

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5667934号
(P5667934)

(45) 発行日 平成27年2月12日(2015.2.12)

(24) 登録日 平成26年12月19日(2014.12.19)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/4184 (2006.01)	A 61 K 31/4184
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/04
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28
A 61 P 13/02 (2006.01)	A 61 P 13/02

請求項の数 22 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-141877 (P2011-141877)
(22) 出願日	平成23年6月27日(2011.6.27)
(65) 公開番号	特開2012-31152 (P2012-31152A)
(43) 公開日	平成24年2月16日(2012.2.16)
審査請求日	平成26年4月28日(2014.4.28)
(31) 優先権主張番号	特願2010-146560 (P2010-146560)
(32) 優先日	平成22年6月28日(2010.6.28)
(33) 優先権主張国	日本国(JP)

(73) 特許権者	000002912 大日本住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(74) 代理人	100122688 弁理士 山本 健二
(74) 代理人	100117743 弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

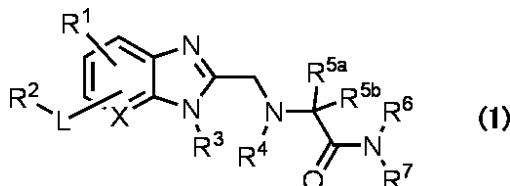
(54) 【発明の名称】新規2環性複素環化合物からなる医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1) :

【化1】



10

[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルキルオキシ基または炭素数1～6のハロアルキルオキシ基を表し(該R¹はベンゼン環上またはピリジン環上の置換可能な任意の位置に置換することができる。)、

Lは単結合、-O-または-CH₂O-を表し(該Lは、ベンゼン環上またはピリジン環上の置換可能な任意の位置に置換することができる。)、

R²は置換もしくは無置換の6～10員のアリール基または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族複素環基を表し、

Xは炭素原子または窒素原子を表し、

R³は置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数

20

2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基を表し、

R⁴は水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基または置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基を表し、

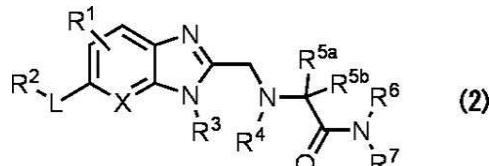
R^{5a}およびR^{5b}は独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基を表すか、R⁴とR^{5a}は結合して、R⁴が結合する窒素原子およびR^{5a}が結合する炭素原子と共に形成される4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環を表し(ただし、このときR^{5b}は水素原子である。)、

R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族複素環基を表すか、R⁶とR⁷は結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の含窒素脂肪族複素環(当該飽和または不飽和の含窒素脂肪族複素環は少なくとも窒素原子を1個含み、かつさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～2個のヘテロ原子を含む。)を表す。]で表される化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項2】

下記式(2)：

【化2】

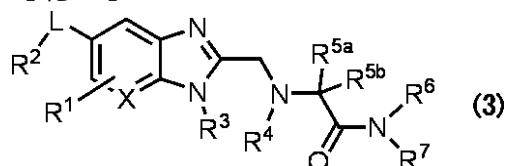


[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、LおよびXは請求項1に記載の定義と同義である。]で表される請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項3】

下記式(3)：

【化3】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、LおよびXは請求項1に記載の定義と同義である。]で表される請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項4】

R²が置換もしくは無置換のフェニル基である請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項5】

10

20

30

40

50

R³ が置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基である請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 6】

R⁶ および R⁷ が独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基であるか、R⁶ と R⁷ が結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の含窒素脂肪族複素環（当該飽和または不飽和の含窒素脂肪族複素環は 0 ~ 2 個の酸素原子、0 ~ 2 個の硫黄原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む。）である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。
10

【請求項 7】

R⁴ が水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 8】

R^{5a} および R^{5b} が独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。
20

【請求項 9】

X が炭素原子である請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 10】

R¹ が水素原子またはハロゲン原子である請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 11】

L が単結合である請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。
30

【請求項 12】

L が -O- である請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 13】

L が -CH₂O- である請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 14】

N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}グリシンアミド、

N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-メチルアラニンアミド、
40

N²-{[1-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-シクロブチル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(4-クロロフェノキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、
50

$N^2\{-[6-(4-\text{フルオロフェノキシ})-1-(3-\text{メトキシプロピル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[6-(2-\text{クロロ}-4-\text{フルオロフェノキシ})-1-(2-\text{エトキシエチル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[1-\text{エチル}-6-(4-\text{メチルフェノキシ})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[6-(2,4-\text{ジフルオロフェノキシ})-1-(2-\text{ヒドロキシ}-2-\text{メチルプロピル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[1-(2-\text{エトキシエチル})-5-\text{フルオロ}-6-(4-\text{フルオロフェニル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[1-\text{エチル}-5-\text{フルオロ}-6-(4-\text{フルオロフェニル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[1-(3-\text{メトキシプロピル})-6-(4-\text{メチルフェノキシ})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[6-(4-\text{メチルフェノキシ})-1-(テトラヒドロ-2H-\text{ピラン}-4-\text{イル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

$N^2\{-[5-\text{クロロ}-1-(2-\text{エトキシエチル})-6-(4-\text{フルオロフェニル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、または

$N^2\{-[5-\text{クロロ}-6-(3,4-\text{ジフルオロフェニル})-1-(2-\text{エトキシエチル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ 、

あるいはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 1 5】

$N^2\{-[1-(2-\text{エトキシエチル})-6-(4-\text{フルオロフェノキシ})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-2-\text{メチルアラニンアミド}$ またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 1 6】

$N^2\{-[6-(2-\text{クロロ}-4-\text{フルオロフェノキシ})-1-(2-\text{エトキシエチル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 1 7】

$N^2\{-[1-\text{エチル}-6-(4-\text{メチルフェノキシ})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 1 8】

$N^2\{-[1-(3-\text{メトキシプロピル})-6-(4-\text{メチルフェノキシ})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ またはその薬学的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 1 9】

$N^2\{-[6-(4-\text{メチルフェノキシ})-1-(テトラヒドロ-2H-\text{ピラン}-4-\text{イル})-1H-\text{ベンズイミダゾール}-2-\text{イル}]メチル\}-L-\text{アラニンアミド}$ またはその薬学的に許容される塩からなる医薬

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する知覚神経特異的 N a チャネル (S N S) 阻害剤。

【請求項 2 1】

神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症の治療薬または予防薬である請求項 2 0 に記載の知覚神経特異的 N a チャネル (S N S) 阻害剤。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、2環性複素環としてベンズイミダゾールおよびイミダゾリジン骨格を有す

10

20

30

40

50

る新規な化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬、特にSNS (sensory neuron specific sodium channel) の関与する病態全般に対する治療薬または予防薬に関する。具体的には、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症等の疾患の治療薬または予防薬に関する。

【背景技術】

【0002】

1952年にホジキンスとハクスレーによって神経活動の本体がNaチャネルであることが示され、その後、Naチャネル阻害剤は抗不整脈あるいは局所麻酔薬として開発され続けた。1961年になって、Naチャネル阻害剤のひとつであるリドカインに鎮痛効果があることが発見され、臨床において鎮痛薬としての適応が開始された。しかしながら、Naチャネルは筋肉や心臓など非神経組織にも存在するため、全身投与による副作用が問題として残された。10

【0003】

一方、分子生物学の進歩に伴い、Naチャネルのサブタイプが次々と明らかとなり、Naチャネルのポアを形成するサブユニットは現在10種類存在することが知られている。sensory neuron specific sodium channel (知覚神経特異的Naチャネル)、すなわちSNSとは、かかるNaチャネルサブユニットのひとつであり、神経の知覚に関与する後根神経節の小径細胞(C纖維)に局在するテトロドトキシン(TTX)抵抗性Naチャネルであり、SCN10A、PN3またはNaV1.8とも呼ばれる(非特許文献1, 2)。SNSのノックアウトマウスは機械的な刺激に対して無感覚症となっていることや、神経因性疼痛あるいは炎症性疼痛モデルにおいて、SNSに対するアンチセンスの投与により、知覚過敏および知覚異常が減弱されることが報告されている。20

従って、SNS阻害薬は、C纖維が関与する痛み、しびれ感、灼熱感、鈍痛等を伴う神経因性疼痛や侵害受容性疼痛等の疾患に対して鎮痛効果を示す治療薬または予防薬になり得ると考えられた。さらにSNSが非神経組織や中枢神経に発現しないことから、SNSを選択的に阻害する薬剤は、非神経組織や中枢神経由来の副作用がない薬剤になり得ると考えられた。

【0004】

また、排尿障害においては、その主症状である頻尿はC纖維の過活動に起因すること、すなわち、過活動膀胱や膀胱痛には下部尿路からの求心性知覚神経路の機能異常が関与しており、膀胱からのC線維知覚神経の抑制が奏効することが明らかとなりつつある(非特許文献3)。従って、C纖維の神経活動の本体となるSNSを阻害する薬剤は、新規な作用点を有する排尿障害の治療薬または予防薬となることが期待される。30

一方、C纖維にしか認められないSNSが、多発性硬化症の患者の小脳ブルキン工細胞において異所的に発現し、小脳の異常発火パターンの発生に関与していることが、最近報告された(非特許文献4)。従って、SNS阻害薬は、多発性硬化症において、SNS発現に伴う小脳神経の異常発火による運動失調等の症状の誘発に対する、初めての治療薬または予防薬となることが期待される。

【0005】

以下に、前記疾患の臨床現場での治療の現状を示す。40

(1) 神経因性疼痛 (neuropathic pain)

神経因性疼痛とは、外傷が無いか、あるいは完治により組織の炎症性の関与が無く、神経損傷や神経刺激が原因で自発的な痛みや慢性的な痛みを発症している疼痛を指す。例えば腰部術後神経痛、糖尿病性神経症、帯状疱疹後神経痛、反射性交感神経萎縮症、幻肢痛、脊損傷、末期癌性疼痛、遷延性術後疼痛が挙げられる。神経因性疼痛に対し、アスピリン等のNSAIDS (non-steroidal anti-inflammatory drugs, 非ステロイド抗炎症薬) は全く無効であり、モルヒネ等のオピオイドは薬物耐性や精神症状惹起が問題となっている。

現在、神経因性疼痛を効能として上市されている薬剤は、糖尿病性神経症を適応症とするメキシレチンのみである。メキシレチンは鎮痛効果が認められるものの、Naチャネル50

への選択性が無いことから副作用が懸念され、高用量による服用ができないことが報告されている。その他、幾つかの薬剤が臨床において補助的に適応されている。例えば、抗鬱薬（スルピリド、トラゾドン、フルボキサチン、ミルナシプラン）、アドレナリン作動薬（クロニジン、デキサメデトミジン）、NMDA受容体拮抗薬（塩酸ケタミン、デキストロメトルファン）、抗不安薬（ジアゼパム、ロラゼパム、エチゾラム、塩酸ヒドロキシジン）、抗痙攣薬（カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド）、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン、塩酸ベラパミル、塩酸ロメリジン）等が挙げられ、いずれも補助的に使用されている。以上のことから、非神経組織および中枢神経由來の副作用がなく、且つ痛みに対して特異的に効果を示す治療薬が望まれている。

【0006】

10

(2) 侵害受容性疼痛 (nociceptive pain)

侵害受容性疼痛とは、組織の傷害等により、機械、温熱または化学的な侵害刺激による侵害受容器（A、C纖維）の活性化に起因する疼痛を指す。侵害受容器は、セロトニン、サブスタンP、ブラジキニン、プロスタグランジン、あるいはヒスタミンのような内因性化学刺激（発痛物質）によって感作される。侵害受容性疼痛として、腰痛、腹痛、慢性関節リウマチ、変形性関節症による疼痛が挙げられる。臨床においては、NSAIDS（アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、モフェゾラク、フルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アンピロキシカム）、ステロイド薬（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン）、PGE₁（プロスタグランジンE1）（アルプロスタジル、リポ化アルプロスタジル、リマプロストアルプロスタジル）およびPGI₂（ベラプロストナトリウム）が使用される。

20

【0007】

(3) 排尿障害 (urinary disturbance)

排尿障害は主に頻尿・尿漏れ・残尿感・排尿痛を主症状とした疾患である。現在、過活動膀胱に対する薬物治療は、膀胱副交感神経路を抑制するムスカリ受容体阻害剤を中心であるが、その限界も明らかとなっている。バニロイド受容体刺激薬であるカプサイシンやレジニフェラトキシンは、C線維に特異的に作用しその機能を抑制することが報告されているが、C線維に局在するSNSに作用する薬剤は見出されていない。

【0008】

30

(4) 多発性硬化症 (multiple sclerosis)

多発性硬化症は、脱髓疾患の一種で、中枢神経系の白質に脱髓巣が散在し、その病巣も新旧様々である。病巣は側脳室周囲、視神経、脳幹、脊髄等の白質に好発する。組織学的には髓鞘が破壊され、軸索、神経細胞は侵されない。臨床症状は視神経炎、複視、眼振等の眼球運動障害、痙攣性麻痺、有痛性強直性痙攣発作、レルミット症候群、失調症、言語障害、膀胱直腸障害等の症状がいろいろな組み合わせで出現する。その原因は自己免疫疾患説、感染説等が唱えられているが不明であり、現在、多発性硬化症に対する有効な予防薬および治療薬が切望されている。

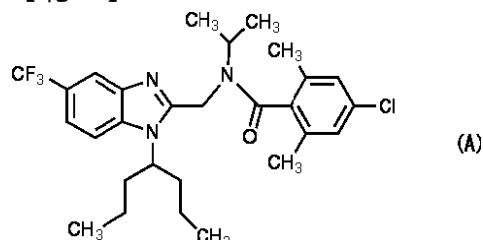
【0009】

40

後記特許文献1はCRF1受容体の選択性的モジュレーターに関するものであり、下記(A)式で表される化合物（実施例5のk）が具体的に記載されている。該特許文献に含まれる化合物はイミダゾール環上のメチレンにアミド結合を有しているのが特徴であり、本発明にかかる化合物がイミダゾール環上のメチレンにアミノ基を有する点において相違する。また該特許文献1には本発明を示唆する記載は一切なされていない。

【0010】

【化1】



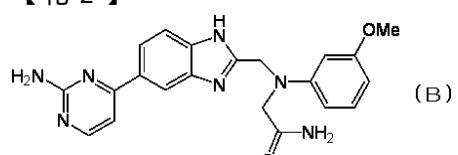
【0011】

後記特許文献2はRhoキナーゼ阻害剤に関するものであり、下記(B)式で表される化合物（実施例321）が具体的に記載されている。該特許文献に含まれる化合物はイミダゾール環の窒素原子上に置換基を有しておらず、本発明にかかる化合物が該置換基を必須としている点において相違する。また該特許文献2には本発明を示唆する記載は一切なされていない。

10

【0012】

【化2】



20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】国際公開第02/28839号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2009/79011号パンフレット

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Nature 379: 257, 1996

【非特許文献2】Pain 78: 107, 1998

【非特許文献3】Urology 57: 116, 2001

30

【非特許文献4】Brain Research 959: 235, 2003

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の課題は、SNSが関与する病態全般、具体的には神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症等の疾患に対する治療薬または予防薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、上記課題について鋭意研究を重ねた結果、イミダゾール環を有する2環性化合物またはその薬学的に許容される塩が、ヒトSNS遺伝子発現細胞においてTTX抵抗性Naチャネルを阻害すること、すなわちSNS阻害活性を有すること、および神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症等の疾患に対する治療薬または予防薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

40

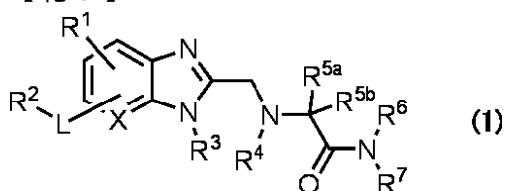
すなわち、本発明は以下のとおりである。

【0017】

(1) 下記式(1):

【0018】

【化3】



【0019】

[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルキルオキシ基または炭素数1～6のハロアルキルオキシ基を表し（該R¹はベンゼン環上またはピリジン環上の置換可能な任意の位置に置換することができる。）]。

Lは単結合、-O-または-CH₂O-を表し（該Lは、ベンゼン環上またはピリジン環上の置換可能な任意の位置に置換することができる。）、

R²は置換もしくは無置換の6～10員のアリール基または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族複素環基を表し、

Xは炭素原子または窒素原子を表し、

R³は置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基を表し、

R⁴は水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基または置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基を表し、

R^{5a}およびR^{5b}は独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基を表すか、R⁴とR^{5a}は結合して、R⁴が結合する窒素原子およびR^{5a}が結合する炭素原子と共に形成される4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環を表し（ただし、このときR^{5b}は水素原子である。）、

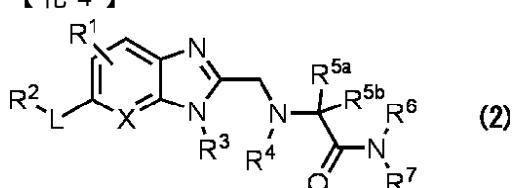
R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族複素環基を表すか、R⁶とR⁷は結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の含窒素脂肪族複素環（当該飽和または不飽和の含窒素脂肪族複素環は少なくとも窒素原子を1個含み、かつさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～2個のヘテロ原子を含む。）を表す。]で表される化合物（本明細書において、「本発明にかかる化合物」または「化合物（1）」と称することがある。）またはその薬学的に許容される塩からなる医薬；

【0020】

[2] 下記式（2）：

【0021】

【化4】



【0022】

10

20

30

40

50

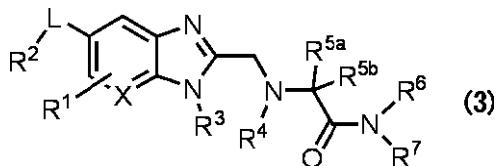
[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、LおよびXは〔1〕に記載の定義と同義である。]で表される〔1〕に記載の化合物(以下、「化合物(2)」と称することがある。)またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

【0023】

〔3〕 下記式(3):

【0024】

【化5】



【0025】

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、LおよびXは〔1〕に記載の定義と同義である。]で表される〔1〕に記載の化合物(以下、「化合物(3)」と称することがある。)またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

【0026】

〔4〕 R²が置換もしくは無置換のフェニル基である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

〔5〕 R³が置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基である〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

【0027】

〔6〕 R⁶およびR⁷が独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基であるか、R⁶とR⁷が結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の含窒素脂肪族複素環(当該飽和または不飽和の含窒素脂肪族複素環は0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む。)である〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

【0028】

〔7〕 R⁴が水素原子または置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基である〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

〔8〕 R^{5a}およびR^{5b}が独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基である〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

〔9〕 Xが炭素原子である〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

〔10〕 R¹が水素原子またはハロゲン原子である〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

【0029】

〔11〕 Lが単結合である〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

〔12〕 Lが-O-である〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

〔13〕 Lが-C H₂O-である〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩からなる医薬;

10

20

30

40

50

[1 4] N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}グリシンアミド、

N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-メチルアラニンアミド、

N²-{[1-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-シクロブチル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(4-クロロフェノキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-エチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-(2-エトキシエチル)-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-エチル-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[1-(3-メトキシプロピル)-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[6-(4-メチルフェノキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

N²-{[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、または

N²-{[5-クロロ-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド、

あるいはその薬学的に許容される塩からなる医薬；

[1 5] [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する知覚神経特異的Naチャネル(SNS)阻害剤；

[1 6] 神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症の治療薬または予防薬である[1 5]に記載の知覚神経特異的Naチャネル(SNS)阻害剤；

【 0 0 3 0 】

[1 7] [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の効果】

【 0 0 3 1 】

本発明により、新規2環性化合物またはその薬学的に許容される塩を含むSNS阻害剤が提供される。本発明のSNS阻害剤は、SNSが関与する病態全般に対する治療薬または予防薬として有用であり、具体的には神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症等の患者に適用可能である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

本明細書において、例えば、C₁ ~ C₆ とは炭素数が1 ~ 6であり、C₁ ~ C₄ とは炭素数が1 ~ 4であり、C₆ とは炭素数が6であることを表す。他の数字の場合も同様である。

【0033】

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を挙げることができる。

【0034】

「アルキル基」とは、直鎖または分枝の炭素数1 ~ 6のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基(1 - プロピル基)、イソプロピル基(2 - プロピル基)、ブチル基(1 - ブチル基)、sec - ブチル基(2 - ブチル基)、イソブチル基(2 - メチル - 1 - プロピル基)、tert - ブチル基(2 - メチル - 2 - プロピル基)、ペンチル基(1 - ペンチル基)、ヘキシル基(1 - ヘキシル基)などが挙げられる。好ましいアルキル基としては、炭素数1 ~ 4のアルキル基が挙げられる。10

【0035】

「ハロアルキル基」とは、1 ~ 5個の同一または異なるハロゲン原子で置換された直鎖または分枝の炭素数1 ~ 6のアルキル基を意味し、具体的にはトリフルオロメチル基、2,2 - ジフルオロエチル基、2,2,2 - トリフルオロエチル基、2 - クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3,3,3 - トリフルオロプロピル基などが挙げられる。好ましいハロアルキル基としては、炭素数1 ~ 4のハロアルキル基が挙げられる。

【0036】

「アルケニル基」とは、直鎖または分枝の炭素数2 ~ 6のアルケニル基を意味し、具体的にはビニル基、1 - プロペニル基、2 - プロペニル基、1 - メチルビニル基、1 - ブテン基、1 - エチルビニル基、1 - メチル - 2 - プロペニル基、2 - ブテン基、3 - ブテン基、2 - メチル - 1 - プロペニル基、2 - メチル - 2 - プロペニル基、1 - ペンテニル基、1 - ヘキセニル基などが挙げられる。好ましいアルケニル基としては、炭素数2 ~ 4のアルケニル基が挙げられる。20

【0037】

「アルキニル基」とは、直鎖または分枝の炭素数2 ~ 6のアルキニル基を意味し、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 - ブチニル基、1 - メチル - 2 - プロピニル基、3 - ブチニル基、1 - ペンチニル基、1 - ヘキシニル基などが挙げられる。好ましいアルキニル基としては、炭素数2 ~ 4のアルキニル基が挙げられる。30

【0038】

「アルキルオキシ基」とは、直鎖または分枝の炭素数1 ~ 6のアルキルオキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1 - メチルエトキシ基、ブトキシ基、1 - メチルプロポキシ基、2 - メチルプロポキシ基、1,1 - ジメチルエトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。好ましいアルキルオキシ基としては、炭素数1 ~ 4のアルキルオキシ基が挙げられる。

【0039】

「ハロアルキルオキシ基」とは、1 ~ 5個の同一または異なるハロゲン原子で置換された直鎖または分枝の炭素数1 ~ 6のアルキルオキシ基を意味し、具体的には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、2 - クロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3 - トリフルオロプロポキシ基などが挙げられる。好ましいハロアルキルオキシ基としては、炭素数1 ~ 4のハロアルキルオキシ基が挙げられる。40

【0040】

「シクロアルキル基」とは、3 ~ 8員の单環または2環のシクロアルキル基を意味し、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。好ましいシクロアルキル基としては、4 ~ 6員のシクロアルキル基が挙げられる。

【0041】

「シクロアルケニル基」とは、4 ~ 8員の单環または2環のシクロアルケニル基を意味50

し、具体的にはシクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基が挙げられる。環上の二重結合の位置は特に限定されない。好ましいシクロアルケニル基としては、5または6員のシクロアルケニル基が挙げられる。

【0042】

「飽和の脂肪族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～8員の单環または2環の飽和脂肪族複素環基を意味し(ただし、該飽和脂肪族複素環に含まれる酸素原子および硫黄原子の数はそれぞれ最大2個である。)、ヘテロ原子の結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリニル基、1，4-ジオキサニル基、1，2，5-チアジアジナイル基、1，4-オキサゼパニル基、1，4-ジアゼパニル基などが挙げられる。10

【0043】

「不飽和の脂肪族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～3個のヘテロ原子を含み、1～3の二重結合を含む5～10員の单環または2環の不飽和脂肪族複素環基を意味し(ただし、該飽和脂肪族複素環に含まれる酸素原子および硫黄原子の数はそれぞれ最大2個である。)、ヘテロ原子および二重結合の結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、ピロリニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロイソキノリル基などが挙げられ、好ましくは2-ピロリニル基、2-イミダゾリニル基が挙げられる。20

【0044】

「飽和の含窒素脂肪族複素環」とは、少なくとも窒素原子を1個含み、かつさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～8員の单環または2環の飽和の脂肪族複素環を意味し(ただし、該飽和脂肪族複素環に含まれる酸素原子および硫黄原子の数はそれぞれ最大2個である。)、ヘテロ原子の結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、アゼチジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、アゼパン環、アゾカン環、モルホリン環、チオモルホリン環、オキサゾリジン環、チアゾリジン環などが挙げられる。30

【0045】

「不飽和の含窒素脂肪族複素環」とは、少なくとも窒素原子を1個含み、かつさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～8員の单環または2環の不飽和の脂肪族複素環を意味し(ただし、該不飽和脂肪族複素環に含まれる酸素原子および硫黄原子の数はそれぞれ最大2個である。)、ヘテロ原子の結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、ピロリン環、ピペリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリン環、オキサゾリン環、チアゾリン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環などが挙げられる。40

【0046】

「アリール基」とは6～10員の单環または2環のアリール基を意味し、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

【0047】

「芳香族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の单環または2環の芳香族複素環基を意味し(ただし、該芳香族複素環基に含まれる酸素原子および硫黄原子の数はそれぞれ最大2個である。)、ヘテロ原子の結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、キノリル基50

、イソキノリル基、キナゾリニル基、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル基などが挙げられる。

【0048】

「アルキルチオ基」とは、直鎖または分枝の炭素数1~6のアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1,1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましいアルキルチオ基としては、炭素数1~4のアルキルチオ基が挙げられる。

【0049】

「アルキルカルボニル基」におけるアルキルとしては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。好ましいアルキルカルボニル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基などが挙げられる。10

【0050】

「アルキルカルボニルオキシ基」とは前記「アルキルカルボニル基」のカルボニル炭素に酸素原子が結合した基を表す。

【0051】

「アルキルスルホニル基」におけるアルキルとしては、前記「アルキル基」と同じものが挙げられる。好ましいアルキルスルホニル基としては、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などが挙げられる。20

【0052】

「アルキルオキシカルボニル基」におけるアルキルオキシとしては、前記「アルキルオキシ基」と同じものが挙げられる。好ましいアルキルオキシカルボニル基としては、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、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0053】

「1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基」、「1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」または「1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基」におけるアルキル基としては、前記「アルキル基」と同じものが挙げられる。30

好ましい「1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基」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、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基などが挙げられる。

好ましい「1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」としては、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、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基などが挙げられる。

好ましい「1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基」としては、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、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、メチルエチルスルファモイル基などが挙げられる。40

【0054】

「1個または同一もしくは異なる2個のアルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよいアミジノ基」における「アルキルオキシカルボニル基」としては、前記「アルキルオキシカルボニル基」と同じものが挙げられる。好ましい「1個または同一もしくは異なる2個のアルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよいアミジノ基」としては、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基、プロポキシカルボニルアミジノ基などが挙げられる。

【0055】

「アリールオキシ基」、「アリールカルボニル基」および「アリールスルホニル基」に50

おけるアリール基は、前記「アリール基」と同義である。

【0056】

「芳香族複素環オキシ基」、「芳香族複素環カルボニル基」および「芳香族複素環スルホニル基」における芳香族複素環基は前記「芳香族複素環基」と同義である。

【0057】

「アルキル基」、「アルケニル基」または「アルキニル基」が置換されている場合の置換基としては、以下の(i)~(v)の群から選択され、同一または異なる置換基が複数置換していくてもよい：

【0058】

(i) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基；

10

(ii) 置換または無置換のアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のスルファモイル基；

(iii) アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基

[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。]；

20

【0059】

(iv) シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和または不飽和の脂肪族複素環基

[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、チオキソ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、置換されてもいてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されてもいてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもいてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもいてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキルオキシカルボニル基、当該アルキルカルボニル基、当該アルキルスルホニル基および当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、カルバモイル基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。]；

30

【0060】

(v) アリール基、芳香族複素環基、アリールオキシ基、芳香族複素環オキシ基、アリールカルボニル基、芳香族複素環カルボニル基、アリールスルホニル基、芳香族複素環スルホニル基

40

[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、置換または無置換のアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のスルファモイル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。]；

50

ロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。]。

【0061】

「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「飽和の脂肪族複素環基」、「不飽和の脂肪族複素環基」、「飽和の含窒素脂肪族複素環」または「不飽和の含窒素脂肪族複素環」が置換されている場合の置換基としては、以下の(vi)~(x)の群から選択される1個または同一もしくは異なる2個以上の置換基が挙げられる：

【0062】

(vi)ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、オキソ基、チオキソ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよいアミジノ基；

(vii)置換または無置換のアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のスルファモイル基；

(viii)アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基

[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アルキルオキシ基および/またはカルバモイル基で置換されていてもよいアルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基および置換されていてもよいアミノ基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アリールオキシ基、当該芳香族複素環オキシ基、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられ、当該アミノ基の置換基としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、1個または同一もしくは異なる2個の置換されていてもよいアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。当該アルキル基、当該アルキルカルボニル基、当該アルキルスルホニル基、当該カルバモイル基上のアルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、カルバモイル基が挙げられる。]；

【0063】

(ix)シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和または不飽和の脂肪族複素環基
[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、チオキソ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。]；

(x)アリール基、芳香族複素環基、アリールオキシ基、芳香族複素環オキシ基、アリールカルボニル基、芳香族複素環カルボニル基、アリールスルホニル基、芳香族複素環スルホニル基

[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、置換または無置換のアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のスルファモイル基

10

20

30

40

50

、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。】。

【0064】

「フェニル基」、「アリール基」および「芳香族複素環基」が置換されている場合の置換基としては、以下の(×i)～(×v)の群から選択される1～5個の同一または異なる置換基が挙げられる： 10

【0065】

(×i)ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基；
(×ii)置換または無置換のアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のスルファモイル基；

(×iii)アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキルオキシ基、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕； 20

【0066】

(×iv)シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和または不飽和の脂肪族複素環基
〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、チオキソ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されてもいてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕；

(×v)アリール基、芳香族複素環基、アリールオキシ基、芳香族複素環オキシ基、アリールカルボニル基、芳香族複素環カルボニル基、アリールスルホニル基、芳香族複素環スルホニル基 40

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、置換または無置換のアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のスルファモイル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハ 50

ロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。】。

【0067】

「アミノ基」、「カルバモイル基」または「スルファモイル基」が置換されている場合の置換基としては、以下の(xvi)~(xviii)の群から選択される1個または同一もしくは異なる2個以上の置換基が挙げられる：

【0068】

(xvi) アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルオキシカルボニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、飽和または不飽和の脂肪族複素環基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕；

【0069】

(xvii) シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和または不飽和の脂肪族複素環基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、チオキソ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕；

【0070】

(xviii) アリール基、芳香族複素環基、アリールカルボニル基、芳香族複素環カルボニル基、アリールスルホニル基、芳香族複素環スルホニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1個または同一もしくは異なる2個のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよい芳香族複素環基から選択される置換基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基が挙げられ、当該アリール基および当該芳香族複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕。

【0071】

さらに「アミノ基」、「カルバモイル基」または「スルファモイル基」上の2個の置換基が結合して隣接する窒素原子とともに、5~10員の含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

【0072】

10

20

30

40

50

当該含窒素脂肪族複素環としては、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカソ環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、テトラヒドロイソキノリン環が挙げられる。また、当該含窒素脂肪族複素環は、ハロゲン、水酸基、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキル基、ハロアルキル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基から選択される基で1または複数置換されていてもよい。当該アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、カルバモイル基が挙げられる。

【0073】

一般式(1)で表される本発明にかかる化合物において、好適な置換基は以下のとおりである。

10

【0074】

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルキルオキシ基または炭素数1～6のハロアルキルオキシ基であり、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のハロアルキル基であり、より好ましくは水素原子、ハロゲン原子または炭素数1～6のアルキル基であり、さらに好ましくは水素原子またはハロゲン原子であり、特に好ましくは水素原子である。該 R^1 は、ベンゼン環上またはピリジン環上の置換可能な任意の位置において、水素原子と置換することができる。

【0075】

R^1 の具体例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、トリフルオロメチル基などが挙げられ、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子であり、より好ましくは水素原子である。

20

【0076】

L は、単結合、-O-または-CH₂O-であり、好ましくは、単結合または-O-であり、より好ましくは-O-である。該 L は、ベンゼン環上またはピリジン環上の置換可能な任意の位置において、水素原子と置換することができる。 L が-CH₂O-である場合、-CH₂O-の酸素原子はベンゼン環またはピリジン環に結合し、メチレン鎖は R^2 に結合するものとする。

【0077】

R^2 は置換もしくは無置換の6～10員のアリール基または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族複素環基であり、好ましくは置換もしくは無置換の6～10員のアリール基であり、より好ましくは置換もしくは無置換のフェニル基である。

30

R^2 におけるアリール基または芳香族複素環基の好ましい置換基としては、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基(好ましくは無置換の炭素数1～6のアルキル基)、ハロアルキル基(好ましくは炭素数1～6のハロアルキル基)、アルキルオキシ基(好ましくは炭素数1～6のアルキルオキシ基)、ハロアルキルオキシ基(好ましくは炭素数1～6のハロアルキルオキシ基)、シアノ基などが挙げられ、具体的には、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基などが挙げられる。中でも、フッ素原子、メチル基、トリフルオロメトキシ基が好ましい。

40

R^2 における置換もしくは無置換のアリール基の具体例としては、フェニル基または前記アリール基の好ましい置換基で置換されたフェニル基などが挙げられる。

R^2 における芳香族複素環基の具体例としては、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基などが挙げられ、好ましくはピリジル基、フリル基である。

【0078】

R^3 は置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置

50

換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基であり、好ましくは置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくは置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基または置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基であり、さらに好ましくは置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基または置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基である。

【 0079 】

R³ におけるアルキル基の好ましい置換基としては、水酸基、アルキルオキシ基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルオキシ基）、4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基などが挙げられ、具体的には、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

【 0080 】

R³ における飽和の脂肪族複素環基の好ましい置換基としては、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、モノアルキルカルバモイル基（これらのアルキル部は好ましくは炭素数 1 ~ 6 である）などが挙げられ、具体的には、アセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、メチルスルホニル基、イソプロピルカルバモイル基などが挙げられる。

【 0081 】

R³ の具体例としては、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシプロピル基、ヒドロキシプロピル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基、2,2-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、4-ピペリジル基、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-イソプロピルカルバモイルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル基などが挙げられる。より好ましい R³ はシクロブチル基、2-エトキシエチル基、エチル基である。

【 0082 】

R⁴ は、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基または置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基であり、好ましくは水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

R⁴ におけるアルキル基およびシクロアルキル基の好ましい置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキルオキシ基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルオキシ基）、4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基などが挙げられ、具体的には、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

R⁴ の具体例としては、水素原子、メチル基、シクロプロピル基などが挙げられ、好ましくは水素原子、メチル基であり、より好ましくは水素原子である。

【 0083 】

R^{5a} および R^{5b} は、独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であるか、または R⁴ と R^{5a} は結合して、R⁴ が結合する窒素原子および R^{5a} が結合する炭素原子と共に形成される 4 ~ 8 員の飽和の含窒素脂肪族複素環（ただし、このとき R^{5b} は水素原子である。）であり、好ましくは独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。R^{5a} および R^{5b} におけるアルキル基の好ましい置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキルオキシ基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルオキシ基）、4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基などが挙げられ、具体的には、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

R^{5a} および R^{5b} の具体例としては、独立して、水素原子、メチル基、エチル基、イ

10

20

30

40

50

ソプロピル基（好ましくはR^{5a}が水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基であり、R^{5b}がメチル基、エチル基またはイソプロピル基である）が挙げられ、好ましくは独立して、水素原子、メチル基である（好ましくはR^{5a}が水素原子であり、R^{5b}がメチル基である）。

なお、R^{5a}とR^{5b}が異なる基である場合には、それらが結合する炭素原子は不斉炭素原子となるが、その立体配置は、原料の入手し易さの点から、S配置であることが好ましい。

R⁴とR^{5a}が結合して、R⁴が結合する窒素原子およびR^{5a}が結合する炭素原子と共に形成される4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環の具体例としては、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環などが挙げられ、好ましくはピロリジン環である。 10

【0084】

R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族複素環基であるか、R⁶とR⁷は結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の含窒素脂肪族複素環（当該飽和または不飽和の含窒素脂肪族複素環は少なくとも窒素原子を1個含み、かつさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される1～2個のヘテロ原子を含む。）であり、好ましくは独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の4～8員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくは独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基であり、更に好ましくは水素原子である。 20

【0085】

R⁶およびR⁷におけるアルキル基の好ましい置換基としては、水酸基、アルキルオキシ基（好ましくは炭素数1～6のアルキルオキシ基）、4～8員の飽和の脂肪族複素環基などが挙げられ、具体的には、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基などが挙げられ、R⁶およびR⁷における置換アルキル基の具体例としては、メトキシエチル基、2,2-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、モルホリノエチル基などが挙げられる。 30

【0086】

R⁶およびR⁷の好適な具体例としては、独立して、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基などが挙げられ、好ましくは水素原子、メチル基であり、より好ましくは水素原子である。

【0087】

R⁶とR⁷が結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の4～8員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の5～10員の不飽和の含窒素脂肪族複素環の具体例としては、モルホリン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環などが挙げられ、好ましくはモルホリン環、ピペラジン環である。 40

上記飽和の含窒素脂肪族複素環または上記不飽和の含窒素脂肪族複素環の好ましい置換基としては、オキソ基、シアノ基、ハロアルキル基（好ましくは炭素数1～6のハロアルキル基）などが挙げられ、好ましくは、オキソ基、シアノ基、トリフルオロメチル基である。

【0088】

Xが炭素原子の場合であって、XにR¹またはLが置換されるとき、XはCを意味し、XにR¹およびLが置換されないときは、XはCHを意味する。 50

【0089】

化合物(1)のうちで、好適な化合物としては、以下のような化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0090】

一つの好適な態様として、

R¹ が水素原子またはハロゲン原子であり、

L が単結合または -O- であり、

R² が置換もしくは無置換のフェニル基であり、

X が炭素原子であり、

R³ が置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基であり、

R⁴ が水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、

R^{5a} および R^{5b} が独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、

R⁶ および R⁷ が独立して、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基であるか、

R⁶ と R⁷ が結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成される置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の含窒素脂肪族複素環または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の含窒素脂肪族複素環（当該飽和または不飽和の含窒素脂肪族複素環は 0 ~ 2 個の酸素原子、0 ~ 2 個の硫黄原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む。）である化合物が挙げられる。

【0091】

別の好適な態様として、

R¹ が水素原子、ハロゲン原子または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、

L が単結合または -O- であり、

R² が置換または無置換の 6 ~ 10 員のアリール基であり（好ましい置換基はハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基または炭素数 1 ~ 6 のハロアルキルオキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基である）、

X が炭素原子であり、

R³ が置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（好ましい置換基は水酸基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルオキシ基または 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくは水酸基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、テトラヒドロフリル基またはテトラヒドロピラニル基である）、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基（好ましくは無置換の 3 ~ 8 員のシクロアルキル基）、置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは無置換の 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基）または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基（好ましくは無置換の 5 ~ 10 員の不飽和の脂肪族複素環基）であり、

R⁴ が水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（好ましくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基）であり、

R^{5a} および R^{5b} が独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（好ましくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基）であり、

R⁶ および R⁷ が独立して、水素原子または置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（好ましくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基）である化合物、

【0092】

好ましくは

R¹ が水素原子またはハロゲン原子であり、

10

20

30

40

50

L が単結合または - O - であり、

R² が置換または無置換のフェニル基であり（好ましい置換基はハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のハロアルキルオキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基である）、

X が炭素原子であり、

R³ が置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基（好ましい置換基は水酸基、炭素数1～6のアルキルオキシ基または4～8員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくは水酸基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、テトラヒドロフリル基またはテトラヒドロピラニル基である）または置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基（好ましくは無置換の3～8員のシクロアルキル基）であり、

R⁴ が水素原子またはメチル基であり、

R^{5a} および R^{5b} が独立して、水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基であり（好ましくは R^{5a} が水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基であり、R^{5b} がメチル基、エチル基またはイソプロピル基である）、

R⁶ および R⁷ が水素原子である

化合物、

【0093】

より好ましくは

R¹ が水素原子であり、

L が - O - であり、

R² が置換または無置換のフェニル基であり（好ましい置換基はハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のハロアルキルオキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基である）、

X が炭素原子であり、

R³ が置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基（好ましい置換基は水酸基、炭素数1～6のアルキルオキシ基または4～8員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくは水酸基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、テトラヒドロフリル基またはテトラヒドロピラニル基である）または置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基（好ましくは無置換の3～8員のシクロアルキル基）であり、

R⁴ が水素原子またはメチル基であり、

R^{5a} および R^{5b} が独立して、水素原子またはメチル基であり（好ましくは R^{5a} が水素原子であり、R^{5b} がメチル基である）、

R⁶ および R⁷ が水素原子である

化合物が挙げられる。

【0094】

本発明の好ましい化合物としては、化合物（2）または化合物（3）あるいはその薬学的に許容される塩が挙げられ、より好ましくは化合物（2）またはその薬学的に許容される塩である。

好適な化合物の具体例としては、以下の実施例に示す化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0095】

具体例として、

R¹ が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、

(3) C₁～₆ アルキル基（好ましくはメチル）、または

(4) C₁～₆ ハロアルキル基（好ましくはトリフルオロメチル）

であり、

L が、

(1) 単結合、

10

20

30

40

50

(2) - O - 、または

(3) - C H₂ O -

であり、

R² が、

(1)(a) ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、

(b) C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル）

、

(c) C₁ ~ 6 ハロアルキル基（好ましくはトリフルオロメチル）、

(d) C₁ ~ 6 アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ）、

(e) C₁ ~ 6 ハロアルキルオキシ基（好ましくはトリフルオロメトキシ）、および

(f) シアノ基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆ ~ 10 アリール基（当該 C₆ ~ 10 アリール基は C₃ ~ 6 シクロアルキル基の環部分と縮合していてもよい）（好ましくはフェニル、インダニル、より好ましくはフェニル）、または

(2) 5 ~ 10 員の芳香族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の芳香族複素環基、より好ましくはピリジル、フリル）

であり、

X が炭素原子または窒素原子であり、

R³ が、

(1)(a) C₁ ~ 6 アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(b) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）、および

(c) 水酸基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル）、

(2) C₃ ~ 8 シクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、または

(3)(a) C₁ ~ 6 アルキル - カルボニル基（好ましくはアセチル）、

(b) C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル基（好ましくは tert-ブトキシカルボニル）、

(c) C₁ ~ 6 アルキルスルホニル基（好ましくはメチルスルホニル）、および

(d) C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはイソプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、ピペリジル）

であり、

R⁴ が、

(1) 水素原子、または

(2) C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル）

であり、

R⁵^a および R⁵^b が、独立して

(1) 水素原子、または

(2) C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、イソプロピル）

であるか、あるいは

R⁴ と R⁵^a が結合して、R⁴ が結合する窒素原子および R⁵^a が結合する炭素原子と共に、4 ~ 8 員の飽和の含窒素脂肪族複素環（好ましくは 5 または 6 員の飽和の含窒素脂肪族複素環であり、より好ましくはピロリジン）を形成し（ただし、このとき R⁵^b は水素原子である。）。

R⁶ および R⁷ が、独立して

(1) 水素原子、または

10

20

30

40

50

(2)(a)水酸基、

(b) C₁ ~ C₆ アルキルオキシ基(好ましくはメトキシ)、および

(c) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基(好ましくは5または6員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはモルホリニル)

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはエチル、イソブチル)

であるか、あるいは

R⁶ と R⁷ が結合して、それらが結合する窒素原子と共に、

(a)オキソ基、

(b)シアノ基、および

(c) C₁ ~ C₆ ハロアルキル基(好ましくはトリフルオロメチル)

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよい4 ~ 8員の飽和の含窒素脂肪族複素環(好ましくは5または6員の飽和の含窒素脂肪族複素環であり、より好ましくはモルホリン、ピペラジン)を形成する

化合物が挙げられる。

【0096】

一つの好適な具体例として、

R¹ が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子(好ましくはフッ素原子、塩素原子)

であり、

L が、

(1)単結合、または

(2) -O-

であり、

R² が、

(a)ハロゲン原子(好ましくはフッ素原子、塩素原子)、

(b) C₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)

、(c) C₁ ~ C₆ ハロアルキル基(好ましくはトリフルオロメチル)、

(d) C₁ ~ C₆ アルキルオキシ基(好ましくはメトキシ、エトキシ)、

(e) C₁ ~ C₆ ハロアルキルオキシ基(好ましくはトリフルオロメトキシ)、および

(f)シアノ基

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

であり、

X が炭素原子であり、

R³ が、

(1)(a) C₁ ~ C₆ アルキルオキシ基(好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(b) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基(好ましくは5または6員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)、および

(c)水酸基

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル)、

(2) C₃ ~ C₈ シクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、または

(3)(a) C₁ ~ C₆ アルキルカルボニル基(好ましくはアセチル)、

(b) C₁ ~ C₆ アルキルオキシカルボニル基(好ましくはtert-ブトキシカルボニル)、

(c) C₁ ~ C₆ アルキルスルホニル基(好ましくはメチルスルホニル)、および

(d) C₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはイソプロピル)でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

10

20

30

40

50

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、ピペリジル）

であり、

R^4 が、

(1) 水素原子、または

(2) $C_{1 \sim 6}$ アルキル基（好ましくはメチル）

であり、

R^5 ^a および R^5 ^b が、独立して

(1) 水素原子、または

(2) $C_{1 \sim 6}$ アルキル基（好ましくはメチル、エチル、イソプロピル）

であり、

R^6 および R^7 が、独立して

(1) 水素原子、または

(2)(a) 水酸基、

(b) $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ）、および

(c) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはモルホリニル）

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル基（好ましくはエチル、イソブチル）

であるか、あるいは

R^6 と R^7 が結合して、それらが結合する窒素原子と共に、

(a) オキソ基、

(b) シアノ基、および

(c) $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル基（好ましくはトリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 8 員の飽和の含窒素脂肪族複素環（好ましくは 5 または 6 員の飽和の含窒素脂肪族複素環であり、より好ましくはモルホリン、ピペラジン）を形成する

化合物が挙げられる。

【0097】

別の好適な具体例として、

R^1 が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、または

(3) $C_{1 \sim 6}$ アルキル基（好ましくはメチル）

であり、

L が、

(1) 単結合、または

(2) - O -

であり、

R^2 が、

(a) ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、

(b) $C_{1 \sim 6}$ アルキル基（好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル）

、

(c) $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル基（好ましくはトリフルオロメチル）、

(d) $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ）、

(e) $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルオキシ基（好ましくはトリフルオロメトキシ）、および

(f) シアノ基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{6 \sim 10}$ アリール基（当該 $C_{6 \sim 10}$ アリール基は $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル基の環部分と縮合していてもよい）（好まし

10

20

30

40

50

くはフェニル、インダニル、より好ましくはフェニル)

であり、

X が炭素原子であり、

R³ が、

(1)(a) C₁ ~ C₆ アルキルオキシ基(好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(b) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基(好ましくは5または6員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)、および

(c) 水酸基

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル)、

(2) C₃ ~ C₈ シクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、または

(3)(a) C₁ ~ C₆ アルキルカルボニル基(好ましくはアセチル)、

(b) C₁ ~ C₆ アルキルオキカルボニル基(好ましくはtert-ブтокシカルボニル)、

(c) C₁ ~ C₆ アルキルスルホニル基(好ましくはメチルスルホニル)、および

(d) C₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはイソプロピル)でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよい4 ~ 8員の飽和の脂肪族複素環基(好ましくは5または6員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、ピペリジル)

であり、

R⁴ が、

(1) 水素原子、または

(2) C₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはメチル)

であり、

R^{5a} および R^{5b} が、独立して

(1) 水素原子、または

(2) C₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはメチル、エチル、イソプロピル)

であり、

R⁶ および R⁷ が、独立して

(1) 水素原子、または

(2)(a) 水酸基、

(b) C₁ ~ C₆ アルキルオキシ基(好ましくはメトキシ)、および

(c) 4 ~ 8員の飽和の脂肪族複素環基(好ましくは5または6員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはモルホリニル)

から選ばれる1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキル基(好ましくはエチル、イソブチル)である

化合物、

【0098】

好ましくは

R¹ が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子(好ましくはフッ素原子、塩素原子)

であり、

L が、

(1) 単結合、または

(2) -O-

であり、

R² が、

(a) ハロゲン原子(好ましくはフッ素原子、塩素原子)、

10

20

30

40

50

(b) C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル）

(c) C₁ ~ 6 ハロアルキル基（好ましくはトリフルオロメチル）、

(d) C₁ ~ 6 アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ）、

(e) C₁ ~ 6 ハロアルキルオキシ基（好ましくはトリフルオロメトキシ）、および

(f) シアノ基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

であり、

X が炭素原子であり、

R³ が、

(1)(a) C₁ ~ 6 アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(b) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）、および

(c) 水酸基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル）、または

(2) C₃ ~ 8 シクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）

であり、

R⁴ が、水素原子またはメチル基であり、

R⁵^a および R⁵^b が、独立して、水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基であり（好ましくは R⁵^a が水素原子、メチル基、エチル基またはイソプロピル基であり、R⁵^b がメチル基、エチル基またはイソプロピル基である）、

R⁶ および R⁷ が水素原子である

化合物、

【0099】

より好ましくは

R¹ が水素原子であり、

L が -O- であり、

R² が、

(a) ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、

(b) C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル）

(c) C₁ ~ 6 ハロアルキル基（好ましくはトリフルオロメチル）、

(d) C₁ ~ 6 アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ）、

(e) C₁ ~ 6 ハロアルキルオキシ基（好ましくはトリフルオロメトキシ）、および

(f) シアノ基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

であり、

X が炭素原子であり、

R³ が、

(1)(a) C₁ ~ 6 アルキルオキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(b) 4 ~ 8 員の飽和の脂肪族複素環基（好ましくは 5 または 6 員の飽和の脂肪族複素環基であり、より好ましくはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）、および

(c) 水酸基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル）、または

(2) C₃ ~ 8 シクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）

であり、

10

20

30

40

50

R^4 が、水素原子またはメチル基であり、
 R^{5a} および R^{5b} が独立して、水素原子またはメチル基であり（好ましくは R^{5a} が水素原子であり、 R^{5b} がメチル基である）、
 R^6 および R^7 が水素原子である
化合物が挙げられる。

【0100】

また別の好適な具体例として、
 $N^2-\{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}グリシンアミド、$
 $N^2-\{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-2-メチルアラニンアミド、$ 10
 $N^2-\{[1-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[1-シクロブチル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[6-(4-クロロフェノキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$ 20
 $N^2-\{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[6-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[1-エチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[1-(2-エトキシエチル)-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$ 30
 $N^2-\{[1-エチル-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[1-(3-メトキシプロピル)-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[6-(4-メチルフェノキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
 $N^2-\{[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$ 40
 $N^2-\{[5-クロロ-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル\}-L-アラニンアミド、$
ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0101】

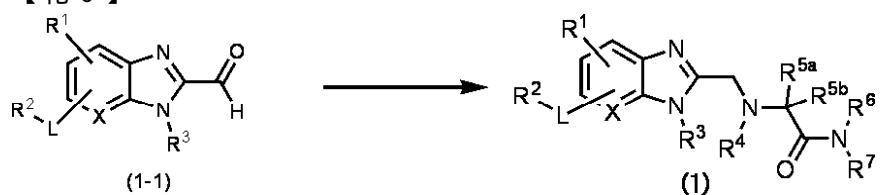
化合物(1)は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

【0102】

反応式 - 1

【0103】

【化 6】



【 0 1 0 4 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 L および X は前記と同義である。)

化合物(1)は、化合物(1-1)と対応するアミン化合物との還元的アミノ化反応により製造することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどを用いることができる。好ましくは、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノールが挙げられる。還元剤としては、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、水素化シアノホウ素ナトリウムなどを用いることができる。反応温度は-20から反応溶媒の還流温度まで、0から室温付近が特に好ましい。脱水剤として、モレキュラーシーブスや硫酸ナトリウムを加えても良い。添加剤として、酢酸や塩酸を加えても良い。

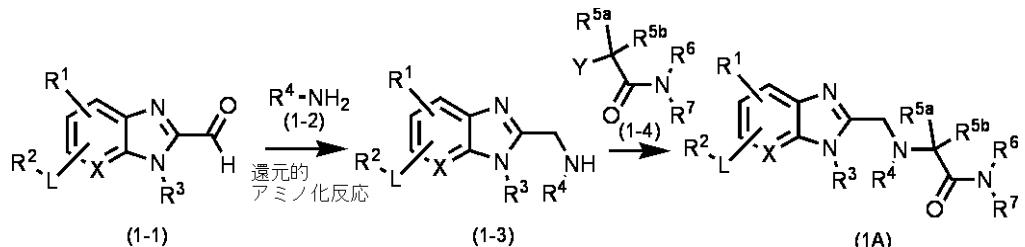
【 0 1 0 5 】

また、化合物(1)中、R⁴とR⁵^aが結合しない化合物(1A)は、化合物(1-1)から以下の反応式-2に示す方法でも製造できる。

反應式 - 2

【 0 1 0 6 】

【化7】



[0 1 0 7]

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、LおよびXは前記と同義であり、ただし、 R^4 と R^{5a} は結合せず、Yはハロゲン原子、メシリオキシ基、トリルオキシ基などの脱離基を表す。)

化合物(1-1)と化合物(1-2)との還元的アミノ化により化合物(1-3)を得た後に、化合物(1-4)と塩基存在下、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、0から反応溶媒の還流温度で反応させることにより化合物(1A)を製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を用いることができるが、特に限定はされない。

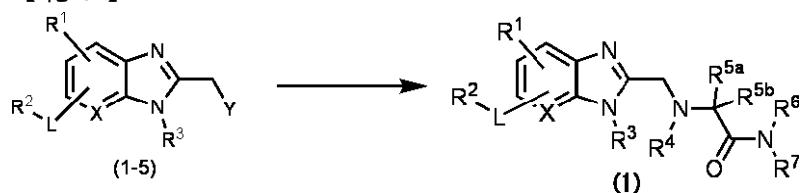
【 0 1 0 8 】

さらに、化合物(1)は、反応式-3で示される方法でも製造できる。

反應式 - 3

【 0 1 0 9 】

【化8】



【0110】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、L、YおよびXは前記と同義である。)

化合物(1-5)と対応するアミン化合物を、塩基存在下、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、0℃から反応溶媒の還流温度で反応させることにより製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を用いることができるが、特に限定はされない。

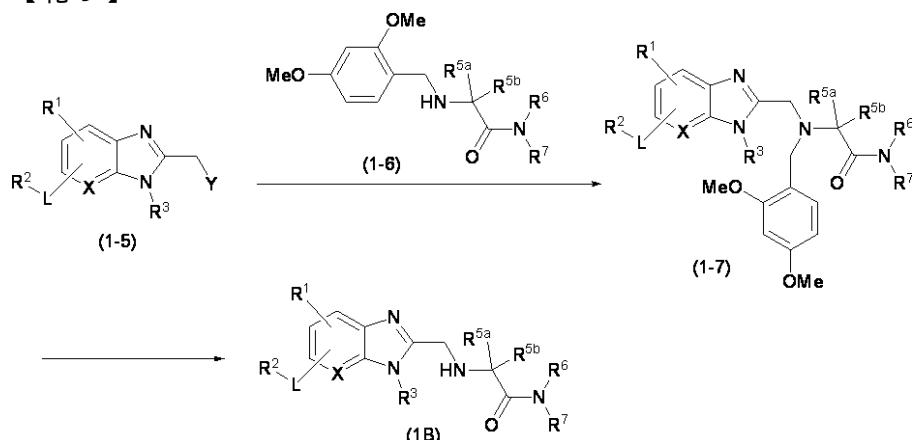
【0111】

化合物(1)中、R⁴が水素原子である化合物(1B)は、例えば以下の反応式-4に示す方法によって製造することができる。

反応式-4

【0112】

【化9】



【0113】

(式中、R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、L、YおよびXは前記と同義である。)

化合物(1B)は、化合物(1-5)と化合物(1-6)から反応式-3と同様の方法により得られる化合物(1-7)を、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、硫酸などの酸性溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより製造できる。トリフルオロ酢酸中、50℃付近で反応を行うことがより好ましい。

【0114】

前掲の化合物(1-1)および(1-5)は、以下に示す方法およびそれらに準じる方法によって製造できる。

【0115】

前掲の化合物(1-1)中、化合物(2-1)は、例えば以下の反応式-5に示す方法で製造することができる。

反応式-5

【0116】

10

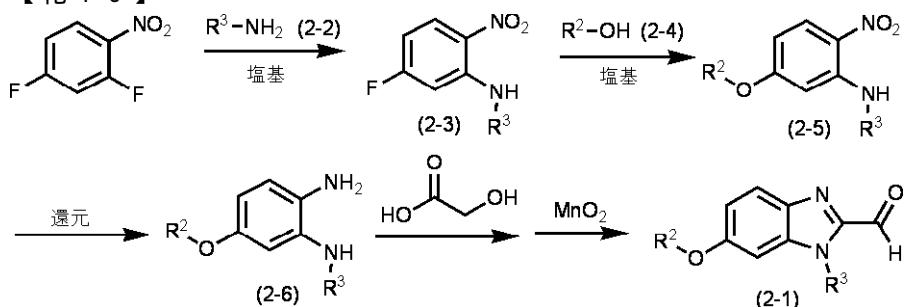
20

30

40

50

【化10】



【0117】

(式中、 R^2 および R^3 は前記と同義である。)

2,4-ジフルオロニトロベンゼンと化合物(2-2)を、塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒や、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより化合物(2-3)を製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert-ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸カリウムが用いられる。溶媒としては、1,4-ジオキサンが好ましい。

【0118】

化合物(2-3)と化合物(2-4)を、塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒や、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより化合物(2-5)を製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert-ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸セシウムが用いられる。溶媒としては、1,4-ジオキサンが好ましい。

【0119】

化合物(2-5)のニトロ基をアミノ基に還元することにより化合物(2-6)を得ることができる。本反応に用いる還元は、通常用いられる還元条件でよく、好ましくはパラジウム-炭素などによる接触還元、鉄などの金属を用いる還元などが挙げられる。還元に用いる溶媒としては、還元条件に合わせて選択することができる。例えば接触還元では、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどが好ましく、鉄などの金属を用いる還元では、テトラヒドロフラン、酢酸、メタノール、エタノール、水などが挙げられる。接触還元では室温が好ましく、鉄などの金属を用いる還元では、50℃から反応溶媒の還流温度が好ましい。

【0120】

化合物(2-6)とグリコール酸を混ぜ、100℃から150℃に加熱することにより、環化体を得ることができる。環化体の水酸基を酸化することにより、化合物(2-1)を得ることができる。本反応に用いる酸化は、通常用いられる酸化条件でよく、二酸化マンガン、クロムなどによる酸化や、ジメチルスルホキシドに代表される有機酸化剤による酸化が挙げられる。二酸化マンガンによる酸化やスワン酸化が好ましく、中でも二酸化マンガンによる酸化が特に好ましい。酸化に用いる溶媒としては、酸化条件に合わせて選択することができる。例えば金属による酸化では、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が好ましく、有機酸化剤による酸化では、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒が好ましい。金属による酸化では室温が好ましく、有機酸化剤による酸化では、-78℃から室温が好ましい。

【0121】

前掲の化合物(1-1)中、化合物(3-1)は、例えば以下の反応式-6に示す方法でも製造することができる。

10

20

30

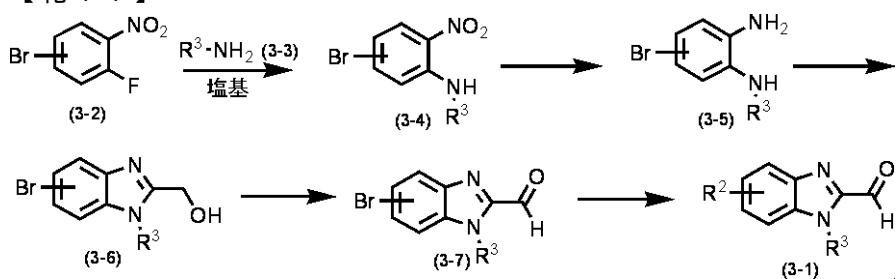
40

50

反応式 - 6

【0122】

【化11】



10

【0123】

(式中、 R^2 および R^3 は前記と同義である。)

化合物(3-2)と化合物(3-3)を、塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒や、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより化合物(3-4)を製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸カリウムが用いられる。溶媒としては、1,4-ジオキサンが好ましい。

【0124】

20

化合物(3-4)のニトロ基をアミノ基に還元することにより化合物(3-5)を得ることができる。本反応に用いる還元は、鉄や錫などの金属を用いる還元などが好ましい。還元に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸、メタノール、エタノール、水などが挙げられる。金属を用いる還元では、50℃から反応溶媒の還流温度が好ましい。

【0125】

化合物(3-5)とグリコール酸を混ぜ、100℃から150℃に加熱することにより、化合物(3-6)を得ることができる。化合物(3-6)の水酸基を酸化することにより、化合物(3-7)を得ることができる。本反応に用いる酸化は、通常用いられる酸化条件でよく、二酸化マンガン、クロムなどによる酸化や、ジメチルスルホキシドに代表される有機酸化剤による酸化が挙げられる。二酸化マンガンによる酸化やスワン酸化が好ましく、中でも二酸化マンガンによる酸化が特に好ましい。酸化に用いる溶媒としては、酸化条件に合わせて選択することが好ましく、例えば金属による酸化では、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が好ましく、有機酸化剤による酸化では、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒が好ましい。金属による酸化では室温が好ましく、有機酸化剤による酸化では、-78℃から室温が好ましい。

30

【0126】

化合物(3-1)は、化合物(3-7)と対応するボラン酸化合物とパラジウム触媒、リガンド、塩基を用い、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、エタノールなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度で反応させることで製造できる。パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルfosfinパラジウム、トリスベンジリデンアセトンジパラジウムなどが挙げられるが、特に限定はされない。リガンドとしては、トリフェニルfosfin、トリ-o-トリルfosfin、トリ-tert-ブチルfosfinなどが挙げられるが、特に限定はされない。塩基として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられるが、特に限定はされない。

40

【0127】

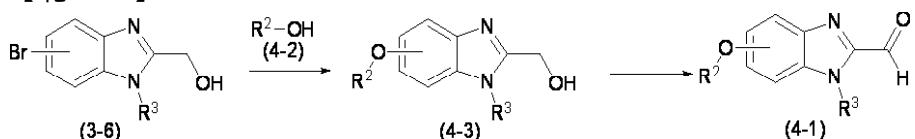
前掲の化合物(1-1)中、化合物(4-1)は、例えば以下の反応式-7に示す方法によって製造できる。

反応式 - 7

【0128】

50

【化 1 2】



【 0 1 2 9 】

(式中、 R^2 および R^3 は前記と同義である。)

化合物(4-3)は、化合物(3-6)と化合物(4-2)を、銅触媒、リガンドおよび塩基を用い、N-メチルピロリジノン、1,4-ジオキサン、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度で反応させることで製造できる。銅触媒としては、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅などが挙げられるが、特に限定はされない。リガンドとしては、2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン、N,N-ジメチルグリシンなどが挙げられるが、特に限定はされない。塩基として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられるが、特に限定はされない。

[0 1 3 0]

化合物(4-3)の水酸基を酸化することにより、化合物(4-1)を得ることができる。本反応に用いる酸化は、通常用いられる酸化条件でよく、二酸化マンガン、クロムなどによる酸化や、ジメチルスルホキシドに代表される有機酸化剤による酸化が挙げられる。二酸化マンガンによる酸化やスワン酸化が好ましく、中でも二酸化マンガンによる酸化が特に好ましい。酸化に用いる溶媒としては、酸化条件に合わせて選択することが好ましく、例えば金属による酸化では、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が好ましく、有機酸化剤による酸化では、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒が好ましい。金属による酸化では室温が好ましく、有機酸化剤による酸化では、-78から室温が好ましい。

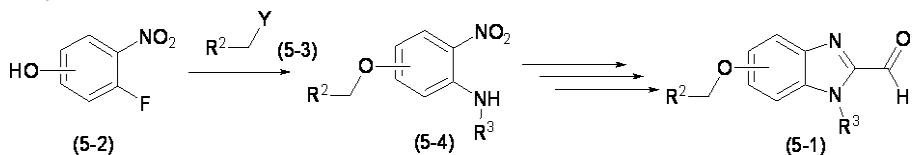
[0 1 3 1]

前掲の化合物(1-1)中、化合物(5-1)は、例えば以下の反応式-8に示す方法により製造することができる。

反應式 - 8

【 0 1 3 2

【化 1 3】



【 0 1 3 3 】

(式中、 R^2 、 R^3 およびYは前記と同義である。)

化合物(5-4)は、化合物(5-2)と化合物(5-3)を塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒や、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸カリウムが用いられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

化合物(5-1)は、化合物(5-4)から反応式-5と同様の方法により得ることができる。

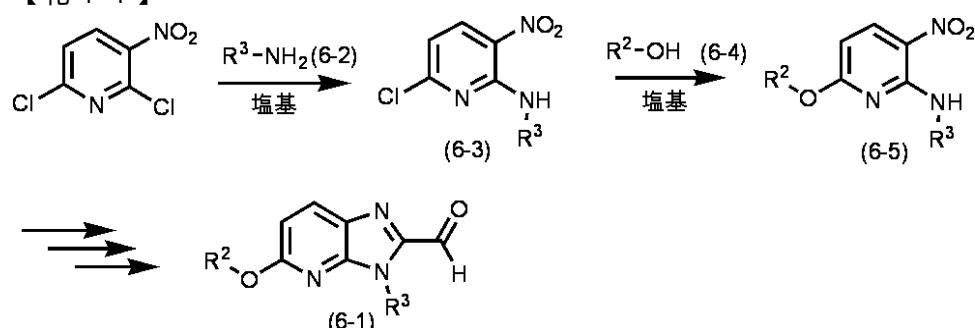
[0 1 3 4]

前掲の化合物(1-1)中、化合物(6-1)は、例えば以下の反応式-9に示す方法によって製造できる。

反応式 - 9

【 0 1 3 5 】

【化 1 4 】



【 0 1 3 6 】

(式中、R² および R³ は前記と同義である。)

2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジンと化合物 (6 - 2) を、塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサンなどのエーテル系溶媒や、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより化合物 (6 - 3) を製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *t* e r t - ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸カリウムが用いられる。溶媒としては、1, 4 - ジオキサンが好ましい。

【 0 1 3 7 】

化合物 (6 - 3) と化合物 (6 - 4) を、塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサンなどのエーテル系溶媒や、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で反応させることにより化合物 (6 - 5) を製造できる。塩基として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *t* e r t - ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸セシウムが用いられる。溶媒としては、1, 4 - ジオキサンが好ましい。

化合物 (6 - 1) は、化合物 (6 - 5) から反応式 - 5 と同様の方法により得ることができる。

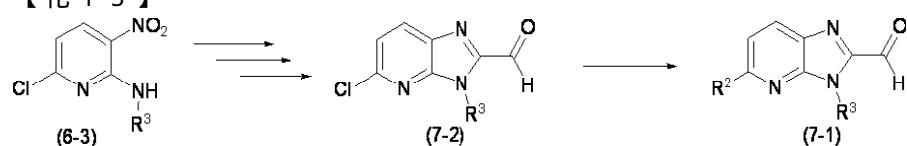
【 0 1 3 8 】

前掲の化合物 (1 - 1) 中、化合物 (7 - 1) は、例えば以下の反応式 - 10 に示す方法によって製造できる。

反応式 - 10

【 0 1 3 9 】

【化 1 5 】



【 0 1 4 0 】

(式中、R² および R³ は前記と同義である。)

化合物 (7 - 2) は、化合物 (6 - 3) から反応式 - 6 と同様の方法により得ることができます。

化合物 (7 - 1) は、化合物 (7 - 2) と対応するボラン酸化合物とパラジウム触媒、リガンド、塩基を用い、ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、エタノールなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度で反応させることで製造できる。パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルfosfinパラジウム、トリスベニジリデンアセトンジパラジウムなどが挙げられるが、特に限定はされない。リガンドと

しては、トリフェニルfosfin、トリ-o-トリルfosfin、トリ-tert-ブチルfosfinなどが挙げられるが、特に限定はされない。塩基として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられるが、特に限定はされない。

【0141】

前掲の化合物(1-5)は、化合物(8-1)から、例えば以下の反応式-11に示す方法によって製造できる。

反応式-11

【0142】

【化16】



10

【0143】

(式中、R¹、R²、R³、L、XおよびYは前記と同義である。)

脱離基への変換工程は、脱離基Yがメシリルオキシ基またはトシリルオキシ基である場合には、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下、対応する塩化物(メシリルクロリド、トシリルクロリド)を反応させることでメシリル体またはトシリル体を得ることができる。脱離基Yがハロゲン原子である場合には、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション[R.C.ラロック著、VCH パブリッシュヤーズ Inc. (1989)]、第4版実験化学講座(丸善)、新実験化学講座(丸善)等に記載された方法に準じればよいが、例えば、テトラヒドロフラン中、三臭化リンを加えることで臭化物を得ることができる。

20

【0144】

前記各反応については、本明細書実施例およびコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション[R.C.ラロック著、VCH パブリッシュヤーズ Inc. (1989)]、第4版実験化学講座(丸善)、新実験化学講座(丸善)等に記載された方法に準じればよい。

また、上述の製造方法において用いられる原料化合物は、市販品を用いたり、当業者に公知の方法を用いたりして、適宜調製することができる。

30

また、本発明にかかる化合物またはその薬学的に許容される塩を製造する際、任意の工程で必要に応じて、水酸基、カルボキシル基またはアミノ基等の官能基を保護・脱保護することができる。保護基の種類、保護・脱保護の方法については、当業者に良く知られたものを用いればよく、例えば「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(T. W. グリーンら著、John Wiley & Sons, Inc. 発行 1991)」等を参考にすればよい。

【0145】

化合物(1)は、構造中に塩を形成しうる基を有する場合、必要に応じて薬学的に許容される無機酸または有機酸との酸付加塩あるいはアルカリ付加塩とすることができる。薬学的に許容される塩としては、例えば酸付加塩の場合には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ヒドロキシベンゼンスルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸との塩が挙げられ、アルカリ付加塩の場合には、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。

40

また、本発明には、化合物(1)またはその薬学的に許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、化合物(1)のあらゆる互変異性体、光学異性体等の立体異性体およびあらゆる態様の結晶形のものも含まれている。これらは、当業者に良く知られているシリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC

50

、イオン交換クロマトグラフィー、再結晶などの方法を用いて、適宜精製することができる。

【0146】

前記光学異性体を純粋に得るためにには、当業者に公知の光学分割法を用いればよい。具体的には、本発明にかかる化合物またはその中間体が塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルフォン酸、プロモカンファースルフォン酸などのスルフォン酸類）と塩を形成させることができる。また、本発明にかかる化合物またはその中間体が酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン（例えば、-フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

【0147】

本発明にかかる新規2環性複素環を有する化合物またはその薬学的に許容される塩は、SNS阻害活性を有し、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛に対する治療薬または予防薬として使用できる。ここでいう神経因性疼痛としては、例えば腰部術後神経痛、糖尿病性神経症、帯状疱疹後神経痛、反射性交感神経萎縮症、幻肢痛、脊損傷、末期癌性疼痛、遷延性術後疼痛が挙げられる。侵害受容性疼痛としては、腰痛、腹痛、慢性関節リウマチ、変形性関節症による疼痛などが挙げられる。また、本発明にかかる化合物またはその薬学的に許容される塩は、排尿障害に対する治療薬または予防薬としても使用できる。ここでいう排尿障害としては、頻尿、前立腺肥大による膀胱痛などが挙げられる。さらに、多発性硬化症における小脳の異常神経発火を抑える治療薬または予防薬としても使用できる。非神経組織や中枢神経由来の副作用がない薬剤としては、SNS選択的阻害活性を有する化合物がより好ましい。

【0148】

本発明の神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害、または多発性硬化症の治療薬または予防薬は、薬学的に許容される通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、崩壊剤、可溶化剤、溶解補助剤、等張剤などの各種調剤用配合成分を添加することができる。またこれら治療薬または予防薬は、経口的または非経口的に投与することができる。すなわち経口的には、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、丸剤、粉末、顆粒、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができる。非経口的には、例えば、静脈内注射(点滴剤)、筋注射剤、皮下注射剤、塗布剤、点眼剤、眼軟膏剤等の形態の製剤とすることができます。

錠剤のような固体製剤は有効成分を、乳糖、ショ糖、トウモロコシ澱粉などの通常の薬理的に許容し得る担体または賦形剤、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウムや澱粉グリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤、ステアリン酸やステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、あるいは保存剤等と混合して調製される。

非経口投与には、有効成分は水、生理食塩水、油、ブドウ糖水溶液などの生理的に許容し得る担体に溶解または懸濁し、補助剤として乳化剤、安定化剤、浸透圧調整用塩、または緩衝剤を必要に応じて含有してもよい。

【0149】

本発明にかかる化合物の製剤は常法に従って製造できるが、例えば錠剤の場合、実施例1の化合物20mg、乳糖100mg、結晶セルロース25mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgを混合し、得られた混合物を打錠することにより製造できる。

【0150】

投与量および投与回数は、投与法と患者の年齢、体重、病状等によって異なるが、一日あたり一回または二回以上投与することが好ましい。二回以上投与するときは連日あるいは適当な間隔をおいて繰り返し投与することが望ましい。

10

20

30

40

50

投与量は、成人患者一人一回当たり有効成分の量として10μg～2g、好ましくは1mg～1g、さらに好ましくは10～100mgであり、一日一回または数回にわけて投与することができる。非経口投与では、成人患者一人あたり0.1～100mg/日、さらに好ましくは0.3～50mg/日の投与量が挙げられ、一日一回または数回に分けて投与することができる。投与回数を減らすために徐放性製剤を用いることもできる。

また、本発明の神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症の治療薬または予防薬は、動物薬としての利用も可能である。

【実施例】

【0151】

参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本願発明の技術的範囲はこれら実施例等に限定されるものではない。化合物の同定は、水素核磁気共鳴吸収スペクトル(¹H-NMR)等により行った。

【0152】

以下において、本明細書の記載を簡略化するために次に示すような略号を使用することもある。

M e : メチル、E t : エチル、P r : プロピル、i P r : イソプロピル、P h : フェニル、A c : アセチル、B o c : t e r t -ブトキシカルボニル、B n : ベンジル、T B D M S : t e r t -ブチルジメチルシリル、P y B O P : ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、M s : メタンスルホニル、J : 結合定数、s : 単一線、d : 二重線、d d : 二個の二重線、d d d : 四個の二重線、t d : 三個の二重線、t : 三重線、d t : 二個の三重線、q : 四重線、q u i n t : 五重線、b r : ブロード、m : 多重線。

【0153】

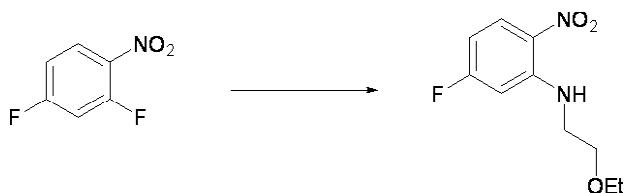
特に断らない限り、原料化合物、反応試薬および溶媒は市販のものを使用した。

【0154】

参考例1:

【0155】

【化17】



【0156】

2,4-ジフルオロニトロベンゼン(15g, 94mmol)のジオキサン(300mL)溶液に炭酸カリウム(14.4g, 104mmol)および2-エトキシエチルアミン(8.4g, 104mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、目的物(21g, 98%)を得た。

【0157】

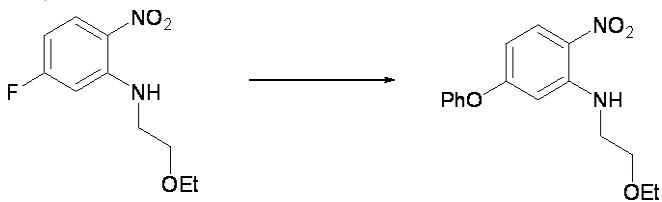
¹H-NMR (CDCl₃) 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H), 3.43 (q, J = 5.2Hz, 2H), 3.58 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.2Hz, 2H), 6.37 (ddd, J = 9.5, 7.3, 2.5Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 11.5, 2.5Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.5, 6.1Hz, 1H), 8.38 (br, 1H).

【0158】

参考例2:

【0159】

【化18】



【0160】

参考例1で得た化合物(3.0g, 13.2mmol)のジオキサン溶液(60mL)に、炭酸セシウム(6.4g, 19.7mmol)およびフェノール(1.5g, 15.8mmol)を加え、80℃に加熱した。7時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、目的物(4.1g, 100%)を得た。

【0161】

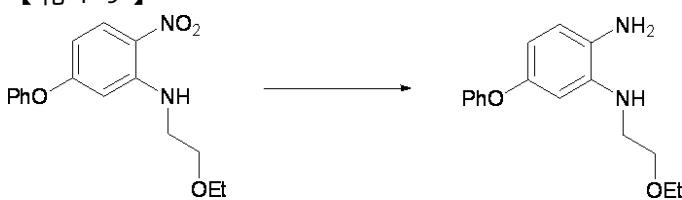
¹H-NMR (CDCl₃) 1.23 (t, J = 7.0Hz, 3H), 3.34 (q, J = 5.2Hz, 2H), 3.55 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.2Hz, 2H), 6.22 (dd, J = 9.4, 2.5Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9.4Hz, 1H), 8.39 (br, 1H).

【0162】

参考例3-1：

【0163】

【化19】



【0164】

参考例2で得た化合物(1.8g, 6.0mmol)のエタノール溶液(50mL)に、10%パラジウム-炭素(1g)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。減圧乾燥し、目的物(1.4g, 86%)を得た。

【0165】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.22 (t, J = 7.0Hz, 3H), 3.21 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.23 (br, 2H), 3.53 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.2Hz, 2H), 6.34 (dd, J = 8.3, 2.6Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.6Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.92-7.04 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H).

【0166】

参考例3-2：

上記目的物は以下の方法でも製造することができる。

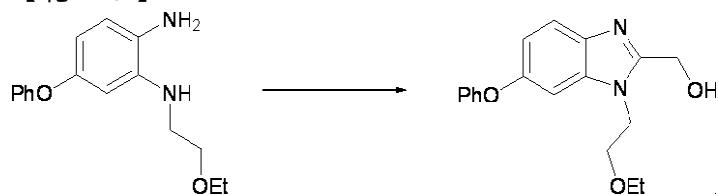
鉄(13.9g, 0.25mol)および塩化アンモニウム(6.6g, 0.12mol)のテトラヒドロフラン-メタノール-水の懸濁液(3:2:1、120mL)に、加熱還流下、参考例2で得た化合物(9.8g, 32mmol)のテトラヒドロフラン-メタノール-水混合溶液(3:2:1、60mL)を滴下した。2時間攪拌後、反応液を冷却し、セライトろ過した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、目的物(8.7g, 100%)を得た。

【0167】

参考例4：

【0168】

【化20】



【0169】

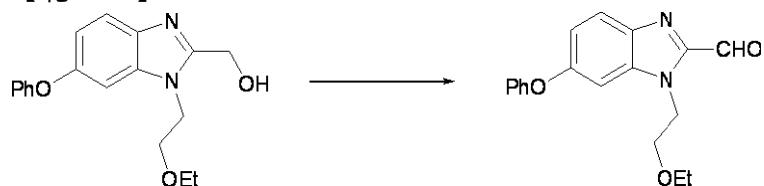
参考例3で得た化合物(5.0g, 18.4mmol)に、グリコール酸(8g)を加え、120°で30分攪拌した。冷却後、反応液に水およびクロロホルムを加え、氷冷下、30%水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール=50:1~30:1)で精製し、粗目的物(4.1g)を得た。

【0170】

参考例5:

【0171】

【化21】



10

20

【0172】

参考例4で得た化合物(4.1g)のジクロロメタン(100mL)溶液に、二酸化マンガン(8g)を加え、室温で攪拌した。2時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル：ヘキサン=1:2)で精製し、目的物(3.5g、61%(2工程))を得た。

【0173】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.03 (t, J = 7.0Hz, 3H), 3.37 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.3Hz, 2H), 4.66 (t, J = 5.3Hz, 2H), 7.04-7.20 (m, 5H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

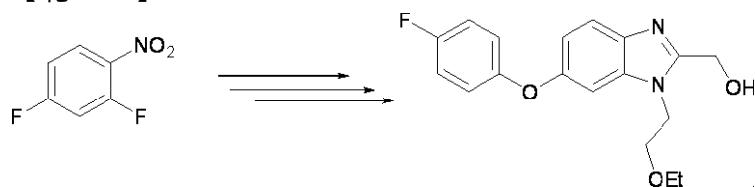
30

【0174】

参考例6:

【0175】

【化22】



【0176】

40

2,4-ジフルオロニトロベンゼン(20.0g, 126mmol)と4-フルオロフェノールから参考例1~4と同様の方法で得られた粗目的物をクロロホルム/ヘキサンで再結晶し、さらにアセトニトリルで再結晶することで目的物(23.3g, 56%(4工程))を得た。

【0177】

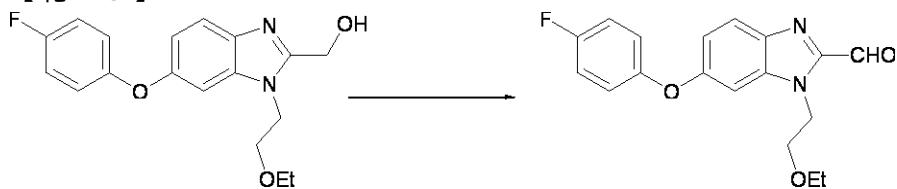
¹H-NMR (CDCl₃) 1.05(t, J=7.0Hz, 3H), 3.37(q, J=7.0Hz, 2H), 3.70(t, J=5.1Hz, 2H), 4.34(t, J=5.1Hz, 2H), 4.89(s, 2H), 6.89-7.03(m, 6H), 7.58(m, 1H).

【0178】

参考例7:

【0179】

【化23】



【0180】

参考例6で得た化合物から、参考例5と同様の方法により目的物を得た。

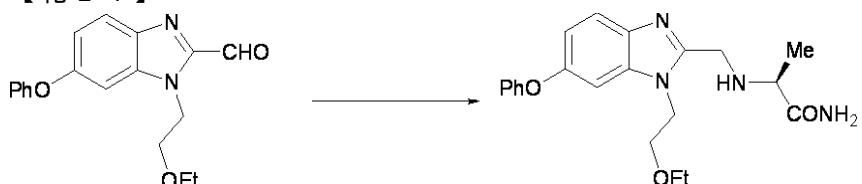
¹H-NMR (CDCl₃) 0.99(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.62(t, J = 5.1Hz, 2H), 6.92-7.09(m, 6H), 7.81(m, 1H), 10.00(s, 1H). 10

【0181】

実施例1 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0182】

【化24】



20

【0183】

参考例5で得た化合物(2.0g, 6.5mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液に、(L)-アラニンアミド塩酸塩(0.96g, 7.7mmol)を加え、室温で攪拌した。1時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.6g, 7.7mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール = 50:1 ~ 10:1)で精製し、目的物(0.59g, 24%)を得た。

【0184】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.08(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.17-4.32(m, 2H), 5.50(brs, 1H), 6.98-7.02(m, 4H), 7.09(m, 1H), 7.28-7.36(m, 3H), 7.68(m, 1H). 30

【0185】

上記化合物は以下の方法によっても製造できる。

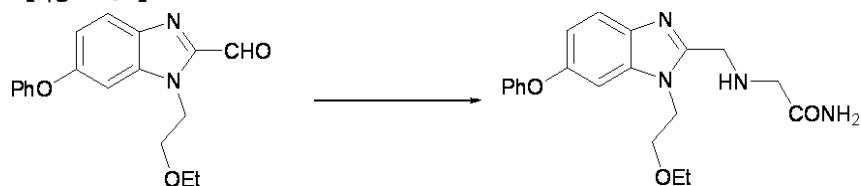
参考例5で得た化合物(0.15g, 0.48mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、(L)-アラニンアミド塩酸塩(0.18g, 1.45mmol)、硫酸ナトリウム(3g)およびトリエチルアミン(0.20mL)を加え、室温で攪拌した。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(45mg, 0.72mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に流し込み、クロロホルムで抽出した。有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール = 50:1 ~ 10:1)で精製し、目的物(0.09g, 49%)を得た。 40

【0186】

実施例2 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}グリシンアミド

【0187】

【化25】



【0188】

参考例5で得た化合物(44mg, 0.14mmol)のメタノール(3mL)溶液に、グリシンアミド塩酸塩(31mg, 0.28mmol)を加え、室温で攪拌した。1時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(18mg, 0.28mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=50:1~10:1)で精製し、目的物(23mg, 43%)を得た。

10

【0189】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.10(s, 2H), 4.26(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.72(brs, 1H), 6.96-7.02(m, 4H), 7.08(m, 1H), 7.21(brs, 1H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.68(m, 1H).

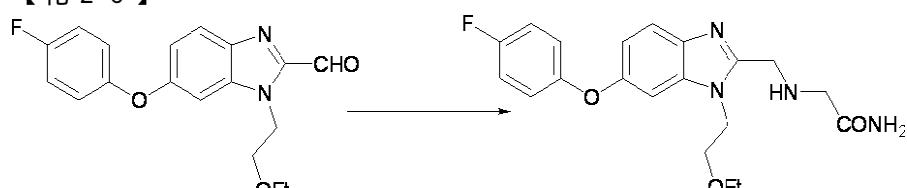
【0190】

実施例3: N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}グリシンアミド

20

【0191】

【化26】



【0192】

参考例7で得た化合物から、実施例2と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 3.69(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.10(s, 2H), 4.26(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.54(brs, 1H), 6.93-7.05(m, 6H), 7.18(brs, 1H), 7.67(m, 1H).

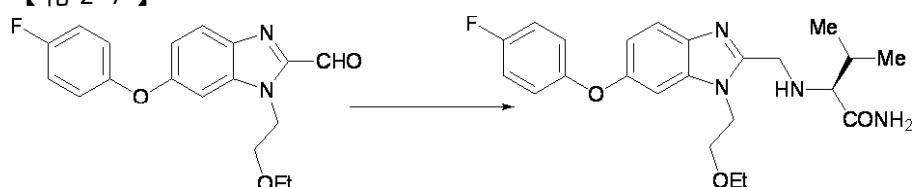
30

【0193】

実施例4: N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-バリンアミド

【0194】

【化27】



40

【0195】

参考例7で得た化合物と(L)-バリンアミド塩酸塩から、実施例1と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 0.99(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.02(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 2.08(m, 1H), 2.97(d, J = 5.5Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.98(d, J = 14.5Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.5Hz, 1H), 4.17-4.40(m, 2H), 5.56(brs, 1H), 6.93-7.01(m, 7H), 7.67(m, 1H).

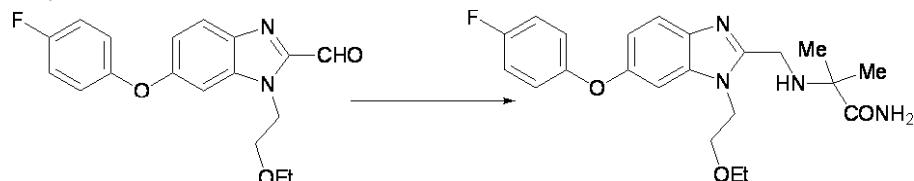
【0196】

50

実施例 5 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-メチルアラニンアミド

【0197】

【化28】



【0198】

10

参考例7で得た化合物と公知化合物である2-メチルアラニンアミドから、実施例1と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.46(s, 6H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.02(s, 2H), 4.24(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.43(brs, 1H), 6.93-7.05(m, 6H), 7.48(brs, 1H), 7.68(m, 1H).

【0199】

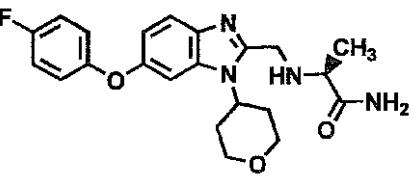
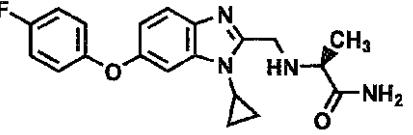
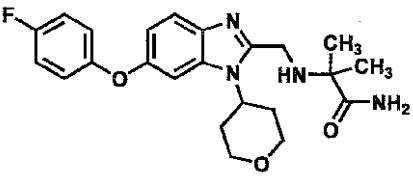
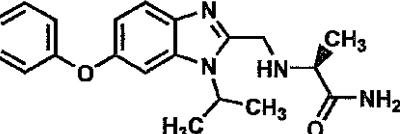
実施例6～58：

2,4-ジフルオロニトロベンゼンから、市販または公知化合物を用い、参考例1～7および実施例1または実施例2と同様の方法により、表1～表9に示す実施例6～58の化合物を製造した。

【0200】

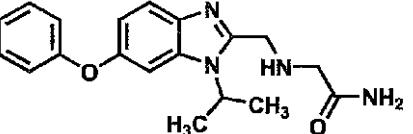
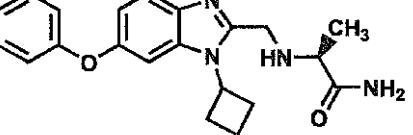
20

【表 1 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
6		1.40 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.79–1.88 (m, 2H), 2.42–2.58 (m, 2H), 3.28 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.51–3.58 (m, 2H), 4.03 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13–4.19 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.91–7.05 (m, 6H), 7.26 (brs, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 1H).	10
7		0.98–1.05 (m, 2H), 1.15–1.27 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.09 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.17 (d, J = 15.6Hz, 1H), 5.35 (brs, 1H), 6.91–7.05 (m, 5H), 7.14 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 8.8Hz, 1H).	20
8		1.47 (s, 6H), 1.80–1.86 (m, 2H), 2.44–2.58 (m, 2H), 3.50–3.59 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.14–4.19 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 5.84 (brs, 1H), 6.90–7.04 (m, 5H), 7.16 (brs, 1H), 7.26 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 1H).	30
9		1.40 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.58 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.30 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.01 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.10 (brs, 1H), 6.92–7.02 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27–7.37 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H).	40

【0201】

【表 1 - 2】

10		1. 58 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 3.43 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 6.91–7.01 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (brs, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).	10
11		1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.82–2.04 (m, 2H), 2.44–2.58 (m, 2H), 2.76–2.91 (m, 2H), 3.30 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.52 (brs, 1H), 6.94–7.11 (m, 4H), 7.13 (brs, 1H), 7.30–7.37 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).	

【0 2 0 2】

【表 2 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
12		1.88-2.04 (m, 2H), 2.46-2.59 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 5.50 (brs, 1H), 6.95-7.12 (m, 5H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 1H).	10
13		1.30-1.54 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 3.22-3.37 (m, 3H), 3.86-4.10 (m, 6H), 5.51 (brs, 1H), 6.96-7.13 (m, 6H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.67 (m, 1H).	
14		1.32-1.54 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 3.30 (td, J = 11.5, 2.6Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.92-4.00 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 5.57 (brs, 1H), 6.96-7.12 (m, 6H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.67 (m, 1H).	20
15		1.08 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.78-2.05 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 3H), 3.70 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.94 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.21 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.27-4.38 (m, 2H), 5.39 (brs, 1H), 6.93-7.06 (m, 6H), 7.64 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 9.4Hz, 1H).	30
16		1.32-1.52 (m, 4H), 1.80-2.35 (m, 5H), 2.59 (q, J = 8.4Hz, 1H), 3.20-3.36 (m, 4H), 3.88-4.18 (m, 6H), 5.50 (brs, 1H), 6.96-7.12 (m, 5H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.68 (m, 1H).	40

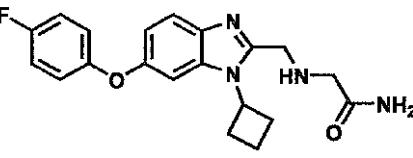
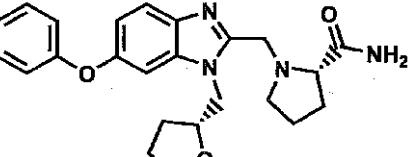
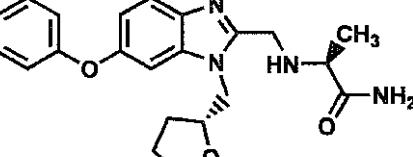
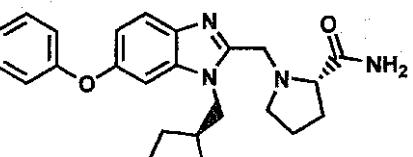
【0203】

【表 2 - 2】

17		1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.47–2.57 (m, 2H), 2.78–2.88 (m, 2H), 3.30 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.90–7.06 (m, 5H), 7.12 (brs, 1H), 7.27 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).	10
----	--	---	----

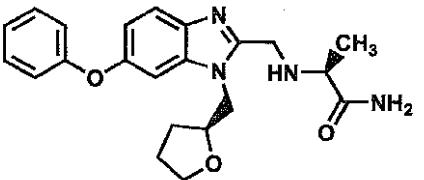
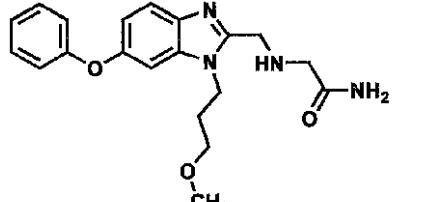
【0 2 0 4】

【表3-1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
18		1.86–2.06 (m, 2H), 2.30–2.58 (m, 2H), 2.75–2.90 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.59 (brs, 1H), 6.90–7.10 (m, 6H), 7.27 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.8Hz, 1H).	10
19		1.56 (m, 1H), 1.80–2.06 (m, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.58 (q, J = 8.5Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 9.8, 5.4Hz, 1H), 3.67–3.82 (m, 2H), 3.95 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.11–4.34 (m, 4H), 5.28 (brs, 1H), 6.96–7.10 (m, 5H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 1H).	
20		1.41 (d, J = 7.1Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.80–1.93 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.35 (q, J = 7.1Hz, 1H), 3.67–3.83 (m, 2H), 4.00–4.30 (m, 5H), 5.41 (brs, 1H), 6.85–7.10 (m, 5H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.5Hz, 1H).	20
21		1.55 (m, 1H), 1.80–2.08 (m, 6H), 2.28 (m, 1H), 2.61 (q, J = 8.6Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 9.7, 5.4Hz, 1H), 3.67–3.81 (m, 2H), 3.98 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.15–4.24 (m, 4H), 5.33 (brs, 1H), 6.96–7.10 (m, 5H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 1H).	30

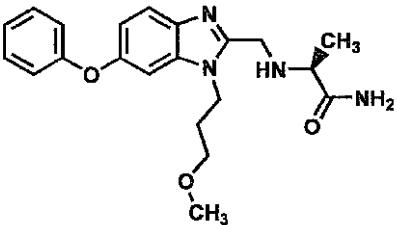
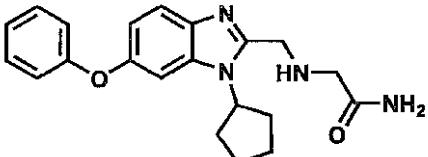
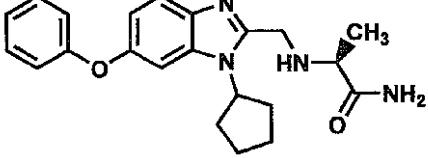
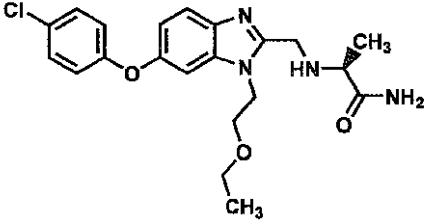
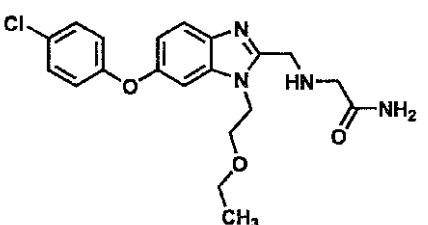
【0205】

【表 3 - 2】

22		1.41 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.85–1.95 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.32 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.67–3.84 (m, 2H), 4.03–4.22 (m, 5H), 5.36 (brs, 1H), 6.80–7.10 (m, 5H), 7.24–7.34 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H).	
23		2.02 (m, 2H), 3.27–3.34 (m, 5H), 3.45 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.78 (brs, 1H), 6.98–7.10 (m, 5H), 7.21 (brs, 1H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.67 (m, 1H).	10

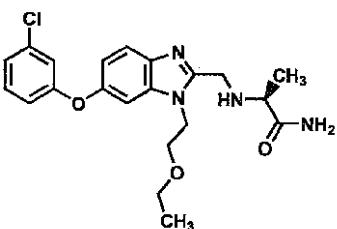
【0 2 0 6】

【表4-1】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
24		1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.00-2.26(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.28-3.36(m, 3H), 4.01(d, J = 14.5Hz, 1H), 4.07(d, J = 14.5Hz, 1H), 4.28(t, J = 6.8Hz, 2H), 5.47(brs, 1H), 6.97-7.10(m, 5H), 7.23(brs, 1H), 7.29-7.34(m, 2H), 7.67(m, 1H).
25		1.74-2.38(m, 8H), 3.44(s, 2H), 4.09(s, 2H), 4.78(m, 1H), 5.93(brs, 1H), 6.93-7.68(m, 9H).
26		1.40-1.42(m, 3H), 1.74-2.21(m, 8H), 3.30(q, J = 6.8Hz, 1H), 4.00-4.11(m, 2H), 4.72-4.77(m, 1H), 5.76(brs, 1H), 6.94-7.68(m, 9H).
27		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.34(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.19-4.26(m, 2H), 5.40(brs, 1H), 6.90-7.00(m, 4H), 7.23(brs, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.69(m, 1H).
28		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.42(s, 2H), 3.69(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.10(s, 2H), 4.27(t, J = 5.0Hz, 2H), 6.90-7.00(m, 4H), 7.18(brs, 1H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.68(m, 1H).

【0207】

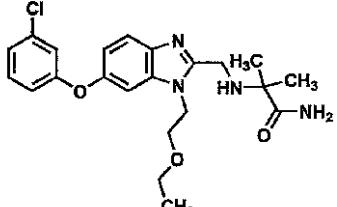
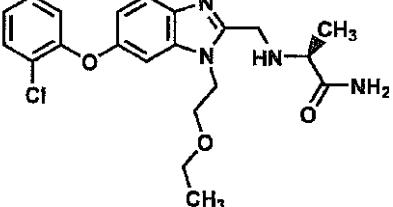
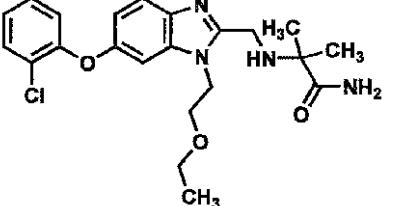
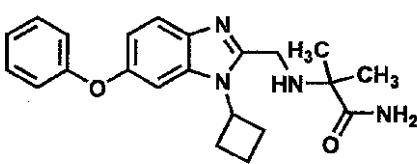
【表4-2】

29		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.30–3.42(m, 3H), 3.68–3.70(m, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.21–4.32(m, 2H), 5.73(brs, 1H), 6.86–7.05(m, 5H), 7.20–7.27(m, 2H), 7.71(m, 1H).
----	---	---

10

【0208】

【表5-1】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
30		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.70(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 4.27(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.49(brs, 1H), 6.85–7.06(m, 5H), 7.23(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.48(brs, 1H), 7.71(d, J = 8.4Hz, 1H).
31		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.22(dt, J = 15.1, 5.0Hz, 1H), 4.28(dt, J = 15.1, 5.0Hz, 1H), 5.63(brs, 1H), 6.89–7.19(m, 5H), 7.26(brs, 1H), 7.47(dd, J = 7.9, 1.6Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.4, 0.7Hz, 1H).
32		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.46(s, 6H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 4.25(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.55(brs, 1H), 6.89–7.18(m, 5H), 7.45–7.48(m, 2H), 7.68(d, J = 8.4Hz, 1H).
33		1.47(s, 6H), 1.86–2.04(m, 2H), 2.45–2.57(m, 2H), 2.77–2.92(m, 2H), 3.96(s, 2H), 4.85(m, 1H), 5.46(brs, 1H), 6.94–7.11(m, 4H), 7.29–7.37(m, 4H), 7.67(d, J = 8.8Hz, 1H).

20

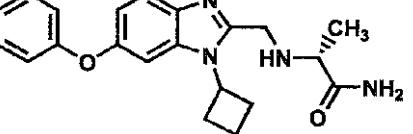
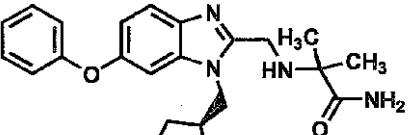
30

40

50

【0209】

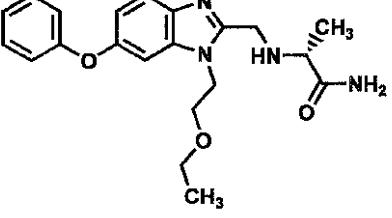
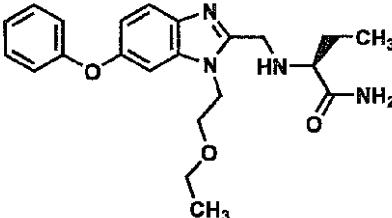
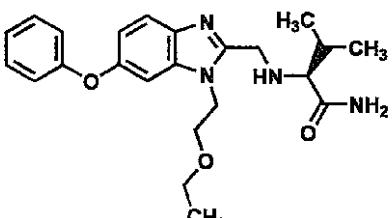
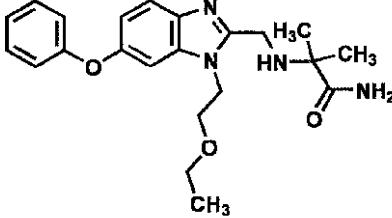
【表5-2】

34		1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.82–2.04 (m, 2H), 2.44–2.58 (m, 2H), 2.76–2.91 (m, 2H), 3.30 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.52 (brs, 1H), 6.94–7.11 (m, 4H), 7.13 (brs, 1H), 7.30–7.37 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).	10
35		1.46 (s, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.82–2.10 (m, 3H), 3.67–3.84 (m, 2H), 3.96–4.25 (m, 5H), 5.36 (brs, 1H), 6.96–7.11 (m, 5H), 7.28–7.35 (m, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H).	

【0210】

20

【表 6 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
36		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.40(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.17–4.32(m, 2H), 5.95(brs, 1H), 6.98–7.10(m, 5H), 7.29–7.35(m, 3H), 7.68(m, 1H).	10
37		1.01(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.70–1.84(m, 2H), 3.15(t, J = 6.3Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.3Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.2Hz, 2H), 4.01(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.21(dt, J = 15.2, 5.2Hz, 1H), 4.30(dt, J = 15.2, 5.2Hz, 1H), 5.56(brs, 1H), 6.98–7.11(m, 5H), 7.18(brs, 1H), 7.27–7.35(m, 2H), 7.68(m, 1H).	20
38		0.99(d, J = 6.9Hz, 3H), 1.02(d, J = 6.9Hz, 3H), 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 2.08(m, 1H), 2.97(d, J = 5.3Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.99(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.22(dt, J = 15.2, 5.2Hz, 1H), 4.35(dt, J = 15.2, 5.2Hz, 1H), 5.80(brs, 1H), 6.97–7.11(m, 6H), 7.27–7.35(m, 2H), 7.68(m, 1H).	30
39		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.46(s, 6H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 4.24(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.76(brs, 1H), 6.97–7.10(m, 5H), 7.27–7.35(m, 2H), 7.51(brs, 1H), 7.69(m, 1H).	40

【0211】

【表 6 - 2】

40	<p>The structure shows a 4H-imidazole ring system. At position 2, there is a methoxyethyl group (-OCH₂CH₃). At position 4, there is a 4-phenoxy group (-O-C₆H₄-Ph). At position 5, there is a 2-(2-aminoethyl) group (-NH-CH₂-NH₂).</p>	<p>1.08(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.43(s, 3H), 3.20(s, 2H), 3.38(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.71(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.96(s, 2H), 4.37(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 5.84(brs, 1H), 6.98–7.11(m, 5H), 7.27–7.35(m, 2H), 7.38(brs, 1H), 7.69(m, 1H).</p>
41	<p>The structure shows a 4H-imidazole ring system. At position 2, there is a 2-(2-(2-aminoethyl)ethyl) group (-NH-CH₂-CH₂-NH₂) and a methyl group (-CH₃) attached to the same carbon atom. At position 4, there is a 4-fluorophenoxy group (-O-C₆H₄-F). At position 5, there is a 2-(2-aminoethyl) group (-NH-CH₂-NH₂).</p>	<p>1.01(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.08(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.69–1.86(m, 2H), 3.15(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.37(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.68(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.00(d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.12(d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.19–4.33(m, 2H), 5.79(brs, 1H), 6.94–7.05(m, 6H), 7.18(brs, 1H), 7.67(m, 1H).</p>

【0 2 1 2】

10

20

【表 7 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ
42		1.08 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.33 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.37 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.03 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.11 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.18~4.32 (m, 2H), 5.62 (brs, 1H), 6.87~7.00 (m, 4H), 7.09~7.16 (m, 2H), 7.26 (brs, 1H), 7.65 (d, J=9.4Hz, 1H).
43		1.08 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.34 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.38 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.0Hz, 2H), 4.04 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.19~4.36 (m, 2H), 5.75 (brs, 1H), 6.94~7.04 (m, 4H), 7.13~7.20 (m, 2H), 7.25 (brs, 1H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 1H).
44		1.09 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J=7.0Hz, 3H), 2.27 (brs, 1H), 3.34 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.0Hz, 2H), 4.05 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.14 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.23~4.35 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.51~6.64 (m, 2H), 6.92~7.08 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H).
45		1.08 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.94 (brs, 1H), 3.34 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.0Hz, 2H), 4.05 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.14 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.20~4.37 (m, 2H), 5.63 (brs, 1H), 6.95~7.03 (m, 3H), 7.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.55~7.63 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H).

【0213】

【表 7 - 2】

【 0 2 1 4 】

10

20

【表 8 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ
48		1.09 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.39 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.1Hz, 2H), 4.04 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.20–4.33 (m, 2H), 5.43 (br, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.95–7.00 (m, 2H), 7.10 (q, J = 9.0Hz, 1H), 7.22 (br, 1H), 7.69 (d, J = 8.3Hz, 1H).
49		1.08 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.18–4.32 (m, 2H), 5.41 (br, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.91–7.05 (m, 4H), 7.22 (br, 1H), 7.65 (m, 1H).
50		1.21 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.9Hz, 3H), 3.35 (q, J = 6.9Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.9Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.11 (d, J = 13.9Hz, 1H), 5.87 (brs, 1H), 6.91–7.05 (m, 6H), 7.09 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 9.3Hz, 1H).
51		1.40 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.77–1.94 (m, 2H), 1.97–2.12 (m, 2H), 3.34 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.65–3.83 (m, 2H), 3.96–4.27 (m, 5H), 5.67 (brs, 1H), 6.91–7.06 (m, 6H), 7.24 (brs, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 0.6Hz, 1H).

【0215】

【表 8 - 2】

52	<p>Chemical structure of compound 52: 2-(2-(2-(2-(2-methoxyethyl)ethyl)amino)-2-methylpropion酰胺基)氟苯.</p>	1.07 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.33 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.38 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.03 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.18–4.32 (m, 2H), 5.43 (br, 1H), 6.95–7.23 (m, 6H), 7.25 (br, 1H), 7.66 (m, 1H).	10
53	<p>Chemical structure of compound 53: 2-(2-(2-(2-(2-methoxyethyl)ethyl)amino)-2-methylpropion酰胺基)氟苯.</p>	1.09 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.34 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.39 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.05 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.19–4.35 (m, 2H), 5.44 (br, 1H), 6.64–6.81 (m, 3H), 6.98–7.06 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H).	20

【0 2 1 6】

【表 9 - 1】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
54		1.09 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.41 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.33 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.38 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.03 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.16–4.32 (m, 2H), 5.41 (brs, 1H), 6.93–7.05 (m, 6H), 7.23 (brs, 1H), 7.67 (m, 1H).
55		1.09 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.33 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.39 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.04 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.19–4.34 (m, 2H), 5.35 (br, 1H), 6.79–7.13 (m, 4H), 7.20 (br, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H).
56		1.41 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50–2.10 (m, 4H), 3.32 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.66–3.84 (m, 2H), 4.01–4.23 (m, 5H), 5.44 (br, 1H), 6.93–7.05 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H).
57		1.08 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.34 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.39 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.05 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.20–4.35 (m, 2H), 5.47 (br, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).

【0217】

10

20

30

40

【表 9 - 2】

58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.08 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.33 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.38 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.19–4.34 (m, 2H), 5.52 (br, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.87–7.04 (m, 4H), 7.23 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.6Hz, 1H).
----	--	--

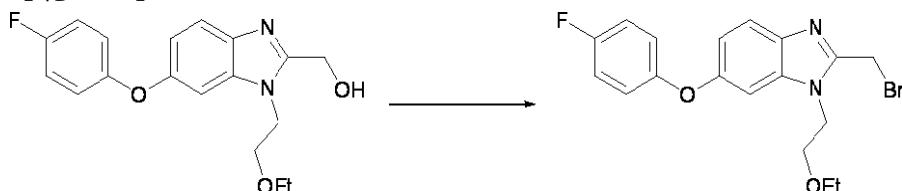
10

【0218】

参考例8:

【0219】

【化29】



20

【0220】

参考例6で得た化合物(0.22g, 0.66mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、氷冷下、三臭化リン(0.18g, 0.66mmol)を加えた。1時間攪拌した後、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。硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮しそのまま次の反応に用いた。

【0221】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08(t, J=7.0Hz, 3H), 3.39(q, J=7.0Hz, 2H), 3.70(t, J=5.1Hz, 2H), 4.37(t, J=5.1Hz, 2H), 4.81(s, 2H), 6.95–7.05(m, 6H), 7.69(m, 1H).

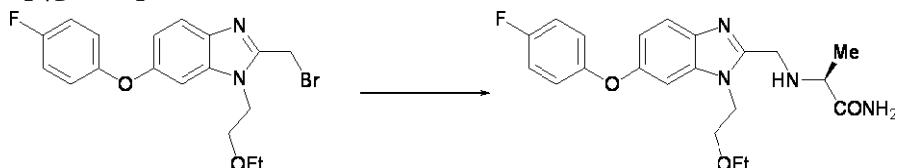
30

【0222】

実施例5.9 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0223】

【化30】



40

【0224】

参考例8で得た化合物(107mg, 0.27mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL, 0.55mmol)とN-(2,4-ジメトキシベンジル)アラニンアミド(97.7mg, 0.41mmol)を加えた。50℃で5時間攪拌した後、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。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、トリフルオロ酢酸(3mL)を加え、さらに50℃で2時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した後、得られた残渣をクロロホルム/2-プロパノールで再結晶することで目的物(75mg, 70%)を得た。

【0225】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08(t, J=7.0Hz, 3H), 1.41(d, J=6.8Hz, 3H), 3.33–3.41(m, 3H),

50

3.68(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.03(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 4.12(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.27(m, 2H), 5.58(brs, 1H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.24(brs, 1H), 7.67(m, 1H).

【0226】

実施例 60 ~ 65 :

2,4-ジフルオロニトロベンゼンから、市販または公知化合物を用い、参考例 1 ~ 4、8 および実施例 59 と同様の方法により、表 10 に示す実施例 60 ~ 65 の化合物を製造した。

【0227】

【表 10 - 1】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ	
60		1.41(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.26(s, 3H), 3.33(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.65(t, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 4.02(d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.10(d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.28(m, 2H), 5.34(brs, 1H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.25(brs, 1H), 7.67(m, 1H).	10
61		1.02(d, $J = 6.2\text{Hz}$, 6H), 3.40-3.48(m, 3H), 3.68(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.10(s, 2H), 4.24(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 5.45(brs, 1H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.67(m, 1H).	20
62		1.01(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H), 1.41(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.33(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.43(m, 1H), 3.67(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.04(d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.12(d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.22(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.93-7.05(m, 6H), 7.26(brs, 1H), 7.67(m, 1H).	30
63		3.25(s, 3H), 3.40(s, 2H), 3.64(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.08(s, 2H), 4.26(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 6.34(brs, 1H), 6.93-7.04(m, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.65(m, 1H).	40
64		1.42(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.02(quint, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.28(s, 3H), 3.27-3.37(m, 3H), 4.01(d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.07(d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.19(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.36(brs, 1H), 6.93-7.05(m, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.66(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).	50

【0228】
【表10-2】

65		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ 1.82–1.87 (m, 2H), 2.43–2.57 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.51–3.59 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.14–4.19 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.46 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.91–7.05 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 1H).
----	--	--

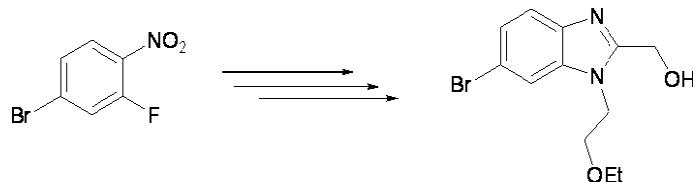
10

【0229】

参考例9：

【0230】

【化31】



20

【0231】

2-フルオロ-4-ブロモニトロベンゼンから参考例1，3および4と同様の方法で目的物を得た。

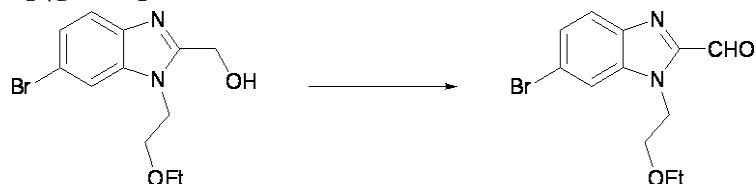
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.12(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.43(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.37(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.88(s, 2H), 7.36(dd, J = 8.6, 1.8Hz, 1H), 7.49(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.6Hz, 1H).

【0232】

参考例10：

【0233】

【化32】



30

【0234】

参考例9で得た化合物から、参考例5と同様の方法により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.02(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.64(t, J = 5.1Hz, 2H), 7.41(m, 1H), 7.68–7.73(m, 2H), 10.05(s, 1H).

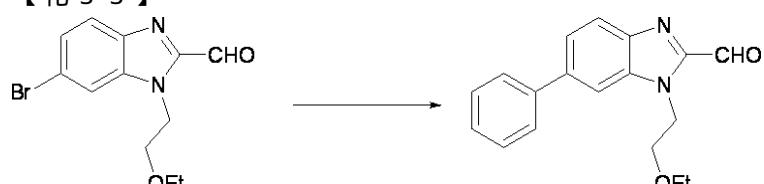
40

【0235】

参考例11：

【0236】

【化33】



【0237】

50

参考例 10 で得た化合物(200mg, 0.67mmol)のジオキサン - 水混合溶液(4:1, 15mL)に炭酸カリウム(280mg, 2.02mmol)、フェニルボロン酸(123mg, 1.01mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(154mg, 0.13mmol)を加え、110℃まで加熱した。2時間還流した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン : 酢酸エチル=90:10 ~ 75:25 ~ 50:50)で精製し目的物(115mg, 58%)を得た。

【0238】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.07(t, J=7.0Hz, 3H), 3.42(q, J=7.0Hz, 2H), 3.81(t, J=5.1Hz, 2H), 4.81(t, J=5.1Hz, 2H), 7.39(m, 1H), 7.48(t, J=7.6Hz, 2H), 7.63-7.67(m, 3H), 7.76(m, 1H), 7.96(d, J=8.6Hz, 1H), 10.11(s, 1H).

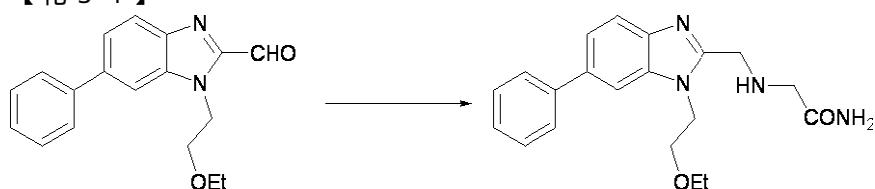
10

【0239】

実施例 66 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}グリシンアミド

【0240】

【化34】



20

【0241】

参考例 11 で得た化合物(68mg, 0.23mmol)から実施例 2 と同様の方法により、目的物(31mg, 38%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.08(t, J=7.1Hz, 3H), 3.38(q, J=7.1Hz, 2H), 3.41(s, 2H), 3.75(t, J=5.1Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 4.35(t, J=5.1Hz, 2H), 5.68(brs, 1H), 7.22(brs, 1H), 7.33(m, 1H), 7.42-7.51(m, 4H), 7.61-7.63(m, 2H), 7.76(m, 1H).

11

【0242】

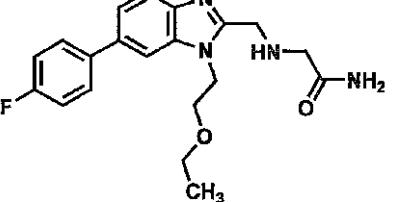
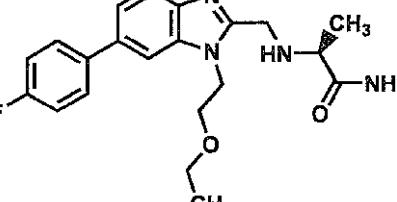
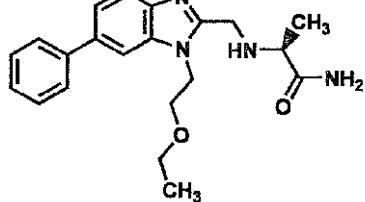
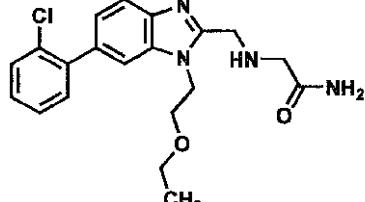
実施例 67 ~ 73 :

参考例 9 ~ 11 および実施例 66 と同様の方法により、表 1-1 および表 1-2 に示す実施例 67 ~ 73 の化合物を製造した。

30

【0243】

【表 1 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
67		1.03(t, J = 7.1Hz, 3H), 3.29(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.36(s, 2H), 3.70(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.30(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.68(brs, 1H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.16(brs, 1H), 7.37-7.39(m, 2H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.70(m, 1H).	10
68		1.08(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.39(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32(q, J = 6.8Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.31(dt, J = 15.9, 5.0Hz, 1H), 4.36(dt, J = 15.9, 5.0Hz, 1H), 5.61(brs, 1H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.25(brs, 1H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.74(m, 1H).	20
69		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.39(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.30(q, J = 6.9Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.73(t, J = 4.8Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.38(m, 2H), 5.73(brs, 1H), 7.28(brs, 1H), 7.33(m, 1H), 7.41-7.50(m, 4H), 7.60-7.63(m, 2H), 7.75(m, 1H).	30
70		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 3.75(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.60(brs, 1H), 7.27-7.36(m, 4H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.78(m, 1H).	40

【0 2 4 4】

【表 1 2】

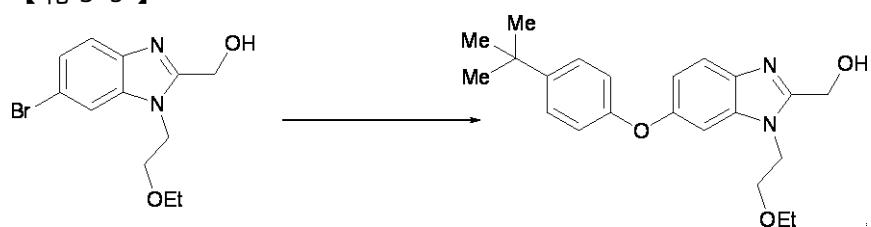
実施例	構造式	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ	
71		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.30(dt, J = 15.0, 5.0Hz, 1H), 4.37(dt, J = 15.0, 5.0Hz, 1H), 5.81(brs, 1H), 7.26-7.36(m, 4H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.78(m, 1H).	10
72		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 3.77(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.13(s, 2H), 4.38(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.65(brs, 1H), 7.21(brs, 1H), 7.41-7.49(m, 4H), 7.54-7.58(m, 2H), 7.78(m, 1H).	20
73		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.31-4.44(m, 2H), 5.81(brs, 1H), 7.28(brs, 1H), 7.40-7.47(m, 4H), 7.53-7.57(m, 2H), 7.78(m, 1H).	30

【0245】

参考例 1 2 :

【0246】

【化 3 5】



【0247】

窒素雰囲気下、参考例 9 で得た化合物(150mg, 0.5mmol)のN-メチルピロリジノン(5mL)溶液に炭酸セシウム(489mg, 1.5mmol)、4-t e r t -ブチルフェノール(225mg, 1.5mmol)、2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン(52 μl, 0.25mmol)、塩化銅(I)(50mg, 0.5mmol)を加え、120 ℃まで加熱した。6時間攪拌した後に氷冷下、反応液を2mol/L 塩酸の中に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5mol/L 塩酸、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン : 酢酸エチル=100 : 0 ~ 0 : 100)で精製し、目的物(56mg, 30%)を得た。

【0248】

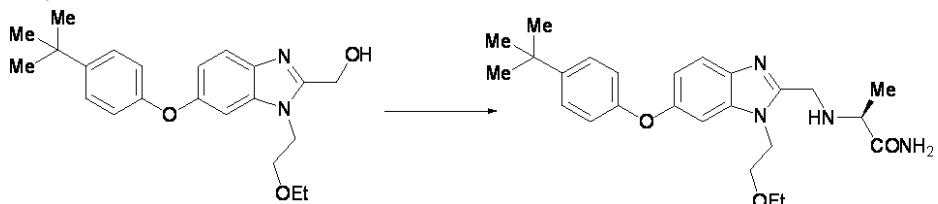
¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J=7.0Hz, 3H), 1.32(s, 9H), 3.41(q, J=7.0Hz, 2H), 3.72(t, J=5.1Hz, 2H), 4.35(t, J=5.1Hz, 2H), 4.89(s, 2H), 6.89-7.02(m, 4H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.64(d, J=8.5Hz, 1H).

【0249】

実施例74 : N²-{[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0250】

【化36】



10

【0251】

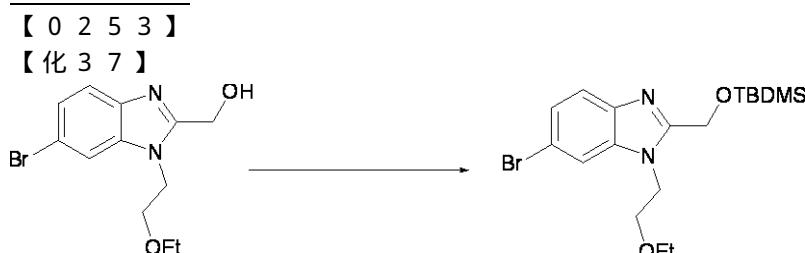
参考例12で得た化合物から、参考例5および実施例1と同様の方法により、目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J=7.0Hz, 3H), 1.32(s, 9H), 1.41(d, J=6.9Hz, 3H), 3.34(q, J=6.9Hz, 1H), 3.38(q, J=7.0Hz, 2H), 3.68(t, J=5.1Hz, 2H), 4.04(d, J=14.9Hz, 1H), 4.12(d, J=14.9Hz, 1H), 4.18-4.34(m, 2H), 5.47(brs, 1H), 6.89-6.95(m, 2H), 6.97-7.02(m, 2H), 7.29(brs, 1H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.67(d, J=8.5 Hz, 1H).

20

【0252】

参考例13 :



30

【0254】

参考例9で得た化合物(1.20g, 4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、イミダゾール(1.36g, 20mmol)とtert-ブチルジメチルシリルクロリド(904mg, 6mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=100:0~85:15)で精製し、目的物(1.65g, 100%)を得た。

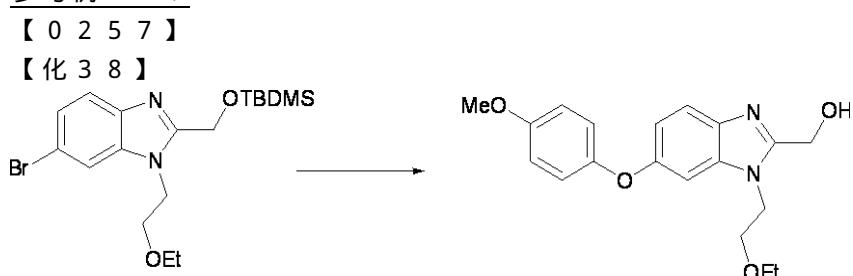
【0255】

¹H-NMR (CDCl₃) 0.11(s, 6H), 0.91(s, 9H), 1.12(t, J=7.0Hz, 3H), 3.41(q, J=7.0Hz, 2H), 3.74(t, J=5.5Hz, 2H), 4.44(t, J=5.5Hz, 2H), 4.99(s, 2H), 7.34(dd, J=1.9, 8.5Hz, 1H), 7.56-7.62(m, 2H).

40

【0256】

参考例14 :



50

【0258】

窒素雰囲気下、参考例13で得た化合物(207mg, 0.5mmol)のN-メチルピロリジノン(5mL)溶液に炭酸セシウム(489mg, 1.5mmol)、4-メトキシフェノール(186mg, 1.5mmol)、2,2',6,6'-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン(52μl, 0.25mmol)、塩化銅(I)(50mg, 0.5mmol)を加え、120℃まで加熱した。4時間攪拌した後に氷冷下、反応液を2mol/L塩酸の中に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5mol/L塩酸、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=100:0~0:100)で精製し、目的物(36mg, 21%)を得た。

【0259】

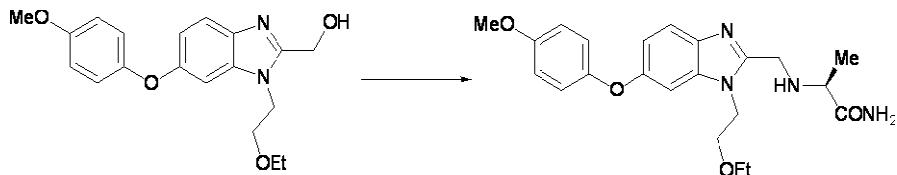
¹H-NMR (CDCl₃) 1.10(t, J=7.0Hz, 3H), 3.41(q, J=7.0Hz, 2H), 3.70(t, J=5.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.32(t, J=5.0Hz, 2H), 4.88(s, 2H), 6.84-7.01(m, 6H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H).

【0260】

実施例75 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0261】

【化39】



10

20

【0262】

参考例14で得た化合物から、参考例5および実施例1と同様の方法により、目的物を得た。

【0263】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J=7.0Hz, 3H), 1.41(d, J=6.8Hz, 3H), 3.33(q, J=6.8Hz, 1H), 3.37(q, J=7.0Hz, 2H), 3.67(t, J=5.1Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.03(d, J=14.7Hz, 1H), 4.10(d, J=14.7Hz, 1H), 4.17-4.30(m, 2H), 5.32(brs, 1H), 6.85-7.00(m, 6H), 7.27(brs, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H).

30

【0264】

参考例15 :

【0265】

【化40】



【0266】

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(2.5g, 16.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に炭酸カリウム(3.3g, 24.0mmol)、ベンジルブロミド(2.1ml, 17.6mmol)を加え、70℃まで加熱した。1時間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮しそのまま次の反応に用いた。

40

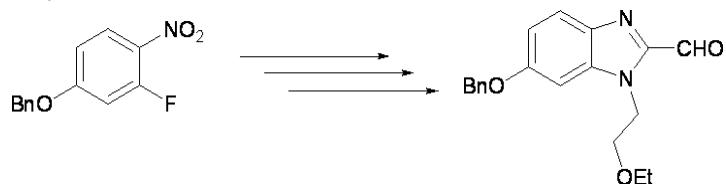
¹H-NMR (CDCl₃) 5.14(s, 2H), 6.79-6.86(m, 2H), 7.38-7.43(m, 5H), 8.10(m, 1H).

【0267】

参考例16 :

【0268】

【化41】



【0269】

参考例15で得た化合物から、参考例1および3～5と同様の方法で目的物を得た。

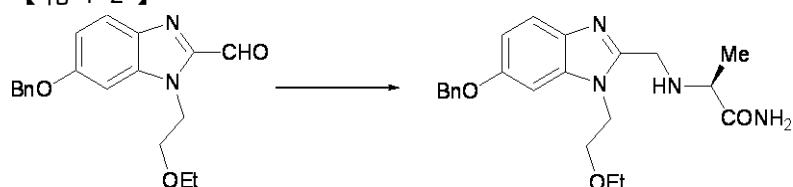
¹H-NMR (CDCl₃) 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.15(s, 2H), 7.04(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.11(dd, J = 9.0, 2.4Hz, 1H), 7.35-7.49(m, 5H), 7.79(d, J = 9.0Hz, 1H), 10.01(s, 1H). 10

【0270】

実施例76 : N²-{[6-(ベンジルオキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0271】

【化42】



20

【0272】

参考例16で得た化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法により目的物を得た。

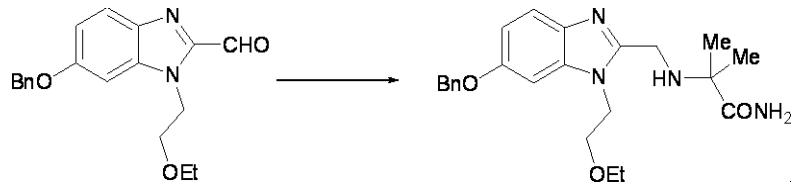
¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.39(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.00(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.09(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16-4.32(m, 2H), 5.11(s, 2H), 5.75(brs, 1H), 6.87(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.98(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.27-7.53(m, 6H), 7.61(d, J = 8.8Hz, 1H). 30

【0273】

実施例77 : N²-{[6-(ベンジルオキシ)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-メチルアラニンアミド

【0274】

【化43】



30

【0275】

参考例16で得た化合物と2-メチルアラニンアミドから、実施例2と同様の方法により目的物を得た。

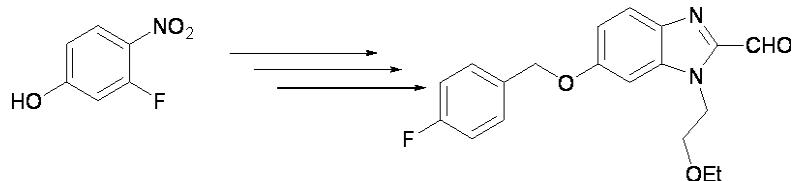
¹H-NMR (CDCl₃) 1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.45(s, 6H), 3.37(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.00(s, 2H), 4.24(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 5.47(brs, 1H), 6.86(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.98(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.31-7.48(m, 5H), 7.51(brs, 1H), 7.62(d, J = 8.8Hz, 1H). 40

【0276】

参考例17 :

【0277】

【化44】



【0278】

3-フルオロ-4-ニトロフェノールから、参考例15、1および3～5と同様の方法で目的物を得た。

【0279】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.07(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.78(t, J = 5.3Hz, 2H), 4.71(t, J = 5.3Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 7.03(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.07-7.13(m, 3H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.79(d, J = 9.0Hz, 1H), 10.01(s, 1H).

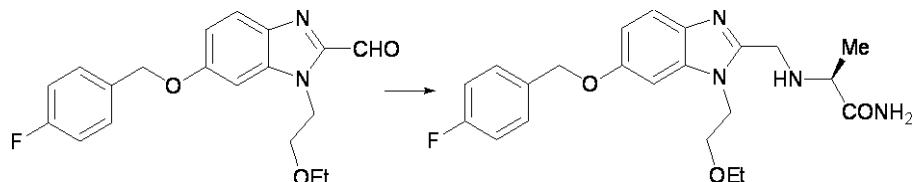
10

【0280】

実施例78 : N²-({1-(2-エトキシエチル)-6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メチル)-L-アラニンアミド

【0281】

【化45】



20

【0282】

参考例17で得た化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.40(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.70(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.01(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.09(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.20-4.32(m, 2H), 5.08(s, 2H), 5.39(brs, 1H), 6.86(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.96(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.25(brs, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.62(d, J = 8.8Hz, 1H).

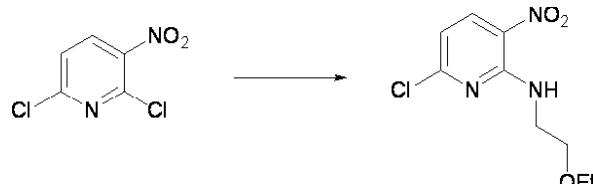
30

【0283】

参考例18 :

【0284】

【化46】



40

【0285】

2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(3.0g, 15.5mmol)のジオキサン(50mL)溶液に炭酸カリウム(2.4g, 17.0mmol)および2-エトキシエチルアミン(1.4g, 17.0mmol)を加え、50℃で攪拌した。3時間後、炭酸カリウム(1.8g, 13.0mmol)および2-エトキシエチルアミン(0.9g, 10.0mmol)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル:ヘキサン = 1:5)で精製し、目的物(3.4g, 89%)を得た。

【0286】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.24(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.57(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.67(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.82(q, J = 5.2Hz, 2H), 6.61(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.35(d, J = 8.5

50

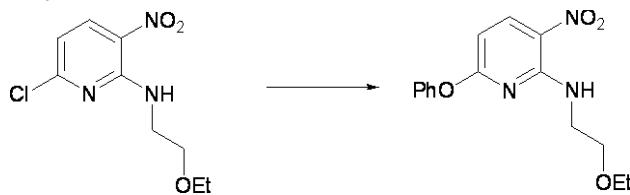
Hz, 1H), 8.59 (br, 1H).

【0287】

参考例19：

【0288】

【化47】



10

【0289】

参考例18で得た化合物から、参考例2と同様の方法により目的物を得た。

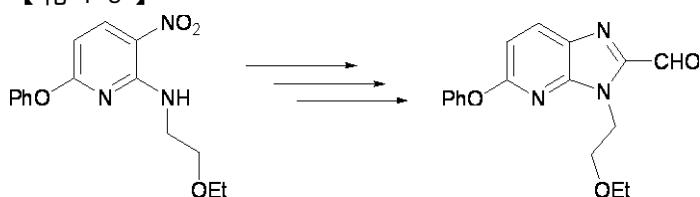
¹H-NMR (CDCl₃) 1.18 (t, J = 7.0Hz, 3H), 3.39-3.50 (m, 6H), 6.20 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 8.42 (d, J = 9.0Hz, 1H), 8.66 (br, 1H).

【0290】

参考例20：

【0291】

【化48】



20

【0292】

参考例19で得た化合物から、参考例3～5と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.01 (t, J = 7.0Hz, 3H), 3.38 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.70 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.8Hz, 1H), 10.00 (s, 1H).

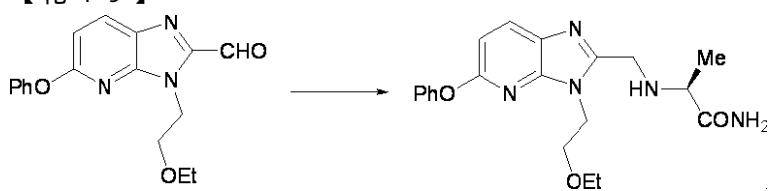
【0293】

30

実施例79 : N²-{[3-(2-エトキシエチル)-5-フェノキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0294】

【化49】



【0295】

40

参考例20で得た化合物から、実施例1と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.06(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.14(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.32(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.56(brs, 1H), 6.67(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.11-7.21(m, 3H), 7.26(brs, 1H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.95(d, J = 8.6Hz, 1H).

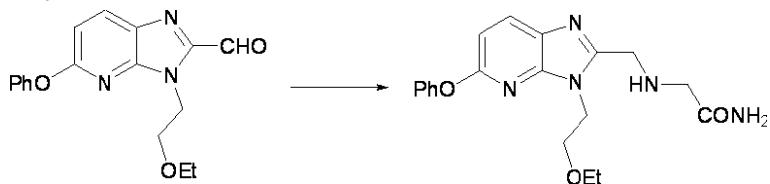
【0296】

実施例80 : N²-{[3-(2-エトキシエチル)-5-フェノキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メチル}グリシンアミド

【0297】

50

【化50】



【0298】

参考例20で得た化合物から、実施例2と同様の方法により目的物を得た。

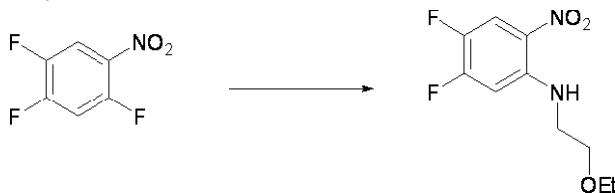
¹H-NMR (CDCl₃) 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 3.72(t, J = 4.9Hz, 2H), 4.12(s, 2H), 4.33(t, J = 4.9Hz, 2H), 5.73(brs, 1H), 6.76(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.11-7.22(m, 3H), 7.26(brs, 1H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.95(d, J = 8.4Hz, 1H). 10

【0299】

参考例21:

【0300】

【化51】



20

【0301】

2,4,5-トリフルオロニトロベンゼンから、参考例1と同様の方法により目的物を得た。

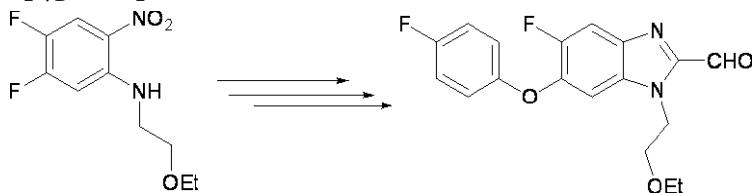
¹H-NMR (CDCl₃) 1.25(t, J = 7.1Hz, 3H), 3.43(q, J = 5.1Hz, 2H), 3.57(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.72(t, J = 5.1Hz, 2H), 6.66(dd, J = 12.4, 6.6Hz, 1H), 8.05(dd, J = 10.2, 8.6Hz, 1H), 8.29(br, 1H). 10

【0302】

参考例22:

【0303】

【化52】



30

【0304】

参考例21で得られた化合物から、参考例2~5と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 0.99(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.64(t, J = 5.1Hz, 2H), 7.00-7.10(m, 4H), 7.13(d, J = 7.1Hz, 1H), 7.66(d, J = 10.3Hz, 1H), 10.04(s, 1H). 10

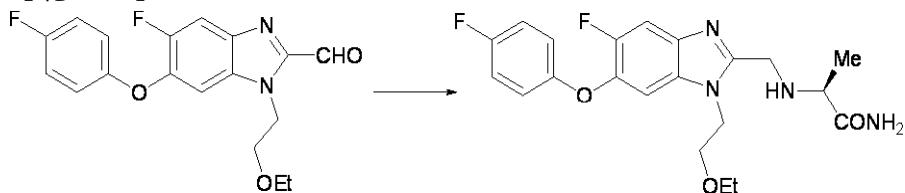
40

【0305】

実施例81: N²-{[1-(2-エトキシエチル)-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0306】

【化53】



50

【0307】

参考例22で得られた化合物から、実施例1と同様の方法により目的物を得た。

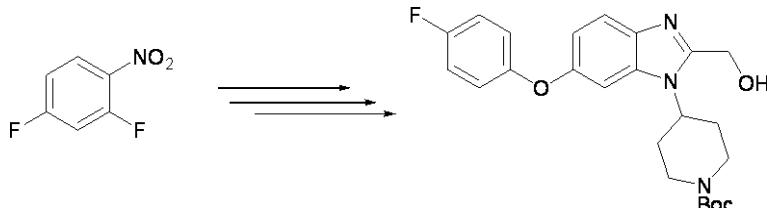
¹H-NMR (CDCl₃) 1.07(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.66(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.02(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.17-4.32(m, 2H), 5.38(brs, 1H), 6.90-7.05(m, 5H), 7.16(brs, 1H), 7.52(d, J = 12.1Hz, 1H).

【0308】

参考例23：

【0309】

【化54】



10

【0310】

2,4-ジフルオロニトロベンゼン、4-アミノ-(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンおよび4-フルオロフェノールから参考例1～4と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.48(s, 9H), 1.91-1.95(m, 2H), 2.22-2.37(m, 2H), 2.76-2.93(m, 2H), 4.30(br, 2H), 4.60(m, 1H), 4.86(s, 2H), 6.86-7.05(m, 5H), 7.14(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.8Hz, 1H).

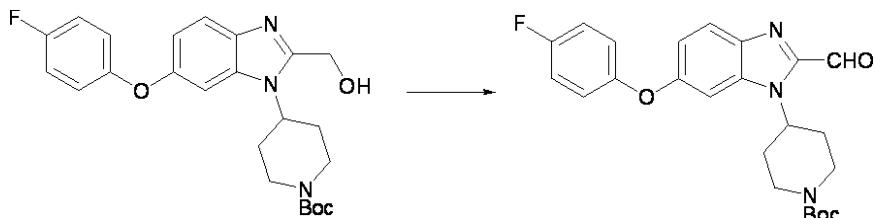
20

【0311】

参考例24：

【0312】

【化55】



30

【0313】

参考例23で得た化合物から、参考例5と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.48(s, 9H), 1.89-1.93(m, 2H), 2.23-2.38(m, 2H), 2.85-2.94(m, 2H), 4.33(br, 2H), 5.63(m, 1H), 6.99-7.10(m, 5H), 7.18(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 1H), 10.04(s, 1H).

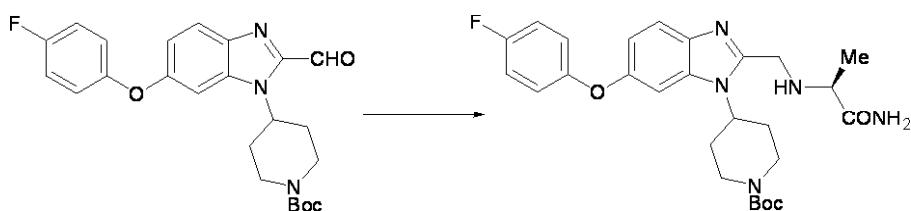
【0314】

実施例82：tert-ブチル 4-[2-({[(2S)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}メチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0315】

【化56】



【0316】

50

参考例 2 4 で得た化合物から、実施例 1 と同様の方法により目的物を得た。

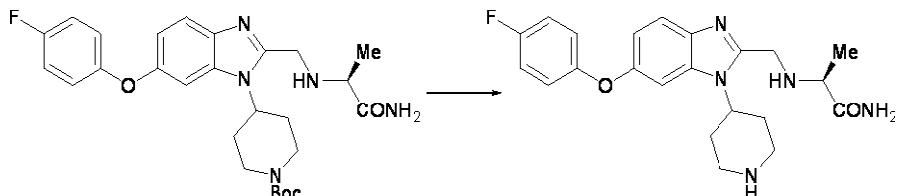
¹H-NMR (CDCl₃) 1.38(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.48(s, 9H), 1.86-1.89(m, 2H), 2.30-2.34(m, 2H), 2.81-2.89(m, 2H), 3.28(q, J = 7.0Hz, 1H), 4.02(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.10(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.31-4.42(m, 3H), 6.02(brs, 1H), 6.87-7.04(m, 6H), 7.15(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.8Hz, 1H).

【0317】

実施例 8 3 : N²-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0318】

【化57】



【0319】

実施例 8 2 で得た化合物(68mg, 0.13mmol)のジクロロメタン(1.3mL)溶液にトリフルオロ酢酸(260 μL)を加え、室温で一時間攪拌した。反応液に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。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル：メタノール = 99:1 ~ 80:20)で精製し、目的物(38mg, 71%)を得た。

【0320】

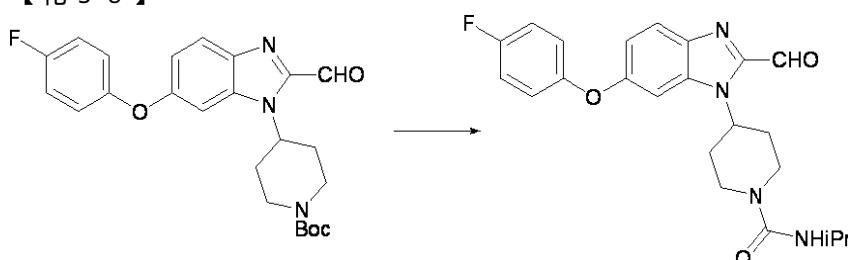
¹H-NMR (CDCl₃) 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.86-1.89(m, 2H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.72-2.81(m, 2H), 3.26-3.33(m, 3H), 4.02(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.10(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.30(m, 1H), 5.89(brs, 1H), 6.89-7.07(m, 6H), 7.33(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.8Hz, 1H).

【0321】

参考例 2 5 :

【0322】

【化58】



【0323】

参考例 2 4 で得た化合物(300mg, 0.68mmol)のジクロロメタン(6.8mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.4mL)を加え、室温で一時間攪拌した。反応液に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。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(6.8mL)に溶かし、トリエチルアミン(142 μL, 1.02mmol)、イソプロピルイソシアナート(100 μL, 1.02mmol)を加え、室温で一時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール = 99:1 ~ 85:15)で精製し、目的物(280mg, 97%)を得た。

【0324】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.18(d, J = 6.6Hz, 6H), 1.92-1.97(m, 2H), 2.28-2.42(m, 2H), 2.91-3.01(m, 2H), 4.01(m, 1H), 4.12-4.17(m, 2H), 4.33(m, 1H), 5.65(m, 1H), 6.97-7.10(m, 5H), 7.20(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 1H), 10.04(s, 1H).

10

20

30

40

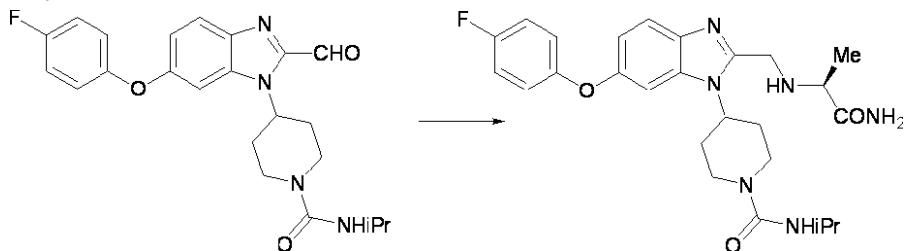
50

【0325】

実施例 84 : 4-[2-({[(2S)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}メチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0326】

【化59】



10

【0327】

参考例 25 で得た化合物から、実施例 1 と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.17(d, J = 6.6Hz, 6H), 1.38(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.90-1.92(m, 2H), 2.30-2.40(m, 2H), 2.87-2.94(m, 2H), 3.27(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.93-4.18(m, 5H), 4.36-4.45(m, 2H), 5.73(brs, 1H), 6.89-7.03(m, 6H), 7.16(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.8Hz, 1H).

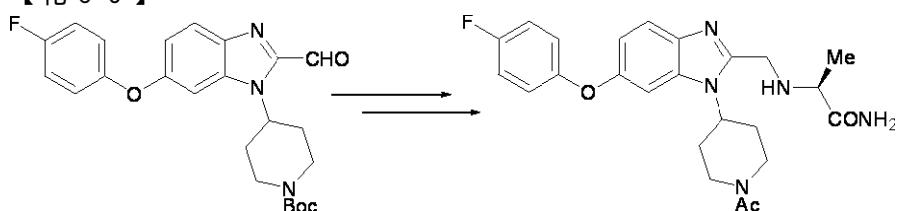
【0328】

20

実施例 85 : N²-{[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0329】

【化60】



30

【0330】

参考例 24 で得た化合物とアセチルクロリドから、参考例 25 および実施例 1 と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.38(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.89-2.46(m, 3H), 2.16(s, 3H), 2.67(m, 1H), 3.18-3.32(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.99-4.13(m, 3H), 4.52(m, 1H), 4.89(m, 1H), 5.85(brs, 1H), 6.88-7.05(m, 6H), 7.11(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.8Hz, 1H).

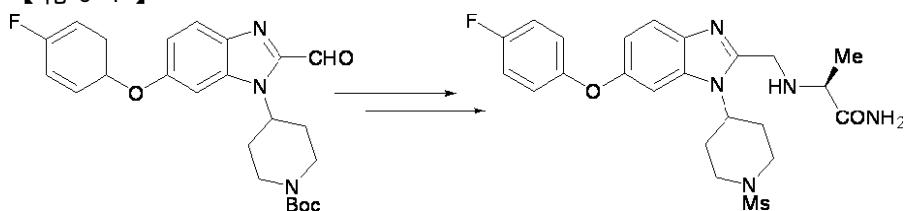
【0331】

実施例 86 : N²-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

40

【0332】

【化61】



【0333】

参考例 24 で得た化合物とメタンスルホニルクロリドから、参考例 25 および実施例 1

50

と同様の方法により目的物を得た。

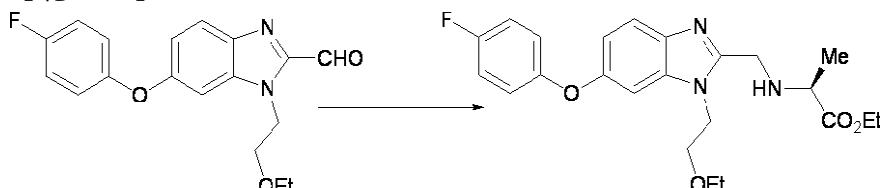
¹H-NMR (CDCl₃) 1.37(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.00-2.16(m, 3H), 2.48-2.61(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.86(s, 3H), 3.25(q, J = 6.8Hz, 1H), 3.99-4.16(m, 4H), 4.46(m, 1H), 5.87(brs, 1H), 6.81(brs, 1H), 6.89-7.05(m, 5H), 7.21(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.8Hz, 1H).

【0334】

参考例26:

【0335】

【化62】



10

【0336】

参考例7で得た化合物(2.28g, 6.9mmol)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液に、(L)-アラニンエチルエステル塩酸塩(2.15g, 14mmol)、トリエチルアミン(1.95mL, 14mmol)、硫酸ナトリウム(10g)を加え、室温で攪拌した。1時間攪拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(503mg, 8mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=100:0~95:5)で精製し、目的物(1.78g, 60%)を得た。

20

【0337】

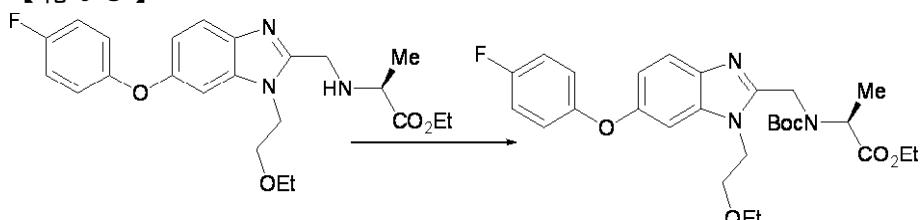
¹H-NMR (CDCl₃) 1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.28(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.35(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.48(q, J = 7.1Hz, 1H), 3.70(t, J = 5.3Hz, 2H), 4.02(d, J = 13.9Hz, 1H), 4.10-4.23(m, 3H), 4.31-4.42(m, 2H), 6.90-7.05(m, 6H), 7.66(d, J = 8.6Hz, 1H).

【0338】

参考例27:

【0339】

【化63】



30

【0340】

参考例26で得た化合物(2.79g, 6.5mmol)のアセトニトリル(65mL)溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル(1.64g, 7.5mmol)を加え、60℃で3時間、100℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~70:30)で精製し、目的物(2.24g, 65%)を得た。

40

【0341】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.00-1.18(m, 6H), 1.40(d, J = 7.1Hz, 3H), 1.44(s, 9H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.68(t, J = 5.9Hz, 2H), 3.86-4.12(m, 2H), 4.19-4.55(m, 3H), 4.75(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.98(d, J = 15.4Hz, 1H), 6.90-7.08(m, 6H), 7.64(d, J = 8.8Hz, 1H).

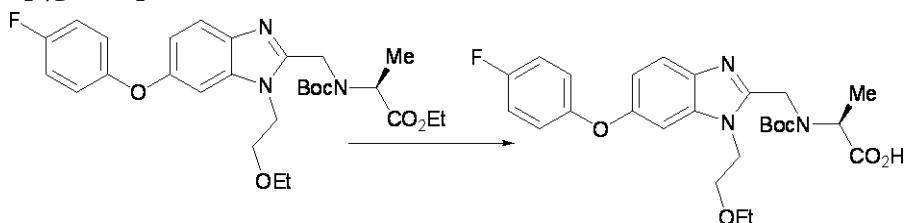
【0342】

参考例28:

50

【0343】

【化64】



【0344】

参考例27で得た化合物(2.24g, 4.2mmol)のエタノール(40mL)溶液に、氷浴下、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(4.2mL, 8.4mmol)を加えた。同条件下、30分間攪拌後、反応液に水を加え、水層をエーテルで洗浄した。水層を2mol/L 塩酸でpH=4にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、目的物(2.02g, 96%)を得た。

【0345】

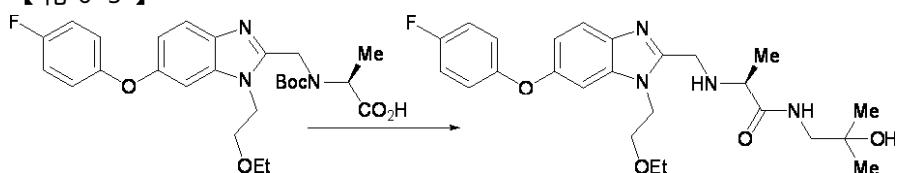
¹H-NMR (CDCl₃) 1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.49(s, 9H), 1.55(d, J = 7.2Hz, 3H), 3.30-3.50(m, 2H), 3.63-3.75(m, 2H), 3.90(brs, 1H), 4.13-4.29(m, 2H), 4.54(brs, 1H), 5.27(brs, 1H), 6.91-7.08(m, 6H), 7.63(d, J = 8.6Hz, 1H).

【0346】

実施例87 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-L-アラニンアミド

【0347】

【化65】



【0348】

参考例28で得た化合物(53mg, 0.1mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(18mg, 0.2mmol)、PyBOP [登録商標、ベンゾトリシアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(benzotriazol-1-yl-oxy-tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate)] (52mg, 0.1mmol)を加え、室温で攪拌した。16時間後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し、目的物(51mg, 89%)を得た。酢酸エチル(1mL)に溶かし、4mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液(1mL, 4mmol)を加え、室温で攪拌した。14時間後、減圧濃縮して得られた残渣に2mol/L 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。有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=100:0~95:5)で精製し、目的物(32mg, 76%)を得た。

【0349】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.29(s, 6H), 1.36(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.21(dd, J= 5.3, 3.6Hz, 1H), 3.29-3.51(m, 4H), 3.61-3.73(m, 2H), 3.97(d, J = 14.3Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.3Hz, 1H), 4.21(dt, J = 15.3, 4.2Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 6.90-7.07(m, 6H), 7.68(dd, J = 8.3, 0.9Hz, 1H), 7.83(brt, J = 6.0Hz, 1H).

【0350】

実施例88~90:

上記参考例および実施例に記載の方法またはこれらに準ずる方法により、表13に示す

10

20

30

40

50

実施例 88 ~ 90 の化合物を製造した。

【0351】

【表13】

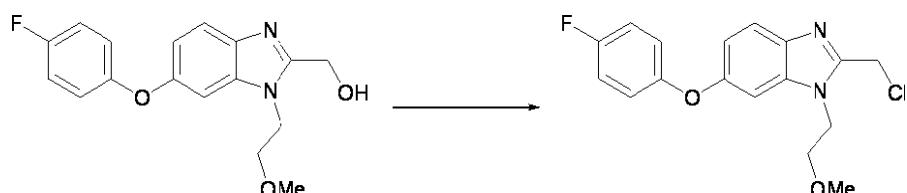
実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$
88		1.08(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.37(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.32(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.35(s, 3H), 3.38(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.43~3.52(m, 4H), 3.67(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.99(d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.08(d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.26(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 6.91~7.07(m, 6H), 7.53(brs, 1H), 7.64~7.69(m, 1H).
89		1.08(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.37(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.41~2.53(m, 6H), 3.25~3.45(m, 5H), 3.62~3.72(m, 6H), 4.00(d, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.08(d, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.17~4.33(m, 2H), 6.94~7.05(m, 6H), 7.48(brt, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.66(m, 1H).
90		1.08(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.31~3.43(m, 3H), 3.44~3.80(m, 10H), 3.96(d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.11(d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.32(m, 1H), 4.46(m, 1H), 6.90~7.06(m, 6H), 7.63(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H).

【0352】

参考例 29 :

【0353】

【化66】



【0354】

参考例 1 ~ 4 と同様の方法によって得られるアルコール (500mg, 1.58mmol) のジクロロメタン (16mL) 溶液に、塩化チオニル (342 μL , 4.74mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、クロロホルムに溶かし、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、目的物 (508mg, 96%) を得た。

【0355】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.27(s, 3H), 3.67(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.38(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.92(s, 2H), 6.96~7.06(m, 6H), 7.58(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H).

10

20

30

40

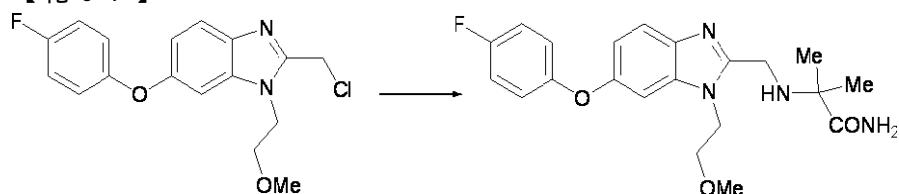
50

【0356】

実施例91 : N^2 -{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-メチルアラニンアミド

【0357】

【化67】



10

【0358】

参考例29で得た化合物(300mg, 0.90mmol)のアセトニトリル(4.5mL)溶液に2,2-ジメチルグリシン(138mg, 1.35mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(321μL, 1.80mmol)、ヨウ化ナトリウム(135mg, 0.90mmol)を加え、50℃に加熱した。一晩攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル：メタノール=99:1~80:20)で精製し、目的物(169mg, 47%)を得た。

【0359】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.45(s, 6H), 3.26(s, 3H), 3.66(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.00(s, 2H), 4.25(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 5.57(brs, 1H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.46(brs, 1H), 7.67(m, 1H).

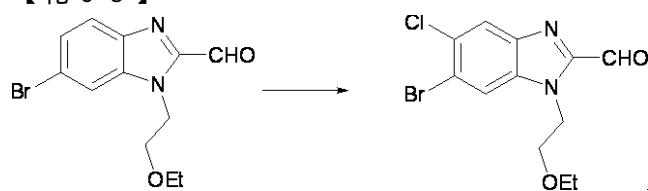
20

【0360】

参考例30:

【0361】

【化68】



30

【0362】

参考例10で得た化合物(0.84g, 2.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液にN-クロロコハク酸イミド(0.95g, 7.1mmol)を加え、40℃まで加熱した。一晩攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮しそのまま次の反応に用いた。

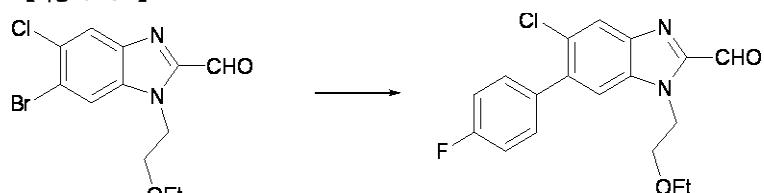
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.07(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.39(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.76(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.72(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 8.01-8.02(m, 2H), 10.09(s, 1H).

【0363】

参考例31:

【0364】

【化69】



40

【0365】

参考例30で得た化合物から、参考例11と同様の方法により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.05(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.38(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.77(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.76(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.20(m, 3H), 7.40-7.46(m, 2H), 8.02(s, 1H).

50

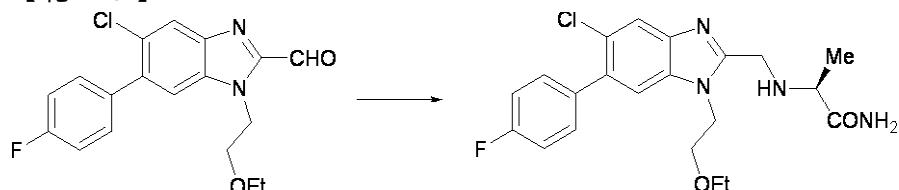
H), 10.12(s, 1H).

【0366】

実施例92 : N²-{[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0367】

【化70】



10

【0368】

参考例31で得た化合物から、実施例1と同様の方法により目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.23-4.38(m, 2H), 5.39(brs, 1H), 7.11-7.17(m, 3H), 7.21(brs, 1H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.83(s, 1H).

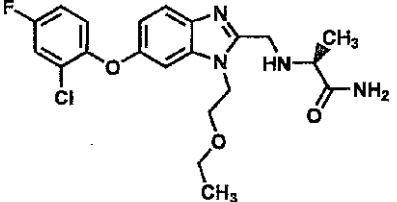
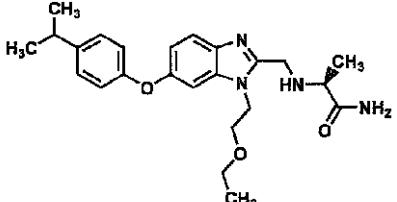
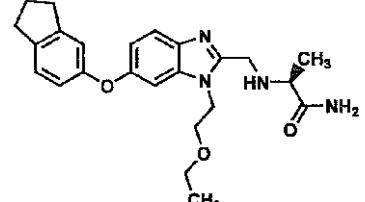
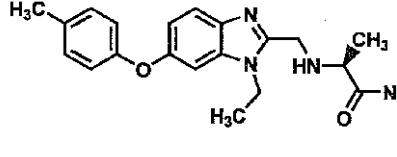
【0369】

実施例93～108 :

上記参考例および実施例に記載の方法またはこれらに準ずる方法により、表14～16 20に示す実施例93～108の化合物を製造した。

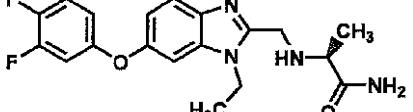
【0370】

【表 1 4 - 1】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
93		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32–3.45(m, 3H), 3.82(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.17(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.65–4.68(m, 2H), 5.35(brs, 1H), 6.87–7.04(m, 6H), 7.58(d, J = 8.8Hz, 1H).
94		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.24(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.90(m, 1H), 3.31–3.40(m, 3H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.20–4.29(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.90–6.99(m, 4H), 7.16–7.19(m, 2H), 7.26(brs, 1H), 7.66(m, 1H).
95		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.06–2.13(m, 2H), 2.85–2.90(m, 4H), 3.31–3.40(m, 3H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.03(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.18–4.30(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.79(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86(m, 1H), 6.97–6.99(m, 3H), 7.15(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.65(d, J = 9.3Hz, 1H).
96		1.38(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.99(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06–4.16(m, 2H), 5.50(br, 1H), 6.88–7.00(m, 4H), 7.09–7.16(m, 3H), 7.65(m, 1H).

【0 3 7 1】

【表 1 4 - 2】

97		1.40(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.08(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.09–4.20(m, 2H), 5.52(br, 1H), 6.71(m, 1H), 6.80(m, 1H), 6.87–7.15(m, 4H), 7.69(d, J = 8.6Hz, 1H).
----	---	---

10

20

30

40

50

【0372】

【表15】

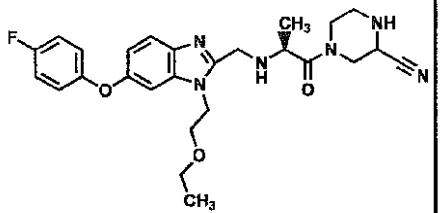
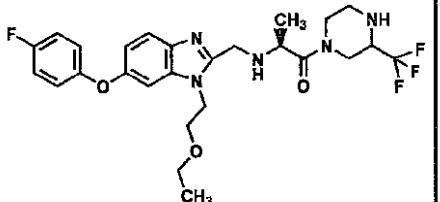
実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
98		1.39 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.31 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.07–4.17 (m, 2H), 5.48 (br, 1H), 6.80–7.12 (m, 6H), 7.65 (m, 1H).	10
99		0.95–1.05 (m, 2H), 1.13–1.23 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.4Hz, 1H), 5.52 (br, 1H), 6.80–7.06 (m, 4H), 7.13 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.23 (br, 1H), 7.61 (d, J = 8.6Hz, 1H).	
100		0.98–1.08 (m, 2H), 1.15–1.25 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.36 (q, J = 6.8Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.18 (d, J = 15.4Hz, 1H), 5.44 (br, 1H), 6.93–7.00 (m, 3H), 7.14–7.26 (m, 4H), 7.66 (d, J = 8.6Hz, 1H).	20
101		1.20 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.9Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.34 (q, J = 6.9Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.9Hz, 1H), 4.07–4.14 (m, 3H), 5.91 (brs, 1H), 6.84–6.91 (m, 2H), 6.94–6.99 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 3H), 7.61 (m, 1H).	30
102		1.06 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.30–3.38 (m, 3H), 3.65 (t, J = 5.1Hz, 2H), 4.03 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.09 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16–4.28 (m, 2H), 5.41 (brs, 1H), 6.89–6.96 (m, 4H), 7.11–7.13 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.62 (m, 1H).	40

【0373】

【表 1 6 - 1】

【 0 3 7 4 】

【表 1 6 - 2】

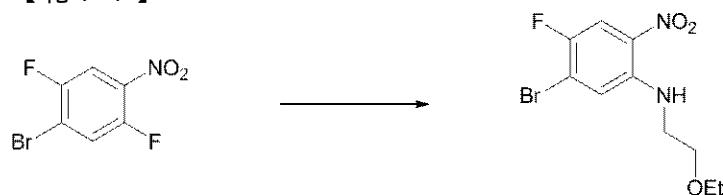
107		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.23-1.32(m, 3H), 2.82-4.54(m, 16H), 6.88-7.08(m, 6H), 7.63(m, 1H).
108		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.13-1.23(m, 3H), 2.28(m, 1H), 2.57-3.46(m, 6H), 3.58-4.61(m, 9H), 6.90-7.06(m, 6H), 7.61(m, 1H).

10

【0375】

参考例32：

【0376】

【化71】

【0377】

4-ブロモ-2,5-ジフルオロニトロベンゼンから参考例1と同様の方法で目的物を得た。

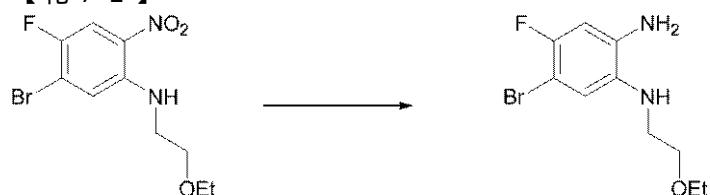
¹H-NMR (CDCl₃) 1.23(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.43(q, J = 5.2Hz, 2H), 3.56(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.70(t, J = 5.2Hz, 2H), 7.11(d, J = 5.9Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.6Hz, 1H).

【0378】

30

参考例33：

【0379】

【化72】

【0380】

参考例32で得られた化合物から、参考例3-2と同様の方法で目的物を得た。

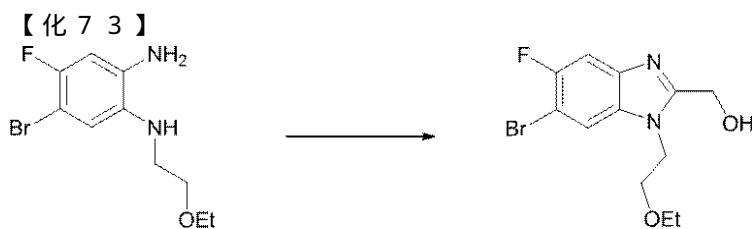
40

¹H-NMR (CDCl₃) 1.21(t, J = 7.3Hz, 3H), 3.51-3.58(m, 4H), 3.65(t, J = 5.1Hz, 2H), 6.49(d, J = 9.5Hz, 1H), 6.72(d, J = 6.6Hz, 1H).

【0381】

参考例34：

【0382】



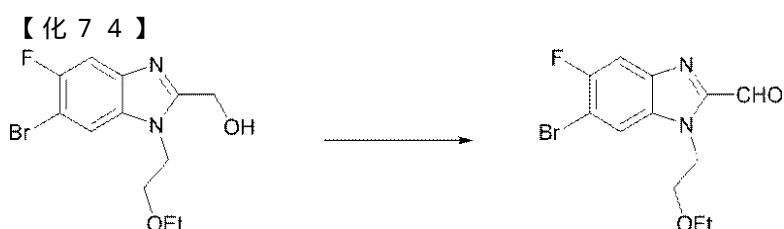
参考例33で得られた化合物から、参考例4と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.12(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.43(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.75(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.38(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.88(s, 2H), 7.45(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.53(d, J = 5.9Hz, 1H). 10

【0384】

参考例35：

【0385】



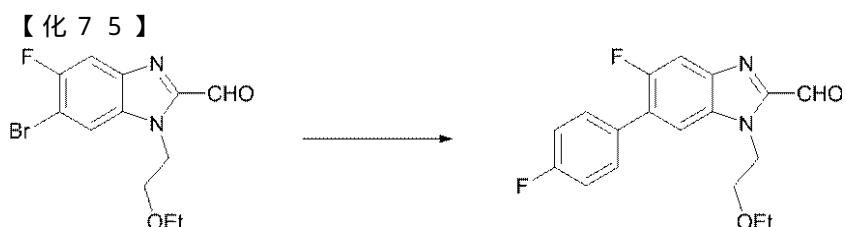
参考例34で得られた化合物から、参考例5と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.07(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 7.63(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.87(d, J = 6.1Hz, 1H), 10.09(s, 1H). 10

【0387】

参考例36：

【0388】



参考例35で得られた化合物から、参考例11と同様の方法で目的物を得た。

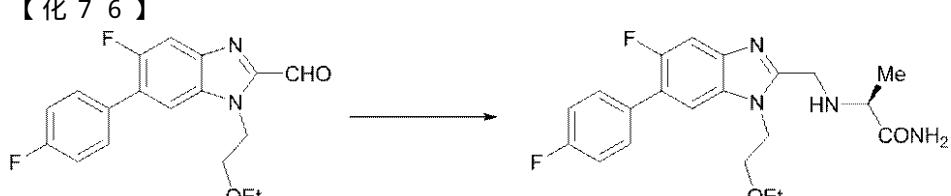
¹H-NMR (CDCl₃) 1.06(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.78(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.78(t, J = 5.1Hz, 2H), 7.15-7.27(m, 2H), 7.54-7.66(m, 4H), 10.11(s, 1H). 10

【0390】 40

実施例109：N²-{[1-(2-エトキシエチル)-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0391】

【化76】



参考例 3 6 で得られた化合物と (L) - アラニンアミド塩酸塩から、実施例 2 と同様の方法で目的物を得た。

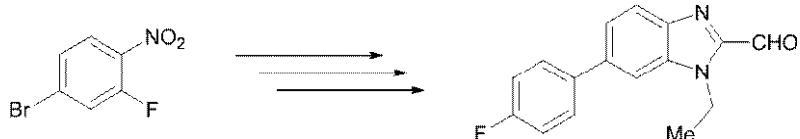
¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.40(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.41(m, 3H), 3.72(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.26-4.38(m, 2H), 5.82(brs, 1H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.22(brs, 1H), 7.27(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.47(d, J = 10.7Hz, 1H), 7.49-7.53(m, 2H).

【0393】

参考例 3 7 :

【0394】

【化77】



【0395】

4-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン、エチルアミンおよび4 - フルオロフェニルボラン酸から、参考例 9 ~ 11 と同様の方法で目的物を得た。

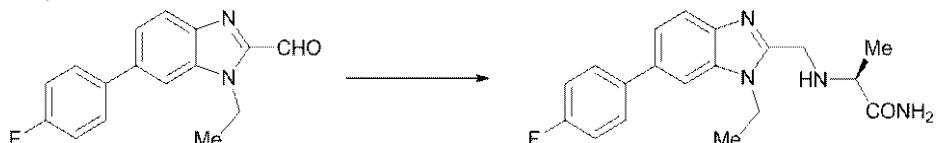
¹H-NMR (CDCl₃) 1.49(t, J = 7.2Hz, 3H), 4.71(q, J = 7.2Hz, 2H), 7.18(t, J = 8.5Hz, 2H), 7.58-7.64(m, 4H), 7.98(d, J = 9.3Hz, 1H), 10.12(s, 1H).

【0396】

実施例 1 1 0 : N²-{[1-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0397】

【化78】



【0398】

参考例 3 7 で得られた化合物と (L) - アラニンアミド塩酸塩から、実施例 2 と同様の方法で目的物を得た。

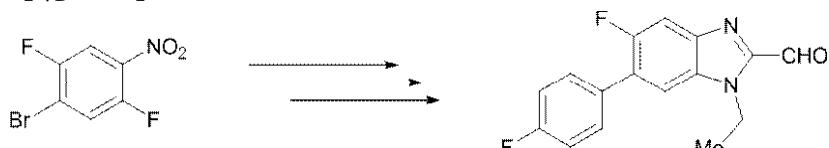
¹H-NMR (CDCl₃) 1.42-1.48(m, 6H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 4.03(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.24(q, J = 7.0Hz, 2H), 5.60(brs, 1H), 7.12-7.18(m, 3H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.77(m, 1H).

【0399】

参考例 3 8 :

【0400】

【化79】



【0401】

4-ブロモ-2,5-ジフルオロニトロベンゼンから参考例 3 7 と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.48(t, J = 7.2Hz, 3H), 4.68(q, J = 7.2Hz, 2H), 7.14-7.20(m, 2H), 7.46(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.67(d, J = 10.5Hz, 1H), 10.11(s, 1H).

【0402】

実施例 1 1 1 : N²-{[1-エチル-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾ

10

20

30

40

50

-ル-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0403】

【化80】



【0404】

参考例38で得られた化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法で目的物を得た。

10

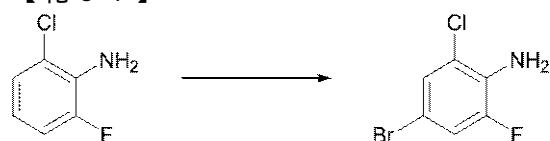
¹H-NMR (CDCl₃) 1.42-1.46(m, 6H), 3.31(q, J = 7.0Hz, 1H), 4.01(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.08(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.20(q, J = 7.0Hz, 2H), 5.41(brs, 1H), 7.04(brs, 1H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.28(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.49(d, J = 11.0Hz, 1H), 7.52-7.55(m, 2H).

【0405】

参考例39：

【0406】

【化81】



20

【0407】

2-クロロ-6-フルオロアニリン(2.5g, 17.2mmol)のクロロホルム(40mL)溶液に、臭素(2.75g, 17.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に流し込み、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=9:1~3:1)で精製し、目的物(3.21g, 83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.07(dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.19(t, J = 2.0Hz, 1H).

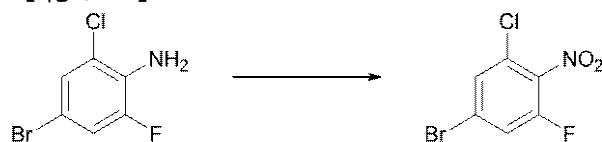
30

【0408】

参考例40：

【0409】

【化82】



【0410】

ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(11.0g, 71.5mmol)の酢酸(50mL)溶液を55℃に加熱し、参考例39で得られた化合物(3.21g, 14.3mmol)の酢酸(30mL)溶液を1時間かけて滴下した。3時間攪拌した後、室温に戻し不溶物をろ過した。ろ液を水中に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=90:10~5:1)で精製し、目的物(1.30g, 36%)を得た。

40

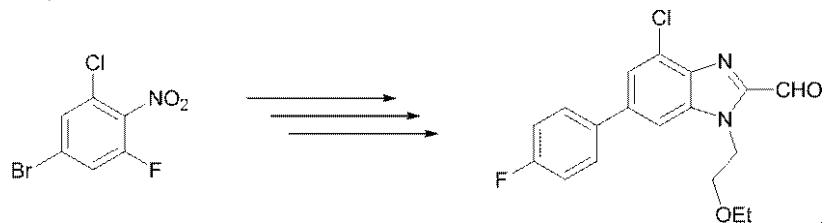
¹H-NMR (CDCl₃) 7.39(dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 7.50(t, J = 2.0Hz, 1H).

【0411】

参考例41：

【0412】

【化 8 3】



【0 4 1 3】

参考例 4 0 で得られた化合物と 4 - フルオロフェニルボロン酸から、参考例 9 ~ 11 と同様の方法で目的物を得た。 10

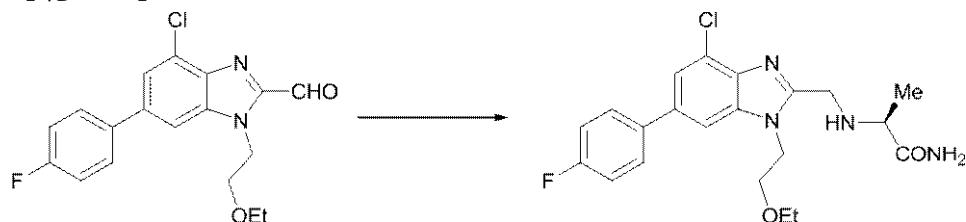
¹H-NMR (CDCl₃) 1.04(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.79(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.79(t, J = 5.1Hz, 2H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.51-7.62(m, 4H), 10.12(s, 1H).

【0 4 1 4】

実施例 1 1 2 : N²-{[4-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0 4 1 5】

【化 8 4】



【0 4 1 6】

参考例 4 1 で得られた化合物と (L) - アラニンアミド塩酸塩から、実施例 2 と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.40(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.41(m, 3H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.30-4.44(m, 2H), 5.65(brs, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.27(brs, 1H), 7.35(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.46(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.53-7.57(m, 2H). 30

【0 4 1 7】

参考例 4 2 :

【0 4 1 8】

【化 8 5】



【0 4 1 9】

4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルアニリンから参考例 4 0 と同様の方法で目的物を得た。 40

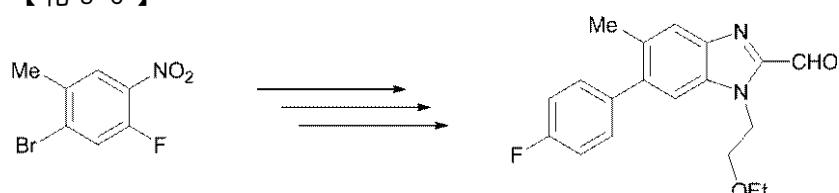
¹H-NMR (CDCl₃) 2.43(s, 3H), 7.48(d, J = 10.0Hz, 1H), 7.93(d, J = 7.8Hz, 1H).

【0 4 2 0】

参考例 4 3 :

【0 4 2 1】

【化 8 6】



【0422】

参考例42で得られた化合物から、参考例41と同様の方法で目的物を得た。

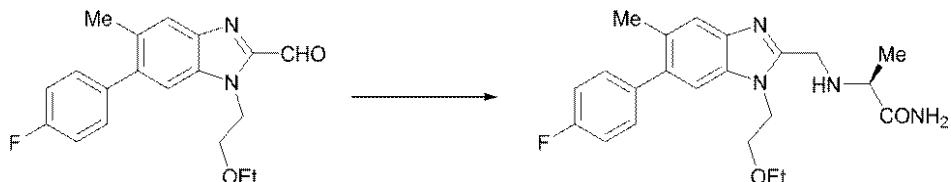
¹H-NMR (CDCl₃) 1.05(t, J = 7.0Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.4Hz, 2H), 4.75(t, J = 5.4Hz, 2H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.70(s, 1H), 10.10(s, 1H).

【0423】

実施例113 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0424】

【化87】



10

【0425】

参考例43で得られた化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.30-3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.22-4.38(m, 2H), 5.43(brs, 1H), 7.09-7.14(m, 3H), 7.29-7.34(m, 3H), 7.61(s, 1H).

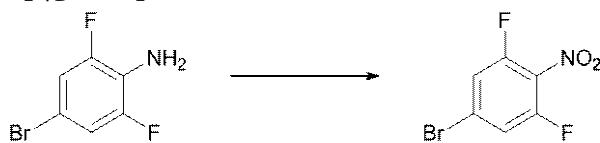
20

【0426】

参考例44 :

【0427】

【化88】



30

【0428】

4-ブロモ-2,6-ジフルオロアニリンから参考例40と同様の方法で目的物を得た。

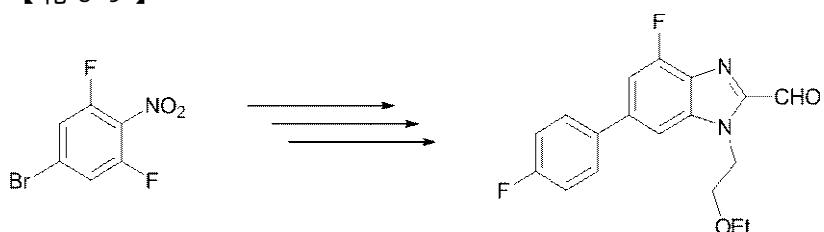
¹H-NMR (CDCl₃) 7.28-7.32(m, 2H).

【0429】

参考例45 :

【0430】

【化89】



40

【0431】

参考例44で得られた化合物から、参考例41と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.06(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.41(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.81(t, J = 5.3Hz, 2H), 4.81(t, J = 5.3Hz, 2H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.27(dd, J = 11.0, 1.6Hz, 1H), 7.51(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 10.16(s, 1H).

【0432】

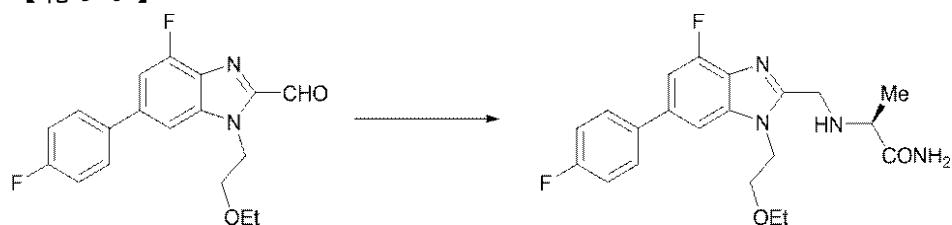
実施例114 : N²-{[1-(2-エトキシエチル)-4-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-ベ

50

ンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0433】

【化90】



【0434】

10

参考例45で得られた化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32-3.45(m, 3H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.08(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.18(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.31-4.46(m, 2H), 6.00(brs, 1H), 7.12-7.29(m, 5H), 7.52-7.59(m, 2H).

【0435】

参考例46：

【0436】

【化91】



20

【0437】

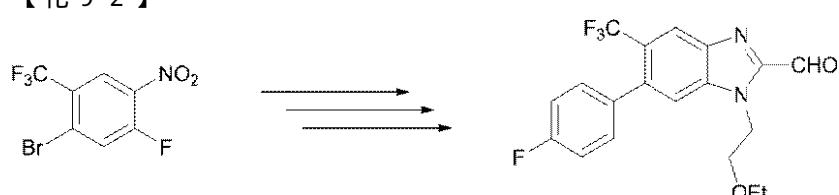
4-ブロモ-6-フルオロ-3-トリフルオロメチルアニリンから参考例40と同様の方法で目的物を得た。

【0438】

参考例47：

【0439】

【化92】



30

【0440】

参考例46で得られた化合物から、参考例41と同様の方法で目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.03(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.78(t, J = 5.1Hz, 2H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.53(s, 1H), 8.32(s, 1H), 10.16(s, 1H).

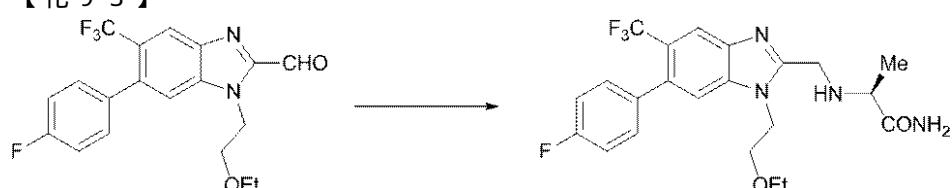
【0441】

40

実施例115：N²-{[1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0442】

【化93】



【0443】

50

参考例47で得られた化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法で目的物を得た。

【0444】

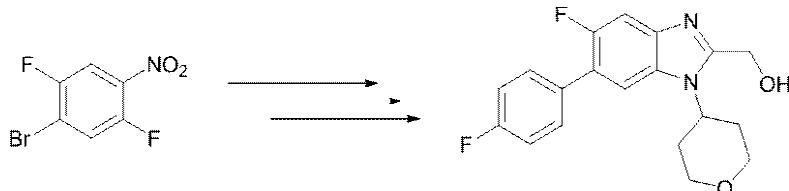
¹H-NMR (CDCl₃) 1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.09(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.18(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.27-4.38(m, 2H), 5.34(brs, 1H), 7.10(t, J = 8.7Hz, 2H), 7.13(brs, 1H), 7.25(s, 1H), 7.31-7.36(m, 2H), 8.13(s, 1H).

【0445】

参考例48:

【0446】

【化94】



【0447】

2,5-ジフルオロ-4-プロモニトロベンゼン、4-アミノテトラヒドロピラン塩酸塩および4-フルオロフェニルボロン酸から、参考例1, 3, 4および11と同様の方法で目的物を得た。

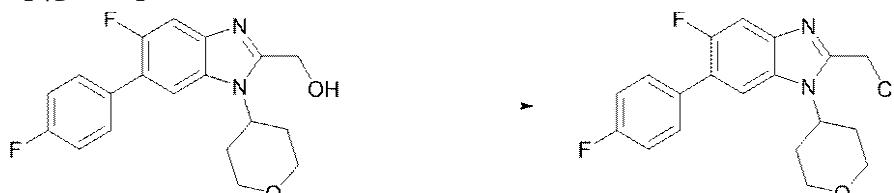
¹H-NMR (CDCl₃) 1.94(m, 2H), 2.58(m, 2H), 3.62(m, 2H), 4.20(m, 2H), 4.69(m, 1H), 4.92(s, 2H), 7.12-7.21(m, 2H), 7.45(d, 1H, J=10.6Hz), 7.48-7.57(m, 3H).

【0448】

参考例49:

【0449】

【化95】



【0450】

参考例48で得られた化合物(0.82g, 2.38mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(2.12mL, 11.9mmol)と塩化チオニル(1mol/Lジクロロメタン溶液)(11.9mL, 11.9mmol)を加えた。1時間加熱還流させた後、0℃に冷却し水を加えた。2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮しそのまま次の反応に用いた。

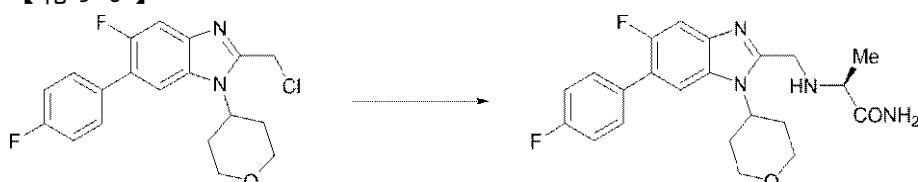
¹H-NMR (CDCl₃) 1.96-2.05(m, 2H), 2.55-2.70(m, 2H), 3.58-3.66(m, 2H), 4.19-4.24(m, 2H), 4.61(m, 1H), 4.88(s, 2H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.50-7.57(m, 4H).

【0451】

実施例116: N²-{[5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0452】

【化96】



【0453】

10

20

30

40

50

参考例 4 9 で得られた化合物(0.16g, 0.44mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、N-(2,4-ジメトキシベンジル)アラニンアミド(0.12g, 0.49mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.12mL, 0.66mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.07g, 0.44mmol)を加えた。2時間加熱還流させた後、室温に戻し水を加えた。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸(2mL)を加え50℃に加熱した。1時間攪拌した後、0℃に冷却しクロロホルムを加え、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール=99:1～85:15)で精製、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより目的物(0.09mg, 50%)を得た。

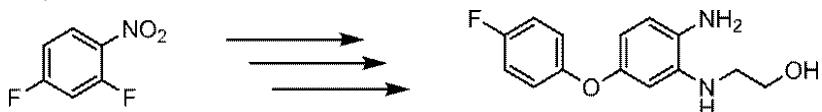
¹H-NMR (CDCl₃) 1.40(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.86-1.89(m, 2H), 2.49-2.64(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.53-3.61(m, 2H), 4.11-4.20(m, 4H), 4.53(m, 1H), 5.43(brs, 1H), 7.08(brs, 1H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.43-7.52(m, 4H). 10

【0454】

参考例 5 0 :

【0455】

【化97】



【0456】

2,4-ジフルオロニトロベンゼン、2-アミノエタノールおよび4-フルオロフェノールから参考例 1～3 と同様の方法により、目的物を得た。

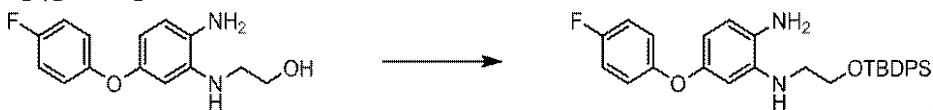
¹H-NMR (CDCl₃) 3.23(t, J = 4.8Hz, 2H), 3.84(t, J = 4.8Hz, 2H), 6.28(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.37(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.66(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.27-6.98(m, 4H).

【0457】

参考例 5 1 :

【0458】

【化98】



【0459】

参考例 5 0 で得られた化合物(2.7g, 10.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液にt-ブチル-ジフェニルシリルクロリド(3.6mL, 12.6mmol)とイミダゾール(1.1g, 15.8mmol)を加え室温で攪拌した。1時間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、そのまま次の反応に用いた。

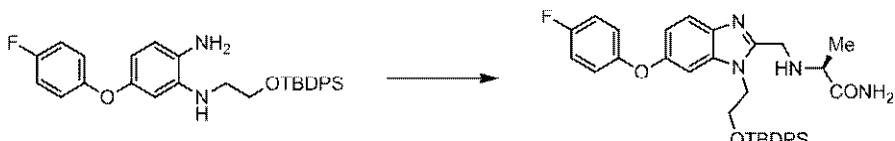
¹H-NMR (CDCl₃) 1.05(s, 9H), 3.16(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.87(t, J = 5.1Hz, 2H), 6.24-6.28(m, 2H), 6.65(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.82-6.94(m, 4H), 7.31-7.43(m, 6H), 7.62-7.72(m, 4H). 40

【0460】

参考例 5 2 :

【0461】

【化99】



【0462】

参考例 5 1 で得られた化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、参考例 4, 5 および

20

30

40

50

実施例 2 と同様の方法により、目的物を得た。

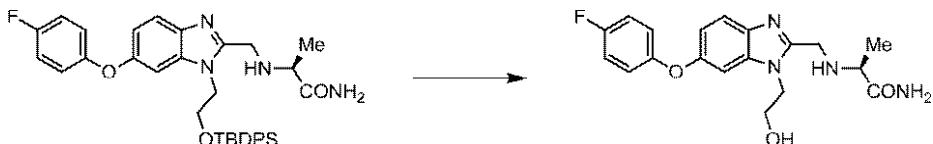
¹H-NMR (CDCl₃) 1.02(s, 9H), 1.45(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.34(q, J = 6.8Hz, 1H), 3.95(t, J = 5.4Hz, 2H), 4.09(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.23-4.36(m, 2H), 6.08(brs, 1H), 6.87-6.93(m, 3H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.18(brs, 1H), 7.30-7.36(m, 4H), 7.41-7.47(m, 6H), 7.79(d, J = 8.8Hz, 1H).

【0463】

実施例 117 : N²-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0464】

【化100】



【0465】

参考例 5 2 で得られた化合物(1.2g, 2.0mmol)のTHF溶液(4mL)にテトラブチルアンモニウムフロリド(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 3.0mL, 3.0mmol)を加え、室温で搅拌した。1時間搅拌した後に水を加えクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール=99:1 ~ 85:15)で精製、クロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより目的物(300mg, 40%)を得た。

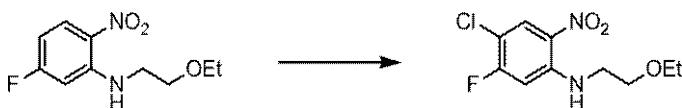
¹H-NMR (CDCl₃) 1.32(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.92-3.98(m, 2H), 4.03(d, J = 13.6Hz, 1H), 4.08(d, J = 13.6Hz, 1H), 4.30(t, J = 4.6Hz, 2H), 5.50(brs, 1H), 6.78(brs, 1H), 6.92-7.03(m, 6H), 7.64(d, J = 8.8Hz, 1H).

【0466】

参考例 5 3 :

【0467】

【化101】



【0468】

参考例 1 で得られた化合物(1.0g, 4.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(44mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(0.64g, 4.8mmol)を加え40℃に加熱した。一晩搅拌した後に室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=95:5 ~ 90:10 ~ 75:25 ~ 50:50)で精製し、目的物(0.82g, 72%)を得た。

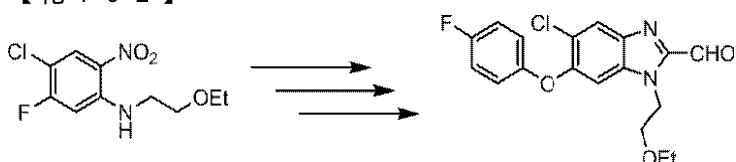
¹H-NMR (CDCl₃) 1.22(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.41(q, J = 5.2Hz, 2H), 3.55(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.69(t, J = 5.2Hz, 2H), 6.62(d, J = 11.5Hz, 1H), 8.27(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.31(brs, 1H).

【0469】

参考例 5 4 :

【0470】

【化102】



【0471】

参考例 5 3 で得られた化合物から、参考例 2 ~ 5 と同様の方法により、目的物を得た。

10

20

30

40

50

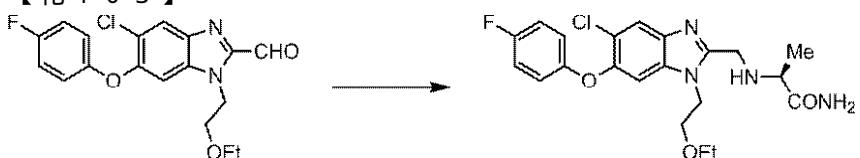
¹H-NMR (CDCl₃) 0.95(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.29(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.67(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.59(t, J = 5.0Hz, 2H), 6.96-7.10(m, 5H), 7.98(s, 1H), 10.02(s, 1H).

【0472】

実施例118 : N²-{[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド

【0473】

【化103】



10

【0474】

参考例54から得た化合物と(L)-アラニンアミド塩酸塩から、実施例2と同様の方法により、目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.05(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.40(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.29-3.38(m, 3H), 3.63(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.01(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.10(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.68(brs, 1H), 6.87-6.91(m, 2H), 6.97-7.02(m, 3H), 7.16(brs, 1H), 7.80(s, 1H).

【0475】

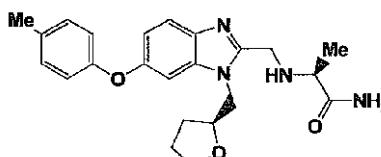
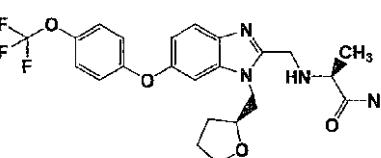
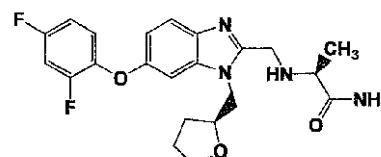
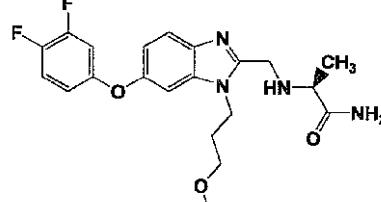
20

実施例119～190：

上記参考例および実施例に記載の方法またはこれらに準ずる方法により、表17～31に示す実施例119～190の化合物を製造した。

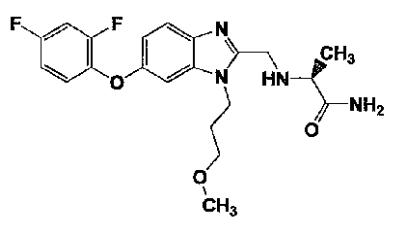
【0476】

【表 1 7 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ	
119		1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.01–4.21 (m, 5H), 5.57 (brs, 1H), 6.87–7.01 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H).	10
120		1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.84–1.95 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.03–4.25 (m, 5H), 5.61 (brs, 1H), 6.94–7.00 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (brs, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H).	20
121		1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.80–2.10 (m, 3H), 3.31 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.66–3.84 (m, 2H), 4.00–4.24 (m, 5H), 5.40 (br, 1H), 6.78–7.05 (m, 5H), 7.24 (br, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	30
122		1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.28–3.38 (m, 6H), 4.02 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.47 (br, 1H), 6.66–6.84 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	40

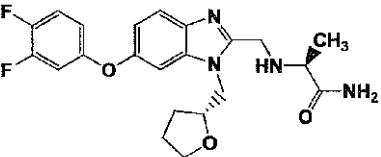
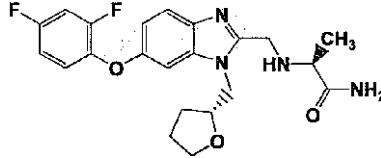
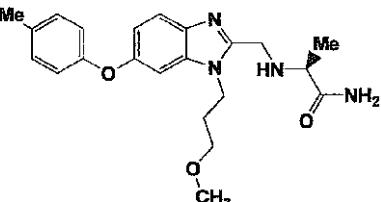
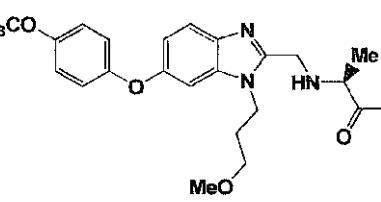
【0 4 7 7】

【表 1 7 - 2】

123		1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.25–3.36 (m, 6H), 4.00 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.19 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.55 (br, 1H), 6.79–7.06 (m, 5H), 7.21 (br, 1H), 7,.64 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H).
-----	---	---

【0 4 7 8】

【表 18 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
124		1.41 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.75–2.10 (m, 3H), 3.35 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.66–3.84 (m, 2H), 4.00–4.30 (m, 5H), 5.45 (br, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.6, 2.2Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.6Hz, 1H). 10
125		1.40 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.80–2.10 (m, 3H), 3.34 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.66–3.83 (m, 2H), 3.98–4.28 (m, 5H), 5.44 (br, 1H), 6.79–7.05 (m, 5H), 7.22 (br, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H). 20
126		1.42 (d, J = 7.0Hz, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.33 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.07 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.8Hz, 2H), 5.50 (br, 1H), 6.87–7.02 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.23 (br, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H). 30
127		1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.28–3.38 (m, 3H), 4.02 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9Hz, 2H), 5.56 (br, 1H), 6.95–7.00 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14–7.25 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H). 40

【0479】

【表 1 8 - 2】

128		1.40 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.80~1.95 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.28 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.00~4.22 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 5.59 (br, 1H), 6.65~6.83 (m, 2H), 6.90 (br, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).
-----	--	---

10

【 0 4 8 0 】

【表 19-1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
129		1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.78–1.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.43–2.58 (m, 2H), 3.28 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50–3.59 (m, 2H), 4.00–4.19 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.87–7.00 (m, 4H), 7.10–7.14 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	10
130		1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.80–1.91 (m, 2H), 2.44–2.59 (m, 2H), 3.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50–3.60 (m, 2H), 4.01–4.21 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 5.86 (brs, 1H), 6.92–7.00 (m, 4H), 7.14–7.20 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	20
131		1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.78–1.89 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.34 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.98–4.27 (m, 5H), 5.57 (brs, 1H), 6.86–6.91 (m, 2H), 6.93–7.01 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H).	30
132		1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.79–1.95 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.35 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.99–4.21 (m, 4H), 4.25 (dd, J = 14.8, 2.8 Hz, 1H), 5.68 (brs, 1H), 6.94–7.00 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13–7.19 (m, 2H), 7.22 (brs, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H).	40

【0481】

【表 1 9 - 2】

133		1.38 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.03–2.09 (m, 2H), 3.36–3.55 (m, 3H), 4.06 (d, $J = 14.3\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J = 14.3\text{Hz}$, 1H), 4.22–4.41 (m, 2H), 5.72 (brs, 1H), 6.95–7.18 (m, 7H), 7.68 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H).
-----	--	---

10

【0 4 8 2】

【表 2 0】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
134		1.32 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.35 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 4.04 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 5.65 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.95–7.00 (m, 4H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H).
135		1.38 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.10 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 5.45 (br, 1H), 6.85–7.00 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (br, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).
136		1.00–1.28 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 5.58 (br, 1H), 6.90–7.05 (m, 5H), 7.15 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).
137		1.46 (s, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.80–2.10 (m, 3H), 3.67–3.84 (m, 2H), 3.96–4.25 (m, 5H), 5.33 (br, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89–7.04 (m, 4H), 7.45 (br, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H).
138		1.31 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.47 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 5.59 (br, 1H), 6.92–7.06 (m, 6H), 7.30 (br, 1H), 7.67 (m, 1H).

20

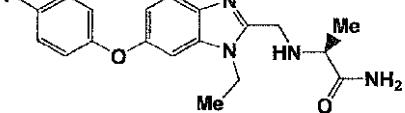
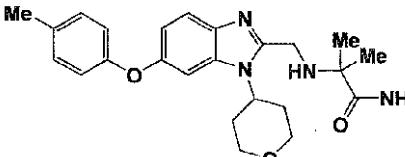
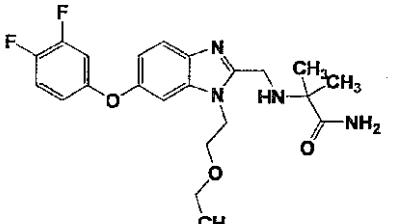
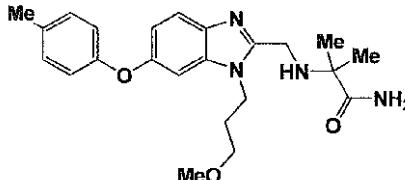
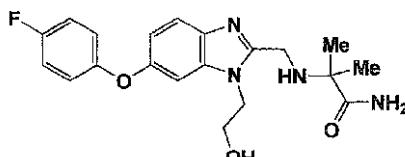
30

40

50

【0483】

【表21】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
139		1.39 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.39 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 5.50 (br, 1H), 6.92-7.14 (m, 7H), 7.67 (m, 1H).	10
140		1.47 (s, 6H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.17 (brs, 1H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	20
141		1.09 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.0Hz, 2H), 5.41 (br, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.94-7.15 (m, 3H), 7.46 (br, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 1H).	
142		1.47 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.9Hz, 2H), 5.48 (br, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.44 (br, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H).	30
143		1.45(s, 6H), 3.96(t, J = 4.8Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 4.30(t, J = 4.8Hz, 2H), 5.39(brs, 1H), 6.92-7.05(m, 7H), 7.65(d, J = 8.6Hz, 1H).	40

【0484】

【表 2-2-1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
144		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.33–3.43 (m, 3H), 3.74 (t, J = 5.1Hz, 2H), 4.05 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.31–4.43 (m, 2H), 5.89 (brs, 1H), 7.26–7.32 (m, 4H), 7.48–7.55 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.3Hz, 1H).	10
145		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32–3.42 (m, 3H), 3.76 (t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.30–4.41 (m, 2H), 5.75 (brs, 1H), 7.25–7.32 (m, 3H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.78 (d, J = 9.0Hz, 1H).	20
146		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32–3.42 (m, 3H), 3.76 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.31–4.43 (m, 2H), 5.70 (brs, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.49–7.52 (m, 2H), 7.68–7.74 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.3Hz, 1H).	30
147		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31–3.43 (m, 3H), 3.75 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.08 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.30–4.43 (m, 2H), 5.73 (brs, 1H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.28–7.50 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 1H).	40

【0485】

【表 2 2 - 2】

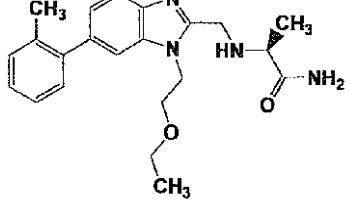
148		<p>1. 10 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.34–3.43 (m, 3H), 3.76 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.08 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.29–4.43 (m, 2H), 5.98 (brs, 1H), 7.18–7.44 (m, 6H), 7.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H).</p>
-----	--	--

〔 0 4 8 6 〕

10

【表 2 3 - 1】

【表 2 3 - 2】

153		1.10 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.33–3.42 (m, 3H), 3.73 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.08 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.26–4.38 (m, 2H), 5.66 (brs, 1H), 7.22–7.30 (m, 7H), 7.75 (m, 1H).
-----	---	---

【0 4 8 8】

【表 2 4】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ
154		1.45(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.48(s, 6H), 4.01(s, 2H), 4.22(q, J = 7.0Hz, 2H), 5.82(brs, 1H), 7.11–7.17(m, 2H), 7.34(brs, 1H), 7.42–7.45(m, 2H), 7.56–7.61(m, 2H), 7.77(m, 1H).
155		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32–3.42(m, 3H), 3.74(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.08(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.29–4.41(m, 2H), 5.41(brs, 1H), 7.06(m, 1H), 7.24–7.30(m, 3H), 7.35–7.39(m, 2H), 7.77(d, J = 8.3Hz, 1H).
156		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.34(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.37(brs, 1H), 7.06(m, 1H), 7.24–7.39(m, 5H), 7.77(d, J = 8.3Hz, 1H).
157		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.27(s, 3H), 3.33–3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.4Hz, 2H), 4.08(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.15(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.27–4.40(m, 2H), 5.35(brs, 1H), 6.92–7.01(m, 2H), 7.17–7.25(m, 3H), 7.29(brs, 1H), 7.34(d, J = 8.3Hz, 1H).
158		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.26(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.33(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.47(brs, 1H), 6.92–7.01(m, 2H), 7.17–7.27(m, 3H), 7.54(brs, 1H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).

【0489】

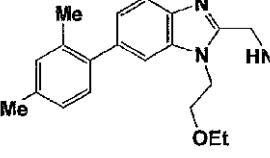
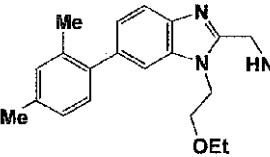
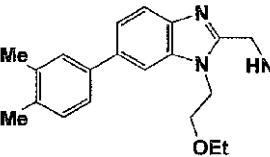
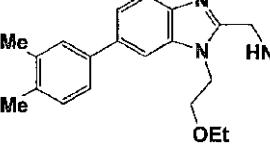
10

20

30

40

【表 25-1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
159		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.32–3.42 (m, 3H), 3.72 (t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.15 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.26–4.38 (m, 2H), 5.81 (brs, 1H), 7.07–7.27 (m, 5H), 7.33 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 8.3Hz, 1H).	10
160		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.1Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.1Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 7.06–7.26 (m, 5H), 7.55 (brs, 1H), 7.75 (d, J = 8.3Hz, 1H).	20
161		1.11 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.31–3.43 (m, 3H), 3.76 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07 (d, J = 14.9Hz, 1H), 4.16 (d, J = 14.9Hz, 1H), 4.29–4.44 (m, 2H), 5.36 (brs, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.30–7.51 (m, 4H), 7.76 (d, J = 9.0Hz, 1H).	30
162		1.10 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.36 (t, J = 5.0Hz, 2H), 5.28 (brs, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37–7.51 (m, 4H), 7.55 (brs, 1H), 7.77 (d, J = 8.6Hz, 1H).	40

【表 2 5 - 2】

163		1.01(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.10(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.65–1.85(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.16(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.39(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.76(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.05(d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.16(d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.29–4.46(m, 2H), 5.42(brs, 1H), 7.22(m, 2H), 7.36–7.52(m, 4H), 7.76(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H).	10
-----	--	---	----

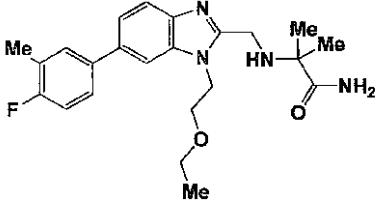
【0 4 9 1】

【表 2 6 - 1】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ
164		1. 09 (t, J = 7. 0Hz, 3H), 1. 43 (d, J = 7. 1Hz, 3H), 2. 01 (s, 6H), 2. 35 (s, 3H), 3. 33–3. 41 (m, 3H), 3. 76 (t, J = 5. 0Hz, 2H), 4. 07 (d, J = 14. 8Hz, 1H), 4. 14 (d, J = 14. 8Hz, 1H), 4. 24–4. 36 (m, 2H), 5. 37 (brs, 1H), 6. 97 (s, 2H), 7. 04 (dd, J = 8. 0, 1. 6Hz, 1H), 7. 10 (d, J = 1. 6Hz, 1H), 7. 32 (brs, 1H), 7. 76 (d, J = 8. 0Hz, 1H).
165		1. 10 (t, J = 7. 0Hz, 3H), 1. 42 (d, J = 7. 0Hz, 3H), 2. 41 (s, 3H), 3. 31–3. 43 (m, 3H), 3. 75 (t, J = 5. 1Hz, 2H), 4. 07 (d, J = 14. 7Hz, 1H), 4. 16 (d, J = 14. 7Hz, 1H), 4. 28–4. 42 (m, 2H), 5. 33 (brs, 1H), 6. 98–7. 06 (m, 2H), 7. 27 (brs, 1H), 7. 35–7. 49 (m, 3H), 7. 78 (d, J = 8. 4Hz, 1H).
166		1. 10 (t, J = 7. 0Hz, 3H), 1. 47 (s, 6H), 2. 41 (s, 3H), 3. 39 (q, J = 7. 0Hz, 2H), 3. 76 (t, J = 5. 1Hz, 2H), 4. 07 (s, 2H), 4. 35 (t, J = 5. 1Hz, 2H), 5. 31 (brs, 1H), 6. 96–7. 05 (m, 2H), 7. 35–7. 49 (m, 3H), 7. 52 (brs, 1H), 7. 78 (d, J = 8. 4Hz, 1H).
167		1. 11 (t, J = 7. 0Hz, 3H), 1. 42 (d, J = 7. 0Hz, 3H), 2. 36 (s, 3H), 3. 31–3. 44 (m, 3H), 3. 76 (t, J = 5. 2Hz, 2H), 4. 07 (d, J = 14. 8Hz, 1H), 4. 16 (d, J = 14. 8Hz, 1H), 4. 28–4. 44 (m, 2H), 5. 37 (brs, 1H), 7. 08 (t, J = 8. 9Hz, 1H), 7. 37–7. 46 (m, 5H), 7. 77 (d, J = 9. 0Hz, 1H).

【 0 4 9 2 】

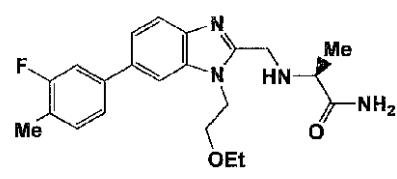
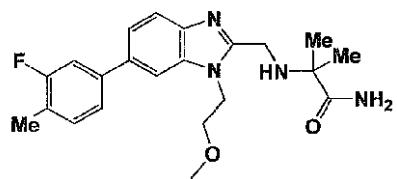
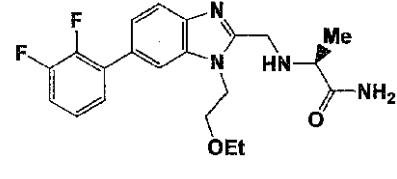
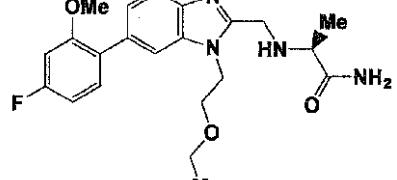
【表 2 6 - 2】

168		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.36(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.30(brs, 1H), 7.08(t, J = 8.8Hz, 1H), 7.36-7.46(m, 4H), 7.51(brs, 1H), 7.77(d, J = 8.1Hz, 1H).
-----	---	--

10

【0 4 9 3】

【表 2 7 - 1】

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
169		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.31-3.44(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.29-4.44(m, 2H), 5.42(brs, 1H), 7.23-7.33(m, 4H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.77(d, J = 8.8Hz, 1H).
170		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.33(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.35(brs, 1H), 7.22-7.33(m, 4H), 7.46-7.49(m, 2H), 7.78(d, J = 9.0Hz, 1H).
171		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.34-3.42(m, 3H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.09(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.29-4.41(m, 2H), 5.67(brs, 1H), 7.14-7.16(m, 2H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.41-7.52(m, 2H), 7.80(d, J = 8.5Hz, 1H).
172		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.74(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 2H), 5.37(brs, 1H), 6.73-6.78(m, 2H), 7.28-7.41(m, 4H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).

20

30

40

50

【0494】
【表27-2】

173		1.11 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.32–3.43 (m, 3H), 3.76 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.31–4.43 (m, 2H), 5.40 (brs, 1H), 7.13–7.20 (m, 4H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H).
-----	--	---

10

【0495】

【表 2 8】

実施例	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	
174		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.06(s, 2H), 4.33(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.36(brs, 1H), 6.72–6.78(m, 2H), 7.28–7.40(m, 3H), 7.53(brs, 1H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).	10
175		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.48(s, 6H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.37(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.29(brs, 1H), 7.14–7.20(m, 4H), 7.44–7.51(m, 2H), 7.78(d, J = 8.0Hz, 1H).	
176		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.32–3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.23–4.38(m, 2H), 5.39(brs, 1H), 7.11–7.17(m, 3H), 7.21(brs, 1H), 7.41–7.45(m, 2H), 7.83(s, 1H).	20
177		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31–3.43(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.17(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.24–4.39(m, 2H), 5.60(brs, 1H), 7.24–7.47(m, 7H), 7.84(s, 1H).	30
178		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.44(s, 3H), 3.32–3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.25–4.38(m, 2H), 5.61(brs, 1H), 7.26–7.39(m, 6H), 7.83(s, 1H).	40

【0 4 9 6】

【表 2 9】

実施例	構造式	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ	
179		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.41(m, 3H), 3.70(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 15.1Hz, 1H), 4.13(d, J = 15.1Hz, 1H), 4.24-4.36(m, 2H), 5.67(brs, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.21(brs, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.84(s, 1H).	10
180		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.41(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.25-4.37(m, 2H), 5.68(brs, 1H), 7.15-7.30(m, 5H), 7.81(s, 1H).	
181		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.42(m, 3H), 3.70(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.14(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.23-4.38(m, 2H), 5.63(brs, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.26-7.30(m, 3H), 7.47-7.50(m, 2H), 7.83(s, 1H).	20
182		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.37-3.44(m, 3H), 3.72(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.25-4.35(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.56-7.59(m, 2H), 7.70-7.73(m, 2H), 7.84(s, 1H).	30
183		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 2H), 5.54(brs, 1H), 7.18(brs, 1H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.49(s, 1H).	40

【0497】

【表 3-0-1】

【表 30-2】

(0 4 9 9)

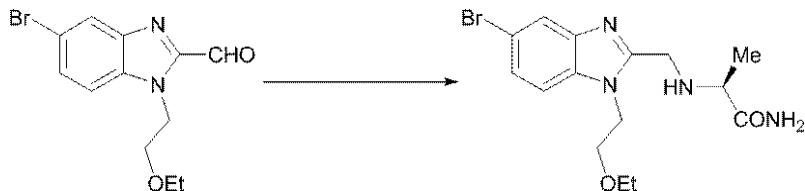
【表 3-1】

(0 5 0 0)

参考例 5 5：

【 0 5 0 1 】

【化 1 0 4】



【 0 5 0 2 】

2-フルオロ-5-ブロモ-ニトロベンゼンから参考例9および10と同様の方法で得られる化合物(1.4g, 5.0mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、無水硫酸ナトリウム(3.8g, 26.8mmol)、トリエチルアミン(2.1mL, 15.4mmol)および(L)-アラニンアミド塩酸塩(1.9g, 15.2mmol)を加え、室温で30分攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.33g, 5.2mmol)を反応液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に流し込み、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム水溶液で脱水乾燥した。

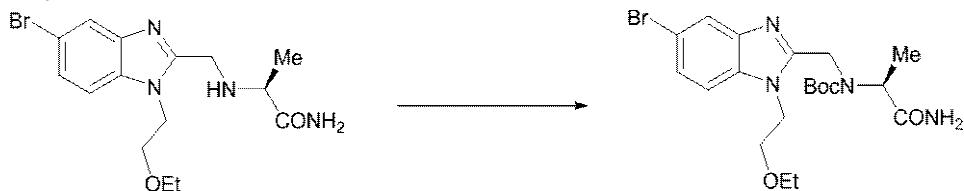
リウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：メタノール = 99 : 1 ~ 95 : 5）で精製し、目的物（0.89g, 51%）を得た。

【0503】

参考例 5 6 :

【0504】

【化105】



10

【0505】

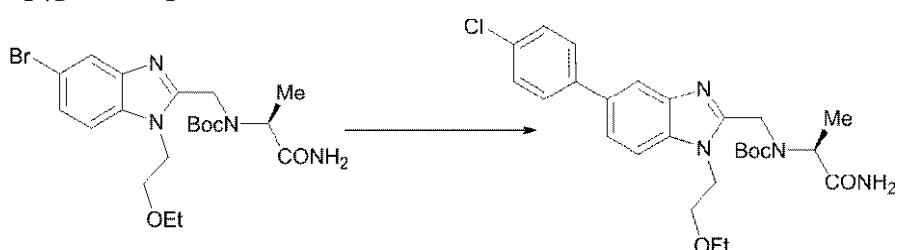
参考例 5 5 で得た化合物（0.48g, 1.3mmol）のジクロロエタン（10mL）溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.4g, 6.5mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（0.33mL, 1.95mmol）を加え、80°で14時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：メタノール = 99 : 1 ~ 97 : 3）で精製し、目的物（500mg, 82%）を得た。

【0506】

参考例 5 7 :

【0507】

【化106】



20

【0508】

参考例 5 6 で得た化合物（50mg, 0.11mmol）のアセトニトリル水溶液（3:1, 4mL）に、4-クロロフェニルボラン酸（34mg, 0.22mmol）、3mol/L炭酸水素ナトリウム水溶液（90μl）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（13mg, 0.00112mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、85°で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチルのみ）で精製し、目的物（48mg, 90%）を得た。

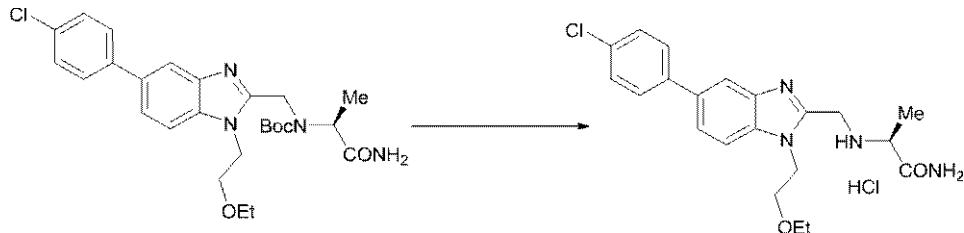
30

【0509】

実施例 19 1 : N²-{[5-(4-クロロフェニル)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド 塩酸塩

【0510】

【化107】



40

【0511】

参考例 5 7 で得た化合物（48mg, 0.10mmol）の塩酸 - ジオキサン溶液（3mL）を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、生じた粉末をジエチルエーテルで洗浄し、目的物（25mg

50

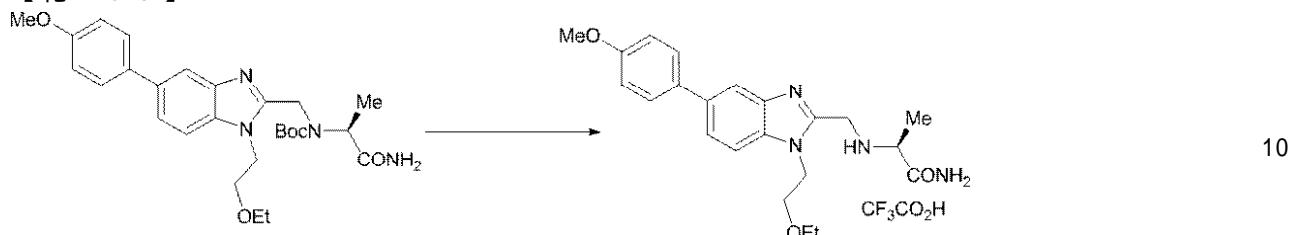
, 76%)を得た。

【0512】

実施例192： N^2 -{[1-(2-エトキシエチル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド トリフルオロ酢酸塩

【0513】

【化108】



【0514】

上記参考例と同様の方法で得られる化合物(62mg, 0.13mmol)のジクロロメタン溶液(3mL)に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(0.3mL)を加えた。室温に昇温し1時間攪拌後、反応液を濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化させ、目的物(48mg, 76%)を得た。

【0515】

実施例193～208：

上記参考例および実施例に記載の方法またはこれらに準ずる方法により、表3-2に示す化合物を製造した。

化合物同定については、以下のいずれかの方法に従い、LC/MSスペクトルと保持時間より行った。

【0516】

分析条件1

検出機器：LCMS/MS API2000 (applied Biosystems社製)

カラム：Phenomenex Gemini C18 4.6X50mm, 5 μm

検出波長：220nm, 260nm

流速：1.2mL/min

溶出溶媒組成：A液：0.05%TFA水溶液、0.05%HCOOH水溶液または10mM酢酸アンモニウム水溶液，B液：アセトニトリル

グラディエント：0-0.01min B 10%, 0.01-1.50min B 10% to 30%, 1.50-3.00min B 30% to 90%, 3.00-4.00min B 90%, 4.00-5.00min B 90% to 10%

【0517】

分析条件2

検出機器：LCMS/MS API2000 (applied Biosystems社製)

カラム：Phenomenex Gemini C18 4.6X50mm, 5 μm

検出波長：220nm, 260nm

流速：1mL/min

溶出溶媒組成：A液：0.05%TFA水溶液、0.05%HCOOH水溶液または10mM酢酸アンモニウム水溶液，B液：アセトニトリル

グラディエント：0-0.01min B 5%, 0.01-1.00min B 5%, 1.00-7.00min B 5% to 50%, 7.0-10.00min B 50% to 90%, 10.00-11.00min B 90%, 11.00-12.00min B 90% to 5%

【0518】

10

20

30

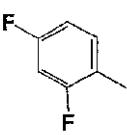
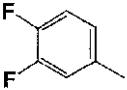
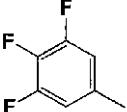
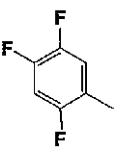
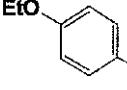
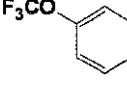
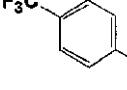
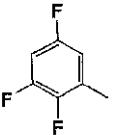
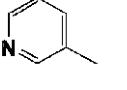
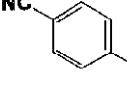
40

【表 3-2-1】

実施例	R	塩	分子量	m/e	保持時間	分析条件	10
191		HCl	400.1666	401.4	2.74	分析条件 1 MeCN-TFA	
192		CF3CO2H	396.2161	397.4	2.61	分析条件 1 MeCN-TFA	
193		HCl	366.2056	367.4	3.86	分析条件 1 MeCN-TFA	20
194		CF3CO2H	380.2212	381.4	6.29	分析条件 2 MeCN-TFA	
195		HCl	394.2369	395.4	2.77	分析条件 1 MeCN-TFA	
196		HCl	408.2525	409.4	2.84	分析条件 1 MeCN-TFA	30
197		HCl	384.1962	385.2	5.94	分析条件 2 MeCN-TFA	
198		HCl	384.1962	385.2	5.94	分析条件 2 MeCN-TFA	40

【0519】

【表 3-2-2】

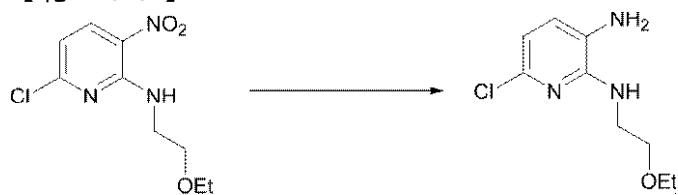
199		HCl	402.1867	403.2	6.1	分析条件 2 MeCN-TFA
200		CF ₃ CO ₂ H	402.1867	403.4	2.75	分析条件 1 MeCN-TFA
201		HCl	420.1773	421.4	2.76	分析条件 1 MeCN-TFA
202		HCl	420.1773	421.2	6.25	分析条件 2 MeCN-TFA
203		HCl	410.2318	411.4	2.7	分析条件 1 MeCN-TFA
204		CF ₃ CO ₂ H	450.1879	451.2	2.78	分析条件 1 MeCN-TFA
205		CF ₃ CO ₂ H	434.193	435.4	2.79	分析条件 1 MeCN-TFA
206		HCl	420.1773	421.2	2.71	分析条件 1 MeCN-TFA
207		HCl	367.2008	368.6	5.99	分析条件 2 MeCN-TFA
208		HCl	391.2008	392.2	5.63	分析条件 2 MeCN-TFA

【0520】

参考例 5-8：

【0521】

【化109】



【0522】

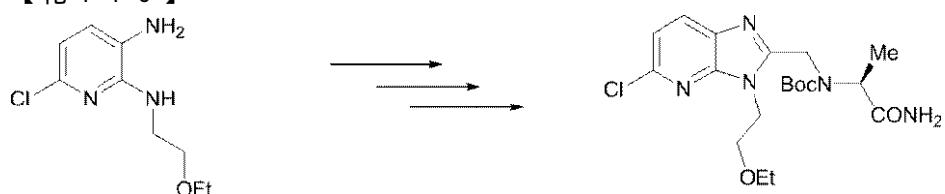
鉄 (3.7g, 66mmol) および塩化アンモニウム (1.04g, 19mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール-水混合溶液 (3:2:1, 25mL) に参考例18で得た化合物 (1.7g, 6.9mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール-水混合溶液 (3:2:1, 25mL) を70℃で滴下した。1.5時間後、室温に冷却し、反応液をセライトろ過した。ろ液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、目的物 (1.32g, 89%)を得た。精製することなく、次の反応に用いた。

【0523】

参考例59:

【0524】

【化110】



【0525】

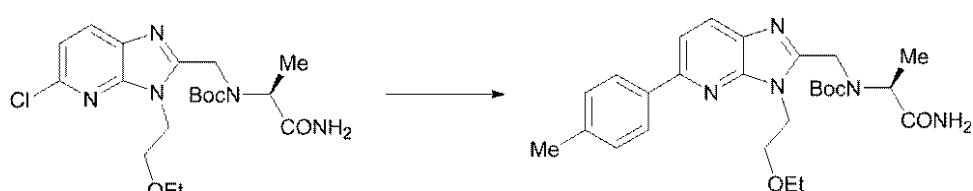
参考例4、5、55および56と同様の方法で目的物を得た。

【0526】

参考例60:

【0527】

【化111】



【0528】

参考例59で得た化合物 (60mg, 0.14mmol) および4-メチルフェニルボロン酸 (38mg, 0.28mmol) のn-ブタノール (2mL) 溶液に、リン酸カリウム (60mg, 0.28mmol)、酢酸パラジウム (3.2mg, 0.014mmol) およびS-phos (11.6mg, 0.0038mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で14時間攪拌した。冷却後、反応液をセライトろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン = 65:35) で精製し、目的物 (43mg, 52%)を得た。

【0529】

実施例209: N²-{[3-(2-エトキシエチル)-5-(4-メチルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メチル}-L-アラニンアミド 塩酸塩

【0530】

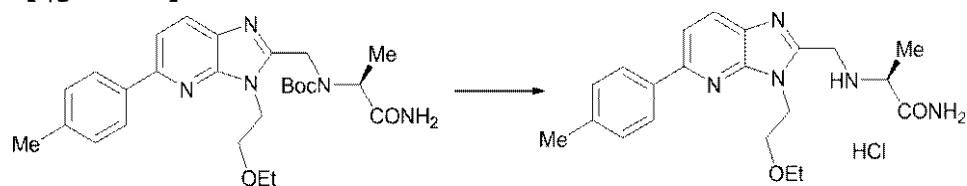
10

20

30

40

【化112】



【0531】

参考例60で得た化合物(34mg)のジオキサン(1mL)溶液に、氷冷下4mol/L塩酸-ジオキサン(2mL)を加えた。室温に昇温後、10時間搅拌した。反応液を濃縮し、生じた粉末をジエチルエーテルで洗浄し、目的物(28mg, 95%)を得た。

10

【0532】

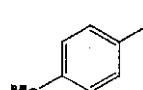
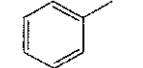
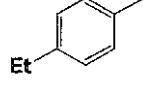
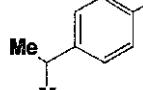
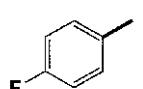
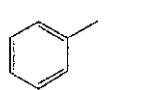
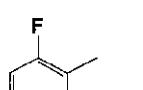
実施例210～226：

上記参考例および実施例に記載の方法またはこれらに準ずる方法により、表33に示す化合物を製造した。

化合物同定については、上記記載と同様の条件でLC/MSスペクトルと保持時間より行った。

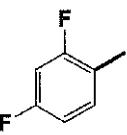
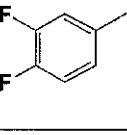
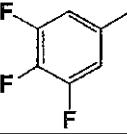
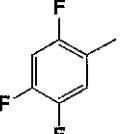
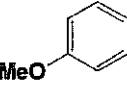
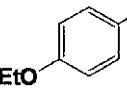
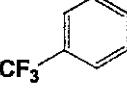
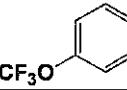
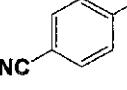
【0533】

【表 3 3 - 1】

実施例	R	塩	分子量	m/e	保持時間	分析条件
209		HCl	381.2165	382.3	6.15	分析条件 2 MeCN-TFA
210		HCl	367.2008	368.5	3.04	分析条件 1 MeCN-NH ₄ OAc
211		HCl	395.2321	396.4	2.79	分析条件 1 MeCN-TFA
212		HCl	409.2478	410.2	2.86	分析条件 1 MeCN-TFA
213		HCl	385.1914	386.4	3.12	分析条件 1 MeCN-NH ₄ OAc
214		HCl	385.1914	386.2	2.63	分析条件 1 MeCN-TFA
215		HCl	385.1914	386.2	2.63	分析条件 1 MeCN-TFA

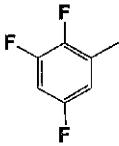
【0 5 3 4】

【表 3 3 - 2】

216		HCl	403.182	404.2	2.6	分析条件 1 MeCN-TFA	
217		HCl	403.182	404.4	2.71	分析条件 1 MeCN-TFA	10
218		HCl	421.1726	422.2	2.71	分析条件 1 MeCN-TFA	
219		HCl	421.1726	422.1	6.25	分析条件 2 MeCN-TFA	20
220		HCl	397.2114	398.2	2.67	分析条件 1 MeCN-TFA	
221		HCl	411.227	412.4	6.22	分析条件 2 MeCN-TFA	
222		HCl	435.1882	436.6	2.79	分析条件 1 MeCN-TFA	30
223		HCl	451.1831	452.2	6.85	分析条件 2 MeCN-TFA	
224		HCl	392.1961	393.4	2.61	分析条件 1 MeCN-TFA	40

【0 5 3 5】

【表33-3】

225		HCl	421.1726	422	2.65	分析条件1 MeCN-TFA
226		HCl	368.1961	369.6	5.34	分析条件2 MeCN-TFA

10

【0536】

実施例227～237：

参考例18～20および実施例79と同様の方法により、表34および表35に示す実施例227～237の化合物を製造した。

化合物同定については、上記記載と同様の条件でLC/MSスペクトルと保持時間より行った。

【0537】

【表 3 4】

実施例	R	分子量	m/e	保持時間	分析条件
227		401.1863	402	2.64	分析条件 1 MeCN-TFA
228		417.1568	418	2.72	分析条件 1 MeCN-TFA
229		397.2114	398.2	2.67	分析条件 1 MeCN-TFA
230		419.1769	420.2	2.68	分析条件 1 MeCN-TFA
231		419.1769	420.2	2.67	分析条件 1 MeCN-TFA
232		437.1675	438	2.68	分析条件 1 MeCN-TFA

10

20

30

40

【0538】

【表 3 5】

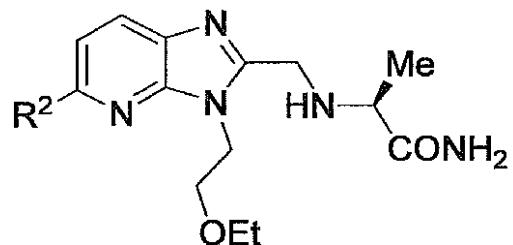
実施例	R	分子量	m/e	保持時間	分析条件
233		383.1758	384.2	2.71	分析条件 1 MeCN-TFA
234		379.2008	380.4	2.78	分析条件 1 MeCN-TFA
235		401.1663	402.2	2.71	分析条件 1 MeCN-TFA
236		401.1663	402.2	2.72	分析条件 1 MeCN-TFA
237		419.1569	419.9	2.75	分析条件 1 MeCN-TFA

【0539】

上記参考例および実施例に記載の方法またはこれらに準ずる方法により、表36～38に示す化合物が製造できる。

【0540】

【表 3 6】

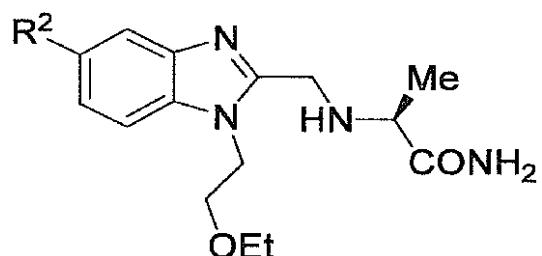


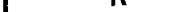
番号	R ²	番号	R ²	番号	R ²
1		2		3	

10

【 0 5 4 1 】

【表 3 7】

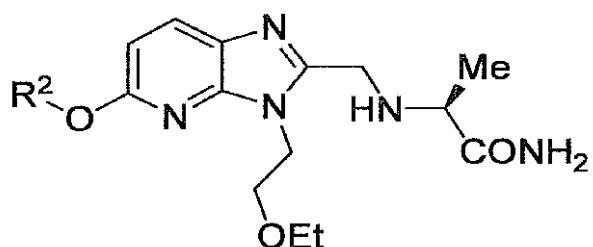


番号	R ²	番号	R ²	番号	R ²
4		5		6	

20

(0 5 4 2)

【表38】



番号	R ²	番号	R ²	番号	R ²
7		12		17	
8		13		18	
9		14		19	
10		15		20	
11		16		21	

【0543】

試験例1

ヒトSNS遺伝子発現細胞のTTX抵抗性Naチャネルに対する阻害実験

ヒトSNS遺伝子発現細胞は、Chinese hamster ovary cell (CHO-K1)にヒトSNS遺伝子を組み込み、安定発現させたものであり、本来CHO-K1細胞はTTX抵抗性Naチャネル成分を有していないことから、ヒトSNS遺伝子発現細胞でのTTX抵抗性Naチャネル成分はSNSであり、従って、本発明にかかる化合物がSNS阻害剤であると考えられた。

【0544】

1) ヒトSNS発現細胞の構築およびSNS機能発現の確認

ヒトSNSサブユニット遺伝子の全長をZeocin耐性遺伝子を有する発現プラスミド (pcDNA3.1Zeo(+)) に組込み、またAnnexin II light chain遺伝子の全長をNeomycin耐性遺伝子含有発現プラスミド (pcDNA3.1 (+)) に導入した。この2つの遺伝子を同時に、Lipofectamine 2000を用いてCHO-K1細胞に導入し、NeomycinおよびZeocin入りF-12 medium中にて培養し、両薬剤耐性細胞、すなわち両遺伝子が組み込まれた細胞を選択した。これらの

10

20

30

40

50

両薬剤耐性株を2回限界希釈し、SNS遺伝子組込み細胞のクローン化を行った。SNSが遺伝子導入されていることは、RT-PCRで確認し、さらに膜電位感知蛍光指示薬を用いて、Naチャネル刺激に応答するTTX抵抗性成分を検出し、SNSの機能発現を確認した。

【0545】

2) ヒトSNS遺伝子発現細胞のTTX抵抗性Naチャネルに対する薬理効果

前記1で得られたヒトSNS発現細胞を用いて、本発明にかかる化合物のSNS阻害作用を評価した。すなわち、被検化合物をヒトSNS発現細胞に予め添加しておき、そのおよそ30分後にTTX(1μM)存在下にてNaチャネル刺激剤であるベラトリジン(50μM)を添加し、TTX抵抗性Naチャネルを介して膜電位を上昇させ、被検化合物の膜電位上昇抑制作用を評価した。

10

【0546】

3) 薬理評価方法

以下の計算式で、被検化合物のSNS阻害率を求めた。

SNS阻害率(%) = $100 \times [(\text{評価化合物なしでベラトリジン刺激のみのピーク値}) - (\text{評価化合物を入れたベラトリジン刺激のピーク値})] / [(\text{評価化合物なしでベラトリジン刺激のみのピーク値}) - (\text{刺激なしの基準値})]$

【0547】

4) 試験結果

実施例で得られた化合物について、ヒトSNS発現細胞のTTX抵抗性Naチャネルに対する阻害作用(SNS阻害率)を評価した結果、本発明にかかる化合物がSNS阻害作用を示すことが観察された。化合物濃度が12.5μMのときのSNS阻害率(%)を表39~47に示す。

20

【0548】

【表 3 9】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 1	45.8	実施例 1 6	96.2
実施例 2	8.4	実施例 1 7	89.3
実施例 3	12.9	実施例 1 8	14.2
実施例 4	66.8	実施例 1 9	100
実施例 5	59.3	実施例 2 0	7.2
実施例 6	77.8	実施例 2 1	100
実施例 7	83.1	実施例 2 2	16.4
実施例 8	90.4	実施例 2 3	0.8
実施例 9	28.9	実施例 2 4	5.8
実施例 1 0	16.3	実施例 2 5	0.0
実施例 1 1	63.0	実施例 2 6	26.6
実施例 1 2	17.0	実施例 2 7	78.2
実施例 1 3	29.8	実施例 2 8	27.4
実施例 1 4	16.4	実施例 2 9	27.0
実施例 1 5	95.7	実施例 3 0	31.5

10

20

30

【0549】

【表 4 0】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 3 1	92.1	実施例 4 6	95.5
実施例 3 2	91.2	実施例 4 7	86.6
実施例 3 3	32.9	実施例 4 8	96.7
実施例 3 4	6.7	実施例 4 9	94.8
実施例 3 5	10.8	実施例 5 0	86.8
実施例 3 6	0.4	実施例 5 1	90.5
実施例 3 7	42.3	実施例 5 2	89.7
実施例 3 8	48.8	実施例 5 3	94.0
実施例 3 9	95.7	実施例 5 4	74.4
実施例 4 0	95.8	実施例 5 5	89.4
実施例 4 1	99.7	実施例 5 6	82.2
実施例 4 2	76.7	実施例 5 7	87.6
実施例 4 3	61.0	実施例 5 8	71.2
実施例 4 4	84.9	実施例 5 9	54.8
実施例 4 5	40.6	実施例 6 0	75.7

【0550】

【表 4 1】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 6 1	26.1	実施例 7 6	18.8
実施例 6 2	93.8	実施例 7 7	16.0
実施例 6 3	9.2	実施例 7 8	22.2
実施例 6 4	82.7	実施例 7 9	3.5
実施例 6 5	47.8	実施例 8 0	2.5
実施例 6 6	16.8	実施例 8 1	69.1
実施例 6 7	30.8	実施例 8 2	30.7
実施例 6 8	16.0	実施例 8 3	0.0
実施例 6 9	22.3	実施例 8 4	76.8
実施例 7 0	11.2	実施例 8 5	24.9
実施例 7 1	73.7	実施例 8 6	8.3
実施例 7 2	7.3	実施例 8 7	90.1
実施例 7 3	8.0	実施例 8 8	83.5
実施例 7 4	58.2	実施例 8 9	83.0
実施例 7 5	0.0	実施例 9 0	96.1

10

20

30

【0551】

【表42】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 9 1	76.4	実施例 10 0	72.1
実施例 9 2	66.7	実施例 10 1	85.2
実施例 9 3	82.1	実施例 10 2	96.3
実施例 9 4	63.9	実施例 10 3	87.9
実施例 9 5	26.8	実施例 10 4	83.6
実施例 9 6	84.8	実施例 10 5	75.1
実施例 9 7	82.4	実施例 10 6	86.4
実施例 9 8	69.8	実施例 10 7	83.7
実施例 9 9	65.4	実施例 10 8	85.3

10

20

【0552】

【表 4 3】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 109	89.3	実施例 124	87.8
実施例 110	9.8	実施例 125	95.9
実施例 111	88.4	実施例 126	56.9
実施例 112	0	実施例 127	93.9
実施例 113	64.7	実施例 128	85
実施例 114	6.5	実施例 129	90.3
実施例 115	3.5	実施例 130	42.1
実施例 116	33.2	実施例 131	55.9
実施例 117	78.8	実施例 132	86.4
実施例 118	64.5	実施例 133	91.7
実施例 119	87.2	実施例 134	95.7
実施例 120	92.4	実施例 135	57.8
実施例 121	94.3	実施例 136	28.7
実施例 122	100	実施例 137	90.7
実施例 123	96.8	実施例 138	93.1

10

20

30

【0553】

【表 4 4】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 1 3 9	96	実施例 1 5 4	11.2
実施例 1 4 0	97.5	実施例 1 5 5	86.1
実施例 1 4 1	90.3	実施例 1 5 6	71.2
実施例 1 4 2	47.9	実施例 1 5 7	89.9
実施例 1 4 3	27.7	実施例 1 5 8	86.1
実施例 1 4 4	6.1	実施例 1 5 9	96.1
実施例 1 4 5	1.3	実施例 1 6 0	97
実施例 1 4 6	19.7	実施例 1 6 1	76.2
実施例 1 4 7	23.5	実施例 1 6 2	67.3
実施例 1 4 8	17	実施例 1 6 3	36.5
実施例 1 4 9	30.6	実施例 1 6 4	3.7
実施例 1 5 0	45.6	実施例 1 6 5	100
実施例 1 5 1	26.6	実施例 1 6 6	62.7
実施例 1 5 2	8.9	実施例 1 6 7	82.8
実施例 1 5 3	28.5	実施例 1 6 8	20.2

10

20

30

【0554】

【表45】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例169	68.1	実施例184	87.9
実施例170	14.2	実施例185	64.6
実施例171	38.3	実施例186	55.6
実施例172	50.9	実施例187	53.3
実施例173	27.1	実施例188	87
実施例174	33.4	実施例189	97.7
実施例175	5.9	実施例190	34.3
実施例176	68.8	実施例191	23.3
実施例177	22.5	実施例192	11.9
実施例178	16	実施例193	22.3
実施例179	67.4	実施例194	19.7
実施例180	4.5	実施例195	20.1
実施例181	0	実施例196	23
実施例182	0	実施例197	9.3
実施例183	72.3	実施例198	10.2

10

20

30

【0555】

【表 4 6】

化合物	SNS 阻害率 (%)	化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 199	14.7	実施例 214	0.2
実施例 200	22.4	実施例 215	12.4
実施例 201	11.1	実施例 216	0.7
実施例 202	26	実施例 217	3.2
実施例 203	18.4	実施例 218	12.5
実施例 204	0	実施例 219	9.7
実施例 205	24.2	実施例 220	12.2
実施例 206	14.5	実施例 221	22
実施例 207	7	実施例 222	10.1
実施例 208	0	実施例 223	0
実施例 209	6.5	実施例 224	0
実施例 210	2.1	実施例 225	25.1
実施例 211	9.5	実施例 226	14
実施例 212	20.6	実施例 227	20.4
実施例 213	8.1	実施例 228	31

10

20

30

【0556】

【表47】

化合物	SNS 阻害率 (%)
実施例 229	10.1
実施例 230	33.2
実施例 231	17.9
実施例 232	16.1
実施例 233	49.9
実施例 234	94.3
実施例 235	100
実施例 236	71
実施例 237	100

10

20

【0557】

製造実施例1：錠剤の製造

実施例1の化合物(250g)、コーンスターク(54g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(40g)、結晶セルロース(50g)及びステアリン酸マグネシウム(6g)を、常法により混合、造粒し、1錠あたり400mgで打錠し、1000錠を製する。

【0558】

製造実施例2：散剤の製造

実施例1の化合物(500g)、乳糖(470g)、ヒドロキシプロピルセルロース(25g)及び軽質無水ケイ酸(5g)を、常法により混合した後、散剤に製する。

30

【産業上の利用可能性】

【0559】

本発明にかかる新規2環性複素環化合物は、SNSの関与する病態、具体的には、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、排尿障害または多発性硬化症などの疾患に対して優れた治療薬または予防薬として使用しうる。

フロントページの続き

			F I
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
C 0 7 D	235/14	(2006.01)	C 0 7 D 235/14
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D	405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z C 0 7 D 471/04 1 0 7 K

(74)代理人 100163658
 弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296
 弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100121588
 弁理士 五十部 穂

(74)代理人 100124637
 弁理士 松尾 まゆみ

(74)代理人 100136272
 弁理士 堀川 環

(74)代理人 100152467
 弁理士 伊藤 幸紀

(72)発明者 坪井 克憲
 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 山井 悠介
 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 渡辺 仁
 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 木下 博紀
 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特許第5143916(JP, B2)
 国際公開第2009/079011(WO, A1)
 特表2004-510765(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 61K 31 / 5377
A 61P 13 / 02
A 61P 25 / 00
A 61P 25 / 04
A 61P 25 / 28
A 61P 43 / 00
C 07D 235 / 14
C 07D 401 / 04
C 07D 403 / 06
C 07D 403 / 12
C 07D 405 / 04
C 07D 405 / 06
C 07D 405 / 14
C 07D 471 / 04
C Aplus / REGISTRY (STN)