78, 127.62-126.52 (m), 125.69-125.48 (m), 122.36, 119.70, 113.08, 111.13, 72.24-65.68 (m), 56.02 (d, $J = 15.2$ Hz), 36.78 (d, $J = 5.0$ Hz)。

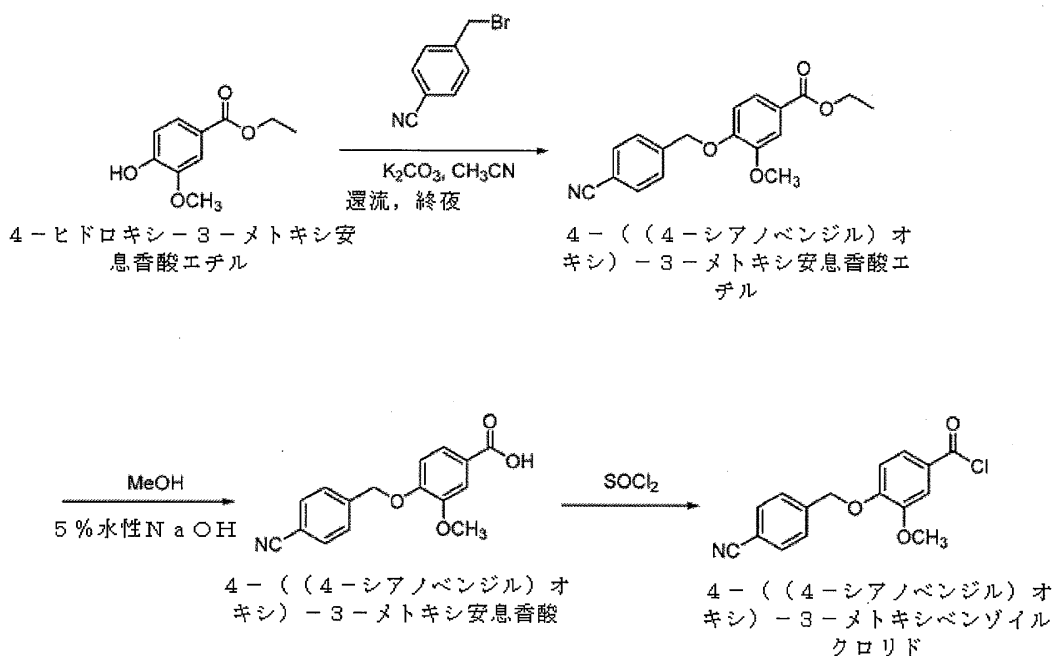
【0144】

HRMS $\text{MH}^+ = 510.20006$ (理論値 = 510.19990)

4-(4-(4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシベンゾイルクロリドの合成

【0145】

【化17】



【0146】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、炭酸カリウム (1.86 g、13.46 mmol)、4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル (1.2 g、6.12 mmol)、及び CH_3CN (26 mL) を添加した。混合物を30分間攪拌した後に、4-(ブロモメチル)ベンズニトリル (1.32 g、6.73 mmol) を添加した。次に、混合物を還流温度にて終夜攪拌した。反応混合物を回転蒸発させた。次に水 (100 mL) を残渣に添加し、次に水性物を EtOAc で抽出した (3×50 mL)。合わせた有機層を蒸発させ、次に真空中で乾燥して、2.04 g (96%) の4-(4-(4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシ安息香酸エチルを生成物として得た。

【0147】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 – 7.35 (m, 6H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0148】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、4-((4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシ安息香酸エチル (2.04 g, 6.12 mmol) の MeOH (28 mL) 中溶液を添加した。上記に 9 mL の 5% NaOH 溶液を添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を回転蒸発させ、20 mL の冷水を添加した。水性物を 6N HCl で酸性化した。沈殿物を濾過し、固体を 5 mL の水で洗浄し、次に真空中で乾燥して 1.28 g の 4-((4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシ安息香酸を純粋な所望の生成物として得た。

【0149】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.65 (dt, J = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.24 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

【0150】

HPLC-MS (ネガティブモード) : 予測値 : 282 (M-1) ; 実測値 : 282。

【0151】

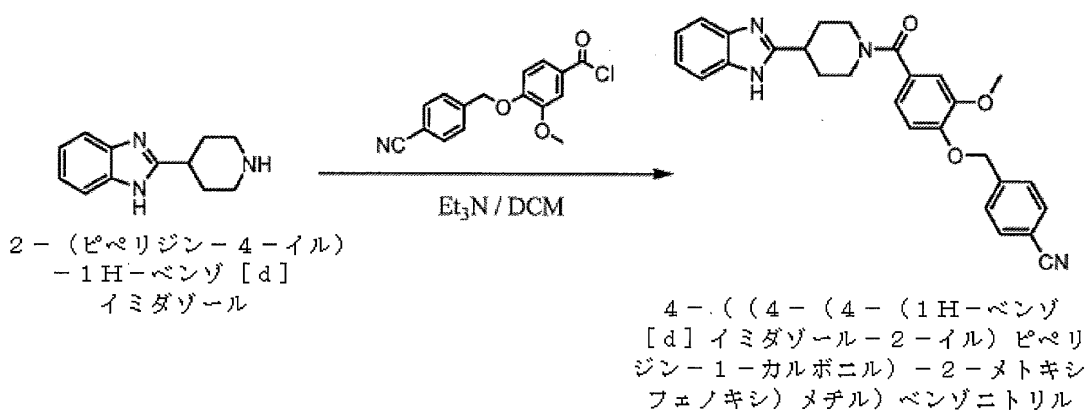
窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた 25 mL 丸底フラスコに、300 mg の 4-((4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシ安息香酸 (1.76 mmol)、塩化チオニル (3.2 mL, 44.1 mmol) を添加した。混合物を 110°C にて 2 時間攪拌した後に、さらなる塩化チオニル (2.1 mL, 28.95 mmol) を添加した。反応混合物を還流にて終夜攪拌した。過剰な塩化チオニルをトルエンと共蒸発させて、451 mg の 4-((4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシベンゾイルクロリドを得た。この化合物を、次のステップで使用した。

【0152】

4-((4-((4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェノキシ)メチル)ベンゾニトリル (AZ173) の合成

【0153】

【化18】



【0154】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (5 mL) 中 4-((4-シアノベンジル)オキシ)-3-メトキシベンゾイルクロリド (142 mg, 0.47 mmol)、2-((ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (95 mg, 0.47 mmol)、及び Et₃N (0.14 mL, 1.00 mmol) を添加した。反応混合物を濾過し、46 mg の出発材料をベージュ色の固体として回収した。

濾液をH₂Oで洗浄し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、次に回転蒸発器を用いて濃縮した。粗製物を、ヘキサン中70% EtOAcを伴った分取TLCを用いて精製して、80mg (36%)の純粋な所望の生成物を得た。

【0155】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74-7.44 (m, 2H), 7.17 (dq, J = 7.0, 3.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86-4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30-2.79 (m, 4H), 2.17-2.03 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H)。

10

【0156】

¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.33, 156.37, 149.66, 148.90, 142.00, 132.61, 132.26, 128.97, 127.62, 127.27, 122.47, 122.25, 119.62, 118.62, 113.21 (d, J = 13.3 Hz), 111.74, 111.10, 111.05, 69.93, 69.58, 56.01 (d, J = 22.6 Hz), 36.70 (d, J = 5.2 Hz)。

20

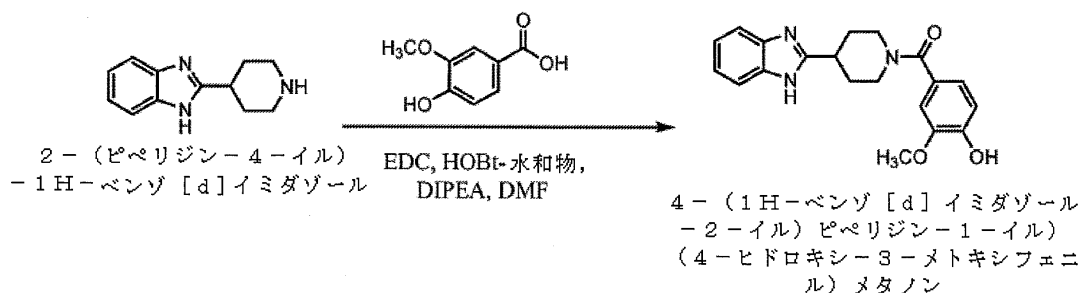
【0157】

HRMS実測値 = MH⁺ = 467.20775 (理論値 = 467.20777)

4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)メタノンの合成

【0158】

【化19】



30

【0159】

磁気攪拌棒及び窒素インレットを備えた丸底フラスコに、バニリン酸(501mg、2.98mmol)、EDC塩酸塩(571g、2.98mmol)、HOBT-水和物(456mg、2.98mmol)、及びDIPEA(0.86mL、8.97mmol)の18mL DMF中混合物を添加した。次に、混合物を室温にて1時間攪拌した。上記の溶液に、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(600mg、2.98mmol)を添加した。混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を添加し、沈殿物を濾過し、真空中で乾燥して、724mgの4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)メタノンを粗製生成物として得た。粗製生成物にCH₂Cl₂を添加し、形成された白色の沈殿物を濾過し、次に真空中で乾燥して、334mg (32%)の所望の生成物を得た。

40

【0160】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H)

50

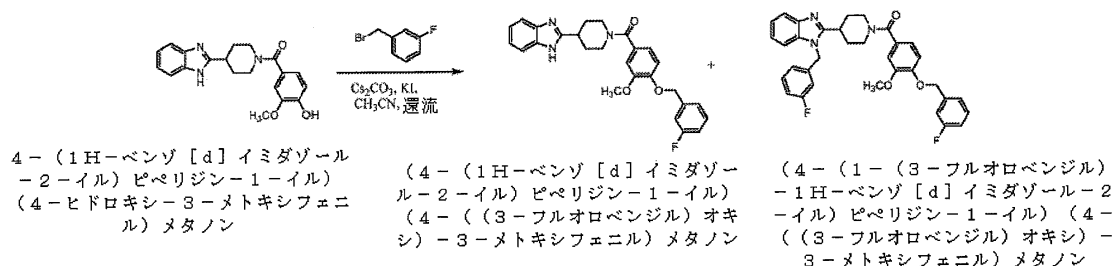
), 6.89 – 6.64 (m, 2H), 3.75 (s, 3H+1H遮蔽), 3.20 – 2.94 (m, 4H), 2.10 – 1.88 (m, 2H), 1.75 (q, J = 13.5, 13.0 Hz, 2H)。

【0161】

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ177)及び(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ194)の合成

【0162】

【化20】



【0163】

磁気攪拌棒及び窒素インレットを備えた丸底フラスコに、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)メタノン(165mg、0.47mmol)、Cs₂CO₃(230mg、0.71mmol)、及びKI(16mg、0.1mmol)の10mL CH₃CN中混合物を添加した。次に、混合物を室温にて10分間攪拌した。上記の溶液に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(89mg、0.47mmol)を添加した。混合物を終夜還流した。反応混合物を濾過し、濾液を回転蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂(15mL)に溶解し、H₂O(25mL)で洗浄した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(15mL×2)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、次に真空中で乾燥した。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物をCH₂Cl₂中0-2% MeOHで溶離して、104mgの(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(39%)及び64mg(30%)の(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノンを得た。

【0164】

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン。

【0165】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.07 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28-2.84 (m, 3H), 2.36-1.60 (m, 5H)。

【0166】

¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.46, 164.17, 161.75, 156.50, 149.58, 149.24, 139.06 (d, J = 7.4 Hz), 130.20 (d, J = 8.2 Hz), 128.45, 122.54 (d, J = 3.1 Hz), 119.67, 115.03, 114.82

, 114.14, 113.92, 113.02, 110.98, 70.10, 55.99 (d, $J = 5.9$ Hz), 36.84

HRMS: $MH^+ = 460.20307$ (理論値 460.20310)

(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 – 7.09 (m, 7H), 7.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (bs, 1H, 一重項下の幅広い基底として見られる), 3.11 – 2.84 (m, 4H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 2H)。

[0167]

^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.22, 164.39, 164.20, 161.93, 161.75, 156.65, 149.55, 148.95, 142.46, 139.26 (d, $J = 7.1$ Hz), 138.52 (d, $J = 6.8$ Hz), 134.97, 130.82 (d, $J = 8.1$ Hz), 130.15 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.94, 122.89, 122.50, 121.46, 119.68, 119.61, 115.13 (d, $J = 21.0$ Hz), 114.95, 114.04 (d, $J = 22.3$ Hz), 113.30 – 112.60 (m), 111.07, 109.50, 56.05, 46.24, 34.68, 31.05。

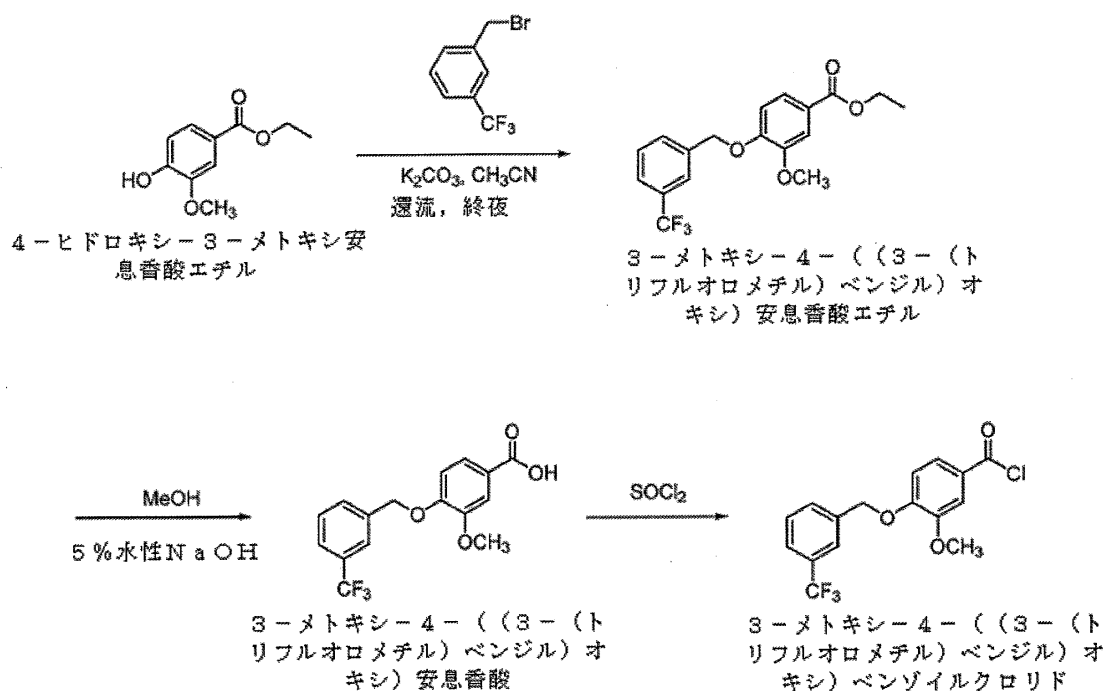
[0168]

HRMS: $MH^+ = 568.24237$ (理論値: 568.24062)

3-メトキシ-4-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンゾイルクロリドの合成

[0169]

[化21]



[0170]

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、炭酸カリウム（1.86 g、13.46 mmol）、4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル（1.2 g、6.12 mmol）、及びCH₃CN（26 mL）を添加した。混合物を30分間攪拌した後に、1-（プロモメチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（1.59 g、6.65 mmol）を添加した。次に、混合物を還流温度にて終夜攪拌した。反応混合物を回転蒸発させた。次に水（100 mL）を残渣に添加し、次に水性物をEtOAcで抽出した（3×50 mL）。合わせた有機層を蒸発させ、次に真空中で乾燥して、2.08 g（96%）の3-メトキシ-4-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）安息香酸エチルを生成物として得た。

【0171】

¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.69（s，1H），7.63（d，J = 2.0 Hz，1H），7.60（d，J = 2.0 Hz，1H），7.57（d，J = 2.0 Hz，1H），7.56（s，1H），7.48（t，J = 7.7 Hz，1H），6.87（d，J = 8.4 Hz，1H），5.22（s，2H），4.34（q，J = 7.1 Hz，2H），3.93（s，3H），1.36（t，J = 7.1 Hz，3H）。

【0172】

HPLC-MS：予測値：355（MH⁺）；実測値：355。

【0173】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、3-メトキシ-4-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）安息香酸エチル（2.04 g、5.88 mmol）のMeOH（28 mL）中溶液を添加した。上記に8 mLの5% NaOH溶液を添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を回転蒸発させ、20 mLの冷水を添加した。水性物を6N HClで酸性化した。沈殿物を濾過し、固体を5 mLの水で洗浄し、次に真空中で乾燥して1.67 gの3-メトキシ-4-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）安息香酸を純粋な所望の生成物として得た。

【0174】

¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄） δ 7.77（s，1H），7.71（d，J = 6.7 Hz，1H），7.69 - 7.47（m，4H），7.07（dd，J = 8.4，2.7 Hz，1H），5.24（s，2H），3.88（s，3H）。

【0175】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた25 mL丸底フラスコに、300 mgの3-メトキシ-4-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）安息香酸（0.83 mmol）、塩化チオニル（1.5 mL、20.68 mmol）を添加した。混合物を110 °Cにて2時間攪拌した後に、さらなる塩化チオニル（1.0 mL、13.78 mmol）を添加した。反応混合物を還流にて終夜攪拌した。過剰な塩化チオニルをトルエンと共に蒸発させて、292 mgの3-メトキシ-4-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）ベンゾイルクロリドを得た。この化合物を、次のステップで使用した。

【0176】

4-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル（3-メトキシ-4-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）フェニル）メタノン（AZ178）の合成

【0177】

10

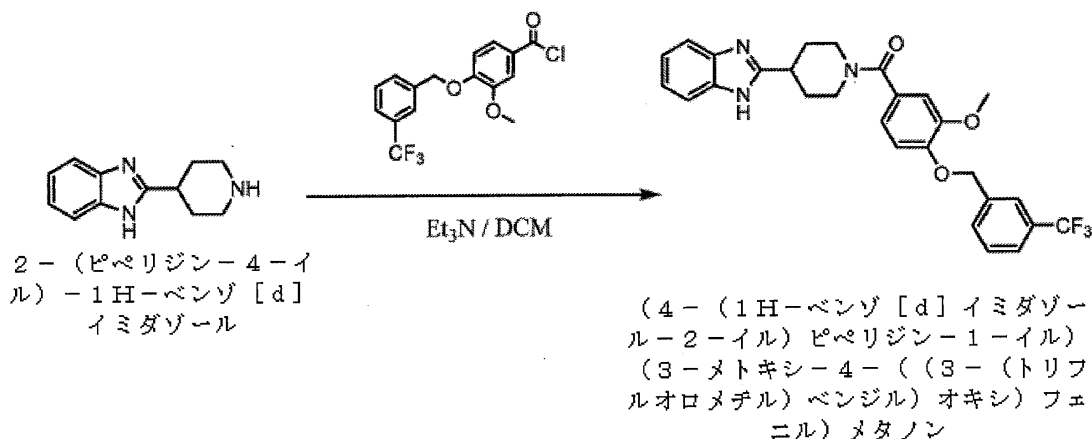
20

30

40

50

【化 2 2】



10

【0178】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (5 mL) 中 3-メトキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンゾイルクロリド (143 mg、0.415 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (83.5 mg、0.415 mmol)、及び Et₃N (0.15 mL、1.08 mmol) を添加した。反応混合物を5時間攪拌した。水10 mLを反応混合物に添加し、濾過し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、次に回転蒸発器を用いて濃縮した。粗製物を、CH₂Cl₂中5% MeOHを伴った分取TLCを用いて精製して、68 mg (32%) の(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)メタノンを得た。

20

【0179】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.67 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.17 (dq, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.84-4.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32-3.10 (m, 2H), 3.12-2.76 (m, 2H), 2.26-2.03 (m, 2H), 2.05-1.78 (m, 2H)。

30

【0180】

¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.43, 156.43, 149.72, 149.20, 137.51, 130.72 (dd, J = 39.6, 30.2 Hz), 129.13 (d, J = 27.0 Hz), 128.76, 125.32, 124.90 (d, J = 28.2 Hz), 123.99 (d, J = 31.1 Hz), 122.34 (d, J = 16.0 Hz), 119.68, 113.36 (d, J = 5.9 Hz), 111.06 (d, J = 2.9 Hz), 72.48-68.00 (m), 56.08, 55.87, 36.78, 36.72。

40

【0181】

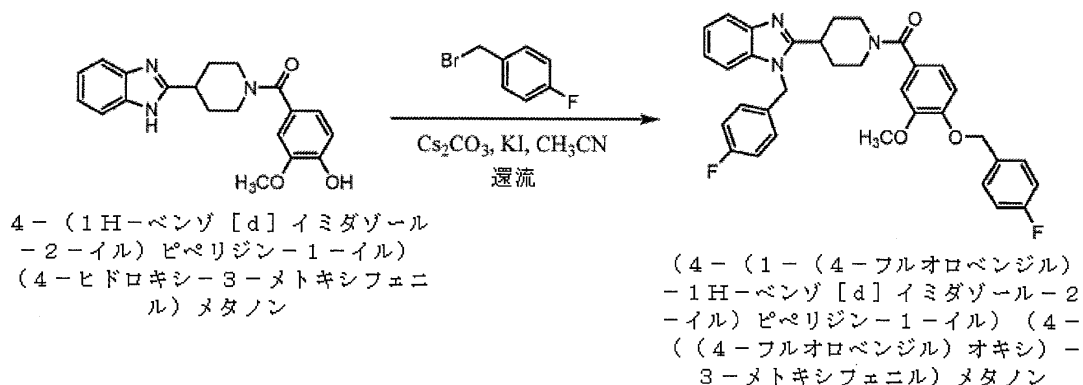
HRMS: MH⁺ = 510.19997 (理論値 = 510.19990)

(4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン (AZ195) の合成

【0182】

50

【化 23】



10

【0183】

磁気攪拌棒及び窒素インレットを備えた丸底フラスコに、4-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）（4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル）メタノン（165mg、0.47mmol）、 Cs_2CO_3 （230mg、0.71mmol）、及びKI（16mg、0.1mmol）の10mL CH_3CN 中混合物を添加した。次に、混合物を室温にて10分間攪拌した。上記の溶液に、1-（プロモメチル）-4-フルオロベンゼン（89mg、0.47mmol）を添加した。混合物を還流にて終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を回転蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 （15mL）に溶解し、水（25mL）で洗浄した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した（15mL×2）。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、回転蒸発させ、次に真空中で乾燥した。粗製物を、 CH_2Cl_2 中5% MeOHを溶離剤として用いて精製して、158mgの（4-（1-（4-フルオロベンジル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）（4-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）メタノンを得た。

20

【0184】

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.59 – 7.53（m, 1H）, 7.47（dd, $J = 8.1, 5.9\text{ Hz}$, 2H）, 7.43 – 7.35（m, 1H）, 7.20（t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H）, 7.16 – 7.08（m, 6H）, 7.05（d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H）, 6.98（s, 1H）, 6.93（dd, $J = 8.2, 1.9\text{ Hz}$, 1H）, 5.52（s, 2H）, 5.06（s, 2H）, 3.76（s, 3H）, 3.76（bs, 1H, 一重項下の幅広い基底として見られる）, 3.18 – 2.88（m, 4H）, 1.90 – 1.62（m, 4H）。（2つのプロトンピークがDMSOピークにマスクされていると思われる）

30

$^{13}\text{C NMR}$ （101MHz, クロロホルム- d ） δ 170.26, 156.66, 149.57, 149.09, 134.96, 132.35（d, $J = 3.1\text{ Hz}$ ）, 131.64, 129.21, 129.13, 128.82, 127.65, 127.57, 122.84, 122.45, 119.69, 119.55, 116.23, 116.01, 115.61, 115.39, 113.06, 111.06, 109.56, 70.28, 56.06（d, $J = 5.7\text{ Hz}$ ）, 46.12, 34.73, 31.05。

40

【0185】

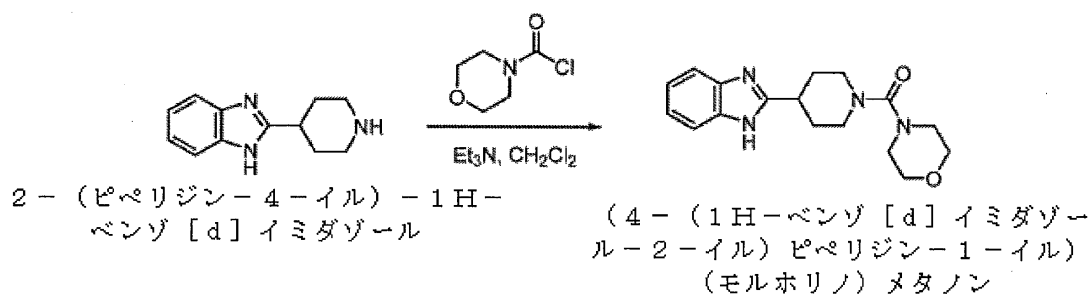
HRMS: $\text{MH}^+ = 568.24051$ （理論値 = 568.24062）

（4-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）（モルホリノ）メタノン（AZ198）の合成

【0186】

50

【化24】



10

【0187】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中モルホリニルカルボニルクロリド (75 mg、0.5 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (100 mg、0.50 mmol)、及び Et_3N (0.14 mL、1.00 mmol) を添加した。反応混合物を濾過し、沈殿物を CH_2Cl_2 で洗浄し、次に真空中で乾燥して、95 mg (60%) の 4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル(モルホリノ)メタノンを得た。

【0188】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.61 – 7.21 (m, 2H), 7.16 – 6.96 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 3.15 – 3.07 (m, 4H), 3.02 (tt, $J = 11.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.75 (qd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 2H)。

20

【0189】

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.57, 157.94, 68.00 – 63.84 (m), 47.52, 46.47 (dd, $J = 34.1, 23.5$ Hz), 36.33 (d, $J = 11.9$ Hz), 30.65。

【0190】

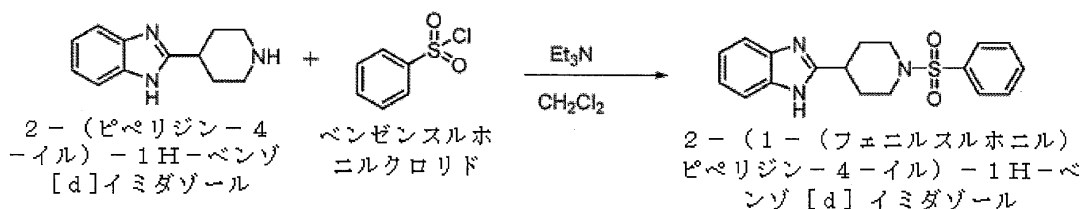
HRMS: $\text{MH}^+ = 315.18142$ (理論値 = 315.18155) 及び ($\text{M} + \text{Na}$) = 337.16336 (理論値 = 337.16350)

30

2-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ158) の合成

【0191】

【化25】



40

【0192】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中ベンゼンスルホニルクロリド (207 mg、1.2 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (201 mg、1 mmol)、及び Et_3N (0.28 mL、2 mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜攪拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、356 mg (100%) の 2-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを白色の固体として得た。

50

【0193】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.77–7.60 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.12–7.02 (m, 2H), 3.69–3.61 (m, 2H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.44–2.39 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.87–1.75 (m, 2H)。

【0194】

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 157.17, 143.27, 135.95, 134.64, 133.59, 129.88, 127.92, 122.05, 121.31, 118.79, 111.30, 46.02, 34.86, 29.93。

10

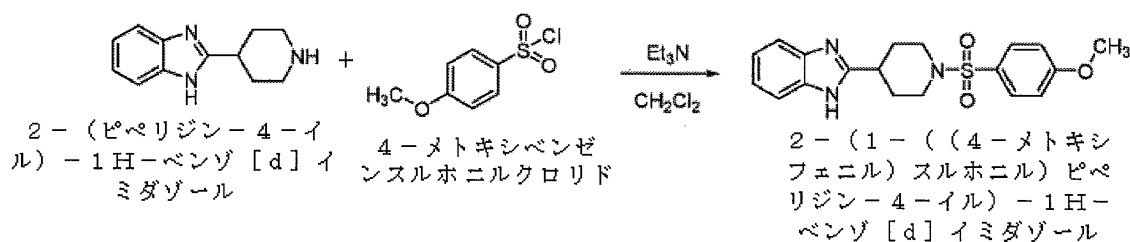
【0195】

HRMS: $\text{MH}^+ = 342.12733$ (理論値 = 342.12707)

2-(1-((4-メトキシフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ159)の合成

【0196】

【化26】



20

【0197】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (207 mg, 1 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (200 mg, 1 mmol)、及び Et_3N (0.28 mL, 2 mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜攪拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、295 mg (79%) の2-(1-((4-メトキシフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

30

【0198】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11–7.03 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.87–2.79 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.07 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 1.86–1.76 (m, 2H)。

40

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.09, 157.21, 143.27, 134.64, 130.17, 127.38, 122.04, 121.30, 118.78, 114.98, 111.26, 56.19, 46.02, 34.91, 29.88。

【0199】

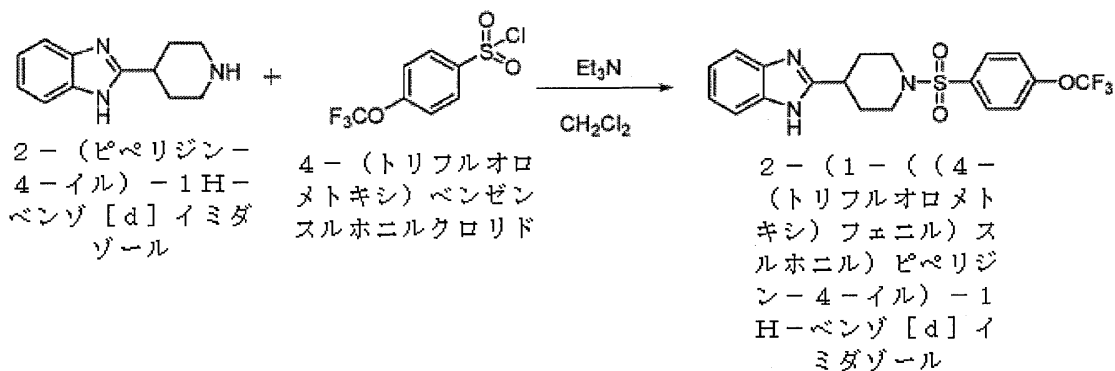
HRMS: $\text{MH}^+ = 372.13764$ (理論値 = 372.13764)

2-(1-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ160)の合成

【0200】

50

【化 27】



10

【0201】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中 4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド (313 mg、1.2 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (200 mg、1 mmol)、及び Et_3N (0.28 mL、2 mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜攪拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、304 mg (71%) の 2-(1-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

20

【0202】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11–7.03 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.93–2.83 (m, 1H), 2.54–2.48 (m, 2H), 2.13–2.03 (m, 2H), 1.88–1.74 (m, 2H)。

【0203】

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.15, 151.72, 143.25, 135.00, 134.63, 130.54, 122.02, 121.97, 121.31, 118.72, 111.26, 45.95, 34.70, 29.93。

30

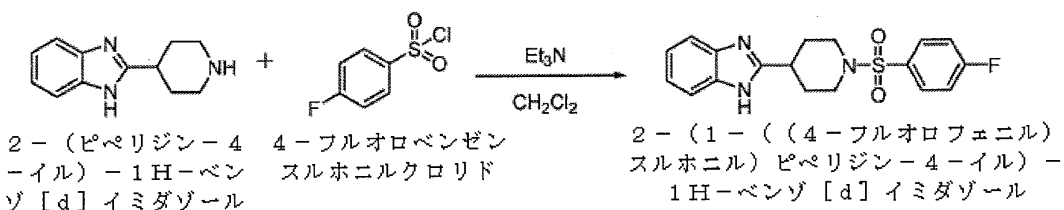
【0204】

HRMS: $\text{MH}^+ = 426.10960$ (理論値 = 426.10937)

2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ161) の合成

【0205】

【化 28】



40

【0206】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (195 mg、1 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (200 mg、1 mmol)、及び Et_3N (0.28 mL、2 mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜攪拌した。次

50

に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、320mg (89%) の2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

【0207】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 2H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H), 2.91–2.80 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.87–1.74 (m, 2H)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.27, 163.78, 157.16, 143.27, 132.37 (d, $J = 2.5$ Hz), 130.97 (t, $J = 10.7$ Hz), 122.05, 121.31, 118.90–118.57 (m), 117.06 (dd, $J = 22.5, 12.1$ Hz), 111.26 (d, $J = 10.4$ Hz), 45.97, 34.81, 29.92。

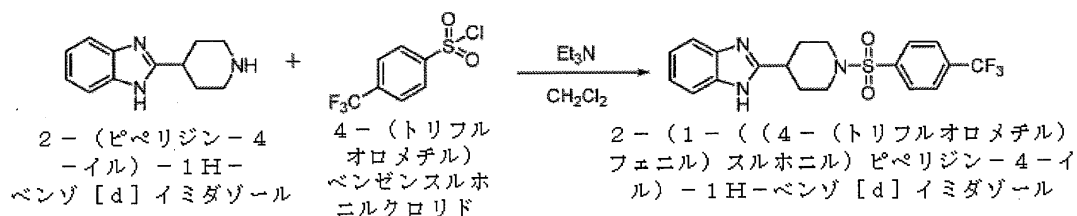
【0208】

HRMS: $\text{MH}^+ = 360.11784$ (理論値 = 360.11765)

2-(1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (AZ162) の合成

【0209】

【化29】



【0210】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5mL) 中4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (294mg、1.2mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (201mg、1mmol)、及び Et_3N (0.28mL、2mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜攪拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、259mg (63%) の2-(1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

【0211】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 8.03–7.96 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.18–6.98 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.88–1.86 (m, 2H)。

【0212】

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.13, 143.24, 140.06, 134.63, 133.30, 132.98, 128.88, 127.08, 125.26, 122.07, 121.32, 118.73, 111.27, 45.94, 34.67, 29.96。

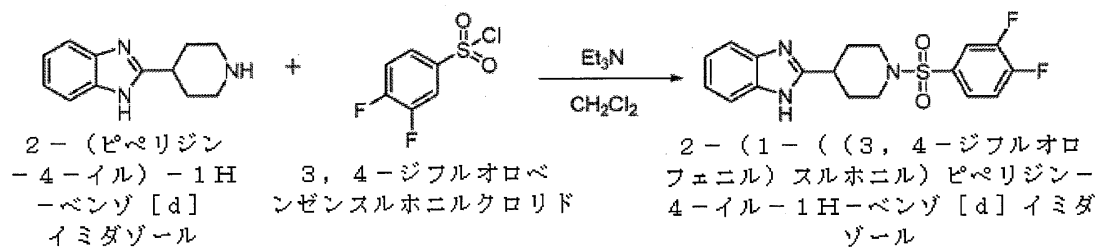
【0213】

HRMS $\text{MH}^+ = 410.11482$ (理論値 = 410.11446)

2-（1-（（3，4-ジフルオロフェニル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（AZ190）の合成

【0214】

【化30】



10

【0215】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、 CH_2Cl_2 （5mL）中3，4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド（110mg、0.52mmol）、2-（（ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（100mg、0.49mmol）、及び Et_3N （0.14mL、1mmol）を添加した。次に、混合物を室温にて終夜攪拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、120mg（65%）の2-（1-（（3，4-ジフルオロフェニル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを白色の固体として得た。

20

【0216】

$^1\text{H NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.19（s，1H），7.92（ddd， $J = 9.7$ ，7.4，2.2Hz，1H），7.79-7.73（m，1H），7.70-7.66（m，1H），7.52（d， $J = 6.8$ Hz，1H），7.41（d， $J = 7.0$ Hz，1H），7.15-7.08（m，2H），3.75-3.70（m，2H），2.97-2.87（m，1H），2.58（td， $J = 11.8$ ，2.5Hz，2H），2.13（dd， $J = 13.5$ ，3.0Hz，2H），1.94-1.79（m，2H）。

【0217】

$^{13}\text{C NMR}$ （101MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 157.17，143.31，134.68，133.36，125.87（dd， $J = 8.1$ ，4.2Hz），122.10，121.36，119.40，119.22，118.78，118.52，117.98，117.78，46.02，34.83，29.96。

30

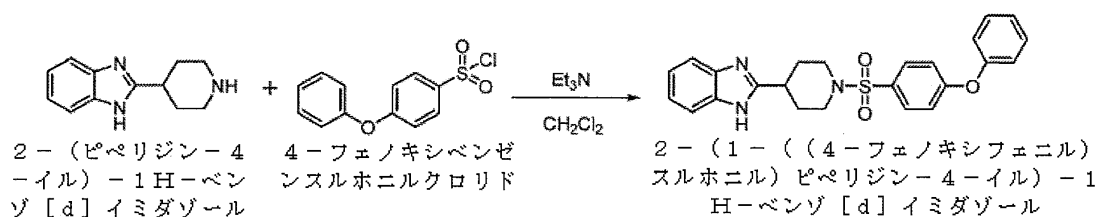
【0218】

HRMS： $\text{MH}^+ = 378.10806$ （理論値 = 378.10823）

2-（1-（（4-フェノキシフェニル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（AZ192）の合成

【0219】

【化31】



40

【0220】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 （5mL）中4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリド（148mg、0.55mmol）、2-（（ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（110mg、0.55mmol）

50

)、及び Et_3N (0.16 mL、1.14 mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜撹拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、132 mg (55%) の 2-(1-(4-フェノキシフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

【0221】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49–4.43 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.88–1.74 (m, 2H)。

10

【0222】

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161.42, 157.21, 155.10, 143.26, 134.63, 130.99, 130.76, 130.59, 130.34, 129.78, 125.94–124.93 (m), 122.11, 121.37, 120.62 (d, $J = 12.4$ Hz), 118.73 (d, $J = 24.1$ Hz), 118.05 (d, $J = 12.9$ Hz), 111.28 (d, $J = 22.4$ Hz), 46.00, 34.85 (d, $J = 10.6$ Hz), 29.89 (d, $J = 25.8$ Hz)。

20

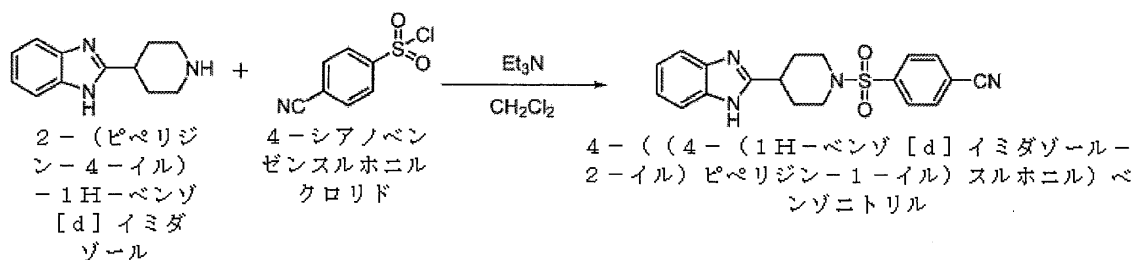
【0223】

HRMS: $\text{MH}^+ = 434.15324$ (理論値 = 434.15329)

4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)ベンゾニトリル (AZ193) の合成

【0224】

【化32】



30

【0225】

窒素インレット及び磁気撹拌棒を備えた丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中 4-シアノベンゼンスルホニルクロリド (111 mg、0.55 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (110 mg、0.55 mmol)、及び Et_3N (0.16 mL、1.14 mmol) を添加した。次に、混合物を室温にて終夜撹拌した。次に、沈殿物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、残渣を真空中で乾燥して、120 mg (60%) の 4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)ベンゾニトリルを白色の固体として得た。

40

【0226】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H, メタカップリング ($J = 1.3$ Hz)), 3.69 (dt, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 2H), 2.94–2.82 (m, 1H), 2.54 (td, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.08 (dd, $J = 13.7, 3.5$ Hz, 2H), 1.80 (qd, $J = 11.6,$

50

4.0 Hz, 2H)。

【0227】

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 157.10, 143.24, 140.36, 134.63, 134.01 (d, J = 15.4 Hz), 128.61 (d, J = 21.9 Hz), 122.09, 121.30, 118.74 (d, J = 23.7 Hz), 118.10, 115.96, 111.28 (d, J = 23.4 Hz), 45.92 (t, J = 21.8 Hz), 34.72 (d, J = 9.6 Hz), 29.94 (dd, J = 15.3, 11.0 Hz)。

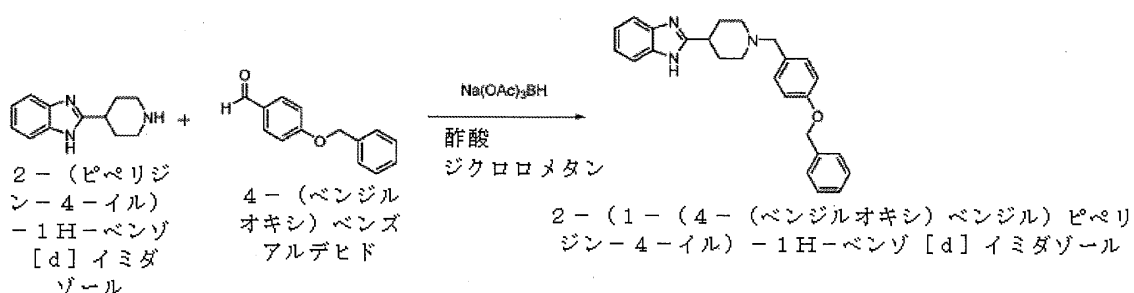
【0228】

HRMS MH⁺ = 367.1220 (理論値 = 367.12232)

2-(1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ203)の合成

【0229】

【化33】



【0230】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、ジクロロエタン(3mL)中4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(88mg、0.42mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(100mg、0.50mmol)を添加した。上記の混合物にAcOH(24μL、0.42mmol)を添加した。反応物を室温にて1時間攪拌した。混合物に、Na(OAc)₃BH(264mg、1.25mmol)を2時間の期間にわたり数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物をH₂Oに注ぎ、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、次に回転蒸発させた。粗製物をCH₂Cl₂中10% MeOHを伴った分取TLCを用いて精製して、118mg(60%)の2-(1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを白色の固体として得た。

【0231】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.54 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (d, J = 17.0 Hz, 4H)。

【0232】

¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 158.72, 156.96, 138.17, 136.77, 131.52, 131.01, 128.88, 128.28, 127.72, 127.15, 126.59 (d, J = 13.1 Hz), 122.47, 122.01, 114.86 (d, J = 6.6 Hz), 71.09 - 67.89 (m), 61.59 (t, J = 21.5 Hz), 52.47 (d, J = 36.8 Hz), 35.98, 30.30 - 28.26 (m)。

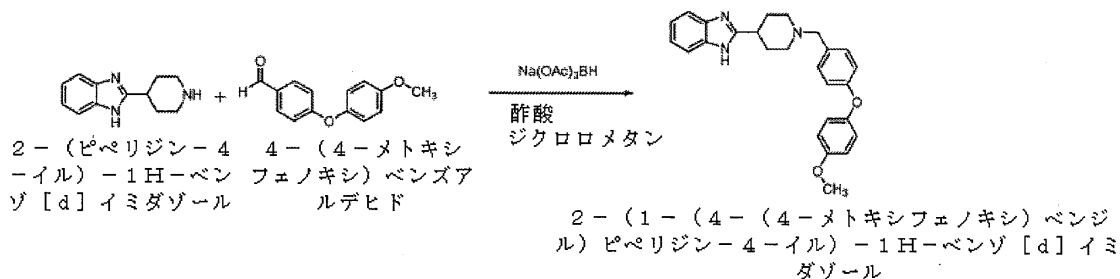
【0233】

HRMS: MH⁺ = 398.2227 (理論値 = 398.2227)

2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ205)の合成

【0234】

【化34】



10

【0235】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、ジクロロエタン(6 mL)中4-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド(190 mg、0.83 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200 mg、0.99 mmol)を添加した。上記の混合物にAcOH(48 μL、0.82 mmol)を添加した。反応物を室温にて1時間攪拌した。混合物に、Na(OAc)₃BH(528 mg、2.50 mmol)を2時間の期間にわたり数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物をH₂Oに注ぎ、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、次に回転蒸発させた。粗製物をCH₂Cl₂中10% MeOHを伴った分取TLCを用いて精製して、240 mg(59%)の2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

20

【0236】

¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.35(s, 1H), 7.53(dt, J = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 7.28(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18(dt, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.97(d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.92-6.85(m, 2H), 3.83(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.33-3.12(m, 3H), 2.51-2.27(m, 4H), 2.04-2.02(m, 2H)。

30

【0237】

¹³C NMR(101 MHz, クロロホルム-d) δ 159.30, 156.51, 156.26, 149.23, 137.80, 132.18, 131.62, 125.47, 122.63, 122.15, 121.32, 121.20, 117.30, 115.10, 114.93, 114.52, 60.77(d, J = 33.6 Hz), 55.53, 53.65-49.66(m), 35.20(d, J = 11.6 Hz), 31.21-27.22(m), 23.28-21.84(m)。

40

【0238】

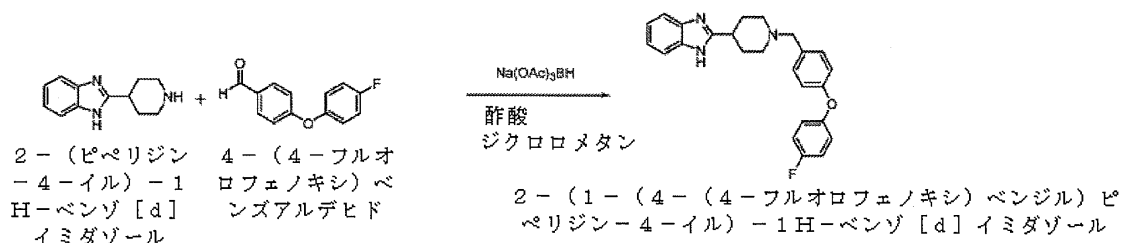
HRMS: MH⁺ = 414.2175 (理論値 = 414.2176)

2-(1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(AZ206)の合成

【0239】

50

【化35】



【0240】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、ジクロロエタン（6 mL）中 4-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド（176 mg、0.83 mmol）、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（200 mg、0.99 mmol）を添加した。上記の混合物に AcOH（48 μ L、0.82 mmol）を添加した。反応物を室温にて1時間攪拌した。混合物に、Na(OAc)₃BH（528 mg、2.50 mmol）を2時間の期間にわたり数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物をH₂Oに注ぎ、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、次に回転蒸発させた。粗製物をCH₂Cl₂中10% MeOHを伴った分取TLCを用いて精製して、293 mg（74%）の2-(1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。

【0241】

¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.30（s，1H），7.53（dt，J = 6.5，3.3 Hz，2H），7.29（d，J = 8.5 Hz，2H），7.18（dt，J = 6.6，3.6 Hz，2H），7.08 - 6.93（m，4H），6.91（d，J = 8.5 Hz，2H），3.74（s，2H），3.22 - 3.02（m，3H），2.40 - 2.20（m，4H），2.05 - 1.97（m，2H）。

【0242】

¹³C NMR（101 MHz，クロロホルム-d） δ 176.57，160.25，158.0，157.84，156.80，152.17，137.94，131.94，131.37，127.84，122.58，122.09，120.98（dd，J = 11.7，8.3 Hz），117.88，116.41（t，J = 22.8 Hz），115.09，114.49，62.80 - 58.09（m），54.49 - 50.01（m），35.57，31.47 - 26.83（m）。

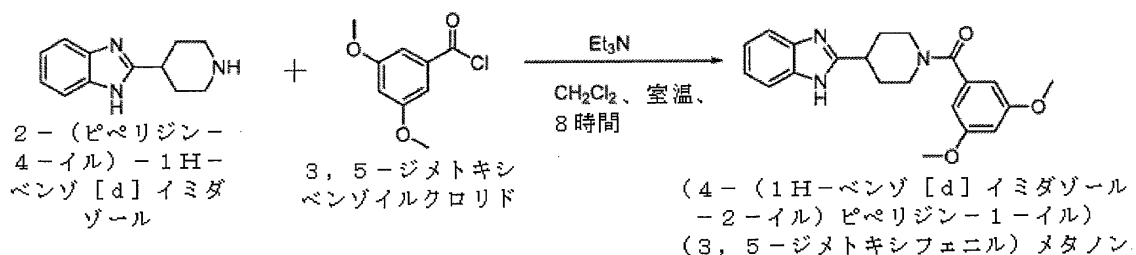
【0243】

HRMS：MH⁺ = 402.1975（理論値 = 402.1976）

（4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル）（3，5-ジメトキシフェニル）メタノン（AZ217）の合成：

【0244】

【化36】



【0245】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、2-（（ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（3.12 g、15.5 mmol）、Et₃N（4.32 mL、31 mmol）、及び62 mL CH₂Cl₂を0℃にて添加した。上記の溶液に、3,5-ジメトキシベンゾイルクロリド（3.11 g、15.5 mmol）をゆっくりと添加し、室温にて8時間攪拌を継続した。次に、反応混合物を回転蒸発させて、5.7 gのベージュ色の固体を粗製物として得た。粗製物をEtOAc中で30分間攪拌し、濾過し、固体を大量のEtOAcで洗浄し、真空中で乾燥して、4.6 g（81%）の白色の固体を得た。

【0246】

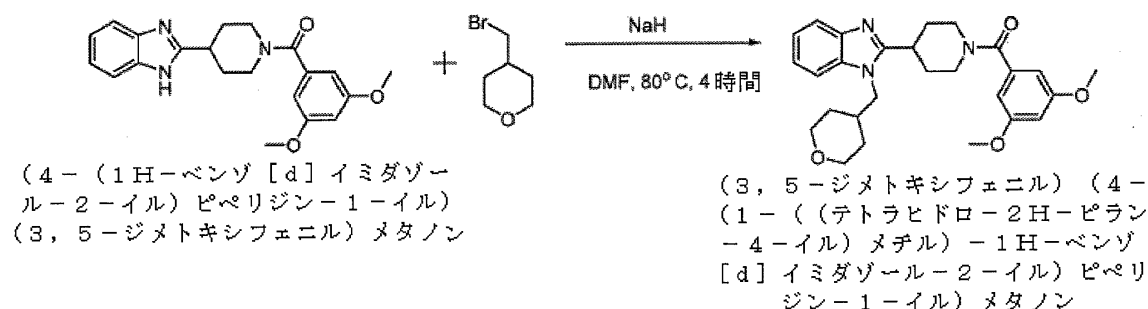
¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 11.02（bs，1H），7.79 - 7.52（m，1H），7.49 - 7.30（m，1H），7.21（dt，J = 5.9，2.5 Hz，2H），6.54（d，J = 2.3 Hz，2H），6.49（t，J = 2.3 Hz，1H），4.88 - 4.66（m，1H），4.06 - 3.88（m，1H），3.75（s，6H），3.18（ddq，J = 11.5，7.6，3.7 Hz，2H），3.04 - 2.84（m，1H），2.20 - 2.06（m，2H），2.06 - 1.84（m，2H）。¹³C NMR（101 MHz，クロロホルム-d）δ 170.31，160.98，156.34，137.58，122.31，104.63，101.63，77.22，55.46，47.61，42.08，36.83，31.45，30.44。LCMS：予測値：366（M+H）⁺；実測値：366。HRMS：- 実測値：366.18102（M+H）⁺；理論値 = 366.18122。

【0247】

（3,5-ジメトキシフェニル）（4-（1-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）メタノン（AZ209）の合成：

【0248】

【化37】



【0249】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）（3,5-ジメトキシフェニル）メタノン（366 mg、1 mmol）、NaH（油中60%、87 mg、2.18 mmol）、及び2.6 mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、4-（（ブロモメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン（269 mg、1.5 mmol）の0.2 mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、DI水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、209 mg（45%）の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0250】

¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.84 - 7.71（m，1H），7.39 - 7.31（m，1H），7.31 - 7.25（m，2H），6

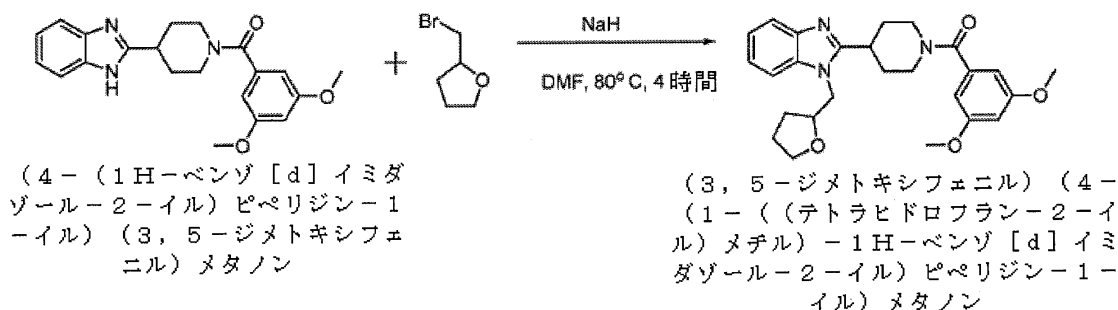
. 59 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.52 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.34 (td, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 29.1, 0.6$ Hz, 1H), 2.18 (dddd, $J = 16.1, 12.6, 8.6, 3.2$ Hz, 2H), 2.10 – 1.82 (m, 2H), 1.63 – 1.40 (m, 4H), 1.19 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.06, 160.90, 156.70, 142.48, 137.85, 134.90, 122.46, 122.22, 119.51, 109.70, 104.59, 101.83, 67.36, 55.54, 50.84, 49.27, 36.06, 34.59, 30.82. (1つの脂肪族ピークが溶媒ピーク領域に隠れていると思われる) LCMS: 予測値: 464 ($M+H$)⁺; 実測値: 464. HRMS: - 実測値: 464.25518 ($M+H$)⁺; 理論値 = 464.25438.

【0251】

(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン (AZ210) の合成:

【0252】

【化38】



【0253】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン (366 mg, 1 mmol)、NaH (油中60%, 87 mg, 2.18 mmol)、及び2.6 mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、2-(ブロモメチル)テトラヒドロフラン (248 mg, 1.5 mmol) の0.2 mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、DI水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、 CH_2Cl_2 中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、223 mg (50%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0254】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.36 (dt, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.51 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.27 – 3.04 (m, 1H), 3.05 – 2.82 (m, 1H), 2.33 – 1.81 (m, 6H), 1.80 – 1.53 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d)

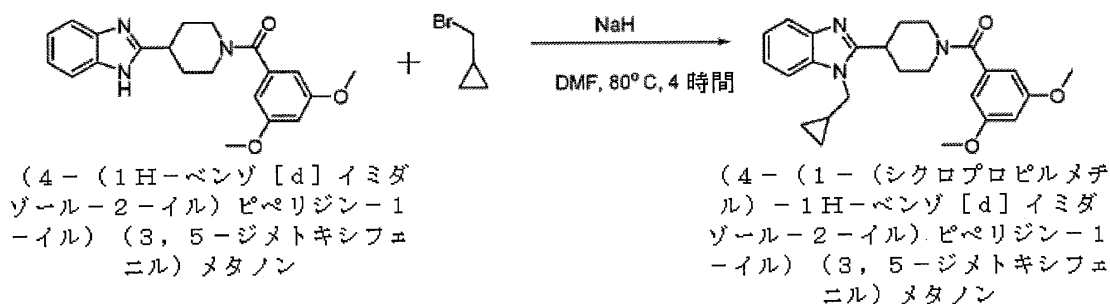
δ 170.04, 160.88, 138.04, 122.46, 119.28, 109.65, 104.56, 101.84, 77.66, 77.23, 68.27, 55.57, 34.43, 31.21, 29.19, 25.69. LCMS: 予測値: 450 (M+H)⁺; 実測値: 450. HRMS: - 実測値: 450.23948 (M+H)⁺; 理論値 = ; 450.23873.

【0255】

(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(AZ211)の合成:

【0256】

【化39】



10

【0257】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(366mg、1mmol)、NaH(油中60%、87mg、2.18mmol)、及び2.6mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、(ブロモメチル)シクロプロパン(203mg、1.5mmol)の0.2mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、201mg(48%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

20

【0258】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.10 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (bs, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.14 (tt, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 2.99 (bs, 1H), 2.19 (qd, J = 12.3, 11.9, 4.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.72 (m, 2H), 1.36 - 1.12 (m, 1H), 0.67 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 0.44 (q, J = 5.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.04, 160.89, 156.39, 142.55, 137.94, 135.02, 122.34, 122.03, 119.37, 109.67, 104.58, 101.81, 77.23, 55.54, 47.59, 34.62, 31.39, 11.64, 4.45. LCMS: 予測値: 420 (M+H)⁺; 実測値: 420. HRMS: - 実測値: 420.22864 (M+H)⁺; 理論値 = 420.22817.

30

【0259】

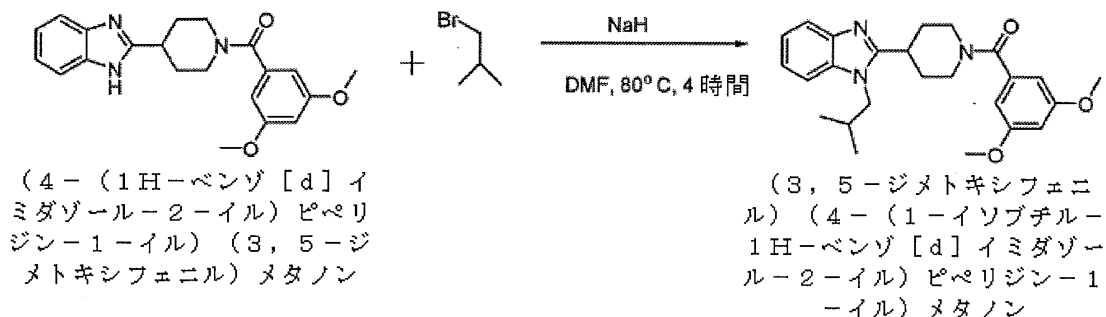
(3,5-ジメトキシフェニル)(4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ212)の合成:

【0260】

40

50

【化40】



10

【0261】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(366mg、1mmol)、NaH(油中60%、87mg、2.18mmol)、及び2.6mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、1-ブromo-2-メチルプロパン(206mg、1.5mmol)の0.2mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、210mg(50%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

20

【0262】

¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81-7.69(m, 1H), 7.37-7.31(m, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 6.59(d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.52(t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.89(bs, 1H), 4.01(bs, 1H), 3.98(d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84(s, 6H), 3.52(s, 1H), 3.11(tt, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.05-2.89(m, 1H), 2.34-2.12(m, 2H), 2.13-1.73(m, 2H), 1.01(d, J = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR(101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.03, 160.89, 156.77, 142.50, 137.94, 135.04, 122.25, 122.00, 119.37, 109.87, 104.84, 101.82, 55.55, 50.94, 34.62, 29.38, 20.28. LCMS: 予測値: 422(M+H)⁺; 実測値: 422. HRMS: - 実測値: 422.24438(M+H)⁺; 理論値 = 422.24382.

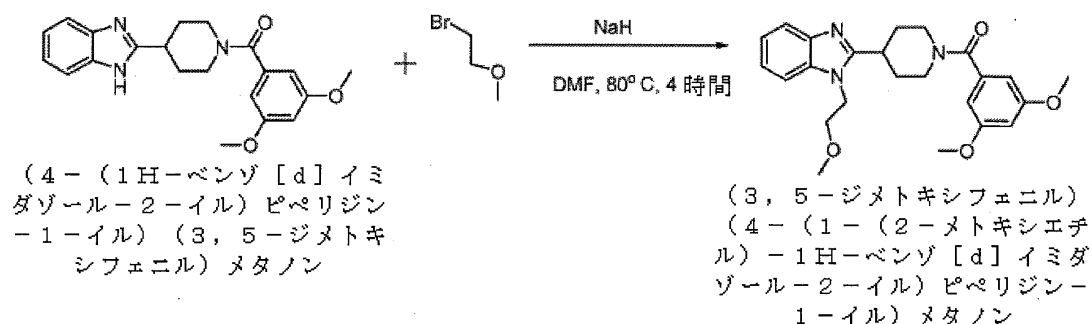
30

【0263】

(3,5-ジメトキシフェニル)(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ213)の合成:

【0264】

【化41】



40

50

【0265】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(366mg、1mmol)、NaH(油中60%、87mg、2.18mmol)、及び2.6mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、1-ブロモ-2-メトキシエタン(208mg、1.5mmol)の0.2mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、307mg(72%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0266】

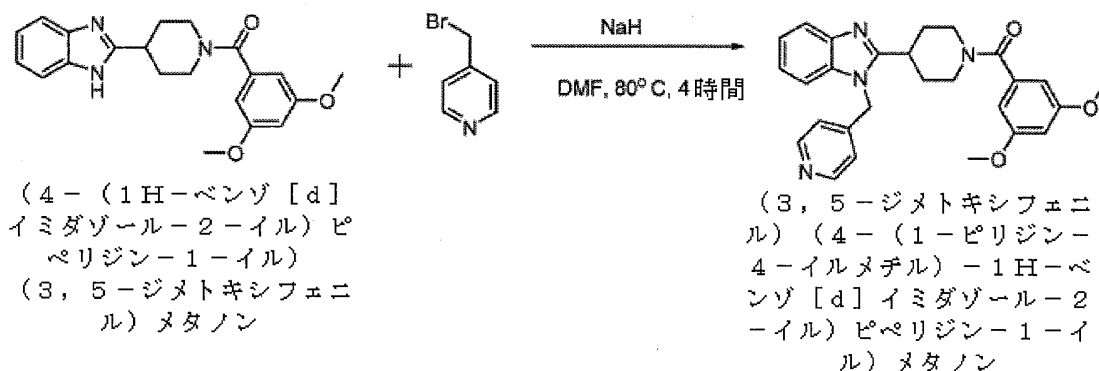
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90 - 7.65 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.03 (bs, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 3H), 1.96 (bs, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.01, 160.87, 157.51, 142.63, 138.05, 134.55, 122.32, 119.46, 109.24, 104.57, 101.79, 70.62, 59.19, 55.54, 43.72, 34.28. LCMS: 予測値: 424 (M+H)⁺; 実測値: 424. HRMS: - 実測値: 424.22374 (M+H)⁺; 理論値 = 424.22308.

【0267】

(3,5-ジメトキシフェニル)(4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ214)の合成:

【0268】

【化42】



【0269】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(366mg、1mmol)、NaH(油中60%、87mg、2.18mmol)、及び2.6mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、4-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(379mg、1.5mmol)の0.2mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製

システムを用いて精製して、301mg (66%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0270】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.50 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.81 (bs, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H), 3.02 (ddt, $J = 11.4, 7.5, 3.8$ Hz, 2H), 2.93 (bs, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.86 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.06, 160.91, 156.50, 150.64, 144.94, 137.74, 134.80, 123.00 (d, $J = 33.5$ Hz), 120.74, 119.79, 109.39, 104.58, 101.75, 55.53, 36.72, 36.51, 34.52, 31.45. LCMS: 予測値: 457 (M+H)⁺; 実測値: 457. HRMS: – 実測値: 457.22397 (M+H)⁺; 理論値 = 457.22342.

10

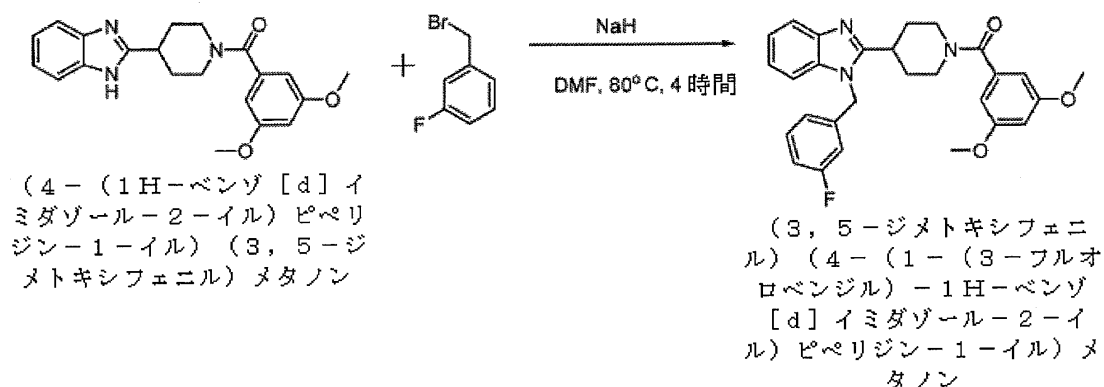
【0271】

(3, 5-ジメトキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン (AZ215) の合成:

20

【0272】

【化43】



30

【0273】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル) (3, 5-ジメトキシフェニル)メタノン (366mg、1mmol)、NaH (油中60%、87mg、2.18mmol)、及び2.6mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (284mg、1.5mmol) の0.2mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、 CH_2Cl_2 中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、203mg (43%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

40

【0274】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 (ddd, $J = 7.9, 1.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2H), 7.01 (tdd, $J = 8.4, 2.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 0.9$ Hz,

50

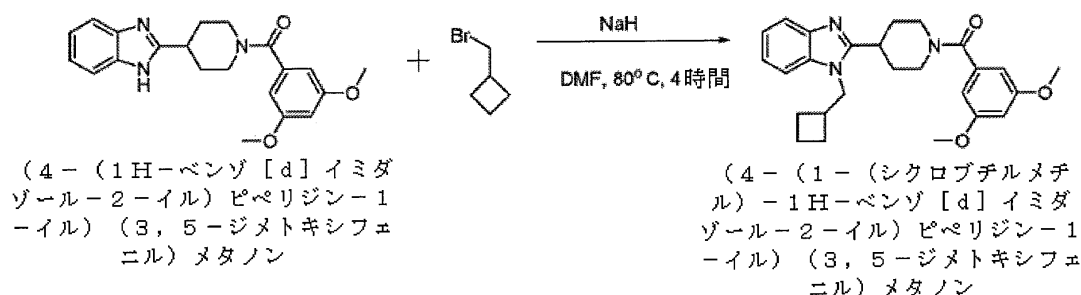
z, 1H), 6.75 (dt, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.50 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.81 (bs, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.06 (tt, J = 11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.79 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.04 – 1.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.02, 160.88, 156.64, 142.52, 138.60, 137.86, 135.02, 130.89, 122.92, 122.52, 121.46, 119.66, 115.17 (d, J = 21.0 Hz), 113.10 (d, J = 22.3 Hz), 109.50, 104.57, 101.78, 55.52, 46.29, 34.69. LCMS: 予測値: 474 (M+H)⁺; 実測値: 474. HRMS: - 実測値: 474.21917 (M+H)⁺; 理論値 = 474.21875.

【0275】

(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(AZ216)の合成:

【0276】

【化44】



【0277】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン(366mg、1mmol)、NaH(油中60%、87mg、2.18mmol)、及び2.6mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、(ブロモメチル)シクロブタン(224mg、1.5mmol)の0.2mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を4時間還流した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。次に、反応混合物を80℃にて4時間攪拌した。固体を、CH₂Cl₂中0-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、219mg(51%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0278】

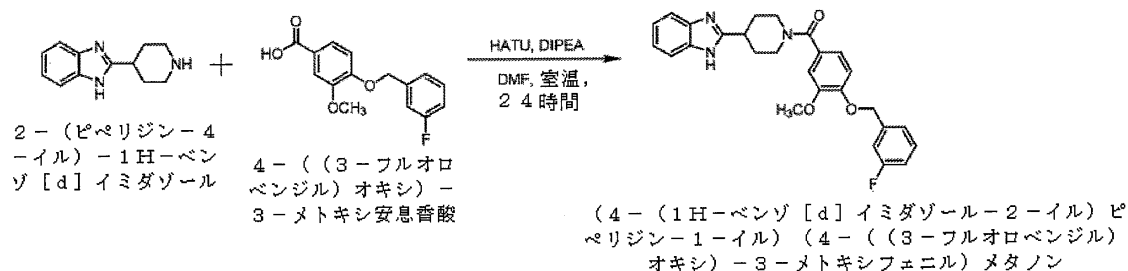
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.26 (ddt, J = 6.2, 2.4, 1.1 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.19 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.12 (tt, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 2.99 (bs, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.69 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.02, 160.89, 156.52, 142.49, 137.95, 135.07, 122.25, 121.99, 119.32, 109.71, 104.58, 101.82, 55.54, 48.37, 36.24, 34.60, 31.35, 26.58, 18.27. LCMS: 予測値: 434 (M+H)⁺; 実測値: 434. HRMS: - 実測値: 434.24401 (M+H)⁺; 理論値 = 434.24382.

【0279】

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ177)の合成:

【0280】

【化45】



10

【0281】

磁気攪拌棒及び窒素インレットを備えた丸底フラスコ内に、4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシ安息香酸(1.14g、4.13mmol)、HATU(3.14g、8.26mmol)、及びDIPEA(2.16mL、12.4mmol)の5mL DMF中混合物を添加した。上記の溶液に、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(1g、4.97mmol)を添加した。混合物を室温にて24時間攪拌した。混合物に飽和水性NaHCO₃溶液を添加し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した(×3)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、回転蒸発により除去し、粗製物をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物をCH₂Cl₂中5% MeOHで溶離して、406mg(18%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

20

【0282】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.07 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28-2.84 (m, 3H), 2.36-1.60 (m, 5H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.46, 164.17, 161.75, 156.50, 149.58, 149.24, 139.06 (d, J = 7.4 Hz), 130.20 (d, J = 8.2 Hz), 128.45, 122.54 (d, J = 3.1 Hz), 119.67, 115.03, 114.82, 114.14, 113.92, 113.02, 110.98, 70.10, 55.99 (d, J = 5.9 Hz), 36.84. LCMS: 予測値: 460 (M+H)⁺; 実測値: 460.

30

【0283】

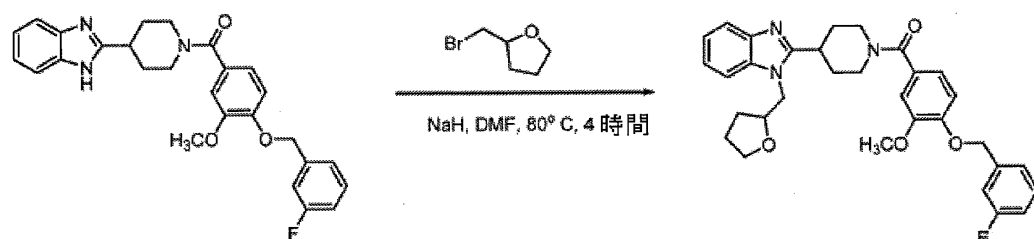
(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ218)の合成:

40

【0284】

50

【化 46】



(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン

(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-((1-((2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

10

【0285】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内にtert-ブチル 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(140mg、0.3mmol)、NaH(油中60%、27mg、0.68mmol)、及び1mL DMFを0℃にて添加し、次に室温にて2時間攪拌した。次に、2-(プロモメチル)テトラヒドロフラン(74.26mg、0.74mmol)の溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を80℃にて5時間攪拌した。次に、DI水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。次に粘着性の固体を濾過し、次に水で洗浄して、粗製生成物を得た。粗製固体を、CH₂Cl₂中2-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、60mg(36%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

20

【0286】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.93 - 4.61 (bs, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 - 3.70 (m, 2H), 3.32 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.06 (bs, 2H), 2.19 (bs, 2H), 2.13 - 1.81 (m, 5H), 1.63 (dq, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.28, 164.24, 161.80, 157.47, 149.61, 148.96, 139.36 (d, J = 7.3 Hz), 130.17 (d, J = 8.3 Hz), 129.22, 122.58 (d, J = 2.9 Hz), 119.78, 119.24, 114.86 (d, J = 21.1 Hz), 114.09 (d, J = 22.1 Hz), 113.19, 111.18, 109.65, 77.66, 70.20 (d, J = 1.9 Hz), 68.27, 56.16, 53.44, 47.37, 34.47, 31.28, 29.20, 25.69. LCMS: 予測値: 544 (M+H)⁺; 実測値: 544. HRMS: - 実測値: 544.26187 (M+H)⁺; 理論値 = 544.64685.

30

40

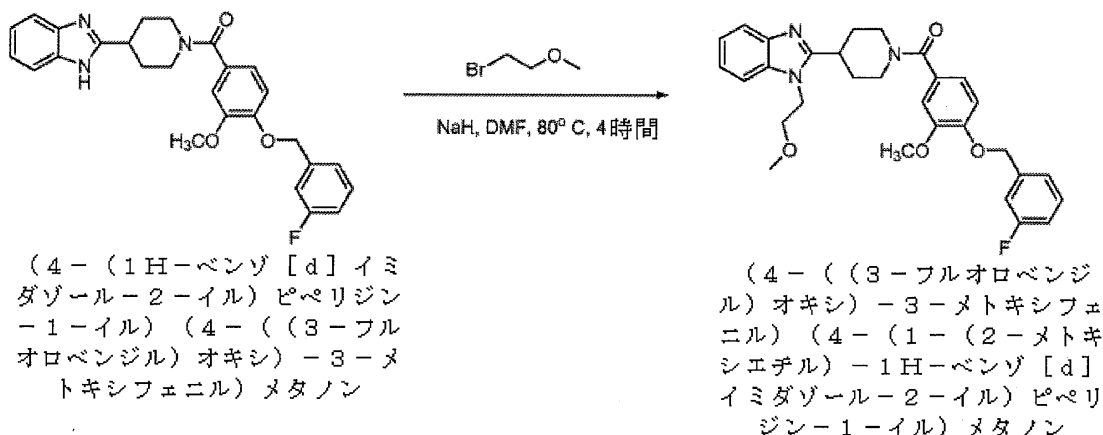
【0287】

(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ219)の合成:

【0288】

50

【化 47】



【0289】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内にtert-ブチル 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル) (4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン (266 mg、0.58 mmol)、NaH (油中60%、51 mg、1.28 mmol)、及び1.5 mL DMFを0℃にて添加し、次に室温にて2時間攪拌した。次に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (121 mg、0.87 mmol) の溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に反応混合物を80℃にて5時間攪拌し、次に水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。次に粘着性の固体を濾過し、次に水で洗浄して、粗製生成物を得た。粗製固体を、CH₂Cl₂中2-5% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、77 mg (26%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0290】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.83 (d, J = 48.6 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.18 – 2.88 (m, 2H), 2.15 (qd, J = 12.6, 3.7 Hz, 2H), 2.03 (bs, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.25, 164.24, 161.79, 157.55, 149.28 (d, J = 65.0 Hz), 142.59, 139.32, 134.55, 130.17 (d, J = 8.2 Hz), 129.22, 124.53 – 120.46 (m), 119.59 (d, J = 34.0 Hz), 114.86 (d, J = 21.1 Hz), 114.09 (d, J = 22.1 Hz), 113.18, 111.18, 109.28, 77.26, 70.61, 70.19 (d, J = 1.9 Hz), 59.19, 56.13, 43.72, 34.31, 31.31. LCMS: 予測値: 518 (M+H)⁺; 実測値: 518. HRMS: - 実測値: 518.24643 (M+H)⁺; 理論値 = 518.60885.

【0291】

4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成:

【0292】

10

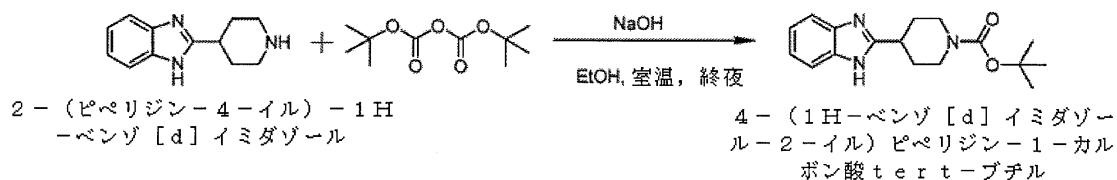
20

30

40

50

【化48】



【0293】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5 g、24.8 mmol)、1M NaOH(水溶液)(57 mL、57 mmol)、及びEtOH(19 mL)を0℃にて添加した。Boc無水物(10.84 g、49.7 mmol)を反応混合物にゆっくりと添加した。反応物を室温に温め、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で乾燥した。固体を大量の水で洗浄し、次に1:1 Et2O-ヘキサンで洗浄し、次に真空中で乾燥して、7.3 g(49%)の純粋な所望の化合物を得た。

【0294】

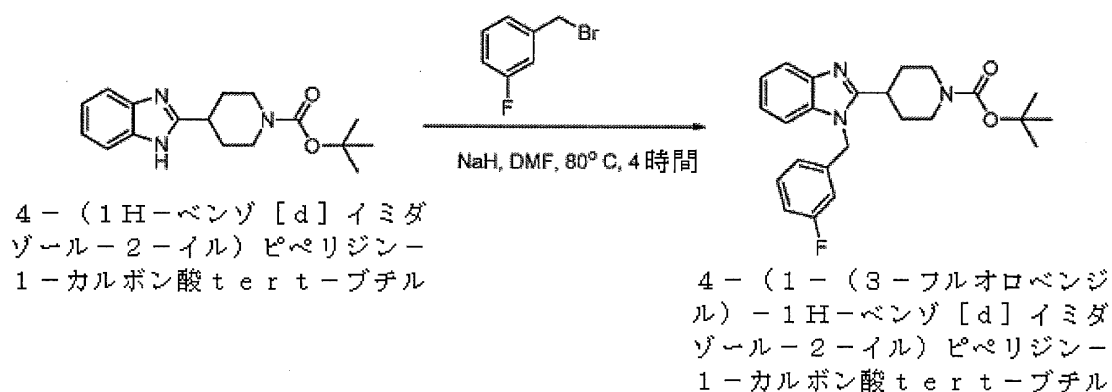
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.61 (s, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 2H), 4.26 (bs, 2H), 3.14 (tt, $J = 11.8$, 3.7 Hz, 1H), 2.90 (bs, 2H), 2.30 – 1.82 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, クロロホルム-d) δ 157.00, 154.75, 142.97, 133.81, 122.58, 122.02, 119.02, 110.69, 79.93, 36.98, 28.47, 28.15. LCMS: 予測値: 302 (M+H)⁺; 実測値: 302.

【0295】

4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成:

【0296】

【化49】



【0297】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.72 g、5.71 mmol)、NaH(油中60%、500 mg、12.5 mmol)、及び15 mL DMFを0℃にて添加し、次に室温にて2時間攪拌した。次に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(1.62 g、8.57 mmol)の1 mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を終夜還流した。次に、NaHCO₃の飽和溶液を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。水性物をEtOAcで抽出した(

×3)。粗製固体を、 CH_2Cl_2 中 2-5% MeOH を伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、2 g (86%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0298】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 (ddd, $J = 7.9, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 4H), 6.99 (ddd, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.81 (ddt, $J = 7.6, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.74 (dt, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.25 (bs, 2H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.80 (bs, 2H), 2.03 (bs, 2H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 164.42, 161.96, 157.20, 154.50, 142.59, 138.65 (d, $J = 6.9$ Hz), 135.03, 130.78 (d, $J = 8.2$ Hz), 122.55 (d, $J = 37.2$ Hz), 121.51 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.62, 115.06 (d, $J = 21.2$ Hz), 113.09 (d, $J = 22.4$ Hz), 109.49, 79.60, 46.24 (d, $J = 2.1$ Hz), 34.72, 30.83, 28.44. LCMS: 予測値: 410 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; 実測値: 410。

10

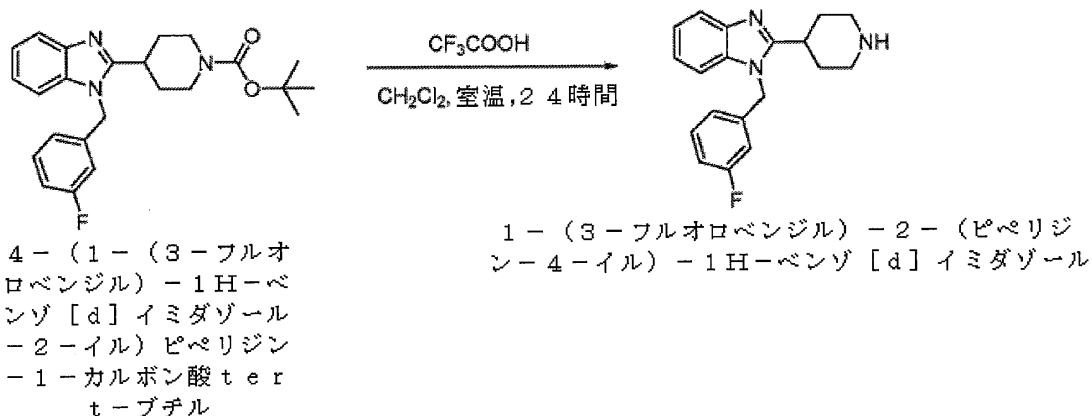
【0299】

1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成:

20

【0300】

【化50】



30

【0301】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g、4.88 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中溶液を。上記の溶液に、 CF_3COOH (3 mL) を反応混合物にゆっくりと添加した。反応物を室温にて終夜攪拌した。次に、 NaHCO_3 の飽和溶液を反応混合物にゆっくりと添加した。水性物を CH_2Cl_2 で抽出した (×3)。次に、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、次に真空中で乾燥して、1.51 g (100%) の純粋な所望の化合物を得た。

40

【0302】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 4H), 7.00 (td, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.83 (bs, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.56 (dt, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 2H), 3.16 (tt, $J = 9.$

50

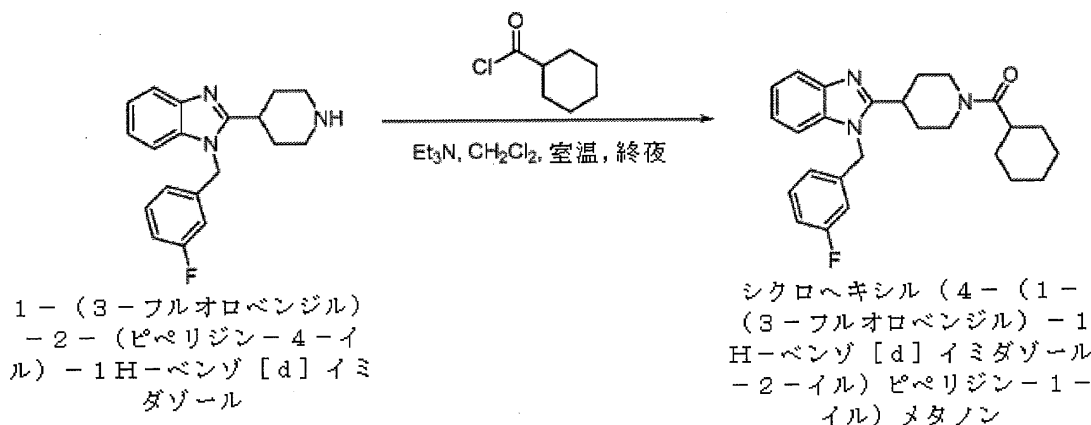
0, 4.1 Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 13.3, 10.0, 3.5$ Hz, 2H), 2.25 – 2.00 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 164.44, 161.98, 156.10, 142.39, 138.51, 135.04, 130.86 (d, $J = 8.3$ Hz), 122.81 (d, $J = 47.4$ Hz), 121.48, 119.70, 115.17 (d, $J = 21.2$ Hz), 113.06 (d, $J = 22.6$ Hz), 109.57, 46.31 (d, $J = 2.0$ Hz), 43.63, 32.26, 28.85. LC MS: 予測値: 310 ($M+H$)⁺; 実測値: 310。

【0303】

シクロヘキシル (4- (1- (3-フルオロベンジル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (AZ220) の合成:

【0304】

【化51】



【0305】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、1- (3-フルオロベンジル) -2- (ピペリジン-4-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール (200 mg、0.65 mmol)、 Et_3N (0.18 mL、1.26 mmol)、及び CH_2Cl_2 (5 mL) を添加し、シクロヘキサンカルボニルクロリド (95 mg、0.65 mmol) を反応混合物に添加した。反応物を室温にて終夜撹拌した。水 (15 mL) を反応混合物に添加し、層を分離し、水性物を CH_2Cl_2 で抽出した (10 mL $\times$ 3)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥して、粗製生成物を得た。粗製生成物をコンビフラッシュカラムを用いて精製して、所望の生成物を CH_2Cl_2 中 2% MeOH で溶離して、158 mg (58%) の純粋な所望の化合物を得た。

【0306】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 (ddd, $J = 7.9, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.02 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.82 (ddq, $J = 7.6, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (dt, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2.51 (tt, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2.51 (tt, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.69 (m, 8H), 1.55 (q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 174.44, 164.45, 161.98, 156.79, 142.53, 138.56, 135.03, 130.83 (d, $J = 8.3$ Hz), 122.66 (d, $J = 39.0$ Hz), 121.49 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.67, 1

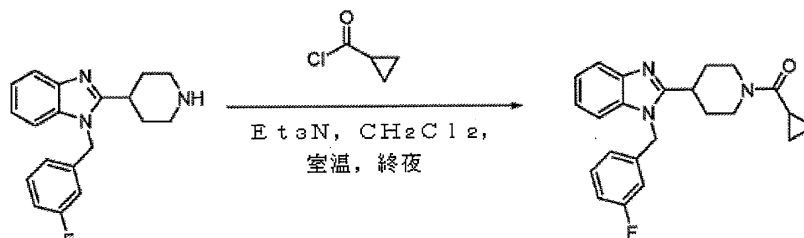
15.13 (d, $J = 21.2$ Hz), 113.09 (d, $J = 22.3$ Hz), 109.50, 46.28, 45.22, 41.46, 40.50, 34.82, 31.22 (d, $J = 15.4$ Hz), 29.48 (d, $J = 44.1$ Hz), 25.88 (d, $J = 2.3$ Hz). LCMS: 予測値: 420 (M+H)⁺; 実測値: 420. HRMS: - 実測値: 420.24515 (M+H)⁺; 理論値 = 420.24457.

【0307】

シクロプロピル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ221)の合成:

【0308】

【化52】



1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

シクロプロピル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【0309】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200mg、0.65mmol)、Et₃N(0.18mL、1.26mmol)、及びCH₂Cl₂(5mL)を添加した。シクロプロパンカルボニルクロリド(68mg、0.65mmol)を反応混合物に添加した。反応物を室温にて終夜攪拌した。水(15mL)を反応混合物に添加し、層を分離し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した(10mL×3)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥して、粗製生成物を得た。粗製生成物をコンビフラッシュカラムを用いて精製して、所望の生成物をCH₂Cl₂中2% MeOHで溶離して、110mg(45%)の純粋な所望の化合物を得た。

【0310】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 (ddd, $J = 7.9, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 4H), 7.01 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.82 (ddq, $J = 7.7, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (dt, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.06 (tt, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 3H), 1.78 (tt, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.02 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 2H), 0.78 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 171.75, 164.45, 161.99, 156.82, 142.55, 138.60 (d, $J = 7.0$ Hz), 135.03, 130.83 (d, $J = 8.3$ Hz), 122.65 (d, $J = 38.9$ Hz), 121.49 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.67, 115.13 (d, $J = 21.2$ Hz), 113.09 (d, $J = 22.4$ Hz), 109.50, 46.28, 34.78, 31.05, 11.02, 7.31. LCMS: 予測値: 378 (M+H)⁺, 400 (M+Na)⁺; 実測値: 378及び400. HRMS: - 実測値: 378.19799 (M+H)

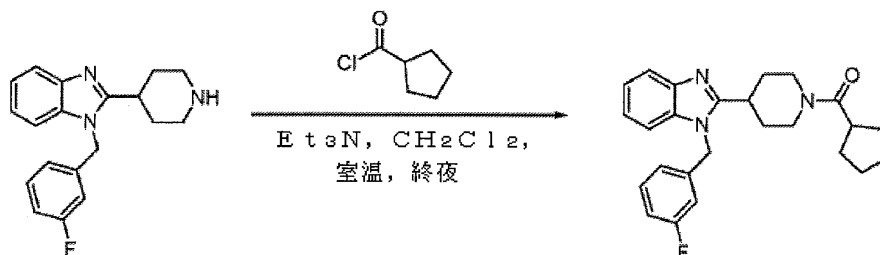
+ ; 理論値 = 378.19762。

【0311】

シクロペンチル(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ222)の合成:

【0312】

【化53】



1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピ
ペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール

シクロペンチル(4-(1-(3-フルオ
ロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダ
ゾール-2-イル)ピペリジン-1-イ
ル)メタノン

【0313】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200mg、0.65mmol)、Et₃N(0.18mL、1.26mmol)、及びCH₂Cl₂(5mL)を添加した。シクロペンタンカルボニルクロリド(86mg、0.65mmol)を反応混合物に添加した。反応物を室温にて終夜攪拌した。水(15mL)を反応混合物に添加し、層を分離し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した(10mL×3)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥して、粗製生成物を得た。粗製生成物をコンビフラッシュカラムを用いて精製して、所望の生成物をCH₂Cl₂中2% MeOHで溶離して、147mg(56%)の純粋な所望の化合物を得た。

【0314】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.74 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.48 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.78 (ddt, J = 11.3, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.32-2.14 (m, 1H), 2.07-1.75 (m, 5H), 1.65 (t, J = 17.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 174.39, 164.45, 161.99, 156.71, 138.47, 134.90, 130.86 (d, J = 8.2 Hz), 122.81 (d, J = 37.5 Hz), 121.48 (d, J = 3.0 Hz), 119.56, 115.19 (d, J = 21.2 Hz), 113.09 (d, J = 22.4 Hz), 109.56, 53.44, 46.33, 45.30, 41.67, 41.11, 34.85, 31.07, 30.18 (d, J = 40.9 Hz), 26.04. LCMS: 予測値: 406 (M+H)⁺, 428 (M+Na)⁺; 実測値: 406及び428. HRMS: - 実測値: 406.22953 (M+H)⁺; 理論値 = 406.22892。

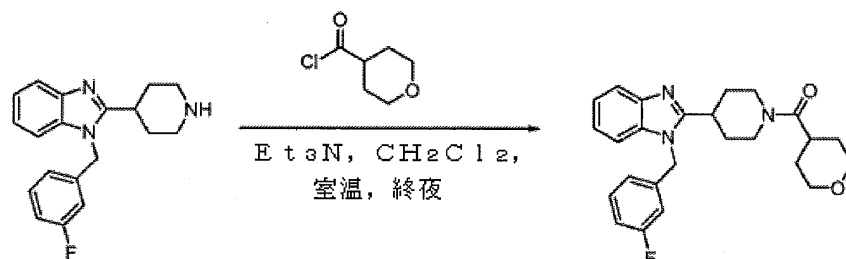
【0315】

(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(AZ22

3) の合成:

【0316】

【化54】



1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピ
ペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール

(4-(1-(3-フルオロベンジル)-
1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イ
ル)ピペリジン-1-イル)(テトラヒド
ロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

10

【0317】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、1-(3-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200mg、0.65mmol)、Et₃N(0.18mL、1.26mmol)、及びCH₂Cl₂(5mL)を添加した。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルニルクロリド(97mg、0.65mmol)を反応混合物に添加した。反応物を室温にて終夜攪拌した。水(15mL)を反応混合物に添加し、層を分離し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した(10mL×3)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥して、粗製生成物を得た。粗製生成物をコンビフラッシュカラムを用いて精製して、所望の生成物をCH₂Cl₂中2% MeOHで溶離して、82mg(30%)の純粋な所望の化合物を得た。

20

【0318】

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.83(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.35-7.22(m, 4H), 7.03(td, J = 8.4, 2.5Hz, 1H), 6.82(ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9Hz, 1H), 6.75(d, J = 9.4Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.74(d, J = 13.5Hz, 1H), 4.05(d, J = 12.5Hz, 3H), 3.48(t, J = 10.7Hz, 2H), 3.16(t, J = 12.9Hz, 1H), 3.05(d, J = 11.2Hz, 1H), 2.78(ttt, J = 11.3, 3.8Hz, 1H), 2.69(t, J = 12.4Hz, 1H), 2.20(bs, 1H), 2.03-1.78(m, 5H), 1.65(t, J = 17.1Hz, 2H). ¹³C NMR(101MHz, クロロホルム-d) δ 172.66, 164.46, 162.00, 156.43, 130.91(d, J = 8.2Hz), 121.47(d, J = 3.0Hz), 119.49, 115.27(d, J = 20.5Hz), 113.10(d, J = 22.4Hz), 109.61, 67.28, 46.38, 45.17, 41.61, 37.62, 34.69, 31.03, 29.16(d, J = 32.6Hz). LCMS: 予測値: 422(M+H)⁺, 444(M+Na)⁺; 実測値: 422及び444. HRMS: 実測値: 422.2429(M+H)⁺; 理論値 = 422.22383.

30

40

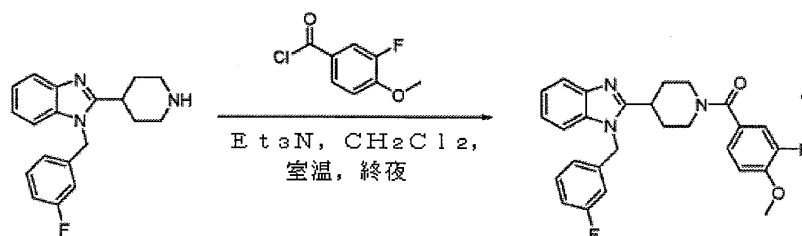
【0319】

(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ224)の合成:

【0320】

50

【化55】



1-（3-フルオロベンジル）-2-（（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）（4-（1-（3-フルオロベンジル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）メタノン

10

【0321】

2-（ピペリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（900mg、2.91mmol）、Et₃N（0.81mL、5.67mmol）、及びCH₂Cl₂（15mL）を添加し、3-フルオロ-4-メトキシベンゾイルクロリド（603mg、3.20mmol）を反応混合物に添加した。反応物を室温にて終夜撹拌した。水（30mL）を反応混合物に添加し、層を分離し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した（20mL×3）。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥して、粗製生成物を得た。粗製生成物をコンピフラッシュカラムを用いて精製して、所望の生成物をCH₂Cl₂中2% MeOHで溶離して、826mg（62%）の純粋な所望の化合物を得た。

20

【0322】

¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.85（d，J = 7.8 Hz，1H），7.39 - 7.19（m，6H），7.01（dt，J = 12.2，7.3 Hz，2H），6.82（ddd，J = 7.7，1.7，0.9 Hz，1H），6.76（d，J = 9.2 Hz，1H），5.43（s，2H），4.96 - 4.35（m，1H），4.48 - 4.01（m，1H），3.94（s，3H），3.09（ddt，J = 11.0，6.9，3.7 Hz，2H），3.00（bs，1H），2.26 - 2.08（m，2H），1.90（d，J = 13.3 Hz，2H）。¹³C NMR（101 MHz，クロロホルム-d）δ 169.12，164.45，161.99，156.42，153.10，150.63，149.00（d，J = 10.7 Hz），130.92（d，J = 8.2 Hz），128.31（d，J = 5.5 Hz），123.76（d，J = 3.7 Hz），123.22，121.48（d，J = 3.1 Hz），119.46，115.54（d，J = 19.6 Hz），115.29（d，J = 21.1 Hz），113.22，113.05 - 112.92（m），109.64，56.29，46.40，34.66，30.95。LCMS：予測値：462（M+H）⁺，484（M+Na）⁺；実測値：462及び484。HRMS：- 実測値：462.19962（M+H）⁺；理論値 = 462.19876。

30

【0323】

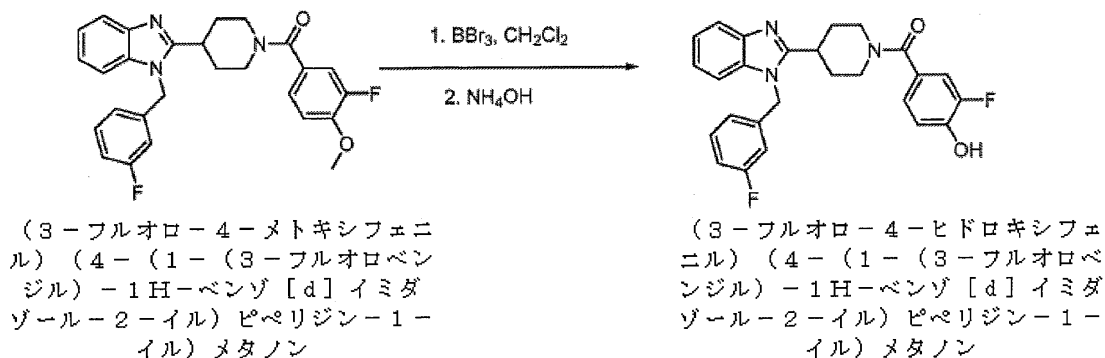
（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）（4-（1-（3-フルオロベンジル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-イル）メタノンの合成：

40

【0324】

50

【化 5 6】



10

【0325】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) (4-((1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (745 mg、1.61 mmol) の CH₂Cl₂ (75 mL) 中溶液を添加した。上記の溶液に、BBr₃ (1.5 mL、15.23 mmol) を 0℃ にてゆっくりと添加した。反応混合物を室温に温め、次に 2 時間攪拌した (反応を TLC により監視した)。反応混合物を 0℃ に冷却した後に、30 mL の 30% NH₄OH (水溶液) をゆっくりと添加した (pH = 9)。次に、反応物を室温に温め、2 時間攪拌した。次に、反応混合物を分液漏斗に注ぎ、層を分離した。次に、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した (25 mL × 3)。合わせた有機層を分離し、次に真空中で乾燥して、700 mg (97%) の、ステップで使用するのに十分純粋な所望の化合物を得た。

20

【0326】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 (ddd, J = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 10.8, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.3, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.23 – 3.05 (m, 1H), 2.98 (bs, 2H), 2.29 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.72 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 169.45, 164.44, 161.97, 156.45, 152.21, 149.81, 146.17 (d, J = 13.4 Hz), 138.10 (d, J = 6.9 Hz), 134.49, 130.97 (d, J = 8.3 Hz), 127.35, 124.01 (d, J = 3.2 Hz), 123.51, 123.20, 121.53 (d, J = 3.0 Hz), 119.10, 117.76, 115.40 (dd, J = 20.3, 8.5 Hz), 113.16 (d, J = 22.4 Hz), 109.83, 46.52, 34.62, 30.84. LCMS: 予測値: 448 (M+H)⁺; 実測値: 448。

30

40

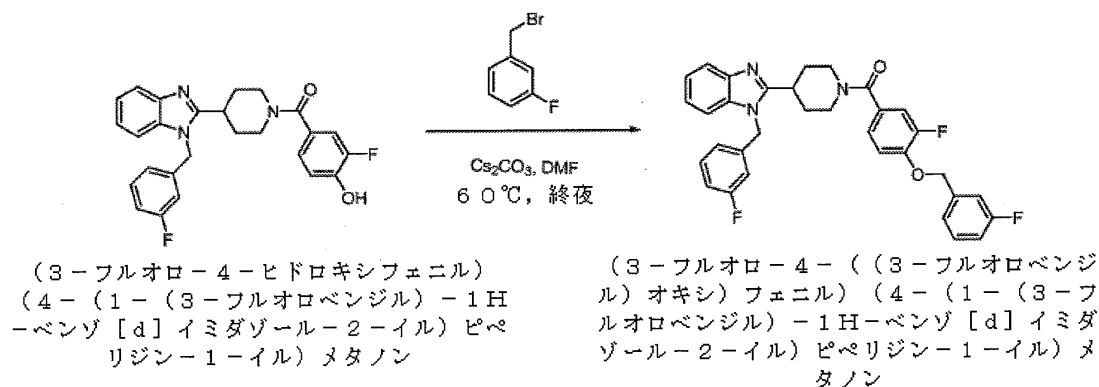
【0327】

(3-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル) (4-((1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (AZ225) の合成:

【0328】

50

【化 57】



10

【0329】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(150mg、0.335mmol)及び Cs_2CO_3 (218mg、0.67mmol)のDMF(1.5mL)中溶液を添加した。上記の溶液に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(69mg、0.365mmol)の溶液を添加した。反応混合物を60℃にて終夜撹拌した。水(20mL)を反応混合物に添加し、次に水性物を CH_2Cl_2 で抽出した(15mL×3)。合わせた有機層を分離し、次に真空中で乾燥し、コンビフラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製した。過剰な1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼンをヘキサン中30% EtOAcで除去し、純粋な所望の生成物を CH_2Cl_2 中0-1% MeOHで溶離して72mg(39%)の黄色の固体を得た。

20

【0330】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.15 (m, 6H), 7.13 – 6.90 (m, 3H), 6.82 (ddq, $J = 7.7, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 9.4, 2.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.04 – 3.52 (m, 2H), 3.46 – 2.82 (m, 3H), 2.15 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 168.94 (d, $J = 1.8$ Hz), 164.33 (d, $J = 23.4$ Hz), 161.87 (d, $J = 21.7$ Hz), 156.47, 153.47, 151.00, 147.72 (d, $J = 10.6$ Hz), 138.58 (d, $J = 7.3$ Hz), 138.45, 134.87, 130.89 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.28 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.14 (d, $J = 5.7$ Hz), 123.65 (d, $J = 3.6$ Hz), 123.10, 122.71 (d, $J = 3.0$ Hz), 121.48 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.54, 115.80 (d, $J = 19.8$ Hz), 115.46 – 114.92 (m), 114.20 (d, $J = 22.3$ Hz), 113.10 (d, $J = 22.4$ Hz), 109.60, 77.24, 70.44 (d, $J = 1.9$ Hz), 46.35, 34.60, 31.43. LC-MS: 予測値: 556 ($M+H$)⁺; 実測値: 556. HRMS: 実測値: 556.22218 ($M+H$)⁺; 理論値 = 556.22064。

30

40

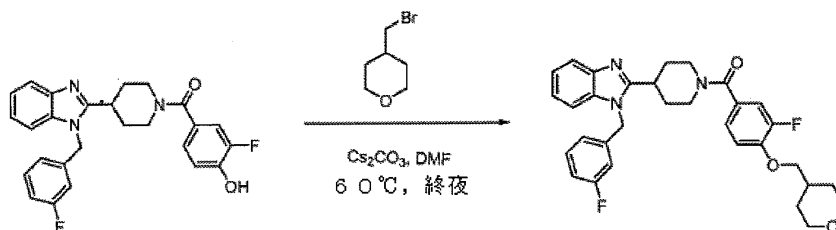
【0331】

(3-フルオロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ0715)の合成:

【0332】

50

【化58】



(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) (4-
(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-
イル) メタノン

(3-フルオロ-4-((4-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ
[d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル)
メタノン

10

【0333】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) (4-((1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (150 mg、0.335 mmol) 及び Cs_2CO_3 (218 mg、0.67 mmol) の DMF (1.5 mL) 中溶液を添加した。上記の溶液に、4-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (60 mg、0.335 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 60℃ にて終夜撹拌した。水 (20 mL) を反応混合物に添加し、次に水性物を CH_2Cl_2 で抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層を分離し、次に真空中で乾燥し、コンビフラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製した。過剰な 4-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピランをヘキサン中 30% EtOAc で除去し、純粋な所望の生成物を CH_2Cl_2 中 0-1% MeOH で溶離して 26 mg (14%) の黄色の粘性油を得た。

20

【0334】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.75 (dt, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.69 - 3.23 (m, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.59 - 1.36 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 169.10, 164.45, 162.51, 161.98, 156.47, 153.30, 150.84, 148.48, 148.37, 130.94, 130.86, 128.45, 128.39, 123.71, 123.68, 123.14, 122.76, 121.50, 121.47, 119.52, 115.75, 115.55, 115.35, 115.14, 114.28, 114.26, 113.21, 112.99, 109.61, 73.88, 67.53 (d, $J = 2.8$ Hz), 49.85, 46.36, 35.04, 34.64, 31.43, 30.65, 29.58. LC-MS: 予測値: 546 (M+H)⁺; 実測値: 546。

30

40

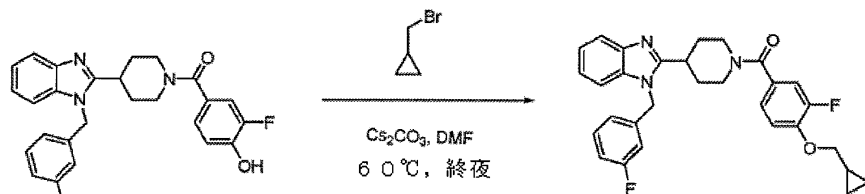
【0335】

(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル) (4-((1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (AZ226) の合成:

【0336】

50

【化59】



(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン

10

【0337】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (150mg、0.335mmol) 及び Cs_2CO_3 (218mg、0.67mmol) の DMF (1.5mL) 中溶液を添加した。上記の溶液に (ブロモメチル) シクロプロパン (46mg、0.340mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 60℃にて終夜攪拌した。水 (20mL) を反応混合物に添加し、次に水性物を CH_2Cl_2 で抽出した (15mL×3)。合わせた有機層を分離し、次に真空中で乾燥し、コンビフラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製した。過剰な (ブロモメチル) シクロプロパンをヘキサン中 30% EtOAc で除去し、純粋な所望の生成物を CH_2Cl_2 中 0-1% MeOH で溶離して 65mg (39%) の黄色の粘性油を得た。

20

【0338】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 6H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.07 - 3.95 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.45 - 1.06 (m, 2H), 0.69 (q, $J = 6.0, 5.4$ Hz, 2H), 0.39 (q, $J = 6.0, 5.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.79 - 167.73 (m), 163.35 - 162.02 (m), 153.36, 148.48, 146.10, 142.55, 138.06, 134.73, 130.88 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.32, 123.67 (d, $J = 4.1$ Hz), 123.08, 122.65, 121.48 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.54, 115.63 (d, $J = 19.7$ Hz), 114.63, 113.10 (d, $J = 22.5$ Hz), 109.59, 74.31, 46.35, 36.49, 31.43, 10.14, 3.34. LC-MS: 予測値: 502 (M+H)⁺; 実測値: 502. HRMS: - 実測値: 502.23122 (M+H)⁺; 理論値 = 502.23006。

30

40

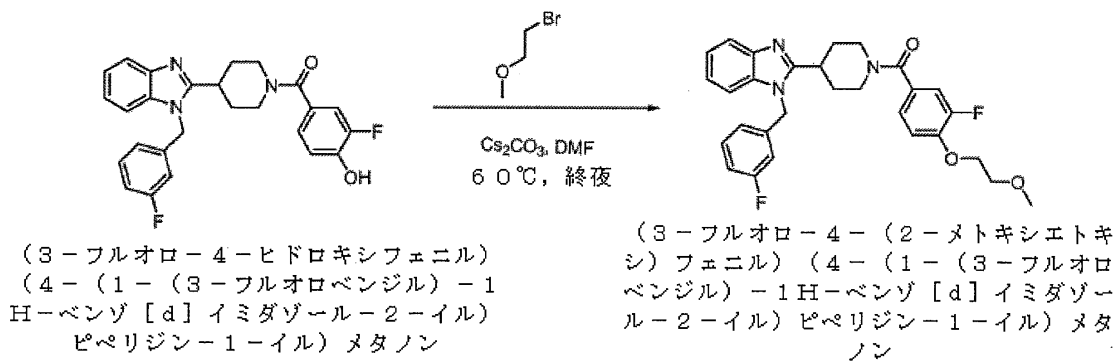
【0339】

(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル) (4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (AZ227) の合成:

【0340】

50

【化60】



10

【0341】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(4-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(150mg、0.335mmol)及び Cs_2CO_3 (218mg、0.67mmol)のDMF(1.5mL)中溶液を添加した。上記の溶液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン(47mg、0.340mmol)の溶液を添加した。反応混合物を60℃にて終夜撹拌した。水(20mL)を反応混合物に添加し、次に水性物を CH_2Cl_2 で抽出した(15mL×3)。合わせた有機層を分離し、次に真空中で乾燥し、コンビフラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製した。過剰な1-ブロモ-2-メトキシエタンをヘキサン中30% EtOAcで除去し、純粋な所望の生成物を CH_2Cl_2 中0-1% MeOHで溶離して116mg(68%)の黄色の粘性油を得た。

20

【0342】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 (ddd, $J = 7.9, 1.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.14 (m, 6H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.81 (ddt, $J = 7.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.08 – 4.25 (m, 2H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 3.88 – 3.70 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 – 2.90 (m, 3H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H). 1つ欠損(高い $-\text{OCH}_3$ ピークの後ろに隠れていると思われる)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, クロロホルム-d) δ 169.02 (d, $J = 1.8$ Hz), 164.42, 162.50, 161.96, 153.37, 150.91, 148.20 (d, $J = 10.6$ Hz), 142.33, 138.52 (d, $J = 6.9$ Hz), 134.97, 130.86 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.82 (d, $J = 5.7$ Hz), 123.61 (d, $J = 3.7$ Hz), 122.97, 122.57, 121.49 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.59, 116.10 – 114.55 (m), 113.08 (d, $J = 22.4$ Hz), 109.57, 70.77, 68.97, 59.31, 46.29 (d, $J = 2.1$ Hz), 36.47, 31.41. LC-MS: 予測値: 506 (M+H)⁺; 実測値: 506. HRMS: - 実測値: 506.22605 (M+H)⁺; 理論値 = 506.22497。

30

40

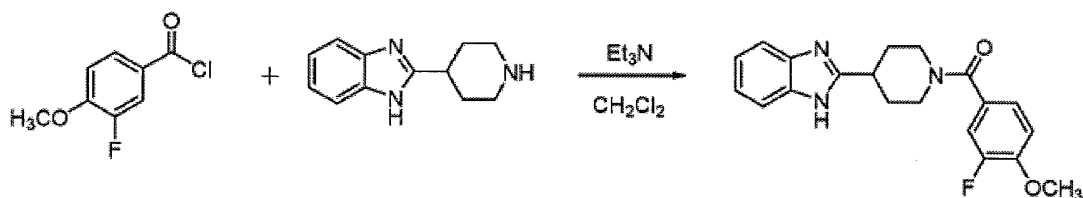
【0343】

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン(AZ228)の合成:

【0344】

50

【化61】



【0345】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (2.5 g、12.42 mmol)、Et₃N (1.8 mL、12.56 mmol)、及びCH₂Cl₂ (50 mL) を0℃にて添加した。3-フルオロ-4-メトキシベンゾイルクロリド (2.34 g、12.42 mmol) を反応混合物にゆっくりと添加した。反応物を室温に温め、室温にて10分間攪拌した。形成された固体を濾過し、次に真空中で乾燥した。固体を大量のCH₂Cl₂で洗浄し、次に真空中で乾燥して、3.10 g (71%) の純粋な所望の化合物を得た。

【0346】

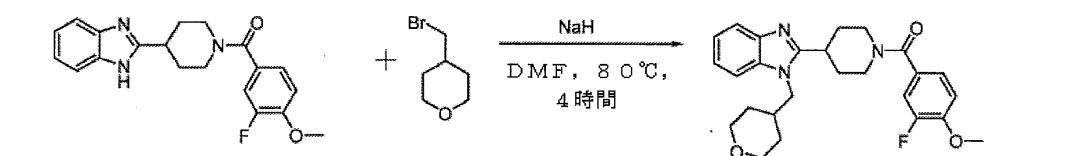
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 4.41 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H + 1H (隠れている)), 3.19 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.82 (qd, J = 11.9, 4.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 168.13, 157.64, 152.59, 150.15, 148.55 (d, J = 10.3 Hz), 143.42, 134.69, 129.11 (d, J = 5.8 Hz), 124.26 (d, J = 3.6 Hz), 121.69 (d, J = 72.5 Hz), 118.78, 115.41 (d, J = 19.1 Hz), 114.02 (d, J = 2.1 Hz), 111.31, 56.58, 36.11. LCMS: 予測値: 354 (M+H)⁺; 実測値: 354. HRMS: - 実測値: 354.16166 (M+H)⁺; 理論値 = 354.16123.

【0347】

(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン (AZ229) の合成:

【0348】

【化62】



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン

(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【0349】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン (250 mg、0.71 mmol)、NaH (油中60%、62 mg、1.55 mmol)、及び2 mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、4-(ブ

ロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (190 mg、1.06 mmol) の0.2 mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を4時間還流した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中2-5% MeOHを伴ったコンピフラッシュ精製システムを用いて精製して、100 mg (31%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0350】

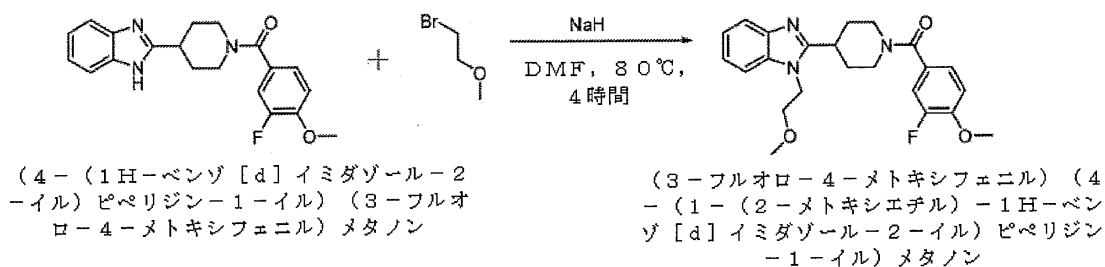
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.34 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 3H), 1.99 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.38 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 169.12, 156.58, 149.06, 128.38, 123.80, 119.44, 115.56 (d, J = 19.9 Hz), 112.99, 109.78, 67.34, 56.30, 53.45, 49.32, 36.04, 34.54, 31.29, 30.81. LCMS: 予測値: 452 (M+H)+; 実測値: 452. HRMS: - 実測値: 452.23518 (M+H)+; 理論値 = 452.23440.

【0351】

(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) (4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン (AZ230) の合成:

【0352】

【化63】



【0353】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内に、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル) (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン (250 mg、0.71 mmol)、NaH (油中60%、62 mg、1.55 mmol)、及び2 mL DMFを添加し、室温にて2時間攪拌した。次に、1-ブromo-2-メトキシエタン (147 mg、1.06 mmol) の0.2 mLのDMF中溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に、反応混合物を4時間還流した。次に、水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。形成された粘着性の固体を濾過し、水で洗浄した。固体を、CH₂Cl₂中2-5% MeOHを伴ったコンピフラッシュ精製システムを用いて精製して、60 mg (21%) の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0354】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.64 (m, 1H), 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 - 2.9

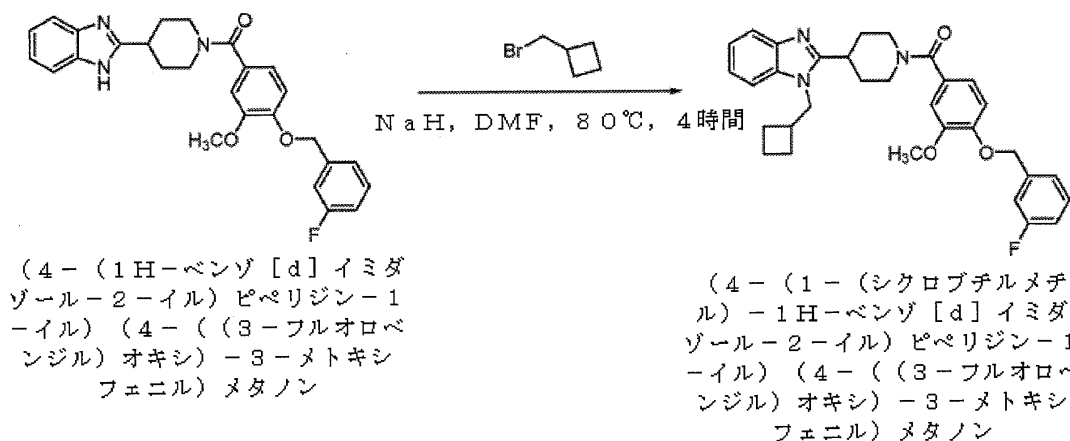
7 (m, 2H), 2.34 – 2.10 (m, 2H), 2.07 (d, J = 0.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 169.11, 157.40, 153.10, 150.64, 148.93 (d, J = 10.6 Hz), 134.41, 128.53 (d, J = 5.8 Hz), 123.76 (d, J = 3.6 Hz), 122.41 (d, J = 16.4 Hz), 119.35, 115.55 (d, J = 19.6 Hz), 112.96 (d, J = 2.1 Hz), 109.33, 70.55, 60.41, 56.29, 43.80, 34.24, 31.22, 21.07, 14.21. LCMS: 予測値: 412 (M+H)⁺; 実測値: 412. HRMS: – 実測値: 412.20374 (M+H)⁺; 理論値 = 412.20310.

【0355】

(4-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(AZ233)の合成:

【0356】

【化64】



【0357】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内にtert-ブチル 4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(250mg、0.54mmol)、NaH(油中60%、45mg、1.13mmol)、及び1.5mL DMFを0℃にて添加し、次に室温にて2時間攪拌した。次に、(ブROMOMETHYL)シクロブタン(112mg、0.75mmol)の溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に反応混合物を80℃にて5時間攪拌し、次に水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。水を反応混合物に添加し、水性物をEtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、次に真空中で乾燥した。粗製固体を、CH₂Cl₂中2-3% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、92mg(32%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0358】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.95 – 4.27 (m, 1H), 4.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22 – 2.99 (m, 3H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 2H), 2.13 – 1.75 (m, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 169.11, 157.40, 153.10, 150.64, 148.93 (d, J = 10.6 Hz), 134.41, 128.53 (d, J = 5.8 Hz), 123.76 (d, J = 3.6 Hz), 122.41 (d, J = 16.4 Hz), 119.35, 115.55 (d, J = 19.6 Hz), 112.96 (d, J = 2.1 Hz), 109.33, 70.55, 60.41, 56.29, 43.80, 34.24, 31.22, 21.07, 14.21.

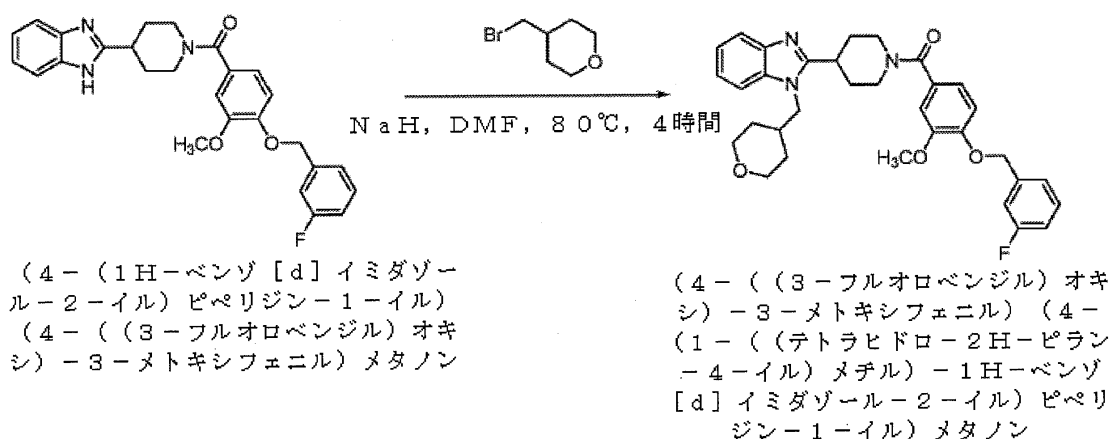
μ-d) δ 170.29, 164.24, 162.49, 161.80, 149.66, 149.03, 139.36 (d, J = 7.3 Hz), 130.16 (d, J = 8.2 Hz), 129.12, 122.58 (d, J = 3.0 Hz), 119.79, 119.15, 114.85 (d, J = 21.1 Hz), 114.08 (d, J = 22.1 Hz), 113.24, 111.23, 109.81, 70.23, 70.21, 56.17, 48.46, 36.46, 36.19, 31.32, 26.57, 18.26. LCMS: 予測値: 528 (M+H)⁺; 実測値: 528. HRMS: - 実測値: 528.26735 (M+H)⁺; 理論値 = 528.6570.

【0359】

(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ231):

【0360】

【化65】



【0361】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内にtert-ブチル 4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(250mg、0.54mmol)、NaH(油中60%、45mg、1.13mmol)、及び1.5mL DMFを0℃にて添加し、次に室温にて2時間攪拌した。次に、4-(プロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(134mg、0.75mmol)の溶液を上記の溶液にゆっくりと添加した。次に反応混合物を80℃にて5時間攪拌し、次に水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。水を反応混合物に添加し、水性物をEtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、次に真空中で乾燥した。粗製固体を、CH₂Cl₂中2-3% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、240mg(79%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0362】

¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81-7.75(m, 1H), 7.40-7.29(m, 4H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.08(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06-6.97(m, 2H), 6.88(d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.83-4.24(bs, 1H), 4.08(d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.04-3.97(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.34(td, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 3.20-2.99(m, 3H), 2.34-2.09(m, 3H), 2.08-1.90(m, 2H), 1.65(bs, 1H), 1.60-1.36(m, 4H). ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.8

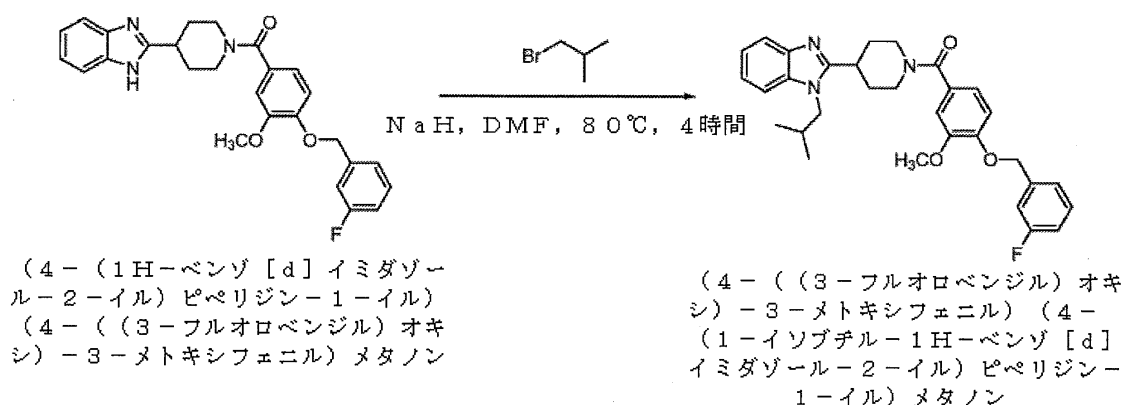
1-7.75 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.83-4.24 (bs, 1H), 4.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.34 (td, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 2H), 3.20-2.99 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 3H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.65 (bs, 1H), 1.60-1.36 (m, 4H). LCMS: 予測値: 558 (M+H)⁺; 実測値: 558. HRMS: - 実測値: 558.27810 (M+H)⁺; 理論値 = 558.27626.

【0363】

(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)(4-(1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(AZ232):

【0364】

【化66】



【0365】

窒素インレット及び磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコ内にtert-ブチル 4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)-3-メトキシフェニル)メタノン(250mg、0.54mmol)、NaH(油中60%、45mg、1.13mmol)、及び1.5mL DMFを0℃にて添加し、次に室温にて2時間攪拌した。次に、1-ブロモ-2-メチルプロパン(103mg、0.75mmol)の溶液を、上記の溶液にゆっくりと添加した。次に反応混合物を80℃にて5時間攪拌し、次に水を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。水を反応混合物に添加し、水性物をEtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、次に真空中で乾燥した。粗製固体を、CH₂Cl₂中2-3% MeOHを伴ったコンビフラッシュ精製システムを用いて精製して、141mg(50%)の白色の固体を純粋な所望の化合物として得た。

【0366】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83-7.73 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.93-4.12 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22-2.98 (m, 3H), 2.36-2.10 (m, 3H), 1.99 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.64 (bs, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 170.33, 164.25, 161.80, 149

. 67, 149.04, 139.36 (d, $J = 7.4$ Hz), 130.16 (d, $J = 8.1$ Hz), 129.09, 122.58 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.82, 114.86 (d, $J = 21.2$ Hz), 114.25, 114.09 (d, $J = 22.2$ Hz), 113.26, 111.24, 110.04, 70.22 (d, $J = 2.0$ Hz), 56.20, 53.42, 51.08, 34.69, 31.23, 29.36, 20.25. LCMS: 予測値: 516 (M+H)⁺; 実測値: 516. HRMS: - 実測値: 516.26730 (M+H)⁺; 理論値 = 516.26570.

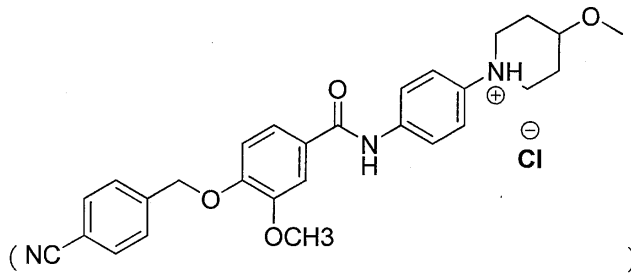
【0367】

実施例II.

Nav1.7の喪失が、内因性オピオイドの上方制御を通じて痛覚消失をもたらす可能性があることを認識し（例えば、Minett MS, et al. (2012) Nature communications 3:791を参照）、ピペリジニルベンゾイミダゾール化合物がオピオイド系に係合可能であるかを決定するための実験を行った。注目すべきは、AZ194がプロエンケファリンに対するmRNAレベルを上方制御し、AZ208

【0368】

【化67】



【0369】

は上方制御しないことが示されたことである（図1参照）。

【0370】

ラットDRGニューロンにおいてAZ/ReN 155、170、194、205、及び206を全細胞パッチクランプ電気生理学で試験し、ヒトDRGにおいてもReN 194/別名AZ194を試験した（図2）。ReN 194は、他のNaVチャネルならびにhERG及びCaV2.2に対し広範に試験を行い、これらのチャネルに対する阻害がないことを示した。

【0371】

図3は、ReN 206がNaVチャネルの使用依存性阻害物質と思われることを示している。Na⁺電流を活性依存性または使用依存性方式でブロックする能力は、低い周波数ではなく高い（すなわち、過興奮性「疼痛」ニューロン）周波数の発火中にナトリウムチャネル可用性を優先的に低下させることができるため、薬物にとって有用な特性である。

【0372】

AZ194について、神経障害性疼痛の神経部分損傷（SNI）モデル（例えば、Decosterd I, & Woolf CJ (2000) Pain 87:149-158）における効力を評価した。SNIにより、負傷から7～9日後に足退避閾値（paw withdrawal threshold）（PWT）が顕著に低減した（図4A）。AZ194の脊髄投与により、注射から2～4時間後にPWTがベースライン後SNI値を上回って顕著に増大した（図4A）。これに対しビヒクル処置では、ベースライン後SNI値に比べてPWTが増大しなかった（図4A）。また、このような実験において、完全な実験持続期間にわたる効果を評価するためのAUCも決定した。AUC分析により、ビヒクル処置した負傷動物との比較における機械的異痛症の反転が裏付けられた。

【0373】

神経部分損傷 (SNI)。イソフルラン麻酔 (2 L / 分空气中 5 % 導入、2.5 % 維持) 下で、左後部大腿の側面の皮膚を切開した。大腿二頭筋を鈍的に剥離して坐骨神経の3つの末端分岐を露出した (例えば、Decosterd I, & Woolf CJ (2000) Pain 87: 149-158 を参照)。簡潔に述べると、腓骨及び脛骨の分岐を4-0絹糸で強く結紮し、結紮に対し2.0 mm 遠位に軸索切断した。シャム動物に同じ手術を受けさせたが、神経を露出させ、結紮はしなかった。切開の閉鎖を2層で行った。筋肉を5-0吸収性縫合糸で一度縫合し、皮膚をオートクリップで縫合した。任意の試験を行う前に、動物を5~7日間回復させた。

【0374】

実施例 III.

この実施例は、E2 ユビキチン結合酵素 Ubc9 が CRMP2 と係合 (例えば、結合、ドッキング) する CRMP2 内の結合ポケットの同定及び特徴づけについて説明する。加えて、この実施例は、特定の小分子化合物における、同定された CRMP2 結合ポケットを通じて CRMP2 と結合し、Ubc9 とは結合しない能力について実証する。

【0375】

Schrodinger-Glide 分子モデリングソフトウェアを用いて分子ドッキング試験を実施した。簡潔に述べると、CRMP2 (5UQC) の X 線構造をモデリングテストに使用した。Glide プログラムを用いてドッキンググリッド (10 Å × 10 Å × 10 Å) を LYS374 残基の周りに創出した。Glide-XP ドッキングプログラムを用いてドッキング試験を実施し、glide ポーズビューアーを用いてポーズを分析した。

【0376】

図5~24は、CRMP2 結合ポケット内の本明細書に記載の化合物 (AZ145、AZ159、AZ160、AZ161、AZ162、AZ168、AZ170、AZ172、AZ173、AZ177、AZ178、AZ190、AZ192、AZ193、AZ194、AZ195、AZ198、AZ203、AZ205、及びAZ206) を個別に描写するモデリングイメージと、それぞれの化合物の周囲にある CRMP2 結合ポケット内の関連するアミノ酸のポジショニングとを示している。

【0377】

このような結果は、以下の2つの特徴を有する400~750の範囲の分子量の化合物が、同定された CRMP2 結合ポケット内でドッキング (例えば、結合、係合など) する能力を有することと一致する構造的な特徴を有すると考えられることを示すものである:

1) 以下の能力のうちの1つ以上:

- a) 化合物が Glu377 の骨格 NH-基からの水素結合を許容する、水素結合相互作用を形成する能力;
- b) 化合物が Lys23 の側鎖-NH₂ 基からの水素結合を許容する、水素結合相互作用を形成する能力;
- c) 化合物が Gly373 の骨格 CO-基に対する水素結合を供与する、水素結合相互作用を形成する能力;
- d) 化合物が Glu377 の側鎖-COOH 基に対する水素結合を供与する、水素結合相互作用を形成する能力;
- e) 化合物が Arg440 の側鎖グアニジン基からの水素結合を許容する、水素結合相互作用を形成する能力;
- f) 化合物が Asp376 の側鎖 COOH-基に対する水素結合を供与する、水素結合相互作用を形成する能力;
- g) Lys23 の側鎖-NH₂ 基との静電的相互作用を形成する能力; 及び
- h) Asp376 の側鎖-COOH 基との静電的相互作用を形成する能力; ならびに

2) 化合物の1つ以上の重原子が、同定された結合ポケットを規定する以下の CRMP2 残基: Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、

10

20

30

40

50

Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440の重原子のいずれかの6 Å範囲内に位置するように、結合ポケットの親油性結合領域とのファンデルワールス相互作用を形成する能力。

【0378】

このような図5～24に示されるように、CRMP2内の以下のアミノ酸は、CRMP2結合ポケットと会合している：Lys23、Val25、Ser30、Tyr32、Met64、Ser319、Ser322、Trp366、Val370、Val371、Gly373、Lys374、Met375、Asp376、Glu377、Glu377、Gln379、Pro414、Asp415、Ser416、Val417、及びArg440。

10

【0379】

図25は、AZ194がCRMP2に結合し、Ubc9に結合しないことを示している。1D 1H STD NMRは、CRMP2に対するプローブAZ194とのオンレゾナンススペクトルを示している。アスタリスクはプロトンに対応する。Ubc9に対しては結合が観察されなかった。Bruker PABBO 400S1プローブと、最大96本のNMR管を収容できるSample Jetカルーセルとを装備したAVANCE III 400MHz分光計上でNMRを実施した。オンレゾナンス励起を0.81ppmに設定し（タンパク質メチル基を照射するため）、オフレゾナンスを30ppmに設定した。15msスピロックを使用してタンパク質シグナルを抑制し、次に二重PFGスピンエコーを行って残留水シグナルを除去した。Topspin 3.1及びMestReNova 7.1を用いてスペクトルの処理及び分析を実施した。

20

【0380】

実施例IV.

この実施例は、CRMP2 SUMO化の標的化が、シナプス前Nav1.7局在化を低下させることを実証する。

【0381】

図26Aは、脊髄の腰髄後角からのシナプス分画の統合性を示す免疫ブロットを提示している。非PSD分画をシナプス前マーカーシナプトフィジンにおいて濃縮し、PSD分画をシナプス後マーカーPSD95において濃縮した。フロチリンを充填対照として使用する。

30

【0382】

図26Bは、指示化合物の髄腔内投与から2時間後の、脊髄の腰髄後角におけるシナプス前Nav1.7レベルを示す免疫ブロットを提示している。フロチリンを充填対照として使用する。

【0383】

図26Cは、指示化合物の髄腔内投与から2時間後の、脊髄の腰髄後角におけるシナプス前部位のNav1.7局在化低下を示す棒グラフを提示している。Nav1.7レベルは、充填対照フロチリン及びシナプス前マーカーシナプトフィジンを基準に正規化した。平均±s.e.m.、*p<0.05、ノンパラメトリック一元配置ANOVA。

40

【0384】

実施例V.

この実施例では、AZ化合物によるナトリウム流入の阻害の評価（図27）について説明する。初代ラット感覚ニューロンをFura2-AMで充填し、指示化合物の不在下（対照、0.01% DMSO）または5μM（AZ233の場合は1μM）存在下で、30μMのベラトリジンでNa+チャネルを開放するよう作動させた。棒グラフは、4匹の別々のラットからの条件当たり少なくとも391細胞からの正規化された蛍光平均±s.e.m.を表す。プロトタイプCRMP2 SUMO化阻害物質（AZ194）について、各実験で試験した。

50

【0385】

実施例VI.

この実施例は、AZ194がNaV1.7チャンネルを直接的にブロックしないことを実証する。初代ラット感覚ニューロンを、指示時間の間、DMSO 0.1%または5mM AZ194と共にインキュベートした。図27左は、棒グラフが、3匹の別々のラットからの条件当たり少なくとも14細胞からの正規化されたピークナトリウム電流密度 $\pm$ s.e.m.を表すことを示している。 $*p < 0.05$ 、クラスカル・ウォリス検定。図27中央は、指示時間の間、DMSO 0.1%または5mM AZ194と共にインキュベートしたラット感覚ニューロンからのナトリウム電流の電流電圧の関係を示している。図27右側は、不活性化の生物物理学的特性が、対照に対し、いかなる時点においてもAZ194により改変されなかったことを示している。

10

【0386】

本発明を十分に説明してきたが、当業者は、本発明の範囲またはその任意の実施形態に影響を及ぼすことなく、広範かつ同等な条件、製剤、及び他のパラメーターの範囲内で同じことが実施され得ることを理解するであろう。本明細書で引用された全ての特許、特許出願、及び刊行物は、その全体が参照により完全に本明細書に組み入れられる。

【0387】

参照による組入れ

本明細書で参照された特許文書及び科学論文の各々の開示内容全体が、あらゆる目的において、参照により組み入れられている。

20

【0388】

等価物

本発明は、その趣旨または本質的特徴から逸脱することなく、他の具体的な形態で実施することができる。したがって、以上の実施形態は、あらゆる点において、本明細書に記載の本発明を限定するものではなく、例示的なものとしてみなすべきである。したがって、本発明の範囲は、以上の記載によってではなく、付属の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等の意味及び範囲内に収まる全ての変更は、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

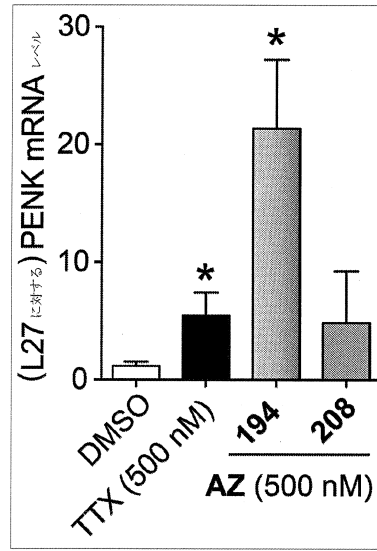
30

40

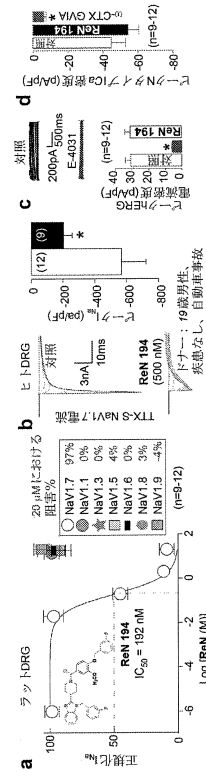
50

【図面】

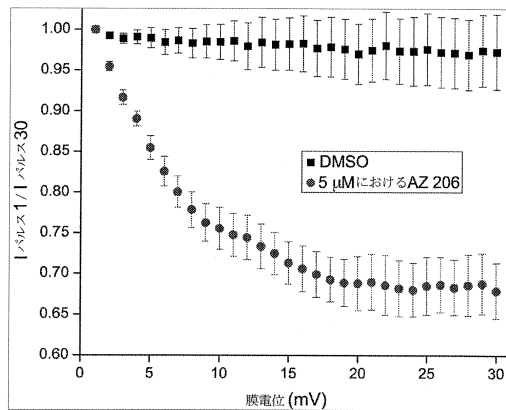
【図 1】



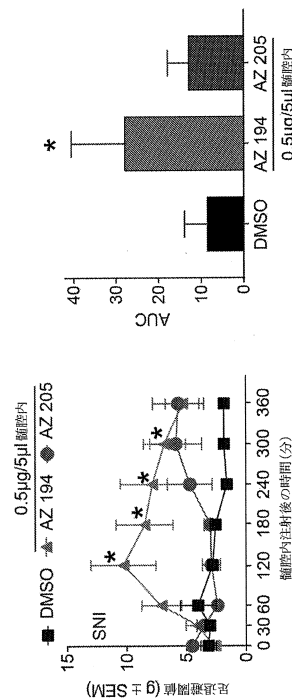
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

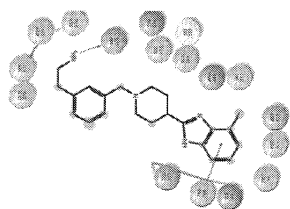
20

30

40

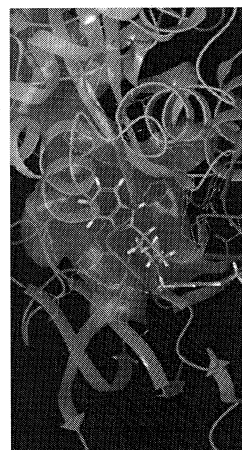
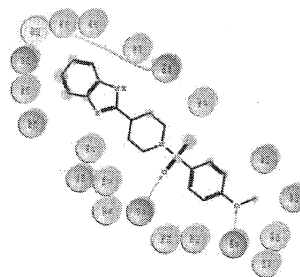
50

【図 5】



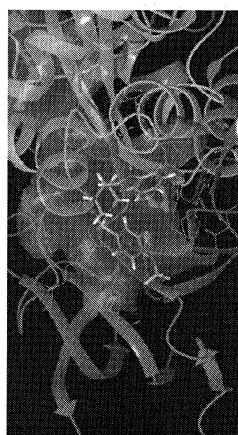
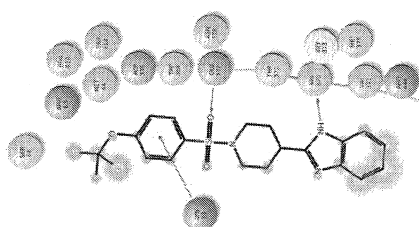
化合物AZ145

【図 6】



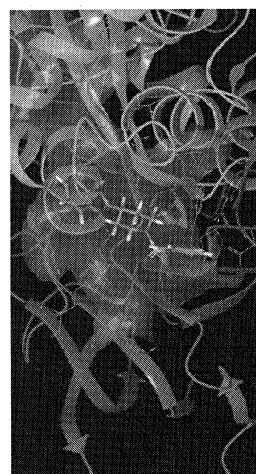
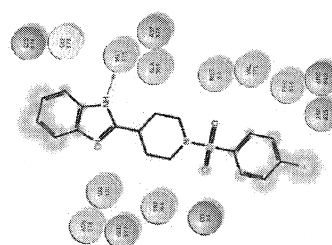
化合物AZ159

【図 7】



化合物AZ160

【図 8】



化合物AZ161

10

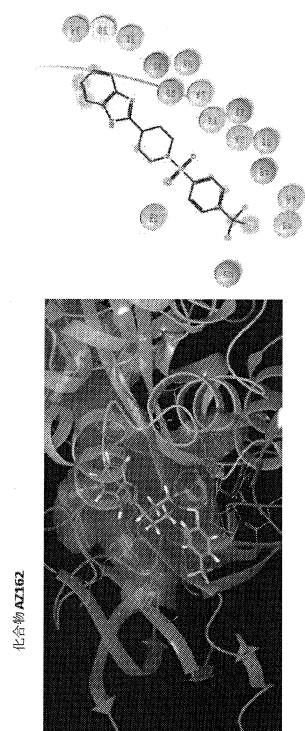
20

30

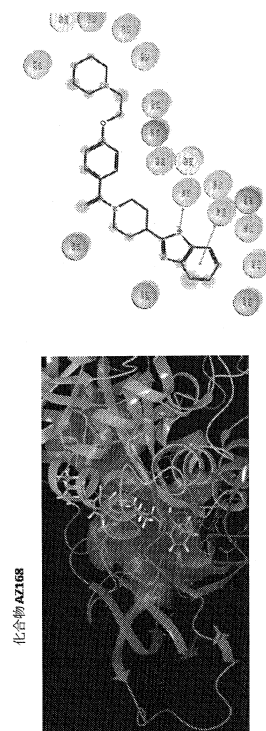
40

50

【図 9】



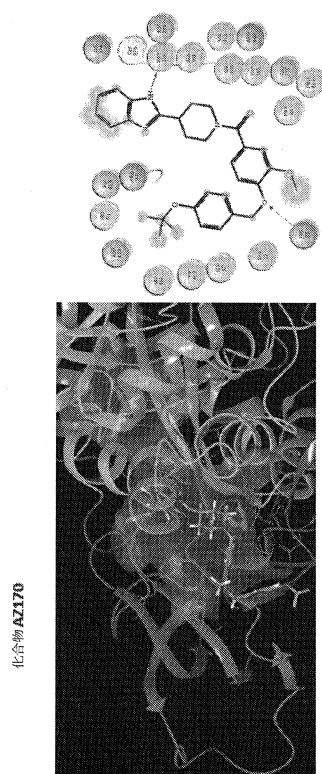
【図 10】



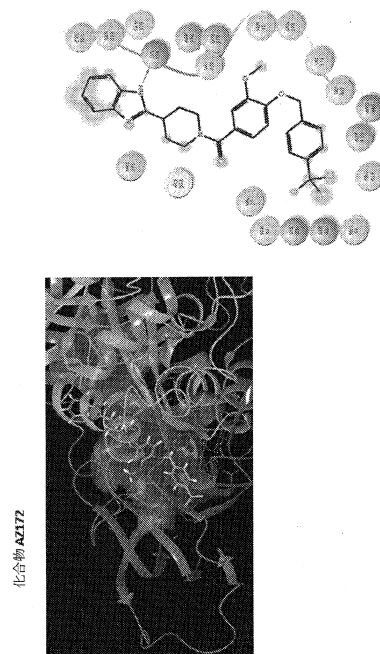
10

20

【図 11】



【図 12】

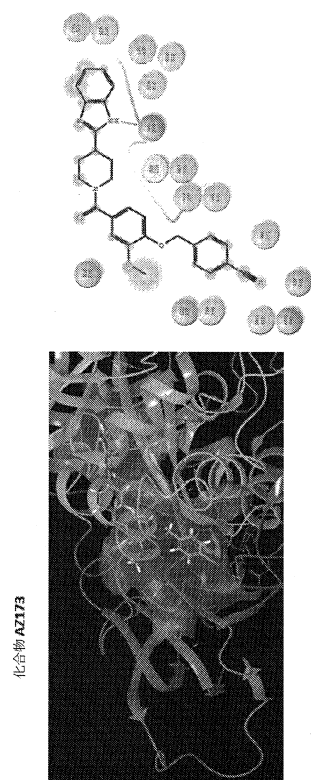


30

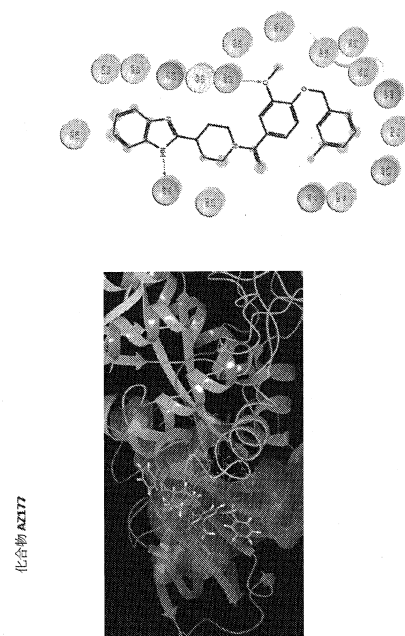
40

50

【図 13】



【図 14】



10

20

【図 15】

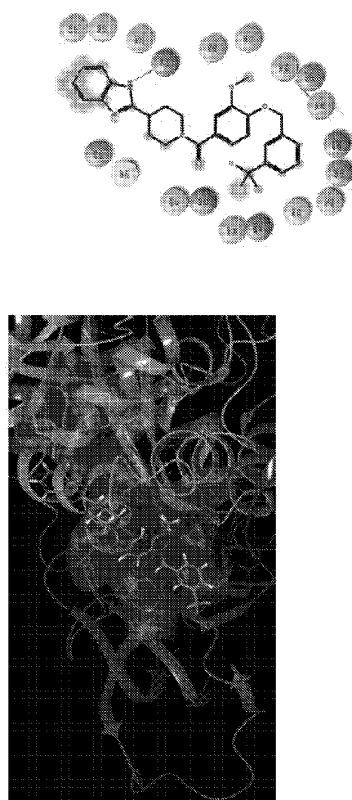
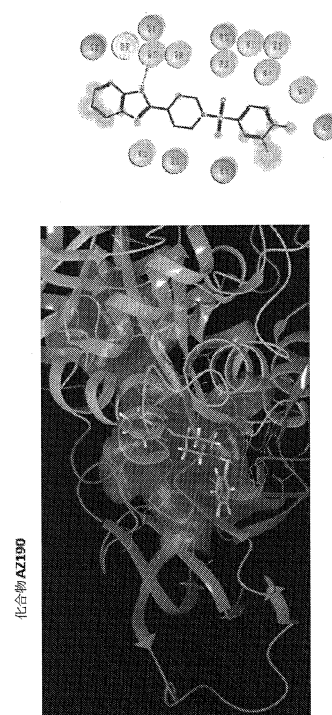


FIG. 15

【図 16】



30

40

50

【図 17】

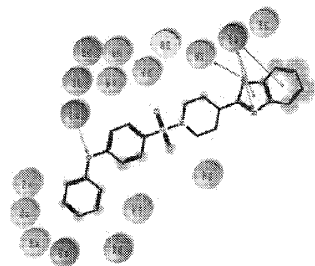
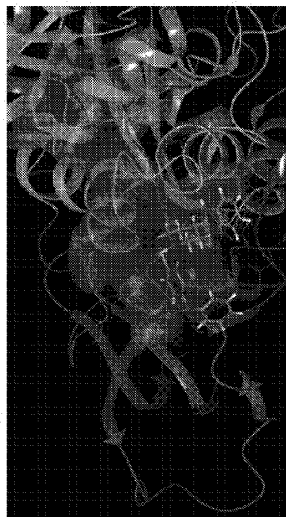


FIG. 17

AZ192



【図 18】

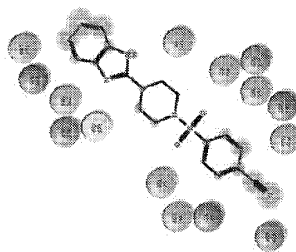
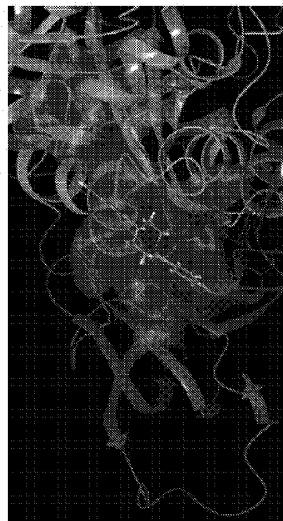


FIG. 18

AZ193



【図 19】

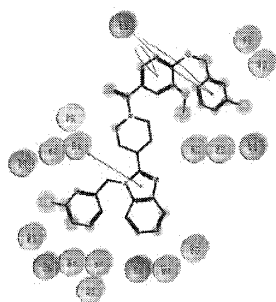
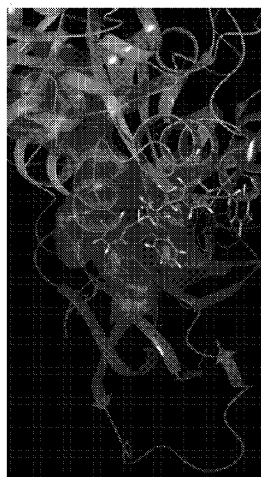


FIG. 19

AZ194



【図 20】

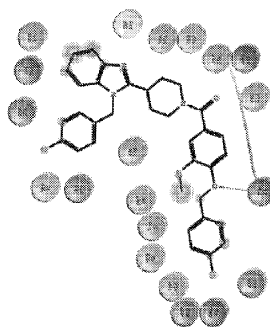
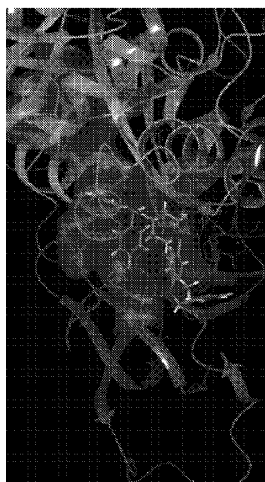


FIG. 20

AZ195



10

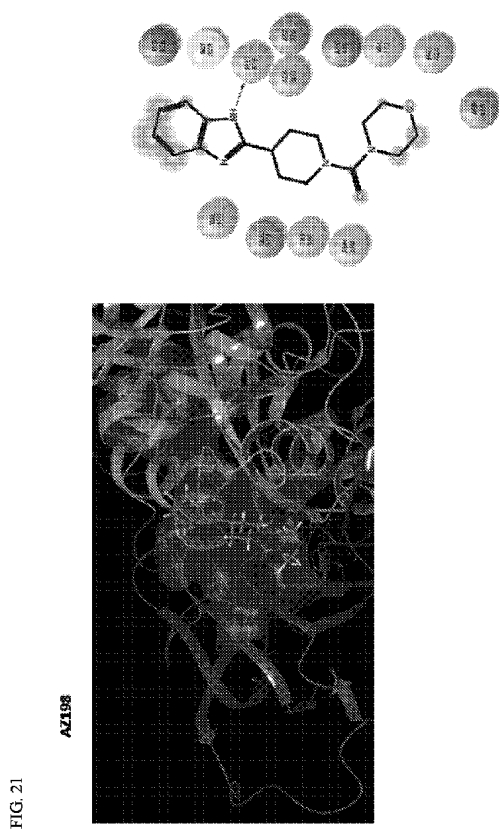
20

30

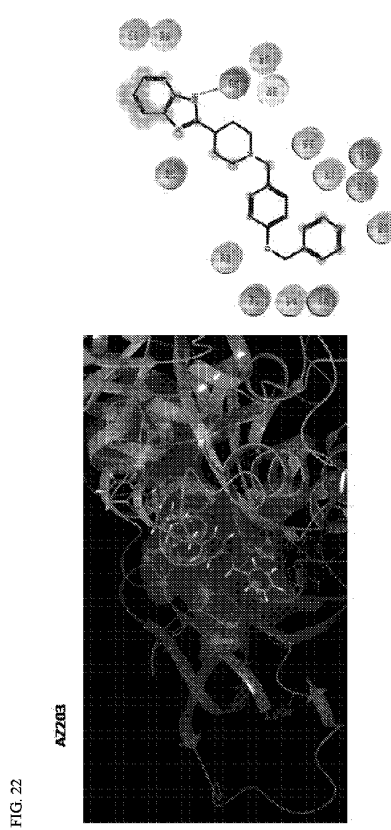
40

50

【図 2 1】



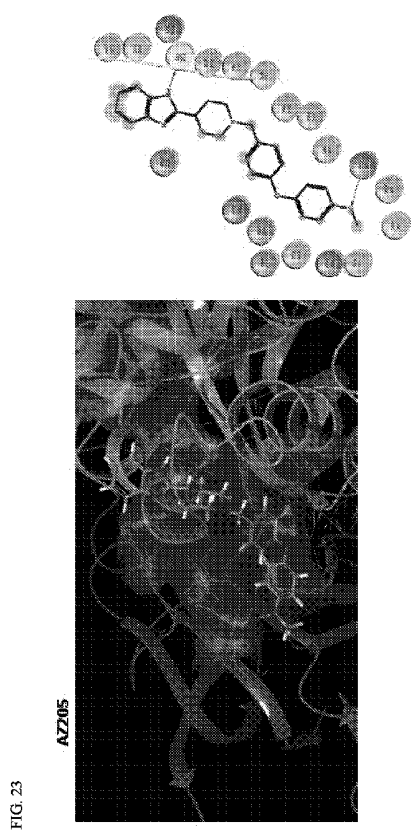
【図 2 2】



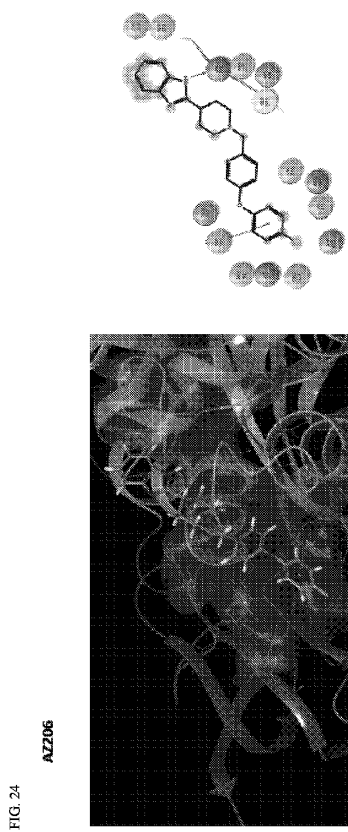
10

20

【図 2 3】



【図 2 4】



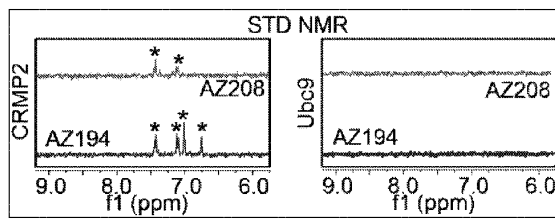
30

40

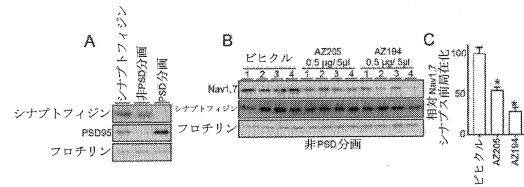
50

【図 25】

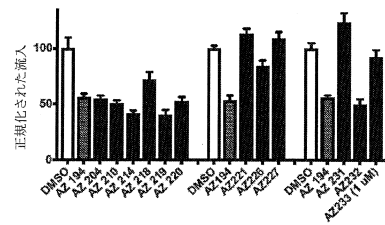
FIG. 25



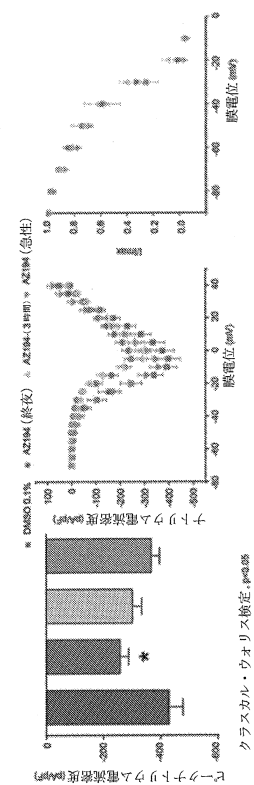
【図 26】



【図 27】



【図 28】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/02
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国, 8 5 7 2 4 アリゾナ州, ツーソン, ザ ユニバーシティー オブ アリゾナ, ノースキャンベル アベニュー 1 5 0 1, エルエスエヌ 6 5 0, ピー. オー. ボックス 2 4 5 0 5 0

(72)発明者 カーナ, ラジェシュ

アメリカ合衆国, 8 5 7 2 4 アリゾナ州, ツーソン, ザ ユニバーシティー オブ アリゾナ, ノースキャンベル アベニュー 1 5 0 1, エルエスエヌ 6 5 0, ピー. オー. ボックス 2 4 5 0 5 0

(72)発明者 ゴカーレ, ヴィジェイ

アメリカ合衆国, 8 5 7 2 4 アリゾナ州, ツーソン, ザ ユニバーシティー オブ アリゾナ, ノースキャンベル アベニュー 1 5 0 1

(72)発明者 チャウラ, リーナ

アメリカ合衆国, 8 5 7 2 1 アリゾナ州, ツーソン, ザ ユニバーシティー オブ アリゾナ, イースト ヘレン ストリート 1 6 5 7, ビーアイオー5 インスティテュート

審査官 松澤 優子

(56)参考文献

中国特許出願公開第 1 0 2 6 2 7 6 3 1 (C N, A)

特表 2 0 0 3 - 5 1 2 3 7 2 (J P, A)

Chemical Biology & Drug Design, 2015年, Vol.86, No.4, pp.509-516

REGISTRY (STN) [on line], 2005年02月24日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 8366 91-52-2

REGISTRY (STN) [on line], 2013年02月14日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 1420 816-71-2

REGISTRY (STN) [on line], 2012年08月13日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 1390 430-30-4

REGISTRY (STN) [on line], 2012年08月12日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 1389 137-38-5

REGISTRY (STN) [on line], 2012年04月15日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 1368 488-37-2

REGISTRY (STN) [on line], 2009年05月19日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 1147 323-08-7

REGISTRY (STN) [on line], 2007年04月30日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 9337 04-38-2

REGISTRY (STN) [on line], 2005年02月24日, [検索日 2021.11.02], CAS登録番号 8366 91-50-0

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)