(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7029129号
(P7029129)

(45)発行日　令和4年3月3日(2022.3.3)

(24)登録日　令和4年2月22日(2022.2.22)

(51)国際特許分類

C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	
C07D 403/12 (2006.01)	C07D	403/12	CSP
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	405/14	
C07D 409/14 (2006.01)	C07D	409/14	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	

請求項の数　14　（全103頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-513382(P2019-513382)
(86)(22)出願日　平成29年9月14日(2017.9.14)
(65)公表番号　特表2019-526604(P2019-526604A)
(43)公表日　令和1年9月19日(2019.9.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/051610
(87)国際公開番号　WO2018/053161
(87)国際公開日　平成30年3月22日(2018.3.22)
審査請求日　令和1年10月1日(2019.10.1)
(31)優先権主張番号　62/394,479
(32)優先日　平成28年9月14日(2016.9.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　516325350
ツェン ユーフェン ジェーン
アメリカ合衆国、バージニア州 ２２５５６－８６１６、スタフォード、マスターズ ミル コート ７０
(73)特許権者　503209342
ナショナル タイワン ユニバーシティ
台湾 １０６ タイペイ ルーズベルト ロード セクション ４ ナンバー１
(73)特許権者　516325361
ナショナル チャオ トゥン ユニバーシティ
台湾、シンチュー、ユニバーシティ ロード １００１
(73)特許権者　512175133

最終頁に続く

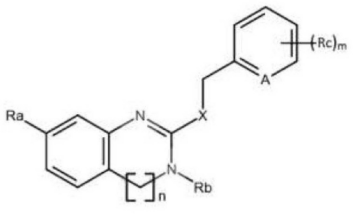
(54)【発明の名称】　Ｄ－アミノ酸オキシダーゼ（ＤＡＡＯ）阻害剤としての新規な置換ベンゾイミダゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩であって、

【化１】



（Ｉ）

ｎは、０であり、

Ｘは、－Ｓ（＝Ｏ）－であり、

Ａは、Ｎであり、

Ｒａは、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｔ－ＯＲａ４であり、

Ｒａ３は、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２－Ｃ１５アルケニル、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐ、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ－Ｃ６－１０アリール、－Ｔ－Ｃ５－１０ヘテロアリール、－Ｔ－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、－Ｔ－アダマンチル、または、アル

キレンが－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐで置換された－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ６－１０アリールであり、
Ｒａ４は、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２－Ｃ１５アルケニル、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐ、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ－Ｃ６－１０アリール、－Ｔ－Ｃ５－１０ヘテロアリール、－Ｔ－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、－Ｔ－アダマンチル、または、アルキレンが－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐで置換された－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ６－１０アリールであり、
Ｒａ３ｐは、Ｈ、または、ＦｍｏｃもしくはＢｏｃから選ばれるＮ－保護基であり、
Ｒｂは、Ｈであり、
Ｒｃは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルコキシルであり、
－Ｙ－は、－ＣＨ２－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または、－Ｓ－であり、
記号＊は、結合位置を表し、
ｍは、３であり、
－Ｔ－は、存在しないか、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり、
前記ヘテロアリールは、それぞれ独立してＳ、Ｎ、または、Ｏである少なくとも１つのヘテロ原子を含み、
前記アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン、および、アルケニレンは、それぞれ独立して、少なくとも１つの置換基と置換されないかまたは置換され、
前記置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ニトロソ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルコキシもしくはＣ３－１０シクロアルキルであり、
ＲｂがＨの場合、互変異性体が含まれる、
式（Ｉ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒａは、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３であり、
Ｒａ３は、ｔｅｒｔ－ブチル；アダマンチル；ハロゲンで置換されないかまたは置換された直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１０アルキル；Ｃ１－４アルコキシ；Ｃ１－１０アルキル、ニトロ、Ｃ１－１５アルコキシ、または、ハロゲンで置換されないかまたは置換された－Ｃ６－１０アリール；Ｃ３－１０シクロアルキル；－Ｃ３－１０シクロアルケニル；直鎖または分枝鎖のＣ２－１０アルケニル；－Ｃ５－１０ヘテロアリール；－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ３－１０シクロアルキル；Ｃ２－３アルケニレン－Ｃ６－１０アリール；－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキルであり、－Ｃ６－１０アリールは、ハロゲンで置換されないかまたは置換される、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒａは、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３であり、
Ｒａ３は、ｔｅｒｔ－ブチル；アダマンチル；ハロゲンで置換されないかまたは置換された直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－８アルキル；Ｃ１－４アルコキシ；Ｃ１－６アルキル、ニトロ、Ｃ１－４アルコキシ、または、ハロゲンで置換されないか置換された－フェニル；Ｃ３－６シクロアルキル；－Ｃ３－６シクロアルケニル；直鎖または分枝鎖のＣ２－６アルケニル；－Ｃ５－６ヘテロアリール；－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ３－６シクロアルキル；Ｃ２－３アルケニレン－フェニル、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－４アルキルであって、フェニルは、ハロゲンと置換されないかまたは置換される、
請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒａは、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－４アルキレン－ＮＨＦｍｏｃもしくは－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－４アルキレン－ＮＨＢｏｃ、または、

－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキルである、
請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒｃは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－６アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－６アルコキシル、または、－Ｃ１－１０アルケニレン－Ｙ－Ｃ６－１０ヘテロアリールであり、
Ｙは、Ｓであり、Ｃ６－１０ヘテロアリールは、Ｃ１－１５アルキル、Ｃ１－１５アルケニル、Ｃ１－１５アルコキシ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＯ２、または、ハロゲンによって置換されないかもしくは置換される、
請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
以下からなるグループ
２１１２２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルアセテート)
２１１２４：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルベンゾエート)
２６０９６：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルブチレート)
２６０９７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルシクロヘキサンカルボキシレート)
２６０９８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-ブチルベンゾエート)
２１１２７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3-メチルベンゾエート)
２７０７６：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルヘキサノエート
２７０７７：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルイソブチレート
２７０７８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルシクロヘクス-3-エン-1-カルボキシレート)
２７０７９：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルシクロヘクス-3-エンカルボキシレート
２８０８７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-メチルベンゾエート)
２８０９１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-ニトロベンゾエート)
２８０９２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルシクロプロパンカルボキシレート)
２８０９３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-エチルブタノアート)
２８０９４：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-フェニルアセテート)
２８０９５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3,5,5-トリメチルヘキサノエート
２８０９６：(2-(((5-メトキシ-4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-エトキシベンゾエート)
２１１２３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルプロピオナート)
２１１２５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-クロロベンゾエート)

２１１２６：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3-ニトロベンゾエート)
２１１２８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルヘプタノエート
２１１２９：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-フルオロベンゾエート)
２１１３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(Z)-2-メチルブタ-2-エノアート)
２１１３１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-クロロプロパノエート)
２１１３２：tert-ブチル(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボナート
１２１２４：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(Z)-ブタ-2-エノアート)
１２１２５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3-メチルブタ-2-エノアート)
１２１２２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルフラン-2-カルボキシレート)
１２１２３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルアクリレート)
１２１２７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-メチルブタノアート)
１２１２８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3-シクロペンチルプロパノエート)
１２１２９：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(E)-3-(2-クロロフェニル)アクリレート)
１２１３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル6-ブロモヘキサノアート)
１１０２１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-フルオロベンゾエート)
１１０２０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-メトキシベンゾエート)
１１０２２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(3r,5r,7r)-アダマンタン-1-カルボキシレート)
１１０２３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルイソオキサゾール-5-カルボキシレート)
１１０３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-(tert-ブチル)ベンゾエート)
１１０３１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3-クロロ-4-フルオロベンゾエート)
２５０１５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルピバレート)
２５０１６：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルペンタノアート)
２５０１７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル4-ニトロベンゾエート)
２５０２７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルシクロブタンカルボキシレート)
２５０２８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルチオフェン-2-カルボキシレート)

２５０２９：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-メチルブタノアート)
２５０３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3,3-ジメチルブタノアート)
２５０３１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-メトキシアセテート)、
および、
２５０３２：(エチル(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボナート)
から選ばれる請求項１に記載の化合物、または、その薬学的に許容される塩。
【請求項７】
１３００１：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセテートである請求項１に記載の化合物、または、その薬学的に許容される塩。
【請求項８】
請求項１～７のいずれか一項に記載される化合物を含む医薬組成物。
【請求項９】
請求項１～７のいずれか一項に記載される化合物を含む、Ｄ－アミノ酸オキシダーゼ（ＤＡＡＯ）を阻害する薬剤。
【請求項１０】
被検体におけるＤ－アミノ酸オキシダーゼ（ＤＡＡＯ）に関連する疾患を治療または予防する薬剤であって、請求項１～７のいずれか一項に記載された化合物を有効量含む、薬剤。
【請求項１１】
前記疾患は、統合失調症および統合失調感情障害の症状領域、うつ病、トゥレット症候群、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、強迫性障害（ＯＣＤ）、無痛症、神経変性疾患に関連する記憶および／または認知の喪失、または、神経変性疾患の特徴である神経機能の喪失である、請求項１０に記載の薬剤。
【請求項１２】
前記統合失調症および統合失調感情障害の症状領域は、陰性、認知、うつ、陽性および全身の精神病理的な症状領域を含む、請求項１１に記載の薬剤。
【請求項１３】
前記疾患は、軽度認識障害（ＭＣＩ）、アルツハイマー病、パーキンソン病、または、
統合失調症である、請求項１０に記載の薬剤。
【請求項１４】
前記Ｄ－アミノ酸オキシダーゼ（ＤＡＡＯ）に関連する疾患は、疼痛、運動失調、または、痙攣である、請求項１０に記載の薬剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への参照
本願は、２０１６年９月１４日に出願された米国仮出願番号６２／３９４，４７９の優先権を主張し、その全体を参照により組み込む。
【０００２】
本発明は、Ｄ－アミノ酸オキシダーゼ（ＤＡＡＯ）阻害剤に関する。より詳しくは、本発明は、神経障害を治療および／または防止するためのＤＡＡＯ阻害剤として用いられる新規な置換ベンゾイミダゾール誘導体を提供する。
【背景技術】
【０００３】
Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）受容体を介したグルタミン酸神経伝達の調節機構の異常は、神経病理学では、統合失調症の１つとして報告されている。受容体は、

ＮＭＤＡ受容体１（ＮＲ１）およびＮＭＤＡ受容体１（ＮＲ２）という２つのサブユニットからなるヘテロ四量体である。ＮＭＤＡ受容体のグリシン結合部位の変調は、認知機能、および、統合失調症の陰性症状を改善し得る。ＤＡＡＯは、ＮＭＤＡ受容体の活性化過程に関与していることがわかっている。ＤＡＡＯの基質、特に、Ｄ－セリンは、ＮＭＤＡ受容体のグリシン部位にコ・アゴニストとして結合し得る。そして、カルシウムチャネルを開口するＮＭＤＡ受容体を制御し得る。Ｄ－セリンは、ラットの海馬ニューロンにおけるα-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸（ＡＭＰＡ）受容体介在電流を阻止することがわかっている。したがって、ＤＡＡＯは、統合失調症の病因に関係があると仮定された。また、ＮＭＤＡ受容体は、情動障害にも関係するので、ＤＡＡＯを阻害することによってＮＭＤＡ受容体の機能を高め、統合失調症、および、うつ病などの情動障害の症状を改善し得る。

【０００４】

周知のＤＡＡＯ阻害剤は、安息香酸、ピロール－２－カルボン酸、および、インドール－２－カルボン酸を含む。インドール誘導体、特に、特定のインドール－２－カルボキシレートは、神経変性疾患、および、神経毒損傷の治療についての文献に記載されている。特許文献１は、中枢神経系障害またはトラウマ的な出来事が原因の神経毒損傷の治療もしくは処置、または、神経変性疾患の治療もしくは処置のためのインドール－２－カルボキシレートおよび誘導体を開示している。特許文献２～６は、インドール誘導体を用いた神経毒損傷および神経変性疾患の治療を開示している。特許文献７は、インドール－２－カルボン酸を含むＤＡＡＯ阻害剤、および、神経変性疾患を治療する方法、ならびに、学習、記憶、および、認知を向上させる方法を開示している。特許文献８は、ベンゾイソオキサゾール類似体、および、統合失調症などの精神障害を治療する方法を開示している。特許文献９は、ＤＡＡＯ阻害剤としての周知の化合物のリストを開示している。

【０００５】

さまざまな神経性および身体疾患を治療するためのＤＡＡＯ阻害効果を有する候補薬物の開発が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００６】

【文献】欧州特許第３９６１２４号
米国特許第５，３７３，０１８号
米国特許第５，３７４，６４９号
米国特許第５，６８６，４６１号
米国特許第５，９６２，４９６号
米国特許第６，１００，２８９号
国際公開公報第０３／０３９５４０号
国際公開公報第２００５／０８９７５３号
国際公開公報第２０１５／１６８３４６号

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、神経障害を治療および／または予防するためのＤＡＡＯ阻害剤として用いられる置換ベンゾイミダゾール誘導体のリストを提供する。

【０００８】

本発明は、以下に記載された式（Ｉ）を有する化合物を提供する。各置換基は、本願明細書に記載される。

【０００９】

本発明は、また、本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【００１０】

本発明は、また、ＤＡＡＯを阻害する薬剤も提供する。薬剤は、本発明の化合物を含む。

【００１１】

本発明は、また、被検体におけるＤＡＡＯに関連する疾患を治療または予防する薬剤も提供する。薬剤は、有効量の本発明の化合物を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、疾患は、統合失調症および統合失調感情障害の症状領域、うつ病、トゥレット症候群、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、強迫性障害（ＯＣＤ）、無痛症、神経変性疾患に関連する記憶および／または認知の喪失、または、神経変性疾患の特徴である神経機能の喪失である。特定の実施形態は、軽度認知障害（ＭＣＩ）、アルツハイマー病、パーキンソン病、および、統合失調症を含む。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】ＭＫ８０１群と比べ、用量の異なるＲＳ－Ｄ７、薬物１２０８３、および、プロドラッグ２８０９５によりＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進を克服できることを示す図である。

【図２】用量の異なるＲＳ－Ｄ７、薬物１２０８３、および、プロドラッグ２８０９５は、ＭＫ－８０１の急性注射後の快感消失症を克服させることを示す図である。

【図３】ＭＫ－８０１の急性注射後にプレパルス抑制（ＰＰＩ）が著しく減弱したことを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

本願明細書、および、添付の特許請求項の範囲で使用される単数を表す冠詞は、特に明記しない限り単数および複数のどちらも意味する。分子量などの物理的性質、または、化学式などの化学的性質に範囲が用いられている場合、その範囲の組み合わせ、および、サブコンビネーション、また、特定の実施形態のすべてが含まれるものと意図する。用語「または」は、特に代替物のみに言及すると明記するか、または、代替物が相互に排除することを明記しない限り、「および／または」を意味する。数字または数値の範囲を指す場合に用いられる「約」という用語は、その数、または、数値範囲が実験に基づく可変性の範囲内（または統計的実験誤差の範囲内）の近似値を表すために用いている。用語「含む」（および関連用語「有する」）は、他の特定の実施形態において、例えば、本願明細書に記載される化合物、組成物、方法、または、プロセス等が、記載された特徴から「成る」、または、「基本的に成る」ことを排除することを意図していない。

【００１５】

定義

「アルキル」とは、不飽和を含まず、１～１５の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ１５アルキル）をもつ、炭素原子および水素原子のみから成る、直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態では、アルキルは、１～１３の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ１０アルキル）を含む。特定の実施形態では、アルキルは、１～８の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ８アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、１～５の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、１～４の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ４アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、１～３の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、１～２の炭素原子（例えば、Ｃ１－Ｃ２アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、１つの炭素原子（例えば、Ｃ１アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、５～１５の炭素原子（例えば、Ｃ５－Ｃ１５アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、５～８の炭素原子（例えば、Ｃ５－Ｃ８アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、２～５の炭素原子（例えば、Ｃ２－Ｃ５アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは、３～５の炭素原子（例えば、Ｃ３－Ｃ５アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、１－プロピル（ｎ－プロピル）、１－メチルエチル（イソプロピル）、１－ブチル（ｎ－ブチル）、１－メチルプロピル（ｓｅｃ－ブチル）、２－メチルプロピル（イソブチル）、１，１－ジメチルエチル（ｔｅｒｔ－ブチル）、および、１－ペンチル（ｎ－ペンチル）から選ばれる。アルキルは、単結合により分子の残部に付

着する。明細書中特に指定しない限り、アルキル基は、１つ以上の置換基と随意に置換される。

【００１６】

「アルコキシ」とは、アルキルが上記アルキル鎖である式Ｏ－アルキルの酸素原子を介して結合されるラジカルである。

【００１７】

「アルケニル」とは、炭素原子および水素原子のみから成る直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指し、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合二重結合を含み、２～１２の炭素原子を有する。特定の実施形態では、アルケニルは、２～８の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、２～４の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合により分子の残部に付着する。例えば、エテニル（すなわちビニル）、プロプ－１－エニル（すなわちアリル）、ブテ－１－エニル、ペント－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなどである。特に明記しない限り、アルケニル基は、１つ以上の置換基と随意に置換される。

【００１８】

「アルキニル」は、炭素原子および水素原子のみからなる直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指し、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含み、２～１２の炭素原子を有する。特定の実施形態では、アルキニルは、２～８の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、２～４の炭素原子を含む。アルキニルは、単結合により分子の残部に付着する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。特に明記しない限り、アルキニル基は、１つ以上の置換基と随意に置換される。

【００１９】

「アリール」とは、環炭素原子から水素原子を取り除くことによって芳香族単環式または多環式炭化水素環系から得られるラジカルのことを指す。芳香族単環式又は多環式炭化水素環系は、水素、および、５～１８の炭素原子の炭素のみを含有し、この環系中の環の少なくとも１つは、完全不飽和であり、すなわち、ヒュッケル理論に従った環式の、非局在化（４ｎ＋２）π－電子系を含む。アリール基が得られる環系は、特に限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、および、ナフタレンなどの基を含む。本願明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「アリール」または接頭辞「ａｒ－」（例えば「アルキル」のａｒ）は、以下から独立して選択された１つ以上の置換基によって随意に置換されたアリールラジカルを含むことを意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－R^b--OR^a、－R^b－OC（O）－R^a、－R^b－OC（O）－OR^a、－R^b－OC（O）－N（R^a）$_2$、－R^b--N（R^a）$_2$、－R^b－C（O）R^a、－R^b－C（O）OR^a、－R^b－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－O－R－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b--N（R^a）C（O）OR^a、－R^b－N（R^a）C（O）R^a、－R^b－N（R^a）S（O）$_t$$R^a$（ｔは１または２）、－$R^b$－S（O）$_t$$OR^a$（ｔは１または２）、－$R^b$--S（O）$_t$$R^a$（ｔは１または２）、および、－$R^b$－S（O）$_t$N（$R^a$）$_2$（ｔは１または２）。$R^a$は、それぞれ独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール（１つ以上のハロ基と随意に置換された）、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、または、ヘテロアリールアルキルであり、R^bは、それぞれ独立して直接結合、または、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、R^cは、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、上記置換基のそれぞれは、別段の定めがない限り置換されない。

【００２０】

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、および、硫黄から選ばれる２～１７の炭素原子、

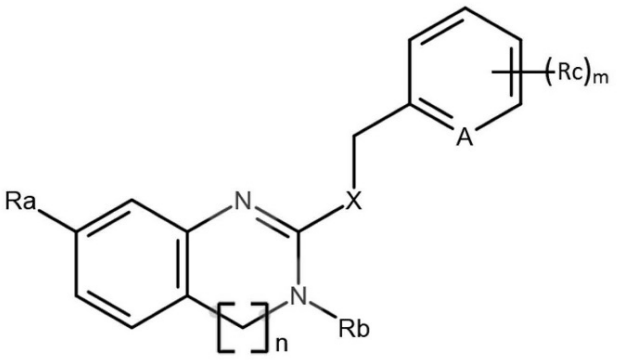
および、１～６のヘテロ原子を含む、３～１８員環の芳香環ラジカルから得られるラジカルを指す。本願明細書中に用いられるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってよく、環系における環の少なくとも１つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケル理論に従った環式の、非局在化（４ｎ＋２）π－電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子は、随意に酸化する。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に４級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残部に付着する。ヘテロアリールの例は、これに限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、１，３-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２-ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２-ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７-ジヒドロ－５Ｈ-シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３-ｄ］ピリミジニル、５，６-ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６-ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７-ジヒドロ-５Ｈ-ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２-ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ［３，２-ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０-ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０-ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０-ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル，イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、５，８-メタノ-５，６，７，８-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、１，６-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、２-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ-オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１-フェニル-１Ｈ-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ［３，４-ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド［３，２-ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４-ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８-テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８-テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３-ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９-テトラヒドロ-５Ｈ-シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３-ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８-テトラヒドロピリド［４，５-ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３-ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２-ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３-ｃ］ピリジニル、および、チオフェニル（すなわち、チエニル）を含む。本願明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、以下から選ばれた１つ以上の置換基によって随意に置換された、上記定義されたようなヘテロアリールラジカルを含むことを意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｏ－Ｒ－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$

R^a（tは１または２）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（tは１または２）、$-R^b-S(O)_tR^a$（tは１または２）、および、$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（tは１または２）。R^aは、それぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、または、ヘテロアリールアルキルであり、R^bは、それぞれ独立して、直接結合、または、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、R^cは、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、上記置換基の各々は、別段の定めがない限り置換されない。

【００２１】

用語「薬学的に許容される塩」とは、無機または有機塩基、および、無機または有機酸を含む薬学的に許容される無毒の塩基または酸から調製される塩を指す。用語「薬学的に許容される塩」の範囲に含まれる塩基性化合物の塩は、本発明の化合物の無毒な塩のことを指し、一般的に、遊離塩基と適切な有機または無機酸とを反応させることにより調製される。本発明の塩基性化合物の代表的な塩は、これらに限定されないが、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスピラート、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸塩、ホウ酸塩、ブロミド（臭化物）、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カンシラート、炭酸塩、クロリド、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジエチル酢酸塩、ジグルコン酸塩、二塩酸塩、ドデシル硫酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシルレゾルシナート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、２-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨージド（ヨウ化物）、イソニコチン酸塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、メタンスルホン酸塩、ムチン酸塩、２-ナフタレンスルホン酸塩、ナプシラート、ニコチン酸塩、硝酸塩、Ｎ－メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ピメリン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩、ウンデコン酸塩、吉草酸塩などを含む。さらに、本発明の化合物が酸性部分を含有する場合、その適切な薬学的に許容される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む無機塩基に由来する塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩も含まれる。薬学的に許容される有機無毒性塩基に由来する塩は、第１級、第２級および第３級アミン、環状アミン、ジシクロヘキシルアミン、および、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２-ジエチルアミノエタノール、２-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、Ｎ-エチルモルホリン、Ｎ-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩基性イオン交換樹脂の塩を含む。また、含まれる塩基性窒素含有基は、例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロリド、ブロミド、および、ヨージドなどの低級アルキルハライド、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルなどの硫酸ジアルキル、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミド、および、ヨージドなどの長鎖ハライド、ベンジルおよびフェネチルブロミドなどのアラルキルハライドなどによって４級化され得る。

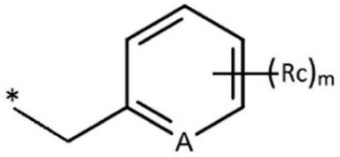
【００２２】
用語「被検体」は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、培養細胞、および、それらのトランスジェニック種などの生体を含む。好適な実施形態では、被検体はヒトである。
【００２３】
用語「投与」は、本発明の有効成分が意図された機能を発揮できる投与の経路を含む。
【００２４】
用語「治療する」または「治療」は、疾患または症状の影響を低下させる方法のことを指す。また、治療とは、症状そのものでなく、疾患または症状の根本的な原因を軽減する方法を指す。治療は、疾患をいかなるレベルから軽減させるものであってよく、これに限定されないが、疾患の症候または症状を完全に取り除き得る。
【００２５】
用語「予防」または「予防する」は、標的疾患に関連する症状を防ぐことを意味する。
【００２６】
「治療効果のある量」とは、化合物、材料、または、本発明の化合物を含む組成物が、薬物治療に適用できる妥当なリスク／ベネフィット比で所望の治療効果を発揮できる量を意味する。
【００２７】
用語「神経障害」とは、哺乳類の中枢または末梢神経系の望ましくない状態のことを指す。「神経障害」は、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など）、神経精神病（一般的な不安障害などの統合失調症および不安神経症）を含む。神経障害の例としては、ＭＬＳ（小脳性運動失調）、ハンチントン病、ダウン症候群、脳血管性痴呆、てんかん重積症、打撲傷（脊髄損傷および頭部外傷など）、ウイルス感染による神経変性（エイズ、脳症など）、てんかん、良性健忘症、非開放性頭部損傷、睡眠障害、うつ病（双極性障害など）、痴呆、運動障害、精神病、アルコール依存症、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）などが挙げられる。「神経障害」は、その障害に関連するあらゆる望ましくない状態も含む。例えば、神経変性疾患を治療する方法は、神経変性疾患に関連する記憶喪失、および／または、認知機能の喪失を治療する方法を含む。このような方法は、神経変性疾患の特徴である神経機能の喪失を治療または予防することも含むであろう。
【００２８】
本発明の化合物
本発明の一側面は、式（Ｉ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩を提供する。
【化１】



（Ｉ）

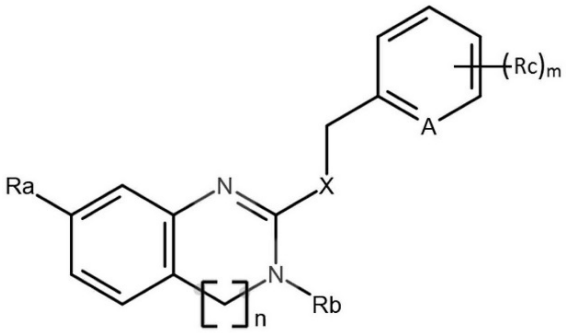
ｎは、０または１であり、
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、または、－ＮＲｎ－であり、
Ｒｎは、Ｈであるか、または、

【化２】



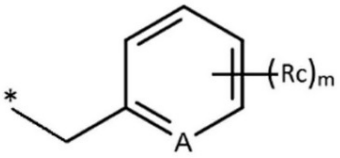
であり、
Ａは、－ＣＨ、－ＣＲｃ、または、Ｎであり、
Ｒａは、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ１、－ＯＲａ２、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｔ－ＯＲａ４であり、
Ｒａ１は、Ｈ、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキルであり、
Ｒａ２は、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、ホスホン酸塩、ジアリールホスホン酸塩、または、Ｏ－保護基であり、
Ｒａ３およびＲａ４は、それぞれ独立して保護基、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２－Ｃ１５アルケニル、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐ、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ－Ｃ６－１０アリール、－Ｔ－Ｃ５－１０ヘテロアリール、－Ｔ－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、－Ｔ－アダマンチル、または、－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ６－１０アリールであり、
アルキレンは、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐと置換され、
Ｒａ３ｐは、Ｈ、または、Ｎ－保護基であり、
Ｒｂは、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２-Ｃ１５アルケニル、Ｃ１－３アルコキシ－Ｃ１－１５アルキル－、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ’－Ｃ６－１０アリール、または、－Ｔ’－Ｃ５－１０ヘテロアリールであり、
Ｒｃは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルコキシル、保護されていないもしくは保護されているヒドロキシル基、または、-Ｃ１－１０アルキレン－Ｙ－Ｃ６－１０ヘテロアリールであり、
－Ｙ－は、－ＣＨ２－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または、－Ｓ－であり、
記号＊は、結合位置を表し、
ｍは、０～４の整数であり、
－Ｔ－は、存在しないか、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり、
－Ｔ’－は、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり、
ヘテオアリールは、それぞれ独立してＳ、Ｎ、または、Ｏである少なくとも１つのヘテロ原子を含み、
アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン、および、アルケニレンは、それぞれ独立して、少なくとも１つの置換基と置換されないかまたは置換され、
置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、保護基、保護されたもしくは保護されないアミノ基、ニトロ、ニトロソ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルコキシまたはＣ３－１０シクロアルキルであり、
ＲｂがＨの場合、互変異性体が含まれ、
Ｘが－Ｓ－または－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｒａが-ＯＲａ２であり、Ｒａ２がＨ、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルキルである場合、Ａは、-ＣＨもしくは-ＣＲｃであり、
Ｘが－Ｓ－または－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｒａが-Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ１，である場合、Ｒｂは、直鎖もしくは分枝鎖のＣ６－１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ６－１５アルケニル、Ｃ１－３アルコキシ－Ｃ１－１５アルキル－、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ’－Ｃ６－１０アリール、または、－Ｔ’－Ｃ５

－１０ヘテロアリールである。
【００２９】
一実施形態では、本発明は、式（Ｉ－ａ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩を提供する。
【化３】



（Ｉ－ａ）

ｎは、０または１であり、
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、または、－ＮＲｎ－であり、
Ｒｎは、Ｈであるか、または、
【化４】



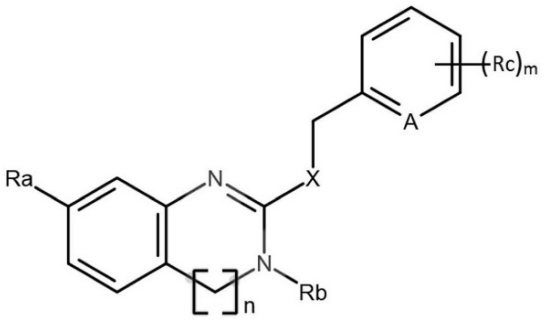
であり、
Ａは、－ＣＨ、－ＣＲｃ、または、Ｎであり、
Ｒａは、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ１、－ＯＲａ２、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｔ－ＯＲａ４であり、
Ｒａ１は、Ｈ、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキルであり、
Ｒａ２は、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、ジアリールホスホン酸塩、または、Ｏ－保護基であり、
Ｒａ３およびＲａ４は、それぞれ独立して保護基、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２－Ｃ１５アルケニル、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐ、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ－Ｃ６－１０アリール、－Ｔ－Ｃ５－１０ヘテロアリール、－Ｔ－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、または、－Ｔ－アダマンチルであり、
Ｒａ３ｐは、Ｈ、または、Ｎ－保護基であり、
Ｒｂは、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２-Ｃ１５アルケニル、Ｃ１－３アルコキシ－Ｃ１－１５アルキル－、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ’－Ｃ６－１０アリール、または、－Ｔ’－Ｃ５－１０ヘテロアリールであり、
Ｒｃは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルコキシル、保護されていないもしくは保護されているヒドロキシル基、または、-Ｃ１－１０アルキレン－Ｙ－Ｃ６－１０ヘテロアリールであり、
－Ｙ－は、－ＣＨ２－、－ＮＨ－、Ｏ－、または、－Ｓ－であり、

記号＊は、結合位置を表し、
ｍは、０～４の整数であり、
－Ｔ－は、存在しないか、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり、
－Ｔ’－は、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり；
ヘテオアリールは、それぞれ独立してＳ、Ｎ、または、Ｏである少なくとも１つのヘテロ原子を含み、
前記アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン、および、アルケニレンは、それぞれ独立して、少なくとも１つの置換基と置換されないかまたは置換され、
前記置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、保護基、保護されたもしくは保護されないアミノ基、ニトロ、ニトロソ、直鎖または分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルコキシ、または、Ｃ３－１０シクロアルキルであり、
Ｒｂが Ｈの場合、互変異性体が含まれ、
Ｘが－Ｓ－または－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｒａが-ＯＲａ２であり、Ｒａ２がＨ、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルキルである場合、Ａは、-ＣＨもしくは-ＣＲｃであり、
Ｘが－Ｓ－または－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｒａが-Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ１である場合、Ｒｂは、直鎖もしくは分枝鎖のＣ６－１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ６－１５アルケニル、Ｃ１－３アルコキシ－Ｃ１－１５アルキル－、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ’－Ｃ６－１０アリール、または、－Ｔ’－Ｃ５－１０ヘテロアリールである。

【００３０】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ－ｂ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩を提供する。

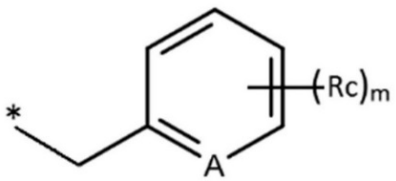
【化５】



（Ｉ－ｂ）

ｎは、０または１であり、
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、または、－ＮＲｎ－であり、
Ｒｎは、Ｈであるか、または、

【化６】

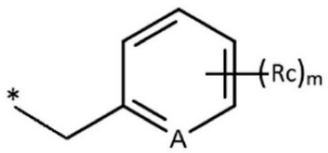


であり、
Ａは、－ＣＨ、－ＣＲｃ、または、Ｎであり、
Ｒａは、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ１、－ＯＲａ２、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３であり、
Ｒａ１は、Ｈ、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキルであり、

R_{a2}は、H、直鎖もしくは分枝鎖のC_1－C_{15}アルキル、ホスホン酸塩、ジアリールホスホン酸塩、または、O－保護基であり、
R_{a3}は、－T－NHR_{a3p}、－T－NH－C（＝O）－O－C_{1-10}アルキル、または、－C_{1-3}アルキレン－C_{6-10}アリールであり、
前記アルキレンは、－T－NHR_{a3p}と置換され、
R_{a3p}は、H、または、N－保護基であり、
R_bは、H、直鎖もしくは分枝鎖のC_1－C_{15}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-10}アルキル－、－T’－C_{3-10}シクロアルキル、－T’－C_{3-10}シクロアルケニル、－T’－C_{6-10}アリール、または、－T’－C_{5-10}ヘテロアリールであり、
R_cは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のC_1－C_{15}アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のC_{1-15}アルコキシル、保護されていないもしくは保護されているヒドロキシル基、または、-C_{1-10}アルキレン－Y－C_{6-10}ヘテロアリールであり、
－Y－は、－CH_2－、－NH－、O－、または、－S－であり、
記号＊は、結合位置を表し、
mは、０～４の整数であり、
－T－は、存在しないか、C_{1-3}アルキレン、または、C_{2-3}アルケニレンであり、
－T’－は、C_{1-3}アルキレンであり、
ヘテオアリールは、それぞれ独立してS、N、または、Oである少なくとも１つのヘテロ原子を含み、
アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、および、ヘテロアリールは、それぞれ独立して、少なくとも１つの置換基と置換されないかまたは置換され、
置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、保護されたもしくは保護されないアミノ基、ニトロ、ニトロソ、直鎖または分枝鎖のC_1－C_{15}アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のC_1-C_{15}アルコキシまたはC_{3-10}シクロアルキルであり、
R_bがHの場合、互変異性体が含まれ、
Xが－S－または－S（＝O）－であり、R_aが－OR_{a2}であり、R_{a2}がHまたは直鎖もしくは分枝鎖のC_{1-15}アルキルである場合、Aは、－CHまたは－CR_cであり、
Xが－S－または－S（＝O）－であり、R_aが－C（＝O）OR_{a1}である場合、R_bは、直鎖もしくは分枝鎖のC_{6-15}アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のC_{6-15}アルケニル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-15}アルキル－、－T’－C_{3-10}シクロアルキル、－T’－C_{3-10}シクロアルケニル、－T’－C_{6-10}アリール、または、－T’－C_{5-10}ヘテロアリールである。

【００３１】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩を提供する。
nは、０または１であり、
Xは、－S－、－S（＝O）－、または、－NR_n－であり、
R_nはHであるか、または、
【化７】



であり、
Aは、－CH、－CR_c、または、Nであり、
R_aは、－OR_{a2}、－O－C（＝O）R_{a3}、または、－O－C（＝O）－T－OR_{a4}であり、
R_{a2}は、H、直鎖もしくは分枝鎖のC_1－C_{15}アルキル、ホスホン酸塩、ジアリール

ホスホン酸塩、または、Ｏ－保護基であり、
Ｒａ３およびＲａ４は、それぞれ独立して保護基、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２－Ｃ１５アルケニル、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐ、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ－Ｃ６－１０アリール、－Ｔ－Ｃ５－１０ヘテロアリール、－Ｔ－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、－Ｔ－アダマンチル、または、－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ６－１０アリールであり、
アルキレンは、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐと置換され、
Ｒａ３ｐは、Ｈ、または、Ｎ－保護基であり、
Ｒｂは、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２-Ｃ１５アルケニル、Ｃ１－３アルコキシ－Ｃ１－１５アルキル－、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ’－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ’－Ｃ６－１０アリール、または、－Ｔ’－Ｃ５－１０ヘテロアリールであり、
Ｒｃは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルコキシル、保護されていないもしくは保護されているヒドロキシル基、または、-Ｃ１－１０アルキレン－Ｙ－Ｃ６－１０ヘテロアリールであり、
－Ｙ－は、－ＣＨ２－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または、－Ｓ－であり、
記号＊は、結合位置を表し、
ｍは、０～４の整数であり、
－Ｔ－は、存在しないか、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり、
－Ｔ’－は、Ｃ１－３アルキレン、または、Ｃ２－３アルケニレンであり、
ヘテオアリールは、それぞれ独立してＳ、Ｎ、または、Ｏである少なくとも１つのヘテロ原子を含み、
アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン、および、アルケニレンは、それぞれ独立して、少なくとも１つの置換基と置換されないかまたは置換され、
置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、保護基、保護されたもしくは保護されないアミノ基、ニトロ、ニトロソ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルコキシもしくはＣ３－１０シクロアルキルであり、
ＲｂがＨの場合、互変異性体が含まれ、
Ｘが－Ｓ－または－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｒａが－ＯＲａ２であり、Ｒａ２がＨ、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルキルである場合、Ａは、－ＣＨまたは－ＣＲｃである。

【００３２】

さらなる実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、または、その薬学的に許容される塩を提供する。
ｎは、０であり、
Ｘは、－Ｓ（＝Ｏ）－であり、
Ａは、Ｎであり、
Ｒａは、-ＯＲａ２、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｔ－ＯＲａ４であり、
Ｒａ２は、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、ホスホン酸塩、ジアリールホスホン酸塩、または、Ｏ－保護基であり、
Ｒａ３およびＲａ４は、それぞれ独立して保護基、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１-Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ２－Ｃ１５アルケニル、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルキル、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐ、－Ｔ－Ｃ３－１０シクロアルケニル、－Ｔ－Ｃ６－１０アリール、－Ｔ－Ｃ５－１０ヘテロアリール、－Ｔ－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、－Ｔ－アダマンチル、または、－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ６－１０アリールであり、
アルキレンは、－Ｔ－ＮＨＲａ３ｐと置換され、
Ｒａ３ｐは、Ｈ、または、Ｎ―保護基であり、
Ｒｂは、Ｈであり、

ｍは、３であり、
Ｒｃは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－Ｃ１５アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１５アルコキシルである。
【００３３】
一実施形態において、ｎは、０である。
【００３４】
一実施形態において、ｍは、０～３の整数である。
【００３５】
いくつかの実施形態において、Ｒａは、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ１－４アルキル、Ｈ、－ＯＲａ２であり、
Ｒａ２は、Ｈ、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１０アルキル、または、Ｏ－保護基、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３であり、Ｒａ３は、独立してｔｅｒｔ－ブチル保護基；ハロゲン、ｔｅｒｔ－ブチル保護基、または、保護されたアミノ基によって置換されないかまたは置換された直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１０アルキル；直鎖または分枝鎖のＣ２－１０アルケニル；Ｃ１－４アルコキシ；Ｃ３－１０シクロアルキル；－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ３－１０シクロアルキル；－Ｃ３－１０シクロアルケニル；Ｃ１－１０アルキル、ニトロ、Ｃ１－１５アルコキシ、または、ハロゲンによって置換されないかまたは置換された－Ｃ６－１０アリール；Ｃ１－１０アルコキシによって置換されないかまたは置換された－Ｃ５－１０ヘテロアリール；Ｃ２－３アルケニレン－Ｃ６－１０アリール；－Ｃ１－３アルキレン－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル；アダマンチル、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキルであり、Ｃ６－１０アリールは、ハロゲンによって置換されないかまたは置換される。
【００３６】
いくつかの実施形態では、Ｒａは、－Ｏ－Ｃ１－１０アルキル、－Ｏ－保護基、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３であり、Ｒａ３は、ｔｅｒｔ－ブチル保護基；アダマンチル；ハロゲンまたはｔｅｒｔ－ブチル保護基で置換されないかまたは置換された直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－１０アルキル；Ｃ１－４アルコキシ；Ｃ１－１０アルキル、ニトロ、Ｃ１－１５アルコキシ、または、ハロゲンで置換されないかまたは置換された－Ｃ６－１０アリール；Ｃ３－１０シクロアルキル；－Ｃ３－１０シクロアルケニル；直鎖または分枝鎖のＣ２－１０アルケニル；－Ｃ５－１０ヘテロアリール；－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ３－１０シクロアルキル；Ｃ２－３アルケニレン－Ｃ６－１０アリール；－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキルであり、－Ｃ６－１０アリールは、ハロゲンで置換されないかまたは置換される。いくつかの実施形態では、Ｒａは、－Ｏ－Ｃ１－４アルキル、－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル保護基、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ３であり、Ｒａ３は、ｔｅｒｔ－ブチル保護基；アダマンチル；ハロゲンまたはｔｅｒｔ－ブチル保護基で置換されないかまたは置換された直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－８アルキル；Ｃ１－４アルコキシ；Ｃ１－６アルキル、ニトロ、Ｃ１－４アルコキシ、または、ハロゲンで置換されないか置換された－フェニル；Ｃ３－６シクロアルキル；－Ｃ３－６シクロアルケニル；直鎖または分枝鎖のＣ２－６アルケニル；－Ｃ５－６ヘテロアリール；－Ｃ１－３アルキレン－Ｃ３－６シクロアルキル；Ｃ２－３アルケニレン－フェニル、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－４アルキルであって、フェニルは、ハロゲンと置換されないかまたは置換される。いくつかのさらなる実施形態では、Ｃ３－６シクロアルキルは、シクロプロピル、または、シクロヘキシルである。いくつかのさらなる実施形態では、－Ｃ３－１０シクロアルケニルは、シクロヘキセニルである。
【００３７】
いくつかのさらなる実施形態では、ヘテロアリールは、ピロリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロチオフェニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサチオラニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テト

ラヒドロピラニル、ピラニル、ジオキサニル、チアニル、チオピラニル、モルホリニル、オキサジニル、または、チアジニルである。さらなる実施形態では、ヘテロアリールは、フラニル、イソオキサゾリル、または、チオフェニルである。

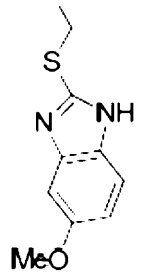
【００３８】

いくつかの実施形態では、R_aは、－ＯＨ、－ＣＯＯＨ、－Ｏ－リン酸塩、－Ｏ－Ｃ１－６アルキルもしくは－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１－４アルキレン－ＮＨ（Ｆｍｏｃもしくは Ｂｏｃ保護基）、または、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－１０アルキルである。

【００３９】

いくつかの実施形態では、R_cは、それぞれ独立して直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－６アルキル、または、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－６アルコキシルである。いくつかの実施形態では、R_cは、それぞれ独立してハロゲン、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－６アルキル、直鎖もしくは分枝鎖のＣ１－６アルコキシル、または、－Ｃ１－１０アルケニレン－Ｙ－Ｃ６－１０ヘテロアリールである。Ｙは、Ｓであり、Ｃ６－１０ヘテロアリールは、Ｃ１－１５アルキル（好ましくはＣ１－４アルキル）、Ｃ１－１５アルケニル（好ましくはＣ２－４アルケニル）、Ｃ１－１５アルコキシ（好ましくはＣ１－４アルコキシ）、－ＯＨ、－NH_2、－NO_2、または、ハロゲンによって置換されないかもしくは置換される。さらなる実施形態では、－Ｃ１－１０アルケニレン－Ｙ－Ｃ６－１０ヘテオアリールは、以下の式で表される。

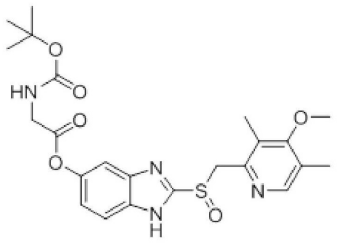
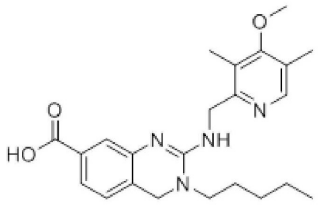
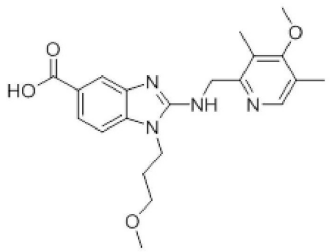
【化８】

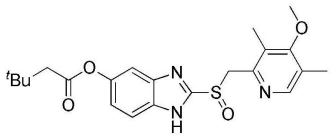
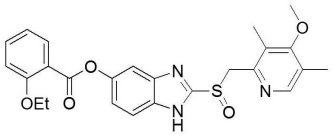
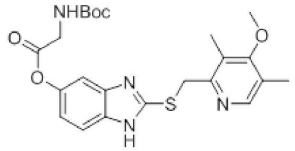
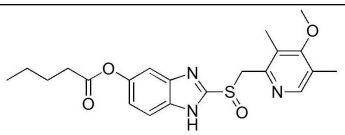


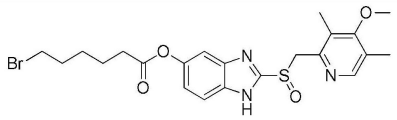
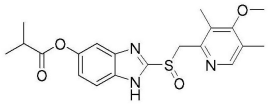
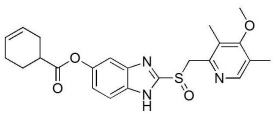
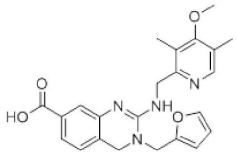
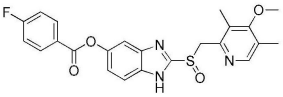
【００４０】

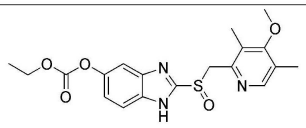
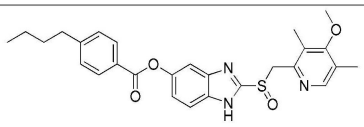
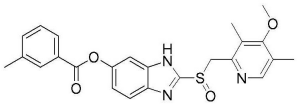
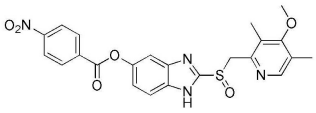
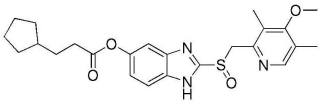
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、以下からなるグループから選ばれる化合物、または、その薬学的に許容される塩である。

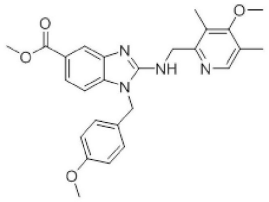
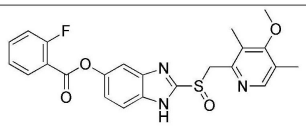
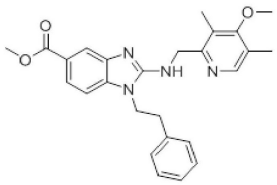
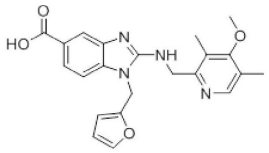
【表１】

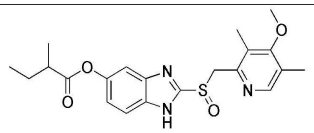
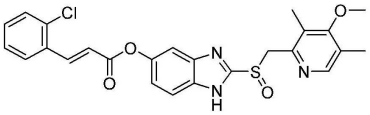
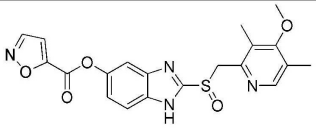
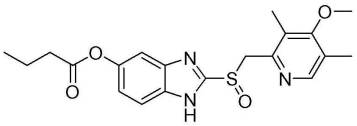
識別番号	分子量	化学構造
13001	488.56	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセテート
26090	410.52	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ペンチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
21115	398.46	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

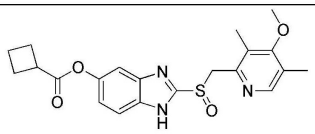
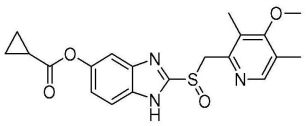
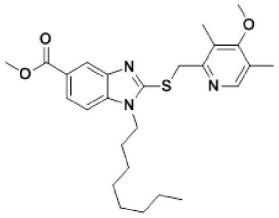
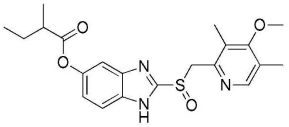
識別番号	分子量	化学構造
25030	429.17	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3,3-ジメチルブタノアート)
28096	479.55	 (2-(((5-メトキシ-4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-エトキシベンゾエート)
12093	472.56	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(tert-ブトキシカルボニル)グリシネート
25016	415.16	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ペンタノアート)

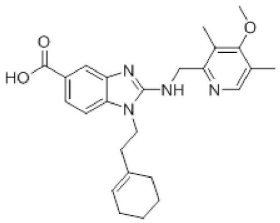
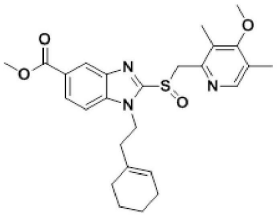
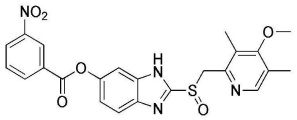
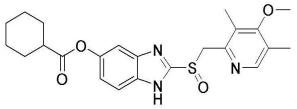
識別番号	分子量	化学構造
12130	508.43	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 6-ブロモヘキサノアート)
27077	401.48	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル イソブチレート
27079	449.52	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロヘクス-3-エンカルボキシレート
26089	420.47	 3-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
21129	453.12	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)ス

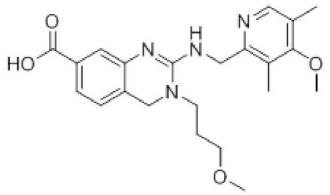
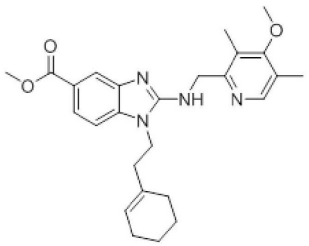
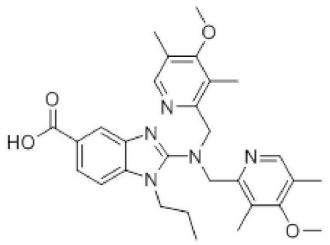
識別番号	分子量	化学構造
		ルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-フルオロベンゾエート)
25032	403.12	 (エチル(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボナート)
26098	491.61	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-ブチルベンゾエート)
21127	449.14	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-メチルベンゾエート)
25017	480.11	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-ニトロベンゾエート)
12128	455.18	

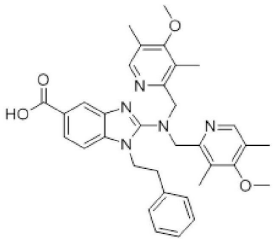
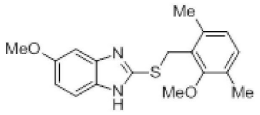
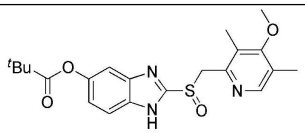
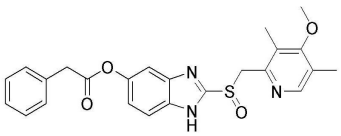
識別番号	分子量	化学構造
		(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-シクロペンチルプロパノエート)
26071	460.53	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
11021	453.12	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-フルオロベンゾエート)
21118	444.22	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-フェネチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
26070	406.44	

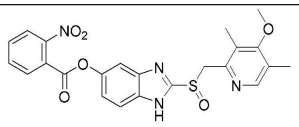
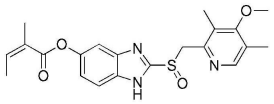
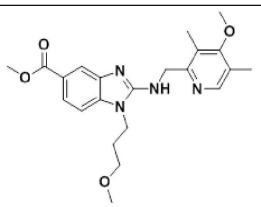
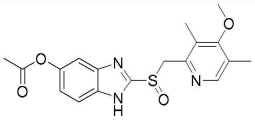
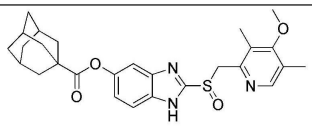
識別番号	分子量	化学構造
		1-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
25029	415.16	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-メチルブタノアート)
12129	495.98	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル (E)-3-(2-クロロフェニル)アクリレート)
11023	426.10	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル イソオキサゾール-5-カルボキシレート)
26096	401.48	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ブチレート)

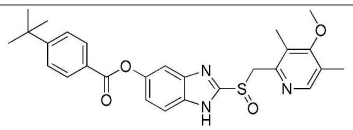
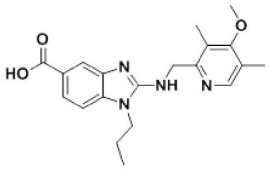
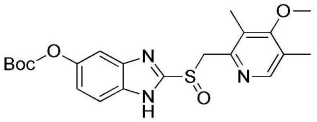
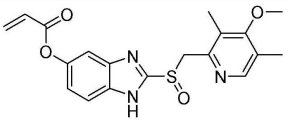
識別番号	分子量	化学構造
25027	413.14	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロブタンカルボキシレート)
28092	399.13	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-5-イル シクロプロパンカルボキシレート)
12088	469.64	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1-オクチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
12127	415.5	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-メチルブタノアート)

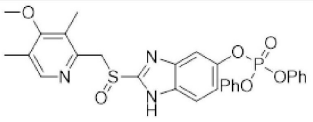
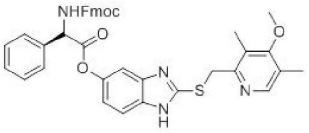
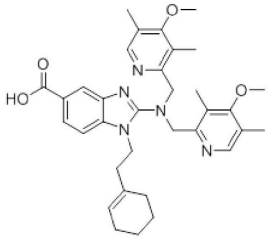
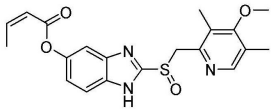
識別番号	分子量	化学構造
21117	434.54	 1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
12084	481.61	 メチル 1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
21126	480.11	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-ニトロベンゾエート)
26097	441.55	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロヘキサンカルボキシレート)

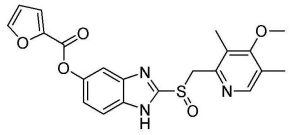
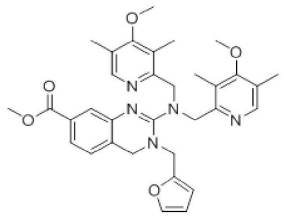
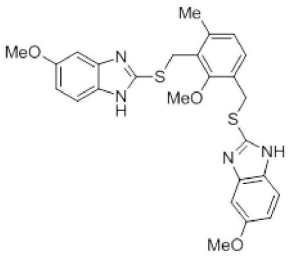
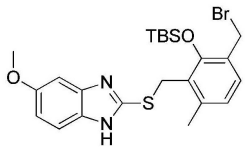
識別番号	分子量	化学構造
21110	412.49	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
21116	448.57	 メチル 1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
21120	517.27	 2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

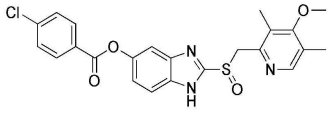
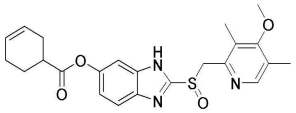
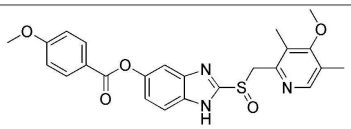
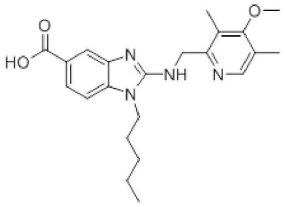
識別番号	分子量	化学構造
21121	579.28	 2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-フェネチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
22138	328.43	 5-メトキシ-2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
25015	415.16	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ピバレート)
28094	449.52	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-フェニルアセテート)

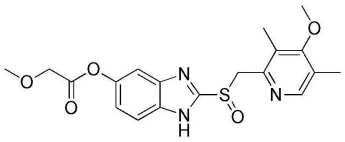
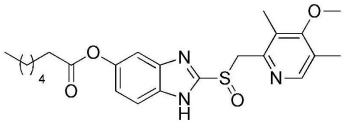
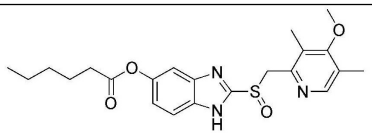
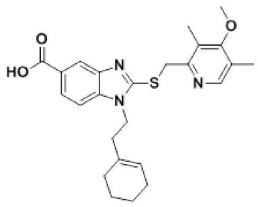
識別番号	分子量	化学構造
28091	480.11	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-ニトロベンゾエート)
21130	413.14	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル (Z)-2-メチルブタ-2-エノアート)
21103	412.49	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
21122	373.11	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル アセテート)
11022	493.62	

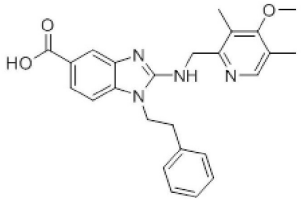
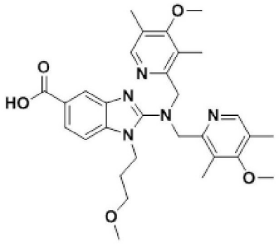
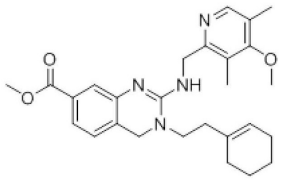
識別番号	分子量	化学構造
		(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル (3r,5r,7r)-アダマンタン-1-カルボキシレート)
11030	491.61	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-(tert-ブチル)ベンゾエート)
21102	368.44	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
21132	431.15	 tert-ブチル(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボナート
12123	385.44	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル アクリレート)

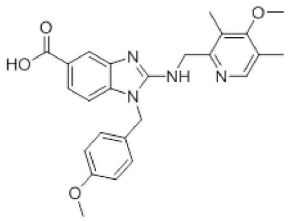
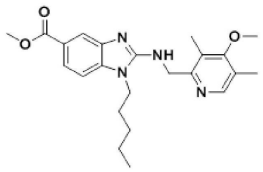
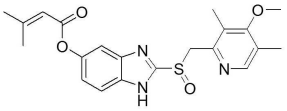
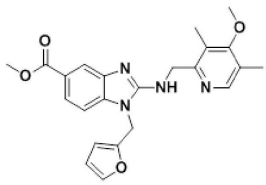
識別番号	分子量	化学構造
13084	563.56	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル リン酸ジフェニル
12094	670.78	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-フェニルアセテート
21105	583.73	 2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
12124	399.46	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(Z)-ブタ-2-エノアート)

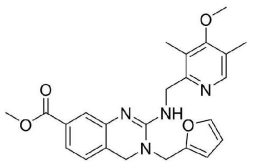
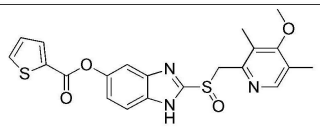
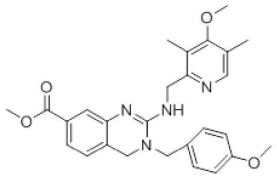
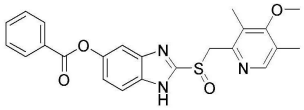
識別番号	分子量	化学構造
12122	425.46	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル フラン-2-カルボキシレート)
26072	583.69	 メチル 2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(フラン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート
22140	506.14	 2,2'-(((2-メトキシ-4-メチル-1,3-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(スルファンジイル))ビス(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)
21133	506.11	

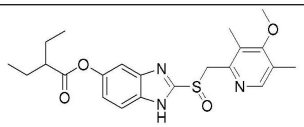
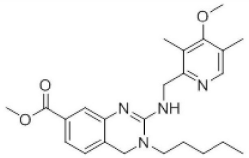
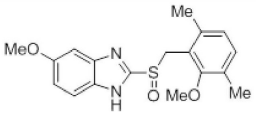
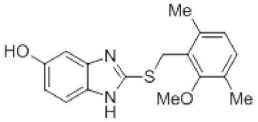
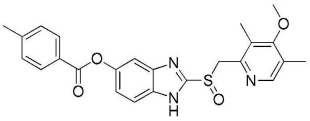
識別番号	分子量	化学構造
		2-((3-(ブロモメチル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-メチルベンジル)チオ)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
21125	469.09	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-クロロベンゾエート
27078	439.53	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロヘクス-3-エン-1-カルボキシレート)
11020	465.13	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-メトキシベンゾエート)
26076	396.49	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-ペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

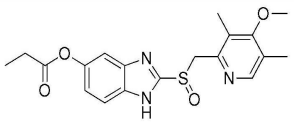
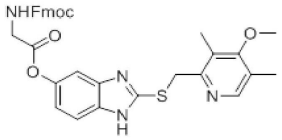
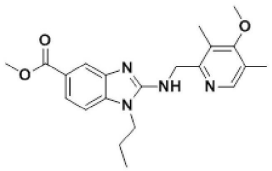
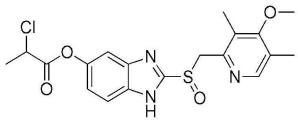
識別番号	分子量	化学構造
25031	403.12	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-メトキシアセテート)
21128	443.19	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ヘプタノエート
27076	429.53	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルヘキサノエート
12083	451.58	 1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

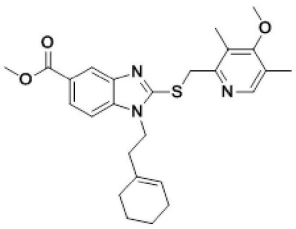
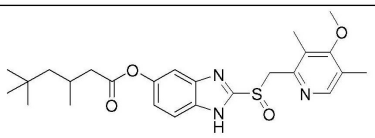
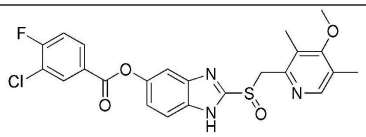
識別番号	分子量	化学構造
21119	430.20	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-フェネチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
21104	547.65	 2-(ビス(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
21106	462.59	 メチル 3-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

識別番号	分子量	化学構造
26077	446.51	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
26066	410.52	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-ペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
12125	413.49	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-メチルブタ-2-エノアート)
26065	420.46	 メチル 1-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダ

識別番号	分子量	化学構造
		ゾール-5-カルボキシレート
26079	434.50	 メチル 3-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート
25028	441.08	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル チオフェン-2-カルボキシレート)
26092	474.56	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート
21124	435.13	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ベンゾエート)

識別番号	分子量	化学構造
28093	429.53	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-エチルブタノアート)
26091	424.55	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ペンチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート
22139	344.11	 5-メトキシ-2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
22141	314.1	 2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オル
28087	449.14	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-メチルベ

識別番号	分子量	化学構造
		ンゾエート)
21123	387.13	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル プロピオナート)
12092	594.69	 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)グリシネート
21098	382.46	 メチル 2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
21131	421.09	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-クロロプロパノエート)

識別番号	分子量	化学構造
12082	465.61	 メチル 1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
28095	471.61	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3,5,5-トリメチルヘキサノエート
11031	487.93	 (2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-クロロ-4-フルオロベンゾエート)

【００４１】

本発明は、式Ｉ、式Ｉ－ａ、および、式Ｉ－ｂの化合物のすべての立体異性体を網羅する。式Ｉ、式Ｉ－ａ、および、式Ｉ－ｂの化合物に存在する不斉中心は、全てが互いに独立して（Ｒ）配置または（Ｓ）配置を有することができる。本発明の構造式において、キラル炭素への結合が直線として描かれている場合、キラル炭素の（Ｒ）配置および（Ｓ）配置の両方、従って、両方のエナンチオマーおよびそれらの混合物がその式に包含されることが理解される。特定の構造が記載される場合、その鏡像異性体（中心における（Ｒ）および（Ｓ）のいずれか）を意図している。同様に、キラル炭素のキラル指定なしに化合物名が記載されている場合、キラル炭素の（Ｒ）配置および（Ｓ）配置の両方、従って、個

々のエナンチオマーおよびそれらの混合物がその名称によって包含されることが理解される。

【００４２】

本発明は、全ての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマー、および、２以上の立体異性体の混合物、例えばあらゆる比率でのエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物を含む。従って、本発明の主題のエナンチオマーは、左旋性対掌体としても右旋性対掌体としてもエナンチオマー的に純粋な形態であり、ラセミ体の形態であり、また、２つのエナンチオマーのあらゆる比率での混合物の形態である。シス／トランス異性の場合、本発明は、シス型およびトランス型の両方、および、これらの型のすべての比率での混合物を含む。個々の立体異性体の調製は、必要に応じて、一般的方法による混合物の分離によって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって、合成のための立体化学的に均一な出発材料の使用によって、または、立体選択的合成によって行うことができる。任意で、立体異性体の分離前に誘導体化を行うことができる。立体異性体の混合物の分離は、式Ｉ、Ｉ－ａ、および、Ｉ－ｂの化合物の合成時の中間段階で行うか、または、最終ラセミ生成物で行うことができる。絶対立体化学は、必要に応じて、既知の立体配置の立体中心を含む試薬で誘導体化される結晶性生成物または結晶性中間体のＸ線結晶構造解析によって決定されてよい。本発明の化合物が互変異化し得る場合、すべての個々の互変異体、および、それらの混合物が本発明の範囲に含まれる。本発明は、そのような全ての異性体、ならびに、そのようなラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびそれらの混合物の、塩、溶媒和物（水和物など）、および、溶媒和塩を含む。

【００４３】

本発明による化合物の基本的な調製手順

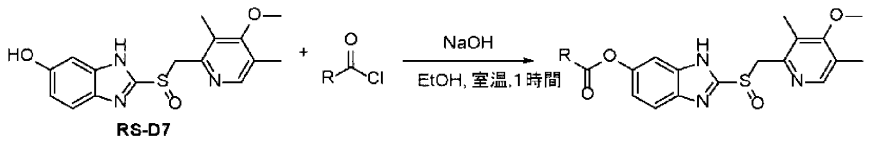
【００４４】

本発明の式（Ｉ）の化合物は、一般的な化学合成法によって調製される。本発明のいくつかの実施形態に従う化合物の調製を以下に示す。

【００４５】

ＲＳ－Ｄ７からの本発明の化合物の調製ための合成スキームおよび手順

【化９】



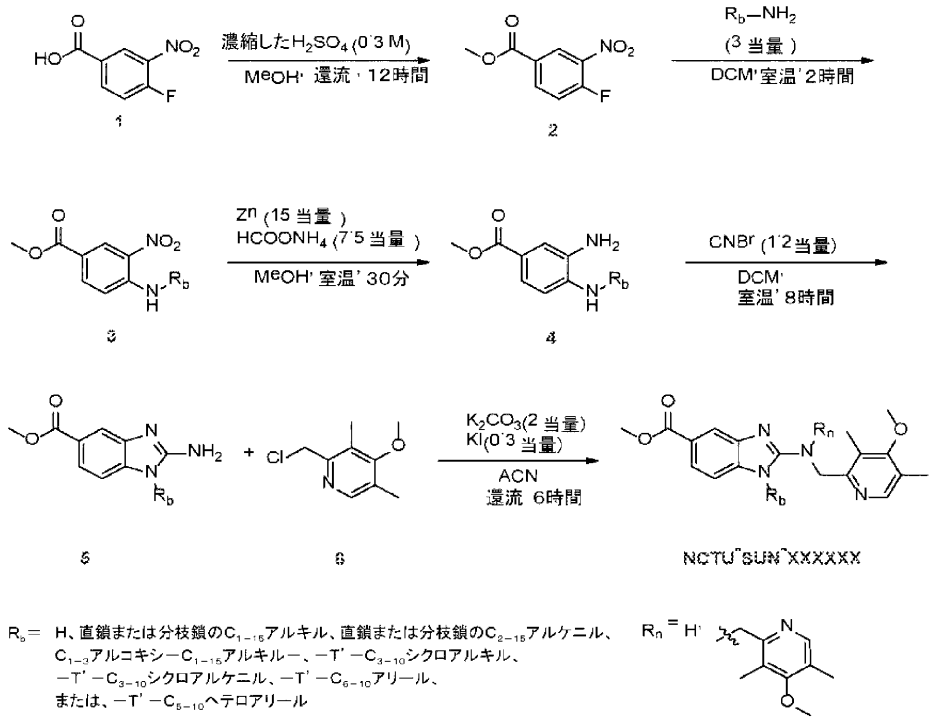
RS-D7

Ｒは、－Ｒａ３、または、－Ｔ－ＯＲａ４である。

【００４６】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０６５シリーズの調整のための合成スキームおよび手順

【化１０】



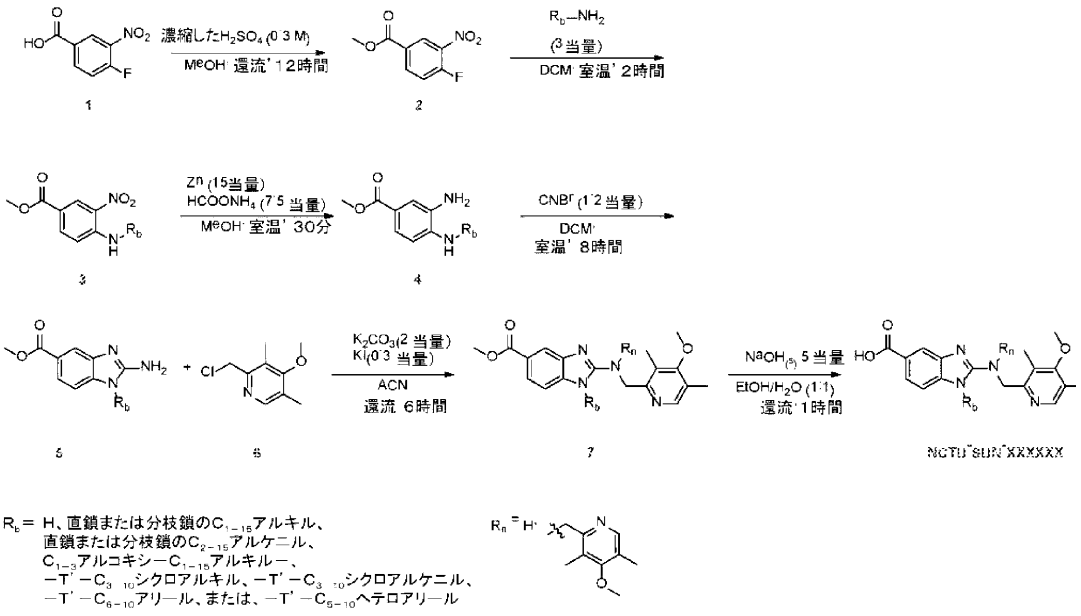
R_b= H、直鎖または分枝鎖のC_{1-15}アルキル、直鎖または分枝鎖のC_{2-15}アルケニル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-15}アルキル－、－T'－C_{3-10}シクロアルキル、－T'－C_{3-10}シクロアルケニル、－T'－C_{6-10}アリール、または、－T'－C_{5-10}ヘテロアリール

R_n = H,

【００４７】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０７０シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

【化１１】



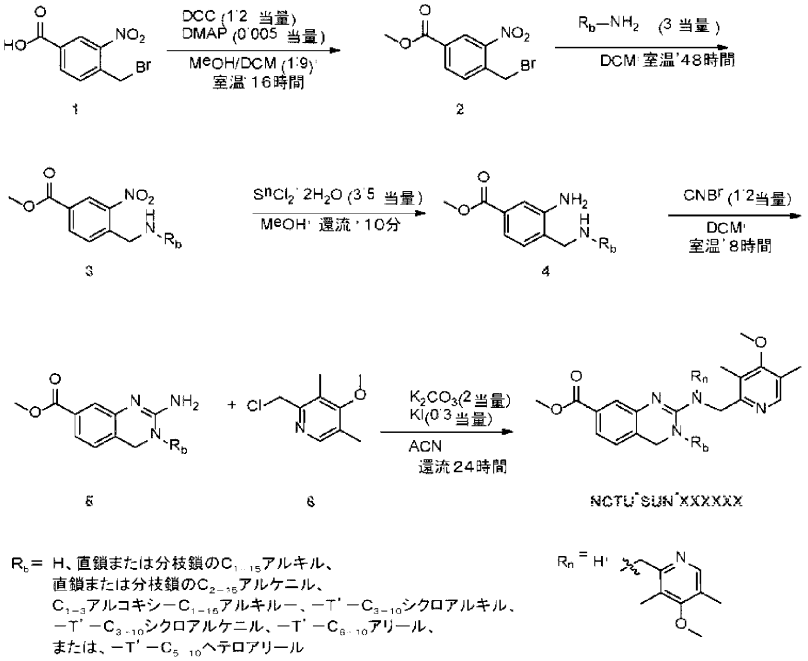
R_b= H、直鎖または分枝鎖のC_{1-15}アルキル、直鎖または分枝鎖のC_{2-15}アルケニル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-15}アルキル－、－T'－C_{3-10}シクロアルキル、－T'－C_{3-10}シクロアルケニル、－T'－C_{6-10}アリール、または、－T'－C_{5-10}ヘテロアリール

R_n = H,

【００４８】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０７９シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

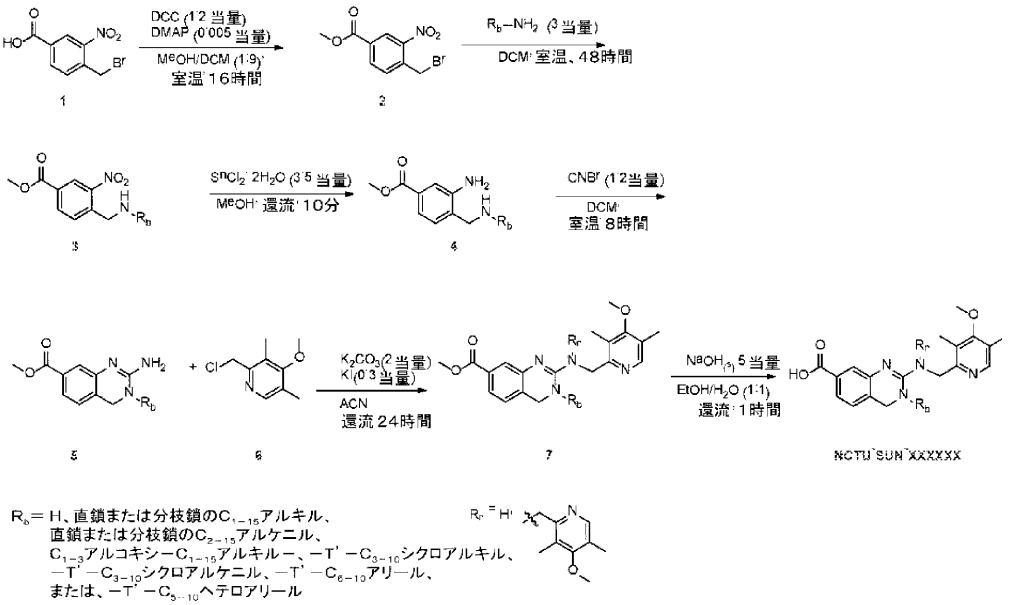
【化１２】



【００４９】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０８９シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

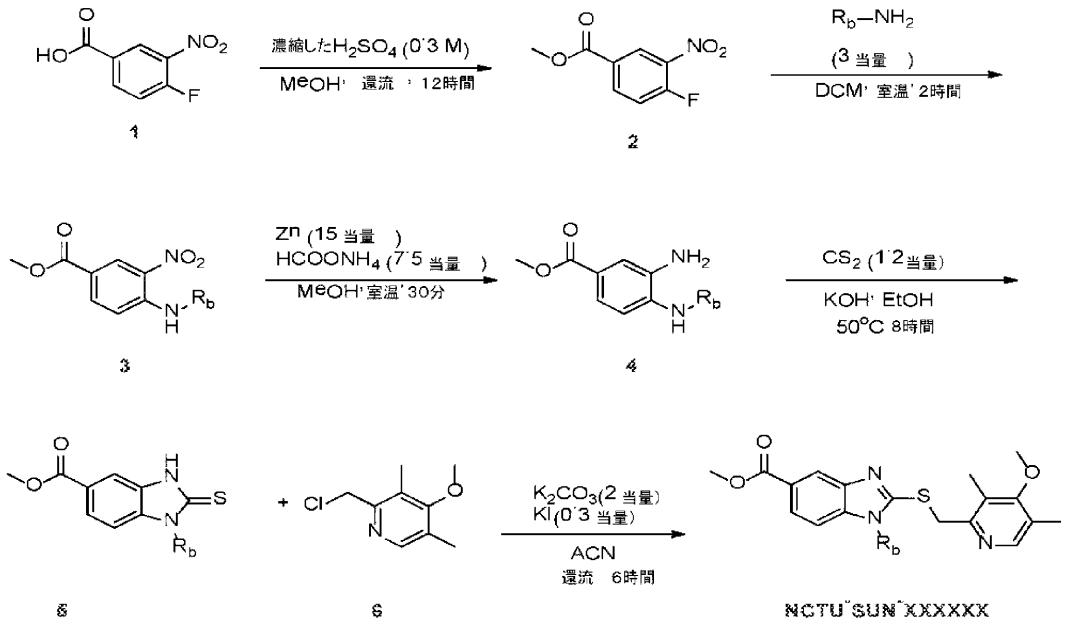
【化１３】



【００５０】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８２シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

【化１４】

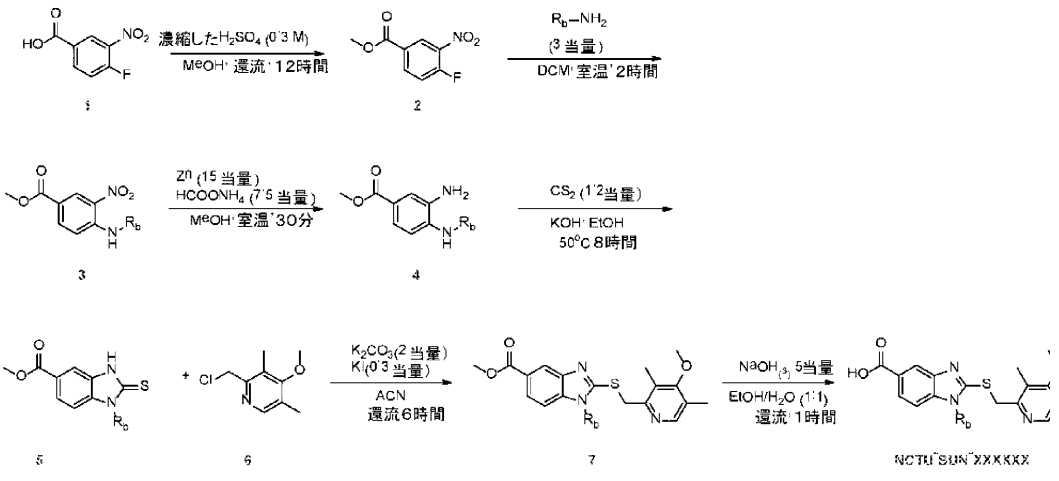


R_b= H、直鎖または分枝鎖のC_{1-15}アルキル、直鎖または分枝鎖のC_{2-15}アルケニル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-15}アルキル－、
－T－C_{3-10}シクロアルキル、－T－C_{3-10}シクロアルケニル、－T－C_{6-10}アリール、または、－T－C_{5-10}ヘテロアリール

【００５１】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８３シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

【化１５】

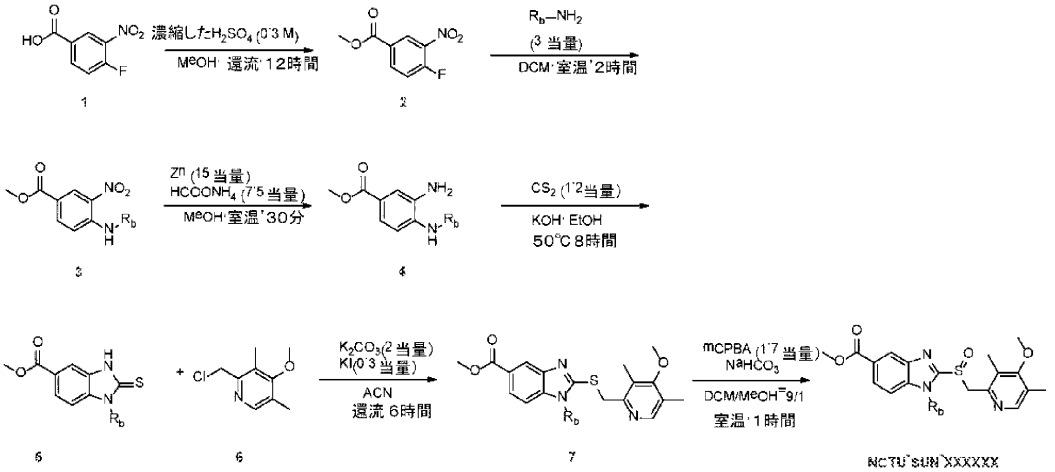


R_b= H、直鎖または分枝鎖のC_{1-15}アルキル、直鎖または分枝鎖のC_{2-15}アルケニル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-15}アルキル－、
－T－C_{3-10}シクロアルキル、－T－C_{3-10}シクロアルケニル、－T－C_{6-10}アリール、または、－T－C_{5-10}ヘテロアリール

【００５２】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８４シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

【化１６】

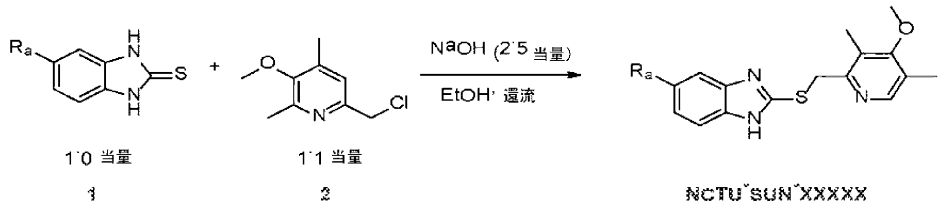


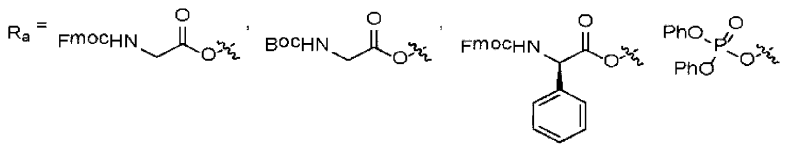
R_b＝H、直鎖または分枝鎖のC_{1-15}アルキル、直鎖または分枝鎖のC_{2-15}アルケニル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-15}アルキル－、
－T’－C_{3-10}シクロアルキル、－T’－C_{3-10}シクロアルケニル、－T’－C_{6-10}アリール、または、－T’－C_{5-10}ヘテロアリール

【００５３】

ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０９２シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

【化１７】

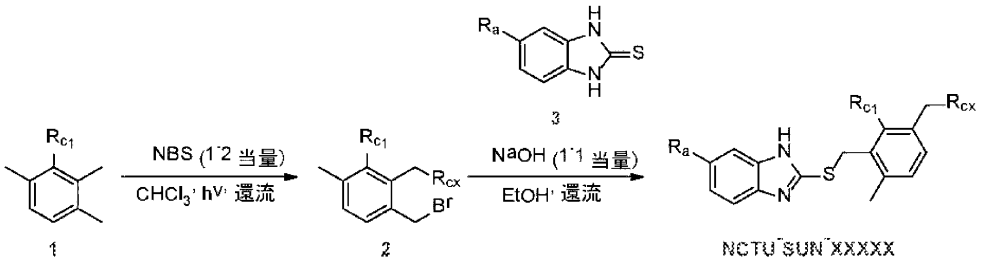




【００５４】

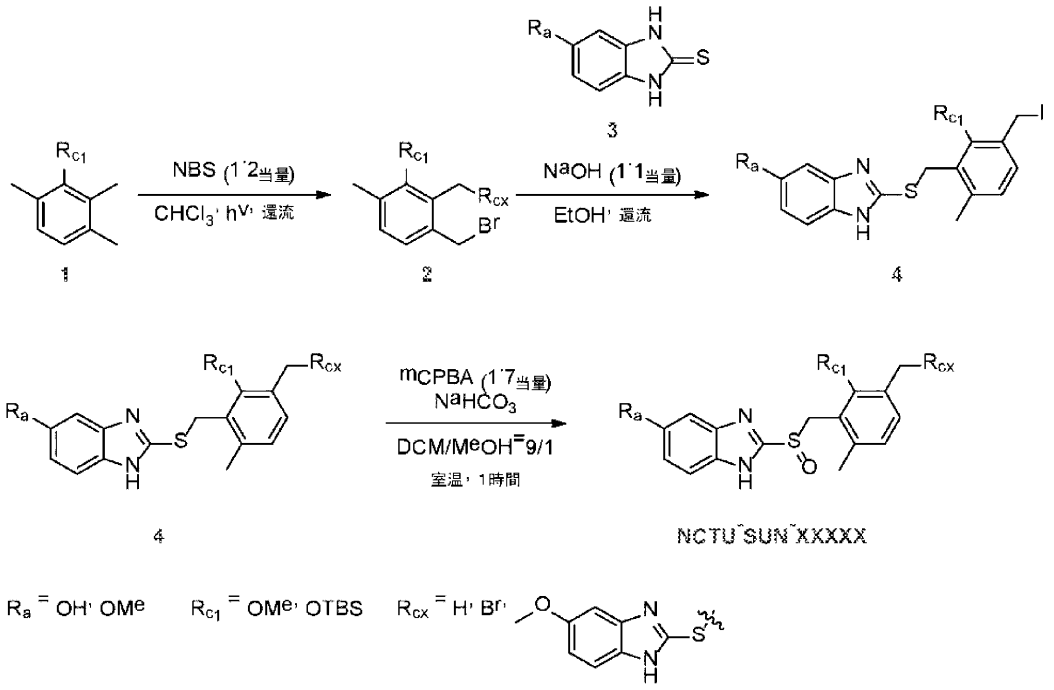
ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２２１３８シリーズの調製のための合成スキームおよび手順

【化１８】



R_a = OH, OMe　　R_{c1} = OMe, OTBS　　R_{cx} = H, Br

【００５５】
ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２２１３９シリーズの調製のための合成スキームおよび手順
【化１９】



【００５６】
用役
本発明の化合物は、疾患および／または症状を治療または予防するのに有益であり、Ｄ-セリン値、および／または、その酸化生成物の調節が症状の軽減に有効である。酵素を阻害することにより、Ｄ－セリン値を上昇させ、有毒なＤ－セリン酸化生成物の形成を抑制する。そのため、本発明は、神経障害を治療または予防する方法と、学習、記憶、および／または、認知を高める方法とを提供する。本発明は、ＤＡＡＯによってもたらされる疾患、好ましくは、統合失調症および統合失調感情障害の症状領域、うつ病、トゥレット症候群、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、強迫性障害（ＯＣＤ）、無痛症、神経変性疾患に関連する記憶および／または認知の喪失、または、神経変性疾患の特徴である神経機能の喪失を治療または予防する方法も提供する。いくつかの実施形態では、統合失調症および統合失調感情障害の症状領域としては、陰性、認知、うつ、陽性および全身の精神病理的な症状領域が挙げられる。他の実施形態では、ＤＡＡＯに関連する疾患は、軽度認識障害（ＭＣＩ）、アルツハイマー病、パーキンソン病、または、統合失調症である。いくつかの実施形態では、ＤＡＡＯに関連する疾患は、疼痛、運動失調、または、痙攣である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病および統合失調症）に関連する記憶、および／または、認知の喪失の治療または予防に、また、神経変性疾患の特徴である神経機能の喪失の予防に使用することができる。さらに、疼痛、運動失調、および、痙攣を治療または予防する方法も提供される。
【００５７】
いくつかの実施形態では、本願明細書中に記載される化合物の有効量は、体重あたり約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約１４ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約１６ｍｇ／ｋｇ～約２０ｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１２ｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約８ｇ／ｋｇ、約０．５ｍ

ｇ／ｋｇ～約６ｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約１５ｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約１２ｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約７ｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｇ／ｋｇ、または、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｇ／ｋｇである。

【００５８】

医薬組成物

本発明の他の側面は、式Ｉの化合物（またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物）、および、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物としての用語「組成物」は、有効成分、および、担体を構成する不有効成分（薬学的に許容される賦形剤）を含む生成物、ならびに、任意の２種以上の成分の組合せ、錯化もしくは凝集から、または、１種以上の成分の解離から、または、１種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から直接または間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図される。したがって、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物と、追加の有効成分と、薬学的に許容される賦形剤とを混合することにより製造された任意の組成物を包含する。

【００５９】

本発明の医薬組成物は、有効成分である式Ｉによって表される化合物（またはその薬学的に許容される塩または溶媒和化合物）、薬学的に許容される担体、および、任意で、他の治療成分または補助剤を含む。組成物としては、経口投与、直腸内投与、局所投与、および、非経口投与（皮下、筋肉内、静脈内投与を含む）に適する組成物が挙げられるが、いかなる場合においても、最も適切な投与経路は、特定の宿主、および、有効成分を投与しようとする症状の特徴および重症度に依存するものとする。医薬組成物は、ユニットドーズ形態として存在してもよく、あらゆる周知の製薬技術を用いて調製し得る。

【００６０】

有効成分は、カプセル、錠剤、トローチ、糖衣錠、顆粒、および、粉末などの固体剤形、または、エリキシル、シロップ、エマルジョン、分散液、および、懸濁液などの液体剤形で経口投与され得る。また、有効成分は、分散液、懸濁液、または、溶液などの滅菌液の剤形で非経口に投与され得る。有効成分を投与するために、局所投与用の軟膏、クリーム、滴剤、経皮パッチ、または、パウダーとして；点眼用の点眼剤、または、懸濁液、すなわち、目薬として；吸入もしくは鼻内投与用のエアゾールスプレー、または、粉末組成として；直腸もしくは膣内投与用のクリーム、軟膏、スプレー、または、座薬としての他の剤形も用いられ得る。

【００６１】

有効成分またはその医薬組成物は、局所適用のために、１つ以上の担体に懸濁または溶解された有効成分を含む適切な軟膏として調製され得る。有効成分またはその医薬組成物の局所投与のための担体は、これらに限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、ラクトースなどの糖、および、水を含む。あるいは、医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解された有効成分またはその医薬組成物を含む適切なローションまたはクリームとして調製され得る。適切な担体は、これらに限定されないが、鉱油、ソルビタンモノステアラート、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および、水を含む。

【００６２】

治療される特定の症状、障害、または、疾患によっては、有効成分またはその医薬組成物と共に、追加の治療薬が投与され得る。追加の薬剤は、有効成分またはその医薬組成物から、複数の投与計画の１部として、任意の順番で投与され得る（連続または間欠投与）。あるいは、追加の薬剤は、有効成分またはその医薬組成物と混合して、単一剤形の一部として投与され得る（同時または併用投与）。

【００６３】

本発明に有益な医薬組成物は、経口投与のために、溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル

、粉末、顆粒、半固体、徐放性製剤、エリキシル、エアロゾルなどの形態を取り得る。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、および、リン酸カルシウムなどのさまざまな賦形剤を含む錠剤は、好ましくはジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプンなどのデンプン、および、特定の複合ケイ酸塩などのさまざまな崩壊剤、さらには、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン、および、アラビアゴムなどの結合剤と共に用いられる。また、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、および、タルクなどの平滑剤も、多くの場合、錠剤の形成に非常に有益である。軟および硬ゼラチンカプセルの充填剤として同様なタイプの固体組成も用いられる。固体組成の好ましい材料としては、高分子ポリエチレングリコールの他、ラクトースまたは乳糖が挙げられる。経口投与用として、水性懸濁液、および／または、エリキシル剤が望ましい場合には、有効成分または本発明の薬学的に許容できるその組成物は、種々の甘味剤、風味剤、着色剤、乳化剤、および／または、懸濁剤、さらには、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、および、それらの組み合わせである希釈剤と組み合わせることができる。

【００６４】

本願明細書中で用いられる用語「非経口の」とは、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、髄内、および、関節内注射および注入を含む投与形態を指す。非経口注射用の医薬組成物は、薬学的に許容できるな滅菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、ならびに、使用直前に滅菌注射液または分散液に戻す滅菌粉末を含む。水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、および、腹腔内注射に特に適している。これに関連して、使用できる滅菌水性媒体は、標準的な周知技術によって当業者には直ちに理解できる。適切な水性および非水性媒体、希釈液、溶媒、または、賦形剤の例は、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース、および、適切なそれらの混合物、植物性油（オリーブオイルなど）、および、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを含む。例えば、レシチン等のコーティング材料の使用、分散液の場合に要求される粒径の維持、および、界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持し得る。

【００６５】

本発明に有益な医薬組成物は、これらに限定されないが、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および、分散剤などの補助剤を含み得る。微生物の活動は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などのさまざまな抗菌および抗カビ剤を内包することによって阻止し得る。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を内包することも望ましい。注射可能な医薬品形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を内包することによって達成し得る。

【００６６】

投与における注入速度を遅くすることは、髄腔内または硬膜外の経路を用いた場合に特に有益である。化合物を規定速度で送達するのに有益な移植可能または着用可能なポンプは、当技術分野では多く知られている。

【００６７】

懸濁液は、有効成分以外に、エトキシイソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、および、トラガカント、ならびにこれらの混合物などの懸濁剤を含み得る。

【００６８】

経皮（例えば局所）投与のために、他の点では上記非経口溶液と同様な、希釈した無菌の水性または部分水性溶液（通常は約０．１～５％の濃度）を調製する。

【００６９】

本発明に有益な医薬組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与されることもできる。このような組成物は、製剤処方の分野では周知の技術によって調製され、また、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティーを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素および／または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いた生理食塩水

溶液として調製され得る。

【００７０】

直腸または膣内投与用の組成物としては、好ましくは、有効成分またはその医薬組成物と、室温では固体であるが、体温では液体になるため、直腸または膣腔内で溶けて薬物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、または、座薬ワックスなどの刺激性のない賦形剤または担体と、を混合することによって調製され得る。

【００７１】

他の薬学的に許容される担体は、これらに限定されないが、毒性のない固体、半固体、または、液体の充填剤、希釈剤、封入材料、または、いずれかのタイプの製剤補助剤を含み、製剤補助剤としては、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩、または、硫酸プロタミンなどの電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、および、羊毛脂が挙げられる。

【００７２】

固体の医薬品賦形剤は、これらに限定されないが、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルクなどを含む。液体および半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、石油、動物油、および、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、胡麻油などの植物または合成油を含むさまざまな油から選ばれ得る。好ましい液体担体、特に注射剤用の液体担体は、水、生理食塩水、水性デキストロース、および、グリコールを含む。

【００７３】

一定量の有効成分を有するさまざまな医薬組成物を調製する方法は、周知であるか、または、本開示に照らして当業者には明らかであろう。他の適切な医薬品賦形剤、および、それらの剤形は、レミントンの薬学（Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ編集、マーク・パブリッシング社、第１９版、１９９５年）に記載されている。

【００７４】

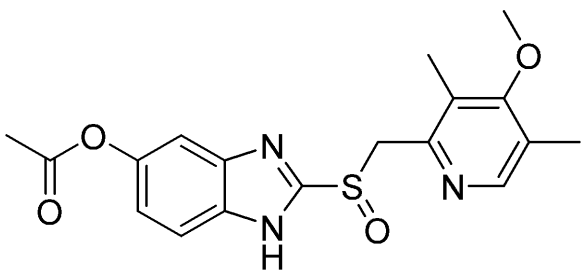
さらなる詳細がなくとも、当業者は、上記の説明を使用して本発明の開示を最大限利用できると考えられる。したがって、以下の実施例は、以下の実施例は、単なる例示と解釈されるものであって、決して本発明の範囲を限定するものとして解釈されるものではない。

【００７５】

実施例

実施例１－１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル アセテート)

【化２０】



【００７６】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）にＲＳ－Ｄ７（０．１ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＮａＯＨ（０．９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を窒素中で５～１０分間撹拌した。０℃（氷浴下）でアセチルクロリド（０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。５～１０分間撹拌した後、反応によって室温まで温め、さらに１時間撹拌した。酢酸エチルおよび純水を用いて反応物を抽出した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過して濃縮することによって反応混合物を得た。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより純粋な生成物を得た。

【００７７】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。

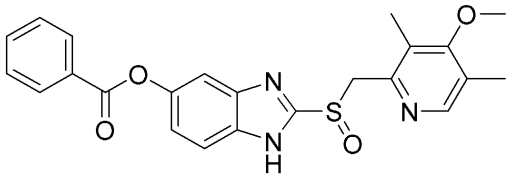
【００７８】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３７４．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【００７９】

実施例１－２　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２４：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ベンゾエート)

【化２１】



【００８０】

アセチルクロリドを塩化ベンジルに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【００８１】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.4 H z, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.27 (dd, J= 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

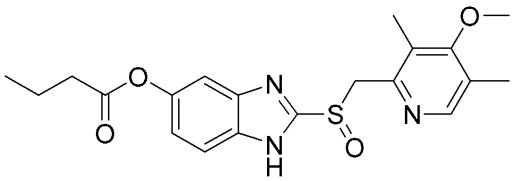
【００８２】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４３６．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【００８３】

実施例１－３　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０９６：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ブチレート)

【化２２】



【００８４】

アセチルクロリドをブチリルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【００８５】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.74 (s, 3H),

2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.77 (h, J = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (t, J= 7.4 Hz, 3H)。

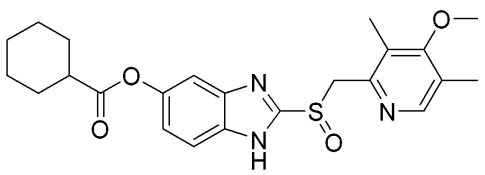
【００８６】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４０２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【００８７】

実施例１－４　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０９７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロヘキサンカルボキシレート)

【化２３】



【００８８】

アセチルクロリドをヘキサヒドロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【００８９】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 7H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.42 (q, J = 11.8 Hz, 2H)。

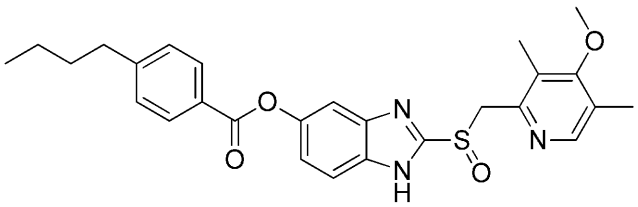
【００９０】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４４２．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【００９１】

実施例１－５　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０９８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-ブチルベンゾエート)

【化２４】



【００９２】

アセチルクロリドを４－ブチルベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【００９３】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.66 (q, J= 7.7 Hz, 3H), 1.47 - 1.28 (m, 3H),0.95(t,J=7.3Hz,3H)。

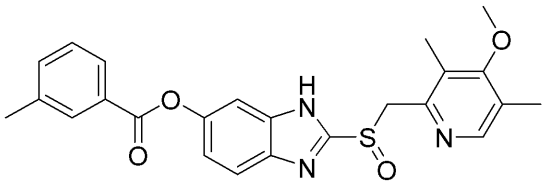
【００９４】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４９２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【００９５】

実施例１－６　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-メチルベンゾエート)

【化２５】



【００９６】

アセチルクロリドをｍ－トルオイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【００９７】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

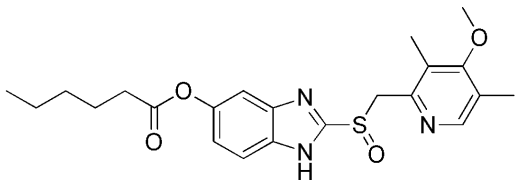
【００９８】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４５０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【００９９】

実施例１－７　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２７０７６：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ヘキサノエート

【化２６】



【０１００】

アセチルクロリドをヘキサノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０１０１】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.75 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.41 (h, J= 7.9, 7.5 Hz, 6H), 0.94 (t, J= 6.7 Hz, 3H)。

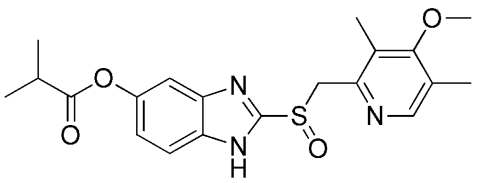
【０１０２】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４３０．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

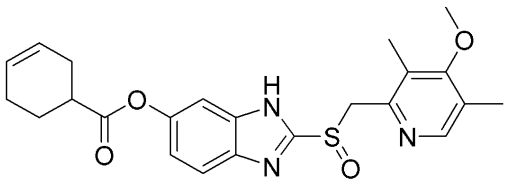
【０１０３】

実施例１－８　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２７０７７：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル イソブチレート

【化２７】

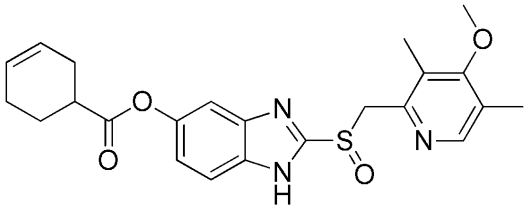


【０１０４】
アセチルクロリドをイソブチリルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１０５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。
【０１０６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４０２．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１０７】
実施例１－９　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２７０７８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロヘクス-3-エン-1-カルボキシレート)
【化２８】

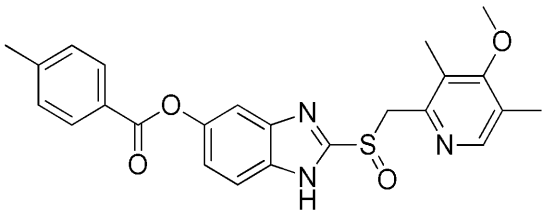


【０１０８】
アセチルクロリドをシクロヘクス－３－エンカルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１０９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (dd, J= 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.54 - 2.30 (m, 3H), 2.22 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.95 - 1.72 (m, 2H)。
【０１１０】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４４０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１１１】
実施例１－１０　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２７０７９：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロヘクス-3-エンカルボキシレート

【化２９】

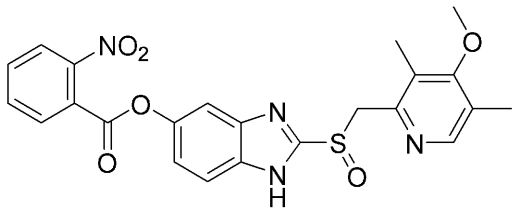


【０１１２】
アセチルクロリドを２－メチルベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１１３】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.20 - 8.17 (m, 2H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.4, 3.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.25 (s, 4H)。
【０１１４】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４５０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１１５】
実施例１－１１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０８７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-メチルベンゾエート)
【化３０】

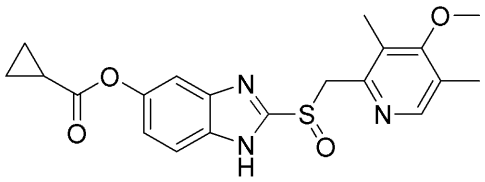


【０１１６】
アセチルクロリドを４－メチルベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１１７】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。
【０１１８】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：　４５０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１１９】
実施例１－１２　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０９１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-ニトロベンゾエート)

【化３１】

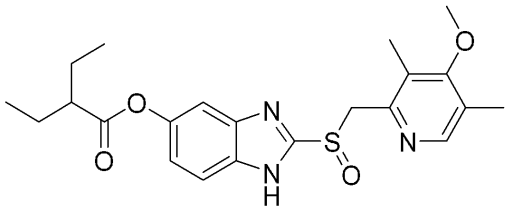


【０１２０】
アセチルクロリドを２－ニトロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１２１】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.16 (d, J = 5.9Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)。
【０１２２】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４８１．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１２３】
実施例１－１３　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０９２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロプロパンカルボキシレート)
【化３２】

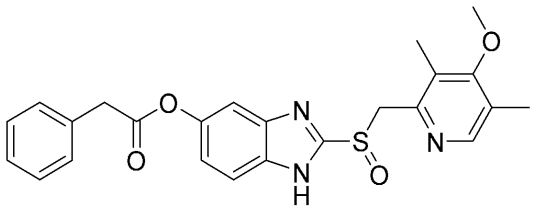


【０１２４】
アセチルクロリドをシクロプロパンカルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１２５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.92 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.08 (s, 2H), 1.06 (s, 2H)。
【０１２６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４００．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１２７】
実施例１－１４　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０９３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-エチルブタノアート)

【化３３】

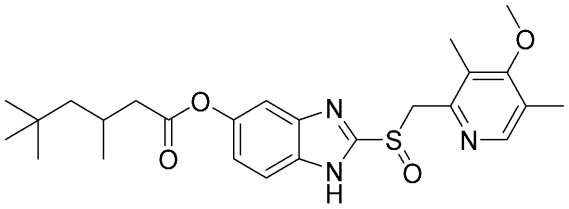


【０１２８】
アセチルクロリドを２－エチルブタノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１２９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 28.8, 13.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H),2.51 (tt, J= 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.04 (t, 7.5Hz, 6H)。
【０１３０】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ$^+$）ｍ／ｚ：４３０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０１３１】
実施例１－１５　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０９４：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-フェニルアセテート)
【化３４】

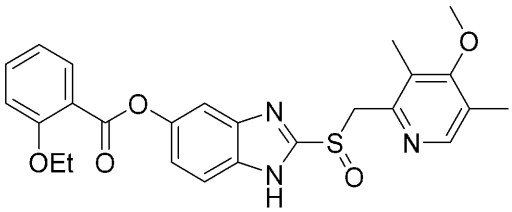


【０１３２】
アセチルクロリドを２－フェニルアセチルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１３３】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.06(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 13.7, 19.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。
【０１３４】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ$^+$）ｍ／ｚ：４５０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０１３５】
実施例１－１６　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０９５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3,5,5-トリメチルヘキサノエート

【化３５】

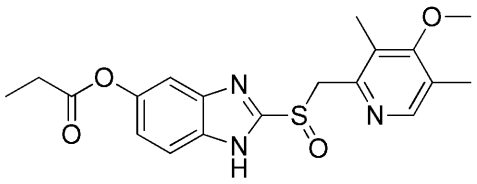


【０１３６】
アセチルクロリドを３，５，５－トリメチルヘキサノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１３７】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (s,1H), 7.09 (dd, J= 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.80 (dd, J= 29.0, 13.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 15.0, 6.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 1.23 (dd, J = 14.1, 6.5 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。
【０１３８】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４７２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１３９】
実施例１－１７　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２８０９６：(2-(((5-メトキシ-4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-エトキシベンゾエート)
【化３６】

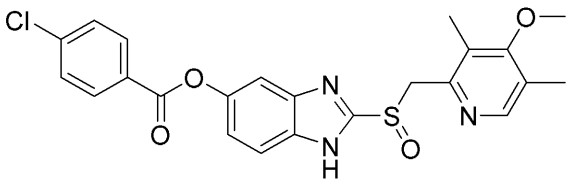


【０１４０】
アセチルクロリドを２－エトキシベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１４１】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.22 (dd, J= 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.5, 1H), 4.80 (dd, J = 23.0, 13.7 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
【０１４２】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４８０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１４３】
実施例１－１８　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル プロピオナート)

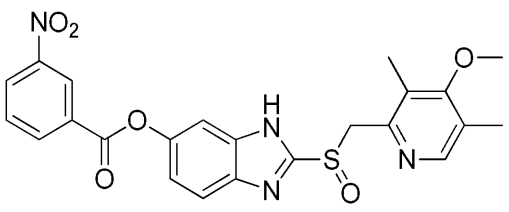
【化３７】



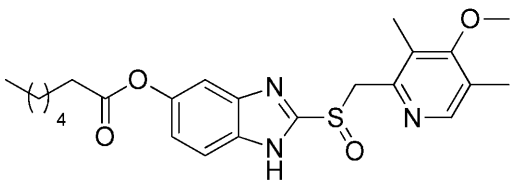
【０１４４】
アセチルクロリドをプロピオニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１４５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
【０１４６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８８．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１４７】
実施例１－１９　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-クロロベンゾエート)
【化３８】



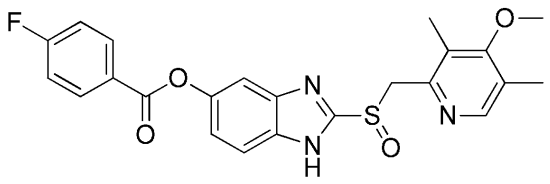
【０１４８】
アセチルクロリドを４－クロロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１４９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.33 - 8.12 (m, 1H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 0H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 0H), 4.74 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.25 (d, J = 6.00Hz, 2H)。
【０１５０】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４７０．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１５１】
実施例１－２０　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２６：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-ニトロベンゾエート)
【化３９】



【０１５２】
アセチルクロリドを３－ニトロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１５３】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 - 8.56 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。
【０１５４】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４８１．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１５５】
実施例１－２１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ヘプタノエート
【化４０】

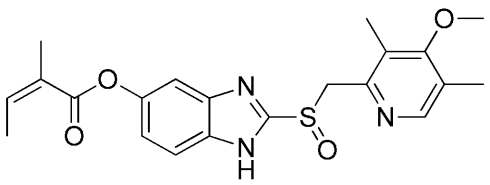


【０１５６】
アセチルクロリドをヘプタノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１５７】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 1.53 - 1.25 (m, 8H)。
【０１５８】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４４４．３（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１５９】
実施例１－２２　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１２９：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-フルオロベンゾエート)
【化４１】

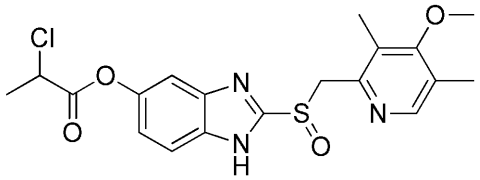


【０１６０】
アセチルクロリドを４－フルオロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１６１】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.30 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【０１６２】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４５４．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１６３】
実施例１－２３　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル (Z)-2-メチルブタ-2-エノアート)
【化４２】

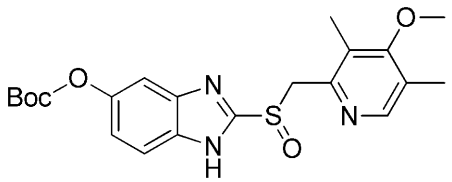


【０１６４】
アセチルクロリドを（Ｚ）－２－メチルブター２－エノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１６５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
【０１６６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１４．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１６７】
実施例１－２４　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１３１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-クロロプロパノエート)
【化４３】

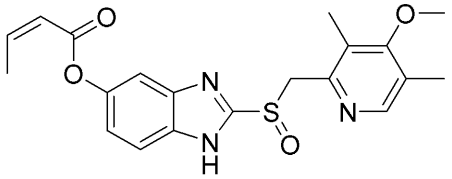


【０１６８】
アセチルクロリドを２－クロロプロパノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１６９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.83 (d, J = 6.8 Hz, 4H)。
【０１７０】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４２２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１７１】
実施例１－２５　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１３２：tert-ブチル(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボナート

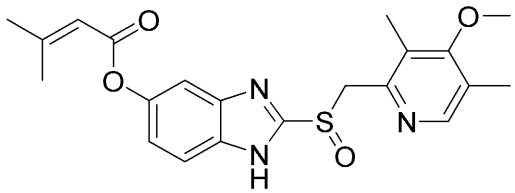
【化４４】



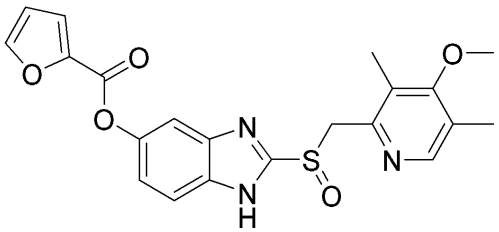
【０１７２】
アセチルクロリドをｔｅｒｔ－ブチルカルボノクロリダートに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１７３】
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.9, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.54 (s, 9H)。
【０１７４】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４３２．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１７５】
実施例１－２６　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２４：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(Z)-ブタ-2-エノアート)
【化４５】



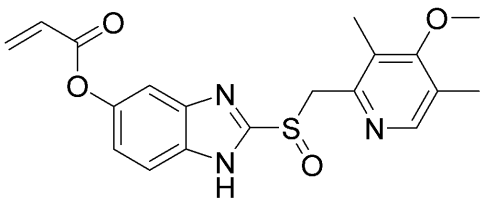
【０１７６】
アセチルクロリドを（Ｚ）－ブター２－エノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１７７】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.2, 0.4 Hz, 1H), 7.19 (dq, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.13 (dq, J = 15.5, 1.7 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (q, J = 13.6, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H)。
【０１７８】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４００．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１７９】
実施例１－２７　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-メチルブタ-2-エノアート)
【化４６】



【０１８０】
アセチルクロリドを３－メチルブター２－エノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１８１】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.98 (dt, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 13.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.02 (d, J = 1.3 Hz, 3H)。
【０１８２】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１４．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１８３】
実施例１－２８　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル フラン-2-カルボキシレート)
【化４７】



【０１８４】
アセチルクロリドをフラン－２－カルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１８５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。
【０１８６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４２６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１８７】
実施例１－２９　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル アクリレート)
【化４８】



【０１８８】
アセチルクロリドをアクリロイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０１８９】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 13.6, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

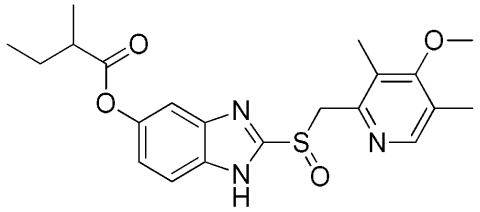
【０１９０】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１９１】

実施例１－３０　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-メチルブタノアート)

【化４９】



【０１９２】

アセチルクロリドを２－メチルブタノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０１９３】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.04 (t, J= 7.4 Hz, 3H)。

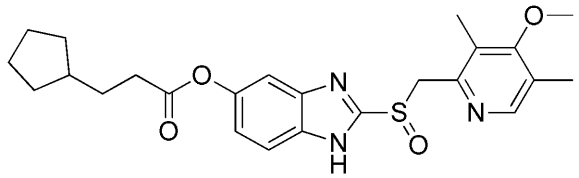
【０１９４】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１９５】

実施例１－３１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-シクロペンチルプロパノエート)

【化５０】



【０１９６】

アセチルクロリドをシクロペンタンカルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０１９７】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (q, J = 13.6, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 5H), 1.23 - 1.13 (m, 2H)。

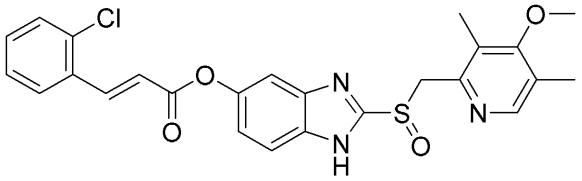
【０１９８】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４５６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１９９】

実施例１－３２　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１２９：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル (E)-3-(2-クロロフェニル)アクリレート)

【化５１】



【０２００】

アセチルクロリドを２－クロロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２０１】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.20 (dd, J= 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (q, J = 13.6, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

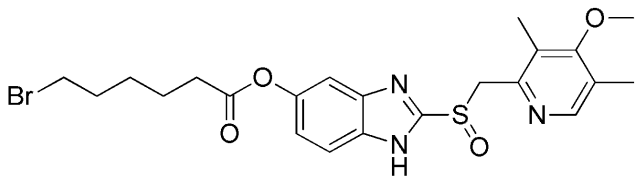
【０２０２】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４９６．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２０３】

実施例１－３３　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２１３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 6-ブロモヘキサノアート)

【化５２】



【０２０４】

アセチルクロリドを６－ブロモヘキサノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２０５】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 0H), 4.77 - 4.68 (q, J = 13.6, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H) 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H)。

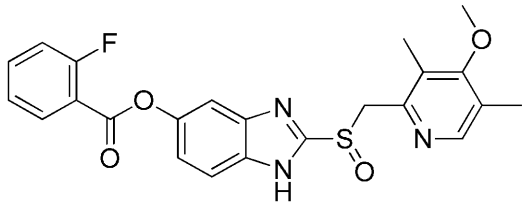
【０２０６】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５０８．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

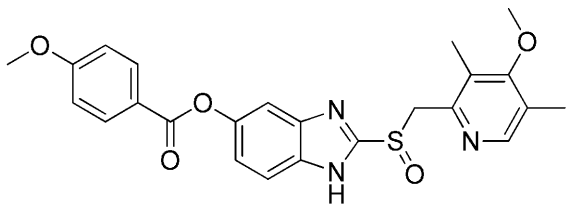
【０２０７】

実施例１－３４　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１１０２１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-フルオロベンゾエート)

【化５３】

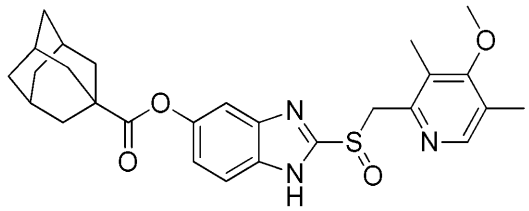


【０２０８】
アセチルクロリドを２－フルオロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２０９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.78 (dddd, J = 8.4, 7.4, 4.9, 1.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。
【０２１０】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４５４．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２１１】
実施例１－３５　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１１０２０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-メトキシベンゾエート)
【化５４】

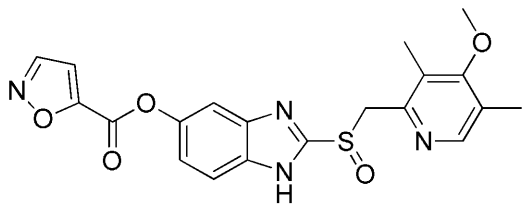


【０２１２】
アセチルクロリドを４－メトキシベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２１３】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.76-7.84 (m, 3H), 7.74 (dd, J= 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J= 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。
【０２１４】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４６６．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２１５】
実施例１－３６　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１１０２２：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(3r,5r,7r)-アダマンタン-1-カルボキシレート)

【化５５】

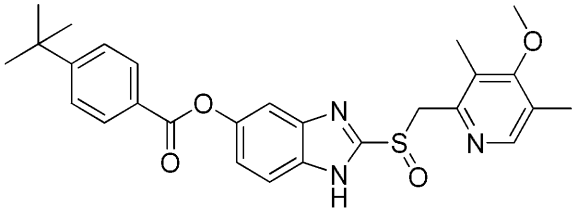


【０２１６】
アセチルクロリドをアダマンタン－１－カルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２１７】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 15H)。
【０２１８】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４９４．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２１９】
実施例１－３７　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１１０２３：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル イソオキサゾール-5-カルボキシレート)
【化５６】

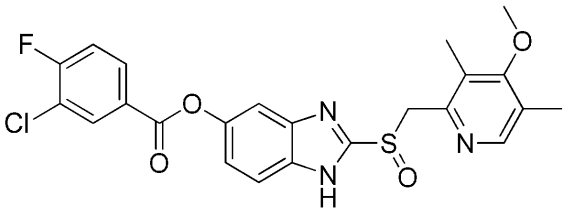


【０２２０】
アセチルクロリドをイソオキサゾール－５－カルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２２１】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。
【０２２２】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４２７．０（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２２３】
実施例１－３８　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１１０３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-(tert-ブチル)ベンゾエート)

【化５７】

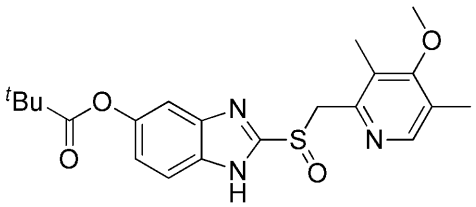


【０２２４】
アセチルクロリドを４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２２５】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。
【０２２６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４９２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２２７】
実施例１－３９　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１１０３１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 3-クロロ-4-フルオロベンゾエート)
【化５８】



【０２２８】
アセチルクロリドを４－クロロ－３－フルオロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２２９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d$_6$) δ 8.34 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.7, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。
【０２３０】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４８８．０（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２３１】
実施例１－４０　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０１５：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ピバレート)

【化５９】



【０２３２】

アセチルクロリドをピバロイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２３３】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.37 (s, 9H)。

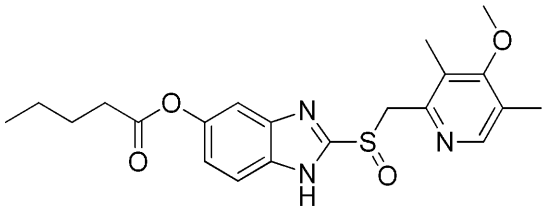
【０２３４】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２３５】

実施例１－４１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０１６：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル ペンタノアート)

【化６０】



【０２３６】

アセチルクロリドをペンタノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２３７】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.96 - 4.55 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.46 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

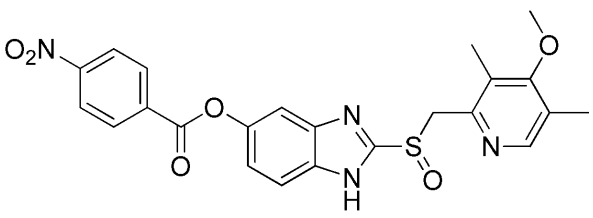
【０２３８】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

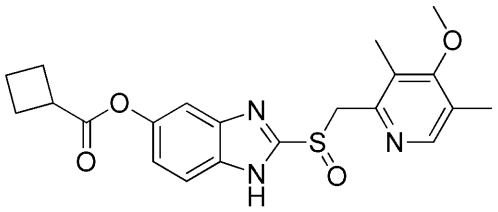
【０２３９】

実施例１－４２　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０１７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 4-ニトロベンゾエート)

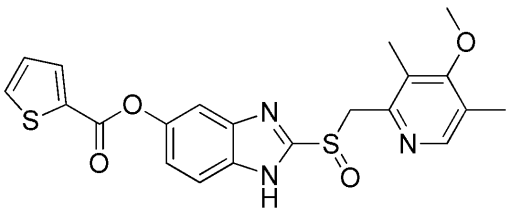
【化６１】



【０２４０】
アセチルクロリドを４－ニトロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２４１】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。
【０２４２】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４８１．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２４３】
実施例１－４３　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０２７：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル シクロブタンカルボキシレート)
【化６２】



【０２４４】
アセチルクロリドをシクロブタンカルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２４５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 29.5, 9.1 Hz, 4H), 2.24 (d, J = 2.9 Hz, 5H), 2.05 (m, J= 2.4 Hz, 2H)。
【０２４６】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１４．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０２４７】
実施例１－４４　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０２８：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル チオフェン-2-カルボキシレート)
【化６３】



【０２４８】
アセチルクロリドをチオフェン－２－カルボニルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２４９】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H),

7.99 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 5.4 Hz, 6H)。

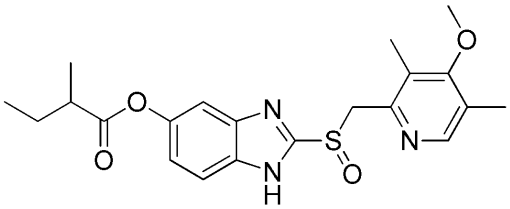
【０２５０】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４４２．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２５１】

実施例１－４５　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０２９：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-メチルブタノアート)

【化６４】



【０２５２】

アセチルクロリドを－２－メチルブタノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２５３】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.7, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 2H), 3.74 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.69 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.65 (dddd, J = 13.7, 7.4, 6.3, 1.1 Hz, 1H), 1.29 (dd, J= 7.0, 1.0 Hz, 3H), 1.04 (td, J= 7.4, 1.0 Hz, 3H)。

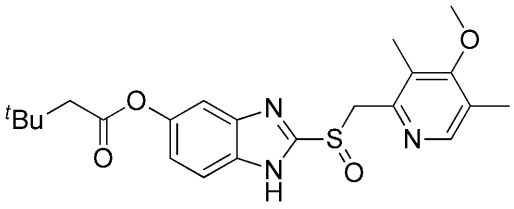
【０２５４】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１６．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２５５】

実施例１－４６　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０３０：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル3,3-ジメチルブタノアート)

【化６５】



【０２５６】

アセチルクロリドを３，３－ジメチルブタノイルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２５７】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.24 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 1.15 (s, 9H)。

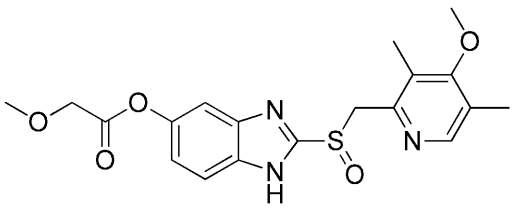
【０２５８】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４３０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２５９】

実施例１－４７　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０３１：(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-メトキシアセテート)

【化６６】



【０２６０】

アセチルクロリドを２－メトキシアセチルクロリドに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２６１】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 2.5 Hz, 6H)。

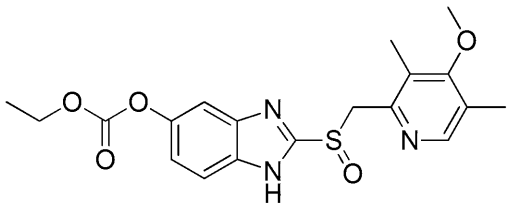
【０２６２】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４０４．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２６３】

実施例１－４８　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２５０３２：(エチル(2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボナート)

【化６７】



【０２６４】

アセチルクロリドをエチルカルボノクロリデートに置き換える以外は、上記実施例１－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２６５】

^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 7H), 1.35 (t, J= 7.1 Hz, 4H)。

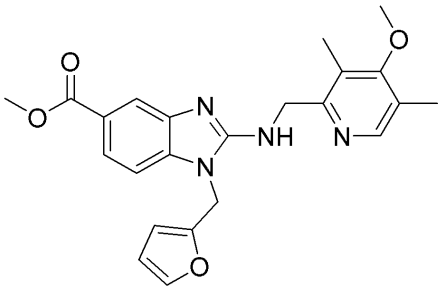
【０２６６】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４０４．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２６７】

実施例２－１　２６０６５：メチル1-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化６８】



【０２６８】
乾燥ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸１（５．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にH_2SO_4（５ｍＬ、０．３Ｍ）を添加し、反応混合物を加熱して１２時間還流した。減圧下で溶媒を取り除き、未精製の反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）に溶解し、飽和した$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）、水（１０ｍＬ×２）、および、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を無水$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させてメチル４－フルオロ－３－ニトロベンゾエート２（９５％）を白色固体として得た。

【０２６９】
乾燥CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解した化合物２（２．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、および、２－アミノメチルフラン（３当量）を室温で２時間撹拌した。反応が終了次第、溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによってニトロベンゾエート３（９０％）を得た。

【０２７０】
乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に化合物３（２．０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に亜鉛末（１５当量、７１．４ｍｍｏｌ）、および、ギ酸アンモニウム（７．５当量、３５．７ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じた反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が終了次第、セライトベッドを通して亜鉛末をろ過し、ろ液を蒸発させた後、生成物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）に溶解した。沈殿したギ酸アンモニウムをろ過して取り除き、溶媒を蒸発させることによって化合物４（９２％）を得た。

【０２７１】
ＤＣＭを用いて化合物４（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を溶解し、１．２当量のＣＮＢｒを添加して室温で反応させた。８時間後、混合物をＤＣＭおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって化合物５（６０％）を得た。

【０２７２】
アセトニトリル（１０ｍＬ）にメチル２－アミノ－１－（フラン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート５（０．０５ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にK_2CO_3（０．０４９７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、および、ＫＩ（０．００８９ｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６（０．０４１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６時間還流させた。６時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。

【０２７３】
結合有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、８％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物であるＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０６５を白色固体０．０５３ｇ（７１％）として得た。

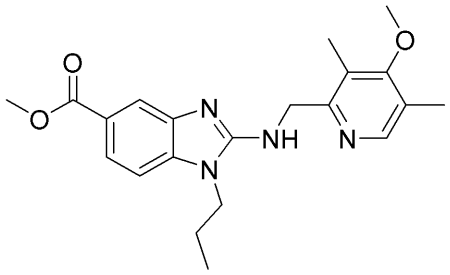
【０２７４】
^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 H

z, 1H), 6.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ 166.75 , 153.88 , 142.73 , 133.38 , 128.36 , 124.86 , 124.00 , 110.60 , 109.61 , 109.04 , 108.26 , 77.22 , 61.46 , 52.24 , 38.50 , 31.90 , 29.67 , 29.33 , 22.66 , 14.64 , 14.09 , 11.39;LRMS(ESI+):m/z 422.3(M+H)$^+$。

【０２７５】

実施例２－２　２１０９８：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化６９】



【０２７６】

アミンをプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

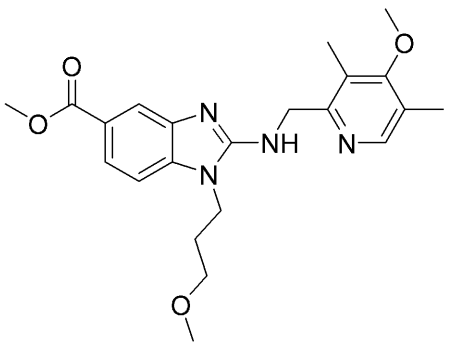
【０２７７】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.09 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.02 (t, J= 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d$_4$) δ 164.54 , 148.32 , 134.44 , 126.25 , 124.69 , 124.43 , 109.95 , 108.43 , 59.29 , 51.27 , 45.10 , 43.91 , 29.31 , 20.86 , 11.90 , 9.78 , 9.16 ; LRMS(ESI+):m/z 383.3(M+H)$^+$。

【０２７８】

実施例２－３　２１１０３：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化７０】



【０２７９】

アミンを３－メトキシプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０２８０】

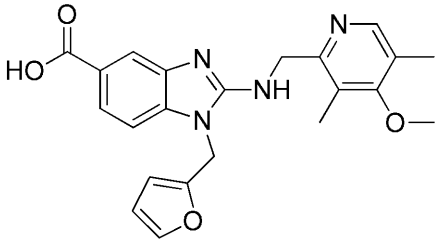
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 2.1 Hz

, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (d, J= 2.1 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.19 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.19 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 6H), 1.96 (p, J = 6.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d_4) δ 167.93 , 164.20 , 155.50 , 153.88 , 147.84 , 141.23 , 138.15 , 125.49 , 124.19 , 122.68 , 121.59 , 116.14 , 106.85 , 68.04 , 59.16 , 57.48 , 50.95 , 45.26 , 38.49 , 28.17 , 11.97 , 9.08 ; LRMS (ESI+) : m/z 413.3 $(M+H)^+$。

【０２８１】

実施例２－４　２６０７０：1-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化７１】



【０２８２】

乾燥ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸１（５．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にH_2SO_4（５ｍＬ、０．３Ｍ）を添加し、反応混合物を加熱して１２時間還流した。減圧下で溶媒を取り除き、未精製の反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）に溶解し、飽和した$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）、水（１０ｍＬ×２）、および、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を無水$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させてメチル４－フルオロ－３－ニトロベンゾエート２（９５％）を白色固体として得た。

【０２８３】

乾燥CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解した化合物２（２．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、および、フラン－２－イルメタンアミン（３当量）を室温で２時間撹拌した。反応が終了次第、溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによってニトロベンゾエート３（９０％）を得た。

【０２８４】

乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に化合物３（２．０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に亜鉛末（１５当量、７１．４ｍｍｏｌ）、および、ギ酸アンモニウム（７．５当量、３５．７ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じた反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が終了次第、セライトベッドを通して亜鉛末をろ過し、ろ液を蒸発させた後、生成物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）に溶解した。沈殿したギ酸アンモニウムをろ過して取り除き、溶媒を蒸発させることによって化合物４（９２％）を得た。

【０２８５】

ＤＣＭを用いて化合物４（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を溶解し、１．２当量のＣＮＢｒを添加して室温で反応させた。８時間後、混合物をＤＣＭおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって５（６０％）を得た。

【０２８６】

アセトニトリル（１０ｍＬ）にメチル２－アミノ－１－（フラン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート５（０．０５ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にK_2CO_3（０．０４９７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、および、ＫＩ（０．００８９ｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６（０．０４１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６時間還流させた。６時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水

溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。結合有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、８％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル1-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート7を得た。

【０２８７】

還流条件下において、ＥｔＯＨ／Ｈ２Ｏ（１／１、３ｍＬ）にメチル1-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート（０．０５３ｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＮａＯＨ（０．０２５１ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。結合有機相を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、２０％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物を白色固体０．０３０ｇ（６５％）として得た。

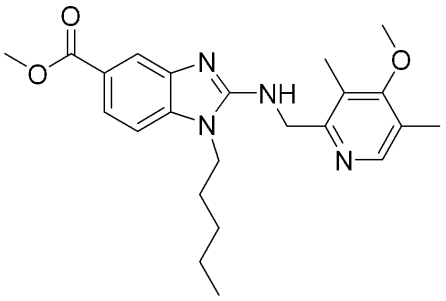
【０２８８】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ４０７．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２８９】

実施例２－５　２６０６６：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-ペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化７２】



【０２９０】

アミンをペンタン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

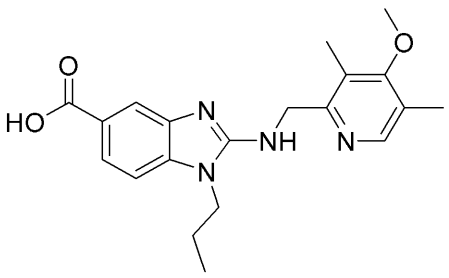
【０２９１】

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 0.88 (t, J= 7.2 Hz, 3H); LRMS (ESI+) : m/z 411.2 (M+H)$^+$。

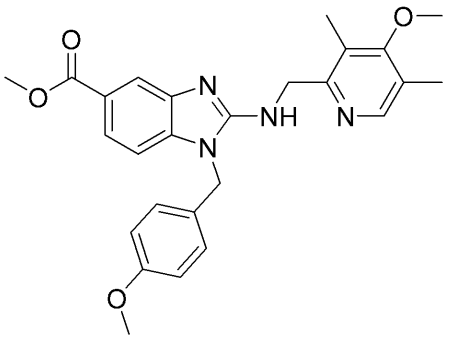
【０２９２】

実施例２－６　２１１０２：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

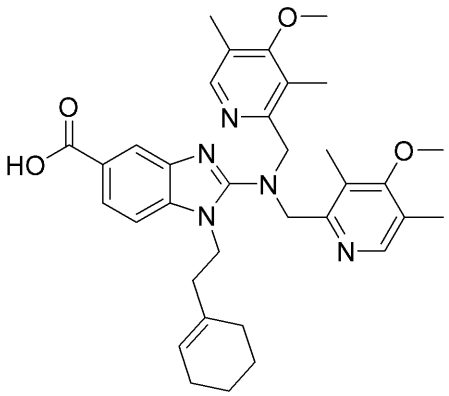
【化７３】



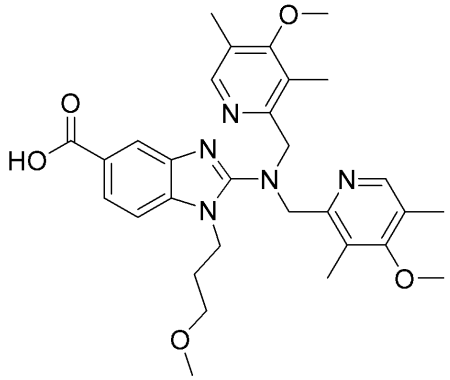
【０２９３】
アミンをプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２９４】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.25 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d_4) δ 150.03 , 148.40 , 130.63 , 126.40 , 125.74 , 111.55 , 109.87 , 59.38 , 45.34 , 44.56 , 20.95 , 11.93 , 9.68 , 9.17 ; LRMS (ESI+) : m/z 369.2 $(M+H)^+$。
【０２９５】
実施例２－７　２６０７１：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
【化７４】



【０２９６】
アミンを（４－メトキシフェニル）メタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０２９７】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LRMS (ESI+) : m/z 461.2 $(M+H)^+$。
【０２９８】
実施例２－８　２１１０５：2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
【化７５】

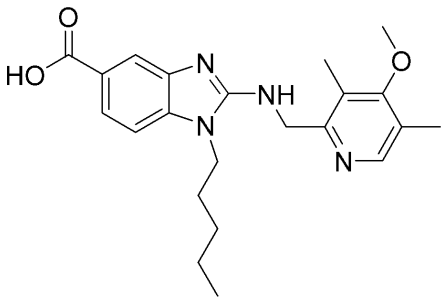


【０２９９】
アミンを２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３００】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 4.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 2.29 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 21.8 Hz, 12H), 1.76 (s, 4H), 1.49 - 1.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d_4) δ 156.95 , 145.93 , 139.17 , 131.88 , 130.28 , 125.53 , 118.06 , 117.75 , 117.05 , 115.18 , 114.79 , 110.01 , 100.70 , 51.25 , 46.58 , 35.22 , 28.52 , 19.80 , 16.65 , 14.33 , 13.64 , 3.99 , 1.48 ; LRMS (ESI+) : m/z 584.3 (M+H)+。
【０３０１】
実施例２－９　２１１０４：2-(ビス(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
【化７６】

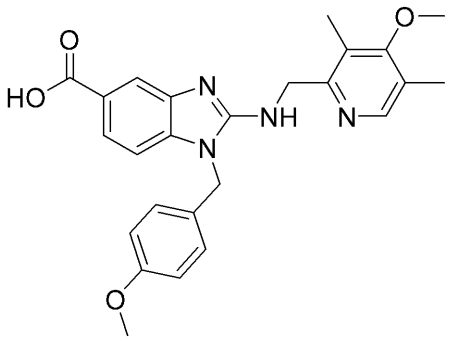


【０３０２】
アミンを３－メトキシプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３０３】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.20 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 1.94 - 1.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.52 , 163.68 , 158.90 , 155.26 , 148.49 , 141.33 , 125.19 , 125.04 , 124.05 , 122.18 , 118.11 , 109.15 , 69.30 , 60.07 , 58.30 , 54.87 , 41.74 , 29.10 , 13.24 , 10.68 ; LRMS (ESI+) : m/z 548.3 $(M+H)^+$。
【０３０４】
実施例２－１０　２６０７６：2-((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-ペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化７７】

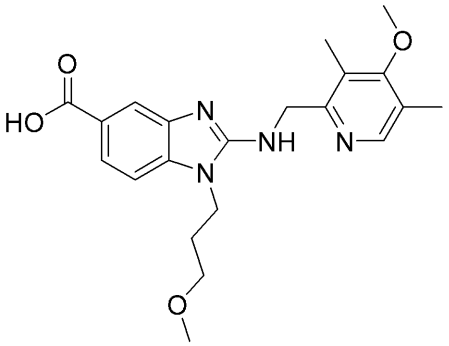


【０３０５】
アミンをペンタン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３０６】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.23 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.30 (dq, J = 6.7, 3.3 Hz, 4H), 0.90 - 0.73 (m, 3H) ; LRMS (ESI+) : m/z 397.2 $(M+H)^+$。
【０３０７】
実施例２－１１　２６０７７：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸
【化７８】

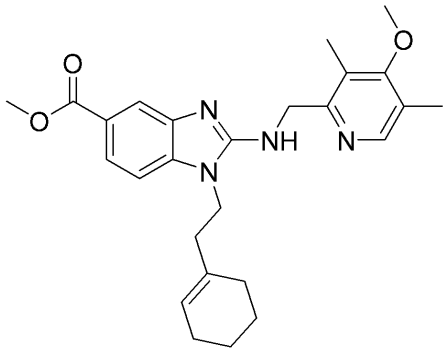


【０３０８】
アミンを（４－メトキシフェニル）メタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３０９】
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ４４７．２（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０３１０】
実施例２－１２　２１１１５：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化７９】



【０３１１】
アミンを３－メトキシプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３１２】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d_4) δ 169.05 , 152.95 , 147.73 , 136.45 , 132.73 , 127.94 , 127.04 , 126.46 , 125.88 , 114.80 , 110.19 , 69.41 , 60.81 , 58.69 , 46.10 , 41.07 , 28.74 , 13.36 , 10.48 ; LRMS (ESI+) : m/z 399.2 $(M+H)^+$。
【０３１３】
実施例２－１３　２１１１６：メチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート
【化８０】



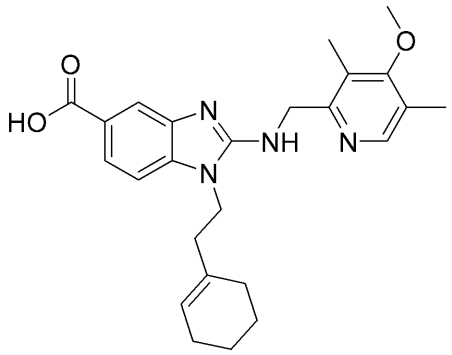
【０３１４】
アミンを２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３１５】
^{1}H NMR (400 MHz, アセトン-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33 (dt, J= 4.8, 2.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J= 3.7 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (h, J = 1.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, アセトン-d_6) δ 167.29 , 163.89 , 155.45 , 154.37 , 148.06 , 142.70 , 138.71 , 133.89 , 125.06 , 124.16 , 123.65 , 122.50 , 120.86 , 116.95 , 107.03 , 59.48 , 50.95 , 45.16 , 41.27 , 36.41 , 29.18 , 8.99 , 28.79 , 28.11 , 24.91 , 22.

61，21.81，12.36，9.35。

【０３１６】

実施例２－１４　２１１１７：1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化８１】



【０３１７】

アミンを２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

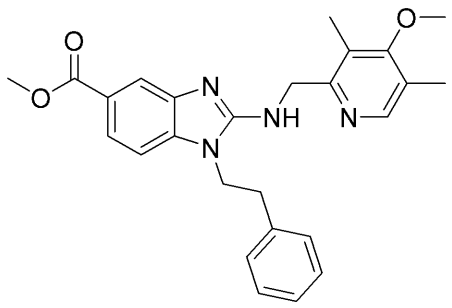
【０３１８】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.61 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 8H), 1.90 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.38 (dq, J = 31.9, 5.4 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.24，155.18，155.12，147.74，141.57，137.88，133.55，124.39，123.56，123.09，123.01，120.32，115.84，106.77，59.43，45.42，40.30，35.64，27.52，24.33，21.97，21.29，12.55，9.85。

【０３１９】

実施例２－１５　２１１１８：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-フェネチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化８２】



【０３２０】

アミンを２－フェニルエタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０３２１】

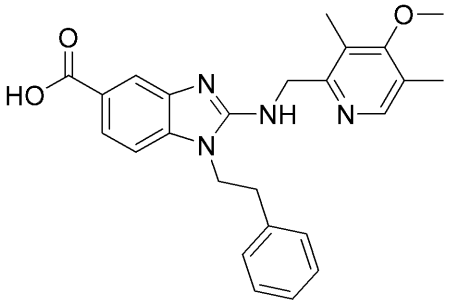
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 16.2, 7.1 Hz, 5H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.30 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 25.8 Hz, 6H), 3.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d_4) δ 169.48，165.74，156.92，155.57，149.24，142.52，139.50，139.30，130.05，129.59，127.73，

127.01，125.84，123.98，122.90，117.45，108.52，60.62，52.38，49.85，46.69，44.97，40.00，39.79，39.58，39.37，39.16，35.62，13.36，10.56；LRMS (ESI+)：m/z 445.4 $(M+H)^+$。

【０３２２】

実施例２－１６　２１１１９：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-フェネチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化８３】



【０３２３】

アミンを２－フェニルエタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

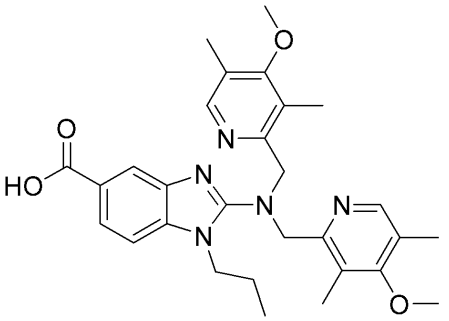
【０３２４】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 6H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 14.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d_4) δ 169.15，167.25，153.40，153.06，148.02，138.56，136.34，130.16，129.70，128.21，128.04，127.16，126.66，126.02，114.72，110.61，61.03，46.15，45.80，34.84，13.58，10.68。

【０３２５】

実施例２－１７　２１１２０：2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化８４】



【０３２６】

アミンをプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

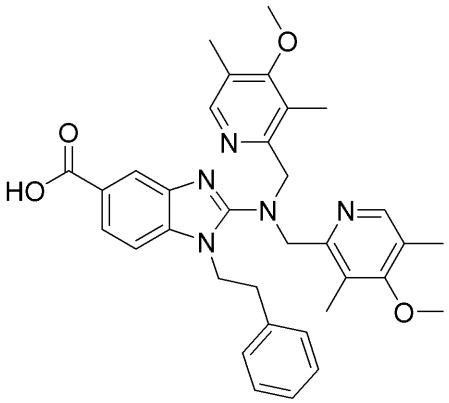
【０３２７】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.11 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.08 (d, J= 17.4 Hz, 12H), 1.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０３２８】

実施例２－１８　２１１２１：2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1-フェネチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化８５】



【０３２９】

アミンを２－フェニルエタンアミンに置き換える以外は、上記実施例２－４と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

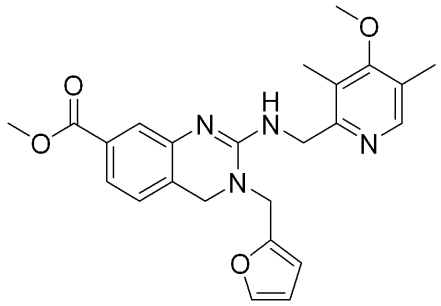
【０３３０】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 2H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.64 (s, 4H), 4.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.97 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 11.5 Hz, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.15 , 163.34 , 154.81 , 148.03 , 140.97 , 138.79 , 138.04 , 128.79 , 128.39 , 126.52 , 124.88 , 124.76 , 123.79 , 122.04 , 117.97 , 109.35 , 59.74 , 55.15 , 45.31 , 34.51 , 12.91 , 10.42。

【０３３１】

実施例３－１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０７９：メチル3-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

【化８６】



【０３３２】

乾燥ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（３ｍＬ：３０ｍＬ）に４－（ブロモメチル）－３－ニトロ安息香酸１（５．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＤＣＣ（１．２当量、および、ＤＭＡＰ（０．００５当量）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。副産物ＤＣＵをろ過して取り除き、未精製物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによってメチル－４－（ブロモメチル）－３－ニトロベンゾエート２（７６％）を灰色がかった白色固体として得た。

【０３３３】

乾燥CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解した化合物２（４．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）、および、２－アミノメチルフラン（３当量）を室温で４８時間撹拌した。反応が終了次第、

溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによってニトロベンゾエート３（８２％）を得た。

【０３３４】

乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に化合物３（３．６５ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（３．５当量）を添加し、結果として生じた反応混合物を１０分間還流した。反応が終了次第、セライトベッドを通して副産物をろ過し、ろ液を蒸発させた。未精製の生成物を１Ｎ　ＮａＯＨと酢酸エチルとに分離した。水層を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、結合層を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮することによって化合物４（８７％）を得た。

【０３３５】

ＤＣＭを用いて化合物４（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を溶解し、１．２当量のＣＮＢｒを添加して室温で反応させた。８時間後、混合物をＤＣＭおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって５（６０％）を得た。

【０３３６】

アセトニトリル（２０ｍＬ）にメチル２－アミノ－３－（フラン－２－イルメチル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキシレート５（０．３ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にK_2CO_3（０．２９ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、および、ＫＩ（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６（０．７２２ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６時間還流させた。２４時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。

【０３３７】

結合有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、８％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物であるＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２６０７９を白色固体０．４３ｇ（７０％）として得た。

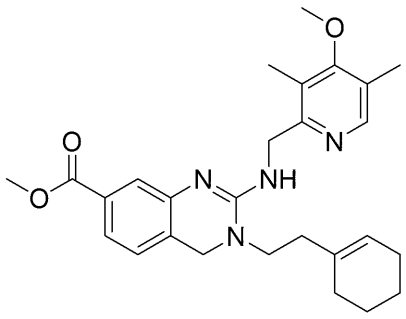
【０３３８】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LRMS (ESI+) : m/z 435.3 $(M+H)^+$。

【０３３９】

実施例３－２　２１１０６：メチル3-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

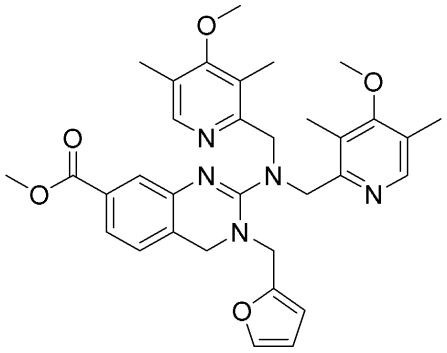
【化８７】



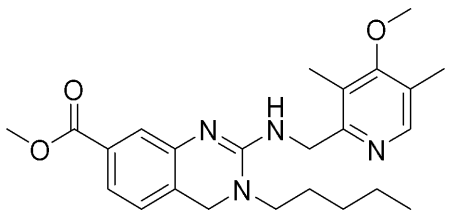
【０３４０】

アミンを２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンに置き換える以外は、上記実施例３－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

【０３４１】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.43 - 1.36 (m, 2H); LRMS (ESI+) : m/z 314.2 (M+H)$^+$。
【０３４２】
実施例３－３　２６０７２：メチル2-(ビス((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(フラン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート
【化８８】



【０３４３】
上記実施例３－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３４４】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.07 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ; LRMS (ESI+) : m/z 584.31 (M+H)$^+$。
【０３４５】
実施例３－４　２６０９１：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ペンチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート
【化８９】



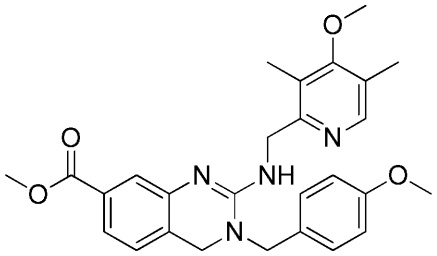
【０３４６】
アミンをペンタン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例３－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３４７】
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (p, J= 7.9 Hz, 2H), 1.37 (dp, J = 11.3, 7.1, 6.2 Hz, 4H), 0.96 - 0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (

101 MHz, メタノール-d_4) δ 165.84 , 165.03 , 155.04 , 152.00 , 148.85 , 137.27 , 130.52 , 128.00 , 126.46 , 125.87 , 125.64 , 124.60 , 116.16 , 59.47 , 51.56 , 50.90 , 50.56 , 47.94 , 28.23 , 26.36 , 22.07 , 12.93 , 12.02 , 9.51; LRMS (ESI+) : m/z 425.3 $(M+H)^+$。

【０３４８】

実施例３－５　２６０９２：メチル2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

【化９０】



【０３４９】

アミンを（４－メトキシフェニル）メタンアミンに置き換える以外は、上記実施例３－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

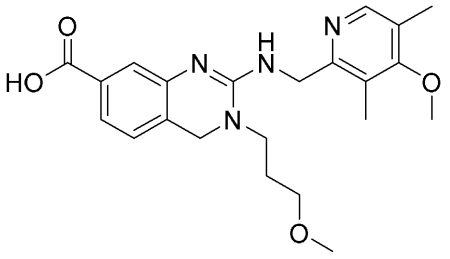
【０３５０】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LRMS (ESI+) : m/z 475.3 $(M+H)^+$。

【０３５１】

実施例３－６　２１１１０：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

【化９１】



【０３５２】

アミンを３－メトキシプロパン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例３－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

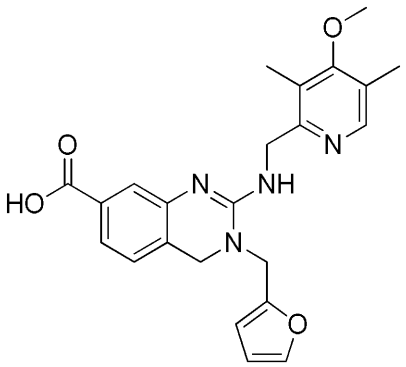
【０３５３】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.84 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 3.5 Hz, 2H); LRMS (ESI+) : m/z 413.3 $(M+H)^+$。

【０３５４】

実施例３－７　２６０８９：3-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

【化９２】



【０３５５】
乾燥ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３ｍＬ：３０ｍＬ）に４－（ブロモメチル）－３－ニトロ安息香酸１（５．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＤＣＣ（１．２当量、および、ＤＭＡＰ（０．００５当量）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。副産物ＤＣＵをろ過して取り除き、未精製物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによってメチル－４－（ブロモメチル）－３－ニトロベンゾエート２（７６％）を灰色がかった白色固体として得た。
【０３５６】
乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍＬ）に溶解した化合物２（４．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）、および、２－アミノメチルフラン（３当量）を室温で４８時間撹拌した。反応が終了次第、溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによってニトロベンゾエート３（８２％）を得た。
【０３５７】
乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に化合物３（３．６５ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＳｎＣｌ$_2$．２Ｈ$_2$Ｏ（３．５当量）を添加し、結果として生じた反応混合物を１０分間還流した。反応が終了次第、セライトベッドを通して副産物をろ過し、ろ液を蒸発させた。未精製の生成物を１Ｎ　ＮａＯＨと酢酸エチルとに分離した。水層を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、結合層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下で濃縮することによって化合物４（８７％）を得た。
【０３５８】
ＤＣＭを用いて化合物４（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を溶解し、１．２当量のＣＮＢｒを添加して室温で反応させた。８時間後、混合物をＤＣＭおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって５（６０％）を得た。
【０３５９】
アセトニトリル（２０ｍＬ）にメチル２－アミノ－３－（フラン－２－イルメチル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキシレート５（０．３ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．２９ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、および、ＫＩ（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６（０．７２２ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６時間還流させた。２４時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。
【０３６０】
結合有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、８％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル3-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート７を０．４３ｇ（７０％）得た。
【０３６１】

還流条件下において、ＥｔＯＨ／Ｈ２Ｏ（１／１、１０ｍＬ）にメチル3-(フラン-2-イルメチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート７（０．４３ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＮａＯＨ（０．１９８ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和ＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。結合有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、２０％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物を白色固体０．２７ｇ（６５％）として得た。

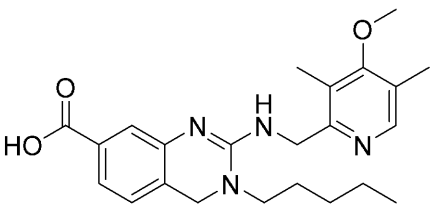
【０３６２】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, メタノール-d4) δ 171.74 , 164.87 , 155.39 , 151.73 , 148.52 , 147.49 , 143.54 , 138.56 , 136.13 , 126.27 , 125.93 , 124.64 , 124.63 , 116.56 , 110.30 , 109.86 , 59.40 , 50.46 , 47.46 , 46.94 , 46.47 , 11.97 , 9.33; LRMS (ESI+) : m/z 421.2 $(M+H)^+$。

【０３６３】

実施例３－８　２６０９０：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ペンチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

【化９３】



【０３６４】

アミンをペンタン－１－アミンに置き換える以外は、上記実施例３－７と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。

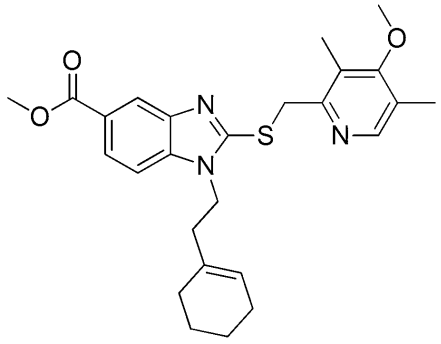
【０３６５】

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.03 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.43 (tt, J = 5.7, 2.8 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 3H); ; LRMS (ESI+) : m/z 411.3 $(M+H)^+$。

【０３６６】

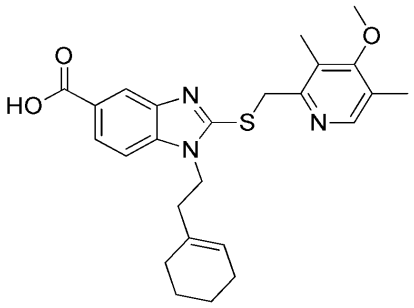
実施例４－１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８２：メチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化９４】



【０３６７】
４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸１の溶液にH_2SO_4（５ｍＬ、０．３Ｍ）を添加し、反応混合物を加熱して還流した。溶媒を減圧下で取り除き、未精製の反応混合物をＥｔＯＡｃに溶解した。ＥｔＯＡｃ層を無水$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させてメチル４－フルオロ－３－ニトロベンゾエート２を白色固体として得た。
【０３６８】
化合物２、および、２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンを室温で２時間撹拌した。反応が終了次第、溶媒を取り除き、未精製の生成物を精製することによってニトロベンゾエート３を得た。
【０３６９】
化合物３の溶液に亜鉛末、および、ギ酸アンモニウムを添加し、結果として生じた反応混合物を室温で撹拌した。反応が終了次第、亜鉛末をろ過し、ろ液を蒸発させた後、生成物をCH_2Cl_2に溶解した。沈殿したギ酸アンモニウムをろ過して取り除き、溶媒を蒸発させることによって化合物４を得た。
【０３７０】
エタノールに溶解した化合物４の溶液に二硫化炭素およびＫＯＨを加えて５０℃で８時間撹拌した。混合物を酢酸で中和し、ＥｔＯＡｃおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物を精製することによって５を得た。
【０３７１】
メチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート５の溶液にK_2CO_3、および、ＫＩ、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６を添加し、反応混合物を還流させた。溶媒を蒸発させ、反応混合物を希釈してＥｔＯＡｃで抽出した。
【０３７２】
結合有機相を飽和ブラインで洗浄した。未精製の生成物を精製し、純粋な生成物であるＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８２を白色固体０．０５３ｇ（７１％）として得た。
【０３７３】
^{1}H NMR (300 MHz, アセトン-d_6) δ 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 - 1.38 (m, 4H)。
【０３７４】
実施例４－２　１２０８３：1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化９５】



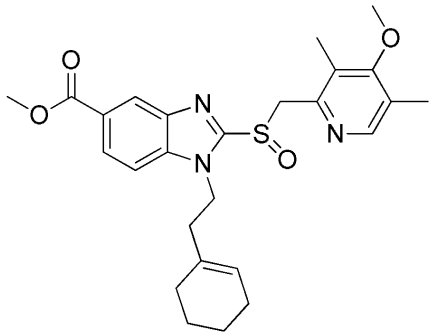
【０３７５】
４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸１の溶液にH_2SO_4（５ｍＬ、０．３Ｍ）を添加し、反応混合物を加熱して還流した。溶媒を減圧下で取り除き、未精製の反応混合物をＥｔＯＡｃに溶解した。ＥｔＯＡｃ層を無水$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させてメチル４－フルオロ－３－ニトロベンゾエート２を白色固体として得た。化合物２、および、２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンを室温で２時間撹拌した。反応が終了次第、溶媒を取り除き、未精製の生成物を精製することによってニトロベンゾエート３を得た。
【０３７６】
化合物３の溶液に亜鉛末、および、ギ酸アンモニウムを添加し、結果として生じた反応混合物を室温で撹拌した。反応が終了次第、亜鉛末をろ過し、ろ液を蒸発させた後、生成物をCH_2Cl_2に溶解した。沈殿したギ酸アンモニウムをろ過して取り除き、溶媒を蒸発させることによって化合物４を得た。
【０３７７】
エタノールに溶解した化合物４の溶液に二硫化炭素およびＫＯＨを加えて５０℃で８時間撹拌した。混合物を酢酸で中和し、ＥｔＯＡｃおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物を精製することによって５を得た。
【０３７８】
メチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート５の溶液にK_2CO_3、および、ＫＩ、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６を添加し、反応混合物を還流させた。溶媒を蒸発させ、反応混合物を希釈してＥｔＯＡｃで抽出した。
【０３７９】
結合有機相を飽和ブラインで洗浄した。未精製の生成物を精製することによってメチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート７を０．０５３ｇ（７１％）得た。
【０３８０】
還流条件下において、ＥｔＯＨ／H_2O（１／１、３ｍＬ）にメチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート７（０．５３ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＮａＯＨ（０．０２５１ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を飽和ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。結合有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。未精製の生成物を、２０％のメタノール／ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物であるＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８３を白色固体０．０３０ｇ（６５％）として得た。
【０３８１】
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, J= 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dd, J= 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.71 (

s, 2H), 4.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 4H)。

【０３８２】

実施例４－３　１２０８４：メチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化９６】



【０３８３】

４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸１の溶液にH_2SO_4（５ｍＬ、０．３Ｍ）を添加し、反応混合物を加熱して還流した。溶媒を減圧下で取り除き、未精製の反応混合物をＥｔＯＡｃに溶解した。ＥｔＯＡｃ層を無水$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させてメチル４－フルオロ－３－ニトロベンゾエート２を白色固体として得た。

【０３８４】

化合物２、および、２－（シクロヘクス－１－エン－１－イル）エタンアミンを室温で２時間撹拌した。反応が終了次第、溶媒を取り除き、未精製の生成物を精製することによってニトロベンゾエート３を得た。

【０３８５】

化合物３の溶液に亜鉛末、および、ギ酸アンモニウムを添加し、結果として生じた反応混合物を室温で撹拌した。反応が終了次第、亜鉛末をろ過し、ろ液を蒸発させた後、生成物をCH_2Cl_2に溶解した。沈殿したギ酸アンモニウムをろ過して取り除き、溶媒を蒸発させることによって化合物４を得た。

【０３８６】

エタノールに溶解した化合物４の溶液に二硫化炭素およびＫＯＨを加えて５０℃で８時間撹拌した。混合物を酢酸で中和し、ＥｔＯＡｃおよび水で抽出した。溶媒を取り除き、未精製の生成物を精製することによって５を得た。

【０３８７】

メチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート５の溶液にK_2CO_3、および、ＫＩ、続いて、２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン６を添加し、反応混合物を還流させた。溶媒を蒸発させ、反応混合物を希釈してＥｔＯＡｃで抽出した。

【０３８８】

結合有機相を飽和ブラインで洗浄した。未精製の生成物を精製することによってメチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート７を０．０５３ｇ（７１％）得た。

【０３８９】

氷浴下で、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９／１、４．５ｍＬ）に溶解したメチル1-(2-(シクロヘクス-1-エン-1-イル)エチル)-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート７（０．０５３ｇ、０．０１２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（０．００５８ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を添加した。その後

、ＮａＨＣＯ３（０．０００７ｇ、０．００８８ｍｍｏｌ）を添加し、氷浴を除去した。未精製物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させることによって、純粋な生成物であるＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０８４を白色固体０．０３０ｇ（６５％）として得た。

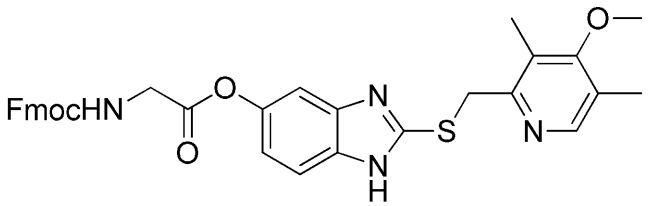
【０３９０】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 12.9 Hz, 3H), 4.59 - 4.35 (t, J= 8.3 Hz, 2H), 4.58 - 4.36 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.49 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.51 (m, 4H)。

【０３９１】

実施例５－１　１２０９２：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)グリシネート

【化９７】



【０３９２】

エタノール（９ｍＬ）に溶解した2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセテート１（０．０８ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（０．０７９ｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、続いて２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン２（０．３６７ｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間還流させた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な生成物であるＮＣＴＵ－ＳＵＮ－１２０９２を白色固体０．３１ｇ（５４．５％）として得た。

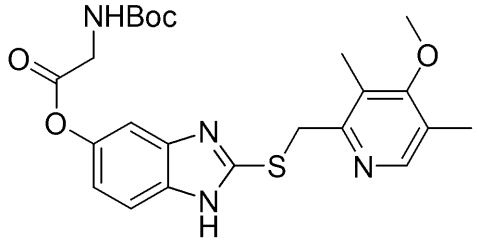
【０３９３】

^{1}H NMR (300 MHz, アセトン-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

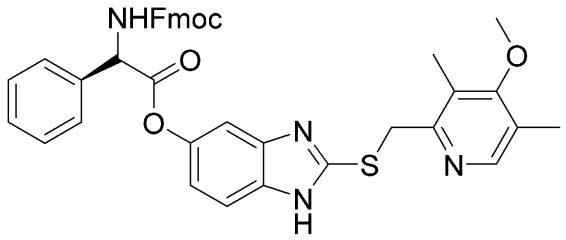
【０３９４】

実施例５－２　１２０９３：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル(tert-ブトキシカルボニル)グリシネート

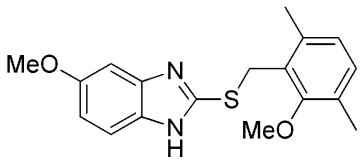
【化９８】



【０３９５】
イミダゾールを2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセテートに置き換える以外は、上記実施例５－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３９６】
^{1}H NMR (300 MHz, アセトン) δ 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。
【０３９７】
実施例５－３　１２０９４：2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)チオ)-1Hベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-フェニルアセテート
【化９９】



【０３９８】
イミダゾールを(S)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-フェニルアセテートに置き換える以外は、上記実施例５－１と同様の反応物および調製ステップで表題の化合物を得た。
【０３９９】
^{1}H NMR (300 MHz, アセトン-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 - 4.25 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。
【０４００】
実施例６－１　ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２２１３８：5-メトキシ-2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
【化１００】



【０４０１】
クロロホルム（３０ｍＬ）に溶解した2-メトキシ-1,3,4-トリメチルベンゼン１（０．３ｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液にＮＢＳ（０．１７７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加し、光誘起反応中に、２個のフィリップスのＩＲランプ（２５０Ｗ）を、還流が維持されるように反応フラスコから離して置いた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、臭素化生成物２を０．０９２ｇ（２０％）得た。
【０４０２】
エタノール（２ｍＬ）に溶解した臭素化生成物２（０．１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液

にＮａＯＨ（０．０１７ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、続いて２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン３（０．０７１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間還流させた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２２１３８を０．０７７ｇ（６０％）得た。

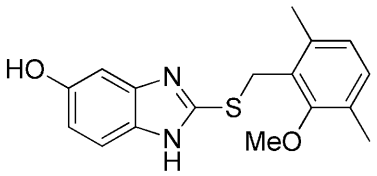
【０４０３】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ３２９．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０４０４】

実施例６－２　２２１４１：2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-オル

【化１０１】



【０４０５】

クロロホルム（３０ｍＬ）に溶解した2-メトキシ-1,3,4-トリメチルベンゼン１（０．３ｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液にＮＢＳ（０．１７７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加し、光誘起反応中に、２個のフィリップスのＩＲランプ（２５０Ｗ）を、還流が維持されるように反応フラスコから離して置いた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、臭素化生成物２を０．０９２ｇ（２０％）得た。

【０４０６】

エタノール（２ｍＬ）に溶解した臭素化生成物２（０．１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（０．０１７ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、続いて２－（クロロメチル）－４－ヒドロトキシ－３，５－ジメチルピリジン３（０．０７１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間還流させた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２２１３８を０．０７７ｇ（６０％）得た。

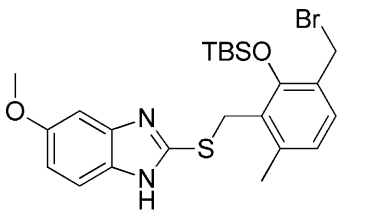
【０４０７】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ３１５．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０４０８】

実施例６－３　２１１３３：2-((3-(ブロモメチル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-メチルベンジル)チオ)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化１０２】



【０４０９】

クロロホルム（５０ｍＬ）に溶解したtert-ブチルジメチル（2,3,6-トリメチルフェノキシ）シラン１（１．２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液にＮＢＳ（１．７ｇ、９．５ｍｍｏｌ）を添加し、光誘起反応中に、２個のフィリップスのＩＲランプ（２５０Ｗ）を、還流が維持されるように反応フラスコから離して置いた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精

製の生成物を、ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、臭素化生成物２を０．３１ｇ（２０％）得た。

【０４１０】

エタノール（９ｍＬ）に溶解した臭素化生成物２（０．３ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（０．０３６ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、続いて２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン３（０．１４８ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間還流させた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＮＣＴＵ－ＳＵＮ－２１１３３を０．２３ｇ（６０％）得た。

【０４１１】

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

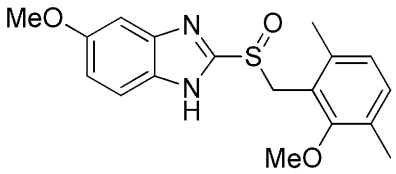
【０４１２】

ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ５０７．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４１３】

実施例６－４　２２１３９：5-メトキシ-2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)スルフィニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化１０３】



【０４１４】

クロロホルム（３０ｍＬ）に溶解した2-メトキシ-1,3,4-トリメチルベンゼン１（０．３ｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液にＮＢＳ（０．１７７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加し、光誘起反応中に、２個のフィリップスのＩＲランプ（２５０Ｗ）を、還流が維持されるように反応フラスコから離して置いた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、臭素化生成物２を０．０９２ｇ（２０％）得た。

【０４１５】

エタノール（２ｍＬ）に溶解した臭素化生成物２（０．１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（０．０１７ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、続いて２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン３（０．０７１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間還流させた。反応が終了次第、溶媒を蒸発させ、未精製の生成物を、２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、5-メトキシ-2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール３を０．０７７ｇ（６０％）得た。

【０４１６】

氷浴下で、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９／１、１０ｍＬ）に溶解した5-メトキシ-2-((2-メトキシ-3,6-ジメチルベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール３の溶液にｍＣＰＢＡ（０．０６９ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。その後、ＮａＨＣＯ$_3$（０．０１３ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、氷浴を除去した。未精製物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させることによって、純粋な生成物を白色固体０．０４７ｇ（６５％）として得た。

【０４１７】

ＬＲＭＳ　（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ３４５．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４１８】
実施例７　ＤＡＡＯ酵素アッセイ
【０４１９】
ＤＡＡＯ酵素活性アッセイをＯｇｕｒｉ等のレポートに従って変更した（Ｏｇｕｒｉ，Ｓ．，新しいマルチアッセイ法によるｄ－アミノ酸オキシダーゼ阻害剤のスクリーニング；フードケミストリー、２００７年、１００（２），６１６）。
【０４２０】
基質のD-アラニンの反応を用いて過酸化水素（Ｈ２Ｏ２）を生成させ、更に3-（4-ヒドロキシフェニル）プロピオン酸（ＨＰＰＡ）と反応させることにより、ＤＡＡＯ活性を測定した。ＨＰＰＡをＨ２Ｏ２およびペルオキシダーゼにより酸化して蛍光性二量体とし、これをＤＡＡＯ活性を表すものとして測定した。
【０４２１】
ブタの腎臓のＤＡＯ　ＩＣ５０アッセイのため、（０．２ＭのＴｒｉｓ-ＨＣｌ緩衝液、ｐＨ８．３に溶解した）５０ｍＭのＤ－アラニン中でＤＡＯ基質を調製した。１００μｌのD-アラニン溶液と、以下の表に示された、（１００％のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解された）４μｌの異なる濃度の候補化合物とを混合した。濃度は、４８．８３μＭ、９７．６６μＭ、１９５．３１μＭ、３９０．６３μＭ、７８１．２５μＭ、１．５６ｍＭ、３．１３ｍＭ、６．２５ｍＭ、１２．５０ｍＭ、２５．００ｍＭ、および、５０．００ｍＭであり、各反応濃度における最終ＤＭＳＯ濃度は、０．１６７％であった。１０μｌのＤ－アラニンと候補化合物との混合物を、ブラック９６ウェルプレート中で２２０μｌの反応マスターミックスと３７℃で５分間インキュベートした。反応マスターミックスは、（０．２Ｍのｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液、ｐＨ８．３で溶解した）５Ｕ／ｍＬのブタ腎臓ＤＡＯ（シグマアルドリッチ、米国）溶液を１１０μｌ、（０．２Ｍのｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液、ｐＨ８．３で溶解した）１５Ｕ／ｍＬペルオキシダーゼ溶液を１．１ｍＬ、（０．２Ｍのｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液、ｐＨ８．３で溶解した）２０ｍＭのＨＰＰＡ溶液を１．１ｍＬ、および、１１０回の反応アッセイ用に、２Ｍのｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８．３）を２２ｍｌ含む。
【０４２２】
波長３２０ｎｍの照射励起によって、蛍光波長４０５ｎｍでの蛍光強度（Ｆｓ）を測定した。ＤＡＯ酵素活性が高いほど、蛍光強度も高かった。以下の式から蛍光定量阻害指標（Ｆｉ）を得た。
$Fi = (Fs - F_{Drug}) / (F_{DMSO})$
【０４２３】
蛍光薬物ブランク（F_{Drug}）を薬物混合溶液にて測定した（D-アラニンを含まない０．２Ｍのｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８．３）を用いた）。ＤＭＳＯブランク（F_{DMSO}）を１００％ＤＭＳＯ溶液下で測定した。
【０４２４】
ＦＡＤは、容易にホロ酵素から解離するので、Ｄ－アミノ酸オキシダーゼのアッセイでは、一般的に、ＦＡＤを反応混合物に含めるが、本方法は、ＦＡＤを用いずに行われた。ＤＡＯ阻害剤の阻害効果は、ＤＡＡＯ活性を５０％低減させる阻害濃度（ＩＣ５０）を用いて比較した。ＩＣ５０値は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ、バージョン５のソフトウェア（GraphPad Software, Inc.、カリフォルニア州ラホヤ）を用いて、非線形回帰モデルにより算出した。本発明の候補化合物のＤＡＯ　ＩＣ５０アッセイの結果を以下の表に示す。

【表２】

識別番号	分子量	ｐｋＤＡＯ酵素アッセイ	
		IC50 (uM)	ＩＣ５０　９５％の信頼範囲(uM)
CBIO	169.6	0.5827	0.5165～0.6573
RS-D7	331.39	1.1850	0.9970～1.408
12083	451.5811	366.6000	302.2～444.8
21105	583.73	300.8000	223.0～405.9
26072	583.69	236.4000	211.2～264.5
21106	462.59	488.1000	309.4～769.9
21132	431.15	64.1500	60.86～67.61
13084	563.56	181.2000	154.3～212.8
12122	425.4577	12.5400	11.55～13.62
21122	373.1096	21.0900	16.63～26.75
11020	465.13	10.4400	9.549～11.40
12124	399.46	11.1600	10.11～12.32
12125	413.49	13.3100	12.26～14.44
25016	415.16	13.3600	12.39～14.42
28092	399.13	46.7000	41.85～52.10
28094	449.52	21.1100	19.18～23.23
25027	413.1409	21.0000	19.70～22.37

【０４２５】

実施例８　細胞に基づいたＤＡＯアッセイ

【０４２６】

神経細胞培養

【０４２７】

ＳＫ－Ｎ－ＳＨ神経芽腫細胞をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（ＡＴＣＣ）より購入した。１０％のウシ胎児血清、１Ｘ　ＮＥＡＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧＩＢＣＯ、メリーランド州ロックビル))を追加したＭＥＭ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧＩＢＣＯ）を、５％のCO_2の加湿雰囲気下、３７℃で培養した。細胞に基づくＤＡＯアッセイの前に、細胞をトリプシン処理し、５０μｌの培地中に１２５，０００細胞／ウェルの濃度で、ブラック９６ウェルプレート（ＮＵＮＣ　Ｎｏ．２３７１０８）に播種した。

【０４２８】

細胞に基づくＤＡＯアッセイ

【０４２９】

細胞におけるＤＡＯ活性アッセイを、Ｂｒａｎｄｉｓｈ等のレポートに従って変更した方法を用いて行った（Ｂｒａｎｄｉｓｈ，　Ｐ．Ｅ等、Ｄ－アミノ酸オキシダーゼの阻害剤を識別するための細胞に基づく超高スループットスクリーニングアッセイ；Ｊ　Ｂｉｏｍｏｌ　Ｓｃｒｅｅｎ、２００６年、１１（５）：ｐ４８１～７）。ＳＫ－Ｎ－ＳＨ細胞を２０ｍＭのＨＥＰＥＳと共にアッセイバッファーであるハンクス緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧＩＢＣＯ　Ｎｏ．１４０２５－０９２）に懸濁した。各ウェルに、（最終濃度５０ｍＭ）のＤ－セリンをＤＡＯ酵素の基質として加えた。Ａｍｐｌｅｘ　Ｒｅｄ過酸化水素／ペルオキシダーゼアッセイキット（分子プローブ／Ｉｎｖｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号Ａ２２１８８）を用いて、ＤＡＯ反応の後に細胞膜を通過してアッセイ培地に拡散されるH_2O_2の生成を測定した。細胞をブラック９６ウェルプレート（Ｎｕｎｃ　Ｎｏ．２３７１０８、デンマーク）に播種した後、５０μｌのＳＫ－Ｎ－ＳＨ細胞（１２５，０００細胞／ウェル）を５０μｌの薬液（最終濃度の２．５倍）と混合し、５％のCO_2の加湿雰囲気下、３７℃で３０分間インキュイベートした。３０分後、Ｄ－セリン、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、および、Ａｍｐｌｅｘ　Ｒｅｄを含む２５μｌの５倍混合液を１００μｌの細胞と薬物との混合物を含むウェルに追加し、５％のCO_2の加湿雰囲気下、３７℃で３時間インキュイベートした。ＤＭＳＯの最終濃度は、１％未満とした。蛍光シグナルを、励起波長５４４ｎｍ、発光波長５９０ｎｍのＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ２ｅマイクロプレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、米国）で検出した。最適化アッセイバッファは、アッセイ体積１２５μｌ中に、最終濃度５０ｍＭのＤ－セリン、０．６２５ユニットのＨＲＰ、および、５０μＭのＡｍｐｌｅｘ　Ｒｅｄを含んだ。本発明の候補化合物の細胞に基づくＤＡＯアッセイの結果を以下の表に示す。

【表３】

識別番号	分子量	細胞に基づくＤＡＯアッセイ			
		SK-N-SH 1.25*10^5 細胞／ウェル（３．５時間の薬物処理）			
		最終濃度のＤＭＳＯに対するＤＡＯ活性		細胞に基づくＩＣ５０アッセイ	
		100 uM	10 uM	IC50 (uM)	ＩＣ５０　９５％の信頼範囲(uM)
CBIO	169.6	0.83	1.00	392.30	281.4～547.0
RS-D7	331.39	0.69	1.05	141.00	81.07～245.1
12083	451.5811	0.48	0.62	74.15	27.04～203.4
21105	583.73	0.58	0.89	218.80	98.89～484.3
26072	583.69	0.74	0.87	393.00	215.3～717.2
21106	462.59	0.77	1.02	477.60	245.5～929.2
21132	431.15	0.61	0.94	174.80	137.9～221.7
13084	563.56	0.49	0.71	34.91	21.34～57.09
12122	425.4577	0.57	0.98	146.60	106.1～202.6
21122	373.1096	0.50	0.99	149.40	94.76～235.5
11020	465.13	0.67	0.97	220.90	121.5～401.9
12124	399.46	0.36	0.97	107.60	73.47～157.6
12125	413.49	0.50	0.80	122.20	61.25～243.7
25016	415.16	0.62	1.00	187.60	107.7～326.8
28092	399.13	0.58	0.94	136.40	86.51～215.1
28094	449.52	0.58	1.10	121.50	73.91～199.9
25027	413.1409	0.69	1.15	240.20	142.0～406.3

【０４３０】

実施例９　統合失調症の症状の治療における可能性についての動物実験

【０４３１】

薬効のスクリーニング

ＮＭＤＡ受容体拮抗薬であるＭＫ－８０１に誘発された、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの陰性または認知障害は、薬物性の統合失調症のマウスモデルとして認知されており、ＲＳ－Ｄ７、その類似体、および、そのプロドラッグがＮＭＤＡ受容体による症状を改善するかどうかを識別するために有効な薬理学的動物モデルとして知られている。

【０４３２】

動物

本実験で用いる野生型（ＷＴ）マウスを、国立台湾大学病院の動物実験センターから入手したＣ５７ＢＬ／６Ｊバックグラウンドに戻し交配し、すべての行動検査を野生型マウスで行った。実験室の条件に慣れさせるため、マウスには餌と水を自由に摂取させ、国立台湾大学の心理学科の室内でグループに分けて飼育した。室内の温度および湿度は制御され

、明暗サイクルを１２時間ずつとした。検査前の１週間は、３月齢以下のすべてのマウスを個別に飼育し、餌と水は自由に摂取させた。まず、行動試験の少なくとも１週間前から、毎日マウスを手で持って体重を測った。動物実験全体は、国立台湾大学によって設立された動物実験委員会に承認された実験計画書に従い行った。

【０４３３】

動物を治療するための薬物の調製

ＭＫ－８０１を生理食塩水に懸濁し、体重当たり０．０１ｍｇ／ｇの用量で投与した。使用前に、ＲＳ－Ｄ７、および、薬物１２０８３（ＲＳ－Ｄ７の類似体）を、１％のＣＭＣに濃度が２ｍｇ／ｍｌになるまで新たに溶解した。使用前に、プロドラッグ２８０９５を、ＮＭＰ：ＨＰ－β－ＣＤ：H_2O（５：２５：７０）に濃度が２ｍｇ／ｍｌになるまで新たに溶解した。行動試験前に、すべてのマウスに対照（生理食塩水）、または、ＭＫ－８０１（０．２ｍｇ／ｋｇ、腹腔内）を２５分間与えた。対照群（１％のＣＭＣまたはＮＭＰ：ＨＰ－β－ＣＤ：H_2O）および実験群のどちらも、適量のＭＫ－８０１を経口投与（体重当たり０．０１ｍｌ／ｇ）してから５分後に治療した。

【０４３４】

行動試験手順

陰性および認知障害に対するＲＳ－Ｄ７の治療効果を調べるため、オープンフィールド試験、スクロース嗜好試験、および、プレパルス抑制試験の３つを含む一連の行動試験を（第１週から第３週目まで）行った。各試験の間には１週間のインターバルを設けた。

【０４３５】

オープンフィールド試験

自発的な活動性を評価するため、薄暗い照明条件（６０ｌｘ）下、各被検体をオープンフィールド装置（２５．４０×２５．４０×４０．６４cm^3、Ｃｏｕｌｂｏｕｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、ホワイトホール、ペンシルベニア州、米国）の中心に置いた。

【０４３６】

自発運動量パラメータ（総移動距離および１０分毎の移動距離を含む）をモニターし、スマートビデオトラッキングソフトウェア（Ｐａｎｌａｂ Ｈａｒｖａｒｄ ａｐｐａｒａｔｕｓ、米国）を用いて６０分間記録した。異なる治療群の治療効果を比較するため、ＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進に対する抑制効果の変化率を、以下の式を用いて算出した。

％＝（薬物による抑制効果－ＭＫ－８０１効果）×１００％／ＭＫ－８０１効果

【０４３７】

生理食塩水の対照群と比べ、ＭＫ－８０１の急性注射後のマウスは、オープンフィールドで自発運動の亢進を見せた。２００ｍｇ／ｋｇおよび４００ｍｇ／ｋｇのＲＳ－Ｄ７を注射することにより、マウスの自発運動の亢進を抑制した。しかしながら、１００ｍｇ／ｋｇのＲＳ－Ｄ７では治療効果は見られなかった。このオープンフィールド試験の結果は、ＲＳ－Ｄ７の急性注射によって、統合失調症の陽性症状としてのＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進が正常に戻されたことを示唆している。薬物１２０８３は、２０ｍｇ／ｋｇおよび４０ｍｇ／ｋｇの用量で、ＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進を抑制した。プロドラッグ２８０９５は、１００ｍｇの用量、でＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進を抑制した。結論として、ＲＳ－Ｄ７、薬物１２０８３、および、プロドラッグ２８０９５は、ＭＫ－８０１群に対してそれぞれ異なる用量でＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進を抑制できる。ＭＫ－８０１誘導性自発運動の亢進に対するこれらの薬物の抑制効果を図１に示す。

【０４３８】

スクロース嗜好試験

統合失調症の陰性症状の１つである快感消失症を評価するため、すべてのマウスを４日試験した。

【０４３９】

まず、スクロース嗜好試験の初日の１日前から２３時間、すべてのマウスに水を与えないようにした。初日、各マウスに、水の入った２つの同じボトルから１時間自由に摂取させた。２日目、２つの同じボトルの一方を１％（重量／容量）のスクロース溶液で満たし、

他方を水で満たした。３日目および４日目、実験前に各マウスをＭＫ－８０１、および、ＲＳ－Ｄ７で処置し、ボトルから１時間自由に摂取させた。実験後、２つのボトルの重さを測り、スクロース溶液および水の１時間の消費量を測定した。スクロース嗜好のパーセンテージ（ＳＰＰ）を以下の式を用いて算出した。
％ＳＰＰ＝スクロース溶液の消費量（ｇ）×１００％／［水の消費量（ｇ）＋スクロース溶液の消費量（ｇ）］

【０４４０】

生理食塩水の対照群と比べて、ＭＫ８０１の急性注射後のマウスには、スクロース嗜好試験における著しいスクロース摂取の減少が見られた。ＲＳ－Ｄ７を１００ｍｇ／ｋｇ、２００ｍｇ／ｋｇ、および、４００ｍｇ／ｋｇ注射することにより、マウスのＭＫ－８０１誘導性の快感消失症を回復させた。２０ｍｇ／ｋｇの薬物１２０８３、および、２００ｍｇ／ｋｇのプロドラッグ２８０９５も同様にＭＫ－８０１誘導性の快感消失症を正常に戻した。結果として、それぞれ異なる容量のＲＳ－７、薬物１２０８３、および、プロドラッグ２８０９５は、ＭＫ－８０１の急性注射後の快感消失症を回復させた。ＭＫ－８０１誘導性の快感消失症に対するこれらの薬物の治癒効果を図２に示す。

【０４４１】

プレパルス抑制試験

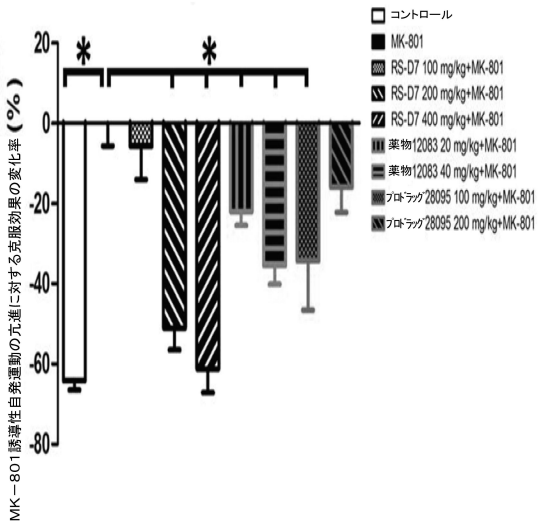
感覚運動ゲーティング機能を評価するために、各マウスをＳＲ－ＬＡＢ驚愕反応装置（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、サンディエゴ、カリフォルニア州、米国）で試験した。試験中のバックグラウンドノイズは、７２ｄＢとした。各セッションを５分間の馴化期間から始め、続いてパルス単独試行、プレパルス＋パルス試行、および、無刺激試行を含む６４の試験を行った。パルス単独試行は、４０ミリ秒の白色雑音バースト（１２０ｄＢ）により行った。プレパルス＋パルス試行では、２０ミリ秒の白色雑音バーストのプレパルス（７８ｄＢ：ＰＰ６）、（８２ｄＢ：ＰＰ１０）、または、（９０ｄＢ：ＰＰ１８）を、１２０ｄＢのパルスに１００ミリ秒先行させた。無刺激試行は、バックグラウンドノイズのみとした各セッションの開始と終了は、それぞれパルス単独６つを１ブロックとして構成した。残りの５２の試行を２つのブロックの間で疑似ランダム的に実行し、平均して１５秒（１０～２０秒）のインターバルで区切った。驚愕反応のパーセンテージとしてのプレパルス抑制を以下の式を用いて算出した。
％ＰＰＩ＝１００×［（パルス単独のスコア）－（プレパルス＋パルスのスコア）］／（パルス単独のスコア）
パルス単独のスコアは、２つのブロック間の５２の試行からのパルス単独の値の平均である。

【０４４２】

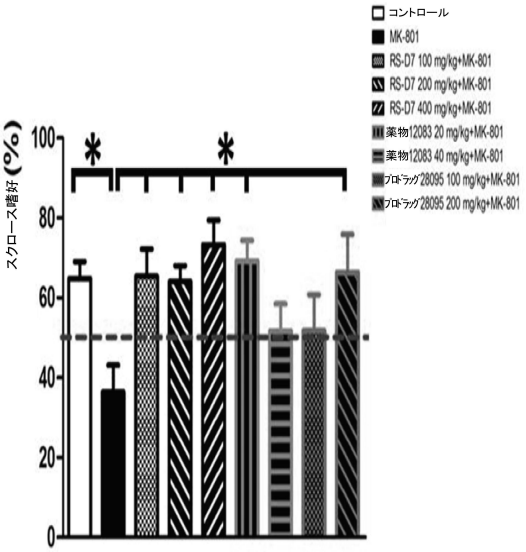
ＭＫ－８０１の急性注射を受けたマウスの聴覚性プレパルス抑制は、大幅に減弱した。しかしながら、１００ｍｇ／ｋｇ、２００ｍｇ／ｋｇ、４００ｍｇ／ｋｇのＲＳ－Ｄ７、２０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇの薬物１２０８３、および、１００ｍｇ／ｋｇ、２００ｍｇ／ｋｇのプロドラッグを注射することによって、これらのマウスのＭＫ－８０１誘導性のプレパルス抑制障害は著しく改善された。換言すると、マウスは、ＭＫ－８０１の急性注射後に、プレパルス抑制の著しい減弱を示したが、いずれの用量のＲＳ－Ｄ７、薬物１２０８３、および、プロドラッグ２８０９５によっても正常に戻った。ＭＫ－８０１誘導性のプレパルス抑制障害の回復率を図３に示す。

【図面】

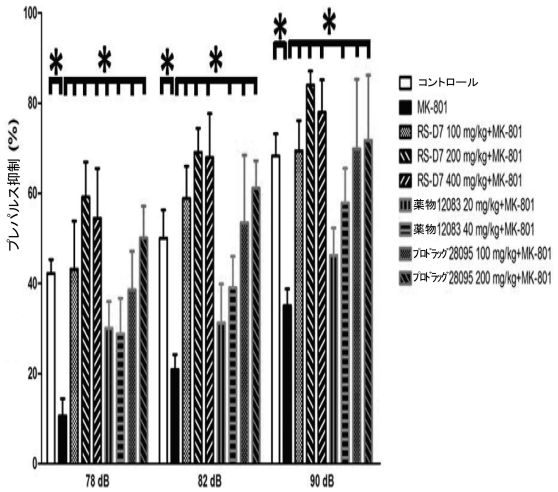
【図１】


MK－801誘導性自発運動の亢進に対する克服効果の変化率（%）
20
0
-20
-40
-60
-80
*
*
コントロール
MK-801
RS-D7 100 mg/kg+MK-801
RS-D7 200 mg/kg+MK-801
RS-D7 400 mg/kg+MK-801
薬物12083 20 mg/kg+MK-801
薬物12083 40 mg/kg+MK-801
ﾌﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ28095 100 mg/kg+MK-801
ﾌﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ28095 200 mg/kg+MK-801

【図２】


スクロース嗜好（%）
100
80
60
40
20
0
*
*
コントロール
MK-801
RS-D7 100 mg/kg+MK-801
RS-D7 200 mg/kg+MK-801
RS-D7 400 mg/kg+MK-801
薬物12083 20 mg/kg+MK-801
薬物12083 40 mg/kg+MK-801
ﾌﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ28095 100 mg/kg+MK-801
ﾌﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ28095 200 mg/kg+MK-801

【図３】


プレパルス抑制（%）
100
80
60
40
20
0
78 dB
82 dB
90 dB
*
*
*
*
*
*
コントロール
MK-801
RS-D7 100 mg/kg+MK-801
RS-D7 200 mg/kg+MK-801
RS-D7 400 mg/kg+MK-801
薬物12083 20 mg/kg+MK-801
薬物12083 40 mg/kg+MK-801
ﾌﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ28095 100 mg/kg+MK-801
ﾌﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ28095 200 mg/kg+MK-801

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K	*31/4439(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61P	*25/00 (2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/04 (2006.01)*	A61P	25/04	
A61P	*25/16 (2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*25/18 (2006.01)*	A61P	25/18	
A61P	*25/24 (2006.01)*	A61P	25/24	
A61P	*25/28 (2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	111

ナショナル ヘルス リサーチ インスティテューツ
National Health Research Institutes
台湾 350 ミアオリ カウンティ、ツナン タウン、キーアン ロード、ナンバー35
(74)代理人 110000383
特許業務法人エビス国際特許事務所
(72)発明者 ツェン ユーフェン ジェーン
アメリカ合衆国、バージニア州 22556－8616、スタフォード、マスターズ ミル コート 70
(72)発明者 リウ ユ－リ
台湾、ミアオリ カウンティ、ツナン タウン、キーアン ロード、ナンバー35
(72)発明者 スン チュン－ミン
台湾、シンチュー、ユニバーシティ ロード 1001
(72)発明者 ライ ウェン－スン
台湾、タイペイ、ルーズベルト ロード、セクション 4、ナンバー 1
(72)発明者 リウ チ－ミン
台湾、タイペイ、ルーズベルト ロード、セクション 4、ナンバー 1
(72)発明者 フ ハイ－グォ
台湾、タイペイ、ルーズベルト ロード、セクション 4、ナンバー 1

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献
国際公開第2015／168346（WO，A1）
国際公開第2010／042785（WO，A1）
特開昭61－215388（JP，A）
米国特許出願公開第2005／0249811（US，A1）
特表2008－533103（JP，A）
特表2016－506419（JP，A）
PARAMASHIVAPPA, R. ET AL，Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，2003年，13(4)，657-660
ANDREWS, S. P. ET AL，Automated parallel, multi-step polymer-assisted solution phase (PASP) synthesis of substituted benzimidazole derivatives，Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening，2004年，7(2)，163-178
VICKERSTAFFE, E. ET AL，A Highly Automated, Polymer-Assisted Strategy for the Preparation of 2-Alkylthiobenzimidazoles and N,N'-Dialkylbenzimidazolin-2-ones，Journal of Combinatorial Chemistry，2005年，7(3)，385-397
CARLTON, D. L. ET AL，Discovery of small molecule agonists for the bombesin receptor subtype 3 (BRS-3) based on an omeprazole lead，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，2008年，18(20)，5451-5455
FOTI, R. S. ET AL，Ligand-based design of a potent and selective inhibitor of cytochrome P450 2C19，Journal of Medicinal Chemistry，2012年，55(3)，1205-1214

(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C07D

A61K
CAplus／REGISTRY（STN）