

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7165501号
(P7165501)

(45)発行日 令和4年11月4日(2022.11.4)

(24)登録日 令和4年10月26日(2022.10.26)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4184(2006.01) A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/422(2006.01) A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/423(2006.01) A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/428(2006.01) A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/4439(2006.01) A 6 1 K 31/4439

請求項の数 17 (全105頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-46435(P2018-46435)
 (22)出願日 平成30年3月14日(2018.3.14)
 (65)公開番号 特開2018-154620(P2018-154620
 A)
 (43)公開日 平成30年10月4日(2018.10.4)
 審査請求日 令和3年1月28日(2021.1.28)
 (31)優先権主張番号 特願2017-50330(P2017-50330)
 (32)優先日 平成29年3月15日(2017.3.15)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(73)特許権者 000002912
 住友ファーマ株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8
 号
 (74)代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162684
 弁理士 吳 英燦
 (74)代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美
 (74)代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘
 (72)発明者 小宮 正文

最終頁に続く

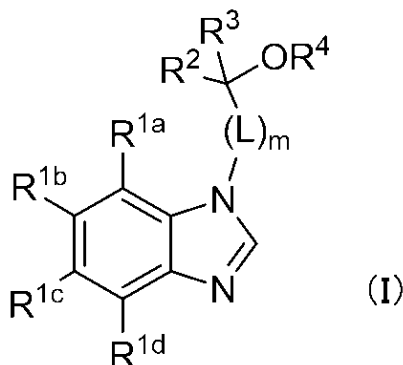
(54)【発明の名称】 新規ベンズイミダゾール化合物からなる医薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)：

【化1】



〔式(I)中、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、C₁–
 4アルキル、C₁–4アルコキシ、C₁–4アルキルアミノ（該アルキル、該アルコキシお
 よび該アルキルアミノにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換
 基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁–4アルコキ

シ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、C₃～7 シクロアルキル、C₃～7 シクロアルコキシ、C₃～7 シクロアルキルアミノ (該シクロアルキル、該シクロアルコキシおよび該シクロアルキルアミノにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、C₆～10 アリール、C₆～10 アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシ (該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルキルチオおよび置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、但し、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} または R^{1d} の少なくとも 1 つは上記の C₆～10 アリール、C₆～10 アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシを表し、

R² および R³ は、各々独立して、水素、C₁～6 アルキル (該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、または C₃～10 シクロアルキルを表し、

R⁴ は、水素、C₁～6 アルキル (該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、または C₃～7 シクロアルキル (該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃～7 シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

m は、1、2 または 3 を表し、

L は、C R⁷ R⁸ を表し (m が 2 または 3 を表す場合、それぞれの C R⁷ R⁸ は、各々独

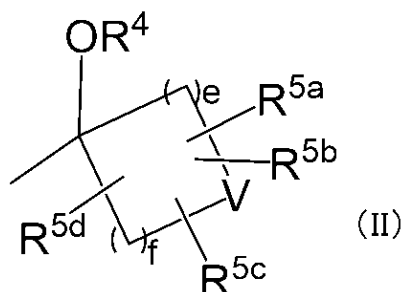
立し、同一でも異なってもよい)、

R^7 および R^8 は、各々独立して、水素、水酸基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ (該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい 3~7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{3-7} シクロアルコキシ (該シクロアルキルおよび該シクロアルコキシにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、あるいは、

R^2 、 R^3 および $-OR^4$ において、

R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に下記式 (II) :

【化 2】



【式 (II) 中、

e および f は、各々独立して、1、2 または 3 を表し、

R^4 は、上記と同義であり、

V は単結合または酸素原子を表し、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシ (該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい 3~7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい) を表す] で表される基を形成してもよく、あるいは、

R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ および L における CR^7R^8 において、

R^2 と R^7 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 R^3 、 $-OR^4$ および R^8 と共に下記式 (IV) :

10

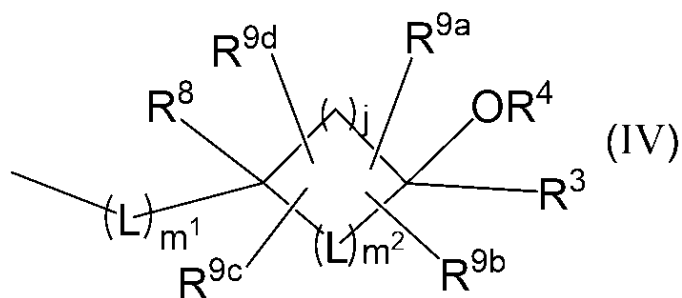
20

30

40

50

【化3】



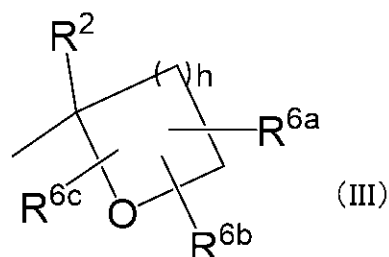
〔式 (IV) 中、

 m^1 は、0 または 1 を表し、 m^1 が 1 のとき、 m^2 は、0 または 1 を表し、 j は、1、2、3 または 4 を表し、 m^1 が 0 のとき、 m^2 は、0、1 または 2 を表し、 j は、1、2、3 または 4 を表し、 R^3 、 R^4 、 R^8 および L は、上記と同義であり、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、 C_1-4 アルキル、または C_1-4 アルコキシ (該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_3-7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_3-7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい 3~7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい) を表す] で表される基を形成してもよく、または、

R^3 と $-OR^4$ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^2 と共に下記式 (III) :

【化4】



〔式 (III) 中、

 h は、1、2、3 または 4 を表し、 R^2 は、上記と同義であり、

R^{6a} 、 R^{6b} および R^{6c} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、 C_1-4 アルキル、または C_1-4 アルコキシ (該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_3-7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_3-7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい 3~7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい) を表す] で表される基を形成してもよく (ただし、 R^2 、 R^3 および $-OR^4$ が同時に一緒に環を形成することはない)、

置換基群 A は、ハロゲン、水酸基、 C_1-4 アルコキシ、 C_3-7 シクロアルキルおよび C_3-7 シクロアルコキシを表し、

置換基群Bは、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルおよび C_{3-7} シクロアルコキシを表す]

で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩（ただし、以下の化合物：

6- [6-クロロ-2- (モルホリン-4-イル) ピリミジン-4-イル] -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンズイミダゾール、

2- [5- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] エタノール、

2- {5- [5- (テトラヒドロフラン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} エタノール、

2- {5- [3- (2-メトキシエチル) -1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} エタノール、

2- {5- [3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} エタノール、

2-ブチル-6- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ベンズイミダゾール-6-イル] -3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン、

6- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ベンズイミダゾール-6-イル] -2- (3-メチルブチル) -3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン、

2- {5- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ベンズイミダゾール-5-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} エタノール、

6- (2-クロロフェニル) -1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボニトリル、

2-クロロ-6- {7-フルオロ-1- [(1S, 3S) -3-メトキシシクロヘキシル] -1H-ベンズイミダゾール-5-イル} -9- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -9H-プリン、および

2- {5- [2- (テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-イミダゾール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} エタノール、

またはその製薬学的に許容される塩を除く) を含有する医薬組成物であって、

経口投与により末梢神経障害性疼痛を治療するための医薬組成物。

【請求項2】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、各々独立して、水素、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい

よい)である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

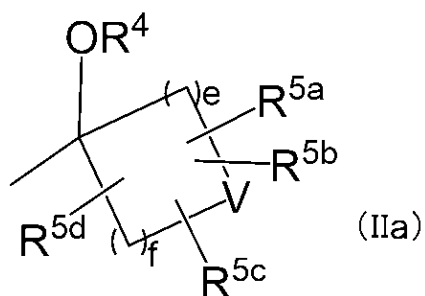
R^{1a} および R^{1d} が、水素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

R^2 および R^3 が、各々独立して、水素または C_{1-6} アルキル(該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基および置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい)であり、ただし、 R^2 および R^3 が同時に水素ではなく、あるいは、

R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に式(IIa)：

【化5】



[式(IIa)中、

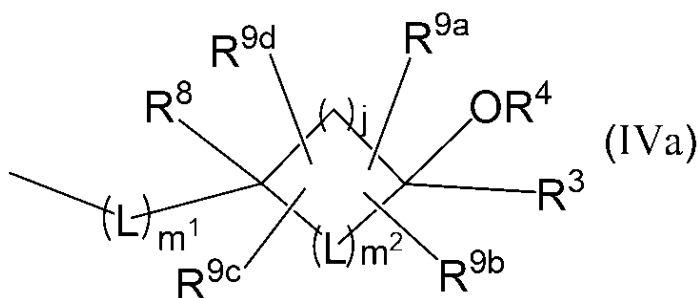
e および f が、各々独立して、1または2であり、

R^4 および V は、請求項1と同義であり、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]で表される基を形成してもよい、あるいは、

R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ および L における CR^7R^8 において、 R^2 と R^7 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 R^3 、 $-OR^4$ および R^8 と共に下記式(IVa)；

【化6】



[式(IVa)中、

m^1 が、0であり、

m^2 が、1または2であり、 j が、1、2または3であり、

R^3 は、上記と同義であり、

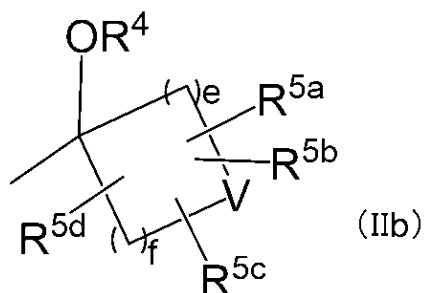
R^4 、 R^8 および L は、請求項1と同義であり、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]で表される基を形成してもよい、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

R^2 および R^3 が、1～5個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、あるいは、 R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に式(IIb)：

【化 7】



10

【式 (IIb) 中、

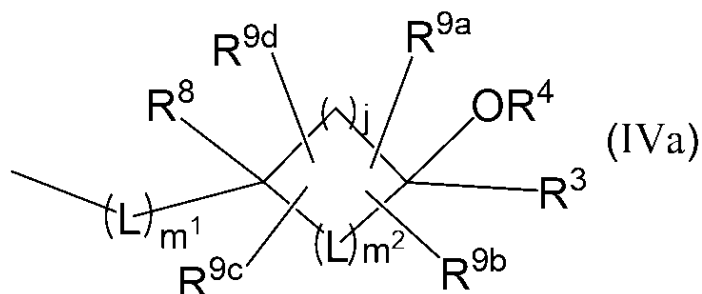
e および f が、各々独立して、1 または 2 であり、

R⁴ および V は、請求項 1 と同義であり、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、

あるいは、R²、R³、-OR⁴ および L における C R⁷ R⁸ において、R² と R⁷ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、R³、-OR⁴ および R⁸ と共に下記式 (IVa) ;

【化 8】



20

【式 (IVa) 中、

m¹ が、0 であり、m² が、1 または 2 であり、j が、1、2 または 3 であり、R⁴ が、水素であり、R⁸ および L は、請求項 1 と同義であり、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} および R^{9d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

R² および R³ が、各々独立して、水素または 1 ~ 5 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルであり、R² と R³ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成しない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

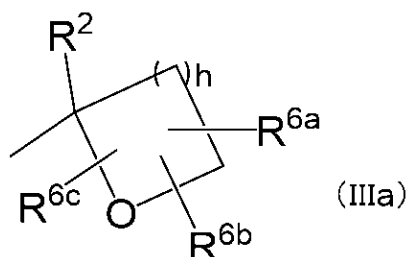
【請求項 8】

R⁴ が、水素、1 ~ 3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁₋₄ アルキルまたは C₃₋₇ シクロアルキル (該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基および置換基群 A から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₄ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、あるいは、R³ と -OR⁴ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、R² と共に式 (IIIa) :

40

50

【化 9】



【式 (IIIa) 中、

h が、1、2 または 3 であり、

R² は請求項 1 と同義であり、R^{6a}、R^{6b} および R^{6c} が、各々独立して、水素、ハロゲンまたは 1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁–4 アルキルである]

で表される基を形成してもよい、請求項 1～4 および請求項 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

R⁴ が、水素、1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁–4 アルキルまたは C₃–7 シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基および置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、R³ と –OR⁴ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成しない、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

R⁴ が、水素である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

R⁷ および R⁸ が、各々独立して、水素または C₁–4 アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

m が 1 または 2 である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R⁷ および R⁸ が水素であり、

m が 1 である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

R^{1b} または R^{1c} が、C₆–10 アリール、C₆–10 アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシおよび置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

R^{1b} が、C₆–10 アリール、C₆–10 アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリール、または 5～12 員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにお

10

20

30

40

50

けるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

R^{1c}が、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

化合物が以下の化合物群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物：

1-[6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール、

1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール、

2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、

1-[2-(シクロペンチルオキシ)エチル]-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール、

2-メチル-1-{6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、

1-[2-(シクロペンチルオキシ)エチル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール、

2-メチル-1-[6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロパン-2-オール、

2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、

1-[6-(4-クロロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、

2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、

2-メチル-1-{6-[6-メチルピリジン-3-イル]オキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、

2-メチル-1-(6-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、

2-メチル-1-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、

2-メチル-1-(5-{[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、

10

20

30

40

50

2-メチル-1-(5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、
 1-(5-{[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール、
 1-{5-[5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール、
 3-{[6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}オキセタン-3-オール、
 1-{[6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}シクロブタノール、
 2-メチル-4-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール、
 2-メチル-1-(6-{[5-(2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、
 3-(6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル}オキセタン-3-オール、
 3-(6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル}オキセタン-3-オール、
 4-[6-(4-クロロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール、
 3-{[6-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}オキセタン-3-オール、
 cis-4-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)シクロヘキサノール、
 1-{6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール、
 1-[6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、
 3-(6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル}オキセタン-3-オール、
 4-{6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール、
 1-{5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール、
 2-メチル-1-{5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 1-{5-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール、
 3-(6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル}オキセタン-3-オール、および
 (3S)-2-メチル-3-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール。

【請求項17】

化合物が以下の化合物群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物：

1-[6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、
 2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 2-メチル-1-{6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-

10

20

30

40

50

ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 2-メチル-1- {6- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 1- [6- (4-クロロフェノキシ) -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -2-メチルプロパン-2-オール、
 2-メチル-1- {6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 2-メチル-1- {6- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 2-メチル-1- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 2-メチル-1- (5- { [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 1- (5- { [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -2-メチルプロパン-2-オール、
 2-メチル-4- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、
 2-メチル-1- (6- { [5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 3- ({6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、
 4- [6- (4-クロロフェノキシ) -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -2-メチルブタン-2-オール、
 cis-4- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) シクロヘキサノール、
 1- {6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} -2-メチルプロパン-2-オール、
 3- ({6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、
 3- ({5- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、および
 (3S)-2-メチル-3- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンズイミダゾール骨格を有する新規な化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Naチャンネル、特にSCN9A (Nav1.7) が関与する疾患に対する治療薬または予防薬に関する。具体的には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の疾患の治療薬または予防薬に関する。

【背景技術】

【0002】

電位依存性Naチャンネルのポアを形成するαサブユニットは現在9種類存在することが知られている。近年、かかるサブユニットの内、特にNav1.7が急性ならびに慢性疼痛の情報伝達に幅広く関与するエビデンスが得られている。

【0003】

SCN9A (Nav1.7) は、末梢の感覚神経ないしは交感神経に局在するテトロドトキシン (TTX) 感受性Naチャンネルで、NEN AまたはPN1とも呼ばれる。生理的にはNav1.7チャンネルは感覚神経終末で疼痛シグナルを増幅する (起動電位を発生す

10

20

30

40

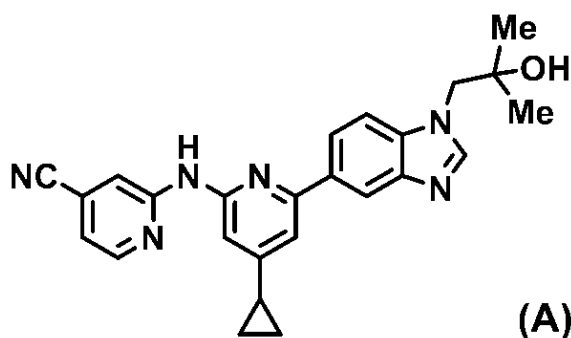
50

る) 機能を果たしており、遺伝学的研究から、SCN9A 遺伝子に機能喪失変異を有するヒトは先天性無痛症を呈することが明らかとなっている。反対に、肢端紅痛症あるいは発作性激痛症といった重篤な希少疾患患者には、SCN9A の機能獲得変異が認められている。更に、小径繊維ニューロパチー患者の実に 3 割に Nav1.7 機能が亢進する遺伝子多型が存在するという報告が寄せられている(非特許文献 1)。また、慢性疼痛モデル動物の DRG ニューロンにおいて発現レベルおよび活性が上昇することや、ノックアウト実験で神経障害性疼痛および炎症性疼痛が減弱することから、Nav1.7 チャネル機能が疼痛病態における DRG ニューロンの過剰興奮に直接関与することが示唆されている(非特許文献 2)。

【0004】

特許文献 1 には、下記式 (A) で表されるようなベンズイミダゾール誘導体が開示されているが、該化合物は 2-((4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アミノ)イソニコチノニトリルを必須構造とし、本発明の化合物とは異なる。また、特許文献 1 に記載の内容は、Syk チロシンキナーゼ阻害薬に関するものであり、本発明に記載の内容については、一切開示されていない。

【化 1】



【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】国際公開第 2012/057262 号

【非特許文献】

【0006】

【文献】Nat Rev Neurosci. 14: 49, 2013

Nat Commun. 3: 791, 2012

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、Nav1.7 が関与する疾患、具体的には神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の疾患に対する治療薬または予防薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは上記課題を達成するために、鋭意検討した結果、後述するベンズイミダゾール環を有する化合物またはその製薬学的に許容される塩が、Nav1.7 遺伝子発現細胞において、Na チャネルを介した膜電位変化ないしは Na イオン電流そのものを阻害すること、すなわち Nav1.7 に対して阻害活性を持つブロッカーであることを見出した。更に、該誘導体はまた、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症または発作性激痛症等の疾患に対する治療薬または予防薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明によれば、下記式 (I) で表されるベンズイミダゾール化合物(以下、「式 (I) で表される化合物」または「式 (

Ⅰ) の化合物」と称することもある) 又はその製薬学的に許容される塩 (以下、「本発明の化合物」と称することもある) が提供される。

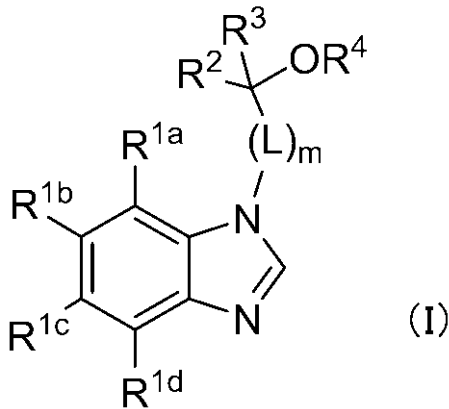
【0009】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[項1]

下記式 (Ⅰ) :

【化2】



[式 (Ⅰ) 中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ (該アルキル、該アルコキシおよび該アルキルアミノにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい 3~7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルアミノ (該シクロアルキル、該シクロアルコキシおよび該シクロアルキルアミノにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5~12 員のヘテロアリールまたは 5~12 員のヘテロアリールオキシ (該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい 3~7 員の非芳香族複素環、置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオおよび置換基群 A から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} または R^{1d} の少なくとも 1 つは上記の C_{6-10} アリール、

C₆₋₁₀アリールオキシ、5～12員のヘテロアリールまたは5～12員のヘテロアリールオキシを表し、

R²およびR³は、各々独立して、水素、C₁₋₆アルキル（該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されているもよい）、またはC₃₋₁₀シクロアルキルを表し、

R⁴は、水素、C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよい）、またはC₃₋₇シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよい）を表し、

mは、1、2または3を表し、

Lは、CR⁷R⁸を表し（mが2または3を表す場合、それぞれのCR⁷R⁸は、各々独立し、同一でも異なってもよい）、

R⁷およびR⁸は、各々独立して、水素、水酸基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよい）、C₃₋₇シクロアルキル、またはC₃₋₇シクロアルコキシ（該シクロアルキルおよび該シクロアルコキシにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₁₋₄アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよいC₃₋₇シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているもよい）を表し、あるいは、

R²、R³および-OR⁴において、

R²とR³が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、-OR⁴と共に下記式（II）：

10

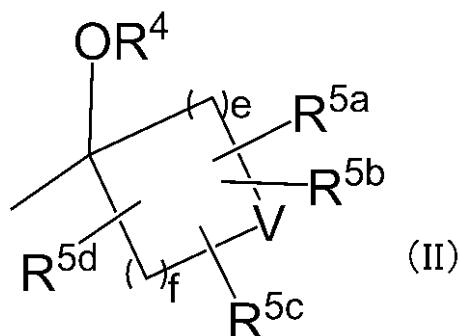
20

30

40

50

【化 3】



10

〔式 (I I) 中、

e および f は、各々独立して、1、2 または 3 を表し、

R⁴ は、上記と同義であり、

V は単結合または酸素原子を表し、

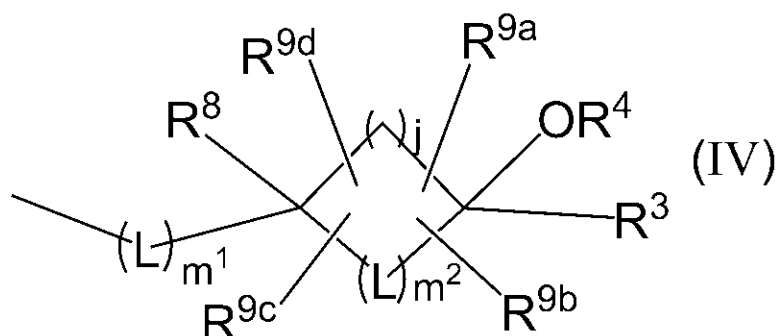
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、C₁–4 アルキル、または C₁–4 アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表す〕で表される基を形成してもよく、あるいは、

20

R²、R³、–OR⁴ および L における C R⁷ R⁸ において、

R² と R⁷ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、R³、–OR⁴ および R⁸ と共に下記式 (I V) :

【化 4】



30

〔式 (I V) 中、

m¹ は、0 または 1 を表し、m¹ が 1 のとき、m² は、0 または 1 を表し、j は、1、2、3 または 4 を表し、m¹ が 0 のとき、m² は、0、1 または 2 を表し、j は、1、2、3 または 4 を表し、R³、R⁴、R⁸ および L は、上記と同義であり、

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} および R^{9d} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、C₁–4 アルキル、または C₁–4 アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非

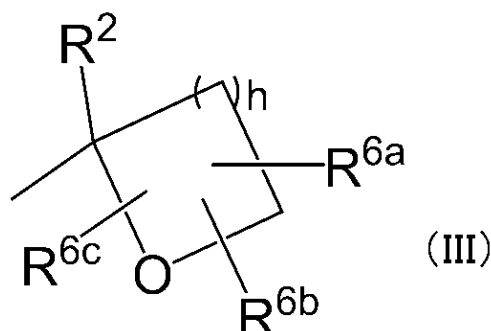
40

50

芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表す]で表される基を形成してもよく、または、

R^3 と $-OR^4$ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^2 と共に下記式(III)：

【化5】



[式(III)中、

h は、1、2、3または4を表し、

R^2 は、上記と同義であり、

R^{6a} 、 R^{6b} および R^{6c} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表す]で表される基を形成してもよく(ただし、 R^2 、 R^3 および $-OR^4$ が同時に一緒になって環を形成することはない)、

置換基群Aは、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルおよび C_{3-7} シクロアルコキシを表し、

置換基群Bは、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルおよび C_{3-7} シクロアルコキシを表す]

で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物、ただし、以下の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は除く、

6-[6-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール、

2-[5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エタノール、

2-{5-[5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}エタノール、

2-{5-[3-(2-メトキシエチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}エタノール、

2-{5-[3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}エタノール、

2-ブチル-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン、

6-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-(3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン、

置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい)を表し、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} または R^{1d} の少なくとも1つは上記の C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリールまたは5～12員のヘテロアリールオキシを表し、

R^2 および R^3 は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい)、または C_{3-10} シクロアルキルを表し、

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、または C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

m は、1、2または3を表し、

L は、 CR^7R^8 を表し(m が2または3を表す場合、それぞれの CR^7R^8 は、各々独立し、同一でも異なってもよい)、

R^7 および R^8 は、各々独立して、水素、水酸基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルキルおよび該シクロアルコキシにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、あるいは、

R^2 、 R^3 および $-OR^4$ において、

R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に下記式(II)：

10

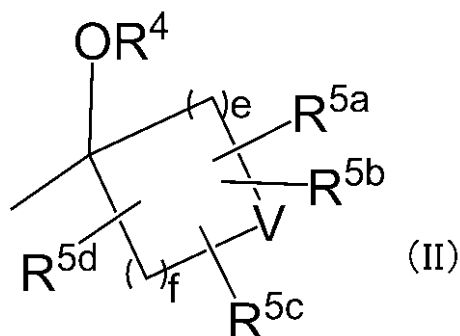
20

30

40

50

【化 7】



10

[式 (I I) 中、

e および f は、各々独立して、1、2 または 3 を表し、

R⁴ は、上記と同義であり、

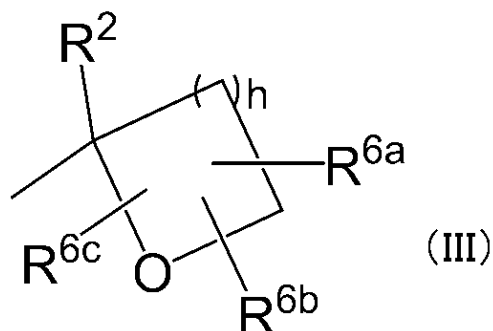
V は単結合または酸素原子を表し、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、C₁–4 アルキル、または C₁–4 アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表す] で表される基を形成してもよく、または、

20

R³ と –OR⁴ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、R² と共に下記式 (I I I) :

【化 8】



30

[式 (I I I) 中、

h は、1、2、3 または 4 を表し、

R² は、上記と同義であり、

R^{6a}、R^{6b} および R^{6c} は、各々独立して、水素、ハロゲン、水酸基、C₁–4 アルキル、または C₁–4 アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表す] で表される基を形成してもよく（ただし、R²、R³ および –OR⁴ が同時に一緒に環を形成することはない）、

40

50

置換基群Aは、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルおよび C_{3-7} シクロアルコキシを表し、

置換基群Bは、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルおよび C_{3-7} シクロアルコキシを表す]
で表される、項1に記載の医薬組成物。

【0011】

[項3]

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、項1または2に記載の医薬組成物。

【0012】

[項4]

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、各々独立して、水素、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0013】

[項5]

R^{1a} および R^{1d} が、水素である、項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0014】

[項6]

R^2 および R^3 が、各々独立して、水素または C_{1-6} アルキル（該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基および置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）であり、ただし、 R^2 および R^3 が同時に水素ではなく、あるいは、

R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に式(IIa)：

10

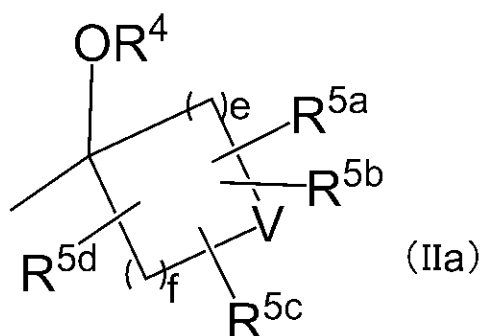
20

30

40

50

【化 9】



10

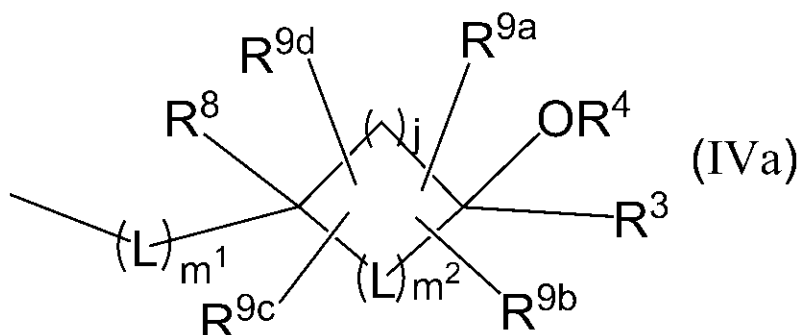
【式 (IIa) 中、

e および f が、各々独立して、1 または 2 であり、

R⁴ および V は、項 1 と同義であり、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである] で表される基を形成してもよい、あるいは、R²、R³、-OR⁴ および L における CR⁷R⁸ において、R² と R⁷ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、R³、-OR⁴ および R⁸ と共に下記式 (IVa) ;

【化 10】

20



30

【式 (IVa) 中、

m¹ が、0 であり、m² が、1 または 2 であり、j が、1、2 または 3 であり、R³ は、上記と同義であり、R⁴、R⁸ および L は、項 1 と同義であり、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} および R^{9d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである] で表される基を形成してもよい、項 1 および 項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0015】

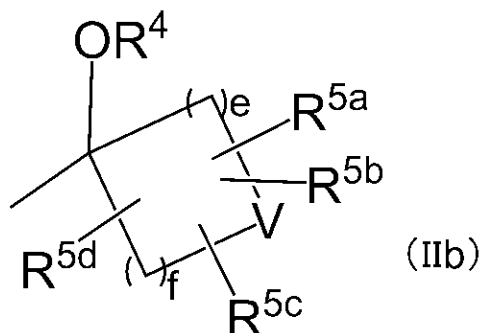
【項 7】

R² および R³ が、1 ~ 5 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルであり、あるいは、R² と R³ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、-OR⁴ と共に式 (IIb) :

40

50

【化 1 1】



10

【式 (IIb) 中、

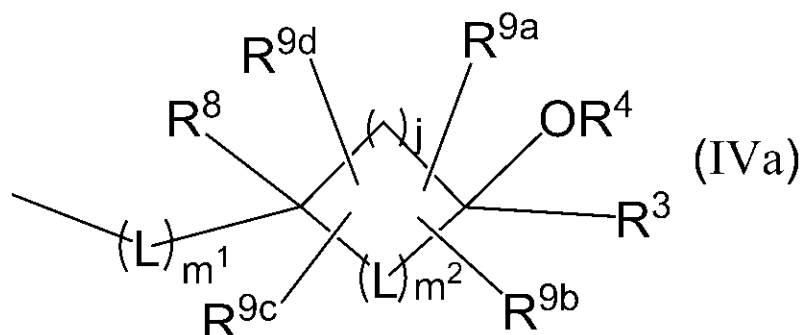
e および f が、各々独立して、1 または 2 であり、

R⁴ および V は、項 1 と同義であり、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、

あるいは、R²、R³、-OR⁴ および L における C R⁷ R⁸ において、R² と R⁷ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、R³、-OR⁴ および R⁸ と共に下記式 (IVa) ;

【化 1 2】



20

【式 (IVa) 中、

m¹ が、0 であり、m² が、1 または 2 であり、j が、1、2 または 3 であり、R⁴ が、水素であり、R⁸ および L は、項 1 と同義であり、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} および R^{9d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、項 1 および 項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0016】

【項 8】

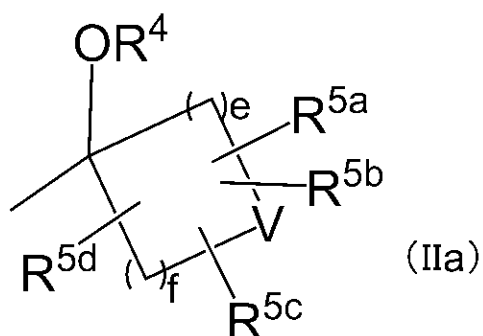
R² および R³ が、各々独立して、水素または C₁-6 アルキル (該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基および置換基群 A から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁-4 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい) であり、あるいは、R² と R³ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、-OR⁴ と共に式 (IIa) :

30

40

50

【化 1 3】



10

【式 (II a) 中、

e および f が、各々独立して、1 または 2 であり、

R⁴ および V は項 1 と同義であり、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

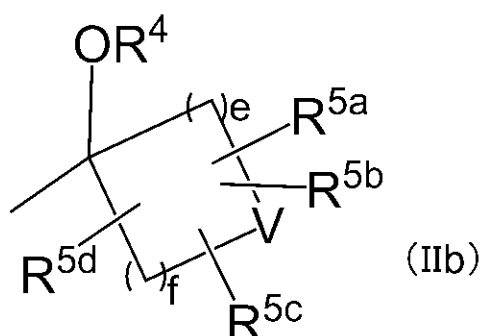
【0017】

【項 9】

R² および R³ が、各々独立して、水素または 1～5 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁～6 アルキルであり、あるいは、R² と R³ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、-OR⁴ と共に式 (II b) :

20

【化 1 4】



30

【式 (II b) 中、

e および f が、各々独立して、1 または 2 であり、

R⁴ および V は項 1 と同義であり、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0018】

【項 10】

R² および R³ が、各々独立して、水素または 1～5 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁～6 アルキルであり、R² と R³ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成しない、項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

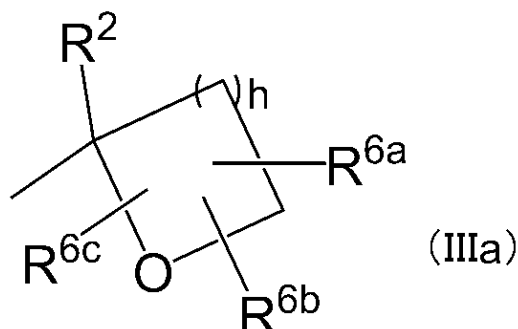
【0019】

【項 11】

R⁴ が、水素、1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁～4 アルキルまたは C₃～7 シクロアルキル (該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基および置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、あるいは、R³ と -OR⁴ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、R² と共に式 (III a) :

50

【化 15】



10

【式 (III a) 中、

h が、1、2 または 3 であり、

R² は項 1 と同義であり、

R^{6a}、R^{6b} および R^{6c} が、各々独立して、水素、ハロゲンまたは 1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁–4 アルキルである]
で表される基を形成してもよい、項 1～5 および項 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0020】

【項 12】

20

R⁴ が、水素、1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁–4 アルキルまたは C₃–7 シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基および置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、R³ と –OR⁴ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成しない、項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0021】

【項 13】

R⁴ が、水素である、項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0022】

30

【項 14】

R⁷ および R⁸ が、各々独立して、水素または C₁–4 アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

m が 1 または 2 である、項 1～13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0023】

40

【項 15】

R⁷ および R⁸ が水素であり、

m が 1 である、項 1～14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0024】

【項 16】

R^{1b} または R^{1c} が、C₆–10 アリール、C₆–10 アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルキル、置換基群 A から独

50

立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0025】

[項17]

R^{1b}が、C₆～10アリール、C₆～10アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【0026】

[項18]

R^{1c}が、C₆～10アリール、C₆～10アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【0027】

[項19]

R^{1b}またはR^{1c}が、C₆～10アリールオキシまたは5～12員のヘテロアリールオキシ(該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【0028】

[項20]

R^{1b}またはR^{1c}が、C₆～10アリールまたは5～12員のヘテロアリール(該アリールおよび該ヘテロアリールは、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルコキシおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～4アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【0029】

[項21]

R²およびR³が、1～5個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよいC₁～6アルキルである、項1～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

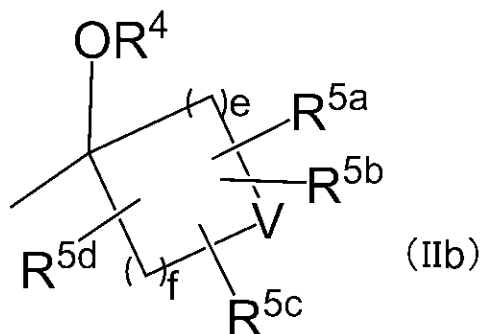
【0030】

50

[項 2 2]

R^2 および R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 $-OR^4$ と共に式 (IIb) :

【化 1 6】



10

[式 (IIb) 中、

e および f が、各々独立して、1 または 2 であり、

R^4 および V は、項 1 と同義であり、

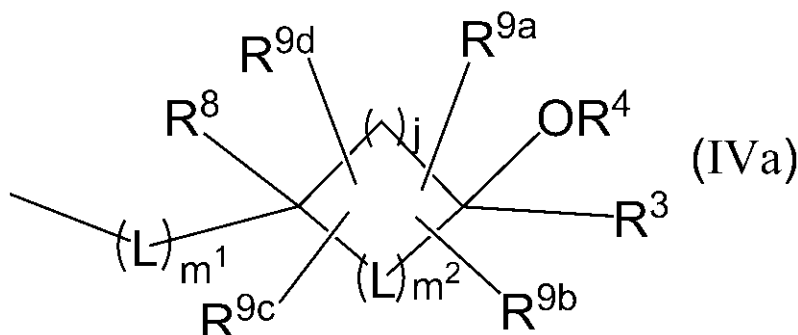
R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、

あるいは、 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ および L における CR^7R^8 において、 R^2 と R^7 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^3 、 $-OR^4$ および R^8 と共に下記式 (IVa) ;

20

【化 1 7】



30

[式 (IVa) 中、

m^1 が 0 であり、

m^2 が 1 または 2 であり、 j が 1、2 または 3 であり、

R^4 が水素であり、

R^8 および L は、項 1 と同義であり、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} が、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよい、項 1 および 項 3 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【0031】

[項 2 3]

化合物が以下の化合物群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、項 1 または 2 に記載の医薬組成物：

実施例 1：1-〔6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕-2-メチルプロパン-2-オール、

実施例 2：6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール、

実施例 7：1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-6-〔4-(トリフルオロメ

50

チル) フェニル] - 1 H-ベンズイミダゾール、

実施例 9 : 2-メチル-1- { 6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、

実施例 10 : 1- [2- (シクロペンチルオキシ) エチル] - 6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ベンズイミダゾール、

実施例 11 : 2-メチル-1- { 6- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、

実施例 12 : 1- [2- (シクロペンチルオキシ) エチル] - 6- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール、

実施例 14 : 2-メチル-1- [6- (4-メチルフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] プロパン-2-オール、

実施例 15 : 2-メチル-1- { 6- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、

実施例 20 : 1- [6- (4-クロロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-オール、

実施例 22 : 2-メチル-1- { 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、

実施例 24 : 2-メチル-1- { 6- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、

実施例 25 : 2-メチル-1- (6- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、

実施例 28 : 2-メチル-1- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、

実施例 51 : 2-メチル-1- (5- { [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、

実施例 52 : 2-メチル-1- (5- { [5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、

実施例 53 : 1- (5- { [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール、

実施例 54 : 1- { 5- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール、

実施例 56 : 3- [(6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] オキセタン-3-オール、

実施例 58 : 1- [(6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] シクロブタノール、

実施例 59 : 2-メチル-4- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、

実施例 60 : 2-メチル-1- (6- { [5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、

実施例 93 : 3- ({ 6- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、

実施例 94 : 3- ({ 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、

実施例 101 : 4- [6- (4-クロロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール、

実施例 110 : 3- { [6- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] メチル} オキセタン-3-オール、

実施例 118 : c i s - 4- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル

10

20

30

40

50

] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) シクロヘキサノール、
 実施例 123: 1 - {6 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 130: 1 - [6 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1 H-ベンズイミダ
 ザゾール-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 148: 3 - ({6 - [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、
 実施例 173: 4 - {6 - [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール、
 実施例 176: 1 - {5 - [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 179: 2-メチル-1 - {5 - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 181: 1 - {5 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 205: 3 - ({5 - [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} メチル) オキセタン-3-オール、および
 実施例 229: (3S) - 2-メチル-3 - (6 - { [5 - (トリフルオロメチル) ピリ
 ジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール。
 [0032]

[項 24]

化合物が以下の化合物群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、項 1 または 2 に記載の医薬組成物:

実施例 1: 1 - [6 - (4-フルオロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル]
 - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 2: 6 - (4-フルオロフェノキシ) - 1 - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)
 - 1 H-ベンズイミダゾール、
 実施例 7: 1 - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - 6 - [4 - (トリフルオロメ
 チル) フェニル] - 1 H-ベンズイミダゾール、
 実施例 9: 2-メチル-1 - {6 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ベ
 ンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 10: 1 - [2 - (シクロペンチルオキシ) エチル] - 6 - [4 - (トリフルオロ
 メチル) フェニル] - 1 H-ベンズイミダゾール、
 実施例 11: 2-メチル-1 - {6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]
 } - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 12: 1 - [2 - (シクロペンチルオキシ) エチル] - 6 - [5 - (トリフルオロ
 メチル) ピリジン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール、
 実施例 14: 2-メチル-1 - [6 - (4-メチルフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾ
 ール-1-イル] プロパン-2-オール、
 実施例 15: 2-メチル-1 - {6 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 H
 -ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 20: 1 - [6 - (4-クロロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イ
 ル] - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 22: 2-メチル-1 - {6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 24: 2-メチル-1 - {6 - [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] - 1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 25: 2-メチル-1 - (6 - { [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イ
 ル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 28: 2-メチル-1 - (6 - { [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イ

ル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 51: 2-メチル-1- (5- { [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 52: 2-メチル-1- (5- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 53: 1- (5- { [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 54: 1- {5- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 56: 3- [(6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] オキセタン-3-オール、
 実施例 58: 1- [(6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] シクロブタノール、
 実施例 59: 2-メチル-4- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、および
 実施例 60: 2-メチル-1- (6- { [5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール。

【0033】

[項 25]

化合物が以下の化合物群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、項 1 または 2 に記載の医薬組成物：

実施例 1: 1- [6- (4-フルオロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 9: 2-メチル-1- {6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 11: 2-メチル-1- {6- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 15: 2-メチル-1- {6- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 20: 1- [6- (4-クロロフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 22: 2-メチル-1- {6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 24: 2-メチル-1- {6- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル} プロパン-2-オール、
 実施例 28: 2-メチル-1- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 51: 2-メチル-1- (5- { [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 53: 1- (5- { [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例 59: 2-メチル-4- (6- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、
 実施例 60: 2-メチル-1- (6- { [5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール、
 実施例 94: 3- ({6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1 H-ベンズ

イミダゾール-1-イル}メチル)オキセタン-3-オール、
 実施例101: 4-[6-(4-クロロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例118: cis-4-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)シクロヘキサノール、
 実施例123: 1-{6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例148: 3-(6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-オール、
 実施例205: 3-(5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-オール、および
 実施例229: (3S)-2-メチル-3-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール。
 【0034】
 [項26]

10

化合物が以下の化合物群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、項1または2に記載の医薬組成物:

実施例1: 1-[6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例9: 2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 実施例11: 2-メチル-1-{6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 実施例15: 2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 実施例20: 1-[6-(4-クロロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例22: 2-メチル-1-{6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 実施例24: 2-メチル-1-{6-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール、
 実施例28: 2-メチル-1-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、
 実施例51: 2-メチル-1-(5-{[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、
 実施例53: 1-(5-{[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール、
 実施例59: 2-メチル-4-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール、および
 実施例60: 2-メチル-1-(6-{[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール。

20

30

40

【0035】

[項27]

項1~26のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、Nav1.7(SCN9A)が関与する疾患の治療薬。

[項28]

項1~26のいずれか一項中に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩、または
 6-[6-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-1-(2

50

-メトキシエチル) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 2 - [5 - (3 , 5 -ジメチル- 1 , 2 -オキサゾール- 4 -イル) - 1 H-ベンズイミダゾール- 1 -イル] エタノール、
 2 - { 5 - [5 - (テトラヒドロフラン- 3 -イル) - 4 H- 1 , 2 , 4 -トリアゾール- 3 -イル] - 1 H-ベンズイミダゾール- 1 -イル} エタノール、
 2 - { 5 - [3 - (2 -メトキシエチル) - 1 - (2 , 2 , 2 -トリフルオロエチル) - 1 H- 1 , 2 , 4 -トリアゾール- 5 -イル] - 1 H-ベンズイミダゾール- 1 -イル } エタノール、
 2 - { 5 - [3 -メチル- 1 - (1 -メチルピペリジン- 4 -イル) - 1 H- 1 , 2 , 4 -トリアゾール- 5 -イル] - 1 H-ベンズイミダゾール- 1 -イル} エタノール、
 2 - ブチル- 6 - [1 - (2 -ヒドロキシエチル) - 1 H-ベンズイミダゾール- 6 -イル] - 3 , 4 -ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン- 1 (2 H) - オン、
 6 - [1 - (2 -ヒドロキシエチル) - 1 H-ベンズイミダゾール- 6 -イル] - 2 - (3 -メチルブチル) - 3 , 4 -ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン- 1 (2 H) - オン、
 2 - { 5 - [1 - (2 -ヒドロキシエチル) - 1 H-ベンズイミダゾール- 5 -イル] - 1 H- 1 , 2 , 4 -トリアゾール- 1 -イル} エタノール、
 6 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (2 -ヒドロキシエチル) - 1 H-ベンズイミダゾール- 7 -カルボニトリル、
 2 -クロロ- 6 - { 7 -フルオロ- 1 - [(1 S , 3 S) - 3 -メトキシシクロヘキシル] - 1 H-ベンズイミダゾール- 5 -イル} - 9 - (テトラヒドロ- 2 H-ピラン- 2 -イル) - 9 H-プリン、および
 2 - { 5 - [2 - (テトラヒドロフラン- 3 -イル) - 1 H-イミダゾール- 1 -イル] - 1 H-ベンズイミダゾール- 1 -イル} エタノールから選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[項 29]

項 28 に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav 1.7 (SCN9A) が関与する疾患の治療薬。

[0036]

なお、項 28 においては、引用する項 1 の末尾の但し書きで除外された 11 化合物が除外されない範囲の化合物での項 1 ~ 26 のいずれか一項と同義である。

[0037]

[項 30]

項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療薬。

[項 31]

項 28 に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療薬。

[0038]

[項 32]

項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、抗てんかん薬、抗うつ薬、麻薬性鎮痛薬、抗炎症薬、還元酵素阻害剤およびプロスタグランジン誘導体制剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤とを組み合わせる医薬。

[項 33]

項 28 に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、抗てんかん薬、抗うつ薬、麻薬性鎮痛薬、抗炎症薬、還元酵素阻害剤およびプロスタグランジン誘導体制剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤とを組み合わせる医薬。

[0039]

10

20

30

40

50

[項 3 4]

神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療剤を製造するための、項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

[項 3 5]

神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療剤を製造するための、項 2 8 に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

【0 0 4 0】

[項 3 6]

項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療方法。

[項 3 7]

項 2 8 に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療方法。

【発明の効果】

【0 0 4 1】

本発明により、新規ベンズイミダゾール化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を含む N a v 1 . 7 のブロッカーが提供される。本発明の化合物は、N a v 1 . 7 (S C N 9 A) が関与する疾患に対する治療薬または予防薬として有用であり、具体的には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症等の患者に適用可能である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 4 2】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」などと表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆アルキル」なる表記は、炭素数 1 から 6 のアルキルと同義である。また、本明細書において、「置換されていてよい」または「置換されている」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「C₁₋₆アルキル」とは、「非置換 C₁₋₆アルキル」であることを意味する。

【0 0 4 3】

また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。尚、「置換されていてよい」で定義される場合において、置換基が存在するときの置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1 または複数である。すなわち、該当する基における置換可能な炭素原子、又は炭素原子および窒素原子上における置換可能な数の置換基によって置換されていてよい事を示す。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

【0 0 4 4】

置換基の結合位置は、本明細書において特に明示していない場合は化学的に可能な任意の位置である。

【0 0 4 5】

「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素等が挙げられる。好ましくは、フッ素または塩素である。

【0 0 4 6】

「C₁₋₂アルキル」とは、炭素数が 1 ～ 2 個の飽和炭化水素基を意味し、「C₁₋₃アルキル」とは、炭素数が 1 ～ 3 個の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数が 1 ～ 4 個の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意

10

20

30

40

50

味し、「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-2} アルキル」の具体例としては、メチル、エチルが挙げられ、「 C_{1-3} アルキル」の具体例としては、上記に加え、プロピル、イソプロピルが挙げられ、「 C_{1-4} アルキル」の具体例としては、上記に加え、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルが挙げられ、「 C_{1-6} アルキル」の具体例としては、上記に加え、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ならびにそれらの構造異性体が挙げられる。当該「 C_{1-6} アルキル」または「 C_{1-4} アルキル」としては、「 C_{1-3} アルキル」が好ましく、メチルおよびエチルがより好ましい。

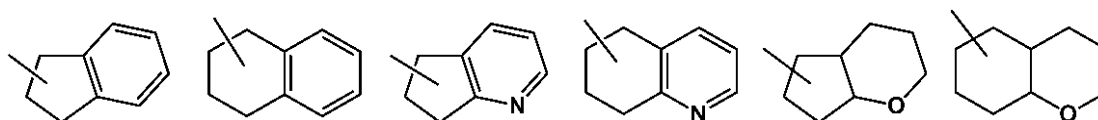
【0047】

「 C_{3-7} シクロアルキル」とは、炭素数3～7個を有する、環状の非芳香族性炭化水素基（飽和炭化水素基および一部不飽和炭化水素基）を意味し、「 C_{3-10} シクロアルキル」とは、炭素数3～10個を有する、環状の非芳香族性炭化水素基（飽和炭化水素基および一部不飽和炭化水素基）を意味する。「 C_{3-7} シクロアルキル」および「 C_{3-10} シクロアルキル」には、架橋したものも含まれる。「 C_{3-7} シクロアルキル」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が挙げられる。「 C_{3-10} シクロアルキル」の具体例としては、上記に加えて、シクロオクチル、アダマンチル等が挙げられ、好ましくは、「 C_{3-7} シクロアルキル」である。

【0048】

前記「 C_{3-7} シクロアルキル」および「 C_{3-10} シクロアルキル」には、それぞれ、「 C_{3-7} シクロアルキル」および「 C_{3-10} シクロアルキル」と、ベンゼン環または5員もしくは6員の窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する環（例えば、下記で説明する「5または6員の単環式ヘテロアリール」、および下記で説明する「3～7員の非芳香族複素環」のうち5または6員の環）とが縮環した2環式の基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

【化18】



【0049】

「 C_{6-10} アリール」とは、炭素数6～10個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくはフェニルである。「 C_{6-10} アリール」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

【0050】

前記「 C_{6-10} アリール」には、「フェニル」と、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する5もしくは6員の環（例えば、下記で説明する「5または6員の単環式ヘテロアリール」、下記で説明する「3～7員の非芳香族複素環」のうち5または6員の環）、または5～7員のシクロアルキル環（例えばシクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタン）とが縮環した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

10

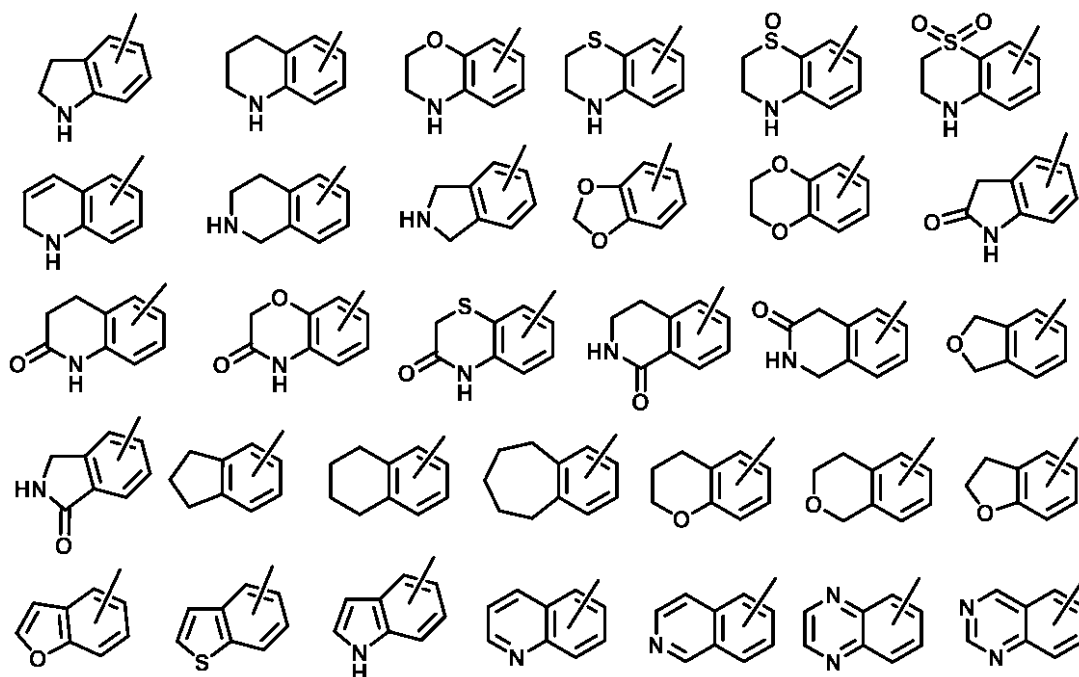
20

30

40

50

【化 1 9】



10

【 0 0 5 1 】

「5～12員のヘテロアリール」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する単環式もしくは多環式の5～12員の芳香族基を意味し、好ましくは、「5または6員の単環式ヘテロアリール」である。「5または6員の単環式ヘテロアリール」とは、「5～12員のヘテロアリール」のうち単環式の5または6員の芳香族基を意味する。

【 0 0 5 2 】

前記「5～12員のヘテロアリール」における多環式ヘテロアリールとしては、具体的には同一または異なる二つの単環式ヘテロアリールが縮環したもの、あるいは単環式ヘテロアリールと芳香環（例えばベンゼンなど）または非芳香族環（例えばシクロヘキサンなど）とが縮環したものが挙げられる。

「5～12員のヘテロアリアル」の具体例としては、下記式で表される基が挙げられる。好ましい「5～12員のヘテロアリアル」としては、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルが挙げられる。別の実施態様では、好ましくは、ベンゾフラニル（結合位置は、ヘテロアリアル（フラン）環上）、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルが挙げられる。なお「5または6員の単環式ヘテロアリアル」の具体例は、下記式で表される基のうち単環のものである。

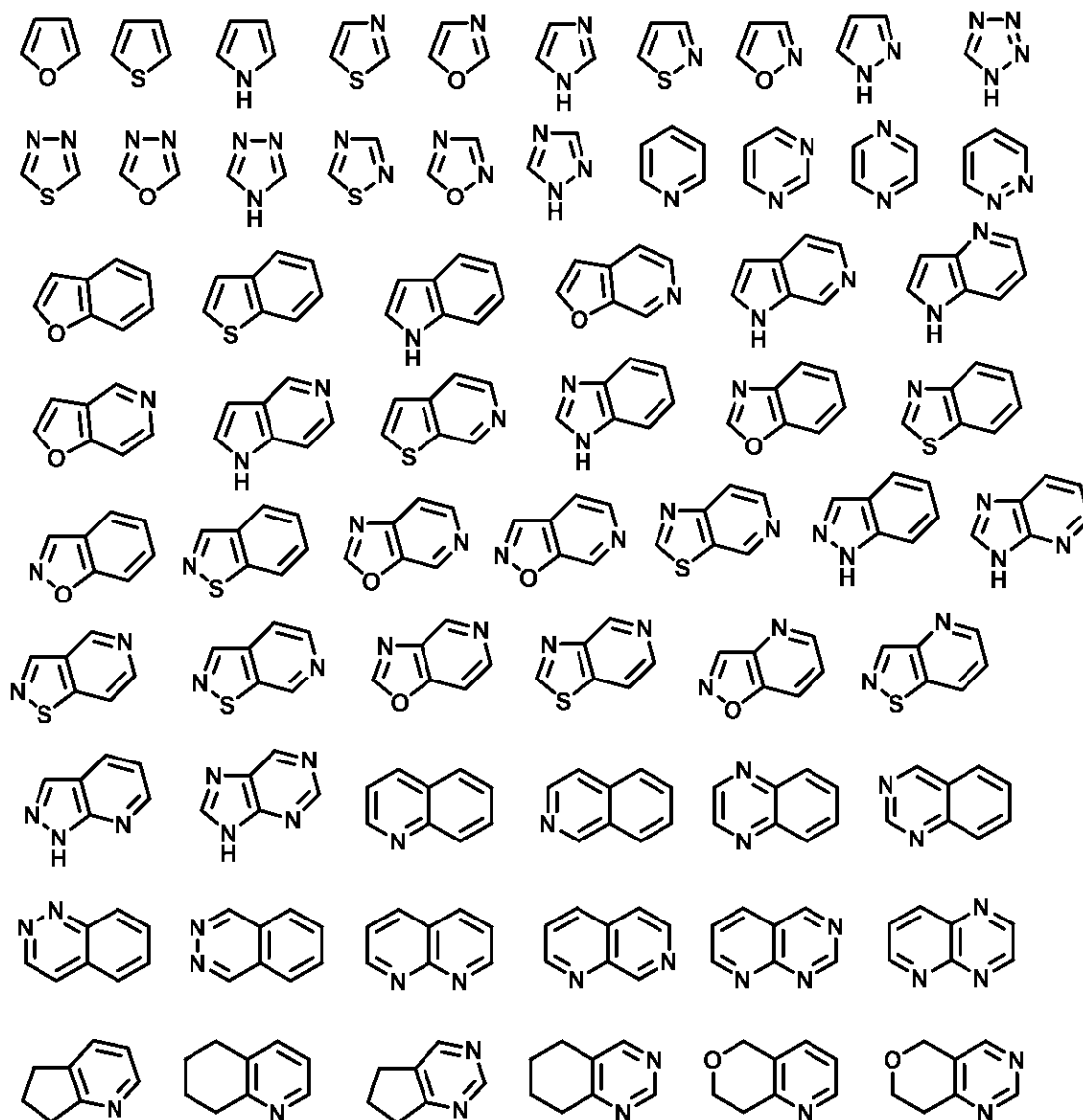
20

30

40

50

【化 20】



10

20

30

【0053】

「3～7員の非芳香族複素環」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば、2～4個、好ましくは、2～3個）有する、3～7員の環状の基を意味する。該複素環は、非芳香族性であり、飽和または部分不飽和のいずれであってもよい。好ましくは飽和複素環であり、より好ましくは5員もしくは6員の飽和複素環である。「3～7員の非芳香族複素環」の具体例としては、オキセタニル、アゼチジニル、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルである。

40

【0054】

前記「3～7員の非芳香族複素環」は、該3～7員の非芳香族複素環がベンゼンまたは6員のヘテロアリアル（例えばピリジン、ピリミジンまたはピリダジンなど）と縮合し環を形成した場合も包含する。具体例としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル

50

、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

【0055】

「C₁₋₂アルコキシ」とは、前記「C₁₋₂アルキル」で置換されたオキシ基を意味し、「C₁₋₄アルコキシ」とは、前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「C₁₋₂アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシが挙げられ、「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、上記に加え、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」として好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシが挙げられる。

10

【0056】

「C₃₋₇シクロアルコキシ」とは、前記「C₃₋₇シクロアルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「C₃₋₇シクロアルコキシ」の具体例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキシルオキシである。「C₅₋₆シクロアルコキシ」とは、「C₃₋₇シクロアルコキシ」における炭素数が5または6のシクロアルコキシである。

【0057】

「C₆₋₁₀アリールオキシ」とは、前記「C₆₋₁₀アリール」で置換されたオキシ基を意味する。「C₆₋₁₀アリールオキシ」の具体例としては、例えばフェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられ、好ましくはフェニルオキシである。

20

【0058】

「5~12員のヘテロアリールオキシ」とは、前記「5~12員のヘテロアリール」で置換されたオキシ基を意味する。「5~12員のヘテロアリールオキシ」の具体例としては、例えばピリジルオキシ、イミダゾリルオキシまたはフリルオキシ等が挙げられ、好ましくはピリジルオキシである。

【0059】

「C₁₋₄アルキルアミノ」とは、1または2個の前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたアミノ基を意味する。「C₁₋₄アルキルアミノ」の具体例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノである。

30

【0060】

「C₃₋₇シクロアルキルアミノ」とは、1または2個の前記「C₃₋₇シクロアルキル」で置換されたアミノ基を意味する。「C₃₋₇シクロアルキルアミノ」の具体例としては、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ジシクロプロピルアミノ等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキシルアミノである。

【0061】

「C₁₋₄アルキルスルホニル」とは、前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたスルホニル基を意味する。「C₁₋₄アルキルスルホニル」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニルである。

40

【0062】

「C₁₋₄アルキルチオ」とは、前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたチオ基を意味する。「C₁₋₄アルキルチオ」の具体例としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ等が挙げられ、好ましくはメチルチオである。

【0063】

前記式(I)で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【0064】

50

好ましい R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} としては、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ（該アルキル、該アルコキシおよび該アルキルアミノにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルアミノ（該シクロアルキル、該シクロアルコキシおよび該シクロアルキルアミノにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシ、（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオおよび置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} または R^{1d} の少なくとも 1 つは上記の C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシである。

【0065】

より好ましい R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} としては、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ（該アルキルおよびアルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシ、（該アリールおよびアリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシおよび置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} または R^{1d} の少なくとも 1 つは上記の C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシである。

【0066】

さらにより好ましくは、 R^{1a} および R^{1d} が、水素であり、 R^{1b} および R^{1c} が、各々独立して、水素、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12 員のヘテロ

アリールまたは5～12員のヘテロアリールオキシ、(該アリールおよびアリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換されていてもよいC₁～4アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である場合が挙げられる。但し、R^{1b}およびR^{1c}が同時に水素ではない。

【0067】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}の別の態様として、R^{1a}およびR^{1d}が、水素であり、R^{1b}およびR^{1c}が、各々独立して、水素、C₆～10アリールオキシまたは5～12員のヘテロアリールオキシ(該アリールオキシにおけるアリール部分および該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換されていてもよいC₁～4アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である場合が挙げられる。但し、R^{1b}およびR^{1c}が同時に水素ではない。

10

【0068】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}の別の態様として、R^{1a}およびR^{1d}が、水素であり、R^{1b}およびR^{1c}が、各々独立して、水素、C₆～10アリールまたは5～12員のヘテロアリール(該アリールおよび該ヘテロアリールは、各々独立して、ハロゲンおよび置換されていてもよいC₁～4アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である場合が挙げられる。但し、R^{1b}およびR^{1c}が同時に水素ではない。

20

【0069】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}の別の態様として、R^{1a}およびR^{1d}が、水素であり、R^{1b}またはR^{1c}のいずれか一方が、C₆～10アリールオキシまたは5～12員のヘテロアリールオキシ(該アリールオキシにおけるアリール部分および該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換されていてもよいC₁～4アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、もう一方が水素である場合が挙げられる。

【0070】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}の別の態様として、R^{1a}およびR^{1d}が、水素であり、R^{1b}またはR^{1c}のいずれか一方が、C₆～10アリールまたは5～12員のヘテロアリール(該アリールおよび該ヘテロアリールは、各々独立して、ハロゲンおよび置換されていてもよいC₁～4アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、もう一方が水素である場合が挙げられる。

30

【0071】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}の好ましい具体例としては、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、フェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、3,4-ジフルオロフェノキシ、3,5-ジフルオロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-(トリフルオロメチル)フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-(メチルスルホニル)フェノキシ、(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ、(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ、(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシが挙げられる。

40

【0072】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}およびR^{1d}のより好ましい具体例としては、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、フェノキシ、

50

3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、3, 4-ジフルオロフェノキシ、3, 5-ジフルオロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-(トリフルオロメチル)フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-(メチルスルホニル)フェノキシ、(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ、(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ、(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシが挙げられる。

【0073】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} のさらに好ましい具体例としては、水素、フッ素、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-(トリフルオロメチル)フェノキシ、4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ、(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシが挙げられる。

【0074】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} の別の態様としては、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、フェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、3, 4-ジフルオロフェノキシ、3, 5-ジフルオロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-(トリフルオロメチル)フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-(メチルスルホニル)フェノキシ、(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ、(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ、(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ、2, 4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェノキシ、4-クロロ-2-フルオロフェノキシ、2, 4-ジクロロフェノキシが挙げられる。

【0075】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} の別の態様としては、水素、フッ素、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-(トリフルオロメチル)フェノキシ、4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ、(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、(5-クロロピリジン-2-イル)オキシが挙げられる。

【0076】

好ましい R^2 および R^3 としては、水素または C_{1-6} アルキル(該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基および置換基群Aから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられ、より好ましくは、水素または1~5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルが挙げられる。

【0077】

R^2 および R^3 の好ましい具体例としては、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、より好ましくは、水素、メチル、エチルが挙げられる。

【0078】

また、 R^2 および R^3 は、結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に下記式(II)：

10

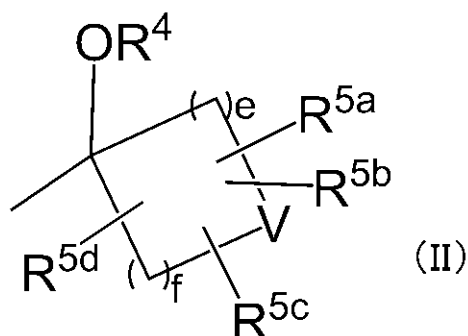
20

30

40

50

【化 2 1】



10

で表される基を形成してもよい。

【0079】

上記式 (II) 中、

好ましい e および f としては、各々独立して、1 または 2 が挙げられる。

【0080】

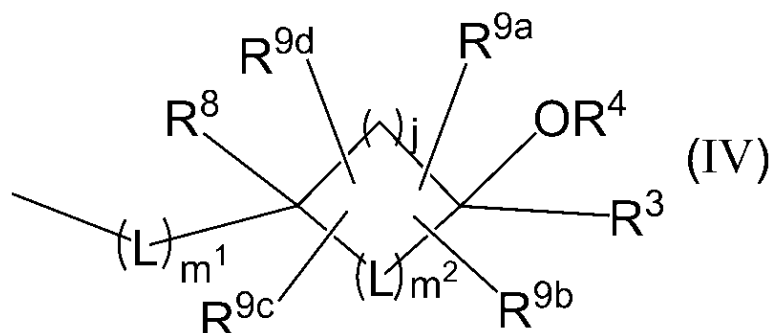
好ましい R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} および R^{5d} としては、各々独立して、水素またはハロゲンが挙げられる。

【0081】

また、R² と R⁷ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、R³、OR⁴ および R⁸ と共に下記式 (IV)：

20

【化 2 2】



30

で表される基を形成してもよい。

【0082】

上記式 (IV) 中、

好ましい m¹ としては、0 が挙げられ、好ましい m² としては、1 または 2 が挙げられる。

好ましい j としては、1、2 または 3 が挙げられる。

【0083】

好ましい R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} および R^{9d} としては、各々独立して、水素またはハロゲンが挙げられる。

40

好ましい R⁴ としては、水素が挙げられる。

【0084】

好ましい R⁴ としては、水素、1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁～4 アルキルまたは C₃～7 シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基および置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～4 アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられ、より好ましくは、水素が挙げられる。

【0085】

R⁴ の好ましい具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、より好まし

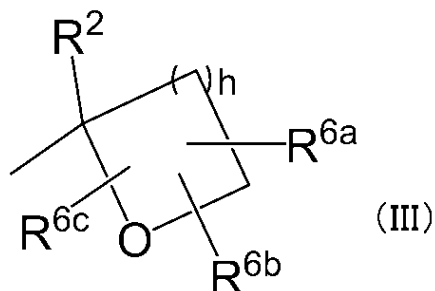
50

くは、水素、イソプロピル、シクロペンチルが挙げられ、さらにより好ましくは、水素が挙げられる。

【0086】

また、 R^3 と $-OR^4$ は、結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 R^2 と共に下記式(III)：

【化23】



10

で表される基を形成してもよい。

【0087】

上記式(III)中、

好ましい h としては、1、2または3が挙げられ、より好ましくは、2または3が挙げられる。

20

【0088】

好ましい R^{6a} 、 R^{6b} および R^{6c} としては、各々独立して、水素、ハロゲンまたは1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルが挙げられ、より好ましくは、水素が挙げられる。

【0089】

R^{6a} 、 R^{6b} および R^{6c} の好ましい具体例としては、水素、フッ素、水酸基、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシが挙げられ、より好ましくは、水素、フッ素、メチルが挙げられ、さらにより好ましくは、水素が挙げられる。

【0090】

好ましい m としては、1または2が挙げられ、より好ましくは、1が挙げられる。

30

【0091】

L は、 CR^7R^8 である(m が2または3を表す場合、それぞれの CR^7R^8 は、各々独立し、同一でも異なってもよい)。

【0092】

好ましい R^7 および R^8 としては、水素または C_{1-4} アルキル(該アルキルは、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられ、より好ましくは、水素が挙げられる。

40

【0093】

R^7 および R^8 の好ましい具体例としては、水素、メチル、エチルが挙げられ、より好ましくは、水素が挙げられる。

【0094】

好ましい置換基群Aとしては、フッ素、塩素、水酸基、 C_{1-2} アルコキシおよび C_{5-6} シクロアルコキシが挙げられ、より好ましくは、フッ素、水酸基および C_{1-2} アルコキシが挙げられる。

50

【0095】

好ましい置換基群Bとしては、フッ素、塩素、水酸基、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシおよび C_{5-6} シクロアルコキシが挙げられ、より好ましくは、フッ素、水酸基、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシが挙げられる。

【0096】

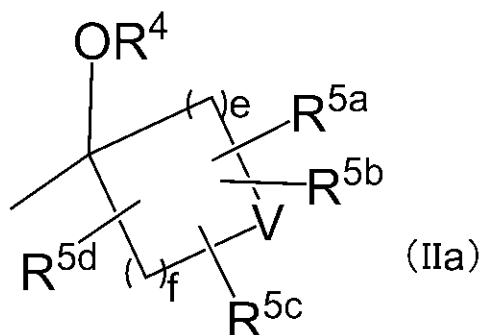
式(I)の化合物の一つの態様として、以下が挙げられる。

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、各々独立して、水素、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリール、または5～12員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} または R^{1d} の少なくとも1つは C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、5～12員のヘテロアリールまたは5～12員のヘテロアリールオキシであり、

R^2 および R^3 が、各々独立して、水素または C_{1-6} アルキル（該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基および置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）であり、ただし、 R^2 および R^3 が同時に水素ではなく、あるいは、

R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 $-OR^4$ と共に式(IIa)：

【化24】



[式(IIa)中、

eおよびfは、各々独立して、1または2であり、

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）または C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

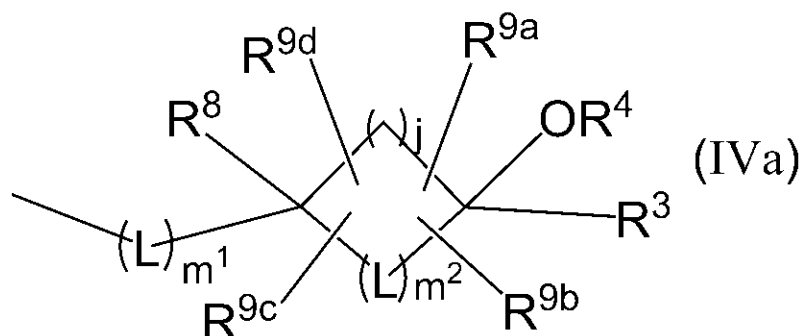
Vは単結合または酸素原子であり、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} は、各々独立して、水素またはハロゲンである]で

表される基を形成してもよく、

あるいは、 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ およびLにおける CR^7R^8 において、 R^2 と R^7 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^3 、 $-OR^4$ および R^8 と共に下記式(IVa)；

【化25】



〔式(IVa)中、

m^1 は0であり、

m^2 は1または2であり、 j は1、2または3であり、

R^3 は、水素または1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R^4 は、水素または1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^8 は、水素、水酸基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシにおけるアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルキルおよび該シクロアルコキシにおけるシクロアルキル部分は、各々独立して、ハロゲン、水酸基、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Lは CR^7R^8 （ m^2 が2を表す場合、それぞれの CR^7R^8 は、各々独立し、同一でも異なってもよい）であり、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} は、各々独立して、水素またはハロゲンである〕で表される基を形成してもよく、

R^4 が、水素、1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基および置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、あるいは、 R^3 と $-OR^4$ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^2 と共に式(IIIa)：

10

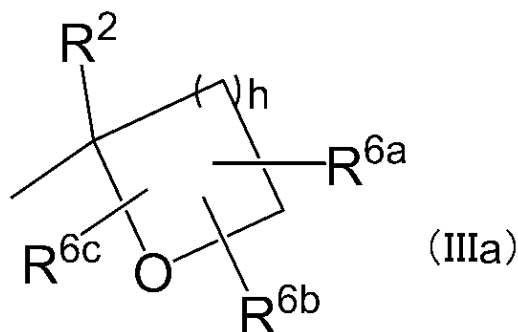
20

30

40

50

【化 2 6】



10

〔式 (III a) 中、

h は、1、2 または 3 であり、

R² は、水素、C₁–6 アルキル（該アルキルは、シアノ、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）または C₃–10 シクロアルキルであり、

R^{6a}、R^{6b} および R^{6c} は、各々独立して、水素、ハロゲンまたは 1～3 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁–4 アルキルである]

20

で表される基を形成してもよく、

m が、1 または 2 であり、

L が、C R⁷ R⁸ を表し（m が 2 を表す場合、それぞれの C R⁷ R⁸ は、各々独立し、同一でも異なってもよい）、

R⁷ および R⁸ が、各々独立して、水素または C₁–4 アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃–7 シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）である化合物またはその製薬学的に許容される塩。

30

【0097】

式 (I) の化合物の別の態様として、以下が挙げられる。

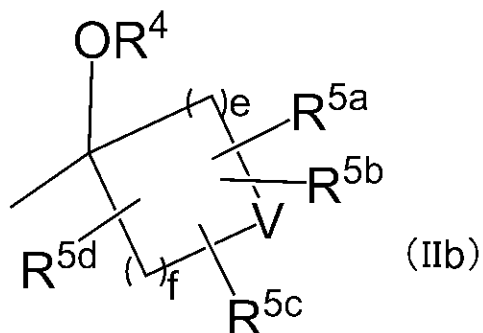
R^{1a} および R^{1d} が、水素であり、R^{1b} または R^{1c} の少なくとも 1 つが C₆–10 アリール、C₆–10 アリールオキシ、5～12 員のヘテロアリールまたは 5～12 員のヘテロアリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシにおけるアリール部分ならびに該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール部分は、各々独立して、ハロゲンおよび置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁–4 アルキルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

40

R² および R³ が、各々独立して、1～5 個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C₁–6 アルキルであり、あるいは、R² と R³ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、–OR⁴ と共に式 (II b) :

50

【化 2 7】



10

〔式 (IIb) 中、

e および f は、各々独立して、1 または 2 であり、

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3～7 員の非芳香族複素環からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）または C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、ハロゲン、水酸基、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 A から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルおよび置換基群 B から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

20

V は、単結合または酸素原子であり、

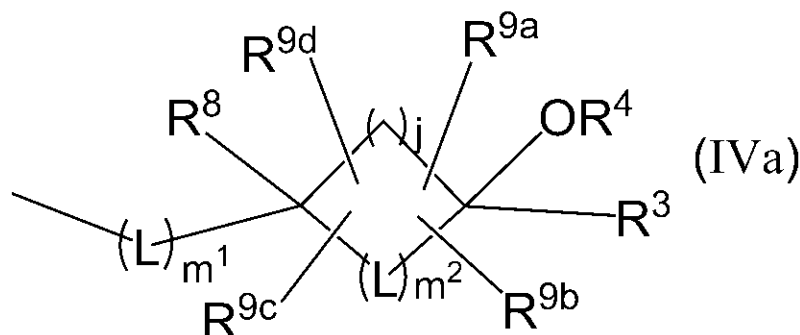
 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} は、各々独立して、水素またはハロゲンである]

で表される基を形成してもよく、あるいは、

R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ および L における CR^7R^8 において、 R^2 と R^7 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 R^3 、 $-OR^4$ および R^8 と共に下記式 (IVa) ;

30

【化 2 8】



40

〔式 (IVa) 中、

 m^1 は 0 であり、 m^2 は 1 または 2 であり、

j は 1 または 2 であり、

 R^3 は水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^4 は水素であり、 R^8 は水素または C_{1-4} アルキルであり、

50

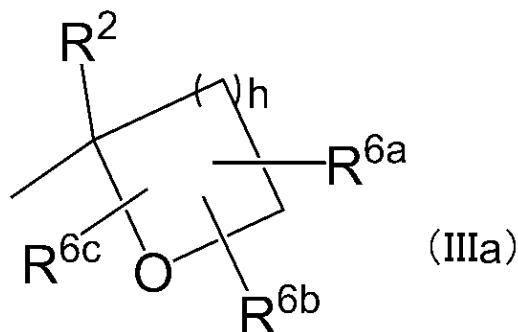
Lは CR^7R^8 (m^2 が2を表す場合、それぞれの CR^7R^8 は、各々独立し、同一でも異なってもよい)であり、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} および R^{9d} は、各々独立して、水素またはハロゲンである]で表される基を形成してもよく、

R^4 が、水素、1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルまたは1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルであり、あるいは、

R^3 と OR^4 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 R^2 と共に式(IIIa)：

【化29】



[式(IIIa)中、

h は、1、2または3であり、

R^2 は、水素または1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、

R^{6a} 、 R^{6b} および R^{6c} は、各々独立して、水素、ハロゲンまたは1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである]

で表される基を形成してもよく、

m が、1または2であり、

Lが、 CR^7R^8 を表し(m が2を表す場合、それぞれの CR^7R^8 は、各々独立し、同一でも異なってもよい)、

R^7 および R^8 が、各々独立して、水素または1～3個の同一もしくは異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【0098】

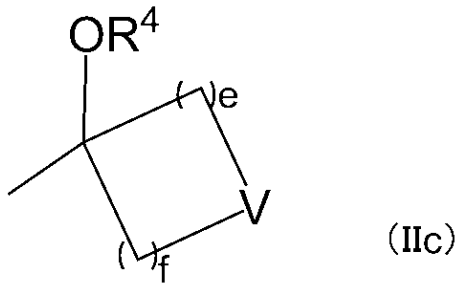
式(I)の化合物の別の態様として、以下が挙げられる。

R^{1a} および R^{1d} が、水素であり、 R^{1b} または R^{1c} の一方が、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、フェノキシ、3-フルオロフェノキシ、3,4-ジフルオロフェノキシ、3,5-ジフルオロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-(トリフルオロメチル)フェノキシ、4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-(メチルスルホニル)フェノキシ、(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ、(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ、(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェノキシ、4-クロロ-2-フルオロフェノキシまたは2,4-ジクロロフェノキシであり、もう一方が、水素であり、

R^2 および R^3 が、共にメチルであるか、あるいは、

R^2 と R^3 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒になって環を形成し、 OR^4 と共に下記式(IIc)

【化 3 0】

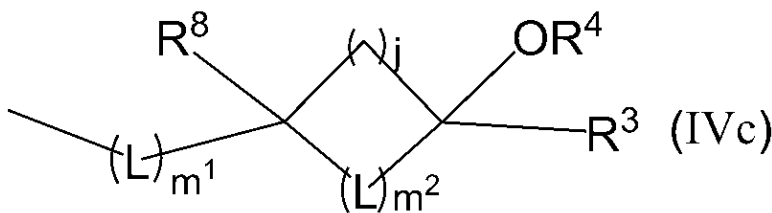


10

〔式 (IIc) 中、 e および f は、各々独立して、1 または 2 であり、 R^4 は、水素であり、 V は、単結合または酸素原子である〕で表される基であるか、あるいは、

R^2 と R^7 が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^3 、 $-OR^4$ および R^8 と共に下記式 (IVc)

【化 3 1】



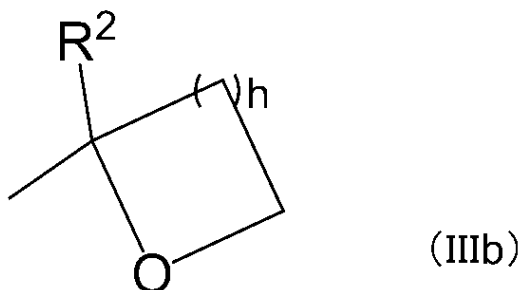
20

〔式 (IVc) 中、 R^3 、 R^4 および R^8 は、水素であり、 m^1 は、0 であり、 m^2 は、1 または 2 であり、 j は、1 または 2 であり、 L は、 CR^7R^8 であり、 R^7 および R^8 は、共に水素である〕で表される基であり、

R^4 が、水素、イソプロピルまたはシクロペンチルであるか、あるいは、

R^3 と $-OR^4$ が、それぞれが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、 R^2 と共に式 (IIIb) :

【化 3 2】



30

〔式 (IIIb) 中、 R^2 は、水素であり、 h は、2 である〕で表される基であり、

m が、1 であり、

L が、 CR^7R^8 であり、

R^7 および R^8 が、各々独立して、水素またはメチルである化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【0099】

本発明の化合物の製造方法について以下に述べる。式 (I) で表される本発明の化合物は、例えば下記の製造法 1~5 により製造することができる。

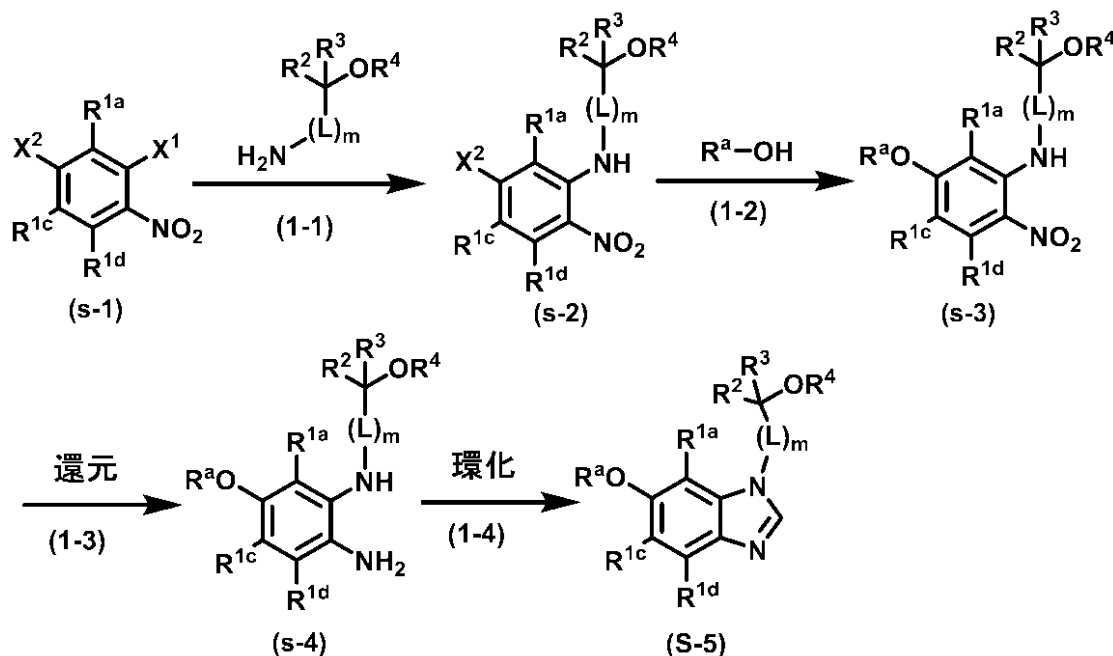
【0100】

製造法 1 :

式 (I) で表される化合物のうち、 R^{1b} が OR^a である式 (S-5) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

50

【化 3 3】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L および m は項1に記載の定義と同じであり、 $\text{R}^a\text{O}-$ は、 R^{1b} における置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_3-7 シクロアルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_6-10 アリアルオキシまたは置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリアルオキシを表し、 X^1 および X^2 は、各々独立して、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。)

【0101】

工程(1-1)：

本工程は式(s-1)で表されるニトロベンゼン化合物とアミン化合物とを反応させることにより、式(s-2)で表されるニトロアニリン化合物を製造する工程である。本反応で使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DABCO(1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン)等の有機塩基が挙げられる。また、アミン化合物を過剰に使用する場合は塩基を用いなくてもよい。溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、NMP、アセトニトリル等が挙げられる。反応時間は通常、約10分から10時間であり、反応温度は0℃から溶媒の沸点までである。

【0102】

工程(1-2)：

本工程は式(s-2)で表されるニトロアニリン化合物と水酸基を有する化合物を反応させることにより、式(s-3)で表される化合物を製造する工程である。本反応で使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、THF、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、NMP、アセトニトリル等が挙げられる。反応時間は通常、約10分から10時間であり、反応温度は0℃から溶媒の沸点までである。

【0103】

工程(1-3)：

本工程は式(s-3)で表されるニトロ化合物を還元して式(s-4)で表されるアミ

ノ化合物を製造する工程である。本反応の条件は通常用いられるニトロ基の還元条件が挙げられ、例えばパラジウム-炭素等による水素添加条件下での接触還元や、亜鉛、鉄等による金属還元、水素化アルミニウムリチウム等によるヒドリド還元等が挙げられる。溶媒はそれぞれの還元条件で通常用いられる溶媒が挙げられ、接触還元の場合は、メタノール、エタノール、THF、酢酸エチル等、金属還元の場合はTHF、酢酸、メタノール、エタノール等、ヒドリド還元の場合はジエチルエーテル、THF等が挙げられる。反応時間は通常、約10分から24時間であり、反応温度としては0℃から溶媒の沸点までである。

【0104】

工程(1-4)：

本工程は式(s-4)で表されるフェニレンジアミン化合物と、ギ酸又はギ酸等価体を反応させて環化を行い、式(S-5)で表される化合物を製造する工程である。ギ酸等価体としては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類が挙げられる。本反応は触媒として、ギ酸、酢酸等の有機酸やイッテルビウムトリフラート等のルイス酸を添加してもよい。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応剤として用いる上述のギ酸、オルトギ酸エステル等を溶媒として用いることも可能である。反応時間は通常、約10分から24時間であり、反応温度は室温から溶媒の沸点までである。

【0105】

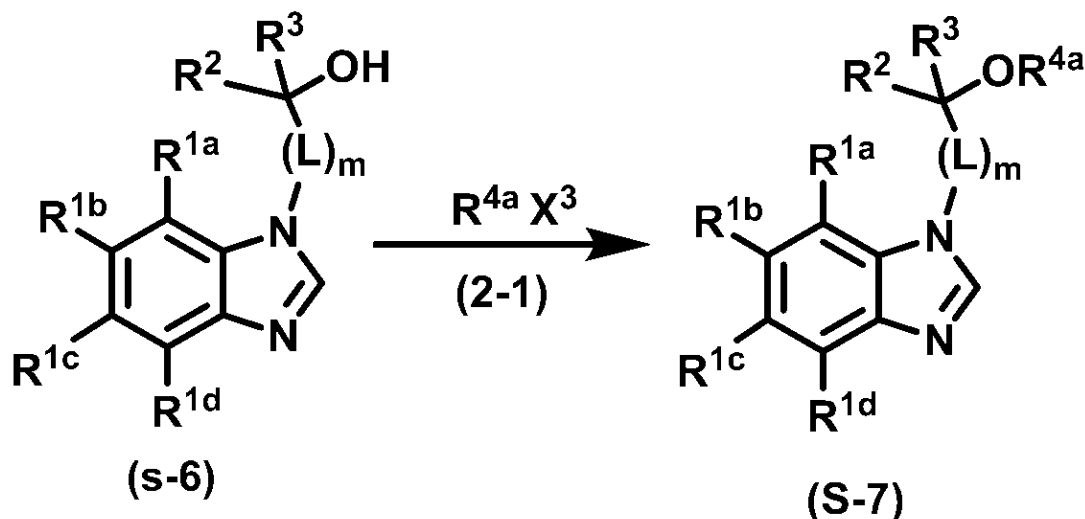
なお、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} のいずれか1つ、又は2つ以上が OR^a である式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩も上記と同様の方法で製造することができる。

【0106】

製造法2：

式(I)で表される化合物のうち、 R^4 が R^{4a} (アルキル又はシクロアルキル)である化合物(S-7)またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

【化34】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 L および m は項1に記載の定義と同じであり、 X^3 は前記の X^1 と同じであり、 R^{4a} は R^4 の定義から水素を除いたものを表す。)

【0107】

工程(2-1)：

本工程は式(s-5)における R^4 が水素であるアルコール化合物(s-6)と例えば $R^{4a}X^3$ で表される化合物を塩基存在下で反応させて、式(S-7)で表されるエーテル化合物を製造する工程である。塩基としては水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化

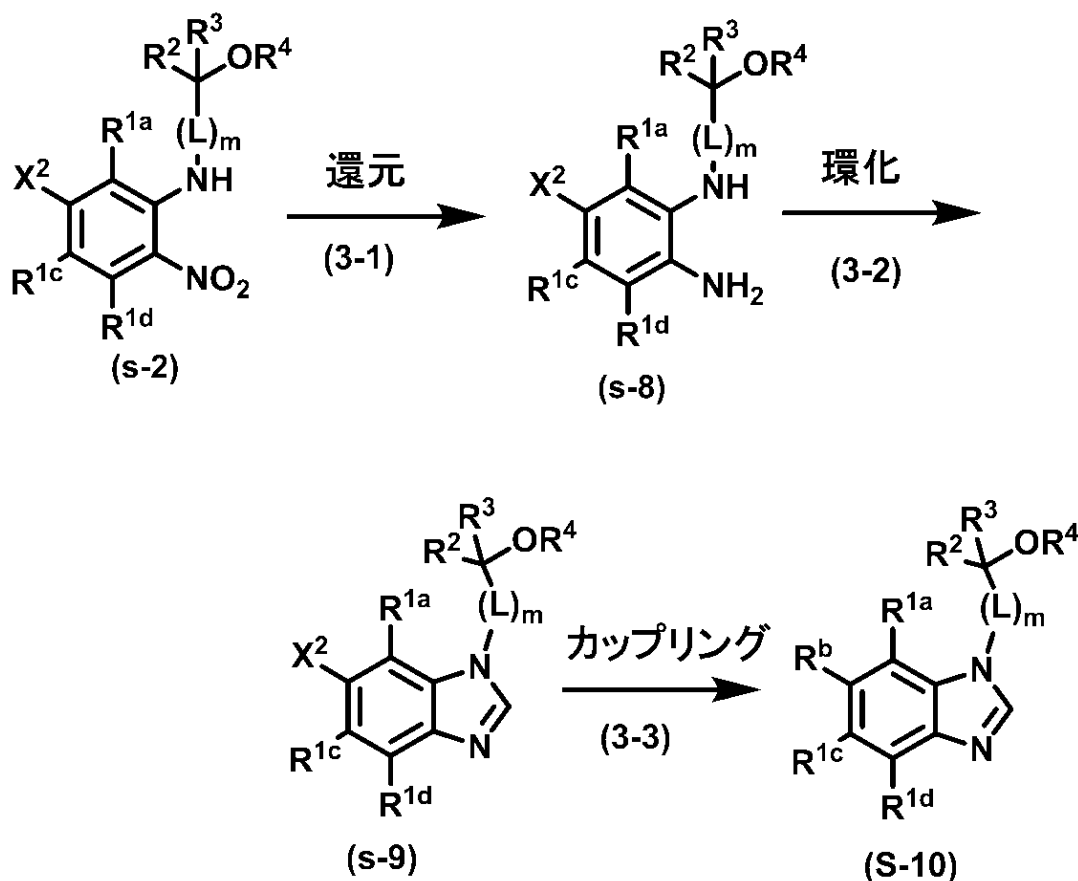
リチウム、ブチルリチウム、カリウムブトキシド等が挙げられる。溶媒としてはジエチルエーテル、THF等のエーテル系溶媒、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応時間は通常、約10分から24時間であり、反応温度は0℃から溶媒の沸点までである。

【0108】

製造法3：

式(I)で表される化合物のうち、 R^{1b} が R^b （アリールまたはヘテロアリール）である式(S-10)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

【化35】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L および m は項1に記載の定義と同じであり、 X^2 は前記と同じであり、 R^b は C_{6-10} アリールまたは5～12員のヘテロアリール（該アリールおよび該ヘテロアリールは、各々独立して、ハロゲン、シアノ、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルコキシ、置換基群Bから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい3～7員の非芳香族複素環、置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオおよび置換基群Aから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）を表す。）

【0109】

工程(3-1)：

本工程は式(s-2)で表されるニトロベンゼン化合物のニトロ基を選択的に還元し、

式 (s-8) で表されるアミノ化合物を製造する工程である。本反応の条件としては、硫黄で被毒した白金炭素等による水素添加条件下での接触還元、亜鉛、鉄、スズ等による金属還元、水素化アルミニウムリチウム等によるヒドリド還元等が挙げられる。溶媒としてはそれぞれの反応条件で通常用いられる溶媒が挙げられ、接触還元の場合はメタノール、エタノール、THF、酢酸エチル等、金属還元の場合はTHF、酢酸、メタノール、エタノール等、ヒドリド還元の場合はジエチルエーテル、THF等が挙げられる。反応時間は通常、約10分から24時間であり、反応温度としては0℃から溶媒の沸点までである。

【0110】

工程 (3-2) :

本工程は式 (s-8) で表されるアミノ化合物を工程 (1-4) と同様に処理し、式 (s-9) で表される化合物を製造する工程である。

【0111】

工程 (3-3) :

本工程は式 (s-9) で表される化合物と、 R^b 基を持つボロン酸またはボロン酸エステル化合物を塩基および触媒の存在下で反応させて式 (S-10) で表される化合物を製造する工程である。具体的には鈴木カップリング反応を用いる工程である。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等が挙げられる。触媒としては酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等が挙げられる。溶媒としては1,4-ジオキサン、トルエン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。反応時間は約30分から24時間であり、反応温度は室温から溶媒の沸点までである。

【0112】

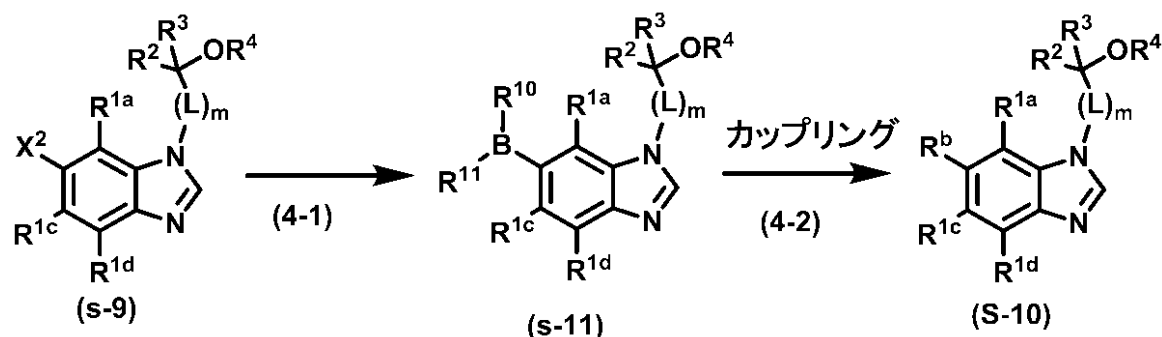
なお、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} のいずれか1つ、又は2つ以上が R^b である式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩も上記と同様の方法で製造することができる。

【0113】

製造法4:

式 (I) で表される化合物のうち、 R^{1b} が R^b である式 (S-10) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

【化36】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L および m は項1に記載の定義と同じであり、 R^b および X^2 は前記と同じであり、 R^{10} および R^{11} は、各々独立して、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換されていてもよい C_{1-4} ジアルキルアミノ、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ、置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールオキシ又は水酸基を表す。 R^{10} R^{11} B-として好ましくは以下に示す構造が挙げられるが、それらによって限定されるものではない。)

10

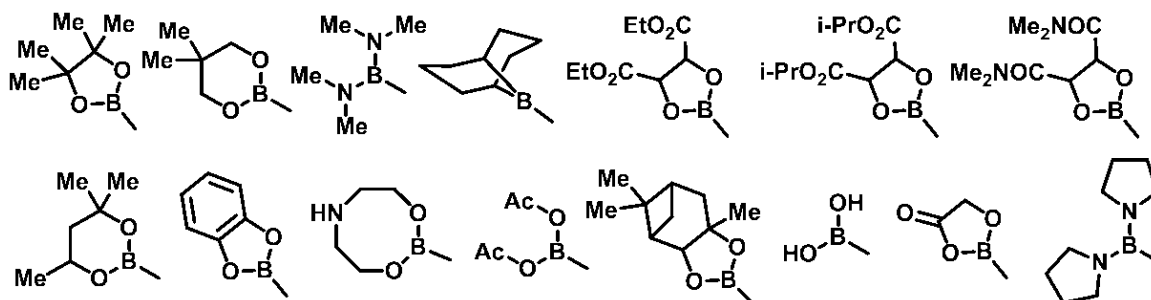
20

30

40

50

【化 3 7】



10

【0114】

工程（4-1）：

本工程は式（s-9）で表される化合物とビスピナコールジボロン等のジボロン類を、触媒および塩基の存在下で反応させて式（s-11）で表されるボロン酸エステル化合物を製造する工程である。触媒としては、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等が挙げられる。塩基としては酢酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。溶媒としては、1, 4-ジオキサン、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン等が挙げられる。反応時間は約1時間から48時間、反応温度は室温から溶媒の沸点である。

20

【0115】

工程（4-2）：

本工程は式（s-11）で表されるボロン酸エステル化合物と、 R^b 基を持つハライド化合物又はトリフラート化合物（ R^b-X （ X ：ハロゲン原子）または $CF_3SO_2O-R^b$ 等）を、触媒および塩基の存在下で反応させて式（S-10）で表される化合物を製造する工程である。具体的には鈴木カップリング反応を用いる工程である。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等が挙げられる。触媒としては酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム等が挙げられる。溶媒としては1, 4-ジオキサン、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン等が挙げられる。反応時間は約30分から48時間であり、反応温度は室温から溶媒の沸点までである。

30

【0116】

なお、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} のいずれか1つ、又は2つ以上が R^b である式（I）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩も上記と同様の方法で製造することができる。

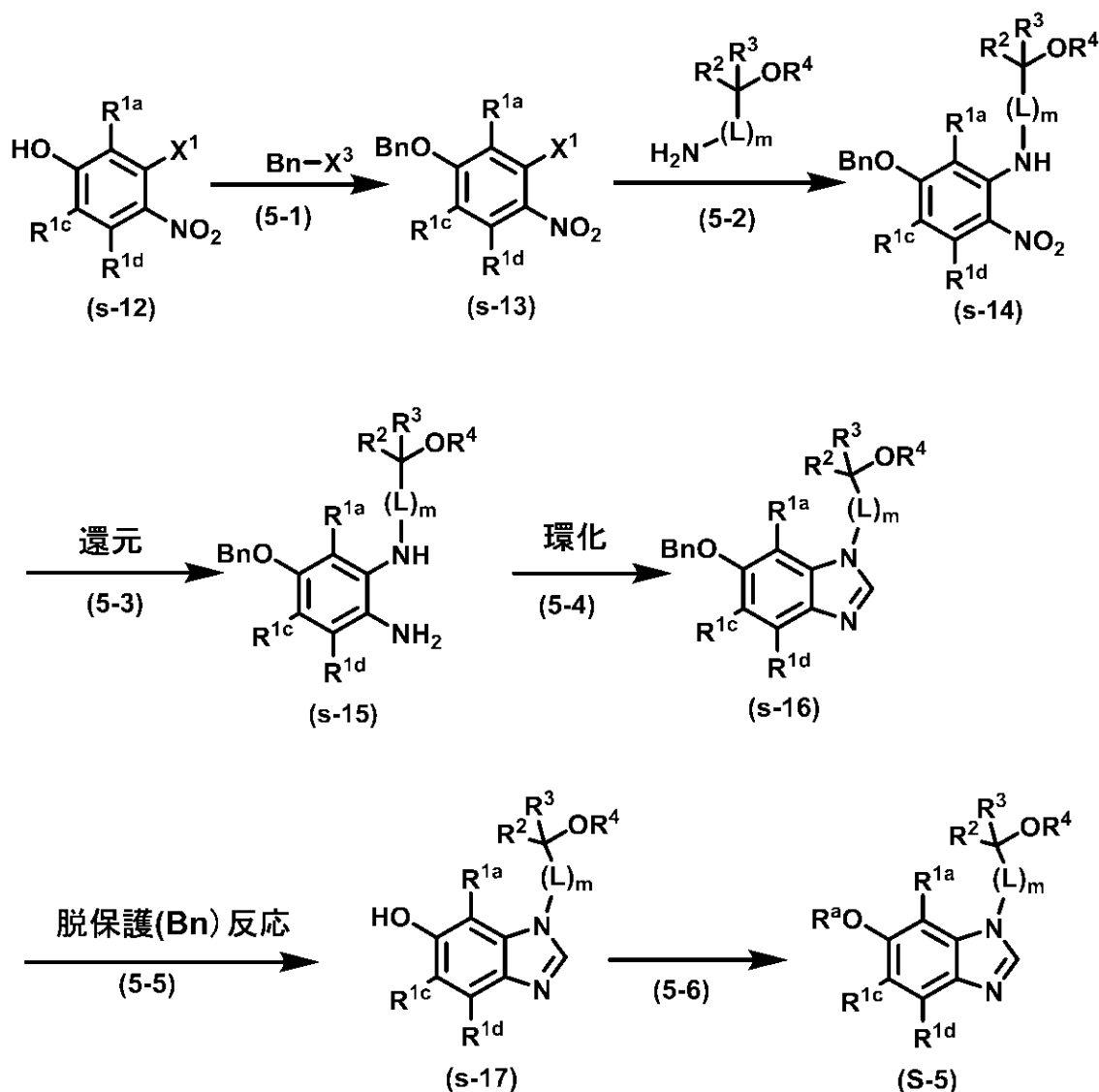
【0117】

製造法5：

式（I）で表される化合物のうち、 R^{1b} が OR^a である式（S-5）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

40

【化 3 8】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L および m は項1に記載の定義と同じであり、 R^a 、 X^1 および X^3 は前記と同じである。 Bn はベンジル基を意味するが、ベンジル基と同様に脱保護反応可能な、例えばProtective Groups in Organic Synthesisに記載の置換されたベンジル基でもよい。)

【0118】

工程(5-1)：

本工程は式(s-12)で表される化合物に、例えば塩基の存在下 Bn-X^3 を作用させて式(s-13)で表される化合物を製造する工程である。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。 Bn-X^3 としては、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等を挙げることができる。また、必要に応じて、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等を添加してもよい。溶媒としてはアセトン、アセトニトリル、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、DMF、NMP等が挙げられる。反応時間は通常30分から24時間であり、反応温度は0℃から溶媒の沸点までである。他にもProtective Groups in Organic Synthesis等に記載の方法(条件)で、式(s-12)で表される化合物から式(s-13)で表される化合物を製造することができる。

【0119】

工程(5-2)：

本工程は、式 (s-14) で表される化合物を、式 (s-13) で表される化合物を用い、工程 (1-1) と同様の方法で製造する工程である。

【0120】

工程 (5-3) :

本工程は、式 (s-15) で表される化合物を、式 (s-14) で表される化合物を用い、工程 (3-1) と同様の方法 (選択的にニトロ基を還元できる方法) で製造する工程である。

【0121】

工程 (5-4) :

本工程は、式 (s-16) で表される化合物を、式 (s-15) で表される化合物を用い、工程 (1-4) と同様の方法で製造する工程である。

【0122】

工程 (5-5) :

本工程は、式 (s-16) で表される化合物を例えば水素添加条件下で接触還元することで水酸基の保護基を脱保護し、式 (s-17) で表される化合物を製造する工程である。触媒としてはパラジウム-炭素等の不均一触媒が用いられる。水素添加条件下とは、水素雰囲気下、或いはギ酸、ギ酸アンモニウム等の存在下を意味する。溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、酢酸エチル等が挙げられる。反応時間は30分から24時間であり、反応温度は0℃から溶媒の沸点までである。他にもProtective Groups in Organic Synthesis等に記載の方法 (条件) で、式 (s-16) で表される化合物から式 (s-17) で表される化合物を製造することができる。

【0123】

工程 (5-6) :

本工程は、式 (s-17) で表される化合物から式 (S-5) で表される化合物を製造する工程であり、以下の2つの反応条件が挙げられるが、これに限定されない。

1) 塩基を使用する条件として、式 (S-5) で表される化合物を式 (s-17) で表される化合物および R^a-X^4 (R^a は、 R^{1b} における置換基群 A から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群 B から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換基群 B から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールまたは置換基群 B から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールを表し、 X^4 は、前記の X^1 と同じである。) を用い工程 (1-2) と同様の方法で製造する工程が挙げられる。

2) 触媒および塩基を使用する条件として、 R^a 基を持つボロン酸化合物又はハロゲン化合物を反応させる工程が挙げられる。触媒としては酢酸銅 (II)、ヨウ化銅 (I)、酸化銅 (II) 等が挙げられる。塩基としては炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。溶媒としてはクロロホルム、1,4-ジオキサン、DMF、ジメチルスルホキシド、NMP (N-メチル-2-ピロリジノン) 等が挙げられる。反応時間は通常30分から24時間であり、反応温度は室温から溶媒の沸点までである。

【0124】

なお、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} のいずれか1つ、又は2つ以上が OR^a である式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩も上記と同様の方法で製造することができる。

【0125】

上述のニトロ基の還元 (工程 (1-3)、工程 (3-1)、工程 (5-3)) および続く環化反応 (工程 (1-4)、工程 (3-2)、工程 (5-4)) は、例えば (s-3) または (s-14) の還元反応の際にさらにギ酸またはオルトギ酸エステル等のギ酸等価体を添加しておくことで、連続して進行させることが可能であり、1ステップで環化した (S-5) や (s-9)、(s-16) を製造する事ができる。その際の反応時間は10分

10

20

30

40

50

から12時間であり、反応温度は室温から溶媒の沸点までである。

【0126】

上記製造法における室温とは、具体的には10℃～30℃を意味する。

【0127】

上記製造法における出発原料および中間体は、公知化合物であるか、公知化合物から公知の方法により合成することができる。また、上記製造法において、反応点以外の何れかの官能基が、説明した反応条件下で変化するか、または説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えば前述のProtective Groups in Organic Synthesis等に記載されているような通常の保護基を用いることができる。具体的には、アミンの保護基としては、例えば、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、また水酸基の保護基としては、例えば、トリ低級アルキルシリル、アセチル、ベンジル等を挙げることができる。

10

【0128】

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、上記のProtective Groups in Organic Synthesis参照）、あるいはそれらに準じた方法により行うことができる。

【0129】

また、上記製造方法における、中間体、または最終生成物は、その官能基を適宜変換することにより、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock著（1989年）等参照）により行うことができる。

20

【0130】

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。また、中間体については、特に精製することなく次の反応に用いることも可能である。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法等の公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

30

本発明の化合物は、光学異性体、立体異性体、ケトエノール体のような互変異性体、および／または幾何異性体を有する場合もあるが、本発明の化合物は、これらを含め全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0131】

本発明の化合物は、上記の異性体に加え、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬学的に許容される塩を包含する。また、本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も包含する。さらに、本発明の化合物は、あらゆる態様の結晶形のものおよび化合物を構成する原子の一部または全部を同位体に変換した化合物（例えば、水素を重水素に変換した化合物や、 ^{12}C を ^{14}C に変換した化合物）も包含する。

40

【0132】

本明細書における「式(I)の化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式(I)の化合物に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式(I)の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解を起こして式(I)の化合物に変化する化合物を意味する。

【0133】

「製薬学的に許容される塩」としては、例えば、塩基付加塩または酸付加塩が挙げられる。塩基付加塩としては、例えば、カリウム塩、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、N-メチルグルカミン（メグルミン）等の水溶性アミン付加塩、または有機アミンの低級アルカノールアン

50

モニウム塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、パモエート〔1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)〕等の塩が挙げられる。

【0134】

本発明の化合物の塩は以下の方法等により取得することができる。例えば、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよい。また、本発明の化合物が遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解または懸濁させ、上記の塩を形成する酸または塩基を加えて、通常の方法により塩を形成させればよい。

【0135】

上記で示す製造方法で得られた式(I)の化合物は、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿のような常法に従って単離・精製される。抽出溶媒としては、例えばジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられる。カラムクロマトグラフィーによる精製は、例えば、酸性、塩基性もしくは各種化学処理をしたシリカゲルまたはアルミナ等を用いて行われる。溶出溶媒としては、例えば、ヘキサン／酢酸エチル、ヘキサン／クロロホルム、酢酸エチル／メタノール、クロロホルム／メタノール、アセトニトリル／水、メタノール／水等が用いられる。

【0136】

本発明のベンズイミダゾール環を有する新規化合物またはその製薬学的に許容される塩は、Nav1.7を阻害する特性を有し、C繊維やAδ繊維等の末梢神経が関与する痛み、しびれ感、灼熱感、鈍痛、刺痛、電撃痛等の自発痛、機械刺激や冷熱刺激に対する痛覚過敏あるいはアロディニアを伴う神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症等に対する治療剤または予防剤として使用できる。ここでいう神経障害性疼痛としては、例えば糖尿病性ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、化学療法による神経障害、癌性疼痛、ヒト免疫不全症候群ウイルス感染性感覚神経障害、三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、腰部術後神経痛、幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、遷延性術後疼痛、炎症性の脱髄性多発神経根障害、アルコール性神経障害、絞扼性末梢神経障害、医原性神経障害、突発性感覚神経障害、栄養障害による神経障害、放射線照射後神経障害、神経根障害、有毒性末梢神経障害、外傷性末梢性神経障害、腕神経叢引き抜き損傷、舌因神経痛、自己免疫性神経障害、慢性馬尾障害等が挙げられる。侵害受容性疼痛ないしは炎症性疼痛としては、腰痛、腹痛、慢性関節リウマチ、変形性関節症による疼痛、筋肉痛、急性術後痛、骨折痛、熱傷性疼痛等が挙げられる。また、本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩は、排尿障害に対する治療剤または予防剤としても使用できる。ここでいう排尿障害としては、頻尿、前立腺肥大による膀胱痛等が挙げられる。さらに、多発性硬化症における小脳の異常神経発火を抑える運動失調に対する治療剤または予防剤としても使用できる。さらに、本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩は、Nav1.7の選択的阻害活性を有することから、既存薬で問題となっている心臓や中枢神経由来の副作用を示さない薬剤になり得ると考えられる。

【0137】

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01~1000mg、更に好ましくは約0.1~500mgを1~数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01mg~300mg、更に好ましくは約1mg~100mgを投与することができる。

【0138】

10

20

30

40

50

本発明化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、製薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

10

【0139】

本発明の化合物およびその製薬学的に許容される塩は、その作用の増強を目的として、例えば、セレコキシブ、ボルタレン、イブプロフェン、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、デキサメサゾン等の非ステロイド系抗炎症薬や、トラマドール、モルヒネ、オキシコドン等のオピオイド系鎮痛薬とも組み合わせて用いることができる。また、プレガバリン、カルバマゼピン等の抗てんかん薬、エパルレスタット等のアルドース還元酵素阻害剤、リマプロスト アルファデクス等のプロスタグランジン誘導体制剤、アミトリプチリン、デュロキセチン等の抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不安薬、ドーパミン受容体作動薬、パーキンソン病治療薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体拮抗薬、認知症治療薬、気分障害治療薬等の薬剤とも組み合わせて用いることができる。本発明の化合物およびその製薬学的に許容される塩と組み合わせて用いる薬剤として好ましくは、プレガバリン、カルバマゼピン等の抗てんかん薬、アミトリプチリン、デュロキセチン等の抗うつ薬、モルヒネ、オキシコドン、トラマドール等の麻薬性鎮痛薬、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、デキサメサゾン等の抗炎症薬、エパルレスタット等のアルドース還元酵素阻害剤、リマプロスト アルファデクス等のプロスタグランジン誘導体が挙げられる。また、その副作用抑制を目的として、制吐剤、睡眠導入剤等の薬剤と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、適当な間隔をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~1000重量部用いればよい。

20

30

【実施例】

【0140】

以下に実施例および薬理試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本願発明の技術的範囲はこれら実施例等に限定されるものではない。実施例におけるシリカゲルクロマトグラフィーは、山善株式会社製のシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたはアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた。化合物の同定はプロトン核磁気共鳴吸収スペクトル($^1\text{H-NMR}$)、高速液体クロマト質量分析計; LCMS等を用いて行った。 $^1\text{H-NMR}$ は、JNM-LA300(日本電子)またはJNM-AL400(日本電子)を用いて測定した。

40

【0141】

粉末X線回折測定は、次の条件で行った。

装置: X'pert-MPD(スペクトリス社製)

X線: $\text{Cu K}\alpha_1$ / 45 kV / 40 mA

入射スリット: 15 mm(オート) / 発散防止スリット: 15 mm(オート)

試料板: 無反射Si板

ステップサイズ: 0.017°

50

走査範囲：4－40°（2θ）

積算時間：100秒／ステップ

【0142】

高速液体クロマト質量分析計；LCMSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値[MS(m/z)]をM+Hで示す。

MS detector: ACQITY SQD

HPLC: ACQITY UPLC

カラム: ACQITY BEH C18 1.7 μm 2.1×50mm

流速: 0.75mL/min

測定波長: 254nm

移動層: A液; 0.05%ギ酸水溶液

B液; アセトニトリル

タイムプログラム:

ステップ時間(分)

1 0.0－1.3 A液:B液=90:10→1:99

2 1.3－1.5 A液:B液=1:99

3 1.5－2.0 A液:B液=90:10

【0143】

原料化合物、反応試薬および溶媒は、特に断りのない限り、市販のものを用いるか、または公知の方法に準じて製造したものを使用した。

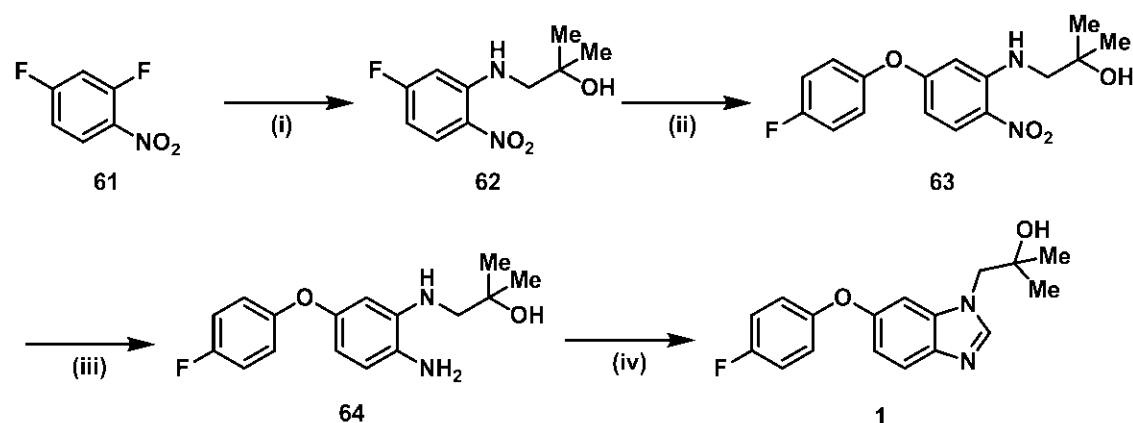
【0144】

実施例および薬理試験例において、本明細書の記載を簡略化するために次に示すような略号を用いることもある。Me:メチル、Ac:アセチル、Ph:フェニル、THF:テトラヒドロフラン、DMF:N,N-ジメチルホルムアミド、NMP:N-メチル-2-ピロリジノン、DMAP:N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、HEPES:2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、EGTA:O,O'-ビス(2-アミノエチル)エチレングリコール-N,N,N',N'-四酢酸、AD-mix-β:ヒドロキシニジン-1,4-フタラジンジイルジエーテル:炭酸カリウム:フェリシアン化カリウム:オスmium酸カリウム二水和物=2:624:624:1のモル比で含む混合試薬、Pd/C:パラジウム-炭素、Pt-S/C:硫黄で被毒した白金-炭素、J:結合定数、s:一重線、d:二重線、t:三重線、q:四重線、dd:二重の二重線、td:三重の二重線、tt:三重の三重線、m:多重線、br:幅広い。

【0145】

実施例1:1-[6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(化合物1)の製造

【化39】



【0146】

工程(i):1-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチルプロパ

ン-2-オール（化合物62）の製造

化合物61（1.59g）、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール（0.98g）、ジイソプロピルエチルアミン（5.22mL）およびDMF（50mL）の混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合液に水および酢酸エチル／ヘキサン（=1／1）混合液を加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物62の粗生成物を製造した。

【0147】

工程（ii）：1-〔（5-（4-フルオロフェノキシ）-2-ニトロフェニル）アミノ）-2-メチルプロパン-2-オール（化合物63）の製造

工程（i）で得られた化合物62の粗生成物、4-フルオロフェノール（1.68g）、炭酸セシウム（6.52g）およびNMP（25mL）の混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合液に水および酢酸エチル／ヘキサン（=1／1）混合液を加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=3／1）で精製し、化合物63（3.10g）を製造した。

【0148】

工程（iii）：1-〔〔2-アミノ-5-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）アミノ）-2-メチルプロパン-2-オール（化合物64）の製造

化合物63（3.10g）、ギ酸アンモニウム（2.95g）、10%Pd／C（0.30g）およびメタノール（47mL）の混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール=99／1）で精製し、化合物64（2.70g）を製造した。

【0149】

工程（iv）：1-〔6-（4-フルオロフェノキシ）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕-2-メチルプロパン-2-オール（化合物1）の製造

化合物64（0.60g）、オルトギ酸トリメチル（1.73mL）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（0.079g）の混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール=95／5）で精製し、化合物1（0.41g）を製造した。

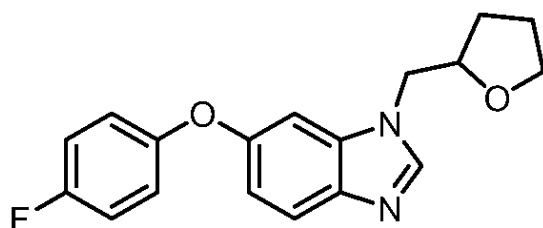
¹H-NMR（DMSO-d₆）δ：1.06（6H，s），4.08（2H，s），4.72（1H，s），6.87（1H，m），6.96-6.99（2H，m），7.17（2H，m），7.39（1H，m），7.62（1H，m），8.09（1H，s）。

XRD；2θ＝12.1，13.6，15.0，15.2，16.8，18.5，19.1，19.6，19.9，20.1，20.7，21.8，23.5，24.0，24.5，25.2，26.0，26.7，30.4，34.8

【0150】

実施例2：6-（4-フルオロフェノキシ）-1-（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）-1H-ベンズイミダゾール（化合物2）の製造

【化40】



2

10

20

30

40

50

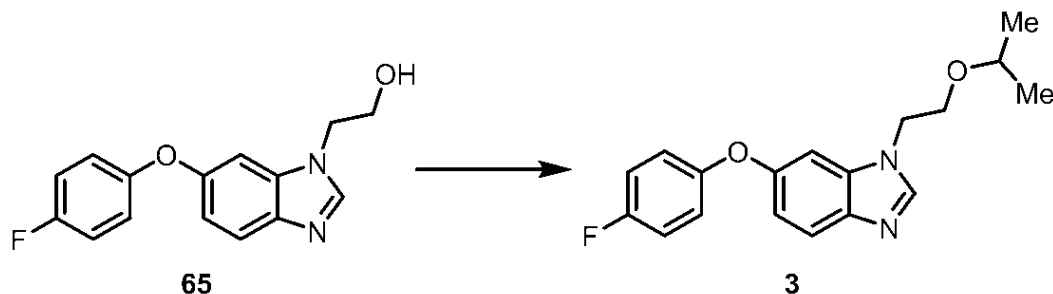
実施例 1 における 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールの代わりに対応する出発原料（テトラヒドロフラン-2-イル）メタノール（0.607 g）を用いて化合物 2（0.26 g）を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.94 (1H, m), 3.63 (2H, m), 4.07-4.34 (3H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.14 (1H, s).

【0151】

実施例 3：6-（4-フルオロフェノキシ）-1-〔2-（プロパン-2-イルオキシ）エチル〕-1H-ベンズイミダゾール（化合物 3）の製造

【化 4 1】



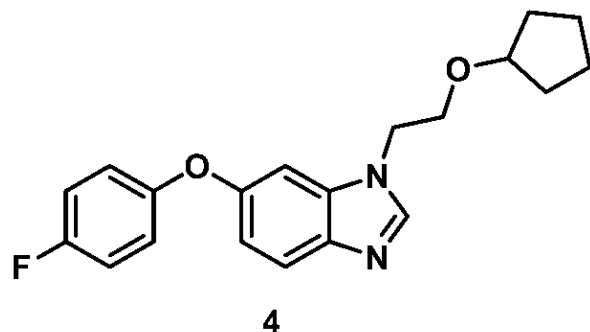
対応する出発原料を用いて、実施例 1 と同様の方法で得られた化合物 65（0.050 g）、水素化ナトリウム（0.011 g）および DMF（1.0 mL）の混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応液に 2-ブロモプロパン（0.045 g）を加え、室温でさらに 2 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝99／1）で精製し、化合物 3（9 mg）を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.44 (1H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.87-7.02 (3H, m), 7.18 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.13 (1H, s).

【0152】

実施例 4：1-〔2-（シクロペンチルオキシ）エチル〕-6-（4-フルオロフェノキシ）-1H-ベンズイミダゾール（化合物 4）の製造

【化 4 2】



実施例 3 における 2-ブロモプロパンの代わりにブロモシクロペンタン（0.049 g）を用いて、化合物 4（0.007 g）を製造した。

LCMS: $T = 0.828$, $m/z = 341$

【0153】

実施例 5：1-〔6-（4-フルオロフェニル）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕-2-メチルプロパン-2-オール（化合物 5）の製造

10

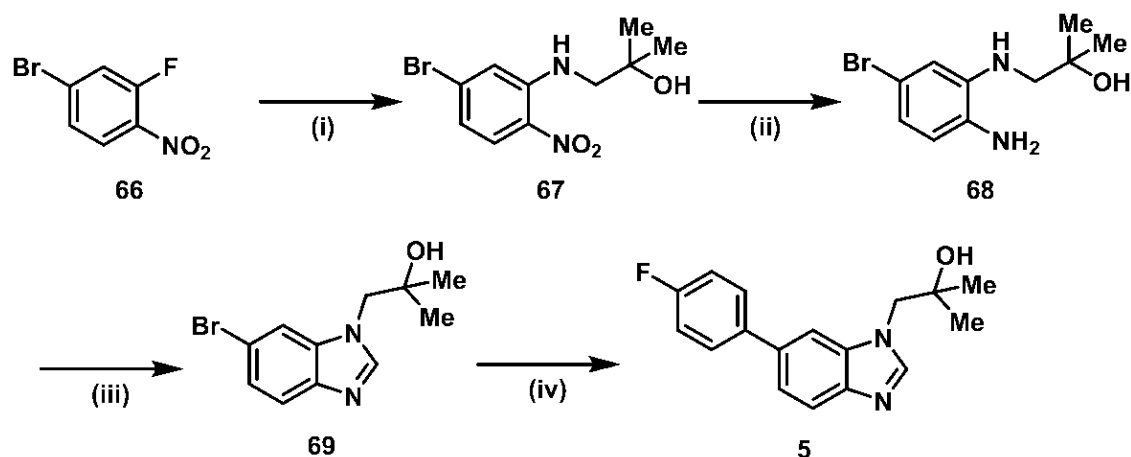
20

30

40

50

【化 4 3】



10

【0154】

工程 (i) : 1-[(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 67) の製造

実施例 1 の工程 (i) における化合物 61 の代わりに化合物 66 (1.1 g) を用いて、化合物 67 (1.20 g) を製造した。

【0155】

工程 (ii) : 1-[(2-アミノ-5-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 68) の製造

実施例 1 の工程 (iii) における化合物 63 の代わりに化合物 67 (1.20 g) を、触媒として 10% Pd/C の代わりに 3% Pt-S/C (0.24 g) を用いて、化合物 68 (0.811 g) を製造した。

20

【0156】

工程 (iii) : 1-(6-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 69) の製造

実施例 1 の工程 (iv) における化合物 64 の代わりに化合物 68 (0.259 g) を、p-トルエンスルホン酸一水和物の代わりに酢酸 (0.060 g) を用いて、化合物 69 (0.210 g) を製造した。

30

【0157】

工程 (iv) : 1-[6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 5) の製造

化合物 69 (0.050 g)、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.052 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.043 g) および 1,4-ジオキサン (1.0 mL) の混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液に水および酢酸エチルを加え、目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、化合物 5 (30 mg) を製造した。

40

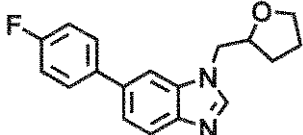
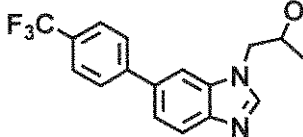
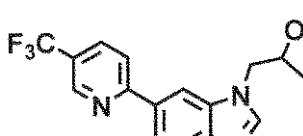
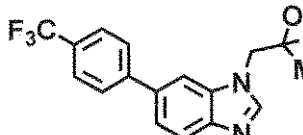
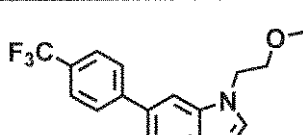
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (6H, s), 4.20 (2H, s), 4.79 (1H, s), 7.29 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.66-7.76 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.13 (1H, s).

【0158】

実施例 6 ~ 10 : 対応する出発原料を用いて、実施例 5 と同様の方法で、下記表に示す実施例 6 ~ 10 の化合物を製造した。

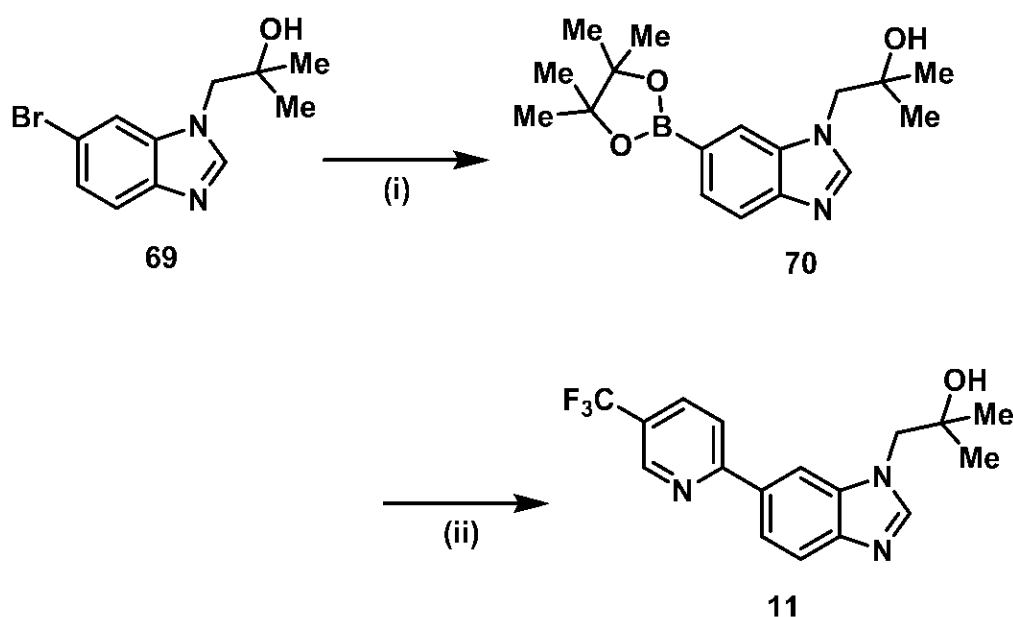
50

【表 1】

実施例	化学構造式	Spectrum data
6		LCMS: T=0.666, m/z=297
7		LCMS: T=0.831, m/z=347
8		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.53–1.82 (3H, m), 1.95–2.00 (1H, m), 3.58–3.79 (2H, m), 4.18–4.51 (3H, m), 7.76 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.29 (3H, m), 8.48 (1H, s), 9.03 (1H, s).
9		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.12 (6H, s), 4.23 (2H, s), 4.81 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.82 (2H, m), 7.94 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, s).
10		LCMS: T=1.055, m/z=375

【0159】

実施例 11: 2-メチル-1-〔6-〔5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕プロパン-2-オール (化合物 11) の製造
【化 4 4】



【0160】

工程 (i): 2-メチル-1-〔6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕プロパン-2-オール (化合物 70) の製造

化合物 69 (0.10 g)、ビス(ピナコレート)ジボロン(0.142 g)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(0.054 g)、酢酸カリウム(0.146 g)および1, 4-ジオキサン(2.0 mL)の混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=8/1)で精製し、化合物70(90 mg)を製造した。

【0161】

工程(i i): 2-メチル-1-{6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オール(化合物11)の製造

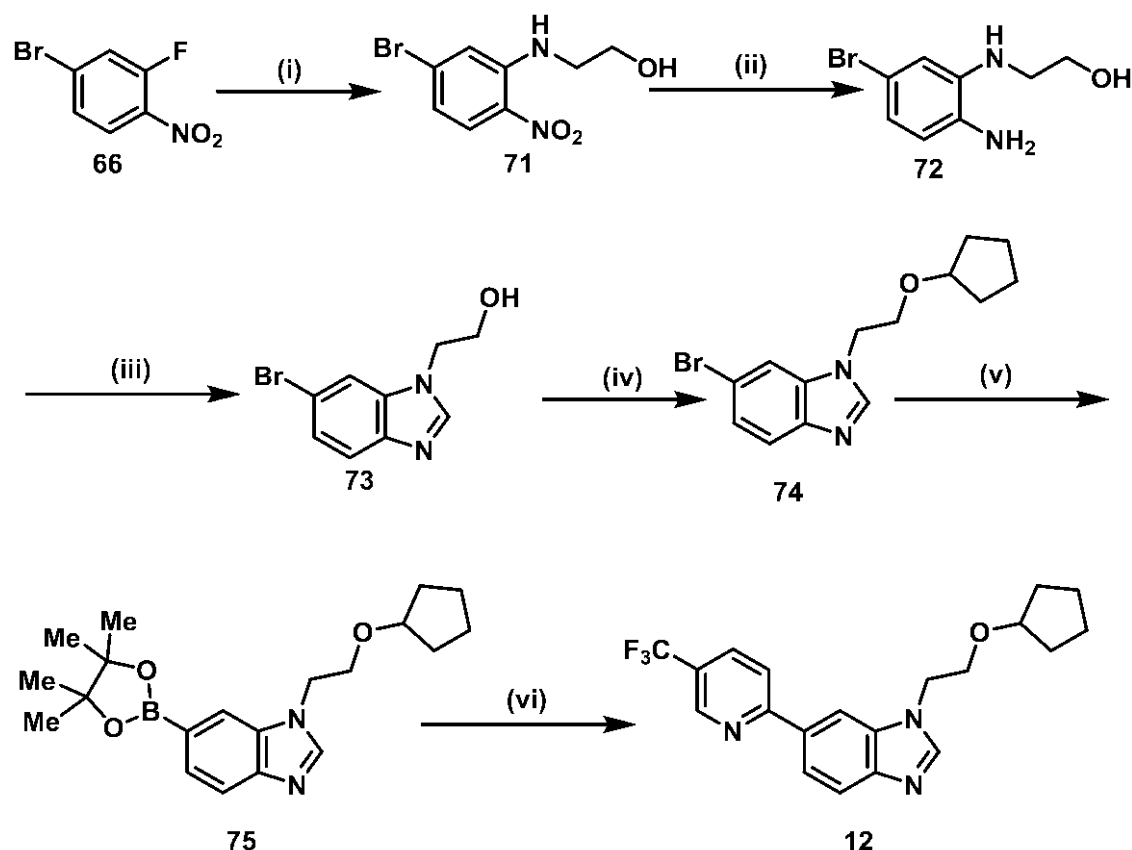
化合物70(90 mg)、2-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン(0.126 g)、3 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(0.372 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(86 mg)および1, 4-ジオキサン(2 mL)の混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム、メタノール混合溶媒)で精製し、化合物11(40 mg)を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.13 (6H, s), 4.25 (2H, s), 4.83 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.24 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, s).

【0162】

実施例12: 1-[2-(シクロペンチルオキシ)エチル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物12)の製造

【化45】



【0163】

工程(i): 2-[(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)アミノ]エタン-1-オール(化合物71)の製造

実施例5の工程(i)における1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールの代わり

10

20

30

40

50

に2-アミノエタノール(0.458 g)を用いて化合物71(0.698 g)を製造した。

【0164】

工程(ii): 2-[(2-アミノ-5-ブロモフェニル)アミノ]エタン-1-オール(化合物72)の製造

実施例5の工程(ii)における化合物67の代わりに化合物71(0.698 g)を用いて化合物72(0.561 g)を製造した。

【0165】

工程(iii): 2-(6-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エタン-1-オール(化合物73)の製造

実施例5の工程(iii)における化合物68の代わりに化合物72(0.231 g)を用いて化合物73(0.19 g)を製造した。

【0166】

工程(iv): 6-ブロモ-1-[2-(シクロペンチルオキシ)エチル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物74)の製造

実施例3における化合物65の代わりに化合物73(0.19 g)を用いて化合物74(0.025 g)を製造した。

【0167】

工程(v): 1-[2-(シクロペンチルオキシ)エチル]-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール(化合物75)の製造

実施例11の工程(i)における化合物69の代わりに化合物74(0.015 g)を用いて化合物75を製造した。これを精製せずに次の工程に用いた。

【0168】

工程(vi): 1-[2-(シクロペンチルオキシ)エチル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物12)の製造

実施例11の(ii)における化合物70の代わりに化合物75を用いて化合物12(0.018 g)を製造した。

LCMS:T=0.974, m/z=376

【0169】

実施例13: 2-メチル-1-(6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール(化合物13)の製造

10

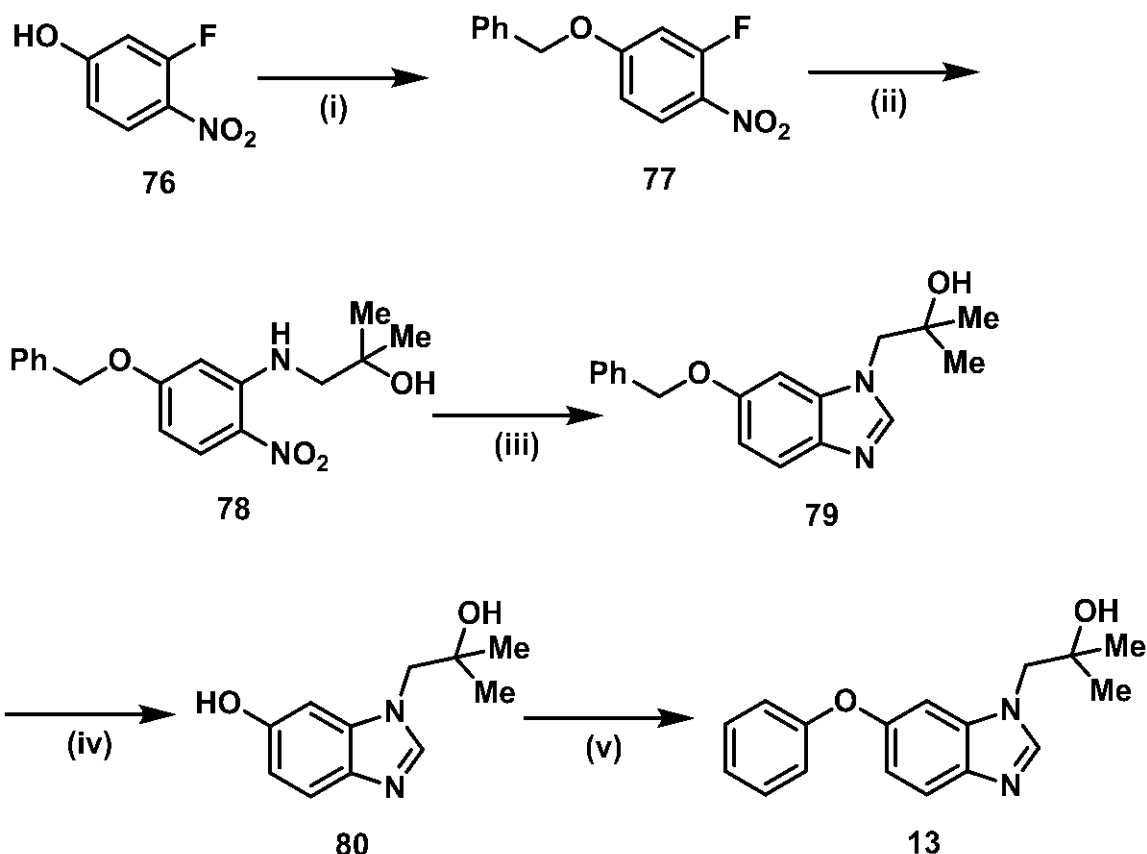
20

30

40

50

【化 4 6】



【0170】

工程 (i) : 4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (化合物 77) の製造

窒素雰囲気下、化合物 76 (20.5 g) の DMF (326 mL) 溶液に炭酸カリウム (27.1 g) を室温で加えて攪拌した。反応混合物を 97℃ に加熱し、ベンジルブロミド (27.9 g) を 20 分かけて滴下して、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え目的物を有機層に抽出した。有機層を水で 2 回洗浄後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエン (162 mL) を加えて減圧濃縮した (本抽出操作を 2 回繰り返した)。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサン (= 1/4) 混合液でスラリー洗浄して、化合物 77 (28.0 g) を製造した。

【0171】

工程 (ii) : 1-{[5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]アミノ}-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 78) の製造

窒素雰囲気下、化合物 77 (24.5 g) の NMP (248 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (32 g) を室温で加えた。反応液を 88℃ に加熱し、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (11.48 g) を 12 分かけて滴下して、さらに 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、目的物を有機層に抽出した。水層を酢酸エチルで抽出し、最初に得られた有機層と合わせて、水で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエン (248 mL) を加えて減圧濃縮した (本抽出操作を 2 回繰り返した)。得られた残渣に水 (248 mL) を滴下し、析出した結晶を濾取、乾燥して、化合物 78 (32.8 g) を製造した。

【0172】

工程 (iii) : 1-[6-(ベンジルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 79) の製造

化合物 78 (0.5 g) のメタノール (7.9 mL) 溶液にオルトギ酸トリメチル (4.37 mL)、ギ酸 (0.6 mL) および亜鉛 (0.52 g) を加え、70℃ で 1 時間加

熱攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣にロッシェル塩水溶液（30 mL）および酢酸エチル（30 mL）を加え、目的物を有機層に抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、化合物79（0.45 g）を製造した。

【0173】

工程（iv）：1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-1H-ベンズイミダゾール-6-オール（化合物80）の製造

化合物79（0.5 g）のメタノール（5.6 mL）溶液に、室温下、10%パラジウム-炭素（50%含水、0.1 g）を加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル／ヘキサンを加え、室温でスラリー洗浄し、結晶を濾取、乾燥して、化合物80（0.32 g）を製造した。

【0174】

工程（v）：2-メチル-1-（6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル）プロパン-2-オール（化合物13）の製造

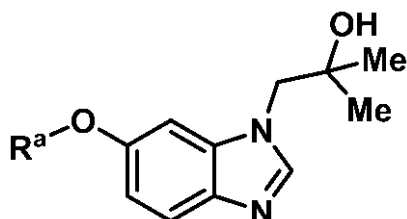
化合物80（0.10 g）、フェニルボロン酸（0.118 g）、酢酸銅（0.132 g）、トリエチルアミン（0.198 mL）およびクロロホルム（2.5 mL）の反応混合物を35℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝98／2）で精製し、化合物13（0.013 g）を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06 (6H, s), 4.08 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.05 (1H, m), 7.33 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.09 (1H, s).

【0175】

実施例14～27：対応する出発原料を用いて、実施例13と同様の方法で、下記表に示す実施例14～27の化合物を製造した。

【化47】



【表2】

実施例	R ^a -	Spectrum data
14		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.06 (6H, s), 2.25 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.84 (3H, m), 7.13 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.07 (1H, s).
15		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.14 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.95-7.08 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.68 (3H, m), 8.13 (1H, s).
16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 4.12 (2H, s), 6.66 (1H, dt, J = 10.4, 2.4 Hz), 6.72-6.79 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, s).
17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 4.16 (2H, s), 6.42-6.54 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.48 (1H, s).

18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 4.13 (2H, s), 6.66–6.71 (1H, m), 6.77–6.82 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.06–7.13 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s).
19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 3.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.01–7.06 (3H, m), 7.17–7.26 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.28 (1H, s).
20		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.07 (6H, s), 4.09 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.89–6.96 (3H, m), 7.37 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.11 (1H, s).
21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.78–6.82 (2H, m), 6.85–6.90 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (1H, s).
22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 4.08 (2H, s), 6.93–7.00 (3H, m), 7.09–7.16 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.17 (1H, s).
23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 4.13 (2H, s), 6.96–6.99 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55–7.59 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s).
24		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.06 (6H, s), 2.42 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.20 (1H, m).
25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.07 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.52 (1H, m).
26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.07 (6H, s), 2.22 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.85–6.91 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s).
27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, s), 1.74 (1H, s), 4.04 (2H, s), 6.96–6.97 (1H, m), 7.11–7.12 (1H, m), 7.22–7.22 (2H, m), 7.73–7.75 (1H, m), 7.96–7.97 (1H, m), 8.11–8.11 (1H, m).

【0176】

実施例 28：2-メチル-1-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール(化合物 28)の製造

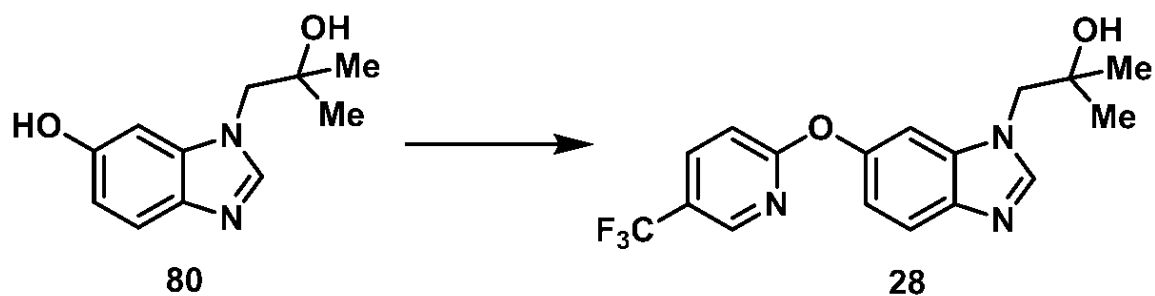
10

20

30

40

【化 4 8】



化合物 80 (1.34 g)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.40 g)、炭酸セシウム (3.18 g) およびアセトニトリル (22 mL) の反応混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え目的物を有機層に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し、化合物 28 (1.78 g) を製造した。

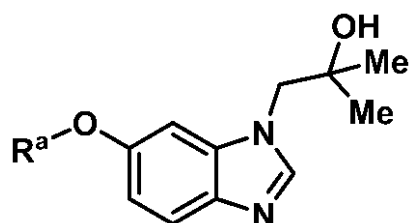
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.07 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.54 (1H, m).
XRD; 2θ = 9.1, 12.9, 13.7, 17.5, 18.0, 18.1, 20.5, 20.8, 21.2, 21.8, 22.3, 23.2, 23.8, 24.6, 24.9, 26.9, 27.3, 28.2, 30.2, 32.5

【0177】

実施例 29～42:

対応する出発原料を用いて、実施例 28 と同様の方法で、下記表に示す実施例 29～42 の化合物を製造した。

【化 4 9】



10

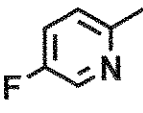
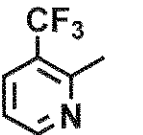
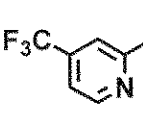
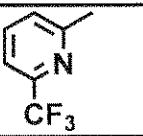
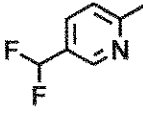
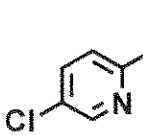
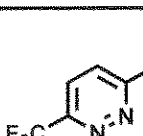
20

30

40

50

【表 3】

実施例	R ^a —	Spectrum data
29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (6H, s), 4.00 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J = 9.2, 3.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33–7.38 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.89 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 3.1 Hz).
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (6H, s), 1.65 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.04–7.08 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97–7.99 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).
31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (6H, s), 1.75 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.97 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.5 Hz).
32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (6H, s), 1.69 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.03–7.05 (2H, m), 7.35–7.36 (2H, m), 7.75–7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s).
33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (6H, s), 1.95 (1H, s), 4.07 (2H, s), 6.63 (1H, t, J = 55.8 Hz), 6.97–7.04 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.24 (1H, s).
34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (6H, s), 1.81 (1H, s), 4.06 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.60–7.63 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).
35		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (6H, s), 1.63 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, s).

【0178】

10

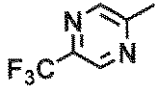
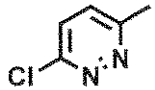
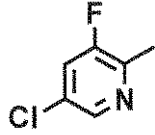
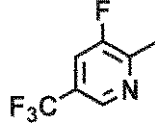
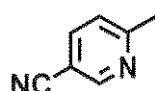
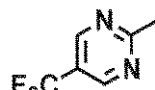
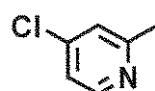
20

30

40

50

【表 4】

実施例	R ^a —	Spectrum data
36		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.66 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, s).
37		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 2.05 (1H, s), 4.03 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
38		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.82 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.03–7.06 (1H, m), 7.27–7.27 (1H, m), 7.49–7.51 (1H, m), 7.75–7.77 (1H, m), 7.83–7.83 (1H, m), 7.95 (1H, s).
39		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.68 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.5, 2.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz).
40		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.81 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.00–7.03 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.97 (1H, s), 8.42–8.43 (1H, m).
41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.71 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, s), 8.77 (2H, s).
42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.70 (1H, s), 4.08 (2H, s), 6.77–6.78 (2H, m), 6.98–7.00 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.5 Hz).

【0179】

実施例 43：2-メチル-1-(5-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール(化合物 43)の製造

10

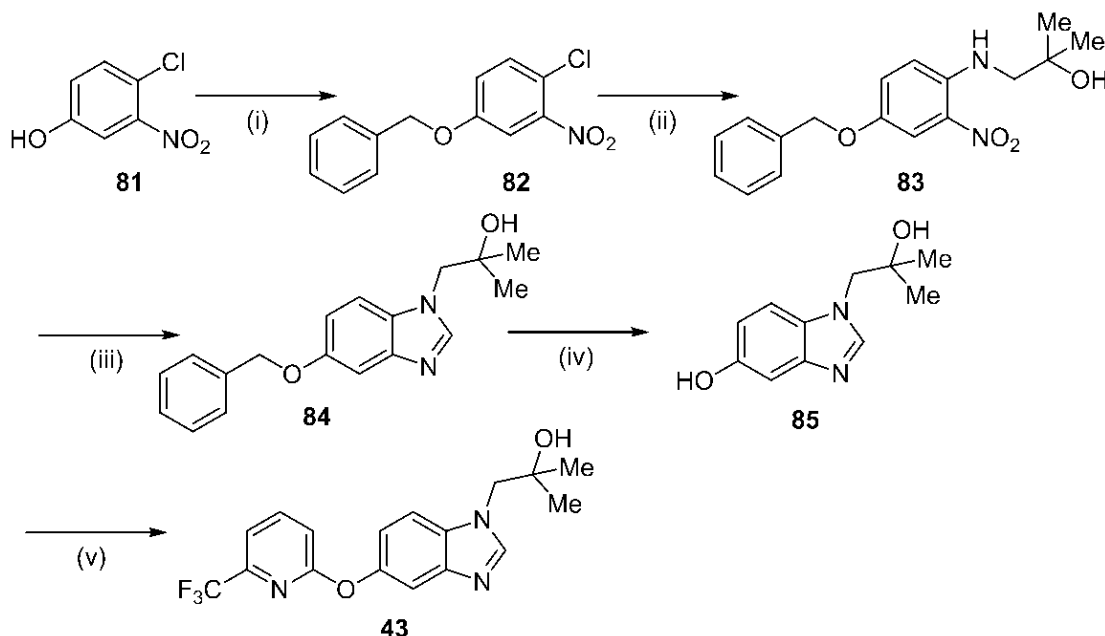
20

30

40

50

【化 50】



10

【0180】

工程 (i) : 4-(ベンジルオキシ)-1-クロロ-2-ニトロベンゼン (化合物 82) の製造

窒素雰囲気下、化合物 81 (5 g) の DMF (56 mL) 溶液に炭酸カリウム (5.97 g) およびベンジルブロミド (5.91 g) を室温で加え、3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、目的物を有機層に抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 90/10) で精製し、化合物 82 (7.52 g) を製造した。

【0181】

工程 (ii) : 1-{[4-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]アミノ}-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 83) の製造

窒素雰囲気下、化合物 82 (7.52 g) の NMP (30 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (5.53 g) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (3.05 g) を室温で加え、100℃で1時間攪拌し、さらに150℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、ジイソプロピルエチルアミン (5.53 g) およびフッ化カリウム (1.99 g) を室温で加え150℃で1時間、200℃で40時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、目的物を有機層に抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 60/40) で精製し、化合物 83 (5.3 g) を製造した。

【0182】

工程 (iii) : 1-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール (化合物 84) の製造

化合物 83 (5.3 g) のメタノール (85 mL) 溶液にオルトギ酸トリメチル (4.4 g)、ギ酸 (7.71 g) および亜鉛 (5.48 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し、化合物 84 (2.68 g) を製造した。

【0183】

工程 (iv) : 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール

20

30

40

50

ル-5-オール（化合物85）の製造

化合物84（2.68 g）のメタノール（45 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（50%含水、0.53 g）を加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温でスラリー洗浄後、結晶を濾取、乾燥し化合物85（1.58 g）を製造した。

【0184】

工程（v）：2-メチル-1-（5-（[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]オキシ）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル）プロパン-2-オール（化合物43）の製造

窒素雰囲気下、化合物85（0.05 g）のNMP（1 mL）溶液に2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（0.048 g）および炭酸セシウム（0.118 g）を室温に加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、化合物43（0.064 g）を製造した。

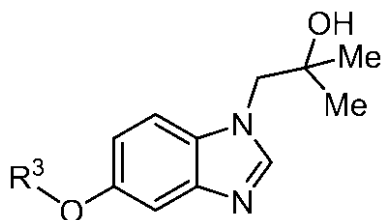
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.83 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, s).

【0185】

実施例44～54：

対応する出発原料を用いて実施例43と同様の方法にて、下記表に示す実施例44～54の化合物を製造した。

【化51】



10

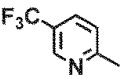
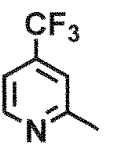
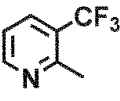
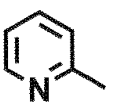
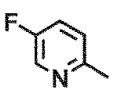
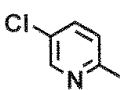
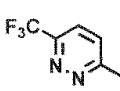
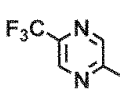
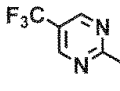
20

30

40

50

【表 5】

実施例	R ³ —	Spectrum data
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.81 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.08 (1H, s), 8.40–8.42 (1H, m).
45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.86 (1H, br s), 4.13 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.02 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz).
46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.81 (1H, br s), 4.12 (2H, s), 7.05 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz).
47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.86 (1H, br s), 4.11 (2H, s), 6.87–6.90 (1H, m), 6.95 (1H, ddd, J = 7.3, 5.0, 0.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 8.8, 6.7, 1.5 Hz), 8.00 (1H, s), 8.16 (1H, dt, J = 5.0, 1.1 Hz).
48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.80 (1H, br s), 1.80 (OH, s), 4.12 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 9.1, 3.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.38–7.46 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.03 (1H, s).
49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.72 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.08–8.09 (1H, m), 8.17 (1H, br s).
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 1.88 (1H, br s), 4.12 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.96 (1H, s).
51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.76 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.50 (1H, d, J = 0.9 Hz).
52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.77 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.77 (2H, d, J = 0.9 Hz).

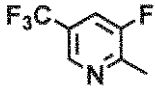
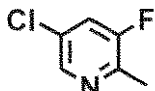
10

20

30

40

50

53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.70 (1H, br s), 4.16 (2H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 9.5, 2.1$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.15 (1H, s).
54		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.70 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.46–7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.16 (1H, s).

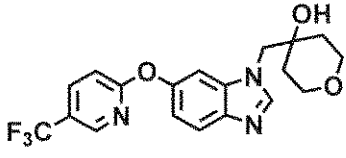
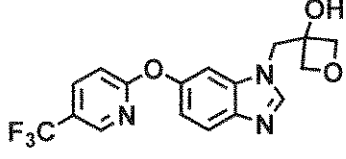
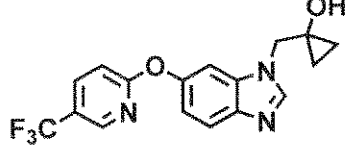
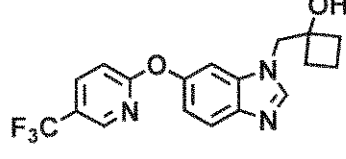
10

【0186】

実施例55～58：

対応する出発原料を用いて、実施例59と同様の方法で、下記表に示す実施例55～58の化合物を製造した。

【表6】

実施例	化学構造式	Spectrum data
55		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 1.75–1.83 (2H, m), 2.69 (1H, br s), 3.72 (2H, td, $J = 11.6, 1.8$ Hz), 3.80 (2H, td, $J = 5.8, 3.7$ Hz), 4.09 (2H, s), 6.98–7.02 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.38 (1H, s).
56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.39 (1H, br s), 4.51 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.63 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.00 (2H, td, $J = 8.2, 5.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.38 (1H, s).
57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (2H, dd, $J = 6.6, 5.7$ Hz), 1.04 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.59 (3H, br s), 4.20 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86–7.89 (2H, m), 8.39 (1H, t, $J = 0.9$ Hz).
58		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63–1.73 (1H, m), 1.84–1.92 (1H, m), 2.06 (2H, q, $J = 10.6$ Hz), 2.17 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.22 (2H, s), 6.99–7.03 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.40 (1H, s).

20

30

40

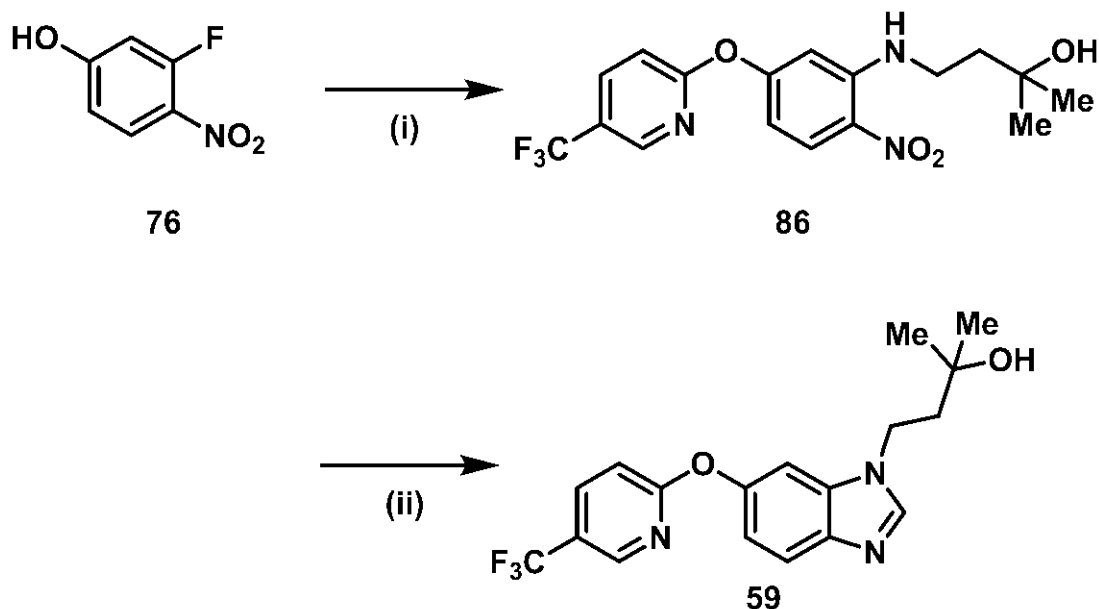
【0187】

実施例59：2-メチル-4-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イ

50

ル] オキシ} - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール (化合物 59) の製造

【化 5 2】



【0188】

工程 (i) : 2-メチル-4-[(2-ニトロ-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] オキシ} フェニル) アミノ] ブタン-2-オール (化合物 86) の製造

化合物 76 (0.35 g) の NMP (7.5 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.01 g) を室温で加えた。4-アミノ-2-メチルブタン-2-オール塩酸塩 (0.37 g) を加え、反応液を 110°C に加熱し、3.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、炭酸セシウム (0.95 g) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.42 g) を加え、反応液を 110°C に加熱し、4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、酢酸エチルおよび水を加え、目的物を有機層に抽出した。水層を酢酸エチルで抽出し、最初に得られた有機層と合わせて、水で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 65/35) で精製し、化合物 86 (0.6 g) を製造した。

【0189】

工程 (ii) : 2-メチル-4-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] オキシ} -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール (化合物 59) の製造

化合物 86 (0.6 g) のメタノール (7.8 mL) 溶液にオルトギ酸トリメチル (4.26 mL)、ギ酸 (0.6 mL) および亜鉛 (0.51 g) を加え、70°C で 2 時間加熱攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 93/7) で精製し、化合物 59 (0.23 g) を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 2.01-2.05 (2H, m), 4.30-4.34 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.42-8.42 (1H, m).

【0190】

実施例 60 : 2-メチル-1-(6-{[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-イル] オキシ} -1H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール (化合物 60) の製造

10

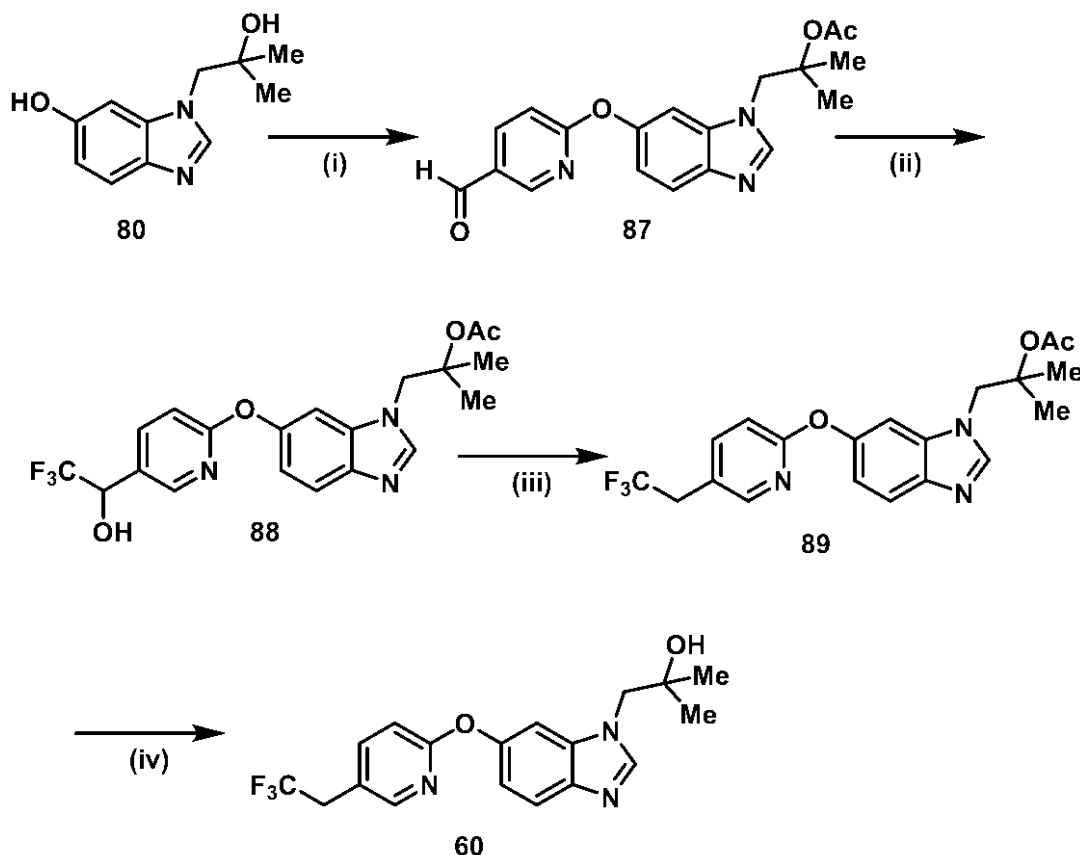
20

30

40

50

【化 5 3】



【0191】

工程 (i) : 1 - { 6 - [(5 - ホルミルピリジン - 2 - イル) オキシ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - イル アセテート (化合物 87) の製造

化合物 80 (0.103 g) の DMF 溶液 (1 mL) に 6 - クロロニコチンアルデヒド (85 mg) および炭酸セシウム (326 mg) を加えて 110℃ で 1 時間加熱した。反応混合物をろ過し、ろ液に DMA P (92 mg) および無水酢酸 (0.142 mL) を加え室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1 (v / v) を加え、目的物を有機層に抽出した (本抽出操作を 3 回繰り返した)。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : クロロホルム / メタノール = 95 / 5) で精製し化合物 87 (130 mg) を製造した。

【0192】

工程 (ii) : 2 - メチル - 1 - (6 - { [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] オキシ } - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル アセテート (化合物 88) の製造

化合物 87 (0.13 g) およびトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.163 mL) の DMF (3.7 mL) に炭酸カリウム (0.025 g) およびフッ化セシウム (0.056 g) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.075 mL) を追加し、さらに 1 時間、室温で攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1 (v / v) を加え、目的物を有機層に抽出した (本抽出操作を 3 回繰り返した)。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : クロロホルム / メタノール = 95 / 5) で精製し化合物 88 (0.106 g) を製造した。

【0193】

工程 (iii) : 2 - メチル - 1 - (6 - { [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル] オキシ } - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 -

イル アセテート (化合物 89) の製造

化合物 88 (0.1 g) およびチオカルボニルジイミダゾール (0.051 g) の乾燥 THF (2 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび水を加えて目的物を有機層に抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を窒素雰囲気下で乾燥トルエン (2 mL) に溶解し、アゾビスイソブチロニトリル (0.008 g) および水素化トリ-n-ブチルスズ (0.137 g) を加えて 1 時間 90 °C で攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し化合物 89 (0.076 mg) を製造した。

【0194】

工程 (iv): 2-メチル-1-(6-{[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール (化合物 60) の製造

化合物 89 (0.076 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に炭酸カリウム (100 mg) を加えて 2 時間室温で攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し化合物 60 (0.055 g) を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.22 (6H, s), 3.21-3.29 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.84 (6H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.21 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.88 (1H, s), 7.98 (1H, s).

【0195】

実施例 90 ~ 115:

対応する出発原料を用いて、実施例 1 と同様の方法で、下記表に示す実施例 90 ~ 115 の化合物を製造した。

【表 7】

実施例	化学構造式	Spectrum data
90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.54 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 55.5, 7.9 Hz), 6.93-7.05 (5H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.3 Hz).
91		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.55 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 53.1, 7.9 Hz), 6.89-6.91 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.26 (1H, s).
92		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.32 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 55.5, 7.9 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.12-7.13 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s).
93		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.50 (2H, s), 4.59 (4H, dd, J = 27.4, 8.2 Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, s).

10

20

30

40

50

94		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (1H, br s), 4.49 (2H, s), 4.55–4.63 (4H, m), 6.92–6.96 (3H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, s). XRD: $2\theta = 7.7, 11.5, 15.4, 17.4, 17.8, 19.3, 21.2, 21.9, 22.5, 23.1, 23.5, 25.6, 26.1, 27.0, 31.0, 32.3, 33.2, 35.0, 36.0, 39.0$
95		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.58 (2H, s), 4.59 (4H, dd, $J = 54.3, 7.3$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz), 6.75–6.79 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.25–7.27 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32 (1H, s).
96		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.58 (4H, dd, $J = 58.0, 7.9$ Hz), 4.65 (2H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.60 (1H, s).
97		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, s), 1.99–2.01 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.94–6.96 (3H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.97 (1H, s).
98		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 2.02 (2H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.27–4.30 (2H, br m), 6.66–6.72 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (1H, s).
99		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, s), 2.00 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.31 (3H, s), 4.28 (2H, dd, $J = 8.9, 7.0$ Hz), 6.89 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.11 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.12 (1H, s).
100		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, s), 2.00 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.28 (2H, m), 6.93–7.03 (6H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, s).

10

20

30

40

50

101		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.99–2.03 (2H, m), 4.28–4.32 (2H, m), 6.90–6.91 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.26–7.27 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.12 (1H, br s). XRD ; 2θ = 7.7, 15.3, 16.2, 16.4, 17.0, 18.9, 20.2, 20.3, 20.9, 21.2, 23.7, 24.4, 25.4, 27.5, 28.3, 28.6, 29.0, 31.0, 32.0, 34.5
102		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 1.97–2.01 (2H, m), 4.28–4.32 (2H, m), 6.96–7.01 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27–8.28 (1H, br m).
103		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 2.02–2.08 (2H, m), 4.37 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).
104		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 3.27–3.35 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.90–6.97 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s).
105		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.31 (2H, q, J = 10.8 Hz), 4.48 (2H, s), 4.59 (4H, dd, J = 27.2, 7.6 Hz), 6.91–6.97 (3H, m), 7.19–7.22 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.43 (4H, dd, J = 37.5, 7.0 Hz), 4.51 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.91–6.94 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s).
107		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.08 (1H, s), 4.50 (2H, s), 4.60 (4H, dd, J = 31.0, 7.8 Hz), 6.82 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.02 (1H, dd, 2.4, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.1, 2.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz).

10

20

30

40

50

108		LCMS : T=0.782, m/z=399, 401
109		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.48 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 23.5, 7.6 Hz), 6.89–6.94 (2H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, s).
110		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.48 (2H, s), 4.57 (4H, dd, J = 11.3, 7.6 Hz), 6.91 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20–7.23 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, s).
111		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.19 (1H, br s), 4.51 (2H, s), 4.61 (4H, dd, J = 33.0, 7.9 Hz), 6.81 (2H,), 6.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.8, 1.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, s).
112		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.51 (2H, s), 4.57–4.59 (4H, m), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96–7.02 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s).
113		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.33 (3H, s), 2.63–2.59 (2H, m), 2.54–2.50 (2H, m), 5.28 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.08 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, s).
114		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.48 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.51 (2H, s), 6.17 (1H, m), 6.97–7.00 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 9.39 (1H, s).
115		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.48 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.52 (2H, s), 6.18 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.53–7.57 (2H, m), 7.68–7.70 (1H, m), 8.01–8.04 (1H, m), 8.20–8.22 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.78 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz).

【0196】

実施例116～121：

対応する出発原料を用いて、実施例59と同様の方法で、下記表に示す実施例116～121の化合物を製造した。

10

20

30

40

【表 8】

実施例	化学構造式	Spectrum data
116		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (6H, s), 3.94 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.40 (1H, s).
117		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.54 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.11-2.22 (4H, m), 3.75 (1H, tt, $J = 10.7, 4.4$ Hz), 4.11 (1H, tt, $J = 12.2, 3.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).
118		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 1.95-2.03 (4H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 7.02 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.42 (1H, s).
119		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.87 (8H, m), 4.21 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.40 (1H, s).
120		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 1.61 (1H, s), 4.07 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).
121		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.33 (3H, s), 2.59-2.64 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 5.28 (1H, s), 7.02-7.04 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56-7.57 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.54-8.55 (1H, m).

【0197】

実施例 122～174：

対応する出発原料を用いて、実施例 5 と同様の方法で、下記表に示す実施例 122～174 の化合物を製造した。

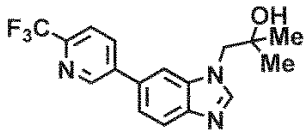
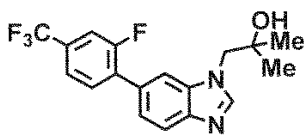
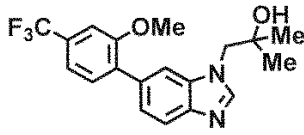
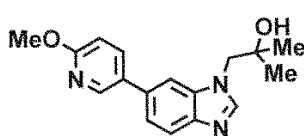
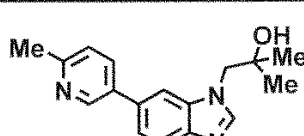
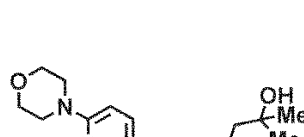
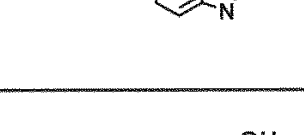
10

20

30

40

【表 9】

実施例	化学構造式	Spectrum data
122		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
123		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 4.23 (2H, s), 7.45–7.47 (3H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36 (1H, s).
124		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.38 (1H, s).
125		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.38–8.41 (2H, br m).
126		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.62 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.84–7.86 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.74 (1H, s).
127		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 3.57 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.84 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.79 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
128		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.73 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.69–6.76 (2H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (1H, s).

10

20

30

40

50

129		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.75 (1H, s), 2.22 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.14–7.20 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s).
130		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.86 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.17–7.23 (2H, m), 7.35–7.43 (2H, m), 7.59–7.59 (1H, br m), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s).
131		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 1.70 (1H, s), 4.10 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 (1H, s).
133		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.72 (1H, s), 4.13 (2H, s), 7.23–7.33 (3H, m), 7.49 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, s).
133		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.82 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.34–7.40 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s).
134		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.82 (1H, s), 4.16 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.42–7.47 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, s).
135		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.79 (1H, br s), 3.10 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.42 (1H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s).
136		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.80 (1H, s), 4.12 (2H, s), 7.26–7.30 (1H, m), 7.47–7.58 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.79–7.84 (1H, m), 8.00–8.02 (1H, m).
137		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.75 (1H, s), 4.18 (2H, s), 7.46–7.63 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.83–7.85 (2H, m), 8.02 (1H, s).

10

20

30

40

50

138		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.58 (1H, s), 4.13 (2H, s), 7.26–7.32 (3H, m), 7.36–7.39 (1H, m), 7.45–7.49 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s).
139		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.87 (1H, s), 4.16 (2H, s), 7.28–7.32 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.43–7.49 (2H, m), 7.59 (2H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s).
140		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.69 (1H, s), 4.13 (2H, s), 7.31–7.37 (4H, m), 7.45–7.49 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 (1H, s).
141		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.84 (1H, s), 4.17 (2H, s), 7.17–7.20 (1H, m), 7.42–7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s).
142		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.76 (1H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.59 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s).
143		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.74 (1H, s), 4.17 (2H, s), 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 2.1 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 9.8, 1.8, 1.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.5, 1.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s).
144		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (6H, s), 4.16 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.99–8.00 (1H, m), 8.13 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.40 (1H, s).
145		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 (6H, s), 4.25 (2H, s), 4.82 (1H, s), 7.54–7.57 (1H, m), 7.64–7.67 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.15–8.19 (3H, m), 8.29–8.30 (1H, m), 8.43 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 8.88–8.89 (1H, m).

10

20

30

40

50

146		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11 (6H, s), 4.16 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.99–7.00 (1H, m), 7.42–7.44 (1H, m), 7.58–7.61 (1H, m), 7.73–7.74 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.14–8.15 (1H, m).
147		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13 (6H, s), 4.23 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77–7.80 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.78 (1H, s).
148		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.54 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.59 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.37–7.41 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, s), 8.28 (1H, s). XRD: 2θ = 6.6, 13.0, 13.2, 13.6, 15.4, 18.0, 18.6, 19.6, 20.0, 21.0, 21.5, 21.8, 23.4, 24.0, 24.9, 25.7, 26.5, 27.5, 27.9, 29.3
149		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 4.61 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J = 20.1, 7.9 Hz), 7.33 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.99 (1H, s).
150		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 4.59 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J = 20.8, 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
151		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 4.56–4.63 (6H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, s).
152		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 4.57–4.68 (6H, m), 7.19–7.25 (3H, m), 7.44–7.48 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, s).

10

20

30

40

50

153		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.57–4.68 (6H, m), 7.18–7.24 (3H, m), 7.45–7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, s).
154		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.49–4.58 (6H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.31–7.35 (1H, m), 7.48–7.55 (3H, m), 7.87 (1H, s).
155		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.60–4.67 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65–7.68 (3H, m), 7.99 (1H, s).
156		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.58 (2H, s), 4.62–4.67 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.28–7.29 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s).
157		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.59 (2H, s), 4.62–4.66 (4H, m), 7.21–7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, s).
158		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.56–4.63 (6H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.58–7.61 (2H, m), 7.93 (1H, s).
159		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 4.57–4.67 (6H, m), 7.11–7.18 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.0, 2.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, s).
160		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 4.23 (1H, s), 4.58–4.67 (6H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.17–7.24 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, s).
161		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (1H, s), 4.62–4.67 (6H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.57–7.62 (1H, m), 7.67–7.74 (3H, m), 8.01 (1H, s).

10

20

30

40

50

162		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (1H, s), 4.60–4.69 (6H, m), 7.21–7.24 (1H, m), 7.52–7.66 (5H, m), 8.00 (1H, s).
163		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90–3.91 (4H, m), 4.61–4.68 (6H, m), 7.10 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.39–7.43 (2H, m), 7.67–7.69 (2H, m), 8.00 (1H, s).
164		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.19 (1H, s), 4.62–4.69 (6H, m), 7.37–7.41 (2H, m), 7.56–7.68 (4H, m), 7.98 (1H, s).
165		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (1H, s), 4.60–4.66 (6H, m), 7.06 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.36–7.39 (2H, m), 7.67–7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s).
166		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.24 (1H, s), 4.57–4.68 (6H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.63–7.67 (2H, m), 8.00 (1H, s).
167		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.51 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J = 21.7, 7.6 Hz), 6.93–6.97 (2H, m), 7.21–7.28 (2H, m), 7.58–7.60 (2H, m), 7.95 (1H, s).
168		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (1H, s), 4.59–4.66 (6H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68–7.73 (2H, m), 8.01 (1H, s).
169		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 4.60–4.72 (6H, m), 4.78 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.92 (1H, s).
170		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 1.41 (1H, s), 2.04–2.06 (2H, m), 4.35–4.39 (2H, m), 7.12–7.14 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56–7.59 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).

10

20

30

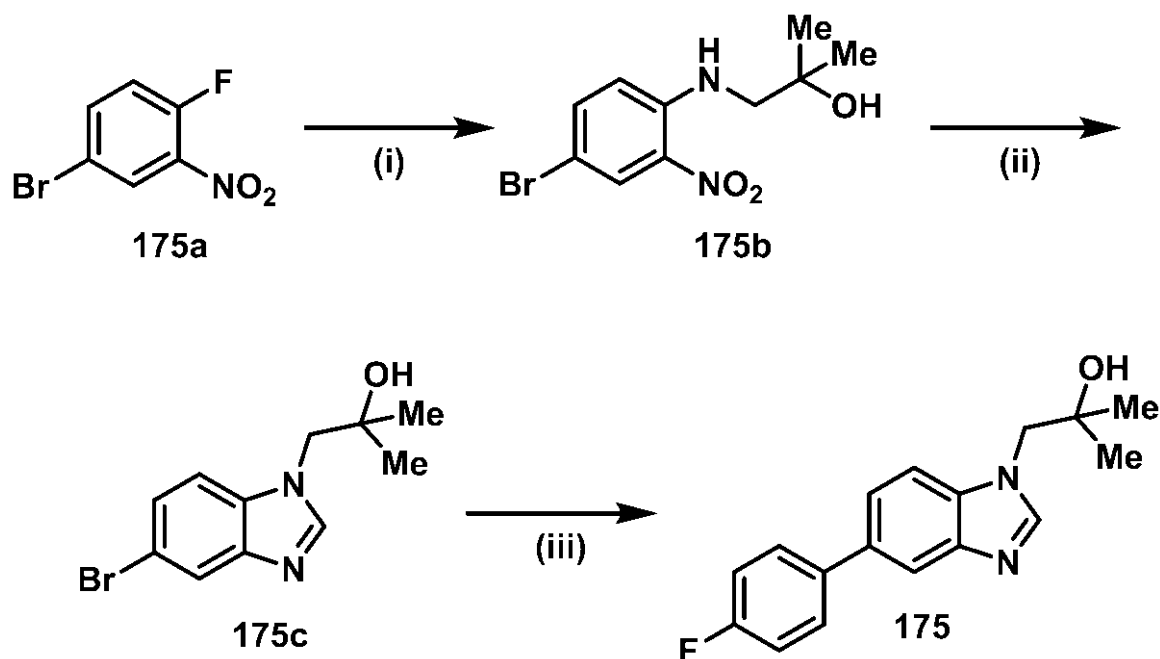
40

50

171		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 1.41 (1H, s), 2.04–2.06 (2H, m), 4.35–4.39 (2H, m), 7.40–7.41 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.54–7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
172		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 1.36 (1H, s), 2.04–2.06 (2H, m), 4.37–4.41 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.71 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, s).
173		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.33 (1H, s), 2.02–2.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.33–4.37 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, s).
174		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 2.03–2.07 (2H, m), 4.36–4.40 (2H, m), 7.42–7.50 (3H, m), 7.59–7.64 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, s).

【0198】

実施例175：1-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール（化合物175）の製造
【化54】



【0199】

工程(i)：1-[(4-ブromo-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチルプロパン

－ 2 － オール（化合物 1 7 5 b）の製造

実施例 1 の工程（i）における化合物 6 1 の代わりに化合物 1 7 5 a（5.0 g）を用いて、化合物 1 7 5 b（4.81 g）を製造した。

【0200】

工程（ii）：1－（5－ブromo－1H－ベンズイミダゾール－1－イル）－2－メチルプロパン－2－オール（化合物 1 7 5 c）の製造

実施例 59 の工程（ii）における化合物 8 6 の代わりに化合物 1 7 5 b（4.80 g）を用いて、化合物 1 7 5 c（3.52 g）を製造した。

【0201】

工程（iii）：1－[5－（4－フルオロフェニル）－1H－ベンズイミダゾール－1－イル]－2－メチルプロパン－2－オール（化合物 1 7 5）の製造

10

実施例 5 の工程（iv）における化合物 6 9 の代わりに化合物 1 7 5 c（50 mg）を用いて、化合物 1 7 5（29 mg）を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, s), 4.19 (2H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.23 (1H, s).

【0202】

実施例 1 7 6 ～ 2 2 3：対応する出発原料を用いて、実施例 1 7 5 と同様の方法で、下記表に示す実施例 1 7 6 ～ 2 2 3 の化合物を製造した。

20

30

40

50

【表 10】

実施例	化学構造式	Spectrum data
176		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46–7.51 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, s).
177		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 3.55–3.57 (4H, m), 3.83–3.85 (4H, m), 4.20 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48–7.51 (2H, m), 7.77–7.80 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, s).
178		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 4.20 (2H, s), 7.38–7.41 (2H, m), 7.51–7.55 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.28 (1H, s).
179		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 4.22 (2H, s), 7.28 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.36 (1H, s).
180		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.55–7.59 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.96 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

10

20

30

40

50

181		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.41–7.61 (5H, m), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, s).
182		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47–7.52 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz).
183		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 2.56 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.17–7.19 (1H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.64 (1H, s).
184		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.55 (2H, m), 7.68–7.71 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, s).
185		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.77 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.29–7.34 (3H, m), 7.47–7.49 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.01 (1H, s).
186		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.70 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.69–6.75 (2H, m), 7.26–7.31 (1H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.97 (1H, s).
187		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.73 (1H, s), 2.24 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.16–7.21 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
188		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.81 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.17–7.21 (2H, m), 7.38–7.50 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, s).

10

20

30

40

50

189		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.77 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.33–7.38 (2H, m), 7.44–7.52 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, s).
190		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.78 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.19 (1H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
191		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.64 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (2H, m), 8.02 (1H, br s).
192		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.75 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.34–7.38 (1H, m), 7.49–7.58 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.03 (1H, s).
193		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 1.69 (1H, s), 3.14 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.21–7.26 (1H, m), 7.47–7.53 (1H, m), 7.59–7.64 (1H, m), 7.73–7.76 (1H, m), 8.04–8.15 (2H, m), 8.33 (1H, br s).
194		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.86 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.51–7.58 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, s).
195		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 1.70 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.25–7.33 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46–7.49 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
196		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.78 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.47–7.51 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 1.8 Hz), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, s).

10

20

30

40

50

197		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.73 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.34–7.41 (4H, m), 7.45–7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
198		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.80 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42–7.55 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s).
199		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.95 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.00 (1H, s).
200		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.88 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.03 (1H, m), 7.17–7.21 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44–7.52 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
201		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (6H, s), 4.17 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.73–7.78 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.15 (1H, s), 8.77 (1H, s).
202		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10 (6H, s), 4.15 (2H, s), 4.78 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.13 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.41 (1H, s).
203		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.43 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.55 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.61 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.46–7.49 (1H, m), 7.65–7.68 (1H, m), 7.77–7.86 (4H, m), 8.35 (1H, s).
204		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.43 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81–7.84 (2H, m), 7.92–7.91 (1H, m), 8.30 (1H, s).

10

20

30

40

50

205		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 4.58–4.65 (6H, m), 7.17 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.00 (1H, s).
206		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.60–4.66 (6H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.05 (1H, s).
207		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.59–4.65 (6H, m), 7.22–7.27 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, s).
208		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 3.65 (1H, br s), 4.60–4.66 (6H, m), 7.09–7.16 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.03 (1H, s).
209		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 3.59 (1H, s), 4.59–4.67 (6H, m), 7.16–7.24 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.01 (1H, s).
210		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.61–4.66 (6H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, s).
211		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (1H, s), 4.61–4.68 (6H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.50–7.62 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, s).
212		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.68 (4H, dd, J = 21.1, 7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.94 (1H, s).

10

20

30

40

50

213		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.46 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.69 (4H, dd, $J = 23.5, 7.5$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.43–7.49 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.92 (1H, s).
214		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.45 (1H, s), 4.59–4.67 (6H, m), 7.03 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, s).
215		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.80 (1H, s), 4.61–4.67 (6H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.56–7.64 (3H, m), 8.03 (1H, s).
216		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27 (1H, s), 3.94 (3H, s), 4.60–4.65 (6H, m), 6.95 (2H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.01 (1H, s).
217		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (1H, br s), 4.61–4.64 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.40 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.05 (1H, s).
218		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 4.56–4.73 (6H, m), 7.13 (2H, m), 7.23–7.25 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.89 (1H, s).
219		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 1.37 (1H, s), 2.03–2.08 (2H, m), 4.34–4.38 (2H, m), 7.11–7.13 (2H, m), 7.44–7.50 (2H, m), 7.56–7.58 (2H, m), 7.93 (2H, s).

10

20

30

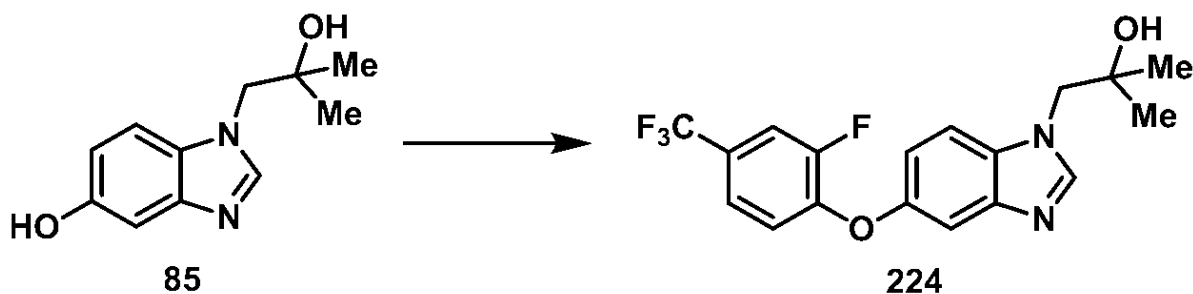
40

50

220		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 1.35 (1H, s), 2.04–2.06 (2H, m), 4.34–4.38 (2H, m), 7.39–7.41 (2H, m), 7.44–7.50 (2H, m), 7.53–7.57 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s).
221		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 1.38 (1H, s), 2.04–2.08 (2H, m), 4.35–4.39 (2H, m), 7.48–7.55 (2H, m), 7.67–7.74 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).
222		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 2.04–2.08 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.34–4.38 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45–7.46 (3H, m), 7.94 (2H, s).
223		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 2.04–2.08 (2H, m), 4.36–4.40 (2H, m), 7.42–7.48 (4H, m), 7.59–7.61 (1H, m), 7.96–7.97 (2H, m).

【0203】

実施例224：1- {5- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル} -2-メチルプロパン-2-オールの製造
【化55】



化合物85 (50 mg) を用いて、実施例13の工程(v)と同様の方法で、化合物224 (13 mg) を製造した。

LCMS: T=0.743, m/z=369

【0204】

実施例225、226：対応する出発原料を用いて、実施例224と同様の方法で、下記表に示す実施例225、226の化合物を製造した。

10

20

30

40

50

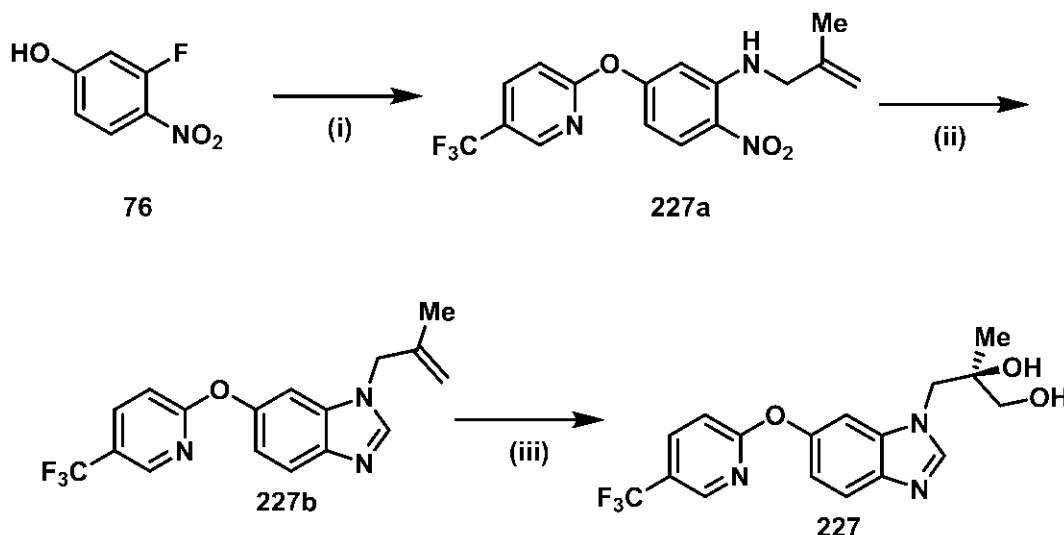
【表 1 1】

実施例	化学構造式	Spectrum data
225		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.11 (6H, s), 4.16 (2H, s), 4.79 (1H, s), 7.03–7.07 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, s).
226		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 4.43 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.58 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.05–7.07 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.32 (1H, s).

【0205】

実施例 227: (2R)-2-メチル-3-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオールの製造

【化 5 6】



【0206】

工程 (i): N-(2-メチルプロパン-2-エン-1-イル)-2-ニトロ-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}アニリン (化合物 227a) の製造

対応する出発原料を用いて、実施例 59 の工程 (i) と同様の方法で、化合物 227a (1.64 g) を製造した。

工程 (ii): 1-(2-メチルプロパン-2-エン-1-イル)-6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール (化合物 227b) の製造

化合物 227a を用いて、実施例 59 の工程 (ii) と同様の方法で、化合物 227b (1.25 g) を製造した。

工程 (iii): (2R)-2-メチル-3-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール (化合物 198) の製造

窒素雰囲気下、化合物 227b (50 mg) の tert-ブタノール (1 ml) 溶液に

水 (1 ml)、AD-mix-β (200 mg)、メタンスルホンアミド (14 mg) を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を直接アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、化合物 227 (26 mg) を製造した。

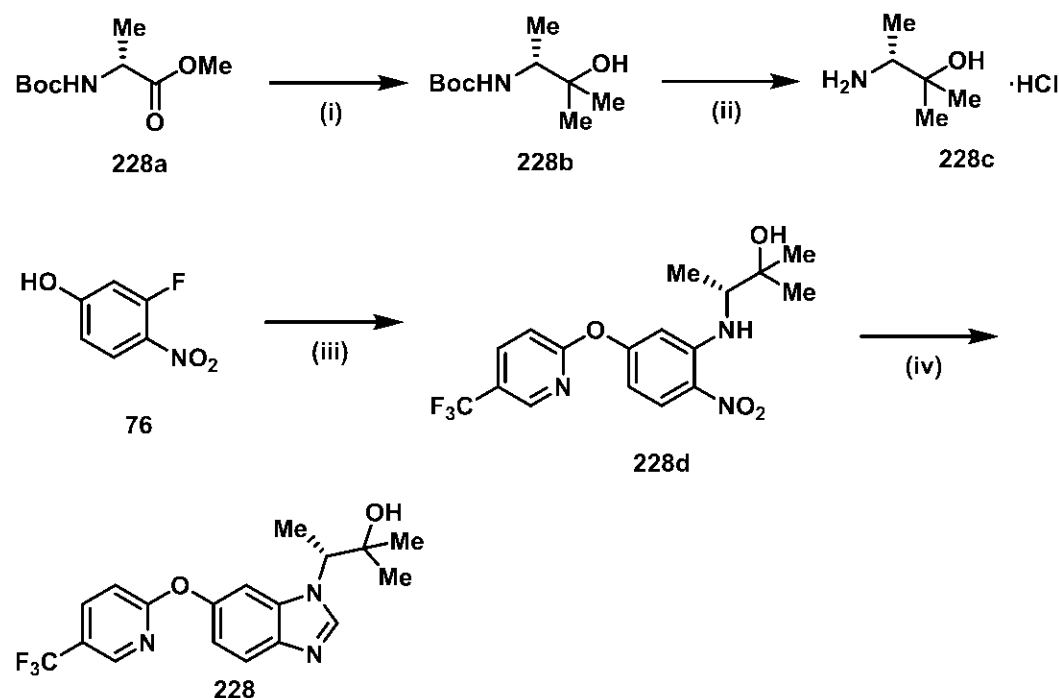
LCMS: T=0.537, m/z=368

【0207】

実施例 228: (3R)-2-メチル-3-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール

の製造

【化57】



【0208】

工程 (i): tert-ブチル [(2R)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]カルバメート (化合物 228b) の製造

窒素雰囲気下、Boc-D-アラニンメチルエステル (1.0 g) のジエチルエーテル (25 ml) 溶液に対し、3 mol/L メチルマグネシウムブロマイド-ジエチルエーテル溶液 (5.90 ml) を 0°C で加え、室温で3時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液でクエンチ後、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=70/30) で精製し、化合物 228b (0.86 g) を製造した。

工程 (ii): (3R)-3-アミノ-2-メチルブタン-2-オール・1塩酸塩 (化合物 228c) の製造

窒素雰囲気下、化合物 228b (0.86 g) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に対し、4 mol/L 塩酸/酢酸エチル溶液を加え、室温で2時間攪拌した。トルエン共沸後、得られる固体を酢酸エチルでスラリー洗浄し、化合物 228c (0.54 g) を製造した。

工程 (iii): (3R)-2-メチル-3-[(2-ニトロ-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)アミノ]ブタン-2-オール (化合物 228d) の製造

化合物 76 (200 mg) と化合物 228c (213 mg) を用いて、実施例 59 の工程 (i) と同様の方法で、化合物 228d (490 mg) を製造した。

工程 (iv): (3R)-2-メチル-3-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール

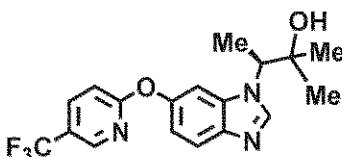
(化合物 228) の製造

化合物 228 d (490 mg) を用いて、実施例 59 の工程 (i i) と同様の方法で、化合物 228 (102 mg) を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.64 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.73 (1H, s), 4.27 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例 229: 対応する出発原料を用いて、実施例 228 と同様の方法で、下記表に示す実施例 229 の化合物を製造した。

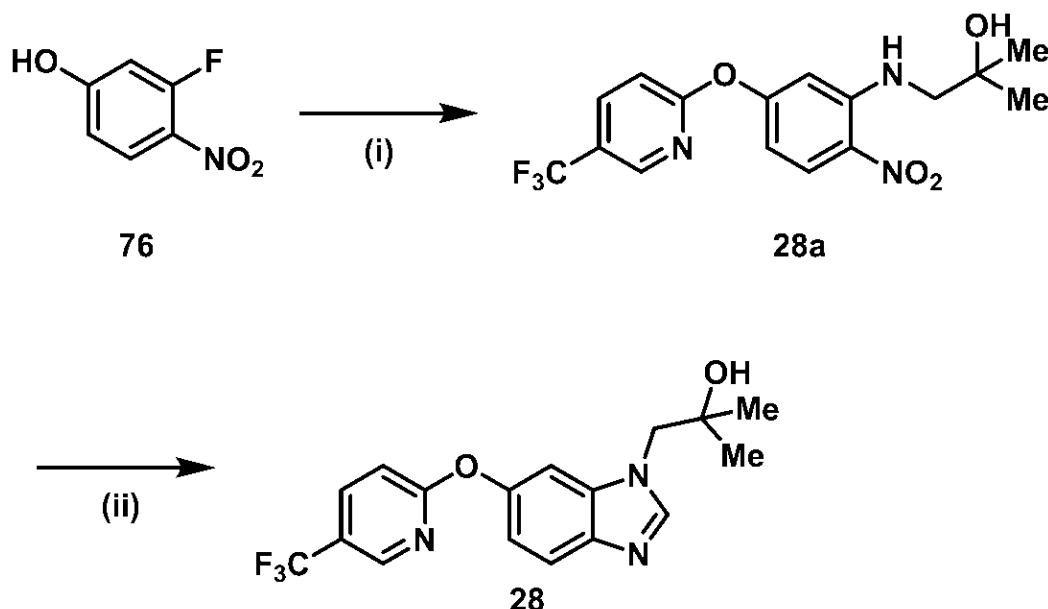
【表 12】

実施例	化学構造式	Spectrum data
229		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.64 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.82 (1H, s), 4.27 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.41 (1H, s).

【0209】

実施例 28: 2-メチル-1-(6-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール (化合物 28) の化合物は、以下の方法によっても製造できる。

【化 58】



【0210】

工程 (i): 2-メチル-1-[(2-ニトロ-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)アミノ]プロパン-2-オール (化合物 28a) の製造

化合物 76 (1.00 g) の NMP (16 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (2.06 g) を室温で加えた。1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (0.74 g) を加え、反応液を 100°C に加熱し、4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、

炭酸セシウム (3.11 g) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン (1.37 g) を加え、反応液を 100℃ に加熱し、3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、酢酸エチル、ヘキサンおよび水を加え、目的物を有機層に抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をスラリー洗浄 (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) し、化合物 28a (1.53 g) を製造した。

【0211】

工程 (ii): 2-メチル-1-(6-{[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロパン-2-オール (化合物 28) の製造

化合物 28a (0.50 g) のメタノール (6.7 mL) 溶液にオルトギ酸トリメチル (3.7 mL)、ギ酸 (0.52 mL) および亜鉛 (0.44 g) を加え、70℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、ロッシェル塩水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。濃縮して得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチル (= 1:5) を用いた再結晶によって精製し、化合物 28 (0.33 g) を製造した。

【0212】

薬理試験例

電位依存性 Na チャネル遺伝子発現細胞を用いた Na イオン電流の測定

Nav1.7 電流は、ヒト SCN9A 安定発現細胞を用いて、オートパッチクランプ法により測定した。

【0213】

ヒト SCN9A 安定発現細胞

テトラサイクリン誘導型 SCN9A 安定発現細胞は ChanTest 社より入手した。細胞は、10% ウシ胎児血清、100 units/mL Penicilline-Streptomycin、0.01 mg/mL Blastidicin、0.4 mg/mL Zeocin を含む Ham's F-12 培地で継代維持した。測定前日に、1 µg/mL テトラサイクリン、100 µmol/L Sodium butyrate、10% ウシ胎児血清、100 units/mL Penicilline-Streptomycin を含む Ham's F-12 培地に交換し、翌日オートパッチクランプ法にて Na イオン電流を測定した。

【0214】

Na イオン電流の電気生理学的測定

Na イオン電流は、オートパッチクランプ法により、以下の細胞外液、細胞内液を用いて測定した。

【0215】

細胞外液 (mmol/L): NaCl 130、MgCl₂ 2、CaCl₂ 2、CdCl₂ 0.1、NiCl₂ 0.1、Tetraethylammonium-Cl 18、4-aminopyridine 1、HEPES 10、(NaOH で pH 7.4 に調整)

【0216】

細胞内液 (mmol/L): CsF 120、EGTA 10、NaCl 15、HEPES 10、(CsOH で pH 7.2 に調整)

【0217】

刺激パルスの制御およびデータ取得は、EPC10 および Patch Master ソフトウェア (HEKA) を用いて実施した。データのサンプリングは 10 kHz で実施し、3 kHz のローパスフィルタでノイズ除去した。測定はすべて室温で行った。保持電位は Nav1.7 チャネルの 50% 不活性化電位 (-60 mV 付近) とし、20 ミリ秒の脱分極パルス (+10 mV) を 1 回与えた。被験化合物の阻害率は、脱分極パルスを与えた時のピーク電流が 500 pA 以上の細胞で、かつ、データ取得の終了までホールセルパラ

10

20

30

40

50

メーターの大きな変化がなかった細胞の結果から算出した。被験化合物のNaイオン電流に対する阻害率は、脱分極パルスによって生じた電流ピーク値をもとに、以下の計算式によって求めた。

Naイオン電流阻害率 (%) = $100 \times [(\text{評価化合物非存在下での電流ピーク値}) - (\text{評価化合物存在下での電流ピーク値})] / (\text{評価化合物非存在下での電流ピーク値})$

【0218】

試験結果：

実施例で得られた化合物について、Naイオン電流に対する阻害作用を評価した結果、本発明化合物がNav1.7に対して阻害作用を示すことが観察された。化合物濃度が10 μmol/Lのときの阻害率 (%) を下記表に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

実施例	阻害率 (%)	実施例	阻害率 (%)	実施例	阻害率 (%)	実施例	阻害率 (%)
1	83	2	85	3	65	4	52
5	39	6	41	7	67	8	32
9	77	10	52	11	75	12	58
13	25	14	68	15	57	16	67
17	31	18	41	19	39	20	91
21	12	22	73	23	47	24	56
25	72	26	39	27	31	28	82
29※	16	30	42	31	21	32	35
33	41	34	20	35	39	36	42
37	44	38	43	39	46	40	42
41	29	42	31	43	20	44	26
45	42	46	33	47	38	48	17
49※	23	50	25	51	44	52	46
53	69	54	62	55	37	56	45
57	47	58	48	59	49	60	52
90	15	91	24	92	16	93	42
94	73	95※	66	96※	32	97	83
98	25	99	12	100	10	101	43
102	59	103	10	104	57	105	38
106	50	107	51	108	57	109	30
110	58	111	52	112	39	113	68
114	26	115	31	116	33	117※	44
118	33	119	36	120	13	121	21
122	14	123	64	124	61	125	13
126※	7	127※	16	128	24	129	51
130	48	131	62	132	65	133	60
134	50	135	29	136	70	137	38
138	34	139	35	140	24	141	53
142	55	143	35	144	19	145	15
146	17	147	15	148	59	149	34
150	47	151	44	152	38	153	25
154	52	155	55	156	54	157	51
158	53	159	45	160	25	161	49
162	63	163	47	164	63	165	35
166	54	167	71	168	77	169	46
170	32	171	60	172	64	173	80

10

20

30

40

50

174	66	175	16	176	73	177	54
178	34	179	61	180	33	181	45
182※	11	183※	30	184	67	185	45
186	22	187	45	188	51	189	42
190	42	191	52	192	78	193	23
194	43	195	31	196	49	197	33
198	58	199	84	200	52	201	32
202	21	203	26	204	28	205	46
206	69	207	65	208	43	209	48
210	48	211	44	212	55	213	41
214	42	215	84	216	53	217	60
218	53	219	40	220	52	221	45
222	45	223	47	224	53	225	64
226	45	227	11	228※	66	229	32

※実施例 29、49、95、96、117、126、127、182、183および228は、化合物濃度が100 $\mu\text{mol/L}$ のときの阻害率(%)を表す。

【0219】

試験例(2)

ストレプトゾトシン誘発糖尿病性末梢神経障害性疼痛モデルにおける鎮痛作用の測定

本発明化合物のうち、代表的な化合物の神経障害性疼痛の抑制効果は、ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病性末梢神経障害ラットにおける鎮痛作用の評価により確認した。

病態動物モデルの作成は、Foxらの方法(Pain 81, 307-316, 1999)を一部改変して行った。雄性9週齢Wistarラットに45mg/kg体重のSTZを腹腔内投与し、糖尿病性末梢神経障害モデルを作成した。

鎮痛作用の評価法は、von Frey testを採用した。すなわち、動物の後足裏を毛髪(von Frey hair)でつつき、Chaplanらの方法(Journal of Neuroscience Methods 53, 55-63, 1994)に則った数式に当てはめることで、機械刺激に対する反応閾値(50% paw withdrawal thresholds)を算出した。

STZ投与後21日目以降においては、動物の後足の反応閾値は顕著に低下していることが予備検討により確認できたため、試験化合物の鎮痛作用は、STZ投与後21日目から30日目の間の何れかの日に評価した。試験化合物を評価する前日および前々日に反応閾値を測定し、平均した値を試験化合物投与前の反応閾値とした。

試験化合物投与前の反応閾値を平均した値の差が群間で小さくなるよう、及び群内のばらつきが小さくなるよう、動物を4-5群に分けた。

試験化合物の評価試験においては、試験化合物投与後の反応閾値を測定した。試験化合物は、3mg/kg体重を反応閾値測定の前1時間前に経口投与した。試験化合物の鎮痛作用の効力は、(試験化合物投与後の反応閾値) - (試験化合物投与前の反応閾値)の計算式によって反応閾値の延長幅(g)として表す。

【0220】

試験結果:

下記表に示すように、本発明化合物は、1.3~6.5gの反応閾値の延長幅を示した。なお、[]内の数字は、それぞれの試験における溶媒投与群の延長幅を表す。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

実施例	延長幅 (g)	実施例	延長幅 (g)
1	2.8 [1.8]	123	1.3 [0]
20	2.9 [0.9]	148	3.7 [0.4]
28	6 [1.9]	179	6.5 [1.4]
59	5.1 [0.9]	181	2.5 [1.4]
94	4.9 [0.7]	205	1.6 [0.6]
101	1.4 [0]	229	3.9 [0.6]
118	3.4 [0.4]		

10

以上の結果から、本発明化合物は、病態動物モデルである糖尿病性末梢神経障害ラットにおいて、経口投与で良好な鎮痛作用を示すことが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0 2 2 1】

本発明の化合物は、N a v 1 . 7 の関与する疾患、具体的には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害、多発性硬化症等の疾患に対して優れた治療剤として使用しうる。従って、本発明の化合物は、非常に有用な医薬となり得る。

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 K 31/4709(2006.01)
A 6 1 K 31/497(2006.01)
A 6 1 K 31/501(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
C 0 7 D 235/08 (2006.01)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 403/12 (2006.01)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)
C 0 7 D 405/06 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00
C 0 7 D 235/08
C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 405/06
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 417/12

C S P

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 岩本 浩平

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 金井 利夫

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 水嶋 真吾

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 足立 圭司

大阪府吹田市江の木町3番94号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 浦島 久仁子

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 新留 素子

(56)参考文献 国際公開第2017/024412 (WO, A1)

特許第6768674 (JP, B2)

国際公開第2016/117647 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)