

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 10 月 31 日 (31.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/085890 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/14, A61K
31/454, 31/4545, 31/497, 31/55, A61P 1/00, 1/08, 1/16,
1/18, 13/00, 17/00, 17/04, 25/04, 25/14, 25/16, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03958

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 19 日 (19.04.2002)

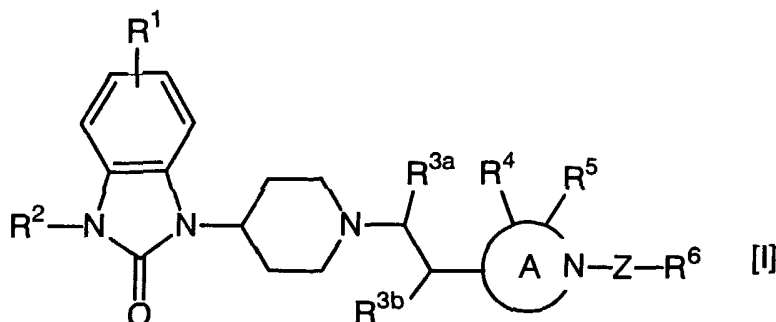
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-122057 2001 年 4 月 20 日 (20.04.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
Ibaraki (JP). 木村 敏史 (KIMURA, Toshifumi) [JP/JP];
〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製
薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 大嶽 憲一
(OTAKE, Norikazu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば
市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
Ibaraki (JP).(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR-
MACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央
区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZIMIDAZOLONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾロン誘導体

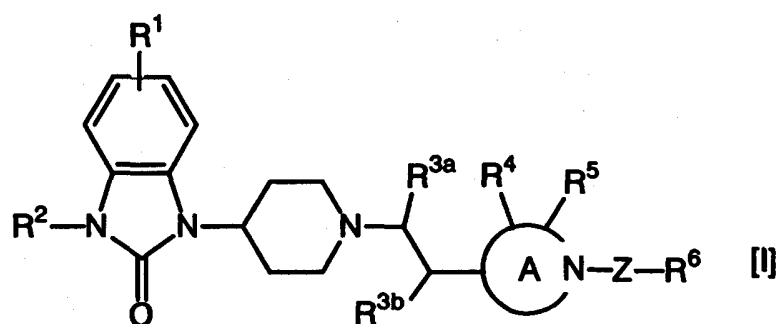
(57) Abstract: Benzimidazolone deriva-
tives typified by compounds represented
by the following general formula [I]
and so on: wherein R¹ and R² represent
each hydrogen, etc.; R^{3a}, R^{3b}, R⁴ and R⁵
represent each hydrogen, alkyl, etc.; R⁶
represents aryl, heteroaryl, etc.; the ring
A represents a 5- to 8-membered aliphatic
heterocycle having a nitrogen atom;
and Z represents carbonyl or sulfonyl.
Because of having an antagonistic effect
to muscarinic acetylcholine receptor, the
above benzimidazolone derivatives areuseful as remedies and/or preventives for, e.g., Parkinson's disease, drug-induced Parkinsonism, dystonia, akinesia, pancreatitis,
bilestone/cholecystitis, biliary mobility function error, achalasia, pain, itch, choline urticaria, irritable bowel syndrome, vomiting,
vomiturition, stagger, Meniere's disease, rolling diseases such as space sickness, sea sickness and car sickness and urinary errors.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I]



〔式中、 R^1 、 R^2 は、水素原子等を、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 は、水素原子、アルキル基等を、 R^6 は、アリール基又はヘテロアリール基等を表し、A環は窒素原子を1つ含有する5～8員の脂肪族複素環を表し、Zは、カルボニル基又はスルホニル基を表す。〕で表される化合物を代表とするベンズイミダゾロン誘導体等に関する。

本発明のベンズイミダゾロン誘導体は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に拮抗する作用を有し、例えばパーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、膵炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

明 細 書

ベンズイミダゾロン誘導体

5 技 術 分 野

- 本発明は、医薬の分野において有用な置換ベンゾイミダゾロン誘導体に関し、より詳しくは、ムスカリン性アセチルコリン受容体 M_1 と M_4 サブタイプの両方が一方に選択的拮抗作用を有する、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、膵炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害等の予防治療薬として有用な置換ベンゾイミダゾロン誘導体に関する。

背 景 技 術

- ムスカリン受容体には少なくとも5種のサブタイプ (M_1 受容体、 M_2 受容体、 M_3 受容体、 M_4 受容体、 M_5 受容体) があり、これら受容体は各組織又は臓器に異なった分布で存在している。アトロピン、スコポラミンに代表される非選択的ムスカリン受容体拮抗薬は、これらのサブタイプに対して同程度の強さの遮断作用を有する。これらの薬剤はパーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジアのような運動障害、膵炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシアのような消化器疾患、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病、排尿障害に有効であるが、一方で、心悸亢進、眼圧上昇、口渇、発汗抑制、散瞳、便秘などの副作用を引き起こし、そのため十分な薬効に必要な用量まで用いることができないことがしばしばある [Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE), 83-92頁 (1989年); Drug News & Perspe

ctive、5巻、6号、345-352頁(1992年) ; The Merck Manual 16th ed., 1282-1283頁, 1499頁(1992年) 等参照] 。

近年の研究により、これらの副作用は、 M_2 受容体と M_3 受容体の一方又は両方が関わっていることが示されてきた。すなわち、心悸亢進の副作用は主に M_2 受容体遮断に起因すると考えられており、一方、口渇・発汗抑制・散瞳・便秘は主に M_3 受容体遮断に起因すると考えられている [Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 292巻、3号、877-885頁(2000年) ; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 97巻、17号、9579-9584頁(2000年) 等参照] 。

一方、パーキンソン病・パーキンソニズム・ジストニア・アキネジアのような運動障害に関しては、 M_4 受容体に関わっていることが示唆されている [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 96巻、18号、10483-10488頁(1999年) 等参照] 。

又、 M_4 受容体は、胆嚢収縮、膀胱平滑筋の弛緩、疼痛等の様々な生理作用に関与していることも示唆されている [Pharmacological Research. 39巻、5号、389-95頁(1999年) ; Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 283巻、2号、750-6頁(1997年) ; Journal of Autonomic Pharmacology. 18巻、4号、195-204頁(1998年) ; Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 282巻、1号、430-439頁(1997年) 等参照] 。

更に、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、動揺病に関しては、下記論文に示されるデータから、 M_1 受容体又は M_4 受容体の関与が示唆される [Neuro

chemistry International. 25巻、5号、455-64
頁(1994年)、Neuropharmacology. 27巻、9号、94
9-56頁(1988年)等参照]。

上記のことを考慮すると、 M_1 又は M_4 受容体に対して選択的な拮抗作用を有し
5、 M_2 、 M_3 受容体に対する遮断効果が弱い物質は、心悸亢進、口渇、発汗抑制、
散瞳、便秘等の副作用を起こさずに、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニ
ズム、ジストニア、アキネジア、腓炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカ
ラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めま
い、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害等の疾病
10 に治療効果を示すことが期待できる。

本発明化合物と構造的に近似する化合物は、国際公開公報WO96/1326
2号、WO97/16192号、WO97/40035号、WO99/3248
1号等の開示されており、いずれも1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジ
ヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン骨格を有する点で共通する。しか
15 しながら、WO97/16192号、WO97/40035号又はWO99/3
2481号に記載の化合物類は、上記骨格のピペリジン環の1位に置換する官能
基の種類が本願とは異なっている。一方、WO96/13262号ではピペリジ
ン環1位の置換基の種類が幅広い範囲をもってクレイムされており、本願に係る
化合物の一部がこの中に包含されるものの、本発明の特徴であるピペリジン環と
20 含窒素脂環族複素環基との間にスペーサーを有する化合物については何ら具体的
開示がされていない。

更には、WO99/32481号又はWO97/40035号に開示されてい
る化合物については、特にムスカリン M_1 又は M_4 受容体に対し高い選択性を持つ
て阻害することについては記載されていない。一方、WO97/16192号、
25 WO96/13262号に記載の化合物は、ムスカリン M_1 、 M_2 及び M_4 受容体
に対して阻害作用を示し、 M_3 受容体に対する阻害作用は弱いと記されている
が、具体的な化合物とその阻害活性については何ら開示されておらず、又、 M_1
及び M_4 受容体に対して選択的阻害作用を有することについては記載がない。

発明の開示

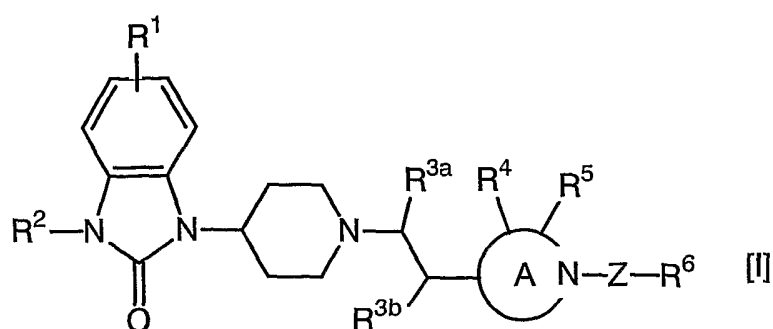
本発明は、医薬品として有用なムスカリン性受容体 M_1 サブタイプ又は M_4 サブタイプ、特に M_4 サブタイプに対して選択的拮抗作用を有する化合物及びその製造方法を提供することを目的とする。

更に本発明は、ムスカリン性受容体拮抗薬、及びムスカリン性受容体（特に M_1 又は M_4 受容体）が関連する疾病或いは症状の治療薬・予防薬を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行い、1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンと含窒素複素環基とを有する化合物群において、両部分構造の間にエチレン基をスペーサーとして有することを化学構造的特徴とする特定のベンズイミダゾロン誘導体が、ムスカリン性受容体の M_1 又は M_4 サブタイプ、特に M_4 サブタイプに対し選択的拮抗作用を有することを見だし、更にこれらの化合物が、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、腓炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害等の予防薬或いは治療薬として有用であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

項1. 一般式 [I]



[式中、A環

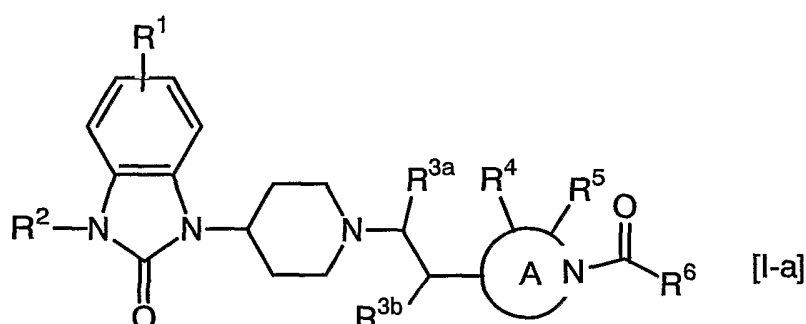


- (以下、この基を「A環」という。)は、窒素原子を1つ含有する5～8員の脂肪族複素環を表す。 R^1 は、ベンゼン環上に結合しており、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し； R^2 は、水素原子又はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を表し； R^{3a} 及び R^{3b} は、水素原子又は R^3 を表し、 R^{3a} が水素原子のとき R^{3b} は R^3 を表し、 R^{3a} が R^3 のとき R^{3b} は水素原子を表し； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルケニル基を表し、又は R^3 （即ち、 R^{3a} 又は R^{3b} ）と R^4 とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成し；
- 10 R^4 及び R^5 は、複素環を構成する任意の炭素原子に結合しており、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルケニル基を表すか、 R^4 又は R^5 がこれらが結合する炭素原子とともにメチレン基を形成するか、 R^3 （即ち、 R^{3a} 又は R^{3b} ）と R^4 とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成するか或いは R^4 と R^5 とが一緒にな
- 15 ってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成し； R^6 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級シクロアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、
- 20 低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、（低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基、
- 25 （低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基、（低級アルキルスルホニル）アミ

ノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基及びフェノキシ基の群から選択される１種若しくは２種以上の置換基を有してよいアリール基又はヘテロアリール基を表し；Zは、カルボニル基（ $-\text{CO}-$ ）又はスルホニル基（ $-\text{SO}_2-$ ）を表す。

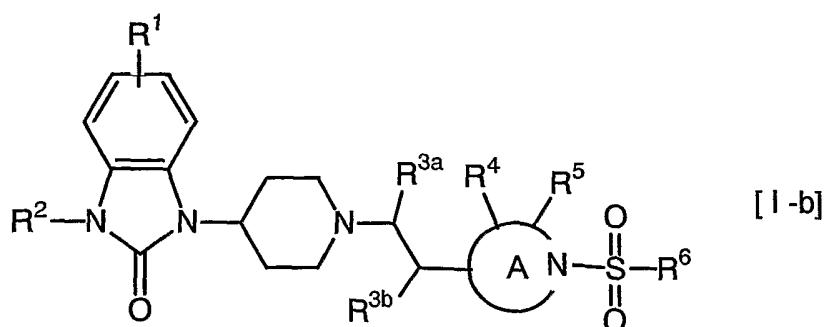
5] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項２．一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体が、一般式 [I-a]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環は、項１に記載のものと
同じである。] である項１に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

10 項３．一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体が、一般式 [I-b]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環は、項１に記載のものと
同義である。] である項１に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項４．A環が、ピロリジン環、ピペリジン環、ペルヒドロアゼピン環、ヘプタメ
15 チレンイミン環及び１，２，５，６－テトラヒドロピリジン環からなる群から選
択されるものである項１に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項５． R^6 が、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、２－トリル基、
３－トリル基、４－トリル基、２－クロロフェニル基、３－クロロフェニル基、

- 4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、
- 5 3-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、2-(アセトアミド)フェニル基、3-(アセトアミド)フェニル基、3-(クロロメチル)フェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-(フェノキシ)フェニル基、3-(フェノキシ)フェニル基、ピラジニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-クロロ-3-
- 10 ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-シアノ-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2, 3-ジクロロピリジン-5-イル基、5-メチル-3-ピリジル基、2-メトキシピリジル基、2-フェノキシピリジル基、2-(メチルチオ)ピリジル基、2-メチルピリジン-5-イル基、3-ブロモピリジン-5-イル基、2, 6-ジメトキシピリジ
- 15 基、2-(プロピルチオ)ピリジル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-キノリル基及び3-キノリル基からなる群から選択される基である項1に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項6. 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体が、

- ・ 1-[1-[2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 20 ・ 1-[1-[2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1-[1-[2-[1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]
- 25]ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール

ー2-オン、

・ 1- [1- [2- [1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-1- (ピラジニルカルボニル) -4-ピリジル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

5 ・ 1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) -3-メチレン-ピペリジン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

・ (S*) -1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-
10 ベンズイミダゾール-2-オン、

・ (R*) -1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オン、

・ (S*) -1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロア
15 ゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-
ーベンズイミダゾール-2-オン、

・ (R*) -1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロア
ゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-
ーベンズイミダゾール-2-オン、

20 ・ 1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル]
プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾ
25 ール-2-オン、

・ 1- [1- [2- [1- (3-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

- ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ピリジルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルエチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- ・ 1 - [1 - [2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ピリジルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (2 - クロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- 10 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - クロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ブロモベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- 15 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ヨードベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- 20 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3, 4 - ジクロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- 25 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ピリジルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 *H* - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- ・ 1 - [1 - [2 - [1 - [(5 - クロロ - 3 - ピリジル) カルボニル] ピペリ

- ジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [1- [(4, 5-ジクロロ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- [(5-ブromo-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- (2-テノイル) ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- (1-ピラジニルカルボニルピペリジン-4-イル) エチル] -ピペリジン-4-イル] -5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- [(5, 6-ジクロロ-3-ピリジル) カルボニル] -ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- [(2-プロピルチオ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [4-フルオロ-1- (ピラジニルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [4-フルオロ-1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-

ベンズイミダゾール-2-オン、

・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) - 3- (ピラジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

5 ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 α) - 3- (ピラジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) - 3- (3-ピリジルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1,

10 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 α) - 3- (3-ピリジルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

15 ・ 1- [1- [(1 α , 7 α , 9 β) - 4- (ピラジニルカルボニル) - 4-アザビシクロ [5. 3. 0] ノナン-9-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

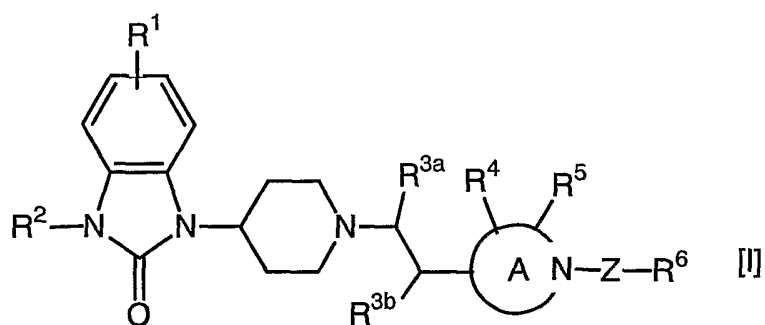
・ 1- [1- [2- [7- (3-ピリジルカルボニル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

20 ・ 1- [1- [2- [7- (ピラジニルカルボニル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン若しくは

・ 1- [1- [[6- (3-ピリジルカルボニル) - 6-アザスピロ [2. 5] オクタン-1-イル] メチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2

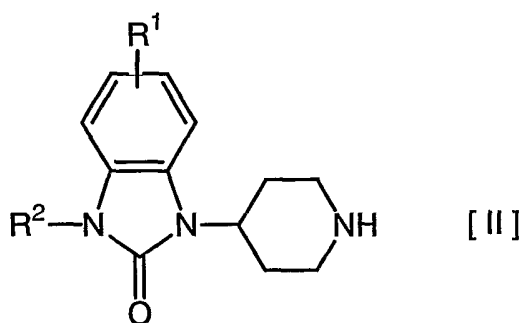
25 H-ベンズイミダゾール-2-オンである項1に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項7. 一般式 [I]

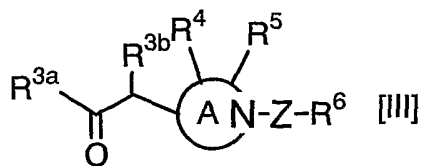


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及び A 環は、項1に記載のものと同一である。〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

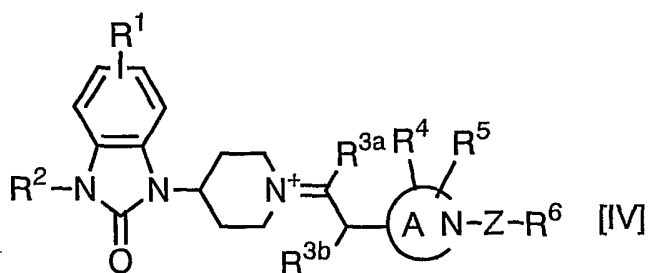
5 a) 一般式 [II]



〔式中、 R^1 、 R^2 は、前記に同一である。〕で表される化合物と一般式 [III]



10 〔式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及び A 環は、前記に同一である。〕で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]

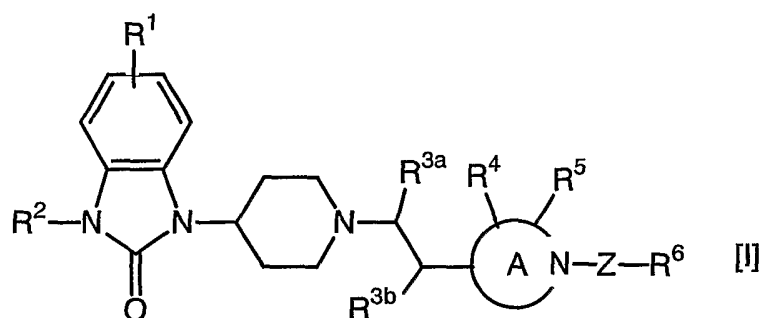


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環は、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、

b) 工程 a) で得られた一般式 [I V] で表される化合物を還元（窒素－炭素二重結合を還元）する工程、

5 を包含する方法、

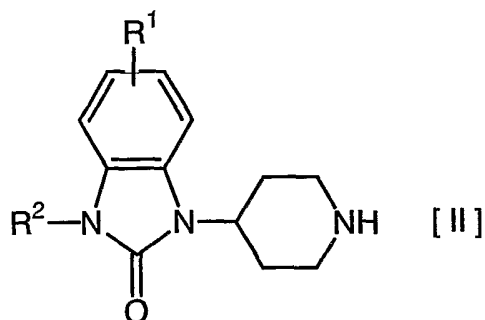
項 8. 一般式 [I]



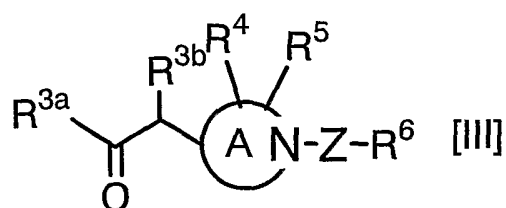
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環は、項 1 に記載のものと同じである。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方

10 法であって、

一般式 [I I]

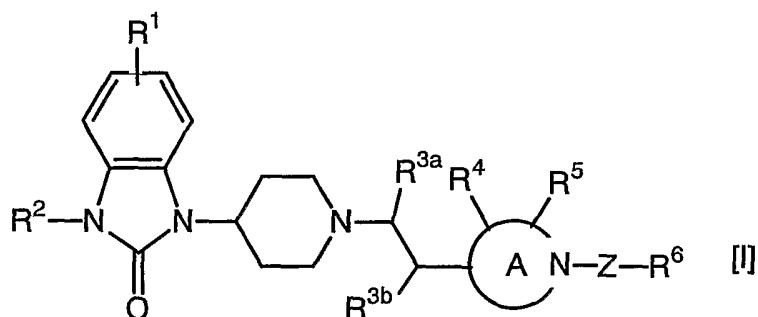


[式中、 R^1 及び R^2 は、前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [I I I]



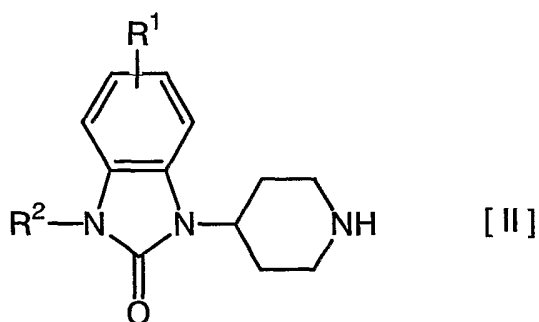
[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及びA環は、前記に同じである。] で表される化合物とを、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素亜鉛及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群から選択される反応剤（還元剤）の存在下で反応させる工程、を包含する方法、

5 項9. 一般式 [I]

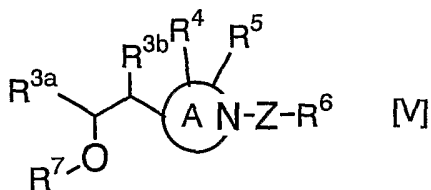


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及びA環は、項1に記載のものと同じである。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

10 一般式 [II]



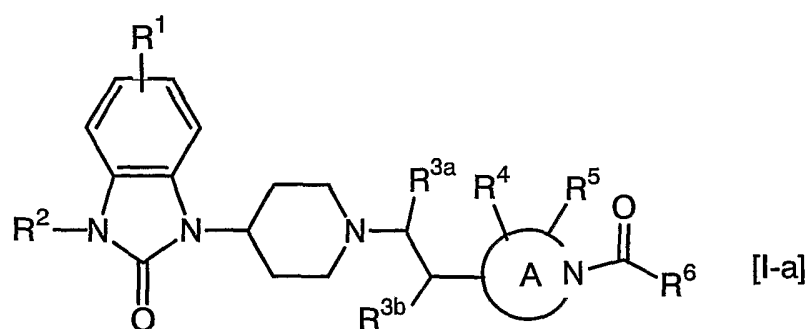
[式中、 R^1 及び R^2 は、前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [V]



[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及びA環は、前記に同じである。 R^7 は、メチルスルホニル基、フェニルスルホニル基又はp-トリルスルホニル基を

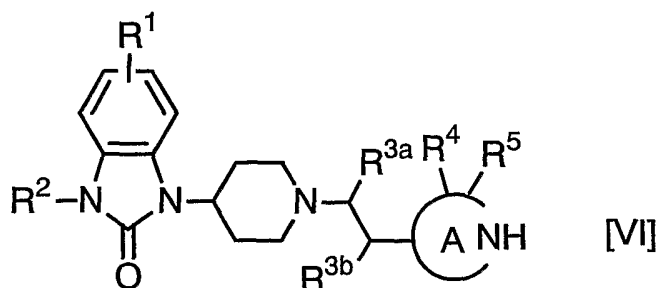
表す。] で表される化合物とを、好ましくは塩基の存在下、反応させる工程を包含する方法、

項 10. 一般式 [I-a]



- 5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環は、項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

一般式 [VI]

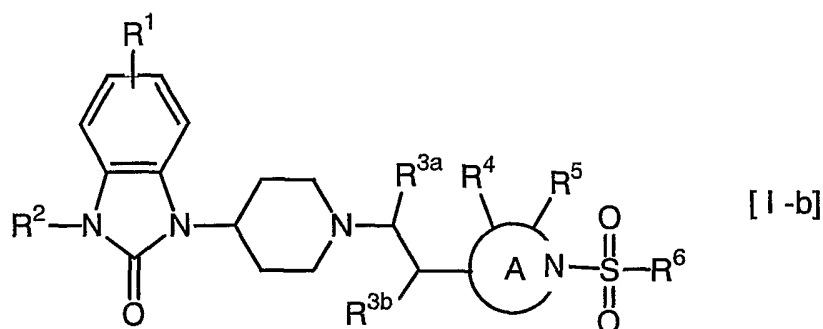


- 10 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及びA環は、前記に同一である。] で表される化合物と、一般式 [VII-a]



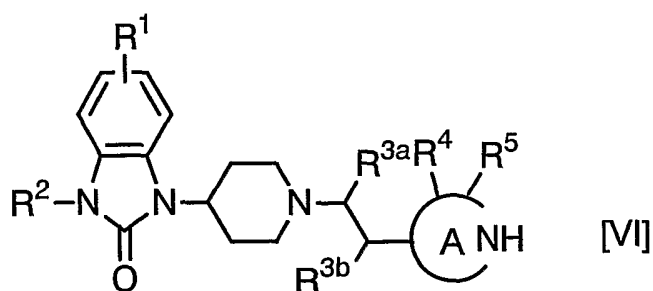
[式中、 R^6 は、前記に同一である。] で表されるカルボン酸又はその活性化誘導体とを反応（アミド化反応）させる工程を包含する方法、

- 15 項 11. 一般式 [I-b]

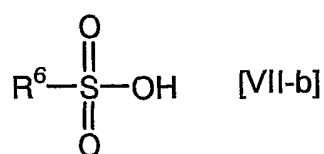


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環は、項1に記載のものと同一である。〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

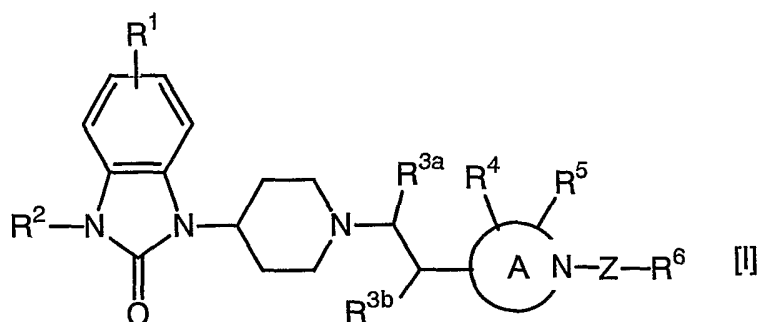
5 一般式〔VI〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及びA環は、前記に同一である。〕で表される化合物と、一般式〔VII-b〕

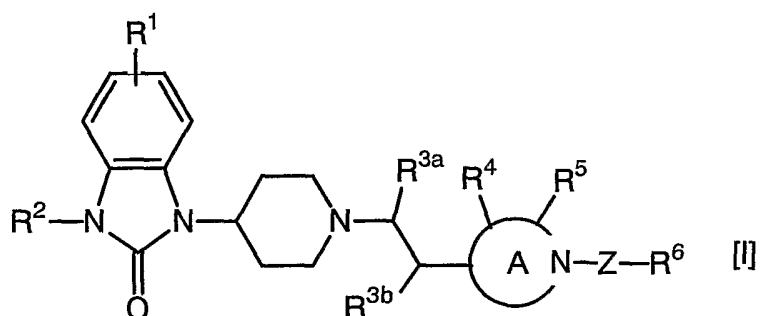


- 10 〔式中、 R^6 は、前記に同一である。〕で表されるスルホン酸若しくはその活性化化誘導体とを、塩基の存在下又は非存在下で反応させる工程を包含する方法、
項12. 一般式〔I〕



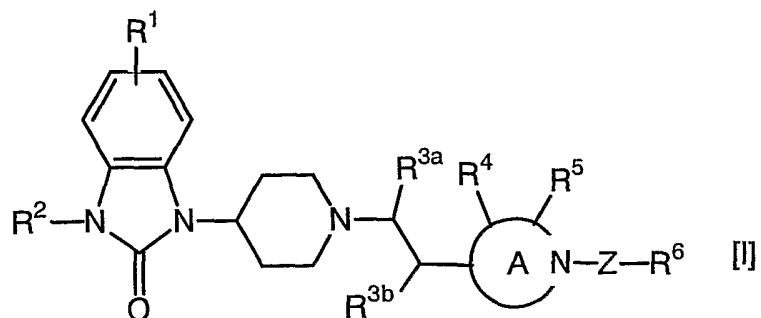
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及び A 環は、項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、及び薬学的に許容されうる添加剤を含有する医薬組成物、

5 項13. 一般式 [I]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及び A 環は、項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩を有効成分とするムスカリン性受容体拮抗薬、

10 項14. 一般式 [I]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及び A 環は、項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩を有効成分とするムスカリン性受容体拮抗薬、

分とする、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、膵炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、動揺病又は排尿障害の治療薬及び／又は予防薬に関する。

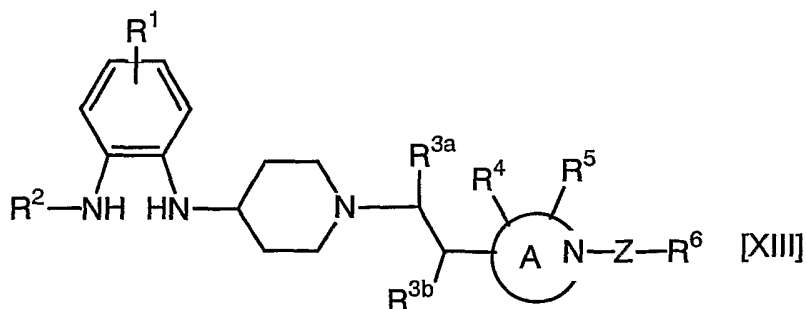
5 さらに本発明は、

項 1 5. R^{3a} 及び R^{3b} が両方とも水素原子であるか、又は R^{3a} 若しくは R^{3b} のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチル基である項 1～3 のいずれかの項に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項 1 6. R^6 が、フェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、
10 4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、ピラジニル基及び3-ピリジル基からなる群から選択される基である項 1～3 のいずれかの項に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、

項 1 7. 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

15 一般式 [XIII]

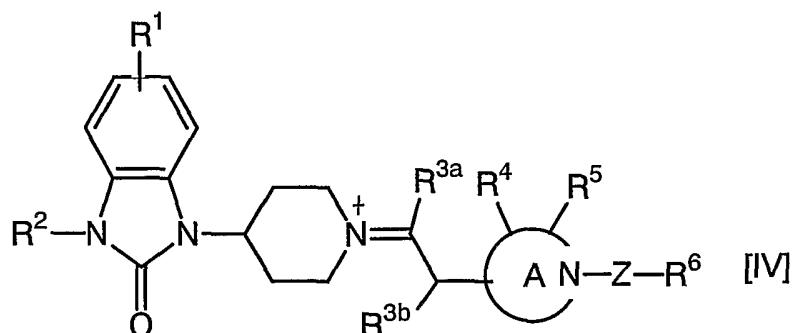


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z 及び A 環は、前記に同じである。] で表される化合物と、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、ジホスゲン、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸 S、S-ジメチル、ジチオ炭酸 S、S-ジエチル及び尿素からなる群より選ばれる化合物とを、好ましくは塩基の存在下で反応させる工程を包含する方法、

20

項 1 8. 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

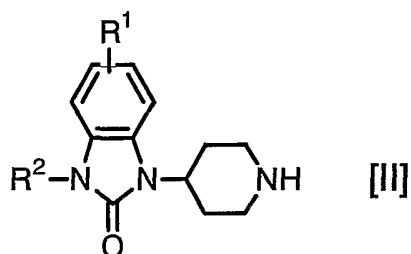
一般式 [I V]



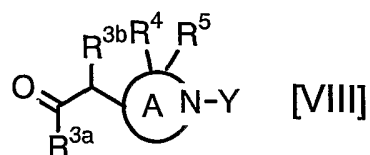
- 5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z 及び A 環は、前記に同じである。] で表される化合物を還元する（窒素－炭素二重結合を還元する）工程を包含する方法、

項 19. 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

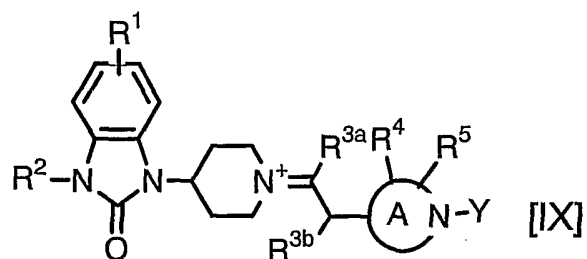
a) 一般式 [I I]



- 10 [式中、 R^1 及び R^2 は、前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [V I I I]

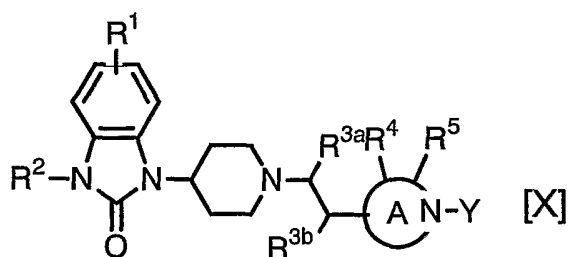


[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及び A 環は前記に同じである。Y は、アミノ基の保護基を表す。] で表される化合物とを反応して一般式 [I X]



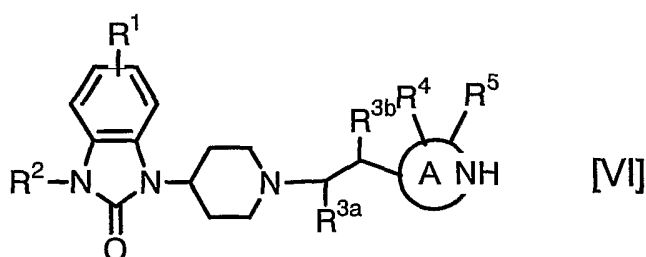
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、Y及びA環は、前記に同じである。
] で表される化合物とする工程、

- b) 前記工程 a) で得られた一般式 [IX] で表される化合物中の窒素－炭素二
5 重結合を還元して一般式 [X]



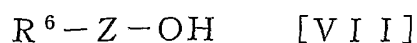
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、Y及びA環は、前記に同じである。
] で表される化合物とする工程、

- c) 前記工程 b) で得られた一般式 [X] で表される化合物の保護基Yを除去し
10 て一般式 [VI]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及びA環は、前記に同じである。]
で表される化合物とする工程、

- d) 前記工程 c) で得られた一般式 [VI] で表される化合物と一般式 [VII]
15]

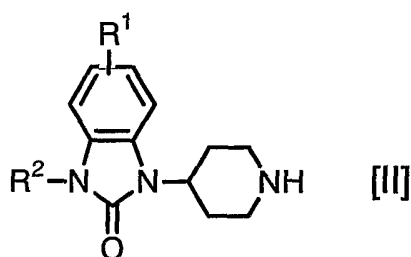


[式中、 R^6 及びZは、前記に同じである。]

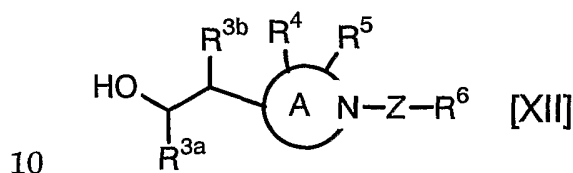
で表されるカルボン酸、スルホン酸又はそれらの活性化誘導体とを反応（アミド化反応）させる工程、を包含する方法、

項20. 一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

一般式〔II〕



[式中、 R^1 及び R^2 は、前記に同じである。] で表される化合物と一般式〔XI〕



[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環は、前記に同じである。] で表される化合物とを、ジアルキルアゾジカルボキシレート及び、トリアリールホスフィン又はトリアルキルホスフィン等の有機リン化合物の存在下、縮合反応する工程を包含する方法、

項21. パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、腓炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、動揺病又は排尿障害用の治療及び／又は予防に適する医薬組成物の調製のための一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の使用、

項22. 一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩を患者に投与することを特徴とする、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、腓炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、

疼痛、搔痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、動揺病又は排尿障害の治療方法及び／又は予防方法、に関する。

以下、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が
5 例示される。

「低級アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基が例示され、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、
10 2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル
15 基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「フェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基の任意の位置の水素原子がフェニル基で置換されていてもよい基が例示され、前記の具体例に加えて、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」としては、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルケニル基が例示され、具体的にはビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチルビニル基、2-メチルアリル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテ
25 ニル基等が挙げられる。

「低級アルキニル基」としては、炭素数2～6の直鎖又は分岐状のアルキニル基が例示され、具体的にはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-メチル

ー２－ブチニル基、１－ペンチニル基、１－ヘキシニル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」としては、炭素数３～６のシクロアルキル基が例示され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

- 5 「ハロゲン化低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基における置換可能な任意の水素原子が１又は２以上、好ましくは１～３個のハロゲン原子で置換されているアルキル基が例示され、具体的にはクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－クロロエチル基、２，２－ジクロロエチル基、２－フルオロエチル基、１，２－ジフルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，
10 ２－トリフルオロエチル基等が挙げられる。

- 「低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*－ブチルアミノ基、*tert*－ブチルアミノ基等が挙げられる。
15

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

- 20 「低級アルキルチオ基」としては、硫黄原子に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、*sec*－ブチルチオ基、*tert*－ブチルチオ基等が挙げられる。

- 「低級アルキルスルホニル基」としては、スルホニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*sec*－ブチルスルホニル基、*tert*－ブチルスルホニル基等が挙げられる。
25

「低級アルコキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキル基が置換した基、

すなわち、炭素数 1～6 のアルコキシ基が例示され、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。

- 「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、前記低級
- 5 アルコキシ基の置換可能な任意の位置が 1 又は 2 以上、好ましくは 1～3 のフッ素原子で置換されていてもよいアルコキシ基が例示され、具体的には上記に例示したアルコキシ基に加えて、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられる。

- 10 「低級アシル基」としては、炭素数 1～6 のアルカノイル基が例示され、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

- 「低級アシルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アシル基が置換した基が例示され、具体的にはホルムアミド基、アセトアミド基、プロピオニルアミノ
- 15 基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

- 「低級アルコキシカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルコキシ基が置換した基、すなわち、総炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が例示され、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基等
- 20 が挙げられる。

- 「低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。
- 25

「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基に前記低級アル

キル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルファモイル基」としては、スルファモイル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、ブチルスルファモイル基、*sec*-ブチルスルファモイル基、*tert*-ブチルスルファモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルスルファモイル基」としては、スルホニル基に前記ジ低級アルキルアミノ基が結合した基が例示され、具体的にはジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジプロピルスルファモイル基、メチルプロピルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルバモイル基が結合した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、ブチルカルバモイルオキシ基、*sec*-ブチルカルバモイルオキシ基、*tert*-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、酸素原子に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジプロピルカルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルコキシカルボニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、ペントキシカルボ

ニルアミノ基等が挙げられる。

「（低級アルキルスルファモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルファモイル基がモノ置換した基が例示され、具体的には（メチルスルファモイル）アミノ基、（エチルスルファモイル）アミノ基、（プロピルスルファモイル）アミノ基、（イソプロピルスルファモイル）アミノ基、（ブチルスルファモイル）アミノ基、（*sec*-ブチルスルファモイル）アミノ基、（*tert*-ブチルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

「（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルスルファモイル基が置換した基が例示され、具体的には（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチルメチルスルファモイル）アミノ基、（ジプロピルスルファモイル）アミノ基、（メチルプロピルスルファモイル）アミノ基、（ジイソプロピルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

「（低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルファモイル基及び前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的には（メチルスルファモイル）メチルアミノ基、（エチルスルファモイル）メチルアミノ基等が挙げられる。

「（ジ低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルスルファモイル基及び前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的には（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（ジエチルスルファモイル）メチルアミノ基等が挙げられる。

「（低級アルキルスルホニル）アミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルホニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「（低級アルキルカルバモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルカルバモイル基がモノ置換した基が例示され、具体的には（メチルカルバ

モイル) アミノ基、(エチルカルバモイル) アミノ基、(プロピルカルバモイル) アミノ基、(イソプロピルカルバモイル) アミノ基、(ブチルカルバモイル) アミノ基、(*sec*-ブチルカルバモイル) アミノ基、(*tert*-ブチルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。

- 5 「(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルカルバモイル基がモノ置換した基が例示され、具体基には(ジメチルカルバモイル) アミノ基、(ジエチルカルバモイル) アミノ基、(エチルメチルカルバモイル) アミノ基、(ジプロピルカルバモイル) アミノ基、(メチルプロピルカルバモイル) アミノ基、(ジイソプロピルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。
- 10

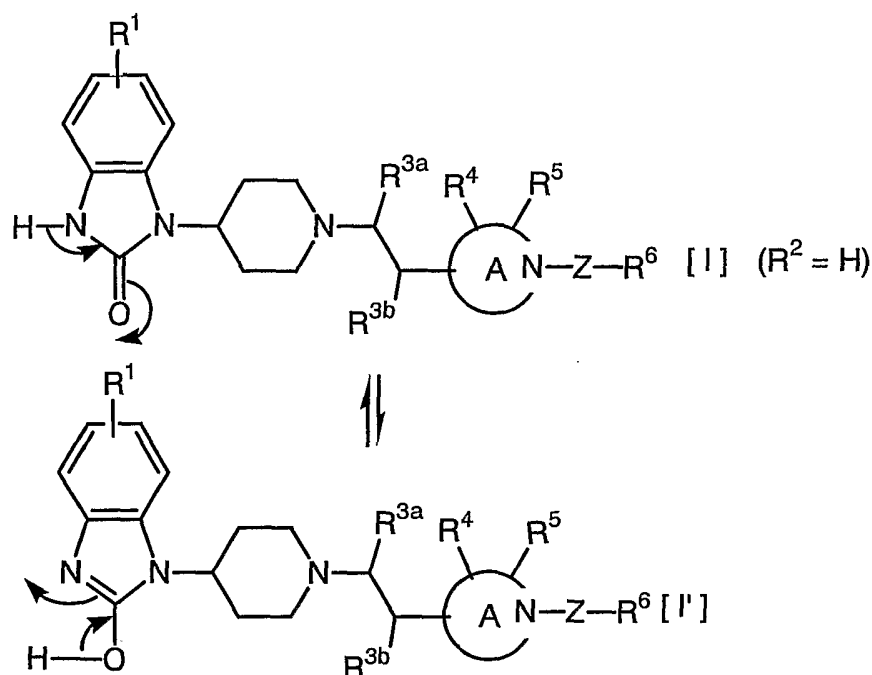
- 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体の「塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性複素環基における酸付加塩を挙げることができる。該酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；マレイン酸塩、
- 15 フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体

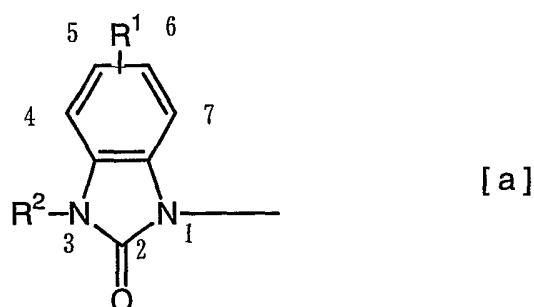
- 本発明の一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体を更に具体的に開示するため、一般式 [I] において用いられる各種記号につき、その具体例を挙げて更に詳細に説明する。
- 20

- 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体は、その置換基の態様によって光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。
- 25

又、 R^2 が水素原子である場合、一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体には式 [I'] で表される互変異性体が存在しうが、この互変異性体又はその塩も本願発明に包含される。



尚、本明細書では、本発明化合物の 2-ベンズイミダゾロン骨格の位置番号を下記式 [a] のとおりとして化合物の命名その他の説明を記載するものとする。



- 5 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体において R^1 としては、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基が例示され、より具体的にはハロゲン原子としてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が例示され、低級アルキル基としてメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が例示され、更に、低級アルコキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、
- 10 イソプロポキシ基等が例示され、なかでも水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が推奨される。

R^1 の置換位置は、ベンズイミダゾロン骨格内ベンゼン環上 4、5、6、7 位のいずれでも差し支えない。

一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体において R^2 としては、水

素原子、又はフェニル置換基を有してよい低級アルキル基が例示され、具体的には水素原子のほかに、メチル基、エチル基、プロピル基、ベンジル基、2-フェニルエチル基等が例示され、好ましくは水素原子が推奨される。

R^1 及び R^2 を含むベンズイミダゾロン骨格 [a] として具体的には、

- 5 ・ 1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 4-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 4-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 4-プロピル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- 10 ・ 4-エトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 4-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 4-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 5-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 5-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- 15 ・ 5-プロピル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 5-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 5-エトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 5-ブロモ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 5-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- 20 ・ 5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 6-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 6-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 6-プロピル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 6-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- 25 ・ 6-エトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 6-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- ・ 7-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、

- ・ 7-エチル-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 7-プロピル-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 7-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 7-エトキシ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - 5 ・ 7-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 7-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 3-ベンジル-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)
- 等が例示され、好ましくは、

- 10 ・ 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 4-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 6-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 4-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - 15 ・ 5-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
 - ・ 5-ブロモ-1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン) 、
- が推奨される。

一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体において、A環である



は、窒素原子を一つ含有する5～8員の脂肪族複素環であり、具体的にはピロリジン環、ピペリジン環、ペルヒドロアゼピン環、ヘプタエチレンイミン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン環、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン環等が例示され、好ましくはピロリジン環、ピペリジン環、ペルヒドロアゼピン環、ヘプタメチレンイミン環又は1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン環が推奨される。

25

一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体においてR^{3a}、R^{3b}は、水

素原子又は R^3 を表し、 R^{3a} が水素原子のとき R^{3b} は R^3 を表し、 R^{3a} が R^3 のとき R^{3b} は水素原子を表す。 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級（炭素数1～6の）アルキル基、低級（炭素数2～6の）アルケニル基を表すか、或いは R^3 と R^4 とが一緒になって（すなわち、 R^3 と R^4 とが互いに結合して）これら5
らが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成してもよい。

具体的な R^3 として、水素原子、水酸基以外にフッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ビニル基等が例示され、 R^3 と R^4 とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに形成する3～6員環の炭素環として、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が例示される。10

R^3 として好ましくは、水素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基が推奨され、又、 R^3 と R^4 とがいっしょになってこれらが結合する炭素原子とともに環を形成するものとしてシクロプロパン環、シクロペンタン環又はシクロヘキサン環を形成するものが推奨される。

15 一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体において R^4 、 R^5 は、複素環を構成する任意の炭素原子に結合しており、各々同一又は異なっていてよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級（好ましくは炭素数1～3）アルキル基、低級（好ましくは炭素数2～3）アルケニル基を表すか、 R^3 と R^4 とが一緒になって（すなわち、 R^3 と R^4 とが互いに結合して）これらが結合する炭素原子ととも20
もに3～6員環の炭素環を形成するか、 R^4 若しくは R^5 がこれらが結合する炭素原子とともにメチレン基を形成するか（下記の $r-15$ ）、若しくは、 R^4 と R^5 とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに（すなわち、 R^4 と R^5 とが互いに結合して）3～6員環の炭素環を形成してもよい。

R^4 及び R^5 における具体的なハロゲン原子としてはフッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子が例示され、低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が例示され、低級アルケニル基としてビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基が例示される。

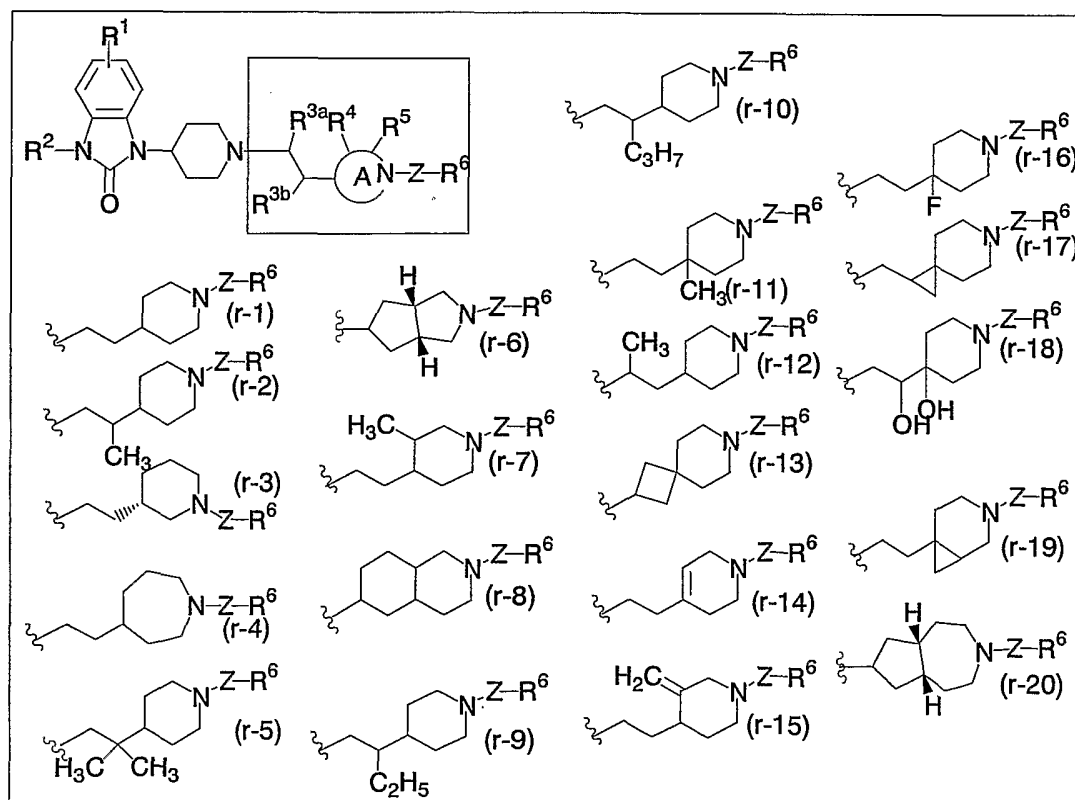
R^3 と R^4 とが一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の

炭素環を形成する場合、環としてシクロプロパン環（下記の r-17）、シクロブタン環（下記の r-13）、シクロペンタン環（下記の r-6 又は r-20）、シクロヘキサン環（下記の r-8）が例示される。

R⁴とR⁵とが一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに3～6員の炭素環を形成する場合、環としてシクロプロパン環（下記の r-19）、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が例示される。

これらの置換基の態様の中でも、好ましくはR⁴又はR⁵として水素原子、水酸基、フッ素原子が推奨され、又、R⁴又はR⁵がこれらが結合する炭素原子とともにメチレン基を形成するものが推奨され、R³とR⁴とがいっしょになってそれらが結合する炭素原子とともに形成する環としてシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が推奨され、更にR⁴とR⁵とがいっしょになってそれらが結合する炭素原子とともに形成する環としてシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が推奨される。

R³、R⁴、R⁵を含有する脂肪族複素環基の好ましい組み合わせとして、以下の構造のものが例示される。



上記組み合わせの中でも特に、 $(r-1)$ 、 $(r-2)$ 、 $(r-4)$ 、 $(r-15)$ 、 $(r-16)$ の構造のものが推奨される。

一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体において R^6 としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級シクロアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、（低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基、（低級アルキルスルホニル）アミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基及びフェノキシ基からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基、好ましくは1種若しくは2種の置換基を有してよいアリール基又はヘテロアリール基が例示される。これらの置換基の2種以上がアリール基又はヘテロアリール基に結合する場合、その置換基は、同一であっても異なってもよい。

該アリール基として、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基が例示され、該ヘテロアリール基として、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1～3のヘテロ原子を含有する5員若しくは6員の単環式ヘテロアリール基、又は前記単環式ヘテロアリール基と前記アリール基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロアリール基が互いに縮合した縮合環式ヘテロアリール基が例示される。

具体的な R^6 におけるアリール基としてフェニル基、1-ナフチル基、2-ナ

- フチル基、9-アントリル基が例示され、又、ヘテロアリール基として2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、5-テトラゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、ベンゾ[b]フラン-2-イル基、ベンゾ[b]フラン-3-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、3-ベンゾイソオキサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、3-ベンゾイソチアゾリル基、1*H*-ベンゾトリアゾール-4-イル基、1*H*-インダゾール-3-イル基、6-プリニル基、8-プリニル基、2-キノリル基、4-キノリル基、1-イソキノリル基、4-イソキノリル基、1-フタラジニル基、4-ナフチリジニル基、2-キノキサリニル基、5-キノキサリニル基、4-キナゾリニル基、4-シンノリニル基、4-プテリジニル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が例示される。

- アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい低級アルケニル基としては、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、

2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-アリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-ビニル基、2-メチル-アリル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が例示される。

5 アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい低級アルキニル基としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基等が例示される。

10 アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよいハロゲン化低級アルキル基とは、1個又は複数のハロゲン原子が置換した低級アルキル基を意味し、例えば、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、
15 ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロエチル基、ジクロロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい低級アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、
20 ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよいジ低級アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が例示され
25 る。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい低級アルキルスルホニル基

としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してもよい、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アシルアミノ基としては、例えばホルムアミド基、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよいジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アルキルスルファモイル基としては、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよいジ低級アルキルスルファモイル基としては、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよいジ低級アルキルカルバモイル

オキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基等が例示される。

- 5 アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（低級アルキルスルファモイル）アミノ基としては、例えば（メチルスルファモイル）アミノ基、（エチルスルファモイル）アミノ基等が例示される。

- 10 アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基としては、例えば（メチルスルファモイル）メチルアミノ基等が例示される。

- 15 アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（ジ低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基としては、例えば（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基等が例示される。

アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（低級アルキルスルホニル）アミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基等が例示される。

- 20 アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基等が例示される。

- 25 アリール基又はヘテロアリール基に置換してよい（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が例示される。

これらの各種置換基を有してよいアリール基又はヘテロアリール基（即ち、 R^6 ）として具体的には、

・ 2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、

- 2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、6-フルオロ-3-ピリジル基、6-ブロモ-3-ピリジル基、5, 6-ジクロロ-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピラジニル基等のハロゲン化アリール基又はヘテロアリール基、
- 10 ・ 2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、5-シアノ-3-ピリジル基等の、シアノ基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基等の、ニトロ基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、
- 15 ・ 2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-メチル-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-メチル-2-ピラジニル基等の、低級アルキル置換基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、
- 20 ・ 2-ビニルフェニル基、3-ビニルフェニル基、4-ビニルフェニル基、5-ビニル-3-ピリジル基等の、低級アルケニル置換基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-エチニルフェニル基、3-エチニルフェニル基、4-エチニルフェニル基、5-エチニル-3-ピリジル基、2-(1-プロピニル)フェニル基、3-(1-プロピニル)フェニル基、5-(1-プロピニル)-3-ピリジル基、3-(1-ブチニル)フェニル基、5-(1-ブチニル)-3-ピリジル基、5-(1-ヘキシニル)-3-ピリジル基等の、低級アルキニル置換基を有するアリール

基又はヘテロアリール基、

・ 3-シクロプロピルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、5-シクロプロピル-3-ピリジル基等の、炭素数3~6のシクロアルキル置換基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、

5 ・ 3-(クロロメチル)フェニル基、4-(クロロメチル)フェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル基等の、ハロゲン化低級アルキル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

10 ・ 2-(メチルアミノ)フェニル基、3-(メチルアミノ)フェニル基、4-(メチルアミノ)フェニル基、2-(メチルアミノ)-3-ピリジル基等の、低級アルキルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

・ 2-(ジメチルアミノ)フェニル基、3-(ジメチルアミノ)フェニル基、4-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル基等

15 の、ジ低級アルキルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

・ 2-(メチルチオ)フェニル基、3-(メチルチオ)フェニル基、4-(メチルチオ)フェニル基、2-(メチルチオ)-3-ピリジル基、2-(プロピルチオ)-3-ピリジル基等の、低級アルキルチオ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

20 ・ 2-(メチルスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニル)フェニル基、4-(メチルスルホニル)フェニル基、2-(メチルスルホニル)-3-ピリジル基等の、低級アルキルスルホニル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

・ 2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、

25 2-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、2,6-ジメトキシ-3-ピリジル基、5-(トリフルオロメトキシ)-

- 3-ピリジル基等の、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基等の、低級アシル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- 5 ・ 2-アセトアミドフェニル基、3-アセトアミドフェニル基、4-アセトアミドフェニル基等の、低級アシルアミノ置換基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-(メトキシカルボニル)フェニル基、3-(メトキシカルボニル)フェニル基、4-(メトキシカルボニル)フェニル基、5-(メトキシカルボニル)-
- 10 3-ピリジル基等の、低級アルコキシカルボニル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-カルバモイル-3-ピリジル基等の、カルバモイル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- 15 ・ 2-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、4-(メチルカルバモイル)フェニル基、2-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル基等の、低級アルキルカルバモイル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、2-(ジメチルカルバモイル)-3-ピリジル基等の、ジ低級アルキルカルバモイル置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- 20 ・ 2-スルファモイルフェニル基、3-スルファモイルフェニル基、4-スルファモイルフェニル基、2-スルファモイル-3-ピリジル基等の、スルファモイル
- 25 基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2-(メチルスルファモイル)フェニル基、3-(メチルスルファモイル)フェニル基、4-(メチルスルファモイル)フェニル基、2-(メチルスルファモイル)-3-ピリジル基等の、低級アルキルスルファモイル置換基を有するアリール

ル基又はヘテロアリール基、

・ 2- (ジメチルスルファモイル) フェニル基、 3- (ジメチルスルファモイル) フェニル基、 4- (ジメチルスルファモイル) フェニル基、 2- (ジメチルスルファモイル) - 3-ピリジル基等の、ジ低級アルキルスルファモイル置換基を

5 有するアリール基又はヘテロアリール基、

・ 2- (メチルカルバモイルオキシ) フェニル基、 3- (メチルカルバモイルオキシ) フェニル基、 4- (メチルカルバモイルオキシ) フェニル基等の、低級アルキルカルバモイルオキシ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

10 ・ 2- (ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル基、 3- (ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル基、 4- (ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル基等の、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

15 ・ 2- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、 3- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、 4- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、 2- (メトキシカルボニルアミノ) - 3-ピリジル基等の、低級アルコキシカルボニルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

20 ・ 2- (メチルスルファモイルアミノ) フェニル基、 3- (メチルスルファモイルアミノ) フェニル基、 4- (メチルスルファモイルアミノ) フェニル基、 2- (メチルスルファモイルアミノ) - 3-ピリジル基等の、低級アルキルスルファモイルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

・ 2- (ジメチルスルファモイルアミノ) フェニル基、 3- (ジメチルスルファモイルアミノ) フェニル基、 4- (ジメチルスルファモイルアミノ) フェニル基等の、ジ低級アルキルスルファモイルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

25 ・ 2- [(メチルスルファモイル) メチルアミノ] フェニル基、 3- [(メチルスルファモイル) メチルアミノ] フェニル基、 4- [(メチルスルファモイル) メチルアミノ] フェニル基等の、(低級アルキルスルファモイル) (低級アルキル) アミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、

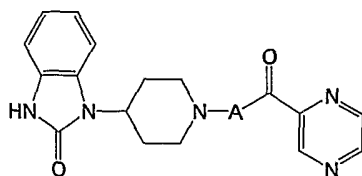
- ・ 2- [(ジメチルスルファモイル) メチルアミノ] フェニル基、 3- [(ジメチルスルファモイル) メチルアミノ] フェニル基、 4- [(ジメチルスルファモイル) メチルアミノ] フェニル基等の、 (ジ低級アルキルスルファモイル) (低級アルキル) アミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- 5 ・ 2- (メチルスルホニルアミノ) フェニル基、 3- (メチルスルホニルアミノ) フェニル基、 4- (メチルスルホニルアミノ) フェニル基、 2- (メチルスルホニルアミノ) - 3-ピリジル基等の、 低級アルキルスルホニルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- ・ 2- (メチルカルバモイルアミノ) フェニル基、 3- (メチルカルバモイルアミノ) フェニル基、 4- (メチルカルバモイルアミノ) フェニル基等の、 低級アルキルカルバモイルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- 10 ・ 2- (ジメチルカルバモイルアミノ) フェニル基、 3- (ジメチルカルバモイルアミノ) フェニル基、 4- (ジメチルカルバモイルアミノ) フェニル基等の、 ジ低級アルキルカルバモイルアミノ置換基を有するアリール基又はヘテロアリール基、
- 15 ル基、
- ・ 2-フェノキシフェニル基、 3-フェノキシフェニル基、 4-フェノキシフェニル基、 2-フェノキシ-3-ピリジル基等の、 フェノキシ基を有しているアリール基又はヘテロアリール基、 等が例示される。
- 上記R⁶のなかでも、 フェニル基、 1-ナフチル基、 2-ナフチル基、 2-トリル基、 3-トリル基、 4-トリル基、 2-フルオロフェニル基、 3-フルオロフェニル基、 4-フルオロフェニル基、 2-クロロフェニル基、 3-クロロフェニル基、 4-クロロフェニル基、 2, 3-ジクロロフェニル基、 3, 4-ジクロロフェニル基、 3, 5-ジクロロフェニル基、 3-ブロモフェニル基、 4-ブロモフェニル基、 4-クロロ-2-フルオロフェニル基、 3-ヨードフェニル基、
- 20 4-ヨードフェニル基、 2- (トリフルオロメチル) フェニル基、 3- (トリフルオロメチル) フェニル基、 4- (トリフルオロメチル) フェニル基、 2- (トリフルオロメトキシ) フェニル基、 3- (トリフルオロメトキシ) フェニル基、 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル基、 4-ニトロフェニル基、 2- (ジメ

チルアミノ) フェニル基、3-(ジメチルアミノ) フェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、2-(アセトアミド) フェニル基、3-(アセトアミド) フェニル基、3-(クロロメチル) フェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-(フェノキシ) フェニル基、3-(フェノキシ) フェニル基、ピラジニル基、5-クロロ-2-ピラジニル基、5-メチル-2-ピラジニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、6-フルオロ-3-ピリジル基、6-ブロモ-3-ピリジル基、クロロ-2-ピリジル基、5, 6-ジクロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、3-5, 6-ジフルオロ-3-ピリジル基、5-シアノ-3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル基、5-(1-ブチニル)-3-ピリジル基、5-(1-ヘキシニル)-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、5-メトキシ-3-ピリジル基、2-フェノキシ-3-ピリジル基、2-(メチルチオ)-3-ピリジル基、2-メチル5-ピリジル基、3-ブロモ-5-ピリジル基、2, 6-ジメトキシピリジル基、2-(プロピルチオ)-3-ピリジル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基等が好ましく、より好ましくは、フェニル基、3-トリル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-シアノフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ) フェニル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-シアノ-3-ピリジル基、ピラジニル基、3-ピリジル基等が推奨される。

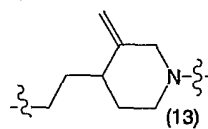
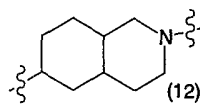
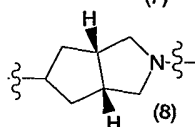
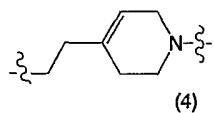
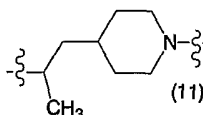
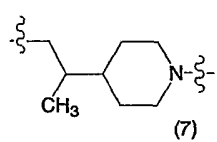
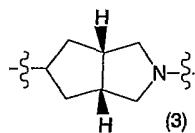
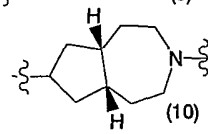
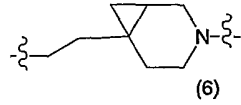
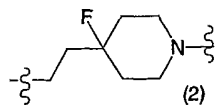
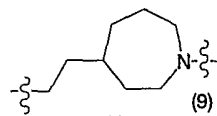
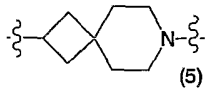
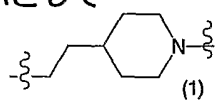
一般式 [I] で表される具体的な化合物として、以下の構造のものが例示される。尚、不斉炭素を有する化合物において特に記載のないものは、立体異性体の混合物である。

構造例 1

構造例 1

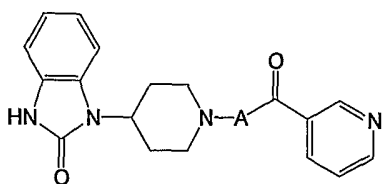


Aとして

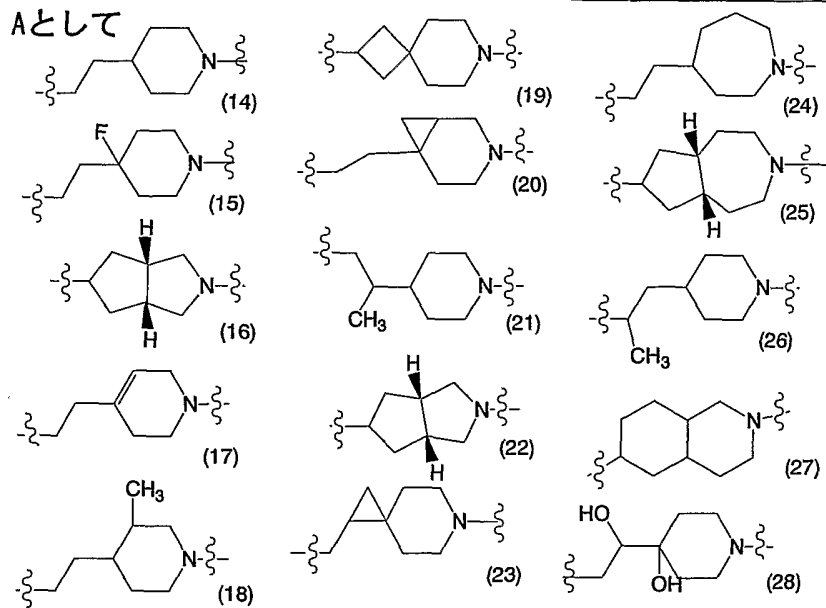


構造例 2

構造例 2

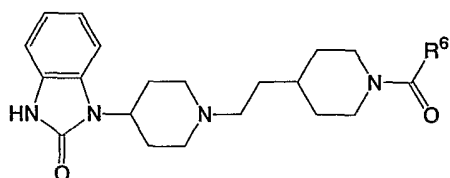
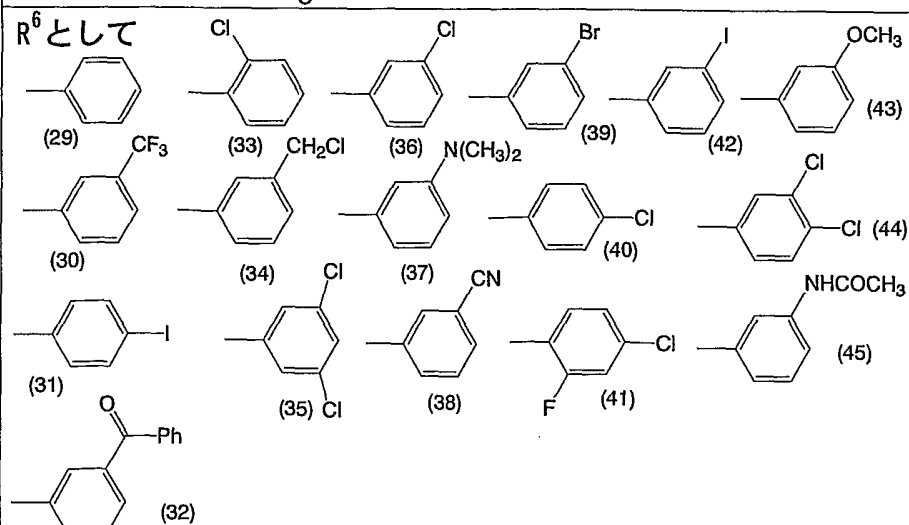


Aとして

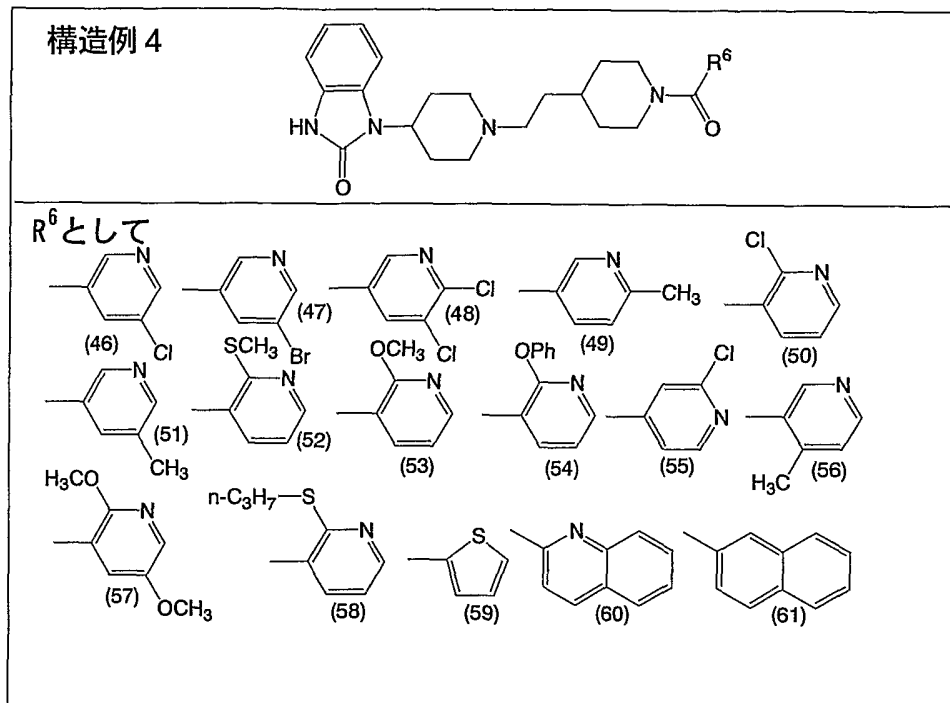


構造例 3

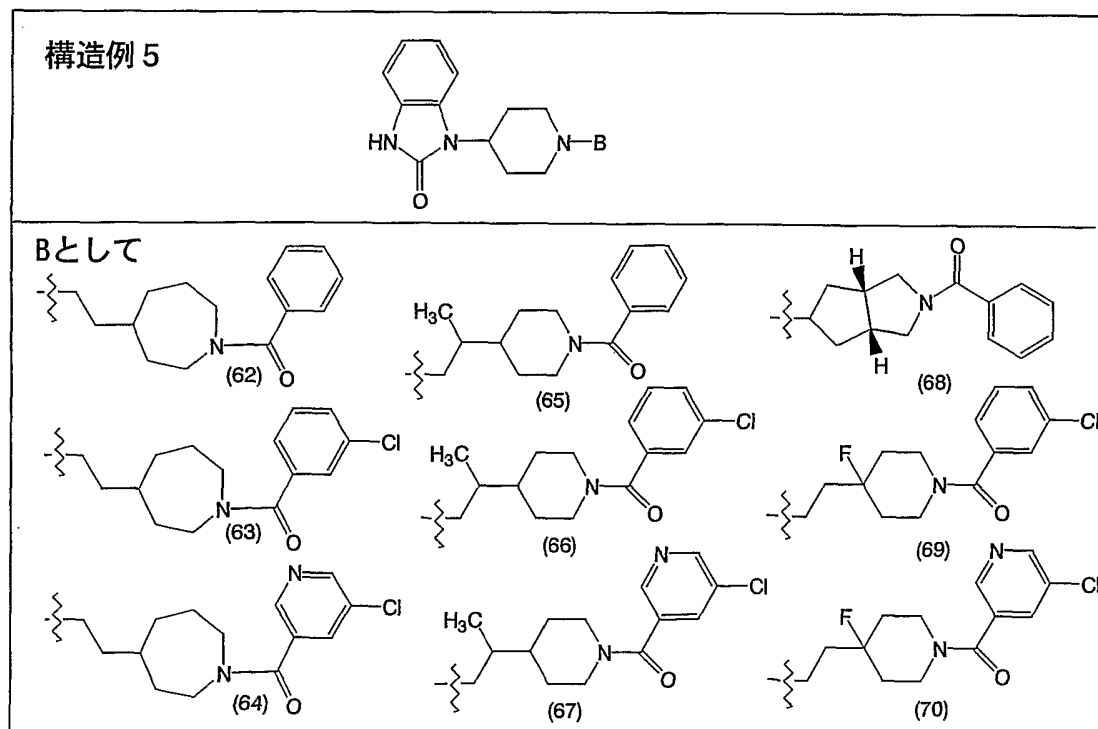
構造例 3

R⁶として

構造例 4



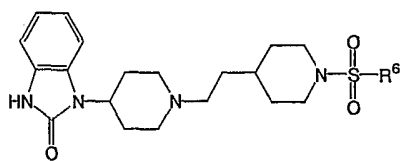
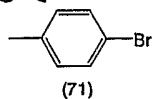
構造例 5



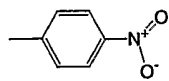
5 構造例 6

47

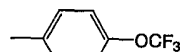
構造例 6

R⁶として

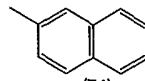
(71)



(72)



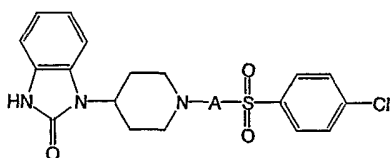
(73)



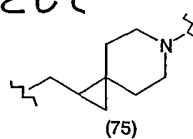
(74)

構造例 7

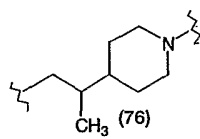
構造例 7



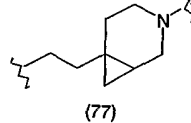
Aとして



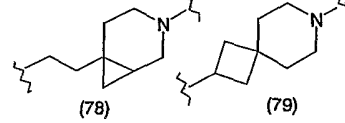
(75)



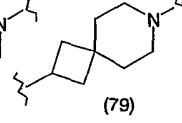
(76)



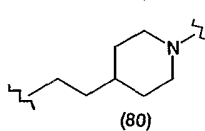
(77)



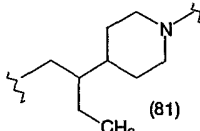
(78)



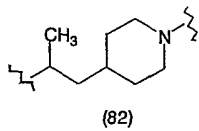
(79)



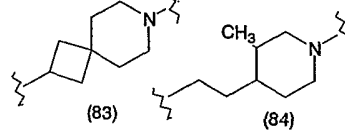
(80)



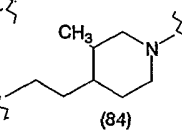
(81)



(82)



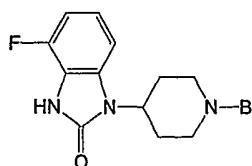
(83)



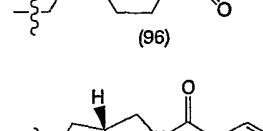
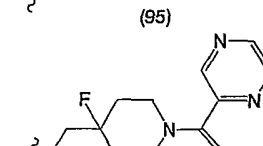
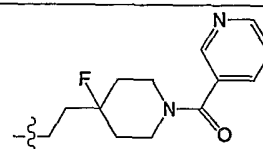
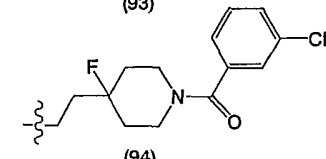
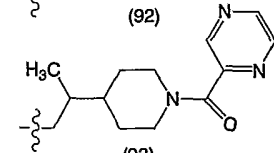
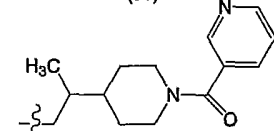
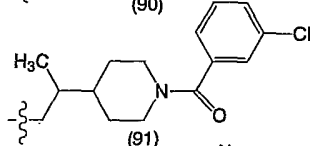
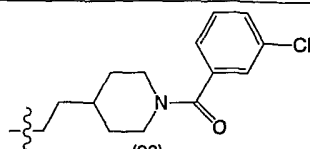
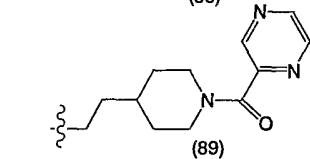
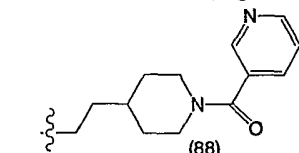
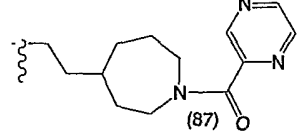
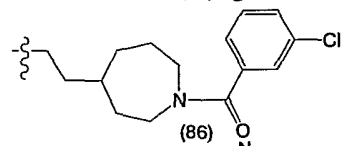
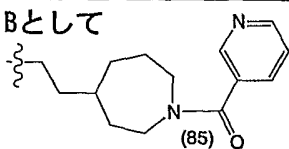
(84)

構造例 8

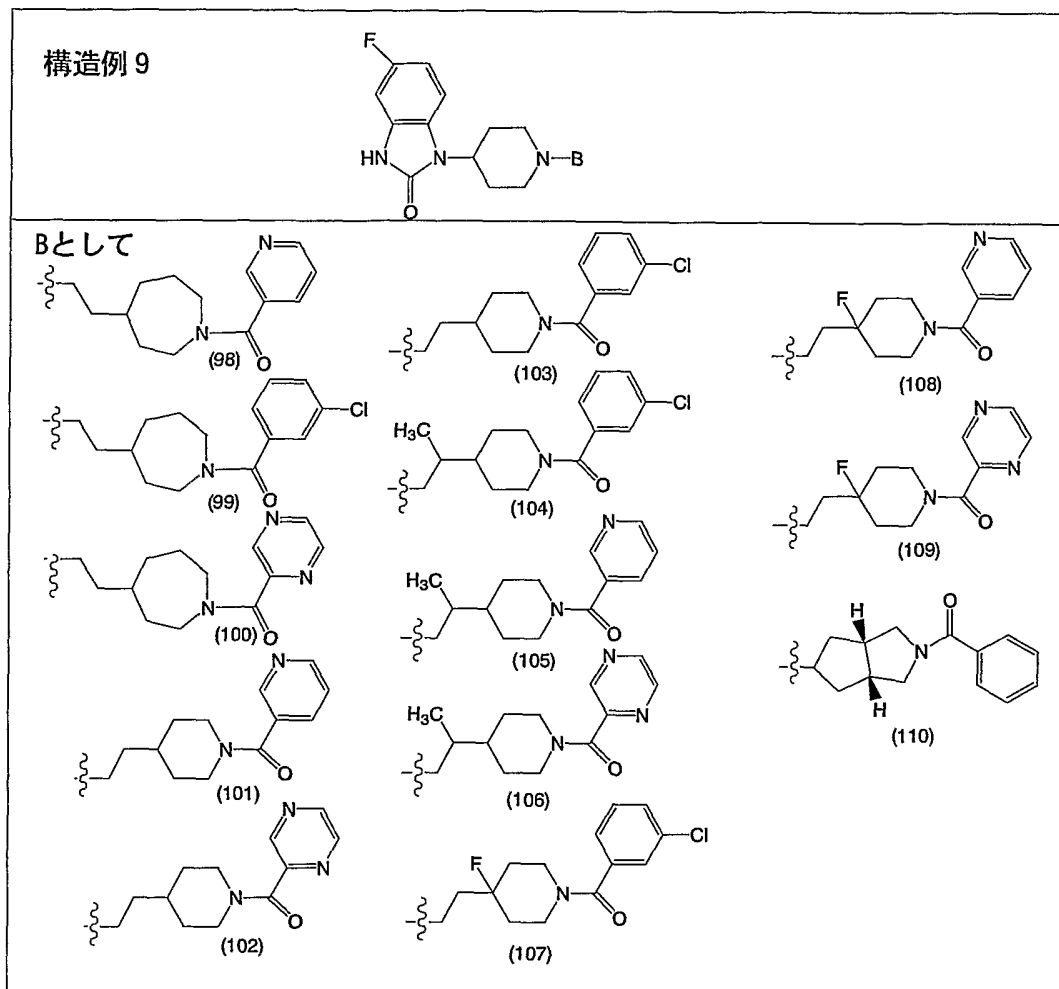
構造例 8



Bとして



構造例 9



一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体のなかでも好ましくは、

- ・ 1 - [1 - [2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) エチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- 5 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- ・ 1 - [1 - [2 - [1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルスルホニル] ピペリジン - 4 - イル] エチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、
- 10 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (ピラジニルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、

- ・ 1- [1- [2- [1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-1- (ピラジニルカルボニル) -4-ピリジル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) -3-メチレン-ピペリジン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 5 ・ (S*) -1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 10 ・ (R*) -1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ (S*) -1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 15 ・ (R*) -1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 20 ・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 25 ・ 1- [1- [2- [1- (3-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル]

ー1ーメチルエチル] ピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、

- ・ 1ー [1ー [2ーヒドロキシー2ー [4ーヒドロキシー1ー (3ーピリジルカルボニル) ピペリジンー4ーイル] エチル] ピペリジンー4ーイル]ー1, 3ー
5 ジヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、

・ 1ー [1ー [2ー [1ー (2ークロロベンゾイル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、

- ・ 1ー [1ー [2ー [1ー (3ークロロベンゾイル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
10

・ 1ー [1ー [2ー [1ー (3ーブromoベンゾイル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、

- ・ 1ー [1ー [2ー [1ー (3ーヨードベンゾイル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
15

・ 1ー [1ー [2ー [1ー (3, 5ージクロロベンゾイル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミ
20 ダゾールー2ーオン、

・ 1ー [1ー [2ー [1ー (3, 4ージクロロベンゾイル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミ
ダゾールー2ーオン、

- ・ 1ー [1ー [2ー [1ー (3ーピリジルカルボニル) ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
25

・ 1ー [1ー [2ー [1ー [(5ークロロー3ーピリジル) カルボニル] ピペリジンー4ーイル] エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 H

- ーベンズイミダゾールー2ーオン、
- ・ 1ー[1ー[2ー[1ー[(4, 5ージクロロー3ーピリジル)カルボニル]ピペリジンー4ーイル]エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
- 5 ・ 1ー[1ー[2ー[1ー[(5ープロモー3ーピリジル)カルボニル]ピペリジンー4ーイル]エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
- ・ 1ー[1ー[2ー[1ー(2ーテノイル)ピペリジンー4ーイル]エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ー
- 10 オン、
- ・ 1ー[1ー[2ー[1ー(3ーピリジルカルボニル)ピペリジンー4ーイル]エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー5ーフルオロー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
 - ・ 1ー[1ー[2ー(1ーピラジニルカルボニルピペリジンー4ーイル)エチル
- 15]ーピペリジンー4ーイル]ー5ーフルオロー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
- ・ 1ー[1ー[2ー[1ー[(5, 6ージクロロー3ーピリジル)カルボニル]ーピペリジンー4ーイル]エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
- 20 ・ 1ー[1ー[2ー[1ー[(2ープロピルチオー3ーピリジル)カルボニル]ピペリジンー4ーイル]エチル]ーピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、
- ・ 1ー[1ー[2ー[4ーフルオロー1ー(ピラジニルカルボニル)ピペリジンー4ーイル]プロピル]ピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベ
- 25 ンズイミダゾールー2ーオン、
- ・ 1ー[1ー[2ー[4ーフルオロー1ー(3ーピリジルカルボニル)ピペリジンー4ーイル]プロピル]ピペリジンー4ーイル]ー1, 3ージヒドロー2 Hーベンズイミダゾールー2ーオン、

- ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) - 3- (ピラジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 α) - 3- (ピラジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) - 3- (3-ピリジルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 10 ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 α) - 3- (3-ピリジルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [(1 α , 7 α , 9 β) - 4- (ピラジニルカルボニル) - 4-アザビシクロ [5. 3. 0] ノナン-9-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 15 ・ 1- [1- [2- [7- (3-ピリジルカルボニル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [7- (ピラジニルカルボニル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン又は
- 20 ・ 1- [1- [[6- (3-ピリジルカルボニル) - 6-アザスピロ [2. 5] オクタン-1-イル] メチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン等が推奨される。

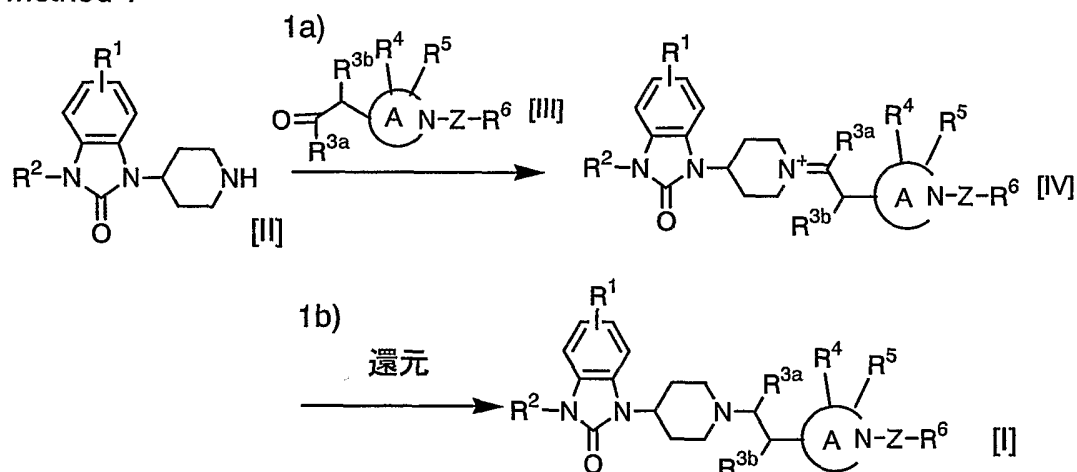
25 一般式 [I] で表される化合物の製造方法

本発明の化合物は、例えば下記の製造方法 1～5 に示す方法により製造することができる。

製造例 1

製造方法1は、アミンと、アルデヒド若しくはケトンとを縮合させ、引き続き又は同時に還元を行う（以下、「還元的アルキル化」ということがある。）2段階反応であり、その概要を次式で示す。

method 1



- 5 式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環は、前記に同じである。

具体的な工程としては、

- 1 a) 一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応（縮合）させ、一般式 [IV] で表される化合物を得る工程、
- 10 1 b) 工程 1 a) で得られた一般式 [IV] で表される化合物を還元する（窒素-炭二重結合を還元する）工程、を包含する方法である。

当該反応は、 R^{3a} 及び R^{3b} が、水素原子又は低級アルキル基であるか、 R^3 (R^{3a} 又は R^{3b}) と R^4 とがいっしょになってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成する場合に好ましい方法である。

- 15 この反応の際、反応に関与しない官能基が存在する場合は、必要に応じその官能基を保護しておいてこれら一連の反応を行い、還元後に保護基を脱保護することができる。

そのような官能基としては、アミン、ケトン、アルデヒド、アルコール等の基が例示され、アミンの保護基としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、

- 20 3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、

ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の炭素数1～6のアルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリアルアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基；フタロイル基等が挙げられ、特に *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

又、ケトン、アルデヒドの保護基としては、エチレンアセタール、トリメチレンアセタール、エチレンケタール、トリメチレンケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

アルコールの保護基としては、トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等のトリアルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

これらの保護基の導入／除去方法としては、当該保護基の種類及び得られた化合物の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 著, John Wiley & Sons 社 (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って導入／除去を行うことができる。

工程1a)

工程 1 a) の反応は、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物を反応溶媒中で混合することにより行われ、必要に応じ、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等の脱水剤の存在下で反応を行うか、又は Dean-Stark 脱水装置を用いて反応を行うことができる。

- 5 一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物との使用量としては、1 モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し一般式 [I I I] で表される化合物を 0.5 ~ 5.0 モル、好ましくは 1.1 ~ 2.0 モル使用する。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はその混合溶媒等が例示される。

- 15 反応温度としては、0 ~ 150 °C、好ましくは 10 ~ 110 °C が例示され、通常、5 分間 ~ 48 時間で反応が終了する。

工程 1 a) の反応終了後、一般式 [I V] の化合物を単離精製し、その後に工程 1 b) を行ってよく、工程 1 a) の反応終了後の一般式 [I V] の化合物を含有する反応液をそのまま使用して工程 1 b) を行うことができ、更には、工程 1 a) と工程 1 b) を同時進行的に行うこともできる。

特に、一般式 [I V] で表される化合物が、置換基 (R^1 から R^6) の種類によっては、単離しにくい不安定な構造である場合があり、そのような場合は工程 1 a) で得られた一般式 [I V] の化合物を単離精製せずに工程 1 b) を行うか、工程 1 a) と工程 1 b) を同時進行的に行うことが好ましい。

- 25 工程 1 b)

工程 1 a) で得られた一般式 [I V] で表される化合物の窒素-炭素二重結合を還元することにより、一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体を得る。

- 還元の方法としては、水素化金属化合物を用いて還元する方法、又は金属触媒の存在下、水素ガスを用いて水素添加する方法が例示される。水素化金属化合物としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が例示される。特に、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素亜鉛、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の、優先的にイミン・エナミンを還元する還元剤を用いる場合、工程 1 a) の反応の際に、これらの還元剤の存在下で反応を行うことにより、一工程で一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体を得ることができる。
- 10 還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量としては、通常、一般式 [IV] で表される化合物又は一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、水素化金属錯体を 0.25 モル～30 モル、好ましくは 1.5～10 モル使用する。
- 反応温度としては、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ が例示され、通常 1～24 時間で反応が終了する。
- 15 一方、金属触媒存在下、水素ガスを接触させて水素添加する方法において、金属触媒としては、従来公知の触媒が使用可能であり、例えばパラジウム-炭素、ラネーニッケル、水酸化パラジウム-炭素等が例示される。これら金属触媒の使用量としては、例えば一般式 [IV] で表される化合物 100 重量部に対し、金属触媒を 0.01～1000 重量部、好ましくは 1.0～50 重量部使用する。
- 20 水素添加反応における水素圧としては、常圧～5 気圧が例示され、又、反応温度としては、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10\sim 50^{\circ}\text{C}$ が例示され、通常、5 分～24 時間で反応が終了する。
- 当該還元反応においては、還元剤の種類、反応形態により適宜、溶媒としてメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；ペンタン、ヘキサン、ヘ

プタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、水等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

尚、一般式〔I I〕で表される化合物は、市販品を使用することができ、更には、国際公開公報WO 96/13262号に記載の方法等に準じて容易に調製す

5 る事ができる。

具体的な一般式〔I I〕で表される化合物としては、

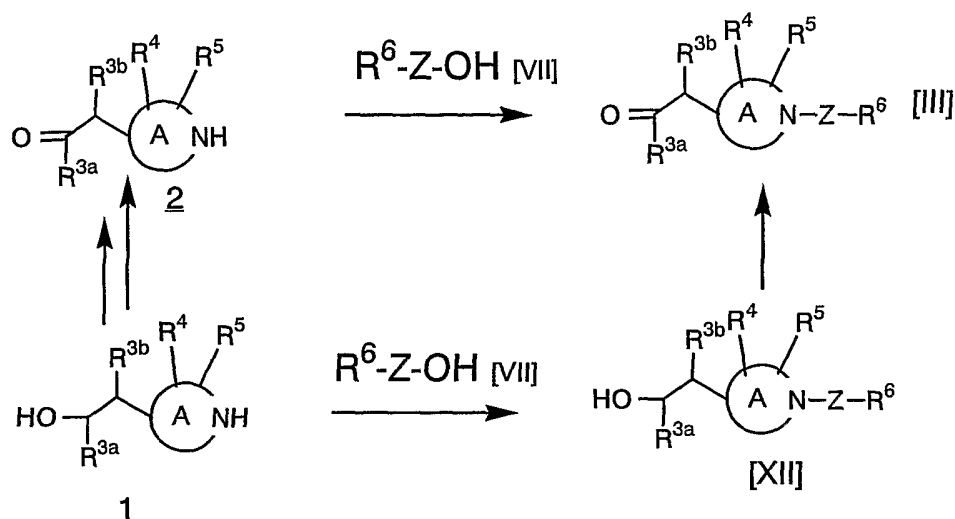
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、4-メチル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、4-エチル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、4-プロピル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、4-メトキシ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、4-エトキシ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、4-フルオロ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、4-クロロ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-メチル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-エチル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-プロピル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-メトキシ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-エトキシ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-クロロ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、5-フルオロ-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール-2-オン)、6-メチル-1 - (ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H- (ベンズイミダゾール

- 2-オン)、6-エチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ
 -2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、6-プロピル-1-(ピペリジン
 -4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、
 6-メトキシ-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベン
 5 ズイミダゾール-2-オン)、6-エトキシ-1-(ピペリジン-4-イル)
 -1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、6-クロロ-
 1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾー
 ル-2-オン)、6-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒ
 ドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、7-メチル-1-(ピペリジ
 10 ン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、
 7-エチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベン
 ズイミダゾール-2-オン)、7-プロピル-1-(ピペリジン-4-イル)-
 1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、7-メトキシ-
 1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾー
 15 ル-2-オン)、7-エトキシ-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒ
 ドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、7-クロロ-1-(ピペリジ
 ン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、
 7-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベン
 ズイミダゾール-2-オン)、3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-
 20 1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾール-2-オン)、3-ベンジル-
 1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-(ベンズイミダゾー
 ル-2-オン)等が例示される。

又、一般式 [I I I] で表される化合物は、例えば下記に示す方法で製造する
 事ができる。

- 25 一般式 [I I I] で表される化合物の製造方法

method A



化合物1を酸化することにより化合物2とする。酸化は、ピリジニウムクロロクロメート、三酸化クロム、ニクロム酸ピリジニウム、二酸化マンガン、三酸化イオウ・ピリジン錯体、塩化オキサリル/ジメチルスルホキシド等の酸化剤を用いて従来公知の方法により行われる。この際、アミンを保護基により保護した後酸化を行い、その後保護基を脱保護してもよい。次いで、化合物2と一般式〔V I I〕で表されるカルボン酸又はスルホン酸とを後述する工程2 d) に準じて反応を行い、一般式〔I I I〕で表される化合物とする。

又、化合物1と一般式〔V I I〕で表されるカルボン酸又はスルホン酸とを反応させ、一般式〔X I I〕で表される化合物とし、得られた一般式〔X I I〕で表される化合物を酸化することにより、一般式〔I I I〕で表される化合物とすることも可能である。反応条件としてはそれぞれ上記記載のものを用いることができる。

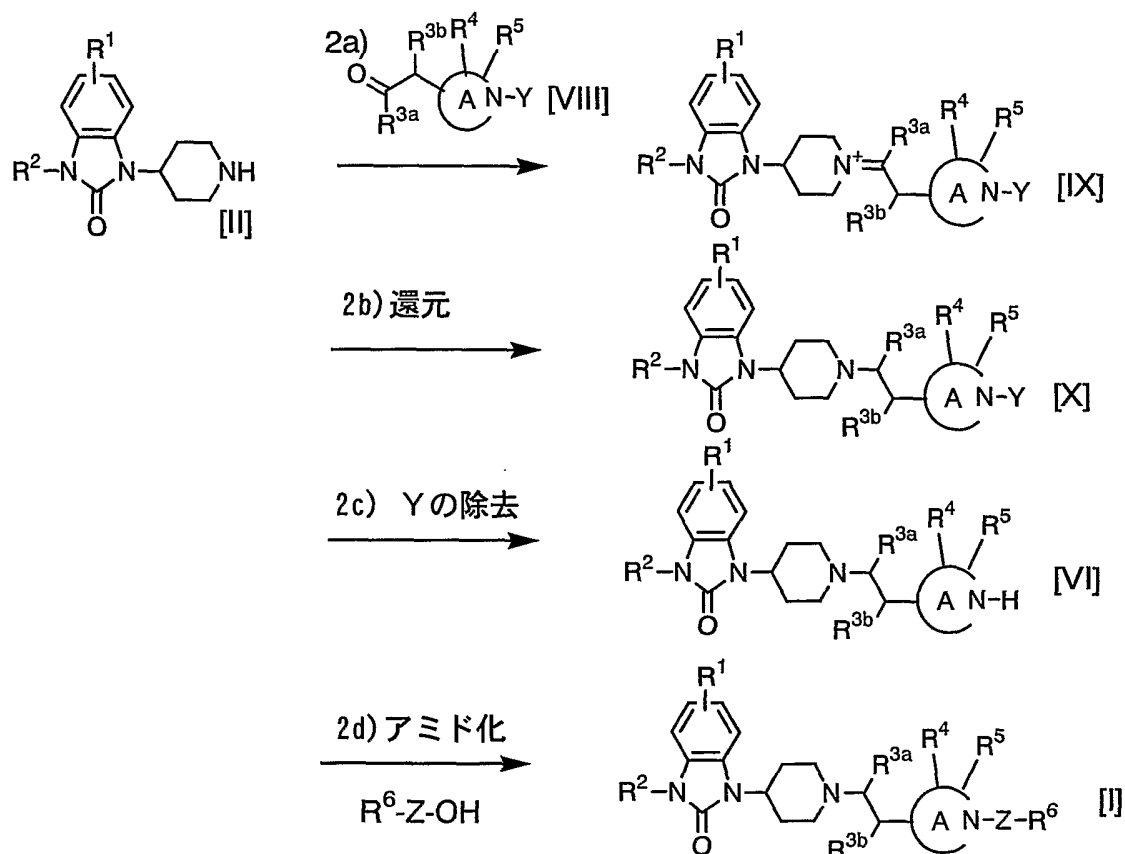
化合物1としては、ピペリジン-4-エタノール、3-メチレン-ピペリジン-4-エタノール、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-エタノール、2-(ペルヒドロアゼピン-4-イル)エタノール、2-(ピペリジン-4-イル)-1-プロパノール、1-(ピペリジン-4-イル)-2-プロパノール、3-アザビシクロ〔3. 3. 0〕オクタン-7-オール、7-アザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-オール等が例示される。これらの化合物は、市販品を使用でき

るほか、公知の合成法又は後述する製造例の方法に従って調製することが可能である。

製造方法 2

製造方法 2 は 4 段階の反応であり、この反応の概要を次式に示す。

method 2



5

上記式中、Yは、アミノ基の保護基を表す。 R^1 、 R^2 、 R^3a 、 R^3b 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環は前記に同じである。

具体的な工程としては、

2 a) 一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [V I I I] で表される化合物とを反応して一般式 [I X] で表される化合物とする工程、

10

2 b) 工程 2 a) で得られた一般式 [I X] で表される化合物中の窒素-炭素二重結合を還元して一般式 [X] で表される化合物とする工程、

2 c) 工程 2 b) で得られた一般式 [X] で表される化合物の保護基 Y を除去して一般式 [V I] で表される化合物とする工程、

2 d) 工程 2 c) で得られた一般式 [V I] で表される化合物と一般式 [V I I]



で表されるカルボン酸、スルホン酸若しくはそれらの活性化誘導体を反応（アミ
5 ド化）させて一般式 [I] で表される化合物を得る工程、
を包含する方法である。

当該反応は、 R^{3a} 及び R^{3b} が、水素原子又は低級アルキル基であるか、 R^3 (R^{3a} 又は R^{3b}) と R^4 とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに 3 ～ 6 員環の炭素環を形成する場合等に特に好ましい製造方法である。

10 一般式 [V I I I] で表される化合物において、アミノ基の保護基 Y としては、
例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、
o-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基
等のアラルキル基；ホルミル基等の炭素数 1 ～ 6 のアルカノイル基；フェニルア
セチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボ
15 ニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシ
カルボニル基、トリクロロエチルオキシカルボニル基、トリメチルシリルエチル
オキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の低級アル
コキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシ
カルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル
20 基等が例示され、特にベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボ
ニル基等が推奨される。

工程 2 a)

一般式 [I I] で表される化合物と、一般式 [V I I I] で表される化合物と
を製造方法 1 の工程 1 a) の反応条件に準じて反応を行い、一般式 [I X] で表
25 される化合物とする。

工程 2 b)

工程 2 a) で得られた一般式 [I X] で表される化合物を、製造方法 1 の工程
1 b) に準じて還元を行い、一般式 [X] で表される化合物とする。

工程 2 c)

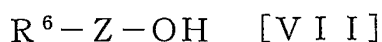
工程 2 b) で得られた一般式 [X] で表される化合物の保護基 Y を除去してアミン [VI] とする。

- 保護基 Y の除去方法としては、当該基の種類及び目的化合物 [I] の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 著, John Wiley & Sons 社 (1981 年)] 又はそれに準じる方法に従って、酸又は塩基を用いる加溶媒分解 (例えば 0.01 モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等を用いて加水分解する方法; 等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いて加水分解する方法等)、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、又はパラジウム-炭素触媒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル触媒等を用いる水素化分解 (接触還元) 等により行われる。

- 具体的には、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基は接触還元により除去され、ホルミル基、ピバロイル基等の炭素数 1～6 のアルカノイル基は塩酸、ヒドラジン等により除去され、ベンゾイル基等は水酸化カリウム溶液により除去され、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基は塩酸、トリフルオロ酢酸等により除去され、ベンジロキシカルボニル基、p-ニトロベンジロキシカルボニル基、フェネチロキシカルボニル基等のアラルキロキシカルボニル基は接触還元により除去される。

工程 2 d)

- 25 工程 2 c) で得られた化合物と、一般式 [VII]



で表されるカルボン酸、スルホン酸若しくはそれらの活性化誘導体とをアミド化反応することにより一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体とする反

応である。尚、一般式 [V I I] で表されるカルボン酸又はスルホン酸は、市販されているものを使用可能であるほか、ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS 2ND EDITION, S. R. Sandler 著, Academic Press (1983) 等に記されている

5 方法により容易に調製可能である。

この製造方法においては一般式 [I I] で表される化合物を原料として4段階の反応を連続して行ってよく、又は、別途合成した一般式 [I X] で表される化合物、別途合成した一般式 [X] で表される化合物或いは別途合成した一般式 [V I] で表される化合物を原料として、それぞれ工程 2 b)、工程 2 c)、工程

10 2 d) の工程から反応を行ってもよい。

一般式 [V I I] で表される化合物がカルボン酸である場合、その活性化誘導体としては、従来公知のものが使用可能であり、例えば該カルボン酸の無水物、該カルボン酸と他の酸の混合酸無水物、該カルボン酸の低級アルキルエステル、該カルボン酸から導かれるハロゲン化アシル、該カルボン酸のチオールエステル

15 (即ち、チオカルボン酸 S-アルキルエステル)、該カルボン酸活性エステル等が例示される。

該カルボン酸と他の酸の混合酸無水物としては、該カルボン酸と炭酸モノエチルの混合酸無水物、該カルボン酸と炭酸モノイソブチルの混合酸無水物等が例示され、カルボン酸低級アルキルエステルとしては、カルボン酸メチルエステル、

20 エチルエステル等が例示される。

カルボン酸由来のハロゲン化アシルとしては、塩化アシル、臭化アシル等が例示される。

チオカルボン酸 S-アルキルエステルとしては、チオカルボン酸の S-メチルエステル、S-エチルエステル、S-*tert*ブチルエステル、S-フェニルエ

25 ステル、S-(2-ピリジル) エステル等が例示される。

チオカルボン酸 S-アルキルエステルは、例えば、対応するカルボン酸を原料とし、Chem. Lett., 1981年、133頁に記載の方法又はHeterocycles, 33巻、131-134頁、1992年に記載の方法等に準

じて調製することができる。

カルボン酸活性エステルとしては、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2-ニトロフェノール、4-ニトロフェノール等のフェノール類、*N*-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、*N*-ヒドロキシピペリジン、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド、*N*-ヒドロキシフタルイミド等のヒドロキシ誘導体とカルボン酸とのエステルが例示される。この活性エステルは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、カルボン酸とヒドロキシ誘導体とをエステル化することにより得られる。

このようなカルボン酸の活性化誘導体は、市販のものを用いるか、該カルボン酸から公知の方法（例えば、「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年））に準じて調製することができる。

具体的な一般式 [VII] で表されるカルボン酸としては、安息香酸、2-クロロ安息香酸、3-クロロ安息香酸、3-ブロモ安息香酸、3-ヨード安息香酸、3-メトキシ安息香酸、3-トリフルオロメチル安息香酸、3-クロロメチル安息香酸、3-アセトアミド安息香酸、3-ジメチルアミノ安息香酸、3-シアノ安息香酸、3-ベンゾイル安息香酸、4-クロロ安息香酸、4-ヨード安息香酸、3, 4-ジクロロ安息香酸、3, 5-ジクロロ安息香酸、2-フルオロ-4-クロロ安息香酸、2-ピリジンカルボン酸、3-ピリジンカルボン酸（ニコチン酸）、2-クロロピリジン-3-カルボン酸、2-チオメチルピリジン-3-カルボン酸、2-チオプロピルピリジン-3-カルボン酸、2-メトキシピリジン-3-カルボン酸、5-クロロピリジン-3-カルボン酸、5-ブロモピリジン-3-カルボン酸、4-メチルピリジン-3-カルボン酸、5-メチルピリジン-3-カルボン酸、6-メチルピリジン-3-カルボン酸、3-ピリジンカルボン酸、5, 6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸、2-フェノキシピリジン-3-カルボン酸、4-ピリジンカルボン酸、2-クロロピリジン-4-カルボン酸、チオフェン-2-カルボン酸、ナフタレン-1-カルボン酸等が例示され、好ま

しくは 3-ピリジンカルボン酸、ピラジンカルボン酸等が推奨される。

- 一般式 [V I I] で表される化合物がスルホン酸である場合、その活性化誘導体としては、従来公知のものが使用可能であり、例えば該スルホン酸無水物、該スルホン酸の低級アルキルエステル、該スルホン酸から導かれるハロゲン化スルホニル、該スルホン酸から導かれるアジ化スルホニル等が例示される。

スルホン酸の低級アルキルエステルとしては、スルホン酸メチルエステル、スルホン酸エチルエステル等が例示される。

スルホン酸から導かれるハロゲン化スルホニルとしては、塩化スルホニル、臭化スルホニル、フッ化スルホニルが例示される。

- 10 具体的な一般式 [V I I] で表されるスルホン酸としては、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、4-ブromoベンゼンスルホン酸、4-ニトロベンゼンスルホン酸、4-トリフルオロベンゼンスルホン酸、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、キシレンスルホン酸、メシチレンスルホン酸等が例示され、好ましくは
- 15 ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホン酸等が推奨される。

- これらの活性化誘導体は市販されているものを使用可能である他、ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS 2ND EDITION, S. R. Sandler 著, Academic Press (
- 20 1983) 等に記されている方法により調製可能である。

これら一般式 [V I I] で表されるカルボン酸、スルホン酸又はそれらの活性化誘導体と一般式 [V I] で表されるアミンとのアミド化反応は、従来公知の反応条件により行われる。

カルボン酸又はその活性化誘導体のアミド化

- 25 カルボン酸を当該アミド化反応に用いる場合には、例えばカルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等、好ましくは1-エチル-3

—（３－（ジメチルアミノ）プロピル）カルボジイミド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

一般式〔V I I〕で表されるカルボン酸をアミド化反応に用いる場合、カルボン酸とアミンとの使用量としては、一般式〔V I I〕で表されるカルボン酸 1 モルに対し、一般式〔V I〕で表されるアミンを 0. 5～2 モル、好ましくは 0. 6～1. 0 モル用いる。

又、前記縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、一般式〔V I I〕で表されるカルボン酸 1 モルに対して 1～3 モル用い、1. 0～1. 5 モルの範囲内が好ましい。

10 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*N*, *N*－ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2－ジクロロエタン、トリクロロエチレン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられ、中でもテトラヒドロフラン、*N*, *N*－ジメチルホルムアミド、1, 4－ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン等が好ましい。

反応温度としては、通常、0～150℃、好ましくは10～60℃が例示され、通常、5分間～2日間で反応が終了する。

又、上記反応は、反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。当該塩基としては、例えば水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4－（ジメチルアミノ）ピリジン、*N*, *N*－ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。又、塩基を使用する場合、その使用量としては、一般式〔V I I〕で表されるカルボン酸又はその活性化誘導体 1 モルに対して 0. 05～10 モルが例示され、好ましくは 0. 05～5 モルが推奨される。

一方、カルボン酸の活性化誘導体をアミド化反応に用いる場合、カルボン酸の活性化誘導体と一般式〔V I〕で表されるアミンとの使用量としては、一般式〔V I〕で表されるアミン 1 モルに対して、活性化誘導体を 0. 5～2 モル、好ま

しくは1.0～1.2モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はその混合溶媒等が使用できる。

反応温度としては、 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ が例示され、通常、5分間～2日間で反応が終了する。又、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。

当該塩基の種類及びその使用量としては、前記記載のものが使用できる。

尚、カルボン酸誘導体として、カルボン酸の低級アルキルエステル又はチオカルボン酸の*S*-アルキルエステルを用いる場合は、反応温度を $20\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、反応圧力を1～200気圧とすることができる。

スルホン酸又はその活性化誘導体のアミド化

当該反応にスルホン酸を用いる場合、五塩化リン、塩化ホスホリル、クロロ硫酸、塩化チオニル等の活性化剤を用い従来公知の方法により活性化してから用いることが望ましい。

当該反応にスルホン酸の活性化誘導体を用いる場合、スルホン酸の活性化誘導体と一般式〔V I〕で表されるアミンとの使用量としては、一般式〔V I〕で表されるアミン1モルに対して、一般式〔V I I〕で表されるスルホン酸の活性化誘導体を0.5～2モル、好ましくは1.0～1.2モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としてはカルボン酸のアミド化の際用いる溶媒と同様のものが使用でき、反応温度としては、 $-70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ が例示され、通常、5分間～1日間で反応が終了する。又、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。

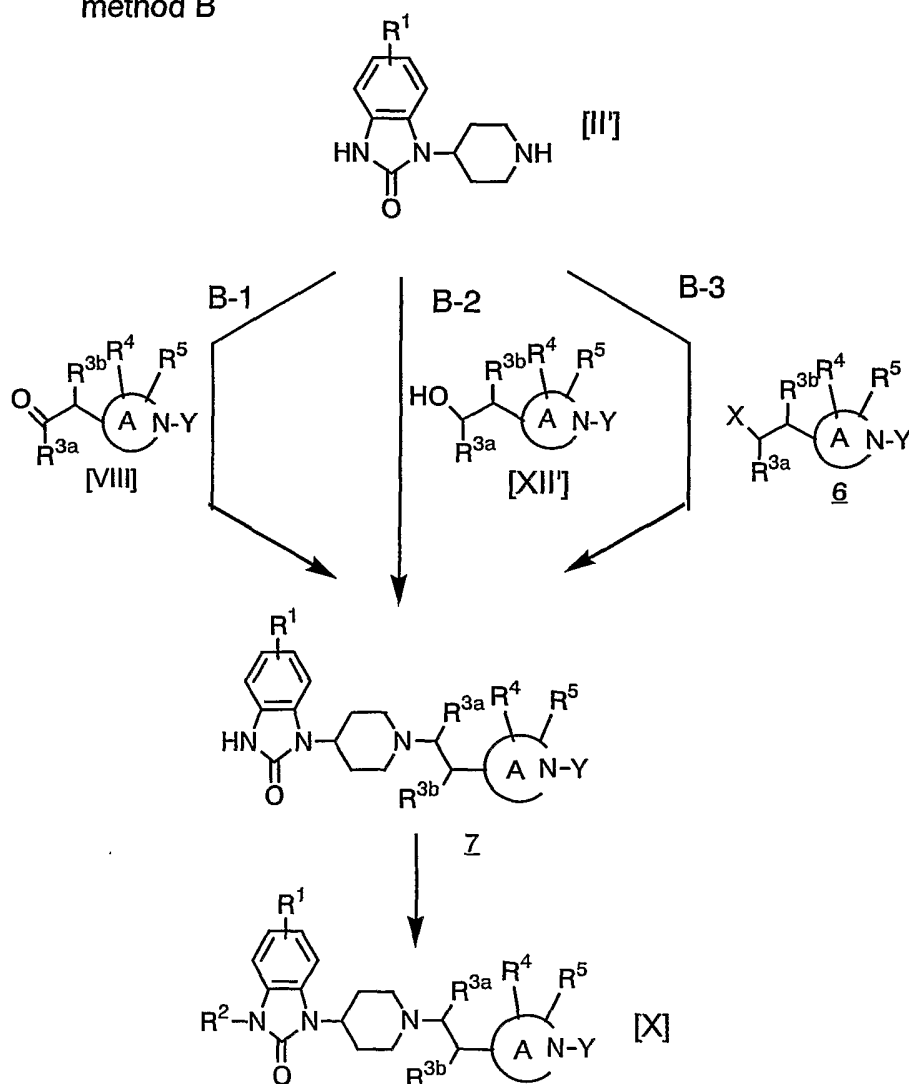
当該塩基の種類及びその使用量としては、カルボン酸のアミド化の際用いるものと同様のものが使用できる。

尚、スルホン酸誘導体としてスルホン酸低級アルキルエステルを用いる場合、反応温度を20～180℃、反応圧力を1～200気圧として反応を行うことに
5 より一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体を得ることができる。

一般式〔X〕で表される化合物は、上記工程2 a) 及び2 b) を経由する方法以外にも例えば以下の方法により調製することができる。

一般式〔X〕で表される化合物の製造方法

method B



10 B-1

この反応は、原料として製造方法1における一般式〔III〕で表される化合

物に代えて化合物 [V I I I] を用いるものであり、反応条件は製造方法 1 に記載のものを使用することができる。尚、化合物 [V I I I] は、化合物 2 のアミンをアミノ保護基 Y で保護することにより得られる。

B-2

- 5 この反応は、原料として後述する製造方法 4 における一般式 [X I I] で表される化合物に代えて後述する一般式 [X I I'] で表される化合物を用いるものであり、反応条件は製造方法 4 に記載のものを使用することができる。尚、一般式 [X I I'] で表される化合物は、化合物 1 のアミンを保護基 Y で保護することにより得られる。

10 B-3

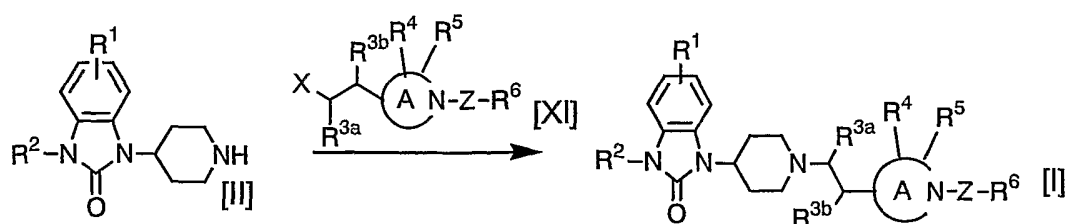
この反応は、原料として後述する製造方法 3 における一般式 [X I] で表される化合物に代えて化合物 6 を用いるものであり、反応条件は製造方法 3 に記載のものを使用することができる。尚、化合物 6 は、製造方法 3 に記載の一般式 [X I] で表される化合物の調製方法に準じて調製可能である。

- 15 製法 B-1 から B-3 により得られた化合物 7 は、必要に応じてフェニル置換基を有していてもよいハロゲン化低級アルキル、あるいはアルキル基上にフェニル置換基を有していてもよいメタンスルホン酸アルキルを用いて、従来公知の方法によりアルキル化することにより一般式 [X] で表される化合物とすることができる。

20 製造方法 3

製造方法 3 は、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I] で表される化合物とを反応させる方法である。その概略を下式に示す。

method 3



上記式中、X は、脱離基を表す。R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁶、Z

及びA環は、前記に同じである。

この反応は、一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔X I〕で表される化合物とを、塩基の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、N-アルキル化反応させることを特徴とする。

- 5 上記式中、脱離基Xとして具体的には、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、p-トリルスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基、1-イミダゾリル基等が例示される。なかでも、Xとしてメチルスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基又はp-トリル
10 ルスルホニルオキシ基であるものが推奨される。

一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔X I〕で表される化合物との使用量としては、一般式〔I I〕で表される化合物1モルにつき、一般式〔X I〕で表される化合物を0.8～1.5モル、好ましくは0.95～1.2モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

- 15 当該不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が例示される。

- 又、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、トリ
20 エチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が例示される。

- 塩基の使用量としては、一般式〔I I〕で表される化合物1モルに対し、塩基
25 が1～5モル、好ましくは1.0～3.0モルが例示される。

反応温度としては、通常-78～150℃、好ましくは0～80℃が例示され、通常、5分間～7日間、好ましくは30分間～24時間で反応が終了する。

尚、一般式〔X I〕で表される化合物は、一般式〔X I I〕で表される化合物

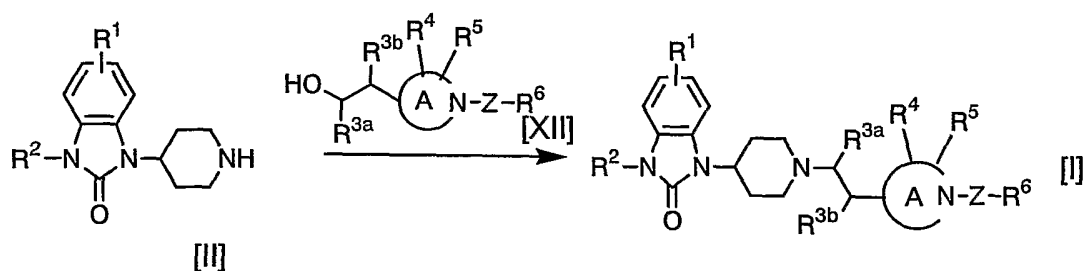
を塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン、臭化チオニル、三臭化リン或いは五臭化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤とを反応させることにより、又は一般式 [X I I] で表される化合物とメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホニルクロリド或いは *p*-トルエンスルホニルクロリド等とを塩基の存在下で反応させる従来公知の方法により、容易に調製することができる。

製造方法 4

製造方法 4 は、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I I] で表される化合物とを、ジアルキルアゾジカルボキシレート及び、トリアリールホスフィン又はトリアルキルホスフィン等の有機リン化合物の存在下、縮合反応することにより、一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体を得るものである。

この方法は、 R^{3a} が低級アルキル基若しくは低級アルケニル基であるか、又は R^{3a} と R^4 とが一緒になって 3～6 員の炭素環を形成した場合に特に好ましい製造方法である。反応の概要を次式に示す。

method4



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z 及び A 環は、前記に同じである。

製造方法 4 において、ジアルキルアゾジカルボキシレートとしては、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジイソブチルアゾジカルボキシレート、ジ-*tert*-ブチルアゾジカルボキシレート等が例示され、トリアリールホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ(ortho-トリル)ホスフィン等が例示され、トリアルキルホスフィンとしては、トリエ

チルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリオクチルホスフィン等が例示される。中でも、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート又はジイソブチルアゾジカルボキシレートとトリブチルホスフィンとの組み合わせが推奨される。

一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I I] で表される化合物の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し一般式 [X I I] で表される化合物が 1～3 モル、好ましくは 1.0～1.5 モルが例示される。

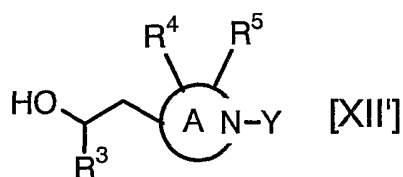
又、ジアルキルアゾジカルボキシレート及びトリアリールホスフィン又はトリアルキルホスフィン等の有機リン化合物の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対しジアルキルアゾジカルボキシレートが 1～3 モル、好ましくは 1～1.5 モルが例示され、又、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し有機リン化合物が 1～3 モル、好ましくは 1.0～1.5 モルが例示される。

反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が例示される。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは 0～80℃が例示され、通常、2～24 時間で反応が終了する。

一般式 [X I I] で表される化合物は、製造方法 1 で記載したごとく、化合物 1 と一般式 [V I I] で表される化合物とを製法方法 2 d) に準じて反応させることにより得ることができる。

尚、製造方法 4 においては、一般式 [X I I] で表される化合物の代わりに、一般式 [X I I']



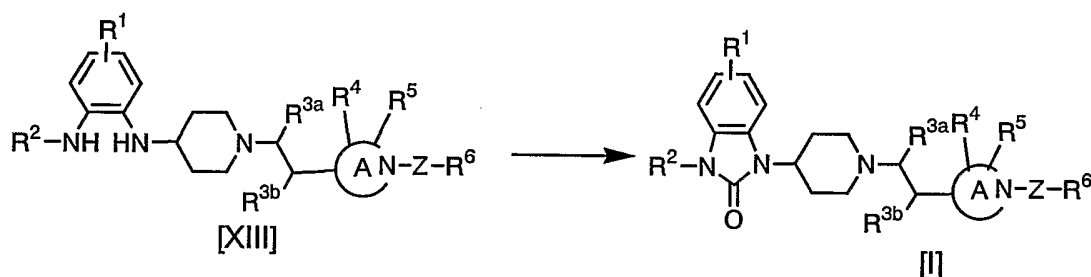
で表される化合物を用いて同様に反応を行い、一般式 [X] で表される化合物が

得られる。この化合物は、製造方法 3 に準じて反応を行い、一般式 [I] で表される化合物とすることができる。

製造方法 5

- 製造方法 5 は、一般式 [X I I I] で表される化合物と、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン [即ち、ビス (トリクロロメチル) カーボネート]、ジホスゲン (即ち、トリクロロメチルクロロホルメート)、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、クロロチオギ酸メチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸 *S*, *S'*-ジメチル、ジチオ炭酸 *S*, *S'*-ジエチル、尿素からなる群より選ばれる化合物とを、好ましくは塩基存在下で反応させて、
- 10 ペンゾイミダゾロン骨格を形成する工程を包含する方法である。その概略を次式に示す。

method 5



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、*Z* 及び *A* 環は、前記に同じである。

- 15 本反応は、通常、一般式 [X I I I] で表される化合物 1 モルに対して、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、ジホスゲン、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、クロロチオギ酸メチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸 *S*, *S'*-ジメチル、ジチオ炭酸 *S*, *S'*-ジエチル、尿素等の化合物を 0.95 ~ 1.0 モル、好ましくは 1.1 ~ 2 モル使用する。
- 20 本反応は、必要に応じ塩基の存在下に行うことができ、該塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4- (ジメチルアミノ) ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が例示される。又、塩基を使用する際の使用量としては、一

一般式〔X I I I〕で表される化合物 1 モルに対し塩基を 0.9～5 モル、好ましくは 1.0～4.0 モル使用する。

反応は、通常不活性溶媒中で行われ、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が例示される。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは10～100℃が例示され、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間で反応が終了する。

10 反応終了後、過剰の試薬を従来公知の方法により除去し、一般式〔I〕で表されるベンゾイミダゾロン誘導体の粗生成物を得ることができる。

上記反応において、反応に関与しないアミノ基、水酸基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基は、適宜、アミノ基の保護基又は水酸基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

15 一般式〔X I I I〕で表される化合物は、例えば、国際公開公報WO 97/16192号又は特願平11-291232号等に記載の方法に準じて製造することができる。

製造方法1～5のなかでも製造方法1～3又は製造方法5が好ましく、より好ましくは製造方法2が推奨される。

20 製造方法1～5において反応後の反応液中には過剰の試薬、副生成物等を含有している場合があり、反応液を濃縮した後或いは濃縮せずに従来公知の方法により単離精製することにより一般式〔I〕で表されるベンゾイミダゾロン誘導体を取り出すことができる。

25 単離精製は、例えば、シリカゲル、アルミナ等の吸着樹脂又はイオン交換樹脂を用いるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の分離手段を単独又は適宜組み合わせることで行うことにより達成される。

更に、一般式〔I〕の化合物が立体異性体の混合物である場合、従来公知の方

法に準じ光学活性体を分離してもよい。

一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体は、従来公知の方法により薬学的に許容されうる塩とすることができ、又、逆に塩から遊離化合物への変換も従来公知の方法に従って行うことができる。

- 5 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体の好ましい塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩等が例示され、より好ましくは塩酸塩、臭化水素塩、リン酸塩、
- 10 酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩が推奨される。

一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体の薬理作用

本発明の化合物の有用性は、以下に示すムスカリン性受容体結合阻害試験によって実証される。

ムスカリン性受容体結合阻害試験

- 15 ハーグリーブス (H a r g r e a v e s) らの方法 [B r . J . P h a r m a c o l . , 1 0 7 巻, 4 9 4 - 5 0 1 頁 (1 9 9 2 年)] を改良して行った。すなわち、CHO細胞に発現させたヒト m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 又は m_5 のムスカリン性アセチルコリンレセプター (R e c e p t o r B i o l o g y社製)、0.2 nM [^3H] -N-メチルスコポラミン (8 2 C i / m m o l , N e w E n g l a n d N u c l e a r社製) 及び被検化合物を、ヒト m_1 、 m_3 又は m_5 の場合は0.5 mlの50 mM トリス-塩酸、10 mM MgCl_2 , 1 mM E
- 20 DTA溶液 (pH 7.4) 中で、ヒト m_2 又は m_4 の場合は0.5 mlの50 mM トリス-塩酸、10 mM MgCl_2 , 1 mM E D T A、5 0 0 0 n M G T P r S溶液 (pH 7.4) 中で、室温 (約20~25℃) 下、120分間インキュベートした。これをグラスフィルター (P a c k a r d社製ユニフィルタープレートGF/C) で吸引濾過し、1 mlの氷冷したトリス-塩酸バッファーで4
- 25 回洗浄した。フィルターを50℃で1時間乾燥後、シンチレーター (P a c k a r d社製マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した [^3H] -N-メチ

- ルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター（Packard社製トップカウント）で測定した。なお $[^3\text{H}]$ -*N*-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、 $1\ \mu\text{M}$ *N*-メチルスコポラミンを添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する結合親和性を、チェン及びブルソフ（Cheng and Prusoff）の方法[Biochem. Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁（1973年）]に従って、
- 5 標識リガンドである $[^3\text{H}]$ -*N*-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度（ IC_{50} ）より算出した解離定数（ K_i ）により表した。解離定数（ K_i ）が小さいほど、ムスカリン受容体と結合しやすいこと、即ち、結合
- 10 阻害効果が高いことを示す。

表1. ムスカリン受容体結合阻害作用

化合物	K_i (nM)					選択性 (倍)			
	m1	m2	m3	m4	m5	m1/m4	m2/m4	m3/m4	m5/m4
実施例4	28	73	7400	4.5	260	6.1	16	1600	57
実施例9	25	31	1700	1.7	450	15	19	1000	270
実施例12	22	24	4500	2.3	220	9.7	11	2000	99

表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は、ムスカリン m_2 、 m_3 及び m_5 受容体よりも m_1 及び m_4 受容体に対して選択的な結合阻害活性を示し、特に m_4 受容体に対し強い活性を示した。

- 15 一般式〔I〕で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩を含有する医薬組成物

本発明の構造式〔I〕で表される化合物は、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、腓炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き

20 気、めまい、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害の予防・治療薬として供することができ、これらの化合物を有効成分とし、更に薬学的に許容されうる添加剤を加えることにより、医薬組成物を調製することができる。

この医薬組成物の形態としては、各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプ

セル剤、散剤、顆粒剤又は粉末等の固体の製剤、溶液、懸濁液、シロップ剤又は注射剤等の液状製剤が挙げられる。これらは、その形態に応じ、経口剤又は非経口剤として用いることができる。又、これらの医薬組成物は、製剤の形態に応じて、混和、混練、造粒、圧縮成形、打錠、コーティング、滅菌処理、乳
5 化等の従来公知の方法で製造することができる。

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、薬学的に許容されうる適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば、ラクトース、グルコース等の糖類；トウモロコシデンプン、小麦又は米等のデンプン類、ステアリン
10 酸等の脂肪酸；アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、（重質）酸化マグネシウム、（沈降性）炭酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等の無機塩；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はポリアルキレングリコール等の合成高分子；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；セチルアルコール、ス
15 テアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体；結晶セルロース、クエン酸、クエン酸ナトリウム等のカルボン酸類；プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール等のグリコール類；ソルビタン
20 脂肪酸エステル、ポリソルベート又はショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤；その他、水、ソルビトール、ポリオキシエチレン、ゼラチン、タルク、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、植物油、硬化ヒマシ油、アラビアゴム、シクロデキストリン若しくはヒドロキシプロピルシクロデキストリン等の通常用いられるものが例示される。

25 これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは0.1～20重量%の有効成分を含む。

液状製剤は、水、アルコール類又は大豆油、ピーナッツ油若しくはゴマ油等植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる、薬学的に許容されうる適

当な添加剤を使用してよく、懸濁液、シロップ剤又は注射剤等の形態として製造される。又、必要に応じて、非イオン系界面活性剤を用いてもよい。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈注射又は皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば、注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉注射用）
 5 ）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸又はクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注又は静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤はあらかじめ溶解したもののほか、粉末のままあるいは適当な添加剤を加えたものを
 10 用時溶解する形態もとり得る。これらの注射液は、通常、0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含む。又、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含む。

本発明の化合物を、例えばパーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジストニア、アキネジア、腓炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、搔痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニ
 15 エール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害の予防・治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～10mg/kgを1～数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.003～3mg/kgを1～数回に分けて投与するの
 20 が好ましい。更に症状によっては予防的に投与することも可能である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。尚、¹H-NMRはテトラメチルシランを標準物質として測定した。
 25

製造例1

1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩

240mgのピペリジン-4-エタノールを3mlのクロロホルムに溶解し、446mgのDIBOC (Di-*tert*-butyldicarbonate)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、456mgの1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-エタノールを得た。これを2mlのクロロホルムに溶解し、205 μ lの塩化メタンスルホニル、1mlのトリエチルアミンを加え、室温で10時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、クロロホルムで3回抽出した。この溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。得られた残渣に対し、20mlのジメチルホルムアミド、499mgの1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン、477mgの炭酸カリウム、38mgのヨウ化カリウムを加え、80℃で10時間攪拌した。反応液を冷却後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を振り混ぜ、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去し、残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、275mgの1-[1-[2-[1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オンを得た。この化合物に10mlの10%塩化水素/メタノールを加え、室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノールを加え、次いで減圧留去することにより過剰の塩化水素を除き、表題化合物を得た。

実施例1

1-[1-[2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン

製造例1により合成した1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩20mgに10mgの塩化ベンゾイル、27mgのジイソピロピ

ルエチルアミン、2 ml のクロロホルムを加え、30 分間超音波を照射した。20 mg のピペリジンを加え10 分放置した後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝15／1）で精製し、14 mg の表題化合物を無色油として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04–2.08 (10H, m), 2.08–2.32 (2H, m), 2.32–2.68 (4H, m), 2.68–3.22 (3H, m), 3.60–3.88 (1H, m), 4.30–4.80 (2H, m), 7.00–7.60 (8H, m), 7.80–7.87 (1H, m), 9.31 (1H, brs)

- 10 ESI-MS (M+H)^+ : 433

実施例 2

1 – [1 – [2 – [1 – (4 – クロロフェニルスルホニル) ピペリジン – 4 – イル] エチル] ピペリジン – 4 – イル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン

- 15 塩化ベンゾイルに換えて塩化4 – クロロベンゼンスルホニルを用いる他は実施例1と同様の操作を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75–2.60 (17H, m), 2.90–3.15 (2H, m), 3.65–3.90 (2H, m), 4.20–4.45 (1H, m), 6.95–7.15 (3H, m), 7.15–7.35 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s)

ESI-MS (M+H)^+ : 503 / 505

実施例 3

- 25 1 – [1 – [2 – [1 – [4 – (トリフルオロメトキシ) フェニルスルホニル] ピペリジン – 4 – イル] エチル] ピペリジン – 4 – イル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン

塩化ベンゾイルに換えて塩化4 – (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルを用いる他は実施例1と同様の操作を行い、表題化合物を無色アモルファスと

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–2.60 (17H, m), 2.95–3.15 (2H, m), 3.70–3.90 (2H, m), 4.25–4.45 (1H, m), 6.90–7.15 (3H, m), 7.15–7.30 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.47 (1H, s)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 553

実施例4

1 – [1 – [2 – [1 – (ピラニジルカルボニル) ピペリジン–4–イル] エチル] ピペリジン–4–イル] – 1, 3–ジヒドロ–2*H*–ベンズイミダゾール–2–オン

製造例1により合成した1 – [1 – [2 – (ピペリジン–4–イル) エチル] ピペリジン–4–イル] – 1, 3–ジヒドロ–2*H*–ベンズイミダゾール–2–オン・二塩酸塩73mgに28mgのピラジニカルボン酸、101 μl のトリエチルアミン、14mgの1–ヒドロキシベンゾトリアゾールを加え、5mlのクロロホルム中に懸濁させ、次いで52mgの1–エチル–3–[3–(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて振り混ぜ、有機層を分取した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、40mgの表題化合物を無色油として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.98 (10H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.30–2.60 (3H, m), 2.75–2.95 (1H, m), 3.00–3.20 (3H, m), 3.80–3.98 (1H, m), 4.25–4.50 (1H, m), 4.65–4.85 (1H, m), 6.95–7.17 (3H, m), 7.20–7.40 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

z), 8.90 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.57 (1H, brs)

ESI-MS (M+H)⁺: 435

製造例 2

1- [1- [2- (1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4-ピリジル) エチル] ピ
5 ペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ
ン・二塩酸塩

300mgの(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)
酢酸エチルエステル(市販化合物の1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリド
ンとホスホノ酢酸トリエチルとを従来公知の方法に従ってHorner-Wittig反応す
ることにより調製した。)を30mlのテトラヒドロフランに溶解し、-78℃
に冷却した。1.3mlのリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン
溶液(1.5M)を加え、15分攪拌した後、150μlの酢酸を加え、1時間
かけて室温まで温めた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロ
ホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去して
329mgの(1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 5, 6-テトラヒ
15 ドロピリジン-4-イル)酢酸エチルエステルを得た。これを10mlのテトラ
ヒドロフランに溶解して0℃に冷却し、80mgの水素化リチウムアルミニウム
を加えた。反応液を15分間攪拌した後、過剰量の硫酸ナトリウム十水和物を加
え室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、228mgの2-(1-
20 tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-
イル)エタノールを得た。

このうち25mgを3mlの酢酸エチルに溶解し、16mgの塩化メタンスル
ホニル、35mgのトリエチルアミンを加え、室温で30分間攪拌した。反応液
に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層
25 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上乾燥した後、溶媒を留去した。
得られた残渣を3mlのアセトニトリルに溶解し、アセトニトリル溶液に30m
gの1-(ピペリジン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾー
ル-2-オン、35mgの炭酸カリウム、5mgのヨウ化カリウムを加え、70℃

に加熱し7時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、35.8mgの表題化合物を無色油として得た。

実施例5

1-[1-[2-[1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-1-(ピラニジルカルボニル)-4-ピリジル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

10 1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩に替えて、製造例2の方法で合成した1-[1-[2-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩を用いる他は実施例4と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-2.70 (12H, m), 3.02-3.26 (2H, m), 3.59-4.50 (5H, m), 5.32-5.60 (1H, m), 7.00-7.33 (4H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 8.60-8.69 (1H, m), 8.92-8.99 (1H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 433

製造例3

1-[1-[2-(3-メチレン-4-ピペリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩

25 1.10gの1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-メタノール (Tetrahedron, 54巻、25号、7045頁、1998年に記載の方法で調製した)、914mgのオルトギ酸エチル、130mgの2, 4-ジニトロフェノールを30mlのキシレンに溶解し、

得られた溶液を140℃に加熱し、生成してくるエタノールを除きながら7時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、692mgの1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-メチレンピペリジン-4-酢酸エチルエステルを得た。これを20mlのテトラヒドロフランに溶解し、0℃に冷却し111mgの水素化リチウムアルミニウムを加え1時間攪拌した。次いで反応液に硫酸ナトリウム十水和物を過剰量加え、15分間攪拌の後、混合物を濾過し、濾液を濃縮することにより558mgの粗1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-メチレンピペリジン-4-エタノールを得た。

このうち100mgを3mlのクロロホルムに溶かし、35μlの塩化メタンスルホニル、173μlのトリエチルアミンを加え、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣を2mlのジメチルホルムアミドに溶解し、99mgの1,3-ジヒドロ-1-(4-ピペリジル)-2-*H*-ベンゾイミダゾール-2-オン、86mgの炭酸カリウムを加え、80℃に加熱し、5時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液間に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、32mgの1-[1-[2-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-メチレン-4-ピペリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2-*H*-ベンゾイミダゾール-2-オンを得た。このうち30mgを2mlの10%塩化水素／メタノールに溶解し、室温で8時間攪拌した。反応液を濃縮し、更に、メタノールを加え、次いで減圧留去することにより過剰の塩化水素を留去し、29mgの表題化合物を無色固体として得た。

実施例6

1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)-3-メチレン-4-ピペリ
ジル] エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミ
ダゾール-2-オン

- [1-[2-(ピペリジン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル]-1,
5 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩に替えて製造例
3で合成した1-[1-[2-(3-メチレン-4-ピペリジル) エチル] ピペ
リジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン
・二塩酸塩を用いる他は実施例4と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.65 (13H, m), 3.00-
10 3.20 (2H, m), 3.40-3.70 (1H, m), 3.70-4.65
(3H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.70-5.18 (2H,
m), 6.99-7.15 (3H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 8.
50-8.70 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.10-9.35 (1
H, brs)
15 ESI-MS (M+H)^+ : 447

製造例4

- (S*)-1-[1-[2-(ペルヒドロアゼピン-4-イル) エチル] ピペリ
ジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・
二塩酸塩および (R*)-1-[1-[2-(ペルヒドロアゼピン-4-イル)
20 エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾー
ル-2-オン・二塩酸塩 (S*およびR*は立体異性体を区別するために割り当て
た仮の立体配置であり、ペルヒドロアゼピンの4位の配置を表す)

- 0℃に冷やした50mgの水素化ナトリウムの5mlのテトラヒドロフラン懸
濁液に210 μ lのジエチルホスホノ酢酸エチルを加え、室温に戻し1時間攪拌
25 した。再び0℃に冷却し、反応液に205mgの1-*tert*-ブトキシカルボ
ニルペルヒドロアゼピン-4-オン (国際公開公報WO00/00203号に記
載の化合物) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え、室温で40分間攪拌
した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去

した後、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1で溶出し、次いで7／1で溶出した）で精製し、173mgの（1-*tert*-ブトキシカルボニルペルヒドロアゼピン-4-イリデン）酢酸エチルエステルを無色油として得た。

得られた化合物を5mlのメタノールと1mlのテトラヒドロフランとの混合液に溶かし、39mgの10%パラジウム炭素を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を6mlのジエチルエーテルに溶かした。エーテル溶液を0℃に冷やし、23mgの水素化リチウムアルミニウムを加え、窒素雰囲気下3時間攪拌した。次いでエーテル溶液に過剰量の硫酸ナトリウム十水和物を加え、室温に戻し90分攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、150mgの2-（1-*tert*-ブトキシカルボニルペルヒドロアゼピン-4-イル）エタノールを無色油として得た。これを10mlの酢酸エチルに溶解し、170μlのトリエチルアミンと52μlの塩化メタンスルホニルを加え、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去した。

得られた残渣を6mlのジメチルホルムアミドに溶かし、132mgの1-（ピペリジン-4-イル）-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン、168mgの炭酸カリウム、10mgのヨウ化カリウムを加え、80℃に加熱し16時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチル層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、153mgの1-〔1-〔2-（1-*tert*-ブトキシカルボニルペルヒドロアゼピン-4-イル）エチル〕ピペリジン-4-イル〕-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オンを無色油として得た。これを光学活性カラム（キラルセルOD（ダイセル化学社製）、ヘキサン／イソプロピルアルコール／ジエチルアミン＝90／10／0.1）を用いて

光学分割し、早く溶出される異性体として27mg、後から溶出されてくる異性体として39mg、両者の混合物を33mg得た。両異性体を区別するため、便宜上早く溶出される異性体を(R*)-1-[1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルペルヒドロアゼピン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、後から溶出されてくる異性体を(S*)-1-[1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルペルヒドロアゼピン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとした。両異性体はそれぞれ1mlの10%塩化水素/メタノールで処理することにより、表題化合物へと導いた。

実施例7

(S*)-1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)ペルヒドロアゼピン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン (S*は立体異性体を区別するために割り当てた仮の立体配置であり、ペルヒドロアゼピンの4位の配置を表す。)

1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩に替えて製造例4の方法で合成した(S*)-1-[1-[2-(ペルヒドロアゼピン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩を用いる他は実施例4と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-2.21 (12H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.34-3.74 (4H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.26-4.50 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 8.50-8.95 (3H, m), 9.73 (1H, brs)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 449

実施例8

(R*) - 1 - [1 - [2 - [1 - (ピラジニルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン (R*は仮の立体配置であり、ペルヒドロアゼピンの4位の配置を表す。)

- 5 (S*) - 1 - [1 - [2 - (ペルヒドロアゼピン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンに替えて製造例4の方法で合成した (R*) - 1 - [1 - [2 - (ペルヒドロアゼピン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・二塩酸塩を用いる他は実施例7と同様の操作
10 を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-2.21 (12H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.34-3.74 (4H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.26-4.50 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.94 (1H, brs), 8.50-8.95 (3H, m)
15 ESI-MS (M+H)⁺: 449

実施例9

- (S*) - 1 - [1 - [2 - [1 - (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロアゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン (S*は立体異性体を区別するために割り当てた仮の立体配置であり、ペルヒドロアゼピンの4位の配置を表す。)
20

ピラジニルカルボン酸に替えてニコチン酸を用いる他は実施例7と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-2.21 (13H, m), 2.30-2.60 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.25-3.65 (3H, m), 3.81-4.02 (1H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.20-7.39 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.27 (1H, brs), 8.60-8.
25

7 0 (2 H, m)

E S I - M S (M+H)⁺: 4 4 8

実施例 1 0

- 5 (R*) - 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ピリジルカルボニル) ペルヒドロアゼ
ピン - 4* - イル] エチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H
- ベンズイミダゾール - 2 - オン (R* は仮の立体配置であり、4* 置換基に関する異性体である。)

ピラジンカルボン酸に替えてニコチン酸を用いる他は実施例 8 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

- 10 ¹H - NMR (C D C l₃) δ: 1. 2 1 - 2. 2 1 (1 3 H, m), 2. 3 0 - 2. 6 0 (4 H, m), 3. 0 0 - 3. 1 5 (2 H, m), 3. 2 5 - 3. 6 5 (3 H, m), 3. 8 1 - 4. 0 2 (1 H, m), 4. 2 5 - 4. 4 5 (1 H, m), 7. 0 1 - 7. 1 1 (3 H, m), 7. 2 0 - 7. 3 9 (2 H, m), 7. 7 4 (1 H, d, J = 7. 7 H z), 8. 6 0 - 8. 7 0 (2 H, m), 9. 1
 15 3 (1 H, b r s)

E S I - M S (M+H)⁺: 4 4 8

製造例 5

- 1 - [1 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] ピペリジン - 4 - イル]
- 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン
 20 7 6 5 m g の 2 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イリ
 デン) プロピオン酸エチルエステル (国際公開公報 W O 9 9 / 4 0 0 7 0 号に記載の合成法に準じて調製した。) を 4 m l のメタノールに溶解し、1 0 0 m g の
 1 0 % パラジウム - 炭素を加え水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。次いで反応
 液を濾過してその濾液を濃縮し 7 4 3 m g の 2 - (1 - t e r t - ブトキシカル
 25 ボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオン酸エチルエステルを微黄色油として得
 た。このうち 3 0 6 m g を 9 m l のテトラヒドロフランに溶解し、0 °C に冷却し
 た。このテトラヒドロフラン溶液に 1 5 0 m g の水素化リチウムアルミニウムを
 少しずつ加えた。反応液を 0 °C で 1 時間攪拌後、硫酸ナトリウム十水和物を加え、

- 室温に戻し一晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し313mgの微黄色油の2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロパノールを得た。このうち210mgを2mlのジクロロメタンに溶解し、-78℃に冷却した188μlの塩化オキサリルと359μlのジメチルスルホキシドのジクロロメタン(4ml)溶液中に5分かけて加えた。30分攪拌後、この反応液に993μlのトリエチルアミンの0.5mlジクロロメタン溶液を加え、室温に戻し25分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で二回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した後、濃縮し、163mgの淡黄色油を得た。
- 10 上記化合物に147mgの1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、水素化シアノホウ素ナトリウムと塩化亜鉛(それぞれ0.3mol/l)のメタノール性溶液2.7mlを加え、室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1、1/2)で精製し、97mgの1-[1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを無色アモルファスとして得た。
- 15 20 このうち65mgを1mlの10%塩化水素/メタノールに溶かし、得られたメタノール溶液を室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、pH=10になるまで1規定の水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、溶媒を留去することにより、50mgの表題化合物を無色アモルファスとして得た。
- 25 実施例11
- 1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

製造例5の方法で合成した1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン6.4mgに3.6mgのピラジンカルボン酸、5.5mgの*N*-エチル-*N'*-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド、4.4mgの
 5 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、10 μ lのトリエチルアミン、1mlのクロロホルムを加え、室温で3時間攪拌した。反応液にpH=10になるまで1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム上乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で
 10 精製し、6.0mgの表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 1.23-1.88 (8H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.26-2.56 (3H, m), 2.72-2.88 (1H, m), 2.92-3.18 (3H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.28-4.40 (1H, m),
 15 4.78-4.88 (1H, m), 7.00-7.16 (3H, m), 7.20-7.31 (1H, m), 8.52-8.59 (1H, m), 8.60-8.66 (1H, m), 8.91 (1H, s), 8.95-9.12 (1H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 449

実施例12

20 1-[1-[2-[1-(3-ピリジルカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン

ピラジンカルボン酸に替えてニコチン酸を用いる他は実施例11に準じて反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.20-1.95 (8H, m), 2.02-2.20 (3H, m), 2.29-2.56 (3H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 2.95-3.16 (3H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.28-4.40 (1H, m),

4. 70–4. 88 (1H, m), 7. 01–7. 13 (3H, m), 7. 20–7. 30 (1H, m), 7. 33–7. 41 (1H, m), 7. 76–7. 82 (1H, m), 8. 62–8. 70 (2H, m), 8. 93–9. 06 (1H, m)

5 ESI-MS (M+H)⁺: 448

実施例13

1-[1-[2-[1-(3-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]プロピル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

10 ピラジンカルボン酸に替えて3-クロロ安息香酸を用いる他は実施例11に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0. 92 (3H, d, J=6. 6 Hz), 1. 18–1. 90 (8H, m), 2. 00–2. 22 (3H, m), 2. 28–2. 55 (3H, m), 2. 66–2. 75 (1H, m), 2. 93–3. 10 (3
15 H, m), 3. 69–3. 72 (1H, m), 4. 28–4. 40 (1H, m), 4. 70–4. 83 (1H, m), 7. 00–7. 15 (3H, m), 7. 20–7. 57 (5H, m), 8. 98–9. 08 (1H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 481

製造例6

20 1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル)-1-メチルエチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

1. 01gの1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-酢酸 エチルエステルを4mlのメタノールに溶解し2mlの4N水酸化ナトリウム水溶液を加え3時間攪拌した。1N塩酸を加え反応液を酸性とし、クロロホルムで抽出
25 した。有機層を無水硫酸ナトリウム上乾燥した後、溶媒を留去して840mgの粗1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-酢酸を得た。これに対し5mlのクロロホルム、318mgのN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、500mgの1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、623mgの1-エチル

- －3－[3－（ジメチルアミノ）プロピル]カルボジイミド塩酸塩、1.13 mlのトリエチルアミンを順次加え、一晚攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、溶媒を留去し、
- 5 796 mgのN－メチル－N－メトキシ－（1－*tert*－ブトキシカルボニルピペリジン－4－アセトアミド）を得た。このうち353 mgを5 mlのテトラヒドロフランに溶解し、－78℃で0.62 mlの3 Mメチルマグネシウムブロマイド／エーテル溶液を加え10分間攪拌した後、0℃で40分間攪拌した。ここに0.20 mlの3 Mメチルマグネシウムブロマイド／エーテル溶液を再び加えた後さらに1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥の後、溶媒を留去して300 mgの粗1－*tert*－ブトキシカルボニル－4－（2－オキソプロピル）ピペリジンを得た。このうち142 mgに対し、
- 15 2.5 mlの1, 2－ジクロロエタン、128 mgの1－（ピペリジン－4－イル）－1, 3－ジヒドロ－2*H*－ベンズイミダゾール－2－オン、174 mgのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、0.04 mlの酢酸を加え、一晚攪拌した。ここへ0.04 mlの酢酸、5 mlの1, 2－ジクロロエタン、174 mgのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを再び加え、混合物を5日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH
- 20 を8に調整したのち、酢酸エチルを加え、分液を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3：1、1：2、クロロホルム／メタノール＝100：1、40：1）で精製し、31 mgの1－[1－[2－（1－*tert*－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イル）－1－メチルエチル]ピペリジン－4－イル]－1, 3－ジヒドロ－2*H*－ベンズイミダゾール－2－オンを得た。このうち28 mgを2 mlの10％塩化水素／メタノールに溶解し、室温で4時間攪拌の後、溶媒を留去した。残渣に1 Nの水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを10に調整し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水

硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去することにより、21mgの表題化合物を無色固体として得た。

実施例 14

5 1-[1-[2-[1-(3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルエチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

製造例 6 の方法で合成した 9.7mg の 1-[1-[2-(ピペリジン-4-イル)-1-メチルエチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンに対し、1ml のクロロホルム、4.4mg の
 10 ニコチン酸、8mg の 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩、6.4mg の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.01ml のトリエチルアミンを加え一晩攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウム上乾燥、溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メ
 15 タノール=11:1）で精製し、10.1mg の表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.10-2.00 (9H, m), 2.27-2.62 (4H, m), 2.70-2.98 (4H, m), 3.00-3.18 (1H, m), 3.65-3.83 (1
 20 H, m), 4.23-4.38 (1H, m), 4.60-4.82 (1H, m), 6.98-7.12 (3H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.32-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.60-8.75 (2H, m), 9.07-9.18 (1H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 448

25 製造例 7

1-[1-[2-[1-(3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イルイリデン] エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

- 90mgの2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)エタノールを4mlの酢酸エチルに溶解し70マイクロリットルのトリエチルアミンと33マイクロリットルの塩化メタンスルホニルを加え室温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥の後、溶媒を留去した。残渣を3mlのジメチルホルムアミドに溶解し、90mgの1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、150mgの炭酸カリウムを加え室温で3時間攪拌の後、80℃に加熱しさらに3時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウム上乾燥し、溶媒を留去した。
- 10 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)で精製し、15.3mgの1-[1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イリデン]エチル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを得た。これを2mlの10%塩化水素/メタノールに溶解し、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣
- 15 に対し、2mlのジメチルホルムアミド、50mgの1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、20マイクロリットルのトリエチルアミン、15mgの1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム上乾燥、溶媒留
- 20 去の後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)で精製することにより、2.7mgの表題化合物を無色油として得た。

実施例15

- 1-[1-[2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-1-(3-ピリジルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジ
- 25 ヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

製造例7で得られた1-[1-[2-[1-(3-ピリジルカルボニル)ピペリジン-4-イリデン]エチル]ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンに対し、0.1mlの2%四酸化オスミウ

ム水溶液、10mgのN-メチルモルホリン-N-オキシド、2mlのアセトニトリル、1mlの水を0℃で加え15分間攪拌の後、室温に戻し1日攪拌した。反応液に酢酸エチルと亜硫酸ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウム上乾燥、溶媒留去の後、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製することにより1.8mgの表題化合物を無色油として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81–2.80 (12H, m), 3.00–3.77 (6H, m), 4.20–4.75 (2H, m), 7.00–7.57 (5H, m), 7.72–7.80 (1H, m), 8.05–8.16 (1H, m), 8.62–8.70 (2H, m)

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 448

実施例16

1- [1- [2- [1- (2-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例4と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて2-クロロ安息香酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色油として得た。

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$

実施例17

1- [1- [2- [1- (3-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例4と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて3-クロロ安息香酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–2.00 (9H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.35–2.60 (4H, m), 2.70–3.15 (4H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 4.25–4.45 (1H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 7.00–7.12 (3H, m), 7.

2.6–7.41 (5H, m), 9.36 (1H, brs)

$[M+H]^+ = 467$

実施例 18

5 1 – [1 – [2 – [1 – (3-ブロモベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] – ピペリジン-4-イル] – 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて 3-ブロモ安息香酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$[M+H]^+ = 511, 513$

10 実施例 19

1 – [1 – [2 – [1 – (3-ヨードベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] – ピペリジン-4-イル] – 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

15 実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて 3-ヨード安息香酸を用いて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$[M+H]^+ = 559$

実施例 20

20 1 – [1 – [2 – [1 – (3, 5-ジクロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] – ピペリジン-4-イル] – 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて 3, 5-ジクロロ安息香酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$[M+H]^+ = 501, 503$

実施例 21

25 1 – [1 – [2 – [1 – (3, 4-ジクロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] – ピペリジン-4-イル] – 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて 3, 4-ジクロロ安息香酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

香酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

$$[M+H]^+ = 501, 503$$

実施例 2 2

1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えてニコチン酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-2.00 (9H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 2.70-3.15 (4H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 4.60-4.78 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.68-7.80 (1H, m), 8.55-8.70 (3H, m)

$$[M+H]^+ = 434$$

実施例 2 3

1- [1- [2- [1- [(4, 5-ジクロロ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて4, 5-ジクロロニコチン酸を用い、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-2.60 (15H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.00-3.25 (3H, m), 3.55-3.80 (1H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.15-7.35 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 9.60 (1H, s)

$$[M+H]^+ = 502, 504$$

実施例 2 4

1- [1- [2- [1- [(5-ブロモ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジ
ン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-
ベンズイミダゾール-2-オン

- 5 実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えて 5-ブロモニコチン酸を用いて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$$[M+H]^+ = 512, 514$$

実施例 2 5

- 10 1- [1- [2- [1- (2-テノイル) ピペリジン-4-イル] エチル] -ピ
ペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オ
ン

実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に替えてチオフェン-2 カルボン酸を用いて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$$[M+H]^+ = 439$$

- 15 実施例 2 6

1- [1- [2- [1- [(2-プロピルチオ-3-ピリジル) カルボニル] ピ
ペリジン-4-イル] エチル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-
2 H-ベンズイミダゾール-2-オン

- 20 実施例 4 と同様の方法で、ピラジンカルボン酸に変えて 2- (プロピルチオ) ニコチン酸を用いて反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 0.80-2.60 (18H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 2.90-3.30 (4H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 4.25-4.50 (1H, m), 4.65-4.85 (1H, m), 6.90-7.50 (6H, m),
25 8.43 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 9.02 (1H, s)

$$[M+H]^+ = 508$$

製造例 8

1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) -3-アザビシクロ [3.3.0] オクタン

ー7-イル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オン

- 215mgの(1 α , 5 α)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
アザビシクロ[3.3.0]オクタン-7-オン、200mgの1-(ピペリジ
5 ン-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、1
5mlの0.3Mメタノール性シアノ水素化ホウ素亜鉛を混合し室温で一晩攪拌
したのち、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し
た。抽出液を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウム上乾燥し、溶媒留去
し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19:1)で
10 精製し、240mgの1-[1-[(1 α , 5 α , 7 β)-3-(tert-ブ
トキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン-7-イル]ピ
ペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ
ンを得た。これを10mlのクロロホルムに溶解し、3mlのトリフルオロ酢酸
を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナ
15 トリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マ
グネシウム上乾燥し、溶媒留去することにより、110mgの表題化合物を無色
アモルファスとして得た。

実施例27

- 1-[1-[(1 α , 5 α , 7 β)-3-(ピラジニルカルボニル)-3-アザ
20 ビシクロ[3.3.0]オクタン-7-イル]ピペリジン-4-イル]-1, 3
-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

- 製造例8で得られた1-[1-[(1 α , 5 α , 7 β)-3-アザビシクロ[
3.3.0]オクタン-7-イル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ
-2H-ベンズイミダゾール-2-オン26mgに対し、1mlのクロロホルム、
25 10mgのピラジニルカルボン酸、30マイクロリットルのトリエチルアミン、1
6mgの1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、23mgの1-エチル-3-[3
-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩を加え、室温で一晩攪拌
した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を無水硫酸

ナトリウム上乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１０：１）で精製し、１１ｍｇの表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．３５－１．６０ (２H, m), １．６８－１．
 ５．９５ (４H, m), ２．０６－２．３５ (４H, m), ２．３５－２．６０ (１H, m), ２．６０－２．８２ (３H, m), ３．０５－３．２５ (２H, m), ３．７０－４．００ (３H, m), ４．２７－４．４７ (１H, m), ６．
 ９５－７．１４ (３H, m), ７．２２－７．３８ (１H, m), ８．５５ (１H, dd, $J=1.4, 2.5\text{ Hz}$), ８．６４ (１H, d, $J=2.5\text{ Hz}$),
 １０ ９．１２ (１H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), ９．３２ (１H, s)
 $[\text{M}+\text{H}]^+=433$

製造例 9

１－[１－[(１ α , ５ α , ７ α)－３－アザビシクロ[３．３．０]オクタン
－７－イル]ピペリジン－４－イル]－１, ３－ジヒドロ－２H－ベンズイミダ
 １５ ゾール－２－オン・二塩酸塩

７１０ｍｇの（１ α , ５ α)－３－(tert-ブトキシカルボニル)－３－アザビシクロ[３．３．０]オクタン－７－オンを２０ｍｌのメタノールに溶解し１２０ｍｇの水素化ホウ素ナトリウムを氷冷下に加え１時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで酢酸エチルを反応液に加え、分液した。有機層を無
 ２０ 水硫酸マグネシウム上乾燥した後溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１：１、３：７）で精製することにより５４０ｍｇの（１ α , ５ α , ７ β)－３－(tert-ブトキシカルボニル)－３－アザビシクロ[３．３．０]オクタン－７－オールを得た。このうち５１７ｍｇを２
 ２５ ０ｍｌのクロロホルムに溶解し、１．６ｍｌのトリエチルアミン、０．２６ｍｌの塩化メタンスルホンを加え室温で４０分間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム上乾燥、溶媒留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１：１、３：７）で精製し、６６２ｍｇの（１ α , ５

α , 7 β) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 7 - (メチルスルホニル
 オキシ) - 3 - アザビシクロ [3. 3. 0] オクタンを得た。このうち 205 mg
 を 5 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、205 mg の 1 - (ピペリジン-
 4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、185
 5 mg の炭酸カリウムを加え、80℃に加熱し一晩攪拌した。放冷後、反応液に飽
 和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシ
 ウム上乾燥、溶媒留去の後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メ
 タノール=97:3、10:1) で精製することにより 32 mg の 1 - [1 - [
 (1 α , 5 α , 7 α) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシ
 10 クロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジ
 ヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを得た。このうち 30 mg を 10
 ml の 10% 塩化水素/メタノールに溶解し、一晩攪拌したのち、溶媒を留去す
 ることにより、28 mg の表題化合物を得た。

実施例 28

15 1 - [1 - [(1 α , 5 α , 7 α) - 3 - (ピラジニルカルボニル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-
 ージヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

14 mg の 1 - [1 - [(1 α , 5 α , 7 α) - 3 - アザビシクロ [3. 3.
 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-
 20 ベンズイミダゾール-2-オン 二塩酸塩に 0.1 ml のトリエチルアミン、1
 ml のクロロホルム、9 mg のピラジニルカルボン酸、14 mg の 1-エチル-3-
 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩、10 mg の 1-
 ヒドロキシベンゾトリアゾールを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は硫酸マグネシ
 25 ウム上乾燥、濃縮ののちシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノ
 ール=10:1) で精製し、4 mg の表題化合物を無色アモルファスとして得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51-1.70 (2H, m), 1.72-1.
 .99 (4H, m), 2.04-2.23 (2H, m), 2.32-2.62 (

3 H, m), 2.80–3.00 (2 H, m), 3.02–3.22 (2 H, m), 3.50–3.72 (2 H, m), 3.87–4.10 (2 H, m), 4.23–4.50 (1 H, m), 6.95–7.12 (3 H, m), 7.19–7.40 (1 H, m), 8.44 (1 H, s), 8.55 (1 H, dd, $J=1.5$, 5 2.6 Hz), 8.65 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 9.13 (1 H, d, $J=1.5$ Hz)

$[M+H]^+ = 433$

実施例 29

1 – [1 – [(1 α , 7 α , 9 β) – 4 – (ピラジニルカルボニル) – 4 – アザ
10 ビシクロ [5.3.0] ノナン – 9 – イル] ピペリジン – 4 – イル] – 1, 3 –
ジヒドロ – 2 H – ベンズイミダゾール – 2 – オン

実施例 27 と同様の方法で、1 – [1 – [(1 α , 5 α , 7 β) – 3 – アザビ
シクロ [3.3.0] オクタン – 7 – イル] ピペリジン – 4 – イル] – 1, 3 –
ジヒドロ – 2 H – ベンズイミダゾール – 2 – オンに替えて 1 – [1 – [(1 α ,
15 7 α , 9 β) – 4 – アザビシクロ [5.3.0] ノナン – 9 – イル] ピペリジン
– 4 – イル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – ベンズイミダゾール – 2 – オンを用い
て、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14–2.40 (2 H, m), 1.55–2.
.61 (15 H, m), 3.05–3.29 (4 H, m), 3.62–3.82
20 (1 H, m), 4.22–4.48 (2 H, m), 6.96–7.15 (3 H,
m), 7.25–7.40 (1 H, m), 8.55 (1 H, dd, $J=1.6$,
2.6 Hz), 8.62 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8.88 (1 H, d,
 $J=1.6$ Hz), 9.68 (1 H, s)

$[M+H]^+ = 461$

25

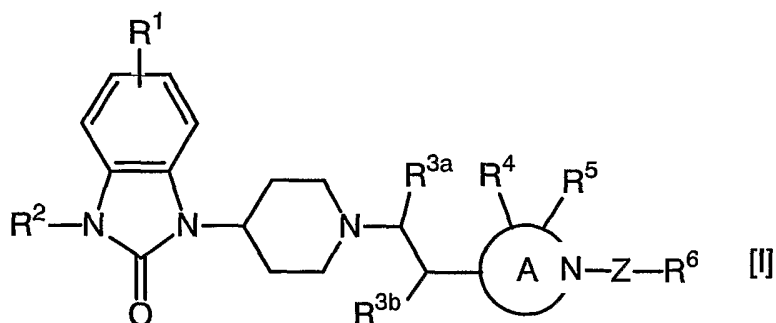
産業上の利用可能性

本発明のベンズイミダゾロン誘導体は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に拮抗する作用を有し、例えばパーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、ジ

ストニア、アキネジア、膵炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニエール病、宇宙酔い・船酔い・車酔い等の動揺病又は排尿障害の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

請求の範囲

(1) 一般式 [I]



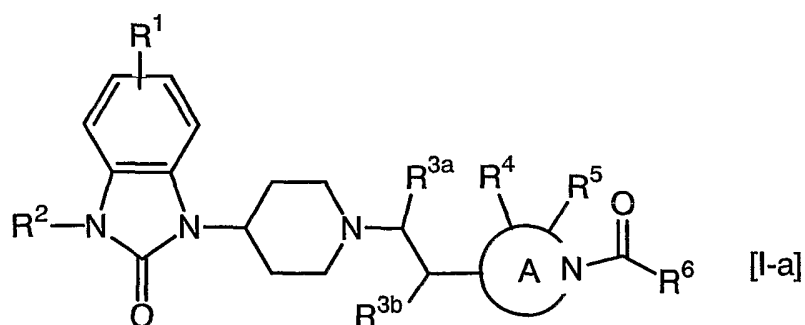
5 [式中、A環



は、窒素原子を1つ含有する5～8員の脂肪族複素環を表す。R¹は、ベンゼン環上に結合しており、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し；R²は、水素原子又はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を表し；R^{3a}及びR^{3b}は、水素原子又はR³を表し、R^{3a}が水素原子のときR^{3b}はR³を表し、R^{3a}がR³のときR^{3b}は水素原子を表し；R³は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルケニル基を表し、又はR³とR⁴とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成し；R⁴及びR⁵は、各々同一又は異なって、複素環を構成する任意の炭素原子に結合しており、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルケニル基を表すか、R⁴又はR⁵がこれらが結合する炭素原子とともにメチレン基を形成するか、R³とR⁴とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成するか或いはR⁴とR⁵とが一緒になってこれらが結合する炭素原子とともに3～6員環の炭素環を形成し；R⁶は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級シクロアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル

- アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、（低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）（低級アルキル）アミノ基、（低級アルキルスルホニル）アミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基及びフェノキシ基の群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有してよいアリール基又はヘテロアリール基を表し；Zは、カルボニル基（ $-\text{CO}-$ ）又はスルホニル基（ $-\text{SO}_2-$ ）を表す。
- 15] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩。

（2）一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体が、一般式 [I - a]

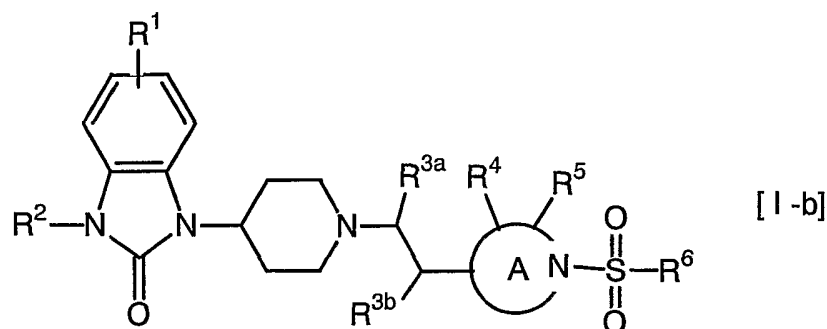


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環



- 20 は、請求項1に記載のものと同一である。] である請求項1に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩。

（3）一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体が、一般式 [I - b]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環



は、請求項1に記載のものと同一である。]である請求項1に記載のベンズイミ
5 ダゾロン誘導体又はその塩。

(4) A環



で表される5～8員の脂肪族複素環が、ピロリジン環、ピペリジン環、ペルヒド
ロアゼピン環、ヘプタメチレンイミン環及び1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリ
10 ジン環からなる群から選択されるものである請求項1に記載のベンズイミダゾロ
ン誘導体又はその塩。

(5) R^6 が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-トリル基、
3-トリル基、4-トリル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、
4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニ
15 ル基、3-ブロモフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、3-ヨ
ードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、
3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、
3-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニ
ル基、2-(アセトアミド)フェニル基、3-(アセトアミド)フェニル基、3
20 -(クロロメチル)フェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニ
ル基、2-(フェノキシ)フェニル基、3-(フェノキシ)フェニル基、ピラジ

ニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-シアノ-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2, 3-ジクロロピリジン-5-イル基、5-メチル-3-ピリジル基、2-メトキシピリジル基、2-フェノキシピリジル基、2-(メチルチオ)ピリジル基、2-メチルピリジン-5-イル基、3-ブロモピリジン-5-イル基、2, 6-ジメトキシピリジル基、2-(プロピルチオ)ピリジル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-キノリル基及び3-キノリル基からなる群から選択される基である請求項1に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩。

- 10 (6) 一般式 [I] で表されるベンズイミダゾロン誘導体が、
- ・ 1-[1-[2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1-[1-[2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミ
 - 15 ダゾール-2-オン、
 - ・ 1-[1-[2-[1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル]ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール
 - 20 -2-オン、
 - ・ 1-[1-[2-[1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-1-(ピラジニルカルボニル)-4-ピリジル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - 25 ・ 1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)-3-メチレン-ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ (S*)-1-[1-[2-[1-(ピラジニルカルボニル)ペルヒドロアゼ

- ピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-
ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ (R*) -1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ペルヒドロアゼ
ピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-
5 ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ (S*) -1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロア
ゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-
-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ (R*) -1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ペルヒドロア
10 ゼピン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-
-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- (ピラジニルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プ
ロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾー
ル-2-オン、
 - 15 ・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル]
プロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾ
ール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- (3-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] プ
ロピル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾー
20 ル-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル]
-1-メチルエチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベン
ズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- ヒドロキシ-2- [4-ヒドロキシ-1- (3-ピリジルカ
25 ルボニル) ピペリジン-4-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-
ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
 - ・ 1- [1- [2- [1- (2-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エ
チル] -ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾー

ル-2-オン、

・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

5 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ブロモベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ヨードベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

10 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3, 4 - ジクロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

15 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - (3 - ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

20 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - [(5 - クロロ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

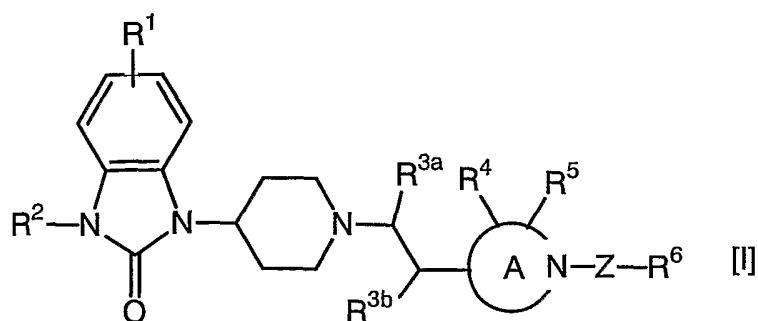
・ 1 - [1 - [2 - [1 - [(4, 5 - ジクロロ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

25 ・ 1 - [1 - [2 - [1 - [(5 - ブロモ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、

- ・ 1- [1- [2- [1- (2-テノイル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 5 ・ 1- [1- [2- (1-ピラジニルカルボニルピペリジン-4-イル) エチル] - ピペリジン-4-イル] - 5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 10 ・ 1- [1- [2- [1- [(5, 6-ジクロロ-3-ピリジル) カルボニル] - ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [1- [(2-プロピルチオ-3-ピリジル) カルボニル] ピペリジン-4-イル] エチル] - ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 15 ・ 1- [1- [2- [4-フルオロ-1- (ピラジニルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [2- [4-フルオロ-1- (3-ピリジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 20 ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) - 3- (ピラジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 25 ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 α) - 3- (ピラジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・ 1- [1- [(1 α , 5 α , 7 β) - 3- (3-ピリジルカルボニル) - 3-

- アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・1- [1- [(1 α , 5 α , 7 α) -3- (3-ピリジルカルボニル) -3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-イル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 5 ・1- [1- [(1 α , 7 α , 9 β) -4- (ピラジニルカルボニル) -4-アザビシクロ [5. 3. 0] ノナン-9-イル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン、
- ・1- [1- [2- [7- (3-ピリジルカルボニル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン、
- 10 ・1- [1- [2- [7- (ピラジニルカルボニル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] エチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン若しくは
- 15 ・1- [1- [[6- (3-ピリジルカルボニル) -6-アザスピロ [2. 5] オクタン-1-イル] メチル] ピペリジン-4-イル] -1, 3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オンである請求項1に記載のベンズイミダゾロン誘導体又はその塩。

20 (7) 一般式 [I]

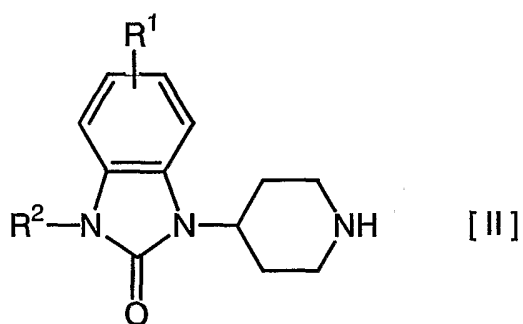


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



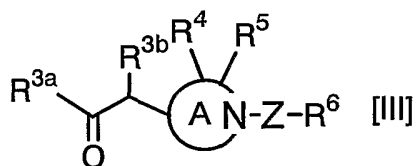
は、請求項 1 に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

a) 一般式 [I I]



5

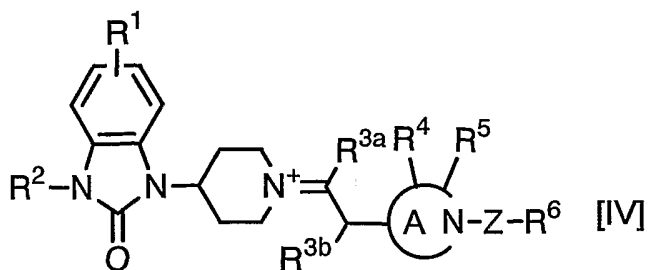
[式中、 R^1 、 R^2 は前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [I I I]



[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



10 は、前記に同じである。] で表される化合物とを反応させ、一般式 [I V]



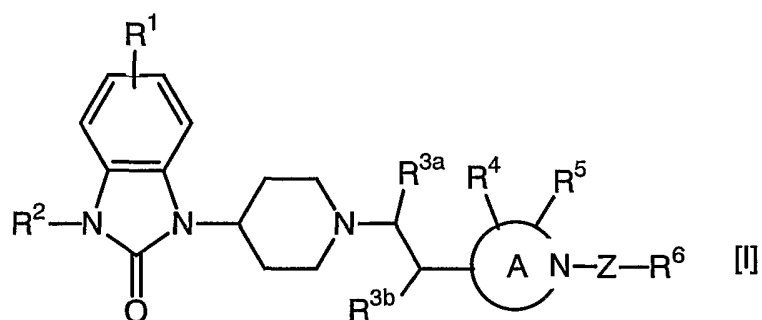
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



は、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、

b) 工程 a) で得られた一般式 [I V] で表される化合物を還元する工程、
を包含する方法。

(8) 一般式 [I]

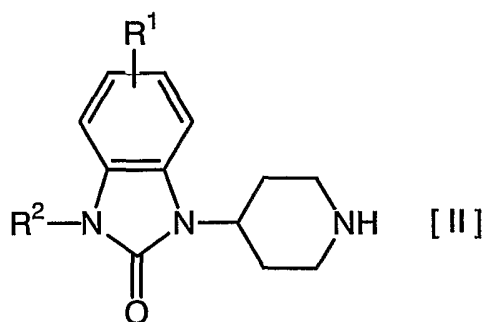


5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z 及び A 環



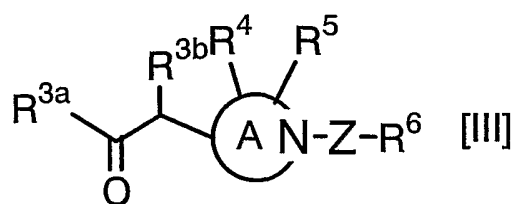
は、請求項 1 に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導
体又はその塩の製造方法であって、

一般式 [I I]



10

[式中、 R^1 及び R^2 は前記に同一である。] で表される化合物と一般式 [I I I]



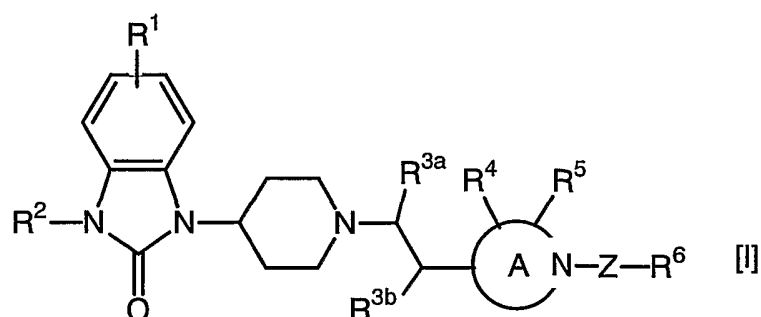
[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z 及び A 環



は、前記に同じである。]

- で表される化合物とを、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素亜鉛及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群から選択される反応剤の存在下で反応させる工程、を包含する方法。

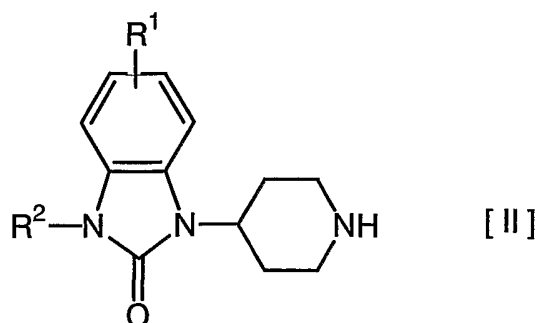
(9) 一般式 [I]



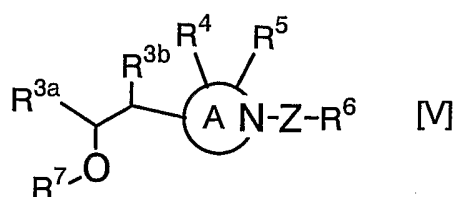
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



- 10 は、請求項1に記載のものと同じである。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、
一般式 [II]



[式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [V]

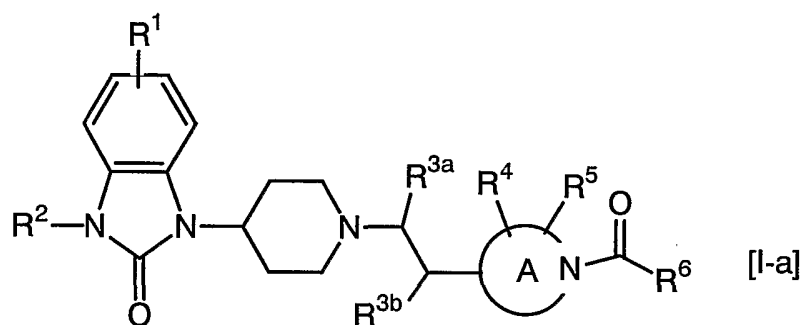


[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



5 は、前記に同じである。 R^7 は、メチルスルホニル基、フェニルスルホニル基又はp-トリルスルホニル基を表す。]で表される化合物とを反応させる工程を包含する方法。

(10) 一般式 [I-a]



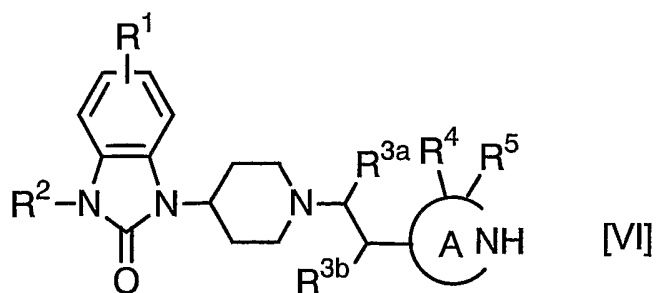
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環



10

は、請求項1に記載のものと同一である。]で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

一般式 [VI]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及びA環

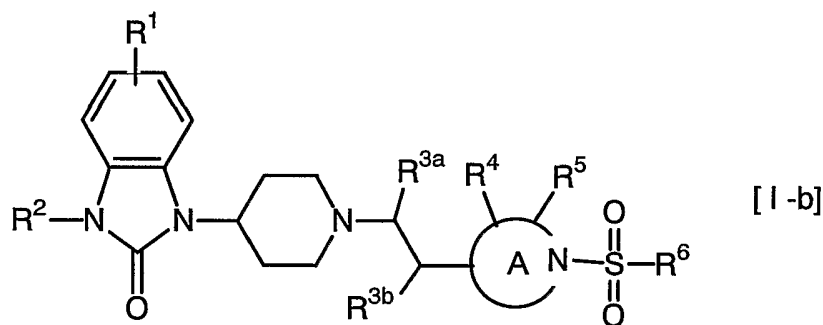


は、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [VII-a]



- 5 [式中、 R^6 は前記に同じである。] で表されるカルボン酸若又はその活性化誘導体とを反応させる工程、を包含する方法。

(11) 一般式 [I-b]



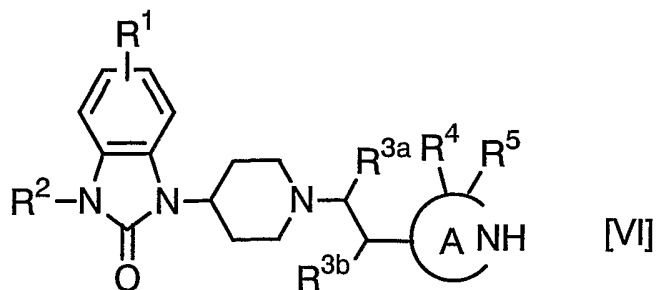
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びA環



10

は、請求項1に記載のものと同じである。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩の製造方法であって、

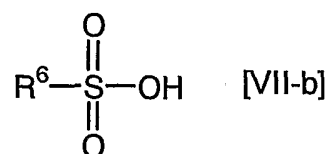
一般式 [VI]



- 15 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及びA環

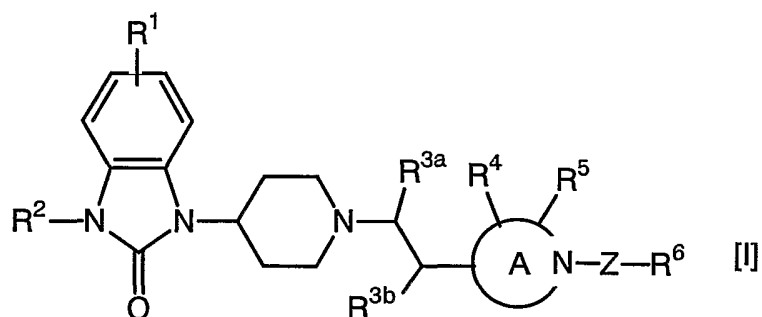


は、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [VII-b]



[式中、 R^6 は前記に同じである。] で表されるスルホン酸若しくはその活性化誘導体とを、塩基の存在下又は非存在下で反応させる工程を包含する方法。

5 (12) 一般式 [I]



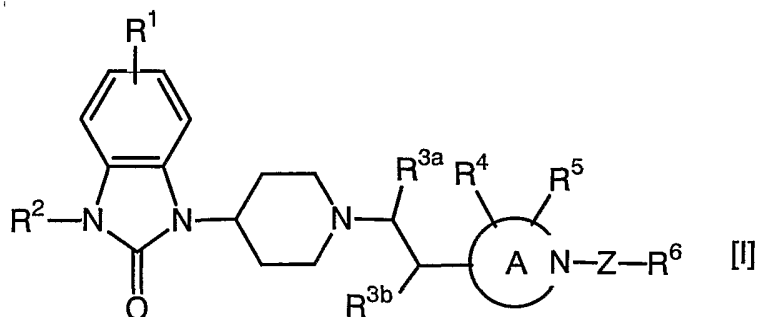
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



は、請求項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩、及び薬学的に許容されうる添加剤を含有する医薬組成物。

10

(13) 一般式 [I]

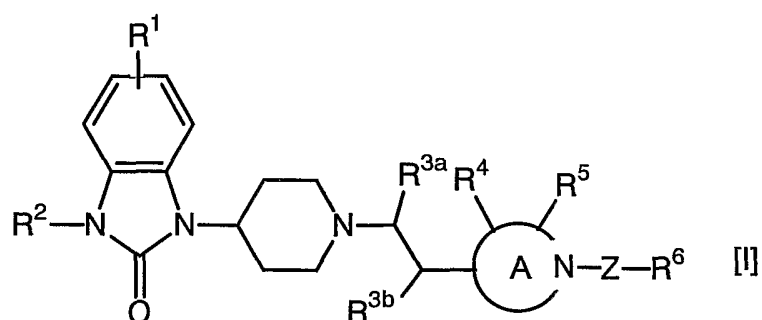


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z及びA環



は、請求項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体又はその塩を有効成分とするムスカリン性受容体拮抗薬。

(14) 一般式 [I]



5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 及び A 環



は請求項1に記載のものと同一である。] で表されるベンズイミダゾロン誘導体
又はその塩を有効成分とする、パーキンソン氏病、薬物誘発パーキンソニズム、
ジストニア、アキネジア、膵炎、胆石・胆嚢炎、胆道運動機能異常、アカラシア、
10 疼痛、掻痒、コリン性蕁麻疹、過敏性大腸症候群、嘔吐、吐き気、めまい、メニ
エール病、動揺病又は排尿障害の治療薬及び／又は予防薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/454, 4545, 497, 55, A61P1/00, 1/08,
1/16, 1/18, 13/00, 17/00, 17/04, 25/04, 25/14, 25/16, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/454, 4545, 497, 55, A61P1/00, 1/08,
1/16, 1/18, 13/00, 17/00, 17/04, 25/04, 25/14, 25/16, 43/00

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

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/13262 A1 (Merck and Co., Inc.), 09 May, 1996 (09.05.96), & US 5574044 A & US 5691323 A & CA 2200468 A & AU 9539674 A & EP 786997 A1 & JP 2002-515008 A	1-14
A	GB 2355263 A (Merck and Co., Inc.), 18 April, 2001 (18.04.01), & US 6326372 B	1-14
A	J.Med.Chem., (1996), 39(7), p. 1514-20	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 July, 2002 (01.07.02)

Date of mailing of the international search report
16 July, 2002 (16.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D401/14, A61K31/454, 4545, 497, 55, A61P1/00, 1/08, 1/16, 1/18, 13/00, 17/00, 17/04, 25/04, 25/14, 25/16, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D401/14, A61K31/454, 4545, 497, 55, A61P1/00, 1/08, 1/16, 1/18, 13/00, 17/00, 17/04, 25/04, 25/14, 25/16, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/13262 A1 (MERCK AND CO., INC.) 1996.05.09 & US 5574044 A & US 5691323 A & CA 2200468 A & AU 9539674 A & EP 786997 A1 & JP 2002-515008 A	1-14
A	GB 2355263 A (MERCK AND CO., INC.) 2001.04.18 & US 6326372 B	1-14
A	J. Med. Chem., (1996), 39(7), p. 1514-20	1-14
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01.07.02		国際調査報告の発送日 16.07.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 4 P 9159 電話番号 03-3581-1101 内線 3490