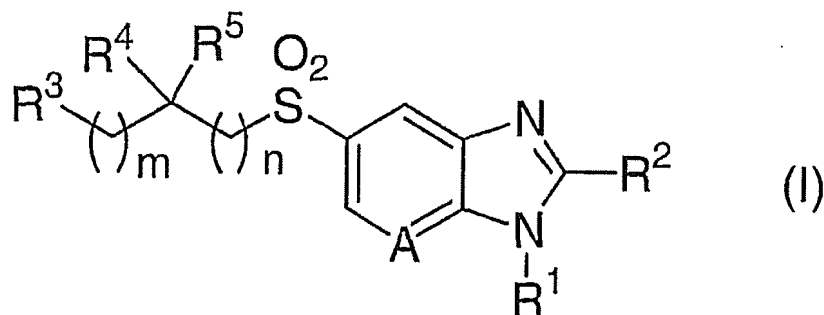


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

A は、炭素または窒素であり；

R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された C₁ ~ C₄ アルキルであり；

20

R² は、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、C₃ ~ C₁₀ アルキル、アルコキシ置換 C₃ ~ C₁₀ アルキル、または C₁ ~ C₂ アルキルであり、前記 C₁ ~ C₂ アルキルは、シクロアルキルおよびアルキル置換シクロアルキルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換されており；

R³ は、-NR^aCO-NR^bR^c、-NR^aCO-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-CO-NR^bR^c、-NR^aSO₂-NR^bR^c、または -NR^aSO₂-(C₁ ~ C₄ アルキル) であり、

ここで、R^a、R^b、および R^c は、水素または C₁ ~ C₄ アルキル (前記 C₁ ~ C₄ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、アミノカルボニル、C₁ ~ C₄ アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい) から独立して選択されるか、または R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子と共に 5 から 6 員環を形成し；

30

R⁴ および R⁵ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、および C₁ ~ C₄ アルコキシからなる群から独立して選択されるか、または R⁴ および R⁵ は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し；

m および n は、0、1、または 2 から独立して選択される] の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

40

【請求項 2】

A は、炭素または窒素であり； R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された C₁ ~ C₂ アルキルであり； R² は、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、C₃ ~ C₁₀ アルキル、アルコキシ置換 C₃ ~ C₁₀ アルキル、または C₁ ~ C₂ アルキル (前記 C₁ ~ C₂ アルキルは、シクロアルキルおよびアルキル置換シクロアルキルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置

50

換基で置換されている)であり; R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル(前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい)から独立して選択されるか、または R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子と共に 5 から 6 員環を形成し; R^4 および R^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し; m および n は、0 または 1 から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 3】

A は、炭素または窒素であり; R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり; R^2 は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、アルコキシ置換 $C_4 \sim C_8$ アルキルであるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルおよびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択された 1 つの置換基で置換されたメチルであり; R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル(前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい)から独立して選択され; R^4 および R^5 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し; m および n は、0 または 1 から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

20

30

【請求項 4】

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド;
 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボキサミド;
 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボキサミド;
 4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド; および

40

2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド
 から選択される請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N, N, 2 - トリメチルプロパンアミド;
 ;
 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルプロパンアミド;

50

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) メタンスルホンアミド ;

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) - N ' - メチル尿素 ; および

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) 尿素
から選択される請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 7】

別の薬理学的活性剤をさらに含む請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ヒトを包含する哺乳動物対象において、CB2 受容体活性によって媒介される状態を治療するための方法であって、そのような治療を必要としている哺乳動物に、治療有効量の請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 9】

前記状態が、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛、慢性腰痛、内臓痛、急性脳虚血、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、ヘルペス後神経痛、ニューロパシー、神経痛、糖尿病性ニューロパシー、HIV 関連ニューロパシー、神経損傷、関節リウマチ痛、変形性関節痛、背部痛、癌疼痛、歯痛、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、炎症、神経変性疾患、咳、気管支収縮、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、大腸炎、脳血管虚血、嘔吐、たとえば癌化学療法誘発性嘔吐など、関節リウマチ、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、皮膚炎、季節性アレルギー性鼻炎、胃食道逆流症 (GERD)、便秘、下痢、機能性消化管障害、過敏性腸症候群、皮膚 T 細胞リンパ腫、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、全身性エリテマトーデス、糖尿病、緑内障、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎虚血、腎炎、肝炎、脳卒中、脈管炎、心筋梗塞、脳虚血、可逆性気道閉塞、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、特発性線維化肺肺炎、または気管支炎である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

CB2 受容体活性によって媒介される状態の治療に使用するための、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 11】

CB2 受容体活性によって媒介される状態を治療する薬剤を製造するための、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スルホニルベンゾイミダゾール誘導体に関する。これらの化合物は、選択的カンナビノイド (CB) 2 受容体アゴニスト活性を有する。本発明はまた、CB2 受容体活性、特に CB2 受容体アゴニスト活性によって媒介される疾患状態を治療するための、上記誘導体を含む医薬組成物、治療方法、および使用に関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、CB2 受容体アゴニストは、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、線

10

20

30

40

50

維筋痛、慢性腰痛、内臓痛、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、皮膚炎、季節性アレルギー性鼻炎、胃食道逆流症（GERD）、便秘、下痢、機能性消化管障害、過敏性腸症候群、皮膚T細胞リンパ腫、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、全身性エリテマトーデス、糖尿病、緑内障、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎虚血、腎炎、肝炎、脳卒中、脈管炎、心筋梗塞、脳虚血、可逆性気道閉塞、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性線維化肺肺炎、および気管支炎を包含する、様々な疾患の治療に有用であることが認められている（J Pharmacol Exp Ther. 2004 Feb; 308(2): 446~53、Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Sep 2; 100(18): 10529~33、Br J Pharmacol. 2004 Aug; 142(8): 1247~54 参照）。

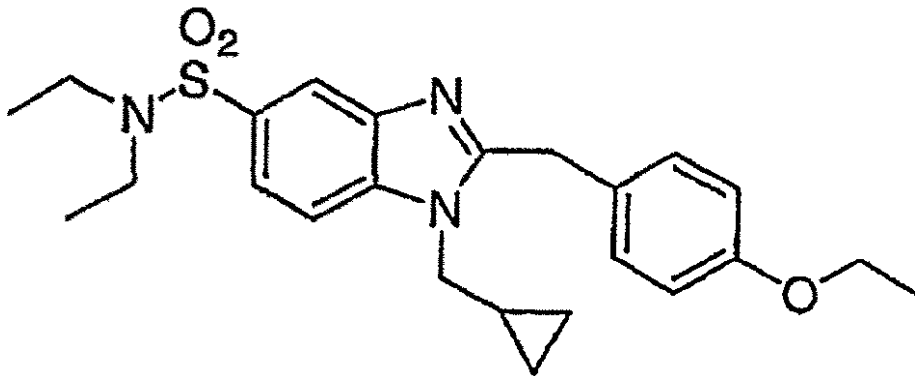
10

【0003】

国際公開第02/85866号は、CB2アゴニストとして、スルホニルアミド化合物を開示している。特に以下の式で表される化合物が実施例68として開示されている。

【0004】

【化1】



20

化合物 A

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

優れた薬物となり得る新しいCB2アゴニストの提供が求められている。特に、好ましい化合物は、CB2受容体と強く結合するが、他の受容体に対してはほとんど親和性を示さず、さらにアゴニストとしての機能活性を示すべきである。好ましい化合物は、胃腸管から良好に吸収され、代謝的に安定であり、好ましい薬物動態特性を有するべきである。中枢神経系における受容体を標的とするとき、好ましい化合物は、血液脳関門を自由に通過するべきである。好ましい薬剤は、非毒性であるべきである。さらに、理想的な薬物候補は、安定で非吸湿性であり、容易に製剤化される物理的形態で存在するであろう。

【課題を解決するための手段】

40

【0006】

本発明において、5位にアルキルスルホニル基、および2位に脂肪族基を有する新しい種類のベンゾイミダゾール化合物が、CB2アゴニスト活性、および薬物候補として好ましい特性を示し、したがって炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛、慢性腰痛、内臓痛、急性脳虚血、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、ヘルペス後神経痛、ニューロパシー、神経痛、糖尿病性ニューロパシー、HIV関連ニューロパシー、神経損傷、関節リウマチ痛、変形性関節痛、背部痛、癌疼痛、歯痛、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、炎症、神経変性疾患、咳、気管支収縮、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、大腸炎、脳血管虚血、嘔吐、たとえば癌化学療法誘発性嘔吐など、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、皮膚炎、季節性アレルギー性鼻炎、GERD、便秘、下

50

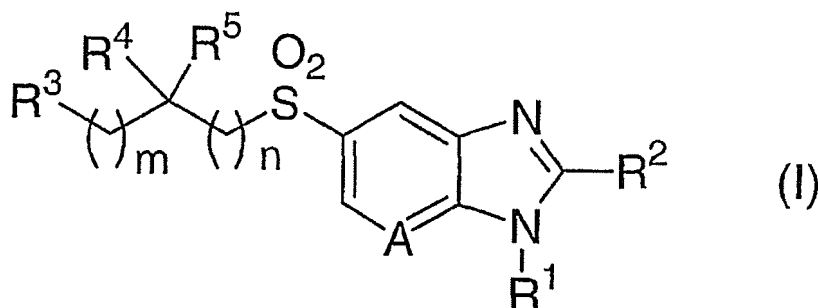
痢、機能性消化管障害、過敏性腸症候群、皮膚T細胞リンパ腫、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、全身性エリテマトーデス、糖尿病、緑内障、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎虚血、腎炎、肝炎、脳卒中、脈管炎、心筋梗塞、脳虚血、可逆性気道閉塞、成人呼吸促迫症候群、COPD、特発性線維化肺炎、および気管支炎などのCB2活性によって媒介される疾患状態（以下「CB2疾患」とする）の治療に有用であることがここに見出された。

【0007】

本発明は、下記の式（I）の化合物、

【0008】

【化2】



または薬学的に許容できるその塩を提供し、式中、

Aは、炭素または窒素であり；

R¹は、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁～C₄アルコキシ、アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された1から2個の置換基で置換されたC₁～C₄アルキルであり；

R²は、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、C₃～C₁₀アルキル、アルコキシ置換C₃～C₁₀アルキル、またはC₁～C₂アルキルであり、前記C₁～C₂アルキルは、シクロアルキルおよびアルキル置換シクロアルキルからなる群から独立して選択された1から2個の置換基で置換されており；

R³は、-NR^aCO-NR^bR^c、-NR^aCO-(C₁～C₄アルキル)、-CO-NR^bR^c、-NR^aSO₂-NR^bR^c、または-NR^aSO₂-(C₁～C₄アルキル)であり、

ここで、R^a、R^b、およびR^cは、水素またはC₁～C₄アルキル（前記C₁～C₄アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、アミノカルボニル、C₁～C₄アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₄アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されているもよい）から独立して選択されるか、またはR^bおよびR^cは、それらが結合している窒素原子と共に5から6員環を形成し；

R⁴およびR⁵は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、およびC₁～C₄アルコキシからなる群から独立して選択されるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に3から6員環を形成し；

mおよびnは、0、1、または2から独立して選択される。

【0009】

本発明はまた、CB2受容体活性、特にCB2アゴニスト活性によって媒介される状態を治療する薬剤を製造するための、それぞれ本明細書に記載のとおりである式（I）の化合物、または薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0010】

好ましくは、本発明はさらに、CB2疾患から選択された疾患を治療する薬剤を製造するための、それぞれ本明細書に記載のとおりである式（I）の化合物、または薬学的に許

10

20

30

40

50

容できるその塩の使用を提供する。

【0011】

本発明はまた、それぞれ本明細書に記載のとおりである式(I)の化合物、または薬学的に許容できるその塩を、前記化合物の薬学的に許容できる担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明はまた、それぞれ本明細書に記載のとおりである式(I)の化合物、または薬学的に許容できるその塩を、前記化合物の薬学的に許容できる担体、および他の薬理的に活性な薬剤と共に含む医薬組成物を提供する。

【0013】

本発明はさらに、哺乳動物対象において、CB2受容体活性によって媒介される状態を治療する方法であって、そのような治療を必要としている哺乳動物に、治療有効量のそれぞれ本明細書に記載のとおりである式(I)の化合物、または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0014】

CB2受容体活性によって媒介される状態の例には、これに限定されるものではないが、CB2疾患が包含される。

【0015】

本発明の化合物は、より低い毒性、良好な吸収、分布、良好な溶解性、CB2受容体以外に対するより低いタンパク結合親和性、より低い薬物間相互作用、および良好な代謝安定性を示す可能性がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明の化合物において、以下のとおりである。

【0017】

R¹が置換C₁~C₄アルキルであるか、R⁴、R⁵、R^a、R^b、もしくはR^cがC₁~C₄アルキルであるか、またはR¹の1つもしくは複数の置換基がC₁~C₄アルキルである場合、このC₁~C₄アルキル基は、直鎖または分枝鎖基であることができ、例には、これに限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルが包含される。これらのなかで、R¹およびR^aにはメチルおよびエチルが好ましく、R¹の置換基にはイソプロピルが好ましい。

【0018】

R²がC₃~C₁₀アルキルである場合、これは直鎖または分枝鎖基であることができ、例には、これに限定されるものではないが、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、ヘブチル、4,4-ジメチルペンチル、2,3,3-トリメチルブチル、オクチル、5,5-ジメチルヘキシル、2,4,4-トリメチルペンチル、ノニル、6,6-ジメチルヘブチル、2,5,5-トリメチルヘキシル、デシル、7,7-ジメチルオクチル、および2,6,6-トリメチルヘブチルが包含される。これらのなかで、分枝C₄~C₈アルキルが好ましく、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、および2,4,4-トリメチルペンチルがより好ましく、tert-ブチルおよび2,2-ジメチルプロピルがもっとも好ましい。

【0019】

R⁴、R⁵、またはR¹の1つもしくは複数の置換基がC₁~C₄アルコキシである場合、前記アルコキシのC₁~C₄アルキル部分は、直鎖または分枝鎖であることができる。そのようなC₁~C₄アルコキシの例には、これに限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、およびtert-ブチルオキシが包含される。これらのなかで

10

20

30

40

50

、メトキシが好ましい。

【0020】

R^a 、 R^b 、もしくは R^c 、または R^1 の1つもしくは複数の置換基が $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノである場合、前記アルキルアミノの $C_1 \sim C_4$ アルキル部分は、直鎖または分枝鎖であることができる。そのような $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基の例には、これに限定されるものではないが、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、およびtert-ブチルアミノが包含される。これらのなかで、 $C_1 \sim C_2$ アルキルアミノが好ましく、メチルアミノがより好ましい。

【0021】

R^a 、 R^b 、もしくは R^c 、または R^1 の1つもしくは複数の置換基がジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノである場合、前記ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノの $C_1 \sim C_4$ アルキル部分は、直鎖または分枝鎖であることができる。そのようなジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノの例には、これに限定されるものではないが、ジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、およびN,N-ジ(1-メチルプロピル)アミノが包含される。これらのなかで、ジ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノが好ましく、ジメチルアミノおよびジエチルアミノがより好ましい。

【0022】

R^a 、 R^b 、または R^c が $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニルである場合、前記アルキルアミノカルボニルの $C_1 \sim C_4$ アルキル部分は、直鎖または分枝鎖であることができる。そのような $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニルの例には、これに限定されるものではないが、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、sec-ブチルアミノカルボニル、およびtert-ブチルアミノカルボニルが包含される。これらのなかで、 $C_1 \sim C_2$ アルキルアミノカルボニルが好ましく、メチルアミノカルボニルがより好ましい。

【0023】

R^a 、 R^b 、または R^c がジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニルである場合、前記ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニルの $C_1 \sim C_4$ アルキル部分は、直鎖または分枝鎖であることができる。そのようなジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニルの例には、これに限定されるものではないが、ジメチルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジイソブチルアミノカルボニル、およびN,N-ジ(1-メチルプロピル)アミノカルボニルが包含される。これらのなかで、ジ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノカルボニルが好ましく、ジメチルアミノカルボニルおよびジエチルアミノカルボニルがより好ましい。

【0024】

R^2 がアルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルである場合、このアルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルを表し、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基は、上に記載したとおりである。アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基の例には、これに限定されるものではないが、3-メトキシプロピル、2-メトキシ-1-メチルエチル、4-メトキシブチル、3-メトキシ-2-メチルプロピル、3-エトキシ-2-メチルプロピル、5-メトキシペンチル、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-エトキシ-2,2-ジメチルプロピル、6-メトキシヘキシル、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチル、3-メトキシ-1,2,2-トリメチルプロピル、7-メトキシヘブチル、5-メトキシ-4,4-ジメチルペンチル、4-メトキシ-2,3,3-トリメチルブチル、6-メトキシ-5,5-ジメチルヘキシル、5-メトキシ-2,4,4-トリメチルペンチル、5-エトキシ-2,4,4-トリメチルペンチル、7-メトキシ-6,6-ジメチルヘブチル、6-メトキシ-2,5,5-ト

10

20

30

40

50

リメチルヘキシル、8 - メトキシ - 7 , 7 - ジメチルオクチルおよび 7 - メトキシ - 2 , 6 , 6 - トリメチルヘプチルが包含される。これらのなかで、アルコキシ置換分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキルが好ましく、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル、および 5 - メトキシ - 2 , 4 , 4 - トリメチルペンチルがより好ましく、3 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピルがもっとも好ましい。

【0025】

R^2 、または R^1 の 1 つもしくは複数の置換基、または R^2 の 1 つもしくは複数の置換基がシクロアルキルである場合、これは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを表す。例には、これに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが包含される。これらのなかで、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルが好ましく、シクロプロピルがより好ましい。

10

【0026】

R^2 、 R^1 の 1 つもしくは複数の置換基、または R^2 の 1 つもしくは複数の置換基がアルキル置換シクロアルキルである場合、このアルキル置換シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基を表し、この $C_1 \sim C_4$ アルキル基は、上に記載したおりである。そのようなアルキル置換シクロアルキル基の例には、これに限定されるものではないが、1 - メチルシクロプロピル、2 - メチルシクロプロピル、2 , 2 - ジメチルシクロプロピル、2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチルシクロプロピル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロペンチル、1 - メチルシクロヘキシル、および 1 - メチルシクロヘプチルが包含される。これらのなかで、アルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルが好ましく、 R^2 には 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチルシクロプロピルおよび 2 , 2 - ジメチルシクロプロピルがより好ましく、 R^1 および R^2 の置換基には 1 - メチルシクロプロピルおよび 1 - メチルシクロペンチルがより好ましい。

20

【0027】

R^1 の 1 つまたは複数の置換基がヒドロキシ置換シクロアルキルである場合、このヒドロキシ置換シクロアルキルは、ヒドロキシ置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを表す。ヒドロキシ置換シクロアルキルの例には、これに限定されるものではないが、1 - ヒドロキシシクロプロピル、2 - ヒドロキシシクロプロピル、1 - ヒドロキシシクロブチル、2 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒドロキシシクロブチル、1 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、1 - ヒドロキシシクロヘキシル、2 - ヒドロキシシクロヘキシル、3 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、1 - ヒドロキシシクロヘプチル、2 - ヒドロキシシクロヘプチル、3 - ヒドロキシシクロヘプチル、および 4 - ヒドロキシシクロヘプチルが包含される。これらのなかで、ヒドロキシ置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルが好ましく、1 - ヒドロキシシクロペンチルおよび 1 - ヒドロキシシクロヘキシルがより好ましい。

30

【0028】

R^1 の 1 つまたは複数の置換基がアミノ置換シクロアルキルである場合、このアミノ置換シクロアルキルは、アミノ置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを表す。アミノ置換シクロアルキルの例には、これに限定されるものではないが、1 - アミノシクロプロピル、2 - アミノシクロプロピル、1 - アミノシクロブチル、2 - アミノシクロブチル、3 - アミノシクロブチル、1 - アミノシクロペンチル、2 - アミノシクロペンチル、3 - アミノシクロペンチル、1 - アミノシクロヘキシル、2 - アミノシクロヘキシル、3 - アミノシクロヘキシル、4 - アミノシクロヘキシル、1 - アミノシクロヘプチル、2 - アミノシクロヘプチル、3 - アミノシクロヘプチル、および 4 - アミノシクロヘプチルが包含される。これらのなかで、アミノ置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルが好ましく、1 - アミノシクロペンチルおよび 1 - アミノシクロヘキシルがより好ましい。

40

【0029】

R^1 の 1 つまたは複数の置換基がヘテロシクリルである場合、これは N、O、および S から選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 3 から 6 員環を表す。例には、これに限定されるものではないが、オキシラニル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、

50

1 - イミダゾリジニル、2 - テトラヒドロフラニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、2 - テトラヒドロピラニル、4 - テトラヒドロピラニル、4 - モルホリニル、4 - チオモルホリニル、2 - チエニル、2 - フリル、2 - チアゾリル、2 - オキサゾリル、2 - プリジル、3 - プリジル、4 - プリジル、2 - プラジル、および 2 - プリミジニルが包含される。これらのなかで、少なくとも 1 つの窒素原子を含有するヘテロシクリル基が好ましく、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、および 4 - モルホリニルがより好ましい。

【0030】

R¹ の 1 つまたは複数の置換基がアルキル置換ヘテロシクリルである場合、このアルキル置換ヘテロシクリル基は、C₁ ~ C₄ アルキル置換ヘテロシクリル基を表し、C₁ ~ C₄ アルキルおよびヘテロシクリル部分は、上に記載したとおりである。アルキル置換ヘテロシクリルの例には、これに限定されるものではないが、2 - メチルオキシラニル、3 - メチル - 1 - ピロリジニル、1 - メチル - 2 - ピロリジニル、1 - エチル - 2 - ピロリジニル、4 - メチル - 1 - イミダゾリジニル、3 - メチル - 2 - テトラヒドロフラニル、2 - メチル - 1 - ピペリジニル、1 - メチル - 2 - ピペリジニル、1 - エチル - 2 - ピペリジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、2 - メチル - 1 - ピペラジニル、4 - メチル - 4 - テトラヒドロピラニル、3 - メチル - 4 - モルホリニル、3 - メチル - 4 - チオモルホリニル、3 - メチル - 2 - チエニル、3 - メチル - 2 - フリル、4 - メチル - 2 - チアゾリル、4 - メチル - 2 - オキサゾリル、3 - メチル - 2 - プリジル、2 - メチル - 3 - プリジル、2 - メチル - 4 - プリジル、3 - メチル - 2 - プラジルおよび 4 - メチル - 2 - プリミジニルが包含される。これらのなかで、少なくとも 1 つの窒素原子を含有するアルキル置換ヘテロシクリル基が好ましく、1 - メチル - 2 - ピロリジニルおよび 1 - メチル - 2 - ピペリジニルがより好ましい。

【0031】

R¹ の 1 つまたは複数の置換基がヒドロキシ置換ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは、上に記載したとおりであり、ヒドロキシ置換ヘテロシクリルの例には、これに限定されるものではないが、3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル、4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジニル、3 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロフラニル、4 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロフラニル、3 - ヒドロキシ - 3 - テトラヒドロフラニル、4 - ヒドロキシ - 3 - テトラヒドロフラニル、3 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロピラニル、4 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロピラニル、5 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロピラニル、3 - ヒドロキシ - 3 - テトラヒドロピラニル、4 - ヒドロキシ - 3 - テトラヒドロピラニル、5 - ヒドロキシ - 3 - テトラヒドロピラニル、3 - ヒドロキシ - 4 - テトラヒドロピラニル、4 - ヒドロキシ - 4 - テトラヒドロピラニル、3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジニル、3 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジニル、4 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジニル、3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル、3 - ヒドロキシ - 2 - ピペリジニル、3 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジニル、3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル、5 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジニル、5 - ヒドロキシ - 2 - ピペリジニル、4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル、4 - ヒドロキシ - 2 - ピペリジニル、4 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジニル、4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル、3 - ヒドロキシ - 2 - チエニル、4 - ヒドロキシ - 2 - チエニル、5 - ヒドロキシ - 2 - チエニル、3 - ヒドロキシ - 2 - フリル、4 - ヒドロキシ - 2 - フリル、5 - ヒドロキシ - 2 - フリル、4 - ヒドロキシ - 2 - チアゾリル、5 - ヒドロキシ - 2 - チアゾリル、4 - ヒドロキシ - 2 - オキサゾリル、5 - ヒドロキシ - 2 - オキサゾリル、3 - ヒドロキシ - 2 - プリジル、4 - ヒドロキシ - 2 - プリジル、5 - ヒドロキシ - 2 - プリジル、6 - ヒドロキシ - 2 - プリジル、2 - ヒドロキシ - 3 - プリジル、4 - ヒドロキシ - 3 - プリジル、5 - ヒドロキシ - 3 - プリジル、6 - ヒドロキシ - 3 - プリジル、2 - ヒドロキシ - 4 - プリジル、3 - ヒドロキシ - 4 - プリジル、3 - ヒドロキシ - 2 - プラジル、5 - ヒドロキシ - 2 - プラジル、6 - ヒドロキシ - 2 - プラジル、4 - ヒドロキシ - 2 - プリミジニルおよび 5 - ヒドロキシ - 2 - プリミジニルが包含される。これらのなかで、ヘテロシクリル基に少なくとも 1 つの酸素原子を含有するヒドロキシ置換ヘテロシクリル

基が好ましく、4 - ヒドロキシ - 4 - テトラヒドロピラニルがより好ましい。

【0032】

R⁴ または R⁵ がハロゲンである場合、このハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であることができる。これらのなかで、フッ素および塩素が好ましい。

【0033】

R⁴ および R⁵ が、それらが結合している炭素原子と共に3から6員環を形成する場合、この3から6員環は、3から6員炭素環、またはN、O、およびSから選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含有する3から6員複素環を表す。そのような環の例には、これに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、およびテトラヒドロピラニル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびテトラヒドロピラニル、もっとも好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびテトラヒドロピラニルが包含される。

10

【0034】

R^b および R^c が、それらが結合している窒素原子と共に5から6員環を形成する場合、この5から6員環は、窒素原子を含有し、N、O、およびSから選択された1つのヘテロ原子を含有してもよい5から6員複素環を表す。そのような環の例には、これに限定されるものではないが、1 - ピロリジニル、1 - イミダゾリジニル、1 - ピラゾリジニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - モルホリニル、および4 - チオモルホリニルが包含される。これらのなかで、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、および4 - チオモルホリニルが好ましく、4 - モルホリニルがより好ましい。

20

【0035】

本明細書では、「治療する」および「治療」という用語は、そのような用語が適用される障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状を、逆転、緩和、その進行を阻害、または予防することを包含する、治療的、姑息的、および予防的治療を指す。

【0036】

本明細書では、冠詞「ある（「a」または「an」）」は、他に指示のないかぎり、それが言及する対象の単数形および複数形の両方を指す。

【0037】

30

本発明の化合物の好ましい種類は、

(a) A は、炭素である、

(b) R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された1から2個の置換基で置換されたC₁ ~ C₂ アルキルである、

(c) R¹ は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびアルキル置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された1から2個の置換基で置換されたC₁ ~ C₂ アルキルである、

40

(d) R¹ は、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1 - ヒドロキシシクロペンチル、1 - アミノシクロペンチル、2 - テトラヒドロフラニル、4 - テトラヒドロピラニル、4 - ヒドロキシ - 4 - テトラヒドロピラニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、1 - メチル - 2 - ピロリジニル、および1 - メチル - 2 - ピペリジニルからなる群から選択された1つの置換基で置換されたC₁ ~ C₂ アルキルである、

(e) R² は、アルキル置換C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₄ ~ C₈ アルキル、アルコキシ置換C₄ ~ C₈ アルキルであるか、またはC₃ ~ C₅ シクロアルキルおよびアルキル

50

置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択された 1 つの置換基で置換されたメチルである、

(f) R^2 は、tert - ブチル、2, 2 - ジメチルプロピル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 4, 4 - トリメチルペンチル、3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピル、2, 2 - ジメチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、(1 - メチルシクロプロピル)メチル、または(1 - メチルシクロペンチル)メチルである、

(g) R^2 は、tert - ブチルまたは 2, 2 - ジメチルプロピルである、

(h) R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい、

(i) R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-CO-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい、

(j) R^3 は、 $-CO-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい、

(k) R^3 は、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2OH$ 、 $-CONH(CH_2)_2NH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CON(CH_3)_2$ 、または $-CONHCH_2COOH$ である、

(l) R^4 および R^5 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成する、

(m) R^4 および R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し、前記 3 から 6 員環は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロ - 2 H - ピランからなる群から選択される、

(n) R^4 および R^5 は、共にメチルであるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し、前記 3 から 6 員環は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロ - 2 H - ピランからなる群から選択される、

(o) m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

それぞれ本明細書に記載のとおりである式 (I) の化合物、または薬学的に許容できるその塩である。

【0038】

これらの化合物の種類の中で、(a) から (n) の任意の組み合わせも好ましい。

【0039】

本発明の特に好ましい化合物は、

(A) A は、炭素であり； R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^2 は、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_2$ アルキルは、シクロアルキルおよびアルキル置換シクロアルキルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換されており； R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよいが、または R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子と共に 5 から 6 員環を形成し； R^4 および R^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し； m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

(B) A は、炭素または窒素であり； R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_2$ アルキルは、シクロアルキルおよびアルキル置換シクロアルキルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換されており； R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよいが、または R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子と共に 5 から 6 員環を形成し； R^4 および R^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し； m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

(C) A は、炭素または窒素であり； R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、アルコキシ置換 $C_4 \sim C_8$ アルキルであるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルおよびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択された 1 つの置換基で置換されたメチルであり； R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ で

10

20

30

40

50

あり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい、または R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子と共に5から6員環を形成し； R^4 および R^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に3から6員環を形成し； m および n は、0または1から独立して選択される、

(D) Aは、炭素または窒素であり； R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された1から2個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、アルコキシ置換 $C_4 \sim C_8$ アルキルであるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルおよびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択された1つの置換基で置換されたメチルであり； R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよく； R^4 および R^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に3から6員環を形成し； m および n は、0または1から独立して選択される、

(E) Aは、炭素または窒素であり； R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された1から2個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、アルコキシ置換 $C_4 \sim C_8$ アルキルであるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルおよびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択された1つの置換基で置換されたメチルであり； R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよい、または R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子と共に5から6員環を形成し； R^4 および R^5 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に3から6員環を形成し； m および n は、0または1から独立して選択される、

(F) Aは、炭素または窒素であり； R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シクロアルキル、アルキル置換シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル置換ヘテロシクリル、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、アルコキシ置換 $C_4 \sim C_8$ アルキルであるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルおよびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択された 1 つの置換基で置換されたメチルであり； R^3 は、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよく； R^4 および R^5 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し； m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

(G) A は、炭素または窒素であり； R^1 は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキル、ヒドロキシ置換シクロアルキル、アミノ置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびアルキル置換ヘテロシクリルからなる群から独立して選択された 1 から 2 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、tert-ブチル、2, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルブチル、2, 4, 4-トリメチルペンチル、3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル、2, 2-ジメチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、(1-メチルシクロプロピル)メチル、または(1-メチルシクロペンチル)メチルであり； R^3 は、 $-CO-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノカルボニル、またはカルボキシで置換されていてもよく； R^4 および R^5 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し； m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

(H) A は、炭素または窒素であり； R^1 は、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1-ヒドロキシシクロペンチル、1-アミノシクロペンチル、2-テトラヒドロフラン、4-テトラヒドロピラニル、4-ヒドロキシ-4-テトラヒドロピラニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、1-メチル-2-ピロリジニル、および 1-メチル-2-ピペリジニルからなる群から選択された 1 つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、tert-ブチル基または 2, 2-ジメチルプロピル基であり； R^3 は、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2OH$ 、 $-CONH(CH_2)_2NH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2COOH$ 、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、 $-NH_2SO_2NHCH_3$ 、 $-NH_2SO_2N(CH_3)_2$ 、または $-NH_2SO_2CH_3$ であり； R^4 および R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し、前記 3 から 6 員環は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロ-2H-ピランからなる群から選択され； m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

(I) A は、炭素または窒素であり； R^1 は、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1-ヒドロキシシクロペンチル、1-アミノシクロペンチル、2-テトラヒドロフラン、4-テトラヒドロピラニル、

10

20

30

40

50

4 - ヒドロキシ - 4 - テトラヒドロピラニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、1 - メチル - 2 - ピロリジニル、および 1 - メチル - 2 - ピペリジニルからなる群から選択された 1 つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^2 は、*tert* - ブチル基または 2, 2 - ジメチルプロピル基であり； R^3 は、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2OH$ 、 $-CONH(CH_2)_2NH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH_2COOH$ 、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、 $-NH_2SO_2NHCH_3$ 、 $-NH_2SO_2N(CH_3)_2$ 、または $-NH_2SO_2CH_3$ であり； R^4 および R^5 は、共にメチルであるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に 3 から 6 員環を形成し、前記 3 から 6 員環は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロ - 2H - ピランからなる群から選択され； m および n は、0 または 1 から独立して選択される、

10

式 (I) の化合物、または薬学的に許容できるその塩である。

【0040】

本発明の一実施形態は、以下からなる群から選択された化合物、

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド；

1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボキサミド；

20

1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボキサミド；

4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキサミド；および

2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド；

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

30

【0041】

本発明の一実施形態は、以下からなる群から選択された化合物、

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N, N, 2 - トリメチルプロパンアミド；

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルプロパンアミド；

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) メタンスルホンアミド；

40

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) - N' - メチル尿素；および

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) 尿素；

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0042】

式 (I) の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩（二塩を包含する）が包含される。

【0043】

50

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2 - ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素／リン酸二水素、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩が包含される。

【0044】

10

適切な塩の概説として、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、Stahl および Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) を参照されたい。式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩は、必要に応じて式(I)の化合物と所望の酸または塩基の溶液を合わせて混合することによって、容易に調製することができる。その塩を溶液から析出し、濾過によって集めるか、溶媒の蒸発によって回収することができる。塩のイオン化度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで多様であってよい。

【0045】

20

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在することができる。本明細書では、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、たとえばエタノールとを含む分子複合体を表す。溶媒が水であるとき、「水和物」という用語が用いられる。

【0046】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、たとえばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOなど、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよい水和物および溶媒和物が包含される。

【0047】

30

包接体、上述の溶媒和物とは対照的に薬物と宿主が化学量論的または非化学量論的量で存在する薬物-宿主包接複合体などの複合体が、本発明の範囲に包含される。化学量論的または非化学量論的量であってよい2種以上の有機および／または無機成分を含有する薬物の複合体も包含される。結果として得られた複合体は、イオン化、部分イオン化、非イオン化であってよい。そのような複合体の概説として、J Pharm Sci, 64(8), 1269~1288, Haleblan (August 1975) を参照されたい。

【0048】

以下、式(I)の化合物への言及はすべて、その塩および複合体、ならびにその塩の複合体および溶媒和物への言及を包含する。

【0049】

40

「本発明の化合物」または「本発明の化合物(複数)」という用語は、他に指示のないかぎり、上に定義した式(I)の化合物、以下に定義するその多形、プロドラッグ、および異性体(光学、幾何、および互変異性体を包含する)、ならびに同位体標識された式(I)の化合物を指す。

【0050】

式(I)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内である。たとえば、それ自体ほとんどまたはまったく薬理学的活性を持たない可能性のある式(I)の化合物のある種の誘導体は、身体内または身体上に投与されたとき、たとえば加水分解によって、所望の活性を有する式(I)の化合物に変換され得る。そのような誘導体を「プロドラッグ」と称する。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol. 14、ACS Sym

50

posium Series (T Higuchi および W Stella)、ならびに「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987 (E B Roche、American Pharmaceutical Association 編)に見出すことができる。

【0051】

本発明によるプロドラッグは、たとえば、式(I)の化合物に存在する適切な官能基を、たとえば「Design of Prodrugs」H Bundgaard (Elsevier、1985)に記載されている、当業者に「プロ部分」として知られているある種の部分で置き換えることによって生成できる。本発明によるプロドラッグのいくつかの例には、

(i) 式(I)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含有する場合、そのエーテル、たとえば水素の(C₁~C₆)アルカノイルオキシメチルによる置換、および

(ii) 式(I)の化合物が第一級または第二級アミノ官能基(-NH₂または-NHR、R=H)を含有する場合、そのアミド、たとえば1つまたは両方の水素の(C₁~C₁₀)アルカノイルによる置換が包含される。

【0052】

前述の例および他のプロドラッグ型の例による置換基のさらなる例は、前述の参考文献に見出すことができる。

【0053】

最後に、式(I)のある種の化合物は、式(I)の他の化合物のプロドラッグとしてそれ自体作用することができる。

【0054】

1つまたは複数の不斉炭素原子を含有する式(I)の化合物は、2種以上の立体異性体として存在できる。化合物が、たとえばケトもしくはオキシム基、または芳香族部分を含有する場合、互変異性(tautomeric isomerism) (「互変異性(tautomerism)」)が生じ得る。その結果として、単一の化合物は、複数の型の異性を示す可能性がある。

【0055】

複数の型の異性を示す化合物を包含する、式(I)の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、および互変異性型、ならびに1つまたは複数のそれらの混合物が本発明の範囲に包含される。さらに、対イオンが光学活性であるか(たとえばD-乳酸塩、またはL-リシン)、またはラセミ体である(たとえばDL-酒石酸塩、またはDL-アルギニン)酸付加塩も包含される。

【0056】

個々のエナンチオマーを調製/単離するための通常の技法には、光学的に純粋な適切な前駆体からのキラル合成、または、たとえばキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いるラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が包含される。

【0057】

代替的に、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、適切な光学活性化合物、たとえばアルコール、または式(I)の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させることができる。結果として得られたジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離し、当業者によく知られている手段によって、ジアステレオマーの1つまたは両方を、対応する純粋なエナンチオマー(複数も可)に変換することができる。

【0058】

本発明のキラル化合物(およびそのキラル前駆体)は、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを用いて、0から50%のイソプロパノール、典型的には2から20%、および0から5%のアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用い、非対称樹脂においてエナンチオマーに富む形態で得ることができる。溶離液の濃縮によって富化混合物を得る。

10

20

30

40

50

【0059】

立体異性体の集合体は、当業者に知られている通常の技法によって分離することができ、たとえば「Stereoechemistry of Organic Compounds」、E L Eliel (Wiley、New York、1994)を参照されたい。

【0060】

本発明は、1つまたは複数の原子が、同じ原子番号を有するが、通常自然界に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている、薬学的に許容できるすべての同位標識された式(I)の化合物を包含する。

【0061】

本発明の化合物に包含されるのに適した同位体の例には、水素の同位体、 ^2H および ^3H など、炭素の同位体、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C など、塩素の同位体、 ^{36}Cl など、フッ素の同位体、 ^{18}F など、ヨウ素の同位体、 ^{123}I および ^{125}I など、窒素の同位体、 ^{13}N および ^{15}N など、酸素の同位体、 ^{15}O 、 ^{17}O 、および ^{18}O など、リンの同位体、 ^{32}P など、ならびに硫黄の同位体、 ^{35}S などが包含される。

【0062】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、たとえば放射性同位体を取り込んだ化合物は、薬物および/または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素14、すなわち ^{14}C は、それらの取り込みが容易であり、検出手段が容易である点から、この目的のために特に有用である。

【0063】

重水素、すなわち ^2H などの重い同位体で置換することによって、より高い代謝安定性、たとえばin vivo半減期の増大、または必要用量の低減に起因するある種の治療上の利点をもたらされる可能性があり、したがってある状況では好ましい可能性がある。

【0064】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N などの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影(PET)試験に有用であり得る。

【0065】

同位体標識された式(I)の化合物は、当業者に知られている通常の技法によって、または以下の実施例および調製法に記載するものと類似の方法によって、以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、一般に調製することができる。

【0066】

式(I)のすべての化合物は、以下に示す一般的な方法に記載の手順によって、または実施例の項および調製法の項に記載の特定の方法によって、またはその慣例的な変法によって調製することができる。本発明はまた、式(I)の化合物を調製するためのこれらの1種または複数の任意の方法、さらにそこに用いられる任意の新規な中間体を包含する。

【0067】

一般的合成

本発明の化合物は、この種の化合物を調製するためのよく知られている種々の方法によって調製することができ、たとえば下記の方法AからEに示すとおりである。

【0068】

下記の方法AおよびCは、式(I)の化合物の調製を例示するものである。

【0069】

他に指示のないかぎり、下記の方法の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A、m、およびnは、上に定義したとおりである。以下において、「保護基」という用語は、ヒドロキシ、カルボキシ、またはアミノ保護基を意味する。典型的なヒドロキシ、カルボキシ、またはアミノ保護基は、T. W. Greene等編のProtective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons、1999)に記載されている。下記の一般的合成の出発原料はすべて、市販されているか、または当業者に知られている通常の方法によって得ることができ、たとえばJournal

10

20

30

40

50

l of Organic Chemistry、48(4)、604~5; 1983、Canadian Journal of Chemistry、62(8)、1544~7; 1984、Chemical & Environmental Research、11(1および2)、63~75; 2002、ならびにChemical & Pharmaceutical Bulletin、38(10)、2853~8; 1990などであり、それらの開示を参照により本明細書の一部とする。

【0070】

方法 A

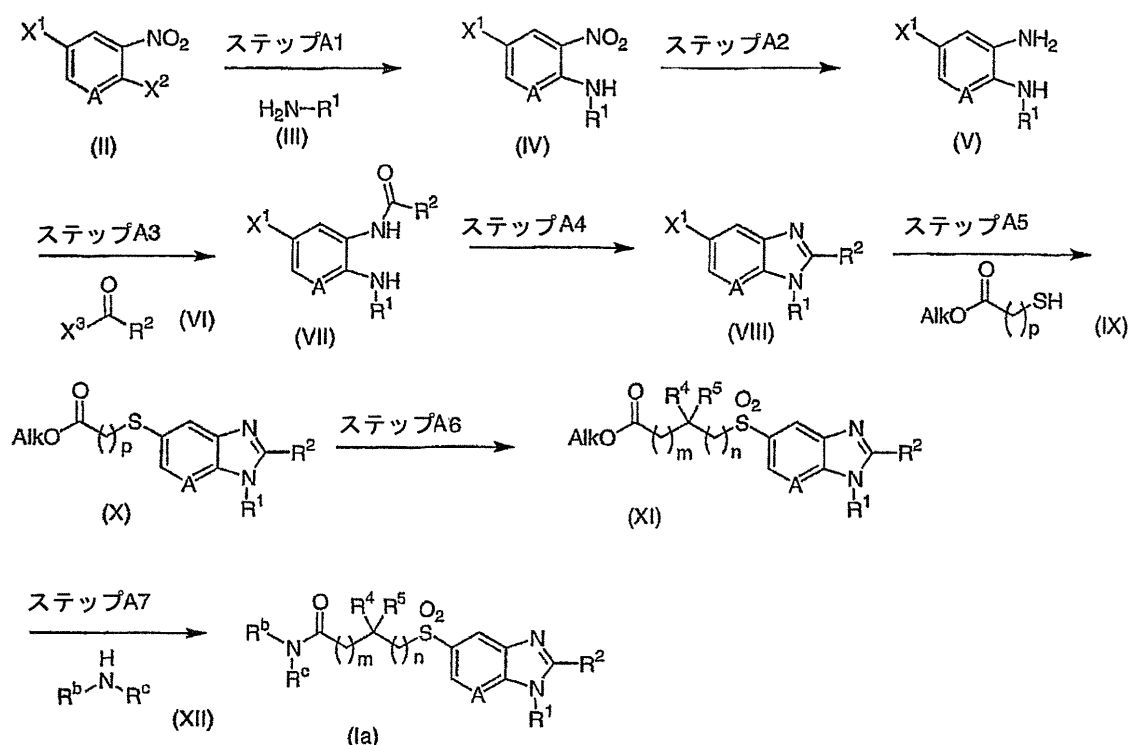
これは R^3 が $-CO-NR^bR^c$ である式 (I) の化合物の調製を例示するものである。

10

【0071】

【化3】

反応スキーム A



20

30

【0072】

反応スキーム A において、A、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^b 、 R^c 、m、および n は、上に定義したとおりである。 X^1 、 X^2 、および X^3 は、ハロゲン原子であり、好ましくは X^1 では臭素またはヨウ素であり、 X^2 ではフッ素または塩素であり、 X^3 では塩素である。p は、 $m+n+1$ である。Alk は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチルである。

40

【0073】

ステップ A 1

このステップでは、式 (II) の化合物を式 (III) の化合物と反応させることによって、式 (IV) の化合物を調製する。式 (II) と式 (III) の化合物は共に市販されているか、または当業者に知られている通常の方法によって得ることができる。

【0074】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、アミド、たとえばホルムア

50

ミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、ならびにスルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなどが包含される。これらの溶媒のなかで、アルコールが好ましく、エタノールがより好ましい。

【0075】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

10

【0076】

この反応では、反応を促進するために、マイクロ波を用いることができる。マイクロ波を用いる場合、反応温度は約 0 から約 160 であってよく、反応時間は約 5 分から約 12 時間で通常充分であろう。

【0077】

ステップ A 2

このステップでは、式 (IV) の化合物のニトロ基を還元することによって、式 (V) の化合物を調製する。

20

【0078】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、芳香族炭化水素、たとえばベンゼンおよびトルエンなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ならびにエステル、たとえば酢酸エチルなどが包含される。これらの溶媒のなかで、メタノールおよびエタノールが好ましい。

【0079】

この反応は、還元剤の存在下で行われる。用いられる還元剤の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意の還元剤を、この反応でも同様に用いることができる。そのような還元剤の例には、水素ガスと触媒、たとえばパラジウム - 炭素、白金 - 硫化炭素、およびラネーニッケルなどとの組み合わせ、鉄と塩化アンモニウムとの組み合わせ、ならびに亜鉛と塩酸との組み合わせが包含される。白金 - 硫化炭素を用いる場合、水素ガスの圧力は、好ましくは約 1 気圧から約 4 気圧の範囲である。これらのなかで、鉄と塩化アンモニウムとの組み合わせが好ましい。

30

【0080】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

40

【0081】

ステップ A 3

このステップでは、市販されている式 (VI) の化合物を用いて式 (V) の化合物をアミド化することによって、式 (VII) の化合物を調製する。

【0082】

50

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および 1, 2 - ジクロロエタンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、ならびにエステル、たとえば酢酸エチルおよび酢酸メチルなどが包含される。これらの溶媒のなかで、エステルが好ましく、酢酸エチルがより好ましい。

【0083】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

【0084】

ステップ A 4

このステップでは、式 (VII) の化合物を環化することによって、所望の式 (VIII) の化合物を調製する。

【0085】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、ならびにエステル、たとえば酢酸エチルおよび酢酸メチルなどが包含される。これらの溶媒のなかで、アルコールおよび芳香族炭化水素が好ましく、メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、ブタノール、およびトルエンがより好ましい。

【0086】

この反応は、酸または塩基の存在下で行われる。用いられる酸または塩基の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意のものを、この反応でも同様に用いることができる。そのような酸または塩基の例には、酸、たとえば塩酸、硫酸、または p - トルエンスルホン酸など、ならびにアルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウムなどが包含される。これらのなかで、p - トルエンスルホン酸および水酸化ナトリウムが好ましい。

【0087】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 0 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

【0088】

この反応では、反応を促進するために、マイクロ波を用いることができる。マイクロ波を用いる場合、反応温度は約 0 から約 130 であってよく、反応時間は約 5 分から約

10

20

30

40

50

12時間で通常充分であろう。

【0089】

ステップA5

このステップでは、パラジウム触媒の存在下、式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物とのカップリング反応によって、所望の式(X)の化合物を調製する。式(IX)の化合物は、市販されているか、または当業者に知られている通常の方法によって得ることができる。

【0090】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および1,2-ジクロロエタンなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アミン、たとえばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、およびN,N-ジエチルアニリンなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、スルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなど、ケトン、たとえばアセトンおよびジエチルケトンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、エーテルが好ましく、ジオキサンがより好ましい。

10

20

【0091】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約0 から約120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した

30

【0092】

ステップA6

このステップでは、式(X)の化合物を酸化し、その後アルキル化することによって、所望の式(XI)の化合物を調製する。

【0093】

酸化

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および1,2-ジクロロエタンなど、ならびに芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、ハロゲン化炭化水素が好ましく、ジクロロメタンがより好ましい。

40

【0094】

この反応は、酸化剤の存在下で行われる。用いられる酸化剤の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意の酸化剤を、この反応でも同様に用いることができる。そのような酸化剤の例には、高原子価ヨウ素酸化剤、たとえばNaIO₄、もしくは1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン(Desse-Martinペルヨージナン)など、または過酸、たとえば

50

H_2O_2 、 CH_3COOOH 、もしくは m -クロロ過安息香酸 ($mCPBA$) などが含まれる。これらのなかで、 $mCPBA$ が好ましい。

【0095】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

10

【0096】

アルキル化

場合により、化合物 $R^4 - X$ および / または $R^5 - X$ 、または $X - (CH_2)_q - Q - (CH_2)_r - X$ (式中、 X はハロゲンであり、 Q は炭素または酸素であり、 q および r は独立して 0、1、または 2 であり、ただし $q + r$ は 1、2、3、または 4 である) を用い、 R^4 および R^5 を導入するためにステップ A6 でアルキル化を行うことができる。

【0097】

この反応は、塩基の存在下で行われる。用いられる塩基の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意の塩基を、この反応でも同様に用いることができる。そのような塩基の例には、アルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化バリウムなど、アルカリ金属水素化物、たとえば水素化リチウム、水素化ナトリウム、および水素化カリウムなど、アルカリ金属アルコキシド、たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、およびカリウム t -ブトキシドなど、アルカリ金属炭酸塩、たとえば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウムなど、アルカリ金属炭酸水素塩、たとえば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、および炭酸水素カリウムなど、アミン、たとえば N -メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、2,6-ジ(t -ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、 N,N -ジメチルアニリン、 N,N -ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、ルチジン、およびコリジンなど、アルカリ金属アミド、たとえばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどが含まれる。これらのなかで、アルカリ金属水素化物が好ましい。水素化ナトリウムが好ましい。

20

30

【0098】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、これに限定されるものではないが、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、およびジクロロエタンなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、およびジオキサンなど、芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなど、アミド、たとえば N,N -ジメチルホルムアミド(DMF)、 N,N -ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アミン、たとえば N -メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、 N,N -ジメチルアニリン、および N,N -ジエチルアニリンなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、スルホキシ

40

50

ド、たとえばジメチルスルホキシド (DMSO) およびスルホランなど、ケトン、たとえばアセトンおよびジエチルケトンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、アミドが好ましく、DMF がより好ましい。

【0099】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 20 から約 150、より好ましくは約 0 から約 70 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 48 時間の時間である。

10

【0100】

ステップ A7

このステップでは、式 (XI) の化合物をエステル加水分解し、その後、式 (XII) の化合物を用いてアミド化することによって、所望の式 (Ia) の化合物を調製する。

【0101】

エステル加水分解

このエステル加水分解は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、これに限定されるものではないが、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、およびジオキサンなど、ならびにアルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、およびブタノールなどが包含される。これらの溶媒のなかで、THF およびメタノールが好ましい。

20

【0102】

このエステル加水分解は、塩基の存在下で行われる。用いられる塩基の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意の塩基を、この反応でも同様に用いることができる。そのような塩基の例には、アルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化バリウムなどが包含される。これらのなかで、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが好ましい。

30

【0103】

このエステル加水分解は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 20 から約 120、より好ましくは約 0 から約 100 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 30 分から約 48 時間の時間である。

【0104】

アミド化

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、アミド、たとえばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、ならびにエステル、たとえば酢酸エチルおよび酢酸メチルなどが包含される。これらの溶媒のなかで、ニトリルが好ましく、アセトニトリルがより好ましい。

40

【0105】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定さ

50

れるであろう。しかしながら、一般に、約 - 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

【0106】

方法 B

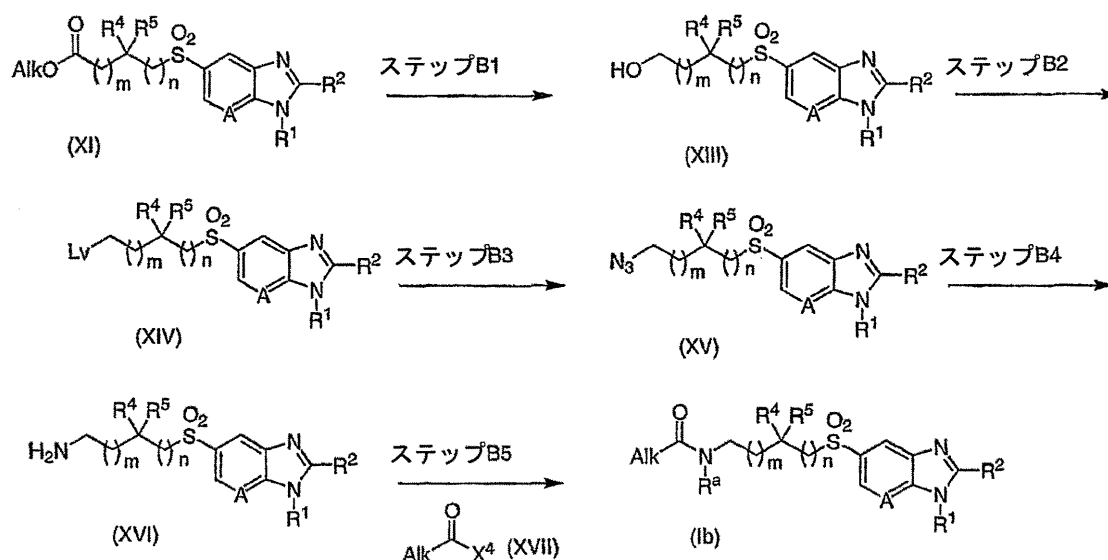
これは式 (I b) の化合物の調製を例示するものである。

【0107】

【化 4】

10

反応スキーム B



20

【0108】

反応スキーム Bにおいて、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^a、m、およびnは、上に定義したとおりである。X⁴はハロゲン原子であり、好ましくは塩素である。Lvは脱離基である。AlkはC₁ ~ C₄アルキル、好ましくはメチルである。

30

【0109】

本明細書では、「脱離基」という用語は、ヒドロキシ基、アミン、またはカルボアニオンなどの求核基によって置換されることのできる基を表し、そのような脱離基の例には、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基、およびアリールスルホニル基が含まれる。これらのなかで、塩素原子、メチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、および4-メチルフェニルスルホニル基が好ましい。

【0110】

ステップ B 1

このステップでは、ステップ A 6に記載のとおり調製できる式 (XI) の化合物をエステル還元することによって、式 (XIII) の化合物を調製する。

40

【0111】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど、ならびに芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなどが含まれる。これらの溶媒のなかで、テトラヒドロフランが好ましい。

50

【 0 1 1 2 】

この反応は、還元剤の存在下で行われる。用いられる還元剤の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意の還元剤を、この反応でも同様に用いることができる。そのような還元剤の例には、ボラン試薬、たとえばボラン - テトラヒドロフラン錯体、ボラン - 硫化ジメチル錯体 (B M S)、および 9 - ボラビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン (9 - B B N) など、ならびに水素化合物、たとえば水素化リチウムアルミニウム、および水素化ジイソプロピルアルミニウムなどが含まれる。これらのなかで、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。

【 0 1 1 3 】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 7 8 から約 1 2 0 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 2 4 時間の時間で通常充分であろう。

10

【 0 1 1 4 】

ステップ B 2

このステップでは、求核置換によって、式 (X I V) の化合物を調製する。

【 0 1 1 5 】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および 1 , 2 - ジクロロエタンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、ならびにスルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなどが包含される。これらの溶媒のなかで、アミドが好ましく、N , N - ジメチルホルムアミドがより好ましい。

20

30

【 0 1 1 6 】

この反応は、塩基の存在下で行われる。用いられる塩基の性質にも特定の制限はなく、この種の反応に通常用いられる任意の塩基を、この反応でも同様に用いることができる。そのような塩基の例には、アルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化バリウムなど、アルカリ金属水素化物、たとえば水素化リチウム、水素化ナトリウム、および水素化カリウムなど、アルカリ金属アルコキシド、たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、およびカリウム t - ブトキシドなど、アルカリ金属炭酸塩、たとえば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウムなど、アルカリ金属炭酸水素塩、たとえば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、および炭酸水素カリウムなど、アミン、たとえば N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、2 , 6 - ジ (t - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N , N - ジメチルアニリン、N , N - ジエチルアニリン、1 , 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン (D B N)、1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O)、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (D B U)、ルチジン、およびコリジンなど、アルカリ金属アミド、たとえばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、およびカリウムビス (トリメチルシリル) アミドなどが包含される。これらのなかで、アミンが好ましく、トリエチルアミ

40

50

ンが好ましい。

【0117】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

【0118】

ステップ B3

このステップでは、アジ化ナトリウムなどのアジドを用いて式 (XIV) の化合物を求核置換することによって、式 (XV) の化合物を調製する。

【0119】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および 1, 2 - ジクロロエタンなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど、芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、スルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなど、ケトン、たとえばアセトンおよびジエチルケトンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、アミドが好ましく、N, N - ジメチルホルムアミドがより好ましい。

【0120】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 78 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

【0121】

ステップ B4

このステップでは、式 (XV) の化合物のアジド還元によって、式 (XVI) の化合物を調製する。

【0122】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および 1, 2 - ジクロロエタンなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど、芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アミン、たとえば N - メチルモル

10

20

30

40

50

ホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N , N - ジメチルアニリン、およびN , N - ジエチルアニリンなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、スルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなど、ケトン、たとえばアセトンおよびジエチルケトンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、アルコールが好ましく、メタノールがより好ましい。

【 0 1 2 3 】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 7 8 から約 1 2 0 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 2 4 時間の時間で通常充分であろう。

10

【 0 1 2 4 】

ステップ B 5

このステップでは、ステップ A 3 に記載したものと類似の条件を用いて、式 (X V I I) の化合物を用い式 (X V I) の化合物をアミド化することによって、式 (I b) の化合物を調製する。

20

【 0 1 2 5 】

場合により、R^aをアルキル化によって導入することができ、これは当業者によく知られている。

【 0 1 2 6 】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および 1 , 2 - ジクロロエタンなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど、芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アミン、たとえばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N , N - ジメチルアニリン、およびN , N - ジエチルアニリンなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、スルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなど、ケトン、たとえばアセトンおよびジエチルケトンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、ハロゲン化炭化水素が好ましく、ジクロロメタンがより好ましい。

30

40

【 0 1 2 7 】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 - 7 8 から約 1 2 0 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 2 4 時間の時間で通常充分であろう。

50

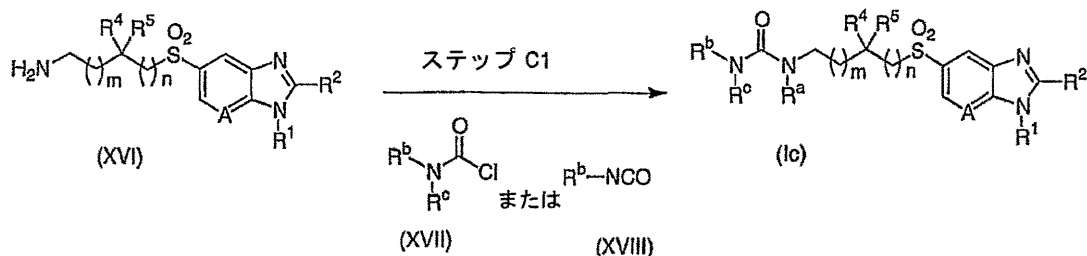
【 0 1 2 8 】

方法 C

これは式 (I c) の化合物の調製を例示するものである。

【 0 1 2 9 】

【 化 5 】

反応スキーム C

10

【 0 1 3 0 】

反応スキーム C において、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、m、および n は、上に定義したとおりである。

【 0 1 3 1 】

ステップ C 1

20

このステップでは、いずれも市販されているか、または当業者に知られている通常の方法によって得ることのできる式 (X V I I) の化合物または式 (X V I I I) の化合物と、ステップ B 4 に記載のとおり調製できる式 (X V I) の化合物をカップリング反応することによって、式 (I c) の化合物を調製する。

【 0 1 3 2 】

この反応は、通常かつ好ましくは、溶媒の存在下で行われる。その溶媒が反応または用いられる試薬に悪影響を及ぼさず、少なくともある程度、試薬を溶解できるならば、用いられる溶媒の性質に特定の制限はない。適切な溶媒の例には、脂肪族炭化水素、たとえばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、および 1, 2 - ジクロロエタンなど、エーテル、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど、アミド、たとえばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど、アミン、たとえば N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N, N - ジメチルアニリン、および N, N - ジエチルアニリンなど、アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、およびブタノールなど、ニトリル、たとえばアセトニトリルおよびベンゾニトリルなど、スルホキシド、たとえばジメチルスルホキシドおよびスルホランなど、ケトン、たとえばアセトンおよびジエチルケトンなどが包含される。これらの溶媒のなかで、ハロゲン化炭化水素が好ましく、ジクロロメタンがより好ましい。

30

40

【 0 1 3 3 】

この反応は、広範囲にわたる温度で行うことができ、厳密な反応温度は、本発明に重要ではない。好ましい反応温度は、出発原料、および溶媒の性質などの要因によって決定されるであろう。しかしながら、一般に、約 0 から約 120 の温度で反応を行うのが好都合である。反応に必要とされる時間も、多くの要因、特に反応温度、用いられる出発原料および溶媒の性質に応じて多様であってよい。しかしながら、この反応が上に概説した好ましい条件下で行われるならば、約 5 分から約 24 時間の時間で通常充分であろう。

【 0 1 3 4 】

式 (I) の化合物、および上述の調製法の間体は、蒸留、再結晶、またはクロマトグ

50

ラフ精製などの通常の手順によって、単離および精製することができる。

【0135】

医薬的に用いるための本発明の化合物は、結晶質または非晶質の生成物として投与することができる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、たとえば固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。この目的のために、マイクロ波または高周波乾燥を用いることができる。

【0136】

医薬的に用いるための本発明の化合物は、単独で、または1種もしくは複数の本発明による他の化合物と組み合わせて、または1種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて（または、それらの任意の組み合わせとして）投与することができる。一般に、医薬的に用いるための本発明の化合物は、1種または複数の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共に医薬組成物または製剤として投与される。本明細書では、「担体」または「賦形剤」という用語は、本発明の化合物以外の任意の成分を記述するために用いられる。担体または賦形剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する賦形剤の影響、ならびに投与形態の性質などの要因に大いに依存するであろう。

【0137】

本発明の化合物の送達に適した医薬組成物、およびそれらの調製方法は、当業者には容易に明らかとなるであろう。そのような組成物、およびそれらの調製方法は、たとえば「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版（Mack Publishing Company、1995）に見出すことができる。

【0138】

経口投与

本発明の化合物は経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように嚥下を包含することができ、またはそれによって化合物が口から直接血流に入る口腔投与もしくは舌下投与を用いることができる。

【0139】

経口投与に適した製剤には、固体製剤、たとえば錠剤、粒子、液体、または粉末を含有するカプセル剤、ロゼンジ（液体充填ロゼンジを包含する）、咀嚼剤、マルチ粒子およびナノ粒子、ゲル、固溶体、リポソーム、フィルム（粘膜附着性フィルムを包含する）、卵形剤（ovule）、スプレー、および液体製剤が包含される。

【0140】

液体製剤には、たとえば懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が包含される。そのような製剤は、軟質または硬質カプセルの充填剤として用いることができ、典型的に、担体、たとえば水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油などと、1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤は、たとえばサシェから固体を再構成することによっても調製できる。

【0141】

本発明の化合物は、Expert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986、LiangおよびChen(2001)に記載のものなど、速溶性、速崩壊性投与形態で用いることもできる。

【0142】

錠剤投与形態の場合、用量に応じて、薬物は投与形態の約1重量%から約80重量%、より典型的には投与形態の約5重量%から約60重量%を占めることができる。薬物に加えて、錠剤は一般に崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが包含される。一般に、崩壊剤は、

投与形態の約 1 重量 % から約 25 重量 %、好ましくは約 5 重量 % から約 20 重量 % を占める。

【0143】

錠剤製剤に凝集性を付与するために、一般に結合剤が用いられる。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが包含される。錠剤はある種の希釈剤を含有することもでき、たとえばラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および第二リン酸カルシウム二水和物などである。

10

【0144】

錠剤はまた場合により、たとえばラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート 80 などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含むことができる。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の約 0.2 重量 % から約 5 重量 % を占めることができ、流動促進剤は、錠剤の約 0.2 重量 % から約 1 重量 % を占めることができる。

【0145】

錠剤はまた一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの潤滑剤を含有する。潤滑剤は一般に、錠剤の約 0.25 重量 % から約 10 重量 %、好ましくは約 0.5 重量 % から約 3 重量 % を占める。

20

【0146】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香味剤、保存剤、および味マスキング剤が含まれる。

【0147】

典型的な錠剤は、約 80 % までの薬物、約 10 重量 % から約 90 重量 % の結合剤、約 0 % から約 85 % の希釈剤、約 2 重量 % から約 10 重量 % の崩壊剤、および約 0.25 重量 % から約 10 重量 % の潤滑剤を含有する。

【0148】

錠剤のブレンドを直接またはローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。代替として、錠剤のブレンド、またはブレンドの一部を、錠剤化の前に湿式、環式、もしくは溶融顆粒化する、溶融凝固する、または押出し成形することができる。最終製剤は、1 つまたは複数の層を含むことができ、被覆されていても、被覆されていなくてもよく、カプセル化されていてもよい。

30

【0149】

錠剤の製剤化は「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1」、H. Lieberman および L. Lachman、Marcel Dekker、N. Y.、N. Y.、1980 (ISBN 0-8247-6918-X) に論じられている。

【0150】

経口投与用の固体製剤は、即時放出および / または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延、持続、パルス、制御、標的、およびプログラム放出が包含される。

40

【0151】

本発明の目的に適した調節放出製剤は、米国特許第 6106864 号に記載されている。高エネルギー分散体、ならびに浸透および被覆粒子などの他の適切な放出技術の詳細は、Verma 等、Pharmaceutical Technology On-line、25 (2)、1~14 (2001) に見出される。制御放出を達成するためのチューニングガムの使用は、国際公開第 00/35298 号に記載されている。

【0152】

非経口投与

50

本発明の化合物は、血流、筋肉、または内部器官に直接投与することもできる。非経口投与に適した手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋内、および皮下が含まれる。非経口投与に適した装置には、針（マイクロニードルを包含する）注射器、無針注射器、および注入技法が含まれる。

【0153】

非経口製剤は典型的に、塩、炭水化物、および緩衝剤（好ましくはpH約3から約9）などの賦形剤を含有してもよい水溶液であるが、いくつかの適用例では、滅菌非水性溶液として、または滅菌発熱物質除去水などの適切なビヒクルと共に用いる乾燥形態としてより適切に製剤化することができる。

【0154】

たとえば凍結乾燥による、滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準的な製薬技法を用いて容易に達成することができる。

【0155】

非経口溶液の調製に用いられる式（I）の化合物の溶解性は、溶解促進剤を混入するなど、適切な製剤技法の使用によって増大することができる。

【0156】

非経口投与用の製剤は、即時放出および/または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延、持続、パルス、制御、標的、およびプログラム放出が含まれる。たとえば本発明の化合物は、活性化合物を調節放出する埋め込みデポ剤として投与するための、固体、半固体、またはチキソトロピー液体として製剤化することができる。そのような製剤の例には、薬物被覆ステントおよびPGLAマイクロスフェアが含まれる。

【0157】

局所投与

本発明の化合物は、皮膚または粘膜に、すなわち皮膚的または経皮的に局所投与することもできる。このための典型的な製剤には、ゲル、ヒドロゲル、ローション、液剤、クリーム、軟膏、粉剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウエハー、インプラント、スポンジ、ファイバー、包帯、およびマイクロエマルジョンが含まれる。リボソームも用いることができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。浸透促進剤を混入してもよく、たとえば、J Pharm Sci、88(10)、955~958、FinninおよびMorgan(October 1999)を参照されたい。

【0158】

他の局所投与の手段には、エレクトロポレーション、イオントフォoresis、フォノフォoresis、ソノフォoresis、およびマイクロニードルまたは無針（たとえばPowderject（商標）、Bioject（商標）など）注射による送達が含まれる。

【0159】

局所投与用の製剤は、即時放出および/または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延、持続、パルス、制御、標的、およびプログラム放出が含まれる。

【0160】

吸入/鼻腔内投与

本発明の化合物は、典型的には乾燥粉末吸入器から乾燥粉末の形態で（単独で、または、たとえばラクトースとの乾燥ブレンドの混合物として、または、たとえばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合した混合成分粒子として）、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ（好ましくは、微細ミストを生成するために電気流体力学を用いたアトマイザ）、もしくはネブライザからエアロゾルスプレーとして、1,1,1,2-テトラフルオロエタンまたは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤を用いてまたは用いずに、鼻腔内または吸入によって投与することもできる。

鼻腔内に使用する場合、粉剤は、生体接着剤、たとえばキトサンまたはシクロデキストリンを含むことができる。

【0161】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ、またはネブライザは、活性剤を分散、可溶化、または延長放出するための、たとえばエタノール、水性エタノール、または他の適切な剤、溶媒として噴射剤、および場合により、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含む、本発明の化合物の溶液または懸濁液を含有する。

【0162】

乾燥粉末または懸濁剤としての使用に先立って、薬物生成物を吸入による送達に適した大きさ（典型的に5ミクロン未満）に微粉化する。これは、スパイラルジェットミリング、流動床ジェットミリング、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧ホモジナイズ、または噴霧乾燥などの任意の適切な粉碎方法によって達成することができる。

10

【0163】

吸入器または注入器で用いるためのカプセル（たとえばゼラチンまたはHPMCから製造）、プリスター、およびカートリッジは、本発明の化合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、およびL-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能改質剤の粉末混合物を含有するように製剤化することができる。ラクトースは無水であるか、または一水和物の形態であることができ、好ましくは後者である。他の適切な賦形剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

20

【0164】

微細ミストを生成するために電気流体力学を用いるアトマイザで用いるのに適した溶液製剤は、作動当たり約1μg～約20mgの本発明の化合物を含有することができ、作動量は、約1μlから約100μlまで多様であってよい。典型的な製剤は、式(I)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含むことができる。プロピレングリコールの代わりに用いることのできる別の溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0165】

吸入/鼻腔内投与するための本発明の製剤に、メントールおよびレボメントールなどの適切な香味剤、サッカリンまたはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を添加することができる。吸入/鼻腔内投与用の製剤は、たとえばポリ(DL-乳酸-co-グリコール酸)(PGA)を用いて、即時放出および/または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延、持続、パルス、制御、標的、およびプログラム放出が含まれる。

30

【0166】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達する弁によって決定される。本発明による単位は、典型的に約1から約100μgの式(I)の化合物を含有する計量用量または「1吹き(puff)」を投与するように設定される。全日用量は、典型的に約50μgから約20mgの範囲となり、これを単回量で、またはより一般的には1日を通して分割量として投与することができる。

40

【0167】

直腸/膣内投与

本発明の化合物は、たとえば坐剤、膣坐剤、または浣腸の形態で、直腸または膣内に投与することができる。カカオ脂が伝統的な坐剤基剤であるが、種々の代替物を適宜用いることができる。

【0168】

直腸/膣内投与用の製剤は、即時放出および/または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延、持続、パルス、制御、標的、およびプログラム放出が含まれる。

50

【 0 1 6 9 】

眼内 / 耳内投与

本発明の化合物は、典型的に等張、pH調整、滅菌食塩水の微粉化懸濁液または溶液の液滴の形態で、眼または耳に直接投与することもできる。眼内および耳内投与に適した他の製剤には、軟膏剤、生分解性（たとえば吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（たとえばシリコン）インプラント、ウエハー、レンズ、および粒状または小胞状系、たとえばニオソームまたはリボソームなどが包含される。ポリマー、たとえば架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、たとえばジェランガムなどを、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と共に混入することができる。そのような製剤はイオントフォoresisによって送達することもできる。

10

【 0 1 7 0 】

眼内 / 耳内投与用製剤は、即時放出および / または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延、持続、パルス、制御、標的、およびプログラム放出が包含される。

【 0 1 7 1 】

他の技法

本発明の化合物は、前述のいずれかの投与様式で用いるため、それらの溶解性、溶出速度、味マスキング、バイオアベイラビリティ、および / または安定性を改善するために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体、またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性高分子物質と組み合わせることができる。

20

【 0 1 7 2 】

たとえば薬物 - シクロデキストリン複合体は、一般にほとんどの投与形態および投与経路に有用であることが認められている。包接および非包接複合体の両方を用いることができる。薬物との直接複合体形成の代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として用いることができる。これらの目的のためにもっとも一般的に用いられるのは、アルファ、ベータ、およびガンマ - シクロデキストリンであり、その例は国際公開第 9 1 / 1 1 1 7 2 号、第 9 4 / 0 2 5 1 8 号、および第 9 8 / 5 5 1 4 8 号に見出すことができる。

30

【 0 1 7 3 】

部品キット

たとえば特定の疾患または状態を治療するために、活性化化合物の組み合わせを投与することが望ましい可能性があるため、少なくともその 1 つが本発明による化合物を含有する 2 種以上の医薬組成物を、それらの組成物の併用投与に適したキットの形態で好都合に組み合わせるとよいことも本発明の範囲内である。

【 0 1 7 4 】

たとえば本発明のキットは、少なくともその 1 つが本発明による式 (I) の化合物を含有する 2 種以上の個別の医薬組成物、および容器、分割ボトル、または分割ホイル小包などの前記組成物を個別に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に用いられる、よく知られているブリスターパックである。

40

【 0 1 7 5 】

本発明のキットは、異なる投与形態、たとえば経口および非経口投与形態を投与する、個別の組成物を異なる投与間隔で投与する、または個別の組成物を量的に相互に調整するのに特に適している。服薬遵守を助けるために、キットは典型的に投与説明書を含み、さらにいわゆる記憶補助手段を備えることができる。

【 0 1 7 6 】

用量

ヒト患者に投与する場合、本発明の化合物の総日用量は、当然ながら投与様式に応じて、典型的に約 0 . 0 5 m g から約 1 0 0 m g の範囲、好ましくは約 0 . 1 m g から約 5 0

50

mg の範囲、より好ましくは約 0.5 mg から約 20 mg の範囲である。たとえば、経口投与は、約 1 mg から約 20 mg の総日用量を要する可能性があるが、静脈内投与は約 0.5 mg から約 10 mg のみを要する可能性がある。この総日用量は、単回用量または分割用量で投与することができる。

【0177】

これらの用量は、体重約 65 kg から約 70 kg を有する平均的なヒト対象に基づくものである。乳児および高齢者など、その体重がこの範囲外である対象の用量を、医師は容易に決定できるであろう。

【0178】

上述のとおり、本発明の化合物は、CB2 アゴニスト活性を示す。本発明の CB2 アゴニストは、特に癌、炎症性疾患、免疫調節疾患、および胃腸障害の治療において、別の薬理的に活性な化合物、または 2 種以上の他の薬理的に活性な化合物と有用に組み合わせることができる。たとえば、CB2 アゴニスト、特に上に定義した式 (I) の化合物、または薬学的に許容できるその塩は、以下から選択された 1 種または複数の薬剤と組み合わせて、同時に、連続して、または個別に投与することができる。

(i) 5-HT₃ アンタゴニスト、たとえばドラセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アゼセトロン、およびラモセトロン、ミトラザピン、グラニセトロン、トロピセトロン、E-3620、オンダンセトロン、およびインジセトロン、

(ii) 5-HT₄ アゴニスト、たとえばテガセロド、モサブリド、シニタブリド、およびオキシトリプタン、

(iii) オピオイド鎮痛剤、たとえばモルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レパロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、Modulon (登録商標) (リンゴ酸トリメブチン)、Imodium (登録商標) (ロペラミド)、およびペンタゾシン、

(iv) 三環系抗うつ剤、たとえばイミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、アモキサピン、およびロフェプラミン、

(v) ソマトスタチン類似体、たとえばオクトレオチド、AN-238、および PTR-3173、

(vi) 抗コリン作用剤、たとえばジシクロミン、およびヒヨスチアミン、臭化イプラトロピウム、イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、

(vii) 緩下剤、たとえば Trifyba (登録商標)、Fybogel (登録商標)、Konsyl (登録商標)、Isogel (登録商標)、Regulan (登録商標)、Celevac (登録商標)、および Normacol (登録商標)、

(viii) ファイバー製品、たとえば Metamucil (登録商標)、

(ix) 抗痙攣剤、たとえばメベベリン、

(x) ドーパミンアンタゴニスト、たとえばメトクロプラミド、ドンペリドン、およびレボスルピリド、

(xi) コリン作用剤、たとえばネオスチグミン、ピロカルピン、カルバコール、

(xii) カルシウムチャネル遮断剤、たとえばアラニジピン、ラシジピン、ファロジピン (falodipine)、アゼルニジピン、シルニジピン、ロメリジン、ジルチアゼム、ガロパミル、エフォニジピン、ニソルジピン、アムロジピン、レルカニジピン、ベバントロール、ニカルジピン、イスラジピン、ベニジピン、ベラパミル、ニトレンジピン、バルニジピン、プロパフェノン、マニジピン、ベプリジル、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、およびファスジル、

(xiii) Cl チャネル活性化剤、たとえばルビプロストン、

(xiv) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤、たとえばサートラリン、エスシタロプラム、フルオキセチン、ネファゾドン、フルボキサミン、シタロプラム、ミルナシبران、パロキセチン、ベンラファキシン、トラマドール、シブトラミン、デュロキセチン、デ

10

20

30

40

50

スベンラファキシン、およびデボキセチン (depoxetine)、

(xv) GABA アゴニスト、たとえばガバペンチン、トピラメート、シノラゼパム、クロナゼパム、プロガバイド、プロチゾラム、ゾピクロン、ブレガバリン、およびエスゾピクロン、

(xvi) タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に NK - 3、NK - 2、および NK - 1 アンタゴニスト、たとえばネバズタント、サレズタント、タルネタント、(R, 9R) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] ナフチリジン - 6 - 13 - ジオン (TAK - 637)、5 - [[(2R, 3S) - 2 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - モルホリニル] メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (MK - 869)、ラネピタント、ダピタント、および 3 - [[2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メチルアミノ] - 2 - フェニル - ピペリジン (2S, 3S)、

(xvii) 2 アゴニスト、たとえばクロニジン、メデトミジン、ロフェキシジン、モキソニジン、チザニジン、グアンファシン、グアナベンズ、タリペキソール、およびデクスメドミジン、

(xviii) ベンゾジアゼピンアゴニスト、たとえばジアゼパム、ザレブロン、ゾルピデム、ハロキサゾラム、クロナゼパム、プラゼパム、クアゼパム、フルタゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、ミダゾラム、トフィソパム、クロバザム、フルニトラゼパム、およびフルトラゼパム、

(xix) プロスタグランジン類似体、たとえばプロスタグランジン、ミソプロストール、トレプロスチニル、エポプロステノール、ラタノプロスト、イロプロスト、ペラプロスト、エンプロスチル、イブジラスト、およびオザグレル、

(xx) ヒスタミン H₃ アゴニスト、たとえば R - アルファ - メチルヒスタミン、および BP - 294、

(xxi) 抗ガストリン剤、たとえば抗ガストリンワクチン、イトリグルミド、および Z - 360、

(xxii) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、たとえばメトトレキセート、レフルノミド、ペニシラミン、金チオプロパノールスルホン酸、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、バルサラジド、Hy lan G - F 20、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシクロロキン、およびジアセレイン、

(xxiii) 腫瘍壊死因子アルファ (TNF -) 調節剤、たとえばエタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、CDP - 870、ペグスネルセプト、ISIS - 104838、RDP - 58、およびサリドマイド、

(xxiv) インターロイキンベース治療剤、たとえばアナキンラ、アトリズマブ、RGN - 303、デニロイキンディフィトックス、イロデカキン、オブレルベキン、およびメボリズマブ、

(xxv) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、たとえばピロキシカム、ナプロキセン、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、フルルビプロフェン、アスピリン、ジフルシナル (diflusal)、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、ケトプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ナブメトン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、スリンダク、トルメチン、およびゾメピラク、

(xxvi) 選択的 COX - 2 阻害剤、たとえばセレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、および LAS - 34475、

(xxvii) 中枢性鎮痛剤、たとえばトラマドール、およびオキシモルホン ER、

(xxviii) 免疫抑制剤、たとえばシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、アザチオプリン、およびミコフェノレートモフェチル、

(xxix) 多発性硬化症 (MS) 治療剤、たとえばインターフェロン - 1b、イン

10

20

30

40

50

ターフェロン - 1 a、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、シクロホスファミド、M B P - 8 2 9 8、A G - 2 8 4、チプリモチド、B X - 4 7 1、E - 2 0 0 7、組み換えグリア成長因子 - 2、およびナタリズマブ、

(x x x) モノクローナル抗体、たとえばナタリズマブ、ダクリズマブ、アレムツズマブ、オマリズマブ、T N X - 1 0 0、および S G N - 4 0、

(x x x i) インスリン分泌促進剤、たとえばグリブリド、グリビジド、レパグリニド、およびグリミペライド、

(x x x i i) ビグアニド、たとえばメトホルミン、

(x x x i i i) アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、たとえばアカルボース、ボグリボース、およびミグリトール、

(x x x i v) P P A R アゴニスト、たとえばピオグリタゾン、およびロシグリタゾン、

(x x x v) 抗生物質、たとえばスルファセタミド、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、シプロフロキサシン、およびオフロキサシン、

(x x x v i) 細胞接着分子阻害剤、たとえばアリカホルセン、M L N - 0 2、アレファセプト、エファリズマブ、R - 4 1 1、および I V L - 7 4 5、

(x x x v i i) 抗アレルギー剤、たとえばレボカバステチン、オロパタジン、クロモリン、ロドキサミド、フェニラミン、ケトチフェン、ミゾラスチン、およびエピナスチン、

(x x x v i i i) 眼科用抗ウイルス剤、たとえばアデニンアラビノシド、およびイドクスウリジン、

(x x x i x) 緑内障治療剤、たとえばチモロール、メチプラノロール、カルテロール、ベタキソロール、レボブノロール、プリモニジン、アイオビジン、ドルゾラミド、エビネフリン、およびジピペフリン、

(x l) アルキル化抗腫瘍剤、たとえばブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イフォスファミド、メクロルエタミン、メルファラン、プロカルバジン、チオテバ、およびウラシルマスタード、

(x l i) ニトロソ尿素、たとえばカルムスチン、ルムスチン、およびストレプトゾシン、

(x l i i) 代謝拮抗剤、たとえば 5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン、カペシタビン、シトシンアラビノシド、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、メトトレキセート、チオグアニン、およびアザチオプリン、

(x l i i i) 抗腫瘍抗生物質、たとえばダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、およびミトキサントロン、

(x l i v) 抗微小管剤、たとえばビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンORELビン、パクリタキセル、およびドセタキセル、

(x l v) ビタミン誘導体、たとえばカルシボトリオール、およびタカルシトール、

(x l v i) ロイコトリエンアンタゴニスト、たとえばモンテルカスト、ザフィルルカスト、およびブランルカスト、

(x l v i i) 2 アゴニスト、たとえばアルブテロール、レバルブテロール、サルメテロール、フォルモテロール、およびアルフォルモテロール、

(x l v i i i) コルチコステロイド、たとえばプレドニゾン、シクレソニド、ブデソニド、フルチカゾン、メチルプレドニソロン、ヒドロコルチゾン、および B P - 1 0 1 1、

(x l i x) メチルキサンチン、たとえばテオフィリン、アミノフィリン、およびドキソフィリン、

(l) 喘息および / または C O P D 治療剤、たとえばロフルミラスト、チオトロピウム、イスラパファント、N - アセチルシステイン、および 1 - 抗トリプシン、

(l i) パニロイド受容体アゴニスト (たとえば、レシニフェラトキシン)、またはアンタゴニスト (たとえば、カブサゼピン)、

(l i i) アルファ - 2 - デルタリガンド、たとえばガバペンチン、ブレガバリン、3

10

20

30

40

50

- メチルガバペンチン、(1 , 3 , 5) (3 - アミノ - メチル - ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - イル) - 酢酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘブタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘブタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(2 S , 4 S) - 4 - (3 - クロロフェノキシ) プロリン、(2 S , 4 S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - プロリン、[(1 R , 5 R , 6 S) - 6 - (アミノメチル) ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 6 - イル] 酢酸、3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン、C - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、(3 S , 4 S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - ヘブタン酸および (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - オクタン酸、ならびに

(l i i i i) プロスタグランジン E₂ サブタイプ 4 (E P 4) アンタゴニスト、たとえば N - [({ 2 - [4 - (2 - エチル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル } アミノ) - カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド、または 4 - [(1 S) - 1 - ({ [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] カルボニル } アミノ) エチル] 安息香酸など。

【 0 1 7 9 】

生物学的活性の評価方法

本発明の化合物の C B 2 受容体結合親和性、および他の生物学的活性は、以下の手順によって判定される。

【 0 1 8 0 】

ラット C B 2 結合

ラット脾臓細胞を、組織調製バッファ [5 m M T r i s - H C l (2 5 で p H 7 . 4) および 2 m M E D T A] に入れ、2 5 0 0 0 r p m に設定した手持式 P o l y t r o n P T 1 2 0 0 C L 粉碎装置を用いて氷上で 3 0 秒間ホモジナイズし、その後、氷上に 1 5 分間保持した。そのホモジネートを 1 0 0 0 x g 、 4 で 1 0 分間遠心分離した。上澄みを回収し、4 0 0 0 0 x g 、 4 で 1 0 分間遠心分離した。次いで、ペレットを 5 0 m M の T r i s - H C l (2 5 で p H 7 . 4) に再懸濁した。この懸濁液を、同じようにもう一度遠心分離した。最終ペレットを T M E バッファ (2 5 m M T r i s - H C l (p H 7 . 4) 、 5 m M M g C l₂ 、 1 m M E D T A 、 0 . 5 % B S A) に再懸濁し、アリコートに分け、アッセイまで - 8 0 で貯蔵した。B C A (商標) タンパク質アッセイキット (P I E R C E) を用いてタンパク質濃度を求めるためにアリコートを用い、測定は B S A を標準として、W a l l a c 1 4 2 0 A R V O s x マルチラベルカウンタで行った。

【 0 1 8 1 】

結合実験のために、試験化合物 2 0 μ l を、[³ H] C P 5 5 9 4 0 (P e r k i n E l m e r 、最終 1 n M) 2 0 μ l 、および膜ホモジネート (1 μ g タンパク質 / 管) 1 6 0 μ l と共に、3 7 で 6 0 分間インキュベートした。最終濃度で 1 μ M の C P 5 5 9 4 0 (T O C R I S C o o k s o n I n c) によって、非特異的結合を求めた。U n i - F i l t e r セルハーベスタ (P a c k a r d) を用い、T M E バッファ中 5 % B S A に予め浸漬した G F / B ファイバーフィルタを通して真空濾過することによって、すべてのインキュベーション産物を採取した。フィルタを洗浄バッファ (2 5 m M T r i s - H C l (p H 7 . 4) 、 5 m M M g C l₂ 、 1 m M E D T A) で洗浄し、その後、5 0 で 3 0 分間乾燥した。T o p - C o u n t マイクロプレートシンチレーションカウンタ (P a c k a r d) を用い、シンチレーションカウントによって放射能を測定した。ラット C B 1 結合親和性も、ラット全脳を用いて上述と同様の方法で求めた。

【 0 1 8 2 】

実施例のすべての化合物が、選択的 C B 2 受容体親和性を示した。

【0183】

ヒトCB2結合

ヒトCB2トランスフェクトチャイニーズハムスター卵巢K1 (CHO-K1)細胞を確立し、コンフルエンス60~80%に増殖させた。集めた細胞ペーストを冷PBSで洗浄し、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含有する50mMのTris-HCl (25でpH7.4)に懸濁し、25000rpmに設定した手持式Polytron PT1200粉砕装置を用いて氷上で30秒間ホモジナイズした。そのホモジネートを1000×g、4で10分間遠心分離した。上澄みを回収し、4000×g、4で10分間遠心分離した。次いで、ペレットを50mMのTris-HCl (25でpH7.4)に再懸濁した。この懸濁液を、同じようにもう一度遠心分離した。最終ペレットをTMEバッファ (25mM Tris-HCl (pH7.4)、5mM MgCl₂、1mM EDTA、0.5% BSA)に再懸濁し、アリコートに分け、アッセイまで-80で貯蔵した。BCA (商標)タンパク質アッセイキット (PIERCE)を用いてタンパク質濃度を求めるためにアリコートを用い、測定はBSAを標準として、Wallac 1420 ARVOs x マルチラベルカウンタで行った。

10

【0184】

結合実験のために、試験化合物20μlを、[³H]CP55940 (Perkin Elmer、最終1nM)20μl、および膜ホモジネート (1μgタンパク質/管)160μlと共に、37で60分間インキュベートした。最終濃度で1μMのCP55940 (TOCRIS Cookson Inc)によって、非特異的結合を求めた。

20

【0185】

Uni-Filterセルハーベスタ (Packard)を用い、TMEバッファ中5%BSAに予め浸漬したGF/Bファイバーフィルタを通して真空濾過することによって、すべてのインキュベーション産物を採取した。フィルタを洗浄バッファ (25mM Tris-HCl (pH7.4)、5mM MgCl₂、1mM EDTA)で洗浄し、その後、50で30分間乾燥した。Top-Countマイクロプレートシンチレーションカウンタ (Packard)を用い、シンチレーションカウントによって放射能を測定した。ヒトCB1結合親和性も、ヒトCB1トランスフェクトチャイニーズハムスター卵巢K1 (CHO-K1)細胞、[³H]SR141716A (Amersham Bioscience)、およびAM251 (TOCRIS Cookson Inc)を用いて上述と同様の方法で求めた。

30

【0186】

実施例のすべての化合物が、選択的CB2受容体親和性を示した。

【0187】

ヒトCB2トランスフェクトCHO-K1細胞におけるアゴニスト誘発cAMP変化
ヒトCB2トランスフェクトチャイニーズハムスター卵巢K1 (CHO-K1)細胞を確立し、コンフルエンス60~80%に増殖させた。培地を10%透析FBSを含有するF-12培地に変え、細胞を一晩インキュベートした。アッセイ当日に、PBS/1mMEDTAを用いて細胞を採取し、遠心分離し、PBSで洗浄した。細胞ペレットを、濃度1×10⁵細胞/mlでインキュベーションバッファ (F-12培地、20mM HEPES、1mM IBMX、0.1mM Ro-20-1724)に再懸濁し、室温で15分間プレインキュベートした。アゴニストサンプルをDMSO中10mMストック溶液から希釈し、アッセイバッファ (F-12、20mM HEPES)を用いて96ウェルハーフエリアプレートに分配した (12.5μl/ウェル)。ホルスコリン (12.5μl/ウェル、最終5μM)および希釈化合物を含むウェルに細胞 (25μl/ウェル)を添加することによって、反応を開始した。37で30分間インキュベートした後、cAMP-XL665コンジュゲート、次いで抗cAMP-クリプターゼコンジュゲートを溶解産物に添加した (25μl/各ウェル)。室温でさらに60分間インキュベートした後、Wallac 1420 ARVOs x マルチラベルカウンタで測定を行った (励起320nm、発光665nm/620nm、遅延時間50μs、測定時間(window time)4

40

50

00 μ s)。620 nmと665 nmにおける各ウェルの蛍光強度の比に基づいてデータ分析を行った。EC₅₀およびE_{max}値を求めるために、「シグモイド用量反応」式を用いた。

【0188】

結果を表1に示す。下記の表に示したとおり、実施例のすべての化合物が、CB2受容体アゴニスト活性を示した。

【0189】

【表1】

表1

10

実施例 No.	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	実施例 No.	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	0.91	118	11	13.7	117
2	0.15	160	12	5.34	133
3	0.45	121	13	5.24	113
4	1.31	114	14	1.59	120
5	5.53	118	15	8.31	113
6	2.96	136	16	1.22	109
7	1.34	141	17	1.98	120
8	6.68	129	18	26.4	109
9	1.13	127	19	3.77	110
10	3.64	109			

20

【0190】

ヒトドフェチリド結合

ヒトHERGトランスフェクトHEK293S細胞を施設内で調製し、増殖させた。収集した細胞を、50 mM Tris-HCl (4 でpH7.4)に懸濁し、全出力に設定した手持式Polytron PT1200粉砕装置を用いて氷上で20秒間ホモジナイズした。そのホモジネートを48000×g、4 で20分間遠心分離した。その後、ペレットを同じように再懸濁し、ホモジナイズし、遠心分離した。最終ペレットを、適量の50 mM Tris-HCl、10 mM KCl、1 mM MgCl₂ (4 でpH7.4)に再懸濁し、ホモジナイズし、アリコートに分け、使用するまで-80 で貯蔵した。BCAタンパク質アッセイキット(PIERCE)、およびARVOs xプレートリーダー(Wallac)を用いるタンパク質濃度決定に膜画分のアリコートを用いた。

30

【0191】

96ウェルプレートにおいて総量200 μ lで結合アッセイを行った。試験化合物20 μ lを、[³H]-ドフェチリド(Amersham、最終5 nM)20 μ l、および膜ホモジネート(25 μ gタンパク質)160 μ lと共に室温で60分間インキュベートした。最終濃度で10 μ Mのドフェチリドによって、非特異的結合を求めた。50 mM Tris-HCl、10 mM KCl、1 mM MgCl₂、4 でpH7.4、およびSkatronセルハーベスタを用いて、0.5%予浸GF/B Betaplateフィルタ上で急速真空濾過することによって、インキュベーションを終了させた。フィルタを乾燥し、サンプルバッグに入れ、Betaplate Scintを充填した。Wallac Betaplateカウンタを用いて、フィルタに結合した放射能をカウントした。

40

【0192】

Caco-2透過性

50

Caco-2透過性を、Shi y i n Y e e、P h a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h、763(1997)に記載の方法に従って測定した。

【0193】

Caco-2細胞をフィルターサポート(Fal con HTSマルチウェルインサートシステム)上で14日間増殖させた。頂側(apical)区画および側底(basolateral)区画の両方から培地を除去し、単層を、予め加温した頂側バッファ0.3mlおよび側底バッファ1.0mlと共に、50サイクル/分、振とう水浴中、37で0.5時間プレインキュベートした。頂側バッファは、ハanks平衡塩溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM MES生理的バッファ、1.25mM CaCl₂、および0.5mM MgCl₂(pH6.5)で構成された。側底バッファは、ハanks平衡塩溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM HEPES生理的バッファ、1.25mM CaCl₂、および0.5mM MgCl₂(pH7.4)で構成された。プレインキュベーションの終了時に、培地を除去し、試験化合物のバッファ溶液(10μM)を頂側区画に添加した。インサートは1時間で新鮮な側底バッファを含有するウェルに移動した。バッファ中の薬物濃度を、LC/MS分析によって測定した。

10

【0194】

流出速度(F、質量/時間)は、受容側の累積基質発現の勾配から算出し、見かけの透過係数(P_{app})は、下記の式から算出した。

$$P_{app}(\text{cm/秒}) = (F * VD) / (SA * MD)$$

式中、SAは輸送表面積(0.3cm²)、VDは供給量(0.3ml)、MDはt=0の供給側の薬物総量である。すべてのデータはインサート2つの平均である。単層完全性はルシファーイエロー(Lucifer Yellow)輸送によって判定した。

20

【0195】

ヒト肝ミクロソーム(HLM)における半減期

試験化合物(1μM)を、96ディープウェルプレートにおいて、37で100mMリン酸カリウムバッファ(pH7.4)中、3.3mM MgCl₂および0.78mg/mL HLM(HL101)と共にインキュベートした。反応混合物を、非P450群とP450群の2群に分けた。P450群の反応混合物にのみNADPHを添加した。P450群のサンプルのアリコートを、0分、10分、30分、および60分の時点で採取したが、ここで0分の時点はP450群の反応混合物にNADPHを添加した時間を示す。非P450群のサンプルのアリコートを、-10分および65分の時点で採取した。採取したアリコートを、内部標準を含有するアセトニトリル溶液で抽出した。析出したタンパク質を遠心分離機(2000rpm、15分)で遠沈させた。上澄みの化合物濃度を、LC/MS/MSシステムで測定した。

30

【0196】

時間に対する化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数をプロットして、半減期値を得た。各時点を通しての最良適合直線の勾配から代謝速度(k)を得る。下記の式を用いて、これを半減期値に変換した。

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

【0197】

40

ラットにおけるTNBS誘発慢性結腸異痛症

雄IGS(Sprague-Dawley)ラット、240~270g(7週、Charles River Japan)を用いる。環境条件は、07:00時に照明をつけ、12時間の明/暗サイクル、および周囲温度23±2に制御する。手術前4日間、ラットをこの条件下で収容する。各群、6~8匹のラットを用いる。使用前24時間、ラットを絶食させる。秤量し、麻酔薬(ケタミン/キシラジン)を投与した後、動物を仰臥位に置く。腹部を剃毛し、10%ポビドンヨード溶液(イソジン)で消毒する。胸骨から3cmを切開して、2cm長の正中開腹を行う。その後、盲腸を見つけ、指で把持し、腹腔から除去して、予め等張食塩水で湿らせた圧迫ガーゼに置く。TNBS(Fluka、50mg/kg、30%EtOH中1.5ml/kg)を、近位結腸(盲腸から1cm)に

50

注射する。擬似群の動物も同じ手術を行うが、TNBSは注射しない。注射後、腸を腹腔に戻す。その後、2針の十字縫合を用い、絹糸で筋肉壁を縫合する。皮膚も縫合する。手術から7日後、肛門からバルーン(5cm長)を挿入し、尾部底部にカテーテルをテーピングして、所定の位置に保持する(バルーン先端は肛門から5cm)。膨張セッションのために、動物をケージに拘束せずに、個々に置く。5mmHgのステップで0から70mmHg、各膨張ステップを30秒継続して、バルーンを徐々に膨張させる。結腸膨張の各サイクルは標準パロスタット(G&J Electronic Inc. CANADA)によって制御する。疼痛閾値は、初回腹部収縮を生じる圧力とする。腹部収縮は、後肢を内転させて斜筋を繰り返し収縮する、または猫背の姿勢をする、または下腹部を床に押しつけることである(Wessellmann U等、(1998)、Neurosci Lett 246:73~76)。基礎結腸閾値を求めるために、化合物投与前に、>10分の間隔で同じ動物で2サイクルの膨張を行う。1回目の膨張は、ラットを結腸膨張に慣れさせるために行う。2回目の膨張で基線を求める。結腸閾値に対する試験化合物の影響を、投与後X分に調べる。必要であれば、試験化合物の影響の経時変化を、異なる時点で調べることもできる。

10

【0198】

処置群の分布は以下のとおりである。

【0199】

【表2】

	TNBS注射	処置
擬似コントロール群	なし	ビヒクル
TNBSコントロール群	あり	ビヒクル
処置群	あり	試験化合物

20

【0200】

データは、各群において腹部収縮を誘発するのに要する平均閾値(mmHg)として表す(縦棒は第1および第3四分位数を表す)。データは、クラスカル・ワリス検定、続いてマン・ホイットニーのU検定を用いて分析する。

30

【実施例】

【0201】

本発明を以下の非限定的な実施例に例示するが、実施例において他に記述のないかぎり、すべての試薬は市販されており、すべての操作は室温または周囲温度、すなわち約18~25の範囲で行った。溶媒の蒸発は、約60までの浴温、減圧下で、ロータリーエバポレータを用いて行った。反応は薄層クロマトグラフィー(tlc)でモニターしたが、反応時間は例示のために示されるだけである。融点(m.p.)は非補正で示す(多型により異なる融点となる可能性がある)。単離されたすべての化合物の構造および純度は、以下の技法の少なくとも1つ、tlc(Merck シリカゲル60F₂₅₄ プレコートTLCプレート、またはMerck NH₂F_{254S} プレコートHPTLCプレート)、質量分析、核磁気共鳴(NMR)、赤外吸収スペクトル(IR)、または微量分析によって確認した。収率は、例示のためだけに示す。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60(230~400メッシュASTM)、またはFujisilysia Chromatorex(登録商標)DU3050(Amino Type、30~50μm)を用いて行った。低分解能マススペクトルデータ(EI)は、Integrity(Waters)質量分析計、またはAutomass 120(JEOL)質量分析計で得た。低分解能マススペクトルデータ(ESI)は、ZMD2(Waters)質量分析計、またはQuattro II(Micromass)質量分析計で得た。NMRデータは、百万分率(ppm)で、内部標準としてテトラメチルシラン(

40

50

TMS) に対して、他に指示のないかぎり溶媒として重水素化クロロホルム (99.8% D) またはジメチルスルホキシド (99.9% D) を用い、270 MHz (JEOL JNM-LA270 分光計) または 300 MHz (JEOL JNM-LA300) で求め、通常の略語、s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロードなどを用いる。IR スペクトルは、Shimadzu 赤外分光計 (IR-470) で測定した。旋光度は、JASCO DIP-370 デジタル偏光計 (Japan Spectroscopic Co., Ltd.) を用いて測定した。化学的記号は通常の意味、b.p. (沸点)、m.p. (融点)、L (リットル)、mL (ミリリットル)、g (グラム)、mg (ミリグラム)、mol (モル)、mmol (ミリモル)、eq (当量) を有する。

10

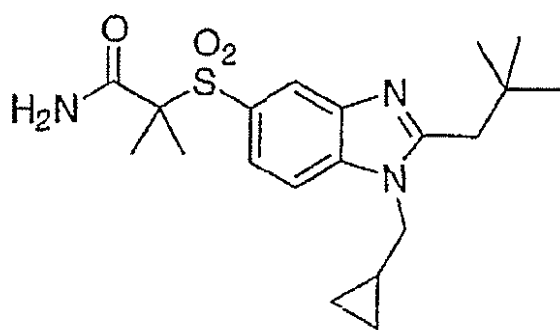
【0202】

(実施例 1)

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド

【0203】

【化 6】



20

【0204】

ステップ A . 4 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロアニリン

エタノール (116 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (10.3 g、46.9 mmol)、シクロプロパンメチルアミン (5.0 g、70.3 mmol)、および N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (15.1 g、117 mmol) の混合物を還流温度で 15 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル) で精製して、オレンジ色の固体として表題化合物 (12.7 g、定量的) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.11 (br, 1H)、7.49 ~ 7.46 (m, 1H)、6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.16 ~ 3.11 (m, 2H)、1.20 ~ 1.14 (m, 1H)、0.69 ~ 0.62 (m, 2H)、0.35 ~ 0.29 (m, 2H)。

MS (ESI) 271 (M + H)⁺。

【0205】

ステップ B . 4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

エタノール (126 mL) および水 (42 mL) 中の 4 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロアニリン (ステップ A、12.7 g、47.0 mmol)、鉄 (13.1 g、470 mmol)、および塩化アンモニウム (250 mg、4.70 mmol) の混合物を還流温度で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (100 mL) および水 (50 mL) に溶解した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、褐色の油として表題化合物 (11.3 g、99%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 6.88 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、

50

6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.41 (br, 3H)、2.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、1.19 ~ 1.06 (m, 1H)、0.60 ~ 0.54 (m, 2H)、0.27 ~ 0.22 (m, 2H)。

MS (ESI) 241 (M + H)⁺。

【0206】

ステップC. N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (ステップB、11.3 g、46.9 mmol) および N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (6.06 g、46.9 mmol) の酢酸エチル (88 mL) 溶液に、0 で tert - ブチルアセチルクロリド (6.31 g、46.9 mmol) を添加し、混合物を15時間で室温に温めた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL × 2)、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗浄して、白色の固体として表題化合物 (11.2 g、70%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.21 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、6.97 (br, 1H)、6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.95 (br, 1H)、2.89 (d, J = 7.1 Hz, 2H)、2.28 (s, 2H)、1.14 ~ 0.98 (m, 10H)、0.61 ~ 0.52 (m, 2H)、0.27 ~ 0.21 (m, 2H)。

MS (ESI) 339 (M + H)⁺、337 (M - H)⁻。

【0207】

ステップD. 5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール

トルエン (240 mL) 中の N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3, 3 - ジメチルブタンアミド (ステップC、11.2 g、33.0 mmol) と p - トルエンスルホン酸一水和物 (6.29 g、33.0 mmol) の混合物を、ディーン・スターク装置を用い、還流温度で20時間攪拌した。混合物を0に冷却し、沈殿物を形成させた。沈殿物を酢酸エチルで洗浄して、濾過によって集めた。沈殿物を酢酸エチル (200 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に溶解した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、白色の固体として表題化合物 (10.1 g、95%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.33 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、2.80 (s, 2H)、1.19 ~ 1.10 (m, 1H)、1.07 (s, 9H)、0.63 ~ 0.57 (m, 2H)、0.38 ~ 0.33 (m, 2H)。

MS (ESI) 321 (M + H)⁺。

【0208】

ステップE. メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] チオ } アセタート

5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール (ステップD、4.0 g、12.5 mmol) の1, 4 - ジオキサン (25 mL) 溶液に、N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (4.4 mL、25 mmol)、メルカプト酢酸メチル (1.1 mL、12.5 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (284 mg、0.31 mmol)、および4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (362 mg、0.63 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下、還流温度で24時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（溶離液としてヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、淡黄色の油として表題化合物（4.75 g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.88 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.37 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz , 1H)、7.30 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、4.05 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.64 (s, 2H)、2.81 (s, 2H)、1.22 ~ 1.13 (m, 1H)、1.08 (s, 9H)、0.63 ~ 0.57 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 347 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0209】

ステップF. メチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセタート

メチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チオ}アセタート（ステップE、4.75 g、12.5 mmol）のジクロロメタン（100 mL）溶液に、0 でm-クロロ過安息香酸（6.75 g、27.4 mmol）を少しずつ添加した。混合物を3時間で室温に温めた。混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（50 mL）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン：酢酸エチル＝2：1から1：1）で精製して、黄色の固体として表題化合物（4.33 g、91%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.35 (br s, 1H)、7.83 (dd, $J = 8.8$, 1.5 Hz , 1H)、7.50 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H)、4.17 (s, 2H)、4.12 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.73 (s, 3H)、2.86 (s, 2H)、1.15 ~ 1.06 (m, 10H)、0.70 ~ 0.60 (m, 2H)、0.44 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 379 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0210】

ステップG. メチル2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノアート

メチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセタート（ステップF、1.0 g、2.64 mmol）のN,N'-ジメチルホルムアミド（11.5 mL）溶液に、0 で水素化ナトリウム（233 mg、5.81 mmol）およびヨウ化メチル（825 mg、5.81 mmol）を添加した。混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を水（120 mL）でクエンチし、酢酸エチル（60 mL × 4）で抽出した。合わせた有機層を水（50 mL × 4）、ブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、黄色の油として表題化合物（1.12 g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.26 (br s, 1H)、7.71 (dd, $J = 8.1$, 2.2 Hz , 1H)、7.46 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、4.12 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.85 (s, 2H)、1.65 (s, 6H)、1.20 ~ 1.03 (m, 10H)、0.71 ~ 0.57 (m, 2H)、0.46 ~ 0.32 (m, 2H)。

MS (ESI) 407 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0211】

ステップH. 2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノ酸

メチル2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノアート（ステ

ップG、1.07g、2.64mmol)のメタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を2N塩酸で酸性にし(pH~4)、減圧下で濃縮した。残留物を水(50mL)およびジクロロメタン(50mL)に溶解した。水層を分離し、ジクロロメタン(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、白色の固体として表題化合物(920mg、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.56(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)、7.86(dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$, 1H)、7.52(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、4.10(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)、2.89(s, 2H)、1.72(s, 6H)、1.22~1.11(m, 1H)、0.98(s, 9H)、0.66~0.60(m, 2H)、0.41~0.36(m, 2H)、COOHのピークは認められず。

MS(ESI) 393(M+H)⁺、391(M-H)⁻。

【0212】

ステップI. 2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパンアミド

2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパン酸(ステップH、200mg、0.51mmol)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(145mg、0.66mmol)のアセトニトリル(3mL)懸濁液に、室温で重炭酸アンモニウム(48mg、0.61mmol)およびピリジン(48mg、0.61mmol)を添加した。混合物を室温で20時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を水(30mL)およびジクロロメタン(30mL)に溶解した。水層を分離し、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン：酢酸エチル=1:3)で精製して、白色の固体として表題化合物(200g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.31(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)、7.75(dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H)、7.47(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)、7.20(br, 1H)、5.59(br, 1H)、4.11(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)、2.85(s, 2H)、1.62(s, 6H)、1.28~1.12(m, 1H)、1.11(s, 9H)、0.69~0.62(m, 2H)、0.43~0.37(m, 2H)。

MS(ESI) 392(M+H)⁺、390(M-H)⁻。

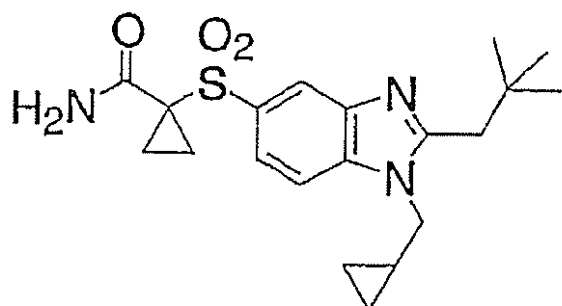
【0213】

(実施例2)

1-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}シクロプロパンカルボキサミド

【0214】

【化7】



【0215】

ステップA. メチル 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボキシラート

メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセタート (実施例 1、ステップ F、620 mg、1.64 mmol) の N, N' - ジメチルホルムアミド (6.0 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (680 mg、4.91 mmol) および 1, 2 - ジブロモエタン (170 μ L、1.97 mmol) を添加し、30 時間攪拌した。混合物を水 (40 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) で精製して、白色の非晶質として表題化合物 (533 mg、80%) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) : 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.96 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.63 (s, 3H)、2.85 (s, 2H)、2.08 ~ 2.01 (m, 2H)、1.73 ~ 1.66 (m, 2H)、1.25 ~ 1.17 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.69 ~ 0.60 (m, 2H)、0.44 ~ 0.36 (m, 2H)。

MS (ESI) 405 (M + H)⁺。

【0216】

ステップB. 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボン酸
メチル 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアートの代わりに、メチル 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボキシラート (ステップA) を用い、実施例 1 のステップHに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.77 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、2.83 (s, 2H)、1.55 ~ 1.47 (m, 2H)、1.35 ~ 1.28 (m, 2H)、1.07 (s, 9H)、1.10 ~ 1.02 (m, 1H)、0.53 ~ 0.39 (m, 4H)、COOHのピークは認められず。

MS (ESI) 391 (M + H)⁺、389 (M - H)⁻。

【0217】

ステップC. 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボキサミド

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸の代わりに、1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロプロパンカルボン酸 (ステップB) を用い、実施例 1 のステップIに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.89 (br s, 1H)、7.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、5.60 (br s, 1H)、4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、2.85 (s, 2H)、1.89 ~ 1.82 (m, 2H)、1.71 ~ 1.65 (m, 2H)、1.22 ~ 1.13 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.70 ~ 0.61 (m, 2H)、0.44 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 390 (M + H)⁺。

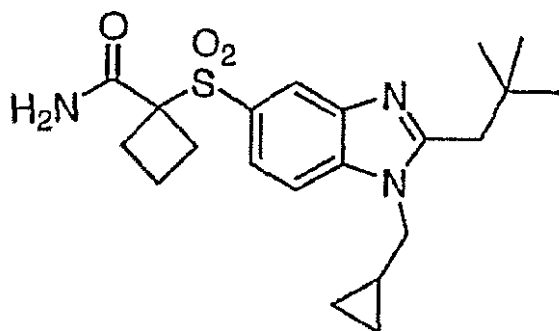
【 0 2 1 8 】

(実 施 例 3)

1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H -
ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボキサミド

【 0 2 1 9 】

【 化 8 】



10

【 0 2 2 0 】

ステップ A . メチル 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチル
プロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボ
キシラート

20

ヨウ化メチルの代わりに、1, 3 - ジブロモプロパンを用い、実施例 1 のステップ G に
記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 8 . 2 4 (d , $J = 1 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 6 7 (d d , $J = 8 . 6$, 1 . 3 Hz , 1 H) 、 7 . 4 5 (d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 4 . 1 0 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) 、 3 . 6 8 (s , 3 H) 、 3 . 0 6 ~ 2 . 9 5 (m , 2 H) 、 2 . 8 4 (s , 2 H) 、 2 . 6 5 ~ 2 . 5 6 (m , 2 H) 、 2 . 2 1 ~ 2 . 0 7 (m , 1 H) 、 2 . 0 1 ~ 1 . 8 9 (m , 1 H) 、 1 . 2 6 ~ 1 . 1 4 (m , 1 H) 、 1 . 0 9 (s , 9 H) 、 0 . 6 7 ~ 0 . 6 0 (m , 2 H) 、 0 . 4 2 ~ 0 . 3 6 (m , 2 H) 。

30

MS (ESI) 4 1 9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 2 1 】

ステップ B . 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロ
ピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボン酸

メチル 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) -
1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアートの代わ
りに、メチル 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) -
1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボキシラート
(ステップ A) を用い、実施例 1 のステップ H に記載の手順に従って、表題化合物を調製
した。

40

^1H - NMR (CDCl_3) : 8 . 5 2 (d , $J = 1 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 8 1 (d d , $J = 8 . 6$, 1 . 7 Hz , 1 H) 、 7 . 4 9 (d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 4 . 0 8 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) 、 3 . 1 5 ~ 3 . 0 2 (m , 2 H) 、 2 . 9 4 (s , 2 H) 、 2 . 7 3 ~ 2 . 6 3 (m , 2 H) 、 2 . 2 6 ~ 1 . 9 9 (m , 2 H) 、 1 . 2 1 ~ 1 . 0 9 (m , 1 H) 、 0 . 9 8 (s , 9 H) 、 0 . 6 7 ~ 0 . 5 9 (m , 2 H) 、 0 . 4 2 ~ 0 . 3 6 (m , 2 H) 、 COOH のピークは認められず。

MS (ESI) 4 0 5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 4 0 3 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【 0 2 2 2 】

ステップ C . 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロ
ピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボキサミ

50

ド

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸の代わりに、1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } シクロブタンカルボン酸 (ステップ B) を用い、実施例 1 のステップ I に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.28 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.70 (dd, $J = 8.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.44 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H)、6.89 (br, 1H)、5.50 (br, 1H)、4.09 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.02 ~ 2.91 (m, 2H)、2.84 (s, 2H)、2.70 ~ 2.59 (m, 2H)、2.18 ~ 1.96 (m, 2H)、1.26 ~ 1.14 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.68 ~ 0.61 (m, 2H)、0.42 ~ 0.36 (m, 2H)。

MS (ESI) 404 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

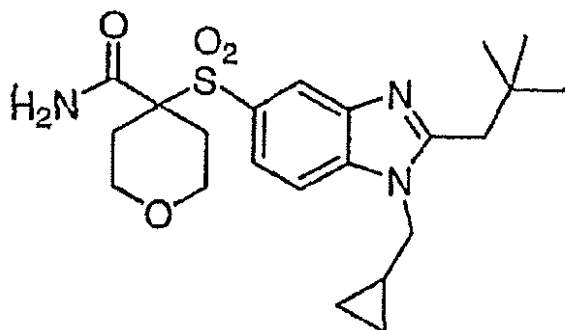
【0223】

(実施例 4)

4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

【0224】

【化 9】



【0225】

ステップ A . メチル 4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシラート

ヨウ化メチルの代わりに、2 - ブロモメチルエーテル (Aldrich Chemical Company, Inc.) を用い、実施例 1 のステップ G に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.21 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.65 (dd, $J = 8.6, 1.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.47 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H)、4.12 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H)、4.02 ~ 3.96 (m, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.31 ~ 3.22 (m, 2H)、2.85 (s, 2H)、2.35 ~ 2.18 (m, 4H)、1.26 ~ 1.15 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.69 ~ 0.62 (m, 2H)、0.43 ~ 0.37 (m, 2H)。

MS (ESI) 449 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0226】

ステップ B . 4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

メチル 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) -

1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアートの代わりに、メチル 4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシラート (ステップ A) を用い、実施例 1 のステップ H に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.58 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H)、4.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、3.94 ~ 3.90 (m, 2H)、3.18 ~ 3.11 (m, 2H)、2.86 (s, 2H)、2.11 ~ 1.94 (m, 4H)、1.28 ~ 1.13 (m, 1H)、1.08 (s, 9H)、0.53 ~ 0.41 (m, 4H)、C O O H のピークは認められず。

10

MS (ESI) 435 (M + H)⁺。

【0227】

ステップ C . 4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (ステップ B、288 mg、0.66 mmol)、塩化チオニル、および N, N - ジメチルホルムアミド (数滴) の混合物を還流下で 3 時間攪拌した。濃縮後、残留物をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、アンモニア水 (1 mL) を添加した。混合物を室温で 4 日間攪拌した。水を添加し、有機層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を p T L C (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) で精製して、白色の固体として表題化合物 (264 mg、92%) を得た。

20

^1H - NMR (CDCl₃) : 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、6.89 (br, 1H)、5.69 (br, 1H)、4.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.99 ~ 3.94 (m, 2H)、3.56 ~ 3.46 (m, 2H)、2.85 (s, 2H)、2.35 ~ 2.12 (m, 4H)、1.26 ~ 1.16 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.70 ~ 0.63 (m, 2H)、0.43 ~ 0.37 (m, 2H)。

30

MS (ESI) 434 (M + H)⁺。

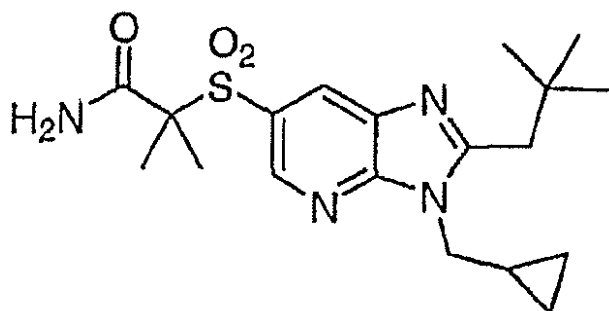
【0228】

(実施例 5)

2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド

【0229】

【化 10】



40

【0230】

ステップ A . 5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 (1H) - オン

5 - ブロモピリジン - 2 (1H) - オン (Aldrich、10 g、57.5 mmol

50

の硫酸 (60 mL) 溶液に、0 で硝酸 (60 ~ 61 %、和光純薬工業株式会社、20 mL) を添加した。混合物を室温に温め、4.5 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた沈殿物を濾過によって集めた。その固体を水で洗浄し、真空中で乾燥して、黄色の固体として表題化合物 (7.2 g、57 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.3, 2.1 (br, 1H)、8.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

MS (ESI) 217 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

【0231】

ステップ B 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 (1H) - オン (ステップ A、7.2 g、32.9 mmol)、塩化ホスホリル (72 mL)、および N, N - ジメチルホルムアミド (7.2 mL) の混合物を還流下で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を水 (100 mL) および酢酸エチル (30 mL) に溶解し、溶液を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、淡黄色の固体として表題化合物 (6.97 g、89 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)。

【0232】

ステップ C 5 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

エタノール (20 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (ステップ B、5.0 g、21.1 mmol)、シクロプロパンメチルアミン (2.8 mL、31.7 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5.5 mL、31.7 mmol) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (5.5 g、96 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、3.47 (dd, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 2H)、1.20 ~ 1.11 (m, 1H)、0.64 ~ 0.57 (m, 2H)、0.35 ~ 0.29 (m, 2H)。

MS (ESI) 272 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0233】

ステップ D 5 - ブロモ - N² - (シクロプロピルメチル) ピリジン - 2, 3 - ジアミン

メタノール (250 mL) 中の 5 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (ステップ C、5.5 g、20.3 mmol) と 3 % 白金 - 硫化炭素 (N. E. CHEMCAT、1 g) の混合物を水素下、室温で 3 時間攪拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して、黒色の油として表題化合物 (4.9 g、100 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、6.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、4.25 (br, 1H)、3.29 (br s, 2H)、3.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、1.18 ~ 1.07 (m, 1H)、0.58 ~ 0.51 (m, 2H)、0.29 ~ 0.23 (m, 2H)。

MS (ESI) 242 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0234】

ステップ E N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル } - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの代わりに、5 - ブロモ - N² - (シクロプロピルメチル) ピリジン - 2, 3 - ジアミン (ステップ D) を用い、実施例 1 のステップ C に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H -NMR (CDCl₃) : 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.74 (br, 1H)、4.67 (br, 1H)、3.22 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 2H)、2.29 (s, 2H)、1.15 (s, 9H)、1.11 ~ 1.01 (m, 1H)、0.57 ~ 0.50 (m, 2H)、0.28 ~ 0.22 (m, 2H)。

MS (ESI) 340 (M + H)⁺、338 (M - H)⁻。

【0235】

ステップF. 6-ブロモ-3-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

エタノール(90 mL)中のN-{5-ブロモ-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-3,3-ジメチルブタンアミド(5.04 g、14.8 mmol、ステップE)と2N水酸化ナトリウム溶液(10 mL)の混合物を還流下で21時間攪拌した。濃縮後、残留物を水(50 mL)に溶解し、混合物を酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製して、薄いピンク色の固体として表題化合物(3.9 g、82%)を得た。

^1H -NMR (CDCl₃) : 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、2.85 (s, 2H)、1.33 ~ 1.19 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.57 ~ 0.43 (m, 4H)。

MS (ESI) 322 (M + H)⁺。

【0236】

ステップG. メチル{[3-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]チオ}アセタート

5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾールの代わりに、6-ブロモ-3-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(ステップF)を用い、実施例1のステップEに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H -NMR (CDCl₃) : 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、4.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.59 (s, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.31 ~ 1.19 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.58 ~ 0.50 (m, 2H)、0.50 ~ 0.46 (m, 2H)。

MS (ESI) 348 (M + H)⁺。

【0237】

ステップH. メチル{[3-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]スルホニル}アセタート

メチル{[3-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]チオ}アセタート(ステップG、1.64 g、4.72 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、0 でトリフルオロ酢酸(0.7 mL、9.44 mmol)およびm-クロロ過安息香酸(2.4 g、14.2 mmol)を少しずつ添加した。混合物を3時間で室温に温めた。混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン(50 mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、オレンジ色の粘性油として表題化合物(1.54 g、86%)を得た。

^1H -NMR (CDCl₃) : 8.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、4.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.20 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、2.91 (s, 2H)、1.30 ~ 1.21 (m, 1H)、1.13 (s, 9H)、0.62 ~ 0.47 (m, 4H)。

MS (ESI) 380 (M + H)⁺、378 (M - H)⁻。

【0238】

ステップI. メチル2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアート

メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセタートの代わりに、メチル { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } アセタート (ステップH) を用い、実施例1のステップGに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、4.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、3.74 (s, 3H)、2.91 (s, 2H)、1.67 (s, 6H)、1.30 ~ 1.22 (m, 1H)、1.14 (s, 9H)、0.63 ~ 0.47 (m, 4H)。

MS (ESI) 408 (M + H)⁺。

【0239】

ステップJ. 2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸

メチル2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアートの代わりに、メチル2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアート (ステップI) を用い、実施例1のステップHに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、4.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、2.92 (s, 2H)、1.73 (s, 6H)、1.26 ~ 1.19 (m, 1H)、1.05 (s, 9H)、0.61 ~ 0.45 (m, 4H)、COOHのピークは認められず。

MS (ESI) 394 (M + H)⁺。

【0240】

ステップK. 2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパンアミド

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸の代わりに、2 - { [3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸 (ステップJ) を用い、実施例1のステップIに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.08 (br s, 1H)、5.60 (br s, 1H)、4.23 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、2.90 (s, 2H)、1.65 (s, 6H)、1.29 ~ 1.21 (m, 1H)、1.14 (s, 9H)、0.64 ~ 0.46 (m, 4H)。

MS (ESI) 393 (M + H)⁺。

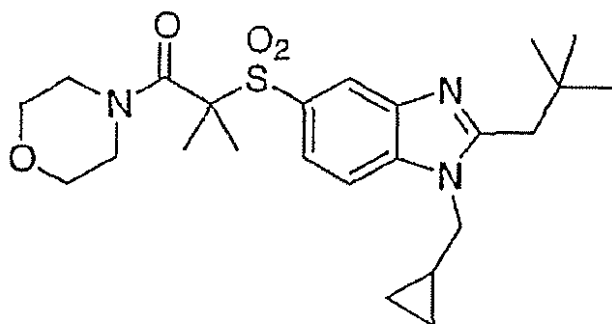
【0241】

(実施例6)

1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(1, 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) スルホニル] - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

【 0 2 4 2 】

【 化 1 1 】



10

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 1 、 ステップ H 、 180 mg 、 0.46 mmol) 、 モルホリン (和光純薬工業株式会社 、 48 mg 、 0.55 mmol) 、 N , N' - ジイソプロピルエチルアミン (71 mg 、 0.55 mmol) の N , N' - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、室温でシアノホスホン酸ジエチル (Aldrich 、 90 mg 、 0.55 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製して、白色の固体として表題化合物 (102 mg 、 48 %) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.25 (d , $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7.70 (dd , $J = 8.6$, 1.3 Hz , 1 H) 、 7.47 (d , $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 4.11 (d , $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H) 、 3.96 ~ 3.76 (m , 8 H) 、 2.85 (s , 2 H) 、 1.69 (s , 6 H) 、 1.27 ~ 1.14 (m , 1 H) 、 1.10 (s , 9 H) 、 0.68 ~ 0.61 (m , 2 H) 、 0.43 ~ 0.37 (m , 2 H) 。

MS (ESI) m/z 462 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 4 3 】

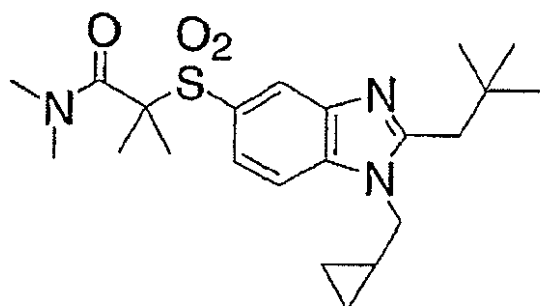
(実施例 7)

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N , N , 2 - トリメチルプロパンアミド

30

【 0 2 4 4 】

【 化 1 2 】



40

【 0 2 4 5 】

ステップ A . 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノイルクロリド塩酸塩

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 1 のステップ H 、 150 mg 、 0.38 mmol) と塩化チオニル (4 mL) の混合物を還流温度で攪拌した。3 時間後、混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (175 mg 、 定量的)

50

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.60 (s, 1H)、8.00 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H)、7.87 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H)、4.26 ~ 4.40 (m, 2H)、3.33 (s, 2H)、1.78 (s, 6H)、1.41 ~ 1.10 (m, 1H)、1.21 (s, 9H)、0.92 ~ 0.75 (m, 2H)、0.66 ~ 0.40 (m, 2H)。

【0246】

ステップB. 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N, N, 2 - トリメチルプロパンアミド

ジメチルアミン (2 mol / L テトラヒドロフラン溶液、0.950 mL、1.90 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、室温でジクロロメタン (2 mL) 中の 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノイルクロリド塩酸塩 (ステップA、175 mg、0.380 mmol) を添加した。同じ温度で1.5時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈した。その全体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をHPLC (ODS、アセトニトリル / 0.01% NH_3 水溶液 = 4 : 96 から 96 : 4 (容量比) で勾配溶離、流速 40 mL / 分) で精製して、非晶質として表題化合物 (75 mg、47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.94 (s, 1H)、7.83 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H)、7.57 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H)、4.24 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H)、3.06 (br, 6H)、2.86 (s, 2H)、1.58 (s, 6H)、1.28 ~ 1.14 (m, 1H)、1.07 (s, 9H)、0.54 ~ 0.42 (m, 4H)。

MS (ESI) m/z 420 ($M + H$)⁺。

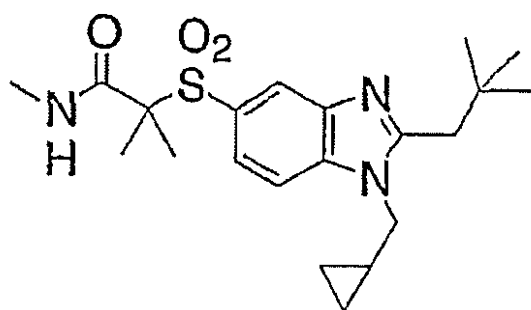
【0247】

(実施例8)

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N, 2 - ジメチルプロパンアミド

【0248】

【化13】



ジメチルアミンの代わりに、メチルアミン (40% 水溶液) を用い、実施例7のステップBに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.24 (s, 1H)、7.68 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H)、7.47 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H)、7.21 (br, 1H)、4.11 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H)、2.90 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 3H)、2.85 (s, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.34 ~ 1.04 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.73 ~ 0.57 (m, 2H)、0.48 ~ 0.32 (m, 2H)。

MS (ESI) m/z 406 ($M + H$)⁺。

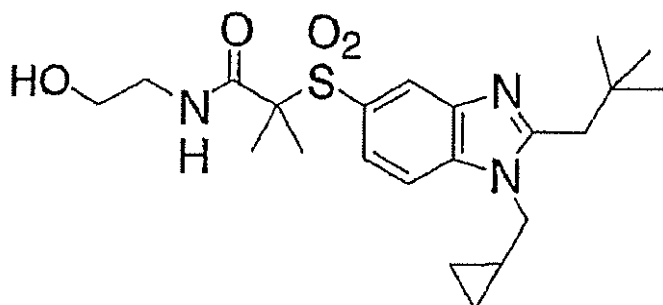
【 0 2 4 9 】

(実 施 例 9)

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H -
ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メ
チルプロパンアミド

【 0 2 5 0 】

【 化 1 4 】



10

エタノールアミン (5 4 m g 、 0 . 8 8 6 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 1 8 4
m L 、 1 . 3 2 m m o l) 、 およびジクロロメタン (3 m L) の混合物に、室温で 2 - {
[1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイ
ミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノイルクロリド塩酸塩 (実施例
7 のステップ A 、 1 9 8 m g 、 0 . 4 4 3 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 溶液を
添加した。同じ温度で 1 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を H P L C
(O D S 、 アセトニトリル / 0 . 0 1 % N H ₃ 水溶液 = 4 : 9 6 から 9 6 : 4 (容量比)
で勾配溶離、流速 4 0 m L / 分) で精製して、非晶質として表題化合物 (1 0 5 m g 、 5
5 %) を得た。

20

¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 3 (s , 1 H) 、 7 . 7 4 (d
, J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 9 (b r , 1 H) 、 7 . 4 8 (d J = 7 . 5 H z ,
1 H) 、 4 . 1 1 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 8 3 ~ 3 . 7 0 (m , 2 H) 、 3
. 5 9 ~ 3 . 4 1 (m , 2 H) 、 3 . 1 7 (b r , 1 H) 、 2 . 8 4 (s , 2 H) 、 1 .
6 2 (s , 6 H) 、 1 . 2 9 ~ 1 . 0 5 (m , 1 H) 、 1 . 0 9 (s , 9 H) 、 0 . 7 5
~ 0 . 5 9 (m , 2 H) 、 0 . 4 8 ~ 0 . 3 2 (m , 2 H) 。

30

M S (E S I) m / z 4 3 6 (M + H) ⁺ 。

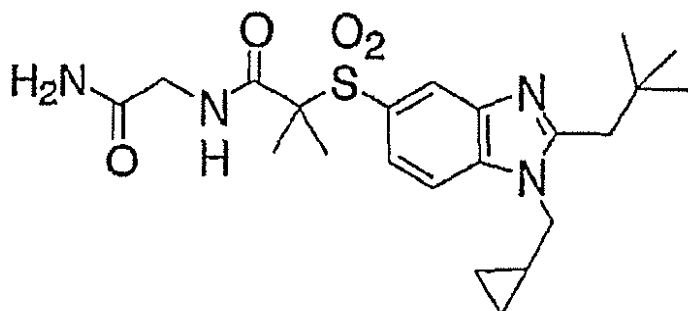
【 0 2 5 1 】

(実 施 例 1 0)

N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2
- (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル }
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルプロパンアミド

【 0 2 5 2 】

【 化 1 5 】



40

50

エタノールアミンの代わりに、2-アミノアセトアミド塩酸塩を用い、実施例9に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.27 (s, 1H)、7.74 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.56 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.51 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.50 (br, 1H)、5.52 (br, 1H)、4.12 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H)、4.06 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.59 (s, 6H)、1.26 ~ 0.97 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.74 ~ 0.58 (m, 2H)、0.48 ~ 0.31 (m, 2H)。

MS (ESI) m/z 449 ($M + H$)⁺、447 ($M - H$)⁻。

【0253】

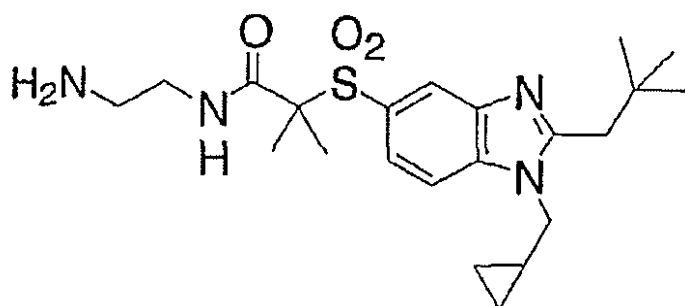
10

(実施例11)

N-(2-アミノエチル)-2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルプロパンアミド

【0254】

【化16】



20

【0255】

ステップA. 1,1-ジメチルエチル{2-[(2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパニル)アミノ]エチル}カルバマート

30

エタノールアミンの代わりに、tert-ブチルN-(2-アミノエチル)カルバマートを用い、実施例9に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 535 ($M + H$)⁺

【0256】

ステップB. N-(2-アミノエチル)-2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルプロパンアミド

1,1-ジメチルエチル{2-[(2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパニル)アミノ]エチル}カルバマート(ステップA、217 mg、0.406 mmol)とトリフルオロ酢酸(4 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した後、残留物をジクロロメタンで希釈した。混合物を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をHPLC(ODS、アセトニトリル/0.01% NH_3 水溶液 = 4:96から96:4(容量比)で勾配溶離、流速40 mL/分)で精製して、非晶質として表題化合物(127 mg、71%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.30 (s, 1H)、7.73 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.48 (br, 1H)、7.47 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H)、4.11 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H)、3.38 (dt, $J = 6.0, 6.0 \text{ Hz}$, 2H)、2.92 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H)、2.85 (s, 2H)、1.6

50

0 (s, 6H)、1.42 ~ 1.02 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.76 ~ 0.58 (m, 2H)、0.47 ~ 0.33 (m, 2H)、NH₂のピークは同定されず。

MS (ESI) m/z 435 (M + H)⁺。

【0257】

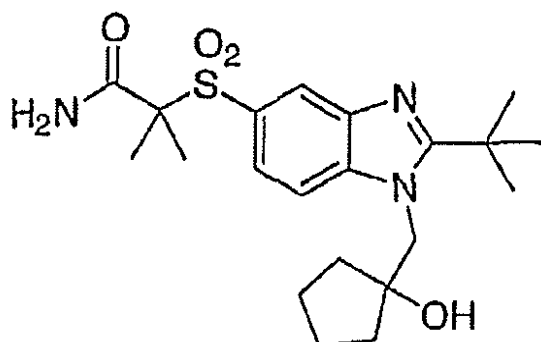
(実施例12)

2 - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) - 2 - メチルプロパンアミド

【0258】

【化17】

10



20

【0259】

ステップA . 1 - { [(4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ] メチル } シクロペンタノール

1 - メチル - 2 - ピロリジノン (32 mL) 中の 2 , 5 - ジブロモニトロベンゼン (Tokyo Kasei Kogyo Co. , Ltd . , 5.4 g , 19.2 mmol) 、 1 - (アミノメチル) シクロペンタノール塩酸塩 (J . Med . Chem . 1981 , 24 , 12 ~ 16 , 4.3 g , 28.4 mmol) 、 および N , N' - ジイソプロピルエチルアミン (8.4 mL , 48.1 mmol) の混合物を 200 で 30 分間マイクロ波オーブンに供した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、オレンジ色の非晶質として表題化合物 (2.6 g , 43%) を得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.36 (br s , 1H) 、 8.32 (d , J = 2.2 Hz , 1H) 、 7.49 (dd , J = 8.8 , 2.2 Hz , 1H) 、 6.83 (d , J = 9.5 Hz , 1H) 、 3.40 (d , J = 5.1 Hz , 2H) 、 1.96 ~ 1.67 (m , 8H) 、 OH のピークは同定されず。

MS (ESI) 315 (M + H)⁺ 、 313 (M - H)⁻。

【0260】

ステップB . 1 - { [(2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル) アミノ] メチル } シクロペンタノール

40

4 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、1 - { [(4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ] メチル } シクロペンタノール (ステップA) を用い、実施例1のステップBに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 6.89 (dd , J = 8.8 , 2.2 Hz , 1H) 、 6.84 (d , J = 2.2 Hz , 1H) 、 6.54 (d , J = 8.1 , 1H) 、 3.50 (br s , 2H) 、 3.14 (s , 2H) 、 1.95 ~ 1.62 (m , 8H) 、 OH および NH のピークは同定されず。

MS (ESI) 285 (M + H)⁺。

【0261】

ステップC . N - (5 - ブロモ - 2 - { [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル

50

〕アミノ}フェニル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

1-〔(2-アミノ-4-ブromoフェニル)アミノ〕メチル〕シクロペンタノール(ステップB、1.3g、4.15mmol)の酢酸エチル(100ml)溶液に、室温で塩化ピバロイル(511mg、4.15mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製して、ベージュ色の非晶質として表題化合物(1.3g、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.43(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)、7.31(br s, 1H)、7.22(dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H)、6.69(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、4.07(br s, 1H)、3.17(d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H)、2.12(s, 1H)、1.93~1.61(m, 8H)、1.34(s, 9H)。

MS(ESI) 371($M+H$)⁺、369($M-H$)⁻。

【0262】

ステップD. 1-〔(5-ブromo-2-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル〕シクロペンタノール

N-(5-ブromo-2-{〔(1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル〕アミノ}フェニル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(ステップC、1.3g、3.41mmol)のトルエン(100ml)溶液に、室温でp-トルエンスルホン酸一水和物(130mg、0.68mmol)を添加し、混合物を140℃で23時間攪拌した。室温に冷却した後、p-トルエンスルホン酸一水和物(130mg、0.68mmol)を添加し、混合物を140℃で加熱した。140℃で26時間攪拌した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン：酢酸エチル：ジクロロメタン=5.5：1：0.5)で精製して、ベージュ色の非晶質として表題化合物(453mg、38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.88(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)、7.43(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.30(dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H)、4.55(s, 2H)、1.88~1.69(m, 8H)、1.57(s, 9H)、1.22(s, 1H)。

MS(ESI) 353($M+H$)⁺。

【0263】

ステップE. メチル({2-tert-ブチル-1-〔(1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}チオ)アセタート

5-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾールの代わりに、1-〔(5-ブromo-2-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル〕シクロペンタノール(ステップD)を用い、実施例1のステップEに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.86(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)、7.49(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.33(dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$, 1H)、4.55(s, 2H)、3.71(s, 3H)、3.63(s, 2H)、1.89~1.70(m, 8H)、1.57(s, 9H)、1.24(s, 1H)。

MS(ESI) 377($M+H$)⁺。

【0264】

ステップF. メチル({2-tert-ブチル-1-〔(1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}スルホニル)アセタート

メチル{〔1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}チオ}アセタートの代わりに、メチル-({2-tert-ブチル-1-〔(1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル〕-1H-ベンゾイミダ

10

20

30

40

50

ゾール - 5 - イル } チオ) アセタート (ステップ E) を用い、実施例 1 のステップ F に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.35 (s , 1 H)、7.78 (br s , 2 H)、4.63 (s , 2 H)、4.15 (s , 2 H)、3.72 (s , 3 H)、1.90 ~ 1.70 (m , 8 H)、1.60 (s , 9 H)、OH のピークは同定されず。

MS (ESI) 409 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、369 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

【 0 2 6 5 】

ステップ G . メチル 2 - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) - 2 - メチルプロパノアート

メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセタートの代わりに、メチル - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) アセタート (ステップ F) を用い、実施例 1 のステップ G に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.26 (d , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H)、7.73 (d , $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H)、7.65 (dd , $J = 8.8$, 1.5 Hz , 1 H)、4.62 (s , 2 H)、3.72 (s , 3 H)、1.88 ~ 1.70 (m , 8 H)、1.63 (s , 6 H)、1.60 (s , 9 H)、1.35 (s , 1 H)。

MS (ESI) 437 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 6 6 】

ステップ H . 2 - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) - 2 - メチルプロパンカルボン酸

メチル 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアートの代わりに、メチル 2 - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) - 2 - メチルプロパノアート (ステップ G) を用い、実施例 1 のステップ H に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 423 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【 0 2 6 7 】

ステップ I . 2 - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) - 2 - メチルプロパンアミド

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸の代わりに、2 - ({ 2 - tert - ブチル - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル) - 2 - メチルプロパンカルボン酸 (ステップ A) を用い、実施例 1 のステップ I に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) : 8.30 (s , 1 H)、7.83 ~ 7.58 (m , 2 H)、7.19 (br , 1 H)、5.60 (br , 1 H)、4.62 (s , 2 H)、1.96 ~ 1.49 (m , 8 H)、1.61 (s , 6 H)、1.59 (s , 9 H)、1.38 (br , 1 H)。

MS (ESI) m/z 422 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 6 8 】

(実施例 1 3)

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) アセトアミド

10

20

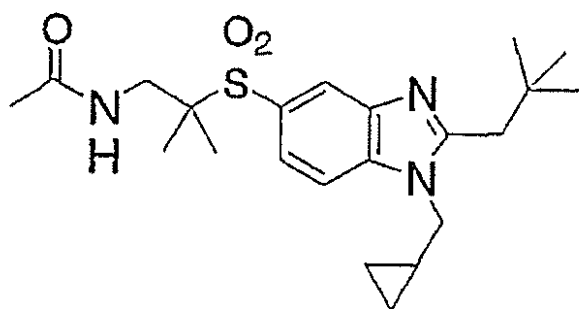
30

40

50

【 0 2 6 9 】

【 化 1 8 】



10

【 0 2 7 0 】

ステップ A . 4 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロアニリン
エタノール (1 1 6 m L) 中の 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (1 0 . 3 g 、 4 6 . 9 m m o l) 、 シクロプロパンメチルアミン (5 . 0 g 、 7 0 . 3 m m o l) 、 および N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン (1 5 . 1 g 、 1 1 7 m m o l) の混合物を還流温度で 1 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル) で精製して、オレンジ色の固体として表題化合物 (1 2 . 7 g 、 定量的) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 3 2 (d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 1 1 (br . , 1 H) 、 7 . 4 9 ~ 7 . 4 6 (m , 1 H) 、 6 . 7 2 (d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) 、 3 . 1 6 ~ 3 . 1 1 (m , 2 H) 、 1 . 2 0 ~ 1 . 1 4 (m , 1 H) 、 0 . 6 9 ~ 0 . 6 2 (m , 2 H) 、 0 . 3 5 ~ 0 . 2 9 (m , 2 H) 。

MS (ESI) 2 7 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 7 1 】

ステップ B . 4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

エタノール (1 2 6 m L) および水 (4 2 m L) 中の 4 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロアニリン (ステップ A 、 1 2 . 7 g 、 4 7 . 0 m m o l) 、 鉄粉 (1 3 . 1 g 、 4 7 0 m m o l) 、 および塩化アンモニウム (2 5 0 m g 、 4 . 7 0 m m o l) の混合物を還流温度で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) および水 (5 0 m L) に溶解した。有機層を分離し、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、褐色の油として表題化合物 (1 1 . 3 g 、 9 9 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6 . 8 8 (dd , $J = 8 . 4 , 2 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) 、 6 . 8 3 (d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) 、 6 . 4 7 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) 、 3 . 4 1 (br . , 3 H) 、 2 . 9 0 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) 、 1 . 1 9 ~ 1 . 0 6 (m , 1 H) 、 0 . 6 0 ~ 0 . 5 4 (m , 2 H) 、 0 . 2 7 ~ 0 . 2 2 (m , 2 H) 。

MS (ESI) 2 4 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

40

【 0 2 7 2 】

ステップ C . N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (ステップ B 、 1 1 . 3 g 、 4 6 . 9 m m o l) および N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 0 6 g 、 4 6 . 9 m m o l) の酢酸エチル (8 8 m L) 溶液に、0 で tert - ブチルアセチルクロリド (6 . 3 1 g 、 4 6 . 9 m m o l) を添加し、混合物を 1 5 時間で室温に温めた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L \times 2) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄した。得られた反応混合物の酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルで洗浄して、白色の固体として表題化合

50

物 (11.2 g、70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.42 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.21 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz , 1H)、6.97 (br., 1H)、6.59 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H)、3.95 (br., 1H)、2.89 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H)、2.28 (s, 2H)、1.14 ~ 0.98 (m, 10H)、0.61 ~ 0.52 (m, 2H)、0.27 ~ 0.21 (m, 2H)。

MS (ESI) 339 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、337 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

【0273】

ステップD. 5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール

N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3, 3 - ジメチルブタンアミド (ステップC、11.2 g、33.0 mmol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (6.29 g、33.0 mmol)、およびトルエン (240 mL) の混合物を、ディーン・スターク装置を用い、還流温度で20時間攪拌した。混合物を0に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、少量の酢酸エチルで洗浄して集めた。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。その全体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、白色の固体として表題化合物 (10.1 g、95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.88 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.33 (dd, $J = 8.5$, 1.8 Hz , 1H)、7.22 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、4.05 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H)、2.80 (s, 2H)、1.19 ~ 1.10 (m, 1H)、1.07 (s, 9H)、0.63 ~ 0.57 (m, 2H)、0.38 ~ 0.33 (m, 2H)。

MS (ESI) 321 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0274】

ステップE. メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] チオ } アセタート

5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール (ステップD、4.0 g、12.5 mmol) の1, 4 - ジオキサン (25 mL) 溶液に、N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (4.4 mL、25 mmol)、メルカプト酢酸メチル (1.1 mL、12.5 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (284 mg、0.31 mmol)、および4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (362 mg、0.63 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下、還流温度で24時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、淡黄色の油として表題化合物 (4.75 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.88 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.37 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz , 1H)、7.30 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、4.05 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.64 (s, 2H)、2.81 (s, 2H)、1.22 ~ 1.13 (m, 1H)、1.08 (s, 9H)、0.63 ~ 0.57 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 347 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0275】

ステップF. メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセタート

メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] チオ } アセタート (ステップE、4.75 g、12.5

5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、0 で m-クロロ過安息香酸 (6.75 g、27.4 mmol) を少しずつ添加した。混合物を 3 時間で室温に温めた。混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 から 1 : 1) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (4.33 g、91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.35 (br s, 1H)、7.83 (dd, $J = 8.8$, 1.5 Hz, 1H)、7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、4.17 (s, 2H)、4.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.73 (s, 3H)、2.86 (s, 2H)、1.15 ~ 1.06 (m, 10H)、0.70 ~ 0.60 (m, 2H)、0.44 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 379 ($M + H$)⁺。

【0276】

ステップ G. メチル 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアート

メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセタート (ステップ F、1.0 g、2.64 mmol) の N, N' - ジメチルホルムアミド (11.5 mL) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (233 mg、5.81 mmol) およびヨウ化メチル (825 mg、5.81 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を水 (120 mL) でクエンチし、酢酸エチル (60 mL x 4) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL x 4)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (1.12 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.26 (br s, 1H)、7.71 (dd, $J = 8.1$, 2.2 Hz, 1H)、7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、4.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.85 (s, 2H)、1.65 (s, 6H)、1.20 ~ 1.03 (m, 10H)、0.71 ~ 0.57 (m, 2H)、0.46 ~ 0.32 (m, 2H)。

MS (ESI) 407 ($M + H$)⁺。

【0277】

ステップ H. 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

水素化リチウムアルミニウム (46 mg、1.22 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、0 でメチル 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノアート (ステップ G、452 mg、1.11 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を添加した。0 で 3 時間攪拌した後、混合物を 0 でフッ化カリウム (210 mg、3.66 mmol) および硫酸ナトリウム十水和物 (1.57 g、4.88 mmol) でクエンチした。得られた混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、白色の非晶質として表題化合物 (388 mg、92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.75 (dd, $J = 8.8$, 1.5 Hz, 1H)、7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、4.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.09 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H)、2.86 (s, 2H)、1.34 (s, 6H)、1.1

7 ~ 1.07 (m, 10H)、0.71 ~ 0.60 (m, 2H)、0.45 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 379 (M+H)⁺。

【0278】

ステップI. 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピルメタンスルホナート

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (ステップH、356mg、0.94mmol) のジクロロメタン (8mL) 溶液に、0 でトリエチルアミン (157μL、1.13mmol) および塩化メタンスルホニル (87μL、1.13mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (10mL) でクエンチし、ジクロロメタン (30mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、黄色の油として粗表題化合物 (411mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.35 (br d, 1H)、7.79 (dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H)、7.54 (d J = 8.8Hz, 1H)、4.38 (s, 2H)、4.16 (d, J = 6.6Hz, 2H)、3.03 (s, 3H)、2.92 (s, 2H)、1.44 (s, 6H)、1.26 ~ 1.19 (m, 1H)、1.12 (s, 9H)、0.72 ~ 0.64 (m, 2H)、0.46 ~ 0.39 (m, 2H)。

MS (ESI) 457 (M+H)⁺。

【0279】

ステップJ. 5 - [(2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール

アジ化ナトリウム (176mg、2.70mmol) のN, N' - ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、室温でN, N' - ジメチルホルムアミド (3mL) 中の2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピルメタンスルホナート (ステップI、411mg、0.90mmol) を添加した。混合物を160 で24時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20mL × 3) および水 (30mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 2) で精製して、白色の非晶質として表題化合物 (265mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.27 (d, J = 1.5Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 8.8, 1.5Hz, 1H)、7.49 (d J = 8.1Hz, 1H)、4.13 (d, J = 6.6Hz, 2H)、3.63 (s, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.39 (s, 6H)、1.27 ~ 1.17 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.70 ~ 0.62 (m, 2H)、0.45 ~ 0.37 (m, 2H)。

MS (ESI) 404 (M+H)⁺。

【0280】

ステップK. 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン

5 - [(2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール (ステップJ、265mg、0.66mmol)、10%パラジウム炭素 (30mg)、およびメタノール (8mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてジクロロメタン: メタノール = 15 : 1) で精製して、白褐色の固

体として表題化合物 (199 mg、80%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) : 8.28 (br, 1H)、7.75 (dd, $J = 8.8$, 1.5 Hz, 1H)、7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、4.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、2.97 (s, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.33 (s, 6H)、1.23 ~ 1.15 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.70 ~ 0.60 (m, 2H)、0.44 ~ 0.36 (m, 2H) NH_2 のピークは同定されず。

MS (ESI) 378 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0281】

ステップ L . N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) アセトアミド

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン (ステップ K、132 mg、0.350 mmol) およびトリエチルアミン (98 μL 、0.700 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、室温で塩化アセチル (0.03 mL、0.420 mmol) を添加した。15 分間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を HPLC (ODS、アセトニトリル / 0.01% NH_3 水溶液 = 4 : 96 から 96 : 4 (容量比) で勾配溶離、流速 40 mL / 分) で精製して、非晶質として表題化合物 (113 mg、77%) を得た。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.26 (s, 1H)、7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、6.67 (br, 1H)、4.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)、3.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)、2.86 (s, 2H)、2.08 (s, 3H)、1.32 (s, 6H)、1.25 ~ 1.06 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.72 ~ 0.59 (m, 2H)、0.48 ~ 0.32 (m, 2H)。

MS (ESI) m/z 420 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、418 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

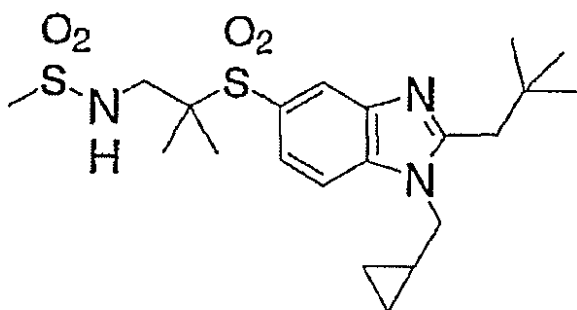
【0282】

(実施例 14)

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) メタンスルホンアミド

【0283】

【化 19】



塩化アセチルの代わりに、塩化メタンスルホニルを用い、実施例 13 のステップ L に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.26 (s, 1H)、7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、5.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H)、4.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)、3.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)、3.01 (s, 3H)、2.86 (s, 2H)、1.36 (s, 6H)、1.28 ~ 1.07 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.74 ~ 0.56 (m

, 2 H)、0.49 ~ 0.35 (m, 2 H)。

MS (ESI) m/z 456 ($M+H$)⁺、454 ($M-H$)⁻。

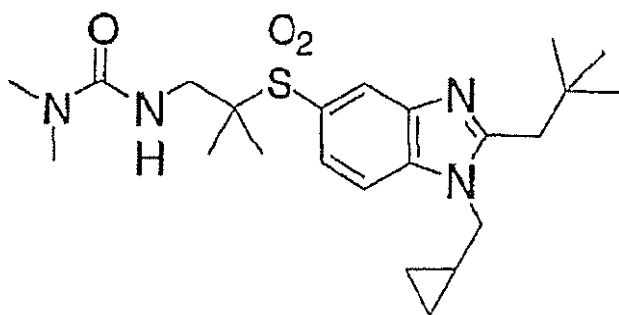
【0284】

(実施例15)

N' - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) - N, N - ジメチル尿素

【0285】

【化20】



10

塩化アセチルの代わりに、塩化ジメチルカルバモイルを用い、実施例13のステップLに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.27 (s, 1 H)、7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、5.79 (t, J = 6.0 Hz, 1 H)、4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2 H)、3.57 (d, J = 6.0 Hz, 2 H)、2.97 (s, 6 H)、2.86 (s, 2 H)、1.33 (s, 6 H)、1.30 ~ 1.15 (m, 1 H)、1.11 (s, 9 H)、0.72 ~ 0.58 (m, 2 H)、0.50 ~ 0.31 (m, 2 H)。

MS (ESI) m/z 449 ($M+H$)⁺、447 ($M-H$)⁻。

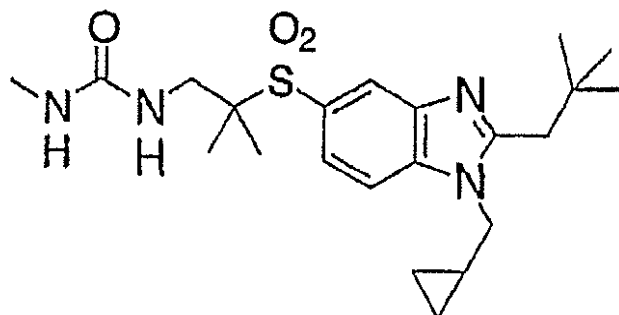
【0286】

(実施例16)

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロピル) - N' - メチル尿素

【0287】

【化21】



40

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン (実施例13のステップK、177 mg、0.469 mmol) およびトリエチルアミン (131 μL、0.938 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、室温でクロロギ酸 p - ニトロフェニル (104 mg、0.516 mmol) を添加した。30分間攪拌した後

50

、メチルアミン（４０％水溶液、３ｍＬ）を混合物に添加し、その全体を２時間攪拌した。得られた混合物に酢酸エチルおよび２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を添加した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をＨＰＬＣ（ＯＤＳ、アセトニトリル／０．０１％ＮＨ₃水溶液＝４：９６から９６：４（容量比）で勾配溶離、流速４０ｍＬ／分）で精製して、非晶質として表題化合物（３４ｍｇ、１７％）を得た。

¹H-NMR（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）：８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．７２（ｄ，*J*＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．４９（ｄ，*J*＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、５．５２（ｔ，*J*＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．３４（ｂｒ，１Ｈ）、４．１３（ｄ，*J*＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．５７（ｄ，*J*＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、２．８６（ｓ，２Ｈ）、２．８３（ｄ，*J*＝３．０Ｈｚ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，６Ｈ）、１．２８～１．０８（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｓ，９Ｈ）、０．７４～０．５５（ｍ，２Ｈ）、０．４６～０．３３（ｍ，２Ｈ）。

10

MS（ESI）*m/z* 435（*M*＋*H*）⁺、433（*M*－*H*）[−]。

【０２８８】

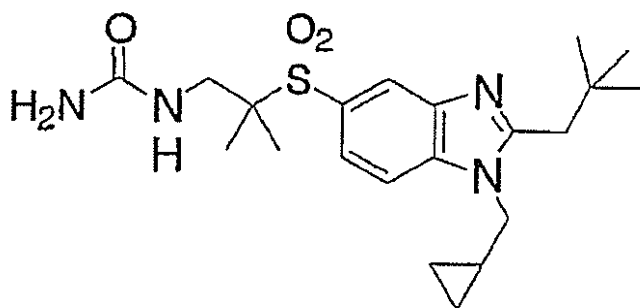
（実施例１７）

N－（２－｛〔１－（シクロプロピルメチル）－２－（２，２－ジメチルプロピル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル〕スルホニル｝－２－メチルプロピル）尿素

【０２８９】

【化２２】

20



メチルアミンの代わりに、アンモニア（２５％水溶液）を用い、実施例１６に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

30

¹H-NMR（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）：８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．７２（ｄ，*J*＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，*J*＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、５．６９（ｔ，*J*＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．４１（ｂｒ，２Ｈ）、４．１３（ｄ，*J*＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．５６（ｄ，*J*＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、２．８６（ｓ，２Ｈ）、１．３３（ｓ，６Ｈ）、１．２７～１．０２（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｓ，９Ｈ）、０．７４～０．５７（ｍ，２Ｈ）、０．４６～０．３２（ｍ，２Ｈ）。

MS（ESI）*m/z* 421（*M*＋*H*）⁺、419（*M*－*H*）[−]。

【０２９０】

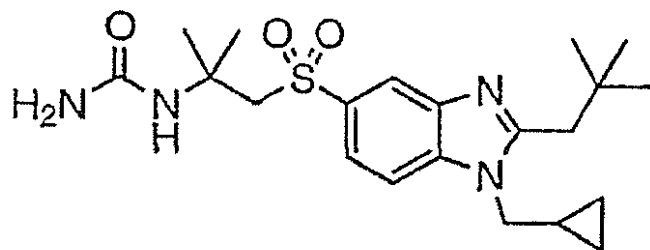
（実施例１８）

N－（２－｛〔１－（シクロプロピルメチル）－２－（２，２－ジメチルプロピル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル〕スルホニル｝－１，１－ジメチルエチル）尿素

40

【０２９１】

【化 2 3】



10

【0292】

ステップA. N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリン

1 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン (7.5 g、34.2 mmol、Acros Organics)、シクロプロパンメチルアミン (4.5 mL、51.3 mmol)、および N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (9.0 mL、51.3 mmol) の混合物を 90 で 18 時間攪拌した。その混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル) で精製して、オレンジ色の固体として表題化合物 (9.32 g、100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.78 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H)、8.51 (br s, 1H)、7.89 (dd, $J = 9.2, 2.2 \text{ Hz}$, 1H)、6.95 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H)、3.26 ~ 3.21 (m, 2H)、3.06 (s, 3H)、1.29 ~ 1.16 (m, 1H)、0.74 ~ 0.67 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)。

20

【0293】

ステップB. 2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリン (ステップA、9.32 g、34.2 mmol)、10%パラジウム炭素 (950 mg)、メタノール (250 mL)、およびテトラヒドロフラン (250 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して、褐色の粘性油として粗生成物 (9.16 g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (dd, $J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.23 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、6.62 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.11 (br, 1H)、3.43 (br, 2H)、3.05 ~ 3.00 (m, 5H)、1.23 ~ 1.07 (m, 1H)、0.65 ~ 0.58 (m, 2H)、0.31 ~ 0.26 (m, 2H)。

MS (ESI) 241 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、239 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

【0294】

ステップC. N - [2 - [(シクロプロピルメチル)アミノ] - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

40

4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの代わりに、2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (ステップB) を用い、実施例 1 のステップCに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.65 (dd, $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.56 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.15 (br s, 1H)、6.69 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H)、4.80 (br, 1H)、3.06 ~ 2.96 (m, 5H)、2.32 (s, 2H)、1.15 (s, 9H)、1.20 ~ 1.05 (m, 1H)、0.64 ~ 0.54 (m, 2H)、0.32 ~ 0.25 (m, 2H)。

50

MS (ESI) 339 (M + H)⁺、337 (M - H)⁻。

【0295】

ステップD. 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール

N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3, 3 - ジメチルブタンアミドの代わりに、N - [2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3, 3 - ジメチルブタンアミド (ステップC) を用い、実施例1のステップDに記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.10 (s, 3H)、2.86 (s, 2H)、1.26 ~ 1.13 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.69 ~ 0.58 (m, 2H)、0.44 ~ 0.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 321 (M + H)⁺。

【0296】

ステップE. 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール (ステップD、8.22 g、25.7 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、-40 でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.07 M ヘキサン溶液、28.8 mL、30.8 mmol) を添加した。10分間攪拌した後、-40 でアセトン (20 mL) を添加し、混合物を室温に温めた。18時間攪拌した後、混合物を水 (200 mL) でクエンチし、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製して、白色の固体として表題化合物 (4.68 g、48%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.80 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.89 (s, 1H)、3.36 (s, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.46 (s, 6H)、1.28 ~ 1.19 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.68 ~ 0.59 (m, 2H)、0.43 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 379 (M + H)⁺。

【0297】

ステップF. N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 1, 1 - ジメチルエチル) ホルムアミド

1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (ステップE、9.96 mg、2.63 mmol) とシアン化トリメチルシリル (1.4 mL、10.5 mmol) の混合物に、-30 で硫酸 (3 mL) を添加した。その全体を室温に温め、18時間攪拌した。反応混合物に0 で水を添加し、1時間攪拌した。その後、得られた混合物を0 で炭酸カリウム水溶液 (20 mL) に注ぎ入れ、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、白色の非晶質として表題化合物 (330 mg、31%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.33 (br, 1H)、7.97 (br s, 1H)、7.78 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.01 (br s, 1H)、4.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.64 (s, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.62 (s, 6H)、1.27 ~ 1.15

(m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.68 ~ 0.59 (m, 2H)、0.43 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 406 (M+H)⁺。

【0298】

ステップG. 1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 1, 1 - ジメチルエチル) ホルムアミド (ステップF、330mg、0.814mmol) の塩化水素 - メタノール試薬 10 (TCI Co.、4mL) 溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタン (30mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) で洗浄した。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液としてジクロロメタン: メタノール = 15:1) で精製して、白色の非晶質として表題化合物 (199mg、65%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.32 (br d, 1H)、7.81 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.29 (s, 2H)、2.85 (s, 2H)、2.33 (br s, 2H)、1.38 (s, 6H)、1.23 ~ 1.14 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.67 ~ 0.59 (m, 2H)、0.43 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 378 (M+H)⁺。

【0299】

ステップH. N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 1, 1 - ジメチルエチル) 尿素

1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (ステップG、38mg、0.1mmol) のジクロロメタン (1.5mL) 溶液に、0 でトリエチルアミン (28μL、0.2mmol) およびクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (24mg、0.12mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。得られた混合物に水酸化アンモニウム溶液 (25%水溶液、20μL、0.12mmol) を添加し、20時間攪拌を続けた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL) および水 (10mL) を添加して、反応物をクエンチした。有機相を分離し、水層をジクロロメタン (10mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL x 4)、ブライン (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶離して、シリカゲル TLC で精製して、表題化合物 16mg (38%) を得た。

¹H - NMR (270MHz, CDCl₃) : 8.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、5.13 (bs, 1H)、4.27 (bs, 2H)、4.12 (d, J = 6.5 Hz, 2H)、3.68 (s, 2H)、2.85 (s, 2H)、1.58 (s, 6H)、1.22 ~ 1.12 (m, 1H)、1.10 (s, 9H)、0.66 ~ 0.59 (m, 2H)、0.41 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺。

【0300】

(実施例19)

N - (2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 1, 1 - ジメチルエチル) アセトアミド

10

20

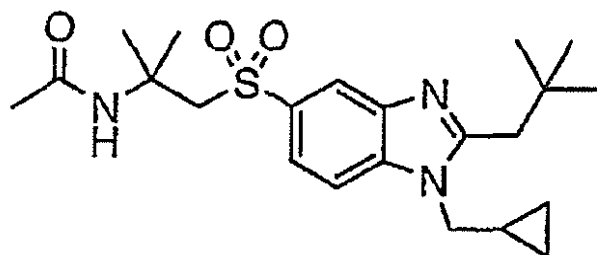
30

40

50

【 0 3 0 1 】

【 化 2 4 】



10

1 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (実施例 18 のステップ G、39 mg、0.1 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、室温でピリジン (0.016 mL、0.2 mmol) および無水酢酸 (0.012 mL、0.12 mmol) を添加した。4 時間後、水 (10 mL) を添加して反応物をクエンチし、有機層を分離した。水層をジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサン / 酢酸エチル (1 / 5) で溶離して、シリカゲル TLC で精製して、表題化合物 33 mg (78%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.30 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.76 (dd, $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 5.71 (bs, 1 H), 4.12 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.23 ~ 1.14 (m, 1 H), 1.10 (s, 9 H), 0.66 ~ 0.59 (m, 2 H), 0.41 ~ 0.35 (m, 2 H)。

MS (ESI) m/z 420 ($M + H$)⁺。

【 0 3 0 2 】

これに限定されるものではないが、発行特許、特許出願、および学術論文を包含する、本出願に引用されたすべての刊行物は、その全体を参照により本明細書の一部とする。

【 0 3 0 3 】

30

開示した実施形態に関して本発明を記載したが、詳細に述べた特定の実験は本発明の例示に過ぎないことを当業者は容易に理解するであろう。本発明の精神から逸脱することなく、様々な変更を加えられることが理解されるべきである。したがって、本発明は添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		International application No
INV. C07D235/08 C07D401/06 C07D403/06 C07D405/06 C07D413/06 C07D471/04		PCT/IB2007/000474
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/048754 A (PFIZER JAPAN INC [JP]; PFIZER [US]; KON-I KANA [JP]; MATSUMIZU MIYAKO) 11 May 2006 (2006-05-11) the whole document	1,6,8, 10,11
A	WO 2005/030762 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; LIU ZIPING [CA]; MILBURN) 7 April 2005 (2005-04-07) the whole document	1,6,8, 10,11
A	WO 02/085866 A (ASTRAZENECA AB [SE]; CHENG YUN-XING [CA]; TOMASZEWSKI MIROSLAW [CA]; W) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application example 68	1,6,8, 10,11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 28 June 2007		Date of mailing of the international search report 09/07/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2007/000474

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8, 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8,9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/000474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006048754 A	11-05-2006	AR 053774 A1	23-05-2007
		NL 1030324 C2	27-11-2006
		NL 1030324 A1	03-05-2006
WO 2005030762 A	07-04-2005	EP 1670790 A1	21-06-2006
		JP 2007506724 T	22-03-2007
WO 02085866 A	31-10-2002	BG 108271 A	30-12-2004
		BR 0208907 A	20-04-2004
		CA 2444381 A1	31-10-2002
		CN 1503787 A	09-06-2004
		CZ 20032833 A3	12-05-2004
		EE 200300524 A	16-02-2004
		EP 1390350 A1	25-02-2004
		HU 0303825 A2	01-03-2004
		IS 6971 A	29-09-2003
		JP 2004528334 T	16-09-2004
		MX PA03009558 A	12-02-2004
		NO 20034665 A	10-12-2003
		NZ 528403 A	27-05-2005
		PL 366517 A1	07-02-2005
		SK 13032003 A3	03-01-2005
		UA 76743 C2	15-12-2003
		US 2006135554 A1	22-06-2006
		US 2004116465 A1	17-06-2004
		ZA 200307752 A	03-01-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 11/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 紺井 香奈

日本国 4 7 0 - 2 3 9 3 愛知県知多郡武豊町字五号地 2 ファイザ - 株式会社 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 結城 洋平

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 1 4 コンビナトリアル・ケミストリー・テクノロジー ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 安藤 一男

日本国 4 7 0 - 2 3 9 3 愛知県知多郡武豊町字五号地 2 ファイザ - 株式会社 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC78 DD26 EE01

4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ09 KK02 KK09 PP01

4C086	AA01	AA03	BC39	BC73	CB05	GA06	MA01	MA04	NA14	ZA01
	ZA02	ZA03	ZA08	ZA15	ZA16	ZA36	ZA59	ZA62	ZA63	ZA68
	ZA71	ZA72	ZA75	ZA81	ZA89	ZA96	ZA97	ZB08	ZB11	ZB13
	ZB15	ZB26	ZC35							

【要約の続き】

卒中、脈管炎、心筋梗塞、脳虚血、可逆性気道閉塞、成人呼吸促迫症候群、C O P D、特発性線維化肺胞炎、および気管支炎などのC B 2 受容体活性によって媒介される状態の治療におけるそのような化合物の使用に関する。

【化 1】

