

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-518905

(P2008-518905A)

(43) 公表日 平成20年6月5日(2008.6.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 235/08 (2006.01)</b>	C07D 235/08 C S P	4C063
<b>A61K 31/4184 (2006.01)</b>	A61K 31/4184	4C065
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/5377	4C086
<b>A61K 31/454 (2006.01)</b>	A61K 31/454	
<b>C07D 405/06 (2006.01)</b>	C07D 405/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 130 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-538543 (P2007-538543)  
 (86) (22) 出願日 平成17年10月19日 (2005.10.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年6月27日 (2007.6.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/003325  
 (87) 国際公開番号 W02006/048754  
 (87) 国際公開日 平成18年5月11日 (2006.5.11)  
 (31) 優先権主張番号 60/624, 578  
 (32) 優先日 平成16年11月2日 (2004.11.2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/696, 358  
 (32) 優先日 平成17年6月30日 (2005.6.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

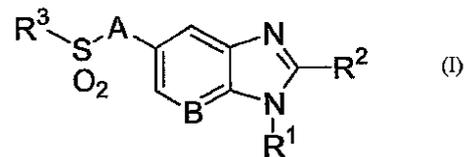
(71) 出願人 000204343  
 ファイザー株式会社  
 東京都渋谷区代々木3丁目22番7号 新宿文化クイントビル  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (72) 発明者 紺井 香奈  
 日本国 470-2393 愛知県知多郡  
 武豊町字五号地2 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント  
 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スルホニルベンゾイミダゾール誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式中、A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は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、ならびにそのような化合物を含有する組成物、ならびにこれに限定されるものではないが、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、例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、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、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎虚血、腎炎、肝炎、脳卒中、脈管炎、

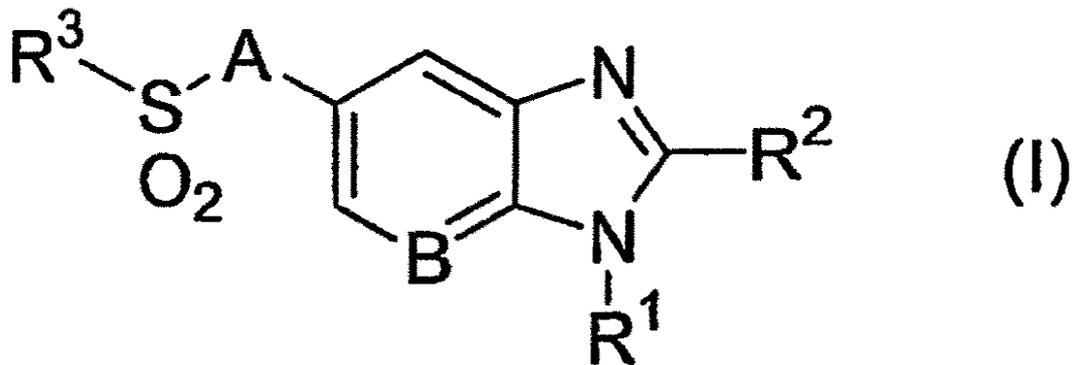


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



10

[ 式中、

A は、結合、または  $-C(R^a)_2-$  を表し、式中、 $R^a$  はそれぞれ独立して、水素原子、または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表し、

B は、炭素原子、または窒素原子を表し、

20

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表し、

$R^2$  は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基、アルコキシ置換  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル基を表し、前記  $C_1 \sim C_2$  アルキル基は、シクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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、

30

$R^3$  は、アリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表し、前記アリアル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された 1 から 3 個の置換基で置換されている]、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

A は、結合であり、

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基からなる群から選択された 1 つの置換基で置換された  $C_1 \sim C_2$  アルキル基であり、

40

$R^2$  は、アルキル置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル基、分枝  $C_4 \sim C_8$  アルキル基、アルコキシ置換分枝  $C_4 \sim C_8$  アルキル基であるか、または  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基、およびアルキル置換  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基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基である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

A は、結合であり、

B は、炭素原子であり、

50

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル基であり、

R<sup>2</sup> は、アルキル置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル基、分枝C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル基、アルコキシ置換分枝C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル基であるか、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル基、およびアルキル置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル基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基であり、

R<sup>3</sup> は、フェニル基、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル基、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基であり、前記フェニル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ基、およびジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、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4】

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

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

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール;

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール;

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール;

2 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N, N - ジメチルエタンアミン; および

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

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 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール;

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール;

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール;

4 - {[2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール;

1 - {[2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]メチル}シクロペンタノール;

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン;

4 - {[2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール;

2 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イル] - N, N - ジメチルエタンアミン;

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 2 - t - ブチル - 5 - [ ( イソプロピルスルホニル ) メチル ] - 1 - ( テトラヒドロ -  
 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4  
 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾー  
 ル - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール ; および  
 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - [ 2 - ( トリフ  
 ルオロメトキシ ) エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 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。

10

## 【請求項 6】

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 - オール ;  
 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 } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 2 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 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 - 1 - オール ; および  
 1 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 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 - 2 - オール ;  
 1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホ  
 ニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロペンタノール ;  
 2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エ  
 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 - 1  
 - オール ;  
 1 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 2 - オール ;  
 2 - t - ブチル - 6 - ( エチルスルホニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4  
 - イルメチ ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 2 - t - ブチル - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラ  
 ン - 4 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( エチルスルホニル ) - 3 - [ 2 - ( トリフ  
 ルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - [ 2 - ( ト  
 リフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 4 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( t - ブチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール  
 - 1 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール ; および  
 2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2  
 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 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。

20

30

## 【請求項 7】

請求項 1 から 6 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。

40

## 【請求項 8】

別の薬理学的活性剤をさらに含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

ヒトを含む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 6 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 10】

50

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、例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、骨粗しょう症、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、成人呼吸疾患症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性線維化肺炎、または気管支炎である、請求項9に記載の方法。

10

【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】

20

【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、骨粗しょう症、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、成人呼吸疾患症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性線維化肺炎、および気管支炎を含む、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を参照のこと）。

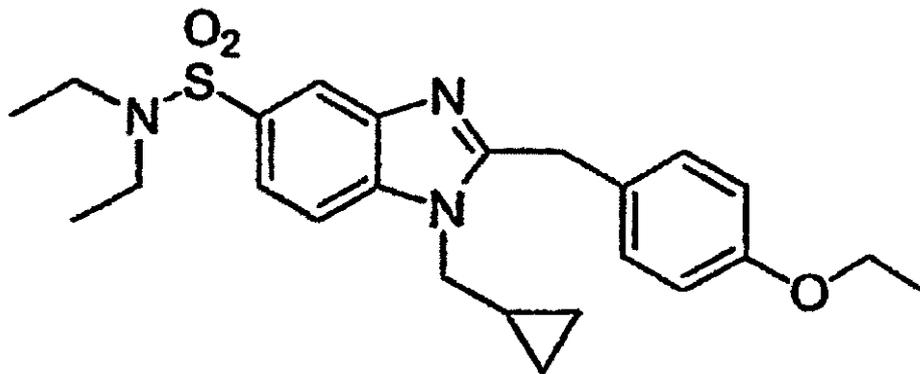
30

【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】



化合物 A

10

【発明の開示】

【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べきである。中枢神経系において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。

20

【課題を解決するための手段】

【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、例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、骨粗しょう症、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、成人呼吸疾患症候群、COPD、特発性線維化肺胞炎、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。

30

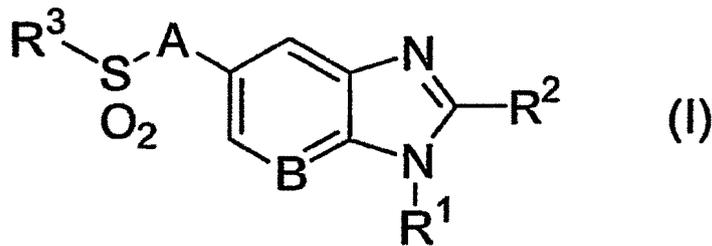
40

【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、結合、または  $-C(R^a)_2-$  を表し、式中、 $R^a$  はそれぞれ独立して、水素原子、または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表し、

Bは、炭素原子、または窒素原子を表し、

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表し、

$R^2$  は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基、アルコキシ置換  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基、または  $C_1 \sim C_2$  アルキル基を表し、前記  $C_1 \sim C_2$  アルキル基は、シクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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、アリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表し、前記アリアル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている。

【0009】

さらに、本発明は、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、または薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0011】

さらに、本発明は、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】

さらに、本発明は、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、および他の薬理的活性剤と共に含む医薬組成物を提供する。

【0013】

さらに、本発明は、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】

10

20

30

40

50

C B 2 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、C B 2 疾患が含まれる。

【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、C B 2 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】

$R^1$  が置換  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であるか、または  $R^a$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であるか、または  $R^1$  の1つまたは複数の置換基が  $C_1 \sim C_4$  アルキル基である場合、この  $C_1 \sim C_4$  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、*s*-ブチル、および *t*-ブチルが含まれる。これらの中で、 $R^1$  および  $R^a$  にはメチルおよびエチルが好ましく、 $R^1$  の置換基にはイソプロピルが好ましい。

10

【0018】

$R^3$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキル基である場合、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、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、およびヘキシルが含まれる。これらの中で、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基が好ましく、メチル、エチル、イソプロピル、および *t*-ブチルがより好ましい。

20

【0019】

$R^2$  が  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基である場合、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、*s*-ブチル、*t*-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、ヘプチル、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-ジメチルヘプチル、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-トリメチルヘプチルが含まれる。これらの中で、分枝  $C_4 \sim C_8$  アルキルが好ましく、*t*-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、*t*-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。

30

【0020】

$R^1$  の1つまたは複数の置換基、あるいは  $R^3$  の1つまたは複数の置換基が  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基である場合、アルコキシ基の  $C_1 \sim C_4$  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  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基の例には、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、*s*-ブチルオキシ、および *t*-ブチルオキシが含まれる。これらの中で、メトキシが好ましい。

40

【0021】

$R^1$  の1つまたは複数の置換基、あるいは  $R^3$  の1つまたは複数の置換基が  $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基である場合、アルキルアミノ基の  $C_1 \sim C_4$  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、*s*-ブチルアミノ、および *t*-ブチルアミノが含まれる。これらの中で、 $C_1 \sim C_2$  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。

【0022】

50

$R^1$  の1つまたは複数の置換基、あるいは  $R^3$  の1つまたは複数の置換基がジ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ基である場合、ジ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ基の  $C_1 \sim C_4$  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) アミノ基の例には、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) アミノが含まれる。これらの中で、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。

【0023】

$R^2$  がアルコキシ置換  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基である場合、このアルコキシ置換  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基は、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ置換  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基を表し、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシおよび  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基は、上記のとおりである。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 - メトキシヘプチル、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 - ジメチルヘプチル、6 - メトキシ - 2, 5, 5 - トリメチルヘキシル、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含まれる。これらの中で、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。

【0024】

$R^2$  または  $R^3$ 、 $R^1$  の1つまたは複数の置換基、あるいは  $R^2$  の1つまたは複数の置換基がシクロアルキル基である場合、これは  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル基を表す。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含まれる。これらの中で、 $C_3 \sim C_5$  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。

【0025】

$R^2$ 、 $R^1$  の1つまたは複数の置換基、あるいは  $R^2$  の1つまたは複数の置換基がアルキル置換シクロアルキル基である場合、このアルキル置換シクロアルキル基は、 $C_1 \sim C_4$  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、上記のとおりである。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含まれる。これらの中で、アルキル置換  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基が好ましく、 $R^2$  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。

【0026】

$R^1$  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基である場合、このヒドロキシ置換シクロアルキル基は、ヒドロキシ置換  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル基を表す。ヒドロキシ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 - 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

10

20

30

40

50

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含まれる。これらの中で、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。

【0027】

$R^3$ 、あるいは  $R^1$  の1つまたは複数の置換基がヘテロシクリル基である場合、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、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 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジル、および2 - プリミジニルが含まれる。これらの中で、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、 $R^1$  の置換基には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く、 $R^3$  には2 - ピリジル、3 - ピリジル、および4 - ピリジルがより好ましい。

10

【0028】

$R^1$  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基である場合、このアルキル置換ヘテロシクリル基は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル置換ヘテロシクリル基を表し、 $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびヘテロシクリル部分は、上記のとおりである。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 - ピリジル、2 - メチル - 3 - ピリジル、2 - メチル - 4 - ピリジル、3 - メチル - 2 - ピラジルおよび4 - メチル - 2 - プリミジニルが含まれる。これらの中で、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。

20

30

【0029】

$R^1$  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基である場合、このヘテロシクリルは、上記のとおりであり、ヒドロキシ置換ヘテロシクリル基の例には、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

40

50

、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-ピリジル、4-ヒドロキシ-2-ピリジル、5-ヒドロキシ-2-ピリジル、6-ヒドロキシ-2-ピリジル、2-ヒドロキシ-3-ピリジル、4-ヒドロキシ-3-ピリジル、5-ヒドロキシ-3-ピリジル、6-ヒドロキシ-3-ピリジル、2-ヒドロキシ-4-ピリジル、3-ヒドロキシ-4-ピリジル、3-ヒドロキシ-2-ピラジル、5-ヒドロキシ-2-ピラジル、6-ヒドロキシ-2-ピラジル、4-ヒドロキシ-2-ピリミジニルおよび5-ヒドロキシ-2-ピリミジニルが含まれる。これらの中で、ヘテロシクル基に少なくとも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。

【0030】

R<sup>3</sup>がアリール基である場合、これはフェニル、ナフチル、またはアントラセニルであることができる。これらの中で、フェニルが好ましい。

【0031】

R<sup>3</sup>の1つまたは複数の置換基がハロゲン原子である場合、これはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子であることができる。これらの中で、フッ素が好ましい。

【0032】

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または状態、あるいはそのような障害または状態の1つまたは複数の症状を、逆転、緩和、その進行を阻害、または予防することを含む、治療的、姑息的、および予防的治療を指す。

【0033】

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。

【0034】

本発明の化合物の好ましい種類は、

(a) Aは、結合である、

(b) Bは、炭素原子である、

(c) R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクル基、アルキル置換ヘテロシクル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基である、

(d) R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクル基、およびアルキル置換ヘテロシクル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基である、

(e) R<sup>1</sup>は、イソプロピル基、メトキシ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>シクロアルキル基、少なくとも1つの窒素原子を含有するヘテロシクル基、および少なくとも1つの窒素原子を含有するアルキル置換ヘテロシクル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基である、

(f) R<sup>1</sup>は、イソプロピル基、トリフルオロメトキシ基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、4-テトラヒドロピラニル基、4-ヒドロキシ-4-テトラヒドロピラニル基、1-ピロリジニル基、1-ペリリジニル基、4-モルホリニル基、1-メチル-2-ピロリジニル基、および1-メチル-2-ペリリジニル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基である、

10

20

30

40

50

(g)  $R^1$  は、イソプロピル基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、1-メチル-2-ピロリジニル基、および1-メチル-2-ピペリジニル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された  $C_1 \sim C_2$  アルキル基である、

(h)  $R^2$  は、アルキル置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル基、分枝  $C_4 \sim C_8$  アルキル基、アルコキシ置換分枝  $C_4 \sim C_8$  アルキル基であるか、または  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基、およびアルキル置換  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基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基である、

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

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

(k)  $R^2$  は、*t*-ブチル基、または2,2-ジメチルプロピル基である、

(l)  $R^2$  は、2,2-ジメチルプロピル基である、

(m)  $R^3$  は、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基であり、前記フェニル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(n)  $R^3$  は、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基、または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、前記フェニル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(o)  $R^3$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ヒドロキシ置換  $C_1 \sim C_4$  アルキル基、またはトリフルオロメチル基である、

(p)  $R^3$  は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、またはトリフルオロメチルである、

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。

#### 【0035】

本発明の特に好ましい化合物は、

(A) A は、結合であり、B は、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、 $R^2$  は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基、アルコキシ置換  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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  $C_1 \sim C_2$  アルキル基であり、 $R^3$  は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$  アル

10

20

30

40

50

コキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(B) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

10

(C) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

20

(D) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

30

40

(E) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジ( $C_1 \sim C_3$ )アルキルアミノ基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、ヒドロキシ置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するヘテロシクリル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するアルキル置換ヘテロシクリル基、および少なくとも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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、また

50

はシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(F) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、メトキシ基、ジ( $C_1 \sim C_3$ )アルキルアミノ基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、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、および少なくとも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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(G) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、トリフルオロメトキシ基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、4-テトラヒドロピラニル基、4-ヒドロキシ-4-テトラヒドロピラニル基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、1-メチル-2-ピロリジニル基、および1-メチル-2-ピペリジニル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(H) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、1-メチル-2-ピロリジニル基、および1-メチル-2-ピペリジニル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基、アルコキシ置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であるか、またはシクロアルキル基、およびアルキル置換シクロアルキル基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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(I) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリ

10

20

30

40

50

ル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基、アルコキシ置換分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基であるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、およびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基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基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

10

(J) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基、アルコキシ置換分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基であるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、およびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基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基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン

20

原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(K) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、*t*-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

30

(L) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、また

40

50

はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(M) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、*t*-ブチル基、または2,2-ジメチルプロピル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(N) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 $R^2$ は、2,2-ジメチルプロピル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(O) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基、アルコキシ置換分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基であるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、およびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基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基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(P) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基、アルコキシ置換分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基であるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、およびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基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基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、

10

20

30

40

50

およびジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(Q) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヒドロキシ置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アルキル置換ヘテロシクリル基、およびヒドロキシ置換ヘテロシクリル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>は、t-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、R<sup>3</sup>は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(R) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>は、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、R<sup>3</sup>は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(S) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、R<sup>1</sup>は、イソプロピル基、メトキシ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>シクロアルキル基、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、および少なくとも1つの窒素を含有するアルキル置換ヘテロシクリル基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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>は、アルキル置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基、分枝C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基、アルコキシ置換分枝C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基であるか、またはC<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>シクロアルキル基、およびアルキル置換C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>シクロアルキル基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基であり、R<sup>3</sup>は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(T) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、R<sup>1</sup>は、イソプロピル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>シクロアルキル基、ヒドロキシ置換C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>シクロアルキル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するヘテロシクリル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するアルキル置換ヘテロシクリル基、および少なくとも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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>は、t-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、

10

20

30

40

50

2, 2 - ジメチルブチル基、2, 4, 4 - トリメチルペンチル基、3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピル基、2, 2 - ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1 - メチルシクロプロピル)メチル基、および(1 - メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$  は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(U) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$  は、イソプロピル基、メトキシ基、ジ( $C_1 \sim C_3$ )アルキルアミノ基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、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、および少なくとも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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$  は、2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2 - ジメチルブチル基、2, 4, 4 - トリメチルペンチル基、3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピル基、2, 2 - ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1 - メチルシクロプロピル)メチル基、および(1 - メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$  は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(V) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、およびアルキル置換ヘテロシクリル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$  は、アルキル置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基、アルコキシ置換分枝 $C_4 \sim C_8$ アルキル基であるか、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、およびアルキル置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基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基であり、 $R^3$  は、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、前記フェニル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(W) Aは、結合であり、Bは、炭素原子、または窒素原子であり、 $R^1$  は、イソプロピル基、トリフルオロメトキシ基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、1 - ヒドロキシシクロペンチル基、4 - テトラヒドロピラニル基、4 - ヒドロキシ - 4 - テトラヒドロピラニル基、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジニル基、4 - モルホリニル基、1 - メチル - 2 - ピロリジニル基、および1 - メチル - 2 - ピペリジニル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$  は、*t* - ブチル基、2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2 - ジメチルブチル基、2, 4, 4 - トリメチルペンチル基、3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピル基、2, 2 - ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1 - メチルシクロプロピル)メチル基、および(1 - メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$  は、メチル、エチル、イソプロピル、*t* - ブチル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロプ - 2 - イル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、またはトリフルオロメチルである、

(X) Aは、結合であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$  は、イソプロピル基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジニル基、4 - モルホリ

10

20

30

40

50

ニル基、1-メチル-2-ピロリジニル基、および1-メチル-2-ピペリジニル基からなる群から選択された1つの置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$ は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、またはトリフルオロメチルである、

(Y) Aは、 $-CH_2-$ であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジ( $C_1 \sim C_3$ )アルキルアミノ基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、ヒドロキシ置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するヘテロシクリル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するアルキル置換ヘテロシクリル基、および少なくとも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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、*t*-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(Z) Aは、 $-CH_2-$ であり、Bは、炭素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、メトキシ基、ジ( $C_1 \sim C_3$ )アルキルアミノ基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、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、および少なくとも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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、 $R^3$ は、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、およびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から独立して選択された1から3個の置換基で置換されている、

(AA) Aは、結合であり、Bは、窒素原子、または窒素原子であり、 $R^1$ は、イソプロピル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジ( $C_1 \sim C_3$ )アルキルアミノ基、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、ヒドロキシ置換 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するヘテロシクリル基、少なくとも1つの窒素または酸素原子を含有するアルキル置換ヘテロシクリル基、および少なくとも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 $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、 $R^2$ は、*t*-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルブチル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル基、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、および(1-メチルシクロペンチル)メチル基であり、

10

20

30

40

50

R<sup>3</sup> は、アリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基であり、前記アリアル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミノ基、およびジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ基からなる群から独立して選択された 1 から 3 個の置換基で置換されている、

(BB) A は、結合であり、B は、窒素原子であり、R<sup>1</sup> は、イソプロピル基、メトキシ基、ジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキルアミノ基、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル基、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、および少なくとも 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<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル基であり、R<sup>2</sup> は、2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2 - ジメチルブチル基、2, 4, 4 - トリメチルペンチル基、3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピル基、2, 2 - ジメチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1 - メチルシクロプロピル) メチル基、および (1 - メチルシクロペンチル) メチル基であり、R<sup>3</sup> は、アリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基であり、前記アリアル基および前記アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミノ基、およびジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ基からなる群から独立して選択された 1 から 3 個の置換基で置換されている、

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。

20

【0036】

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、

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

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

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール；

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール；

30

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール；

2 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N, N - ジメチルエタンアミン；および

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

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0037】

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 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール；

40

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール；

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール；

4 - {[2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール；

1 - {[2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]メチル}シクロペンタノール；

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ

50

- 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 4 - { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 H -  
 - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン -  
 4 - オール ;

2 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 H -  
 イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミン ;

2 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

2 - t - ブチル - 5 - [ ( イソプロピルスルホニル ) メチル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール ; および

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

**【 0 0 3 8 】**

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 ) - 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 - オール ;

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 } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

2 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 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 - 1 - オール ;

1 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 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 - 2 - オール ;

1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロペンタノール ;

2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 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 - 1 - オール ;

1 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 2 - オール ;

2 - t - ブチル - 6 - ( エチルスルホニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

2 - t - ブチル - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( エチルスルホニル ) - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

4 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( t - ブチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール ; および

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

**【 0 0 3 9 】**

式 ( I ) の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加 ( 二塩を含む ) が含まれる

10

20

30

40

50

。

## 【0040】

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-ナプシル酸塩、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含まれる。

10

## 【0041】

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。

20

## 【0042】

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、例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。

## 【0043】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、例えばD<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-アセトン、d<sub>6</sub>-DMSOなど、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよい溶媒和物および水和物が含まれる。

## 【0044】

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、本発明の範囲に含まれる。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含まれる。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。

30

## 【0045】

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含む。

40

## 【0046】

「本発明の化合物」または「本発明の複数の化合物」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含む)、ならびに同位体標識された式(I)の化合物を指す。

## 【0047】

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。例えば、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、例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」

50

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 Symposium 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。

【0048】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式(I)の化合物に存在する適切な官能基を、例えば「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、例えば水素の(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)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(-NH<sub>2</sub>、または-NHR、R=H)を含有する場合、そのアミド、例えば1つまたは両方の水素の(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルカノイルによる置換が含まれる。

【0049】

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。

【0050】

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。

【0051】

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、例えばケトまたはオキシム基、あるい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。

【0052】

複数の型の異性を示す化合物を含む、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含まれる。さらに、対イオンが光学活性であるか(例えばD-乳酸塩、またはL-リシン)、あるいはラセミ体である(例えばDL-酒石酸塩、またはDL-アルギニン)酸付加塩も含まれる。

【0053】

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、例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(あるいは塩または誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。

【0054】

あるいは、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、適切な光学活性化合物、例えばアルコール、あるいは式(I)の化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合、酒石酸または1-フェニルエチルアミンなどの酸また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に変換することができる。

【0055】

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

10

20

30

40

50

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。

【0056】

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、例えば「Stereochemistry of Organic Compounds」、E L Elieil (Wiley, New York, 1994)を参照されたい。

【0057】

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、通常天然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、すべての薬学的に許容できる同位標識された式(I)の化合物を含む。

10

【0058】

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

【0059】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、例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 $^3\text{H}$ 、および炭素14、すなわち $^{14}\text{C}$ 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。

20

【0060】

重水素、すなわち $^2\text{H}$ 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、例えば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。

【0061】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、および $^{13}\text{N}$ 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トポグラフィ(Positron Emission Topography)(PET)試験に有用であり得る。

30

【0062】

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、または添付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。

【0063】

すべての式(I)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。

【0064】

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、例えば下記の方法AからEに示すとおりである。

【0065】

下記の方法AおよびBは、式(I)の化合物の調製を例示するものである。方法CからEは、種々の中間体の調製を例示するものである。

40

【0066】

他に指示のないかぎり、下記の方法の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、A、およびB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

50

、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、市販され入手可能であるか、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、例えば *Journal 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。

10

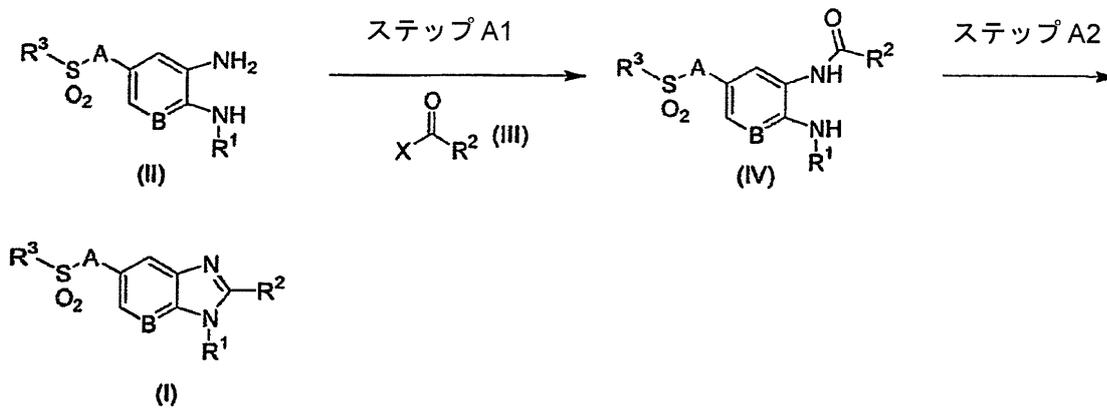
【0067】

方法 A

これは式 (I) の化合物の調製を例示するものである。

【0068】

【化3】

反応スキーム A

20

反応スキーム A において、X は、ヒドロキシ基、または脱離基である。

30

【0069】

本明細書では、「脱離基」という用語は、ヒドロキシ基、アミン、またはカルバ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。これらの中で、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。

【0070】

ステップ A 1

このステップでは、(A 1 a) 求核置換によって、あるいは (A 1 b) 下記の方法 C または D によって調製することのできる式 (II) の化合物と、市販され入手可能であるか、または当業者に知られている通常の方法で得られる式 (III) の化合物との縮合反応によって、式 (IV) の化合物を調製する。

40

【0071】

(A 1 a) 求核置換

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、例えばホルムアミド、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、例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、例えば酢酸エチル、および酢酸メチルなどが含まれる。これらの溶

50

媒の中で、エステルが好ましく、酢酸エチルがより好ましい。

【0072】

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 時間の時間で通常十分であろう。

【0073】

(A1b) 縮合反応

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、例えばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、例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、例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、例えばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなど、アミド、例えばホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、および N, N - ジメチルアセトアミドなど、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、およびテトラヒドロフランなど、ならびにニトリル、例えばアセトニトリル、およびベンゾニトリルなどが含まれる。これらの溶媒の中で、エーテルが好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい。

【0074】

この反応は、縮合剤の存在下で行われる。用いられる縮合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縮合剤を、この反応でも同様に用いることができる。そのような縮合剤の例には、アゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステル - トリフェニルホスフィン、例えばアゾジカルボン酸ジエチル - トリフェニルホスフィンなど、2 - ハロ - 1 - 低級アルキルピリジニウムハロゲン化物、例えば 2 - クロロ - 1 - メチルヨウ化ピリジニウムなど、ジアリールホスホリルアジド、例えばジフェニルホスホリルアジド (DPPA) など、クロロギ酸エステル、例えばクロロギ酸エチル、およびクロロギ酸イソブチルなど、塩化ホスホリル、例えば塩化ジエチルホスホリルなど、ホスホロシアニダート、例えばジエチルホスホロシアニダート (DEPC) など、イミダゾール誘導体、例えば N, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) など、カルボジイミド誘導体、例えば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDAPC) など、塩化スルホニル誘導体、例えば塩化 2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルなどが含まれる。これらの中で、EDAPC が好ましい。

【0075】

N - ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン (HOObt)、および N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) などの試薬をこのステップに用いることができる。これらの中で、HOBt が好ましい。

【0076】

この反応は、塩基の存在下で行うことができる。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、アミン、例えば 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、ピコリン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、2, 6 - ジ (t - ブチル) - 4 - メチルピ

10

20

30

40

50

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 ] ノナ - 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 )、および 1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) などが含まれる。これらの中で、N - メチルモルホリンが好ましい。

#### 【 0 0 7 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 時間の時間で通常十分であろう。

10

#### 【 0 0 7 8 】

##### ステップ A 2

このステップでは、ステップ A 1 に記載のとおり調製した式 ( I V ) の化合物をアニーリングすることによって、所望の式 ( I ) の化合物を調製する。

#### 【 0 0 7 9 】

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、例えばホルムアミド、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、例えばメタノール、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、例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、例えば酢酸エチル、および酢酸メチルなどが含まれる。これらの溶媒の中で、アルコールおよびエステルが好ましく、エタノールおよび酢酸エチルがより好ましい。

20

#### 【 0 0 8 0 】

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、例えば塩酸、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、例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含まれる。これらの中で、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。

30

#### 【 0 0 8 1 】

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 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 時間の時間で通常十分であろう。

40

#### 【 0 0 8 2 】

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 1 3 0 であってよく、反応時間は約 5 分から約 1 2 時間で通常十分であろう。

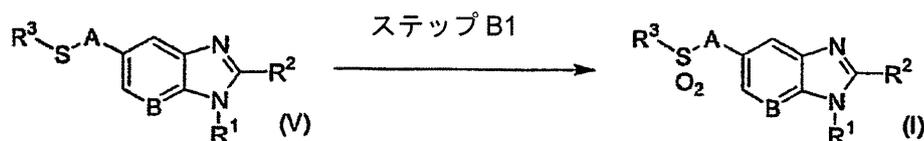
#### 【 0 0 8 3 】

##### 方法 B

これは式 ( I ) の化合物の調製を例示するものである。

#### 【 0 0 8 4 】

## 【化4】

反応スキームB

## ステップ B 1

10

このステップでは、下記の方法 E によって調製することのできる式 (V) の化合物を酸化することによって、所望の式 (I) 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、脂肪族炭化水素、例えばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、ハロゲン化炭化水素、例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、例えばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなどが含まれる。これらの溶媒の中で、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。

20

## 【0086】

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、例えば  $\text{NaIO}_4$ 、または 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、あるいは過酸、例えば  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{COOH}$ 、または m - クロロ過安息香酸 (mCPBA) などが含まれる。これらの中で、mCPBA 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 -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 時間の時間で通常十分であろう。

30

## 【0088】

## 方法 C

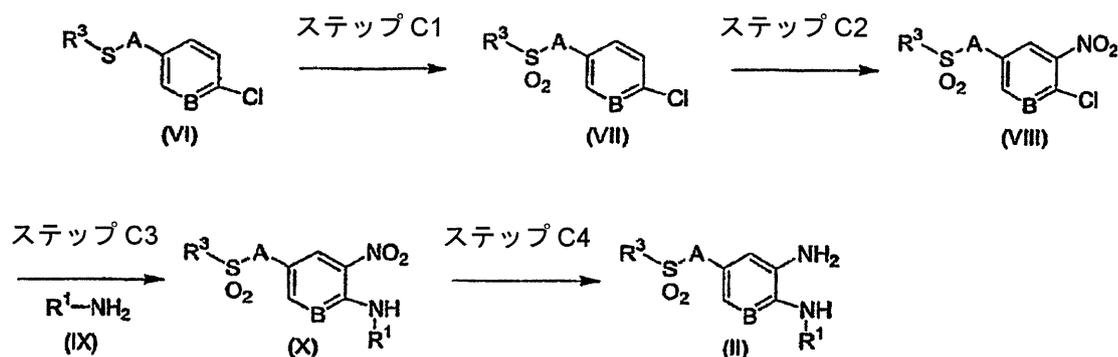
これは、式 (II) の化合物の調製を例示するものである。

## 【0089】

40

## 【化5】

## 反応スキームC



10

## ステップ C 1

このステップでは、市販され入手可能であるか、または当業者に知られている通常の方法で得られる式 (VI) の化合物を酸化することによって、式 (VII) の化合物を調製する。この反応は、ステップ B 1 に記載したものと同一条件下で行うことができる。

【0090】

## ステップ C 2

このステップでは、ステップ C 1 に記載のとおり調製した式 (VII) の化合物をニトロ化することによって、式 (VIII) の化合物を調製する。

20

【0091】

この反応は、通常かつ好ましくは、濃硝酸と濃硫酸との混合物、または硝酸カリウムと硫酸との混合物において行われる。

【0092】

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 時間の時間で通常十分であろう。

30

【0093】

## ステップ C 3

このステップでは、ステップ C 2 に記載のとおり調製した式 (VIII) の化合物を、市販され入手可能であるか、または当業者に知られている通常の方法で得られる式 (IX) の化合物と反応させることによって、式 (X) の化合物を調製する。

【0094】

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、例えばホルムアミド、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、例えばメタノール、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、例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、例えばジメチルスルホキシド、およびスルホランなどが含まれる。これらの溶媒の中で、アルコールが好ましく、エタノールがより好ましい。

40

【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

50

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 時間の時間で通常十分であろう。

#### 【0096】

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 12 時間で通常十分であろう。

10

#### 【0097】

##### ステップ C 4

このステップでは、ステップ C 3 に記載のとおり調製した式 (X) の化合物のニトロ基を還元することによって、式 (II) の化合物を調製する。

#### 【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、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、およびトルエンなど、アルコール、例えばメタノール、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、例えば酢酸エチルなどが含まれる。これらの溶媒の中で、メタノール、エタノール、ならびにメタノールと酢酸エチルとの混合物が好ましい。

20

#### 【0099】

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、例えばパラジウム - 炭素、白金、およびラネーニッケルなどとの組合せ、ならびに亜鉛と塩酸との組合せなどが含まれる。これらの中で、パラジウム - 炭素が好ましい。パラジウム - 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。

#### 【0100】

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 時間の時間で通常十分であろう。

30

#### 【0101】

##### 方法 D

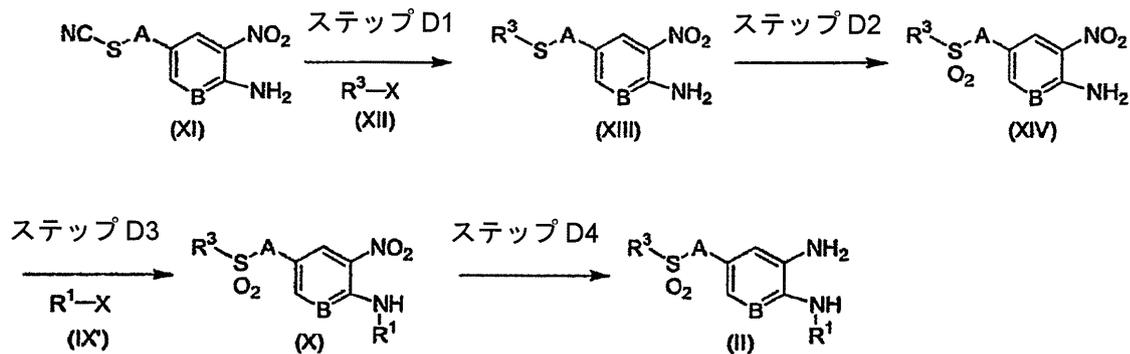
これは式 (II) の化合物の調製を例示するものである。

40

#### 【0102】

## 【化6】

## 反応スキームD



10

反応スキームDにおいて、Xは、上に定義したとおりである。

## 【0103】

## ステップD1

このステップでは、市販され入手可能であるか、または当業者に知られている通常の方法で得られる式(XI)の化合物を、市販され入手可能である式(XII)の化合物と反応させることによって、式(XIII)の化合物を調製する。

20

## 【0104】

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、例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、例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、例えばホルムアミド、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、例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、例えばジメチルスルホキシド、およびスルホランなど、ならびにアルコール、例えばメタノール、エタノール、およびイソプロパノールなどが含まれる。これらの中で、アルコールが好ましい。

30

## 【0105】

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、アルカリ金属アルコキシド、例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、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムなど、ならびにアミン、例えば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、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、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]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などが含まれる。これらの中で、アルカリ金属水酸化物が好ましく、水酸化カリウムがより好ましい。

40

## 【0106】

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

50

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時間の時間で通常十分であろう。

【0107】

下記のステップD2とD3は交換可能である。したがって、化合物の性質に応じて、スルフィドの酸化は、式(IX)の化合物との反応後に行うことができる。

【0108】

ステップD2

このステップでは、ステップD1に記載のとおり調製した式(XIII)の化合物を酸化することによって、式(XIV)の化合物を調製する。この反応は、ステップB1に記載したものと同一条件下で行うことができる。

10

【0109】

ステップD3

このステップでは、ステップD2に記載のとおり調製した式(XIV)の化合物を、市販され入手可能である式(IX')の化合物と反応させることによって、式(X)の化合物を調製する。

【0110】

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、例えばホルムアミド、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、例えばメタノール、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、例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、例えばジメチルスルホキシド、およびスルホランなどが含まれる。これらの溶媒の中で、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

【0111】

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、アルカリ金属水素化物、例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、例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、アルカリ金属アルコキシド、例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、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムなど、ならびにアミン、例えば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、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、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]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などが含まれる。これらの中で、アルカリ金属水素化物が好ましく、水素化ナトリウムがより好ましい。

30

40

【0112】

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時間の時間で通常十分であろう

50

【0113】

ステップD4

このステップでは、ステップD3に記載のとおり調製した式(X)の化合物を還元することによって、式(II)の化合物を調製する。この反応は、ステップC4に記載したものと同一条件下で行うことができる。

【0114】

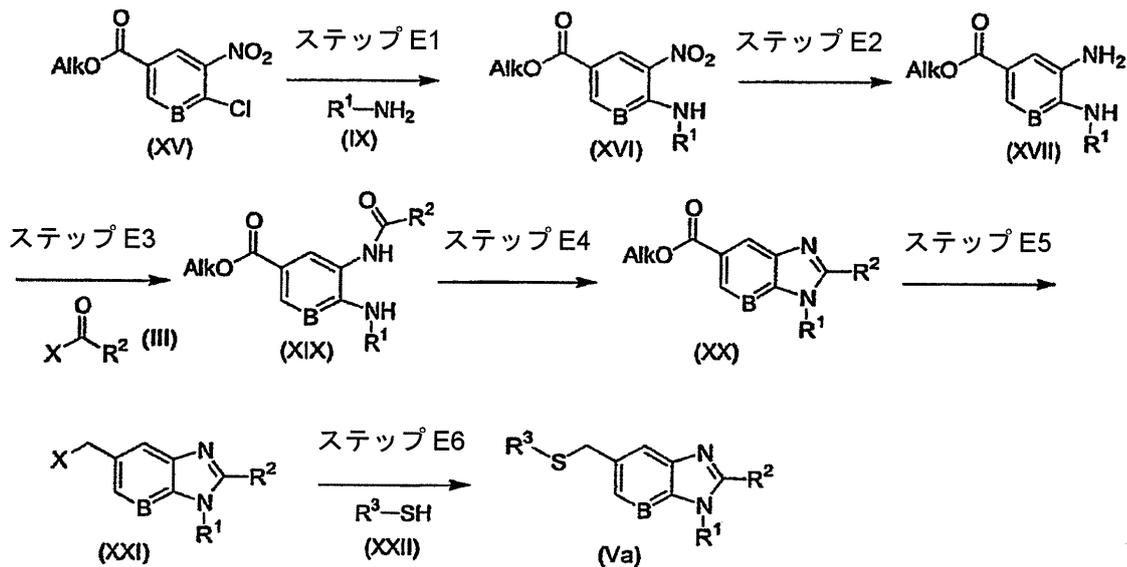
方法E

これは、Aが-CH<sub>2</sub>-である式(V)の化合物の調製を例示するものである。

【0115】

【化7】

反応スキームE



反応スキームEにおいて、Alkは、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、好ましくはメチルであり、Xは、上に定義したとおりである。

【0116】

ステップE1およびE2

このステップでは、市販され入手可能であるか、または当業者に知られている通常の方法で得られる式(XV)の化合物を、市販され入手可能である式(IX)の化合物と反応させ、得られた化合物を還元することによって、式(XVII)の化合物を調製する。この反応は、ステップC3およびC4に記載したものと同一条件下で行うことができる。

【0117】

ステップE3およびE4

このステップでは、ステップE2に記載のとおり調製した式(XVII)の化合物を、市販され入手可能である式(III)の化合物と反応させ、得られた化合物をアニーリングすることによって、式(XX)の化合物を調製する。この反応は、ステップA1およびA2に記載したものと同一条件下で行うことができる。

【0118】

ステップE5

このステップでは、(E5a)ステップE4に記載のとおり調製した式(XX)の化合物を還元し、(E5b)得られた化合物を求核置換することによって、式(XXI)の化合物を調製する。

【0119】

(E5a)還元

10

20

30

40

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、脂肪族炭化水素、例えばヘキサン、ヘプタン、および石油エーテルなど、エーテル、例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、例えばベンゼン、トルエン、およびニトロベンゼンなどが含まれる。これらの溶媒の中で、テトラヒドロフランが好ましい。

#### 【0120】

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、例えばボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-硫化ジメチル錯体(BMS)、および9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)など、ならびに水素化合物、例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チルアルミニウムなどが含まれる。これらの中で、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。

10

#### 【0121】

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時間の時間で通常十分であろう。

20

#### 【0122】

##### (E5b) 求核置換

この反応は、試薬の存在下で行われる。用いられる試薬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試薬を、この反応でも同様に用いることができる。そのような試薬の例には、塩化メタンスルホニル(MsCl)、塩化トリフルオロメタンスルホニル、および塩化トルエンスルホニル(TsCl)が含まれる。これらの中で、MsClが好ましい。

30

#### 【0123】

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、例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、ならびにエーテル、例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が含まれる。これらの溶媒の中で、ジクロロメタンが好ましい。

#### 【0124】

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、アミン、例えば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、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、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]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などが含まれる。これらの中で、トリエチルアミンが好ましい。

40

#### 【0125】

50

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 時間の時間で通常十分であろう。

**【0126】**

## ステップ E 6

このステップでは、ステップ E 5 に記載のとおり調製した式 (X X I) の化合物を、市販され入手可能である式 (X X I I) の化合物と反応させることによって、式 (V a) の化合物を調製する。

10

**【0127】**

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、例えばホルムアミド、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、例えばメタノール、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、例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、例えばジメチルスルホキシド、およびスルホランなどが含まれる。これらの溶媒の中で、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

**【0128】**

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、アルカリ金属水素化物、例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、例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、アルカリ金属アルコキシド、例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、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムなど、ならびにアミン、例えば 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、ピコリン、4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン、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]ノナ - 5 - エン (DBN)、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、および 1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (DBU) などが含まれる。これらの中で、アルカリ金属水素化物が好ましく、水素化ナトリウムがより好ましい。

30

**【0129】**

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 時間の時間で通常十分であろう。

40

**【0130】**

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。

50

## 【0131】

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製品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、例えば固体プラグ、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。

## 【0132】

医薬的に用いるための本発明の化合物は、単独で、あるいは1種または複数の本発明による他の化合物と組み合わせて、あるいは1種または複数の他の薬物と組み合わせて（あるいは、それらの任意の組合せとして）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。

10

## 【0133】

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、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版（Mack Publishing Company、1995）に見出すことができる。

20

## 【0134】

## 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含むことができ、あるい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または舌下投与を用いることができる。

## 【0135】

経口投与に適した製剤には、固体製剤、例えば錠剤、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含む）、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含む）、坐剤（ovule）、スプレー、および液体製剤が含まれる。

30

## 【0136】

液体製剤には、例えば懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。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、例えば水、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、例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。

## 【0137】

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。

40

## 【0138】

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、クロスポビドン、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含まれる。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。

50

## 【 0 1 3 9 】

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含まれる。錠剤はある種の希釈剤を含有することもでき、例えばラクトース（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。

## 【 0 1 4 0 】

錠剤はまた場合によって、例えばラウリル硫酸ナトリウム、およびポリソルベート 8 0 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。

10

## 【 0 1 4 1 】

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 . 2 5 重量% から約 1 0 重量%、好ましくは約 0 . 5 重量% から約 3 重量% を占める。

## 【 0 1 4 2 】

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。

20

## 【 0 1 4 3 】

典型的な錠剤は、約 8 0 % までの薬物、約 1 0 重量% から約 9 0 重量% の結合剤、約 0 % から約 8 5 % の希釈剤、約 2 重量% から約 1 0 重量% の崩壊剤、および約 0 . 2 5 重量% から約 1 0 重量% の潤滑剤を含有する。

## 【 0 1 4 4 】

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。あるいは、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、乾式、または溶融顆粒化する、溶融凝固する、あるいは押し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

## 【 0 1 4 5 】

錠剤の製剤化は「Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets , Vol . 1」、H . Lieberman および L . Lachman、Marc el Dekker、N . Y .、N . Y .、1 9 8 0 ( I S B N 0 - 8 2 4 7 - 6 9 1 8 - X ) に論じられている。

## 【 0 1 4 6 】

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含まれる。

40

## 【 0 1 4 7 】

本発明の目的に適した調節放出製剤は、米国特許第 6 1 0 6 8 6 4 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、2 5 ( 2 )、1 ~ 1 4 ( 2 0 0 1 ) 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 0 0 / 3 5 2 9 8 号に記載されている。

## 【 0 1 4 8 】

非経口投与

本発明の化合物は、血流、筋肉、および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

50

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含む）注射器、無針注射器、および注入技法が含まれる。

【0149】

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しているように製剤化することができる。

【0150】

例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。

10

【0151】

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、適切な製剤技法によって高めることができる。

【0152】

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。したがって、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。

20

【0153】

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、ウェハー、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。リポ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、例えば、J Pharm Sci, 88(10), 955~958、FinninおよびMorgan(October 1999)を参照されたい。

30

【0154】

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

【0155】

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。

40

【0156】

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、例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、例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）、あるいは加圧容器、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）、また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pta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、例えばキトサン、またはシクロデキストリンを含むことができる。

50

## 【0157】

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、例えばエタノール、水性エタノール、または他の適切な剤、溶媒として噴射剤、および場合によって、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。

## 【0158】

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

## 【0159】

吸入器または注入器で用いるためのカプセル（例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

## 【0160】

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ために適した溶液製剤は、作動当たり約1 $\mu$ g～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1 $\mu$ lから約100 $\mu$ l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。

## 【0161】

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、例えばポリ(DL-乳酸-コグリコール酸)(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

## 【0162】

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100 $\mu$ g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50 $\mu$ g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。

## 【0163】

直腸/腔内投与

本発明の化合物は、例えば坐剤、腔坐剤、または浣腸の形態で、直腸または腔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。

40

## 【0164】

直腸/腔内投与用の製剤は、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。

## 【0165】

眼内/耳内投与

50

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（例えば吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えばシリコン）インプラント、ウェハー、レンズ、および粒状または小胞状系、例えばニオソームまたはリポソームなどが含まれる。ポリマー、例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、例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、またはメチルセルロース、あるいはヘテロ多糖ポリマー、例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レシスによって送達することもできる。

10

**【0166】**

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含まれる。

**【0167】**

## 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體、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

**【0168】**

例えば薬物-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91/11172号、第94/02518号、および第98/55148号に見出すことができる。

**【0169】**

## 部品キット

例えば特定の疾患または状態を治療するために、活性化合物の組合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も本発明の範囲内である。

30

**【0170】**

したがって、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、よく知られているプリスターパックである。

**【0171】**

本発明のキットは、異なる投与形態、例えば経口および非経口投与形態を投与する、または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。コンプライアンスを助けるために、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。

40

**【0172】**

## 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0.05mgから約100mgの範囲、好ましくは約0.1mgから約50mgの範囲、より好ましくは約0.5mgから約20mgの範囲である。例えば、経口投与は、約1mgから約20mgの総日用量を要する可能性があるが、静脈内投与は約0.

50

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。

【0173】

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。

【0174】

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。例えば、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、以下から選択した 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-HT<sub>3</sub> アントゴニスト、例えばドラセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アザセトロン、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-HT<sub>4</sub> アゴニスト、例えばテガセロド、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、例えばモルヒネ、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、例えばイミプラミン、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、例えばオクトレオチド、AN-238、および PTR-3173、

(vi) 抗コリン作用剤、例えばジシクロミン、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、例えば 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、例えば Metamucil (登録商標)、

(ix) 抗痙攣剤、例えばメベベリン、

(x) ドパミンアンタゴニスト、例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、例えばネオスチグミン、ピロカルピン、カルバコール、

(xii) カルシウムチャンネル遮断剤、例えばアラニジピン、ラシジピン、ファロジピン (falodipine)、アゼルニジピン、クリニジピン (clinidipine)、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、ベパントロール、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、バミジピン、プロパフェノン、マニジピン、ペプリジル、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<sup>-</sup>チャンネル活性化剤、例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、例えばサートラリン、エスタロプラム、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、デスベンラファキシン、およびデポキセチン (depoxetine)、

(xv) GABA アゴニスト、例えばガバペンチン、トピラメート、シノラゼパム、ク

10

20

30

40

50

ロナゼパム、プロガバイド、プロチゾラム、ゾピクロン、プレガバリン、およびエスゾピクロン、

(xvi) タキニン(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、例えばネパズタント、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、例えばクロニジン、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、およびデクスメデトミジン、

(xviii) ベンゾジアゼピンアゴニスト、例えばジアゼパム、ザレプロン、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、例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、エソプロステノール(esoprostenol)、ラタノプロスト、イロプロスト、ベラプロスト、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H<sub>3</sub>アゴニスト、例えばR-アルファ-メチルヒスタミン、およびBP-294、

(xxi) 抗胃剤、例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)、例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、Hylian 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、例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(pegsunercept)、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、例えばアナキンラ、アトリズムマブ、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、およびメボリズムマブ、

(xxv) 非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、例えばピロキシカム、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(diffusinal)、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、例えばセレコキシブ、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、例えばトラマドール、およびオキシモルホンER、

(xxviii) 免疫抑制剤、例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、例えばインターフェロン-1b、インターフェロン-1a、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、MBP-8298、AG-284、チプリモチド(tiplimotide)、BX-471

10

20

30

40

50

- 、 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、例えばナタリズマブ、ダクリズマブ、アレムツズマブ、  
 オマリズマブ、TNX - 1 0 0、およびSGN - 4 0、  
 ( x x x i ) インスリン分泌促進剤、例えばグリブリド、グリピジド、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、例えばメトホルミン、  
 ( x x x i i i ) アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース、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、例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、例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、例えばアリカフォルセン ( a l i c a f o r s e n )、  
 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IVL - 7  
 4 5、  
 ( x x x v i i ) 抗アレルギー剤、例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、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、例えばチモロール、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、アイオピジン、ドルゾラミド、エピネ  
 フリン、およびジピペフリン、  
 ( x l ) アルキル化抗腫瘍剤、例えばブスルファン、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、チオテパ、およびウラシルマスタード、  
 ( x l i ) ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、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、例えば5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン、カペ  
 シタピン、シトシン、アラビノシド、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタピン、  
 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、例えばダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソ  
 ルピシン、イダルピシン、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、例えばビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ピノ  
 レルピン、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、例えばカルシポトリオール、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、例えばモンテルカスト、ザフィルルカス  
 ト、およびプラナルカスト、  
 ( x l v i i ) 2アゴニスト、例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、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、例えばプレドニゾン、シクレソニド、ブデソニ  
 ド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、およびBP - 1 0 1 1、  
 ( x l i x ) メチルキサンチン、例えばテオフィリン、アミノフィリン、およびドクソ  
 フィリン、  
 ( l ) 喘息および/またはCOPD治療剤、例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 ) バニロイド受容体アゴニスト (例えば、レジンフェラトキシン)、またはアン  
 タゴニスト (例えば、カブサゼピン)、  
 ( l i i ) アルファ - 2 - デルタリガンド、例えばガバペンチン、プレガバリン、3 -  
 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 ] ヘプタ - 3 - イル ) - 酢酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘブ  
 40  
 50

タン酸、(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(2S, 4S) - 4 - (3 - クロロフェノキシ)プロリン、(2S, 4S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - プロリン、[(1R, 5R, 6S) - 6 - (アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 6 - イル] - 酢酸、3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - オン、C - [1 - (1H - 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、(3S, 4S) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸、(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(3R, 4R, 5R) - 3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - ヘプタン酸、および (3R, 4R, 5R) - 3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - オクタン酸など、ならびに

(1111)プロスタグランジンE<sub>2</sub>サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト、例えばN - [(2 - [4 - (2 - エチル - 4, 6 - ジメチル - 1H - 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 - [(1S) - 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。

#### 【0175】

生物学的活性の評価方法

本発明の化合物のCB2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。

#### 【0176】

ラットCB2結合

ラット脾臓細胞を、組織調製バッファ[5mM Tris - HCl(25 でpH7.4)および2mM EDTA]に入れ、25000rpmに設定した手持式Polytron PT1200CL粉砕装置を用いて氷上で30秒間ホモジナイズし、その後、氷上に15分間保持した。そのホモジネートを1000xg、4 で10分間遠心分離した。上澄みを回収し、4000xg、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 MgCl<sub>2</sub>、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 ARVOSxマルチラベルカウンタで行った。

#### 【0177】

結合実験のために、試験化合物20μlを、[<sup>3</sup>H]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。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を採取した。フィルタを洗浄バッファ(25mM Tris - HCl(pH7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub>、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。ラットCB1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。

#### 【0178】

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。

#### 【0179】

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巣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1000xg、4で10分間遠心分離した。上澄みを回収し、40000xg、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 MgCl<sub>2</sub>、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

## 【0180】

結合実験のために、試験化合物20μlを、[<sup>3</sup>H]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。

## 【0181】

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 MgCl<sub>2</sub>、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巣K1(CHO-K1)細胞、[<sup>3</sup>H]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。

20

## 【0182】

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。

30

## 【0183】

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巣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%の透析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/1mM EDTA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1x10<sup>5</sup>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400μs)。620nmと665nm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。EC<sub>50</sub>およびEmax値を求めるために、「シグモイド用量反応」式を用いた。

40

50

## 【0184】

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。

## 【0185】

## 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、50mM Tris-HCl (4でpH7.4)に懸濁し、全出力に設定した手持式Polytron PT1200粉碎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もう一度再懸濁し、ホモジナイズし、遠心分離した。最終ペレットを、適量の50mM Tris-HCl、10mM KCl、1mM MgCl<sub>2</sub> (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。

10

## 【0186】

96ウェルプレートにおいて総量200μlで結合アッセイを行った。試験化合物20μlを、[<sup>3</sup>H]-ドフェチリド(Amersham、最終5nM)20μl、および膜ホモジネート(25μgタンパク質)160μlと共に室温で60分間インキュベートした。最終濃度で10μMのドフェチリドによって、非特異的結合を求めた。50mM Tris-HCl、10mM KCl、1mM MgCl<sub>2</sub>、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。

20

## 【0187】

## Caco-2透過性

Caco-2透過性を、Shiyin Yee、Pharmaceutical Research、763(1997)に記載の方法に従って測定した。

## 【0188】

Caco-2細胞をフィルターサポート(Falcon 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、ハンクス平衡塩溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM MES生理的バッファ、1.25mM CaCl<sub>2</sub>、および0.5mM MgCl<sub>2</sub>(pH6.5)で構成された。側底バッファは、ハンクス平衡塩溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM HEPEs生理的バッファ、1.25mM CaCl<sub>2</sub>、および0.5mM MgCl<sub>2</sub>(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。

30

40

## 【0189】

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<sub>app</sub>)は、下記の式から算出した。

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

式中、SAは輸送表面積(0.3cm<sup>2</sup>)、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。

## 【0190】

50

## ヒト肝ミクロソーム (HLM) における半減期

試験化合物 (1  $\mu$ M) を、96 ディープウェルプレートにおいて、37 で 100 mM のリン酸カリウムバッファ (pH 7.4) 中、3.3 mM  $MgCl_2$  および 0.78 mg/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 分時点で採取したが、ここで 0 分時点は 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は、-10 分および 65 分時点で採取した。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 (2000 rpm、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。

10

## 【0191】

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。

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

## 【0192】

## 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 ~ 270 g (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  $23 \pm 2$  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 3 cm を切開して、2 cm 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、予め等張食塩水に湿らせた圧迫ガーゼに置く。TNBS (Fluka、50 mg/kg、30% EtOH 中 1.5 ml/kg) を、近位結腸 (盲腸から 1 cm) に注射する。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 (5 cm 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 (バルーンの先端は肛門から 5 cm)。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。5 mmHg のステップで 0 から 70 mmHg、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 (Wesselmann 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。

20

30

40

## 【0193】

処置群の分布は以下のとおりである。

## 【0194】

【表 1】

	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

## 【0195】

10

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、マンホイットニーのU検定に従って、クラスカルワリス検定を用いて分析する。

## 【実施例】

## 【0196】

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入手可能であり、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 60 F<sub>254</sub> プレコート TLCプレート、または Merck NH<sub>2</sub>F<sub>254s</sub> 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 Fuji Silysia 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、ZMD 2 (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 (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、270MHz (JEOL JNM-LA270分光計) または300MHz (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。

20

30

40

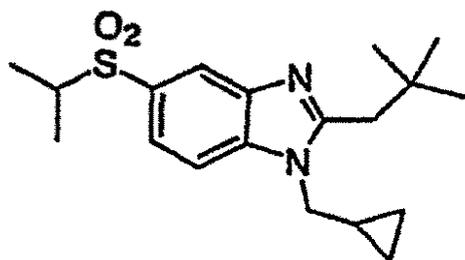
## 【0197】

## (実施例1)

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

## 【0198】

## 【化 8】



10

ステップA . 1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルチオ ) ベンゼン

4 , 4 ' - ジクロロジフェニルジスルフィド ( Tokyo Kasei Kogyo Co . , Ltd . , 1 g , 3 . 5 mmol ) のエタノール ( 10 ml ) およびテトラヒドロフラン ( 10 ml ) 溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム ( 473 mg , 12 . 5 mmol ) を添加した。0 で30分間攪拌した後、2 - ヨードプロパン ( 833 μl , 8 . 4 mmol ) を添加し、混合物を0 で30分間、および室温で3時間攪拌した。水 ( 30 ml ) を添加し、混合物をヘキサン ( 30 ml × 3 ) で抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油として表題化合物 ( 1 . 3 g , 100 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 35 ~ 7 . 25 ( m , 4 H ) , 3 . 41 ~ 3 . 26 ( m , 1 H ) , 1 . 28 ( d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  , 6 H ) 。 20

## 【 0 1 9 9 】

ステップB . 1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼン

1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルチオ ) ベンゼン ( ステップA , 0 . 6 g , 3 . 2 mmol ) のジクロロメタン ( 25 ml ) 溶液に、0 で少しずつ、m - クロロ過安息香酸 ( 1 . 6 g , 6 . 4 mmol ) を添加した。混合物を0 で1時間攪拌した。硫化ナトリウム水溶液 ( 15 ml ) およびアンモニア水溶液 ( 15 ml ) を添加した。混合物をジクロロメタン ( 15 ml × 2 ) で抽出し、アンモニア水溶液 ( 15 ml ) および水 ( 15 ml ) で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、白色の固体として表題化合物 ( 679 mg , 97 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 85 ~ 7 . 80 ( m , 2 H ) , 7 . 57 ~ 7 . 53 ( m , 2 H ) , 3 . 24 ~ 3 . 14 ( m , 1 H ) , 1 . 30 ( d ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  , 6 H ) 。 30

## 【 0 2 0 0 】

ステップC . 1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン

1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼン ( ステップB , 679 mg , 3 . 1 mmol ) の硫酸 ( 3 ml ) 溶液に、80 で硝酸カリウム ( 555 mg , 5 . 5 mmol ) を添加した。混合物を90 で2時間攪拌した。氷水 ( 5 ml ) を添加し、混合物を酢酸エチル ( 25 ml ) で抽出し、水 ( 10 ml × 2 ) およびブライン ( 10 ml ) で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、白色の固体として表題化合物 ( 849 mg , 酢酸エチル含有 ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 37 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 02 ( dd ,  $J = 8 . 3$  ,  $2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 80 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 33 ~ 3 . 20 ( m , 1 H ) , 1 . 35 ( d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  , 6 H ) 。 40

## 【 0 2 0 1 】

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

エタノール ( 15 ml ) 中の1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン ( ステップC , 849 mg , 3 . 2 mmol ) とシクロプロピルメチルアミン ( 333 μl , 3 . 8 mmol ) の混合物を還流下で16時間攪拌した。溶媒を除去した 50

後、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、黄色の固体として表題化合物（521 mg、55%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.70 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、8.50 (br, s, 1H)、7.82 (dd,  $J = 9.1, 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、6.93 (d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ , 1H)、3.25 ~ 3.13 (m, 3H)、1.31 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6H)、1.27 ~ 1.16 (m, 1H)、0.74 ~ 0.67 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 299 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0202】

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

メタノール (10 ml) および酢酸エチル (10 ml) 中の N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリン (ステップD、521 mg、1.8 mmol) と 10% パラジウム炭素 (52 mg) の混合物を、水素下、室温で 2 時間攪拌した。セライトパッドを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮して、赤褐色の非晶質として表題化合物 (462 mg、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.33 (dd,  $J = 8.4, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、7.17 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、6.62 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H)、4.10 (br, 1H)、3.40 (br, s, 2H)、3.20 ~ 3.05 (m, 1H)、3.02 (dd,  $J = 6.9, 5.3 \text{ Hz}$ , 2H)、1.27 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 6H)、1.21 ~ 1.08 (m, 1H)、0.65 ~ 0.58 (m, 2H)、0.32 ~ 0.26 (m, 2H)。

MS (ESI) 269 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、267 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0203】

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

2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (イソプロピルスルホニル) ベンゼン (ステップE、113 mg、0.38 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、室温で塩化 t - ブチルアセチル (58  $\mu\text{l}$ 、0.42 mmol) を添加した。1 時間攪拌した後、p - トルエンスルホン酸一水和物 (72 mg、0.38 mmol) を添加し、混合物を還流下で 3 時間攪拌した。水 (5 ml) およびアンモニア水溶液 (0.5 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (15 ml  $\times$  3) で抽出し、ブライン (5 ml) で洗浄した。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 p TLC (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、次いでジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) で精製して、無色の油 (74 mg) を得て、それを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、白色の固体として表題化合物 (28 mg、21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.28 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H)、7.76 (dd,  $J = 8.5, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H)、7.48 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H)、4.12 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.29 ~ 3.19 (m, 1H)、2.85 (s, 2H)、1.31 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6H)、1.25 ~ 1.16 (m, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.67 ~ 0.61 (m, 2H)、0.42 ~ 0.37 (m, 2H)。

MS (ESI) 349 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

m.p. 139

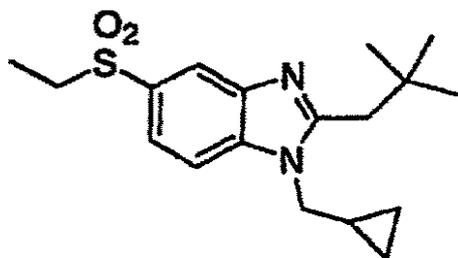
【0204】

(実施例 2)

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0205】

## 【化 9】



10

ステップ A . 1 - クロロ - 4 - (エチルチオ)ベンゼン

4, 4' - ジクロロジフェニルジスルフィドおよびヨウ化エチルから、実施例 1 のステップ A 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<sub>3</sub>) : 7.25 (s, 4H)、2.92 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

## 【0206】

ステップ B . 1 - クロロ - 4 - (エチルスルホニル)ベンゼン

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、1 - クロロ - 4 - (エチルチオ)ベンゼン (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。

20

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、3.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H)、1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

## 【0207】

ステップ C . 1 - クロロ - 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルスルホニル)ベンゼンの代わりに、1 - クロロ - 4 - (エチルスルホニル)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。

30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.07 ~ 8.03 (m, 1H)、7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、3.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H)、1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

## 【0208】

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

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼンの代わりに、1 - クロロ - 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン (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。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.51 (br, s, 1H)、7.85 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、3.23 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 2H)、3.11 (q, J = 7.4 Hz, 2H)、1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、1.26 ~ 1.17 (m, 1H)、0.74 ~ 0.68 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 285 (M + H)<sup>+</sup>、283 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0209】

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

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリン (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

50

を調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.36 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H)、7.19 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、6.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、3.09 ~ 3.01 (m, 4H)、1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)、1.20 ~ 1.09 (m, 1H)、0.64 ~ 0.58 (m, 2H)、0.31 ~ 0.26 (m, 2H)、NHおよびNH2のピークは観察されなかった。

MS (ESI) 255 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、253 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0210】

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

10

2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (イソプロピルスルホニル) ベンゼンの代わりに、2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (エチルスルホニル) ベンゼン (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。得られた1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾールを酢酸エチルに溶解し、その溶液に酢酸エチル中4Nの塩化水素を添加した。析出物を濾過で集め、白色の固体として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.65 (br, s, 1H)、8.05 ~ 8.02 (m, 1H)、7.80 ~ 7.77 (m, 1H)、4.32 ~ 4.29 (m, 2H)、3.27 (s, 2H)、3.23 ~ 3.17 (m, 2H)、1.32 ~ 1.23 (m, 4H)、1.20 (s, 9H)、0.82 ~ 0.76 (m, 2H)、0.53 ~ 0.47 (m, 2H)。

20

MS (ESI) 335 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

m.p. 191

【0211】

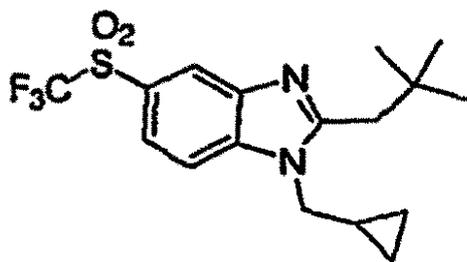
(実施例3)

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール

【0212】

【化10】

30



ステップA. N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロ - 4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] アニリン

40

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼンの代わりに、1 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] ベンゼン (J. Org. Chem. 1960, 25, 60 ~ 65) 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.86 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H)、8.74 (br, s, 1H)、7.92 ~ 7.88 (m, 1H)、7.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H)、3.27 (dd,  $J = 7.1, 4.9$  Hz, 2H)、1.30 ~ 1.15 (m, 1H)、1.30 ~ 1.15 (m, 1H)、0.75 ~ 0.70 (m, 2H)、0.41 ~ 0.35 (m, 2H)。

50

MS (ESI) 323 (M - H)<sup>-</sup>。

【0213】

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 - [ ( トリフルオロメチル ) スルホニル ] ベンゼン

N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、N - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - ニトロ - 4 - [ ( トリフルオロメチル ) スルホニル ] アニリンを用い、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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.54 ~ 7.50 ( m , 1 H )、7.27 ~ 7.25 ( m , 1 H )、6.66 ( d , J = 8.6 Hz , 1 H )、4.54 ( br , s , 1 H )、3.39 ( br , s , 2 H )、3.09 ~ 3.05 ( m , 2 H )、1.22 ~ 1.09 ( m , 1 H )、0.68 ~ 0.59 ( m , 2 H )、0.34 ~ 0.27 ( m , 2 H )。

MS (ESI) 295 (M + H)<sup>+</sup>、293 (M - H)。

【0214】

ステップC . 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - [ ( トリフルオロメチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼンの代わりに、2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - [ ( トリフルオロメチル ) 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Fに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.46 ( br , 1 H )、7.90 ~ 7.88 ( m , 1 H )、7.56 ( d , J = 8.6 Hz , 1 H )、4.14 ( d , J = 6.6 Hz , 2 H )、2.87 ( s , 2 H )、1.22 ~ 1.07 ( m , 10 H )、0.70 ~ 0.64 ( m , 2 H )、0.44 ~ 0.39 ( m , 2 H )。

MS (ESI) 375 (M + H)<sup>+</sup>。

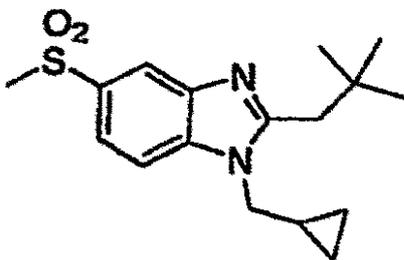
【0215】

( 実施例 4 )

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 ) - 1 H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0216】

【化11】



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 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼンの代わりに、1 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン ( Acros Organics ) 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.78 ( d , J = 2.2 Hz , 1 H )、8.51 ( br , s , 1 H )、7.89 ( dd , J = 9.2 , 2.2 Hz , 1 H )、6.95 ( d , J = 9.2 Hz , 1 H )、3.26 ~ 3.21 ( m , 2 H )、3.06 ( s , 3 H )、1.29 ~ 1.16 ( m , 1 H )、0.74 ~ 0.67 ( m , 2 H )、0.39 ~ 0.34 ( m , 2 H )。

10

20

30

40

50

## 【0217】

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 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、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 ) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.40 ( 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 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、239 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【0218】

ステップC . 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塩酸塩

2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼンの代わりに、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。得られた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を酢酸エチルに溶解し、その溶液に酢酸エチル中4Nの塩化水素を添加した。析出物を濾過で集め、白色の固体として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.22 ~ 8.21 ( m, 1H)、8.07 ( d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H)、7.93 ~ 7.89 ( m, 1H)、4.36 ( d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H)、3.28 ( s, 3H)、3.01 ( s, 2H)、1.33 ~ 1.20 ( m, 1H)、1.07 ( s, 9H)、0.53 ~ 0.49 ( m, 4H)。

MS (ESI) 321 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

m.p. 217

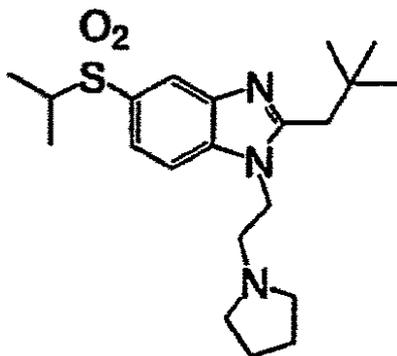
## 【0219】

( 実施例5 )

2 - ( 2, 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) - 1H - ベンゾイミダゾール

## 【0220】

## 【化12】



ステップA . 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロ - N - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) アニリン

エタノール ( 1 ml ) 中の1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン ( 実施例1のステップC、200 mg、0.76 mmol ) と1 - ( 2 - アミノ

10

20

30

40

50

エチル)ピロリジン(0.1 ml、0.80 mmol)の混合物を、130 で15分間マイクロ波にかけた。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物が黄色固体の粗生成物であった。

LC-MS (ESI) 342. (M+H)<sup>+</sup>

【0221】

ステップB. 2-アミノ-4-(イソプロピルスルホニル)-1-(N-2-ピロリジン-1-イルエチルアミノ)ベンゼン

酢酸エチル(5 ml)中の粗4-(イソプロピルスルホニル)-2-ニトロ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)アニリン(ステップA)、10%パラジウム炭素(20 mg)、および酢酸(0.2 ml)の混合物を、H<sub>2</sub>雰囲気下、室温で2時間攪拌し、その後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をアミン被覆シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、オレンジ色の固体として表題化合物を得た(122.9 mg、52%、2ステップ)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.32 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.65 (t, J = 4.5 Hz, 1H)、3.53 (br, 2H)、3.28~3.22 (m, 2H)、3.12 (m, 1H)、2.83~2.78 (m, 2H)、2.58~2.52 (m, 4H)、1.82~1.77 (m, 4H)、1.27 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

LC-MS (ESI) 312 (M+H)<sup>+</sup>

【0222】

ステップC. 2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(イソプロピルスルホニル)-1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール

2-アミノ-4-(イソプロピルスルホニル)-1-(N-2-ピロリジン-1-イルエチルアミノ)ベンゼン(122.9 mg、0.39 mmol)の酢酸エチル(8 ml)溶液に、室温で塩化t-ブチルアセチル(60 μl、0.43 mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、2N-NaOH(1 ml)およびエタノール(3 ml)を室温で反応混合物に添加し、80 で6時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をアミン被覆シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、オレンジ色の固体として表題化合物を得た(107.9 mg、70%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.33~4.39 (m, 2H)、3.28~3.20 (m, 1H)、2.86 (s, 2H)、2.86~2.75 (m, 2H)、2.63~2.55 (m, 4H)、1.85~1.78 (m, 4H)、1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H)、1.12 (s, 9H)

LC-MS (ESI) 392 (M+H)<sup>+</sup>

【0223】

(実施例6)

2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(イソプロピルスルホニル)-1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0224】

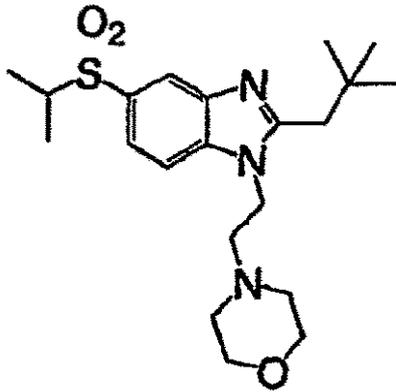
10

20

30

40

## 【化 1 3】



10

ステップ A . 4 - (イソプロピルスルホニル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 2 - ニトロアニリン

1 - (2 - アミノエチル)ピロリジンの代わりに、4 - (2 - アミノエチル)モルホリンを用い、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

LC - MS (ESI) 358 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0225】

ステップ B . 2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ)ベンゼン

20

4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アニリンの代わりに、4 - (イソプロピルスルホニル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 2 - ニトロアニリン (ステップ A) を用い、実施例 5 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.75 ~ 4.67 (m, 1H)、3.73 (br, 4H)、3.57 (br, 2H)、3.26 ~ 3.21 (m, 2H)、3.12 (m, J = 6.8 Hz, 1H)、2.73 ~ 2.69 (m, 2H)、2.50 (br, 4H)、1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

LC - MS (ESI) 328 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0226】

ステップ C . 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ)ベンゼンの代わりに、2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ)ベンゼン (ステップ B) を用い、実施例 5 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.33 (dd, J = 7.0, 6.8 Hz, 2H)、3.68 (dd, J = 4.7, 4.4 Hz, 4H)、3.24 (m, J = 7.0 Hz, 1H)、2.87 (s, 2H)、2.68 (dd, J = 7.0, 6.8 Hz, 2H)、2.49 (dd, J = 4.7, 4.4 Hz, 4H)、1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H)、1.12 (s, 9H)。

40

LC - MS (ESI) 408 (M + H)<sup>+</sup>

m . p . 151

## 【0227】

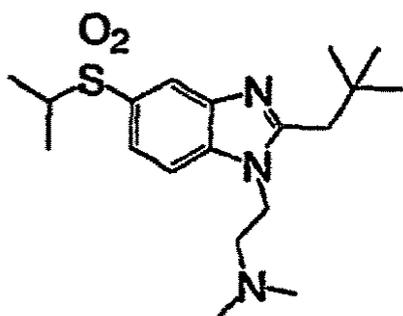
(実施例 7)

2 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N, N - ジメチルエタンアミン

50

【0228】

【化14】



10

ステップA . N' - [ 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロフェニル ] - N' , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン

1 - ( 2 - アミノエチル ) ピロリジンの代わりに、N , N' - ジメチルエチレンジアミンを用い、実施例5のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

LC - MS ( ESI ) 316 ( M + H ) <sup>+</sup>

【0229】

ステップB . N' - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロ - N - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) アニリンの代わりに、N' - [ 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロフェニル ] - N' , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( ステップA ) を用い、実施例5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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 31 ( dd , J = 8 . 4 , 2 . 0 Hz , 1 H ) 、 7 . 14 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) 、 6 . 62 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) 、 4 . 66 ( t , J = 4 . 3 Hz , 1 H ) 、 3 . 60 ( br , 2 H ) 、 3 . 24 ~ 3 . 18 ( m , 2 H ) 、 3 . 12 ( m , J = 7 . 0 Hz , 1 H ) 、 2 . 64 ~ 2 . 60 ( m , 2 H ) 、 2 . 26 ( s , 6 H ) 、 1 . 26 ( d , J = 7 . 0 Hz , 6 H ) 。

LC - MS ( ESI ) 286 ( M + H ) <sup>+</sup>

20

30

【0230】

ステップC . 2 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミン

2 - アミノ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 - ( N - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ ) ベンゼンの代わりに、N' - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( ステップB ) を用い、実施例5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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 27 ( d , J = 1 . 7 Hz , 1 H ) 、 7 . 75 ( dd , J = 8 . 4 , 1 . 7 Hz , 1 H ) 、 7 . 47 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) 、 4 . 31 ( br , 2 H ) 、 3 . 23 ( m , J = 6 . 8 Hz , 1 H ) 、 2 . 85 ( s , 2 H ) 、 2 . 62 ( br , 2 H ) 、 2 . 33 ( s , 6 H ) 、 1 . 31 ( d , J = 6 . 8 Hz , 6 H ) 、 1 . 12 ( s , 9 H ) 。

LC - MS ( ESI ) 366 ( M + H ) <sup>+</sup>

m . p . 116

40

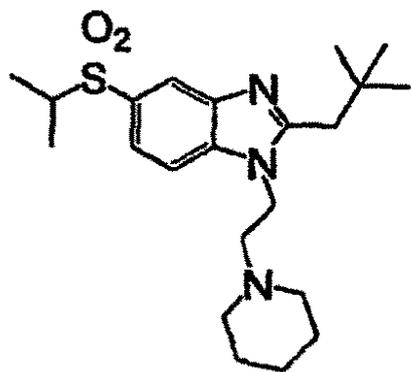
【0231】

( 実施例 8 )

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 - ( 2 - ピロリジン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

【0232】

## 【化 15】



10

ステップ A . 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アニリン

1 - (2 - アミノエチル) ピロリジンの代わりに、1 - (2 - アミノエチル) ピペリジンをを用い、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

LC - MS (ESI) 356 (M + H)<sup>+</sup>、354 (M - H)<sup>+</sup>

## 【0233】

ステップ B . 2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミノ) ベンゼン

4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アニリンの代わりに、4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アニリン (ステップ A) をを用い、実施例 5 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.54 (br, 2H)、3.24 ~ 3.17 (m, 2H)、2.67 ~ 2.63 (m, 2H)、2.43 (br, 4H)、1.63 ~ 1.39 (m, 6H)、1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

LC - MS (ESI) 326 (M + H)<sup>+</sup>、324 (M - H)<sup>+</sup>

## 【0234】

ステップ C . 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ) ベンゼンの代わりに、2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミノ) ベンゼン (ステップ B) をを用い、実施例 5 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.32 (dd, J = 7.3, 6.9 Hz, 2H)、3.23 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H)、2.86 (s, 2H)、2.62 (dd, J = 7.3, 6.9 Hz, 2H)、2.47 ~ 2.42 (m, 4H)、1.62 ~ 1.54 (m, 4H)、1.50 ~ 1.41 (m, 2H)、1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H)、1.12 (s, 9H)。

40

LC - MS (ESI) 406 (M + H)<sup>+</sup>

m . p . 139

## 【0235】

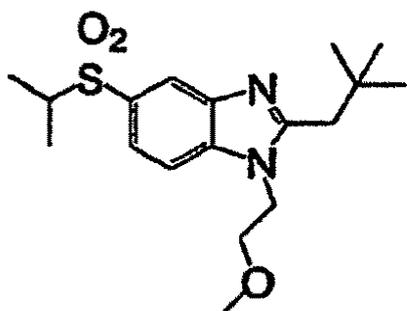
(実施例 9)

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール

50

【0236】

【化16】



10

ステップA . 4 - (イソプロピルスルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - ニトロアニリン

1 - (2 - アミノエチル)ピロリジンの代わりに、1 - (2 - アミノエチル)ピロリジンを用い、実施例5のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

LC - MS (ESI) 301 (M + H)<sup>+</sup>

【0237】

ステップB . 2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - メトキシエチルアミノ)ベンゼン

20

4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アニリンの代わりに、4 - (イソプロピルスルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - ニトロアニリン (ステップA) を用い、実施例5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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.33 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、3.70 ~ 3.66 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.35 (br, 2H)、3.12 (m, J = 6.9 Hz, 1H)、1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

LC - MS (ESI) 273 (M + H)<sup>+</sup>、271 (M - H)<sup>+</sup>

【0238】

30

ステップC . 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ)ベンゼンの代わりに、2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - メトキシエチルアミノ)ベンゼン (ステップB) を用い、実施例5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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.40 (dd, J = 5.4 Hz, 2H)、3.67 (dd, J = 5.6, 5.4 Hz, 2H)、3.27 (s, 3H)、3.23 (m, J = 6.8 Hz, 1H)、2.88 (s, 2H)、1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H)、1.11 (s, 9H)。

40

LC - MS (ESI) 353 (M + H)<sup>+</sup>

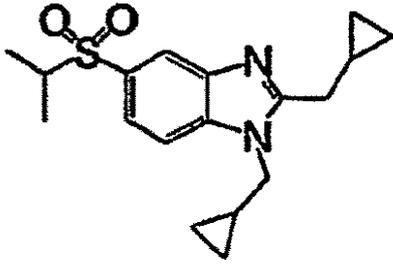
【0239】

(実施例10)

1, 2 - ビス(シクロプロピルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール

【0240】

## 【化 17】



ステップ A . 塩化シクロプロピルアセチル

10

シクロプロピル酢酸 ( 100 mg ) と塩化チオニル ( 1 ml ) の混合物を、 80 で 2 時間攪拌し、その後、反応混合物を冷却し、減圧下で蒸発させた。残留物が粗表題化合物であった。

## 【 0 2 4 1 】

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

塩化シクロプロピルアセチル ( ステップ A ) および 2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼン ( 実施例 1 のステップ E ) から、実施例 5 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。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.30 ( br , 1 H )、7.77 ( br , 1 H )、7.47 ( d ,  $J = 8.6 \text{ Hz}$  , 1 H )、4.09 ( d ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 2 H )、3.23 ( m ,  $J = 6.8 \text{ Hz}$  , 1 H )、2.89 ( d ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 2 H )、1.30 ( d ,  $J = 6.8 \text{ Hz}$  , 6 H )、1.39 ~ 1.18 ( m , 2 H )、0.72 ~ 0.63 ( m , 4 H )、0.44 ~ 0.32 ( m , 4 H )。

LC - MS ( ESI ) 333 ( M + H )<sup>+</sup>

m . p . 107

## 【 0 2 4 2 】

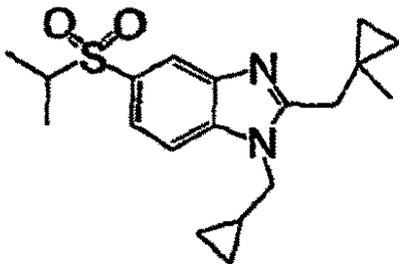
( 実施例 11 )

2 - ( 1 - メチルシクロプロピルメチル ) - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

30

## 【 0 2 4 3 】

## 【化 18】



40

ステップ A . 1 - ( クロロメチル ) - 1 - メチルシクロプロパン

( 1 - メチルシクロプロピル ) メタノール ( 500 mg、5.8 mmol ) のジクロロメタン ( 25 ml ) 溶液に、 - 78 で塩化チオニル ( 0.5 ml、6.96 mmol ) を添加し、その温度で 1 時間攪拌した。反応を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物が無色の油の粗表題化合物であった。

## 【 0 2 4 4 】

ステップ B . ( 1 - メチルシクロプロピル ) アセトニトリル

50

ジメチルスルホキシド中の1-(クロロメチル)-1-メチルシクロプロパン(ステップA)とシアン化カリウムの混合物を、80℃で1日間攪拌した。反応を水および2NのNaOHでクエンチし、エーテルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物が無色の油の粗表題化合物であった。

## 【0245】

ステップC. (1-メチルシクロプロピル)酢酸

水中の(1-メチルシクロプロピル)アセトニトリル(ステップB、256mg、2.7mmol)とNaOH(1.08g)の混合物を、1日間還流した。反応を2N-HClでクエンチしてpH3~5とした。混合物をエーテルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物が粗表題化合物であった。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.26(s, 2H)、1.16(s, 3H)、0.49~0.37(m, 4H)。

## 【0246】

ステップD. 塩化(1-メチルシクロプロピル)アセチル

シクロプロピル酢酸の代わりに、(1-メチルシクロプロピル)酢酸(ステップC)を用い、実施例10のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

## 【0247】

ステップE. 1-(1-メチルシクロプロピルメチル)-5-(イソプロピルスルホニル)-2-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール

塩化(1-メチルシクロプロピル)アセチル(ステップD)および2-アミノ-1-(N-シクロプロピルメチルアミノ)-4-(イソプロピルスルホニル)ベンゼン(実施例1のステップE)から、実施例5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。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.31(d, J=1.7Hz, 1H)、7.77(d, J=8.4, 1.7Hz, 1H)、7.48(d, J=8.4Hz, 1H)、4.12(d, J=6.8Hz, 2H)、3.24(m, J=7.0Hz, 1H)、2.99(s, 2H)、1.36~1.19(m, 1H)、1.32(d, J=7.0Hz, 6H)、1.19(s, 3H)、0.70~0.39(m, 8H)。

LC-MS(ESI) 347(M+H)<sup>+</sup>

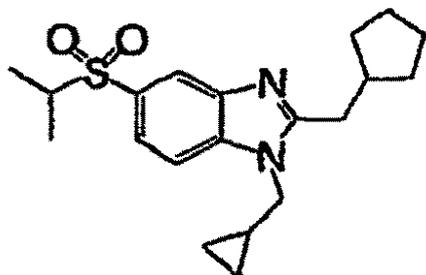
## 【0248】

(実施例12)

2-(シクロペンチルメチル)-1-(シクロプロピルメチル)-5-(イソプロピルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

## 【0249】

【化19】



ステップA. 塩化シクロペンチルアセチル

シクロプロピル酢酸の代わりに、シクロペンチル酢酸を用い、実施例10のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

## 【0250】

10

20

30

40

50

ステップ B . 2 - (シクロペンチルメチル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

塩化シクロペンチルアセチル (ステップ B) および 2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (イソプロピルスルホニル) ベンゼン (実施例 1 のステップ E) から、実施例 5 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.27 (d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H)、7.75 (dd,  $J = 8.4, 1.7\text{ Hz}$ , 1H)、7.46 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H)、4.08 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 2H)、3.23 (m,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1H)、2.93 (d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2H)、2.60 ~ 2.48 (m, 1H)、1.98 ~ 1.86 (m, 2H)、1.76 ~ 1.56 (m, 4H)、1.30 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H)、1.38 ~ 1.17 (m, 3H)、0.70 ~ 0.62 (m, 2H)、0.44 ~ 0.39 (m, 2H)。

10

LC-MS (ESI) 361 (M+H)<sup>+</sup>

m.p. 137

【0251】

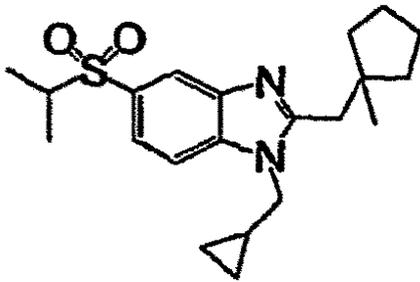
(実施例 13)

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (1 - メチルシクロペンチルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

【0252】

【化20】

20



ステップ A . 塩化 (1 - メチルシクロペンチル) アセチル

30

シクロプロピル酢酸の代わりに、(1 - メチルシクロペンチル) 酢酸 (Chem. Ber. 100, 978 ~ 983, 1967) を用い、実施例 10 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

【0253】

ステップ B . 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (1 - メチルシクロペンチルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

塩化 (1 - メチルシクロペンチル) アセチル (ステップ A) および 2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (イソプロピルスルホニル) ベンゼン (実施例 1 のステップ E) から、実施例 5 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。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.28 (d,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H)、7.75 (dd,  $J = 8.4, 1.6\text{ Hz}$ , 1H)、7.47 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H)、4.12 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 2H)、3.24 (m,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1H)、2.96 (s, 2H)、1.81 ~ 1.62 (m, 6H)、1.58 ~ 1.44 (m, 2H)、1.31 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 6H)、1.33 ~ 1.15 (m, 1H)、1.09 (s, 3H)、0.68 ~ 0.61 (m, 2H)、0.43 ~ 0.37 (m, 2H)。

LC-MS (ESI) 375 (M+H)<sup>+</sup>

m.p. 122

【0254】

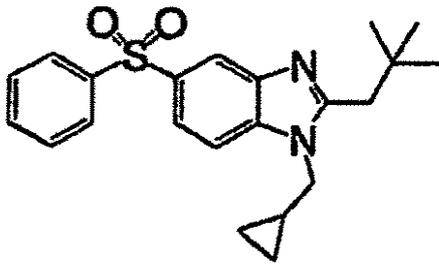
(実施例 14)

50

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (フェニル  
スルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール

【0255】

【化21】



10

ステップA . (シクロプロピルメチル) [2 - ニトロ - 4 - (フェニルスルホニル) フェニル] アミン

1 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (フェニルスルホニル) ベンゼン (J . Chem . Soc . Perkin Trans . 1, 1988, 991 ~ 998) およびシクロプロピルメチルアミンから、実施例5のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

LC - MS (ESI) 333 (M + 1)<sup>+</sup>

【0256】

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 - (フェニルスルホニル) ベンゼン

20

4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アニリンの代わりに、(シクロプロピルメチル) [2 - ニトロ - 4 - (フェニルスルホニル) フェニル] アミン (ステップA) を用い、実施例5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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.92 ~ 7.86 (m, 2H)、7.53 ~ 7.41 (m, 4H)、7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、2.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、1.20 ~ 1.04 (m, 1H)、0.61 ~ 0.55 (m, 2H)、0.28 ~ 0.22 (m, 2H)。

LC - MS (ESI) 303 (M + H)<sup>+</sup>、301 (M - H)<sup>+</sup>

30

【0257】

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

2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (N - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ) ベンゼンの代わりに、2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (フェニルスルホニル) ベンゼン (ステップB) を用い、実施例5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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.35 ~ 8.34 (m, 1H)、8.00 ~ 7.97 (m, 2H)、7.86 ~ 7.82 (m, 1H)、7.55 ~ 7.41 (m, 4H)、4.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、2.81 (s, 2H)、1.18 ~ 1.08 (m, 1H)、1.08 (s, 9H)、0.64 ~ 0.56 (m, 2H)、0.39 ~ 0.33 (m, 2H)。

40

LC - MS (ESI) 383 (M + H)<sup>+</sup>。

m . p . 173

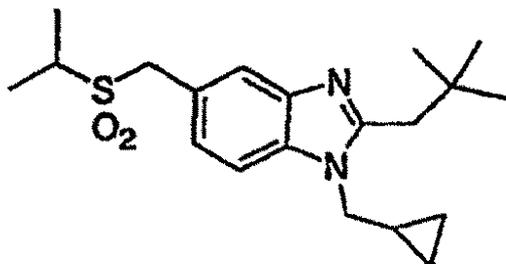
【0258】

(実施例15)

1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(イソプロピルスルホニル)メチル] - 1H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0259】

## 【化 2 2】



10

ステップ A . メチル 4 - [ ( シクロプロピルメチル ) アミノ ] - 3 - ニトロベノエート  
1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼンの代わりに、メチル  
4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾエート ( Lancaster Synthesis Ltd. ) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.90 ( d ,  $J = 2.0\text{ Hz}$  , 1 H )、8.43 ( br , s , 1 H )、8.04 ( dd ,  $J = 9.1$  ,  $2.0\text{ Hz}$  , 1 H )、6.84 ( d ,  $J = 9.1\text{ Hz}$  , 1 H )、3.90 ( s , 3 H )、3.22 ( dd ,  $J = 7.0$  ,  $4.9\text{ Hz}$  , 2 H )、1.26 ~ 1.13 ( m , 1 H )、0.72 ~ 0.65 ( m , 2 H )、0.38 ~ 0.32 ( m , 2 H )。

MS ( ESI ) 251 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

20

## 【 0 2 6 0 】

ステップ B . メチル 3 - アミノ - 4 - [ ( シクロプロピルメチル ) アミノ ] ベンゾエート

N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、メチル 4 - [ ( シクロプロピルメチル ) アミノ ] - 3 - ニトロベノエート ( ステップ A ) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.58 ( dd ,  $J = 8.4$  ,  $2.0\text{ Hz}$  , 1 H )、7.41 ( d ,  $J = 2.0\text{ Hz}$  , 1 H )、6.57 ( d ,  $J = 8.4\text{ Hz}$  , 1 H )、4.06 ( br , s , 1 H )、3.85 ( s , 3 H )、3.29 ( br , s , 2 H )、3.04 ~ 3.00 ( m , 2 H )、1.20 ~ 1.09 ( m , 1 H )、0.63 ~ 0.56 ( m , 2 H )、0.31 ~ 0.25 ( m , 2 H )。

30

MS ( ESI ) 221 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 1 】

ステップ C . 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 - カルボキシレート

2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼンの代わりに、メチル 3 - アミノ - 4 - [ ( シクロプロピルメチル ) アミノ ] ベンゾエート ( ステップ B ) 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。

40

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.47 ~ 8.46 ( m , 1 H )、7.97 ( dd ,  $J = 8.6$  ,  $1.5\text{ Hz}$  , 1 H )、7.37 ( d ,  $J = 8.6\text{ Hz}$  , 1 H )、4.10 ( d ,  $J = 7.1\text{ Hz}$  , 2 H )、3.94 ( s , 3 H )、2.83 ( s , 2 H )、1.29 ~ 1.19 ( m , 1 H )、1.09 ( s , 9 H )、0.65 ~ 0.57 ( m , 2 H )、0.41 ~ 0.35 ( m , 2 H )。

MS ( ESI ) 301 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 2 】

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 ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] メタノール

水素化アルミニウムリチウム ( 391 mg 、 8.3 mmol ) のテトラヒドロフラン (

50

15 ml) 懸濁液に、0 でメチル 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 - カルボキシレート (ステップ C、990 mg、3.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を添加した。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。混合物をフッ化カリウムおよび硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、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 = 1:2) で精製して、赤色のガムとして表題化合物 (573 mg、64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (s, 1H)、7.36 ~ 7.30 (m, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、2.81 (s, 2H)、1.23 ~ 1.10 (m, 1H)、1.07 (s, 9H)、0.61 ~ 0.55 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)、OH のピークは観察されなかった。

MS (ESI) 273 (M+H)<sup>+</sup>。

【0263】

ステップ E . 5 - (クロロメチル) - 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

[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]メタノール (ステップ D、200 mg、0.73 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0 で塩化メタンスルホニル (114 μl、1.5 mmol) およびトリエチルアミン (226 μl、1.6 mmol) を添加した。混合物を 0 で 1 時間、および室温で 2 時間攪拌した。水 (2 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (10 mM × 2) で抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、淡赤色の油として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.82 (br, s, 1H)、7.41 ~ 7.32 (m, 2H)、4.75 (s, 2H)、4.09 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、2.88 (s, 2H)、1.23 ~ 1.14 (m, 1H)、1.09 (s, 9H)、0.68 ~ 0.58 (m, 2H)、0.41 ~ 0.36 (m, 2H)。

MS (ESI) 291 (M+H)<sup>+</sup>。

【0264】

ステップ F . 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(イソプロピルチオ)メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール

水素化ナトリウム (ヘキサンで洗浄、30 mg、1.3 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液に、0 で 2 - プロパンチオール (117 μl、1.3 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、5 - (クロロメチル) - 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 (ステップ E) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液を添加し、混合物を 100 で 17.5 時間攪拌した。水 (5 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (15 ml × 2) で抽出し、ブライン (5 ml) で洗浄した。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 p TLC (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) で精製して、淡褐色の油として表題化合物 (74 mg、67%、2 ステップ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.65 (br, s, 1H)、7.32 ~ 7.23 (m, 2H)、4.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.87 (s, 2H)、2.88 ~ 2.82 (m, 1H)、2.80 (s, 2H)、1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)、1.24 ~ 1.13 (m, 1H)、1.08 (s, 9H)、0.62 ~ 0.56 (m, 2H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 331 (M+H)<sup>+</sup>。

【0265】

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

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(イソプロピルチオ)メチル] - 1

10

20

30

40

50

H - ベンゾイミダゾール (ステップ F) 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。得られた 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [(イソプロピルスルホニル)メチル] - 1H - ベンゾイミダゾールを酢酸エチルに溶解し、その溶液に酢酸エチル中 4 N の塩化水素を添加した。析出物を濾過で集め、白色の固体として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.11 (br, s, 1H)、7.74 ~ 7.71 (m, 1H)、7.65 ~ 7.63 (m, 1H)、4.37 (s, 2H)、4.23 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H)、3.21 (2, 2H)、3.15 ~ 3.06 (m, 1H)、1.44 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6H)、1.33 ~ 1.21 (m, 1H)、1.18 (s, 9H)、0.80 ~ 0.73 (m, 2H)、0.50 ~ 0.45 (m, 2H)。

10

MS (ESI) 363 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

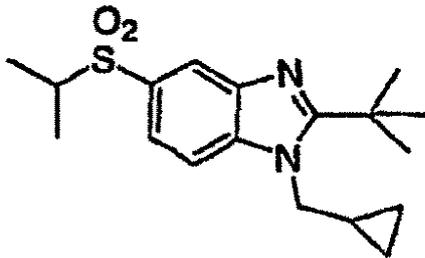
【0266】

(実施例 16)

2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0267】

【化23】



20

塩化 t - ブチルアセチルの代わりに、塩化ピバロイルを用い、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。

【0268】

得られた 2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾールを酢酸エチルに溶解し、その溶液に酢酸エチル中 4 N の塩化水素を添加した。析出物を濾過で集め、白色の固体として表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.77 ~ 8.69 (m, 1H)、7.84 ~ 7.72 (m, 2H)、4.52 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.29 ~ 3.16 (m, 1H)、1.82 (s, 9H)、1.26 ~ 1.23 (m, 7H)、0.88 ~ 0.81 (m, 2H)、0.67 ~ 0.61 (m, 2H)。

MS (ESI) 335 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

【0269】

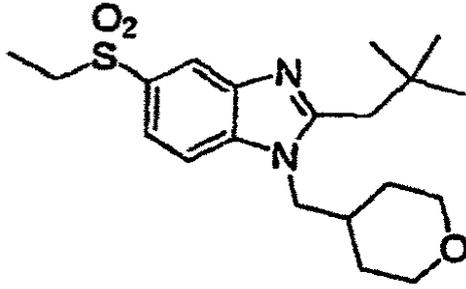
(実施例 17)

2 - (2, 2 - ジメチルプロピ) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール

40

【0270】

## 【化 2 4】



10

ステップ A . 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アニリン

1 - クロロ - 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン (実施例 2 のステップ C) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (Apollo Scientific Ltd.) から、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

ESI - MS 329 (M + H)<sup>+</sup>、327 (M - H)<sup>-</sup>

## 【0271】

ステップ B . 4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アニリン (ステップ A) 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。

20

ESI - MS 299 (M + H)<sup>+</sup>、297 (M - H)<sup>-</sup>

## 【0272】

ステップ C . 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (ステップ B) の酢酸エチル (16 ml) 溶液に、室温で塩化 t - ブチルアセチル (0.1 ml、0.8 mmol) を添加した。2 時間攪拌した後、混合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マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をエタノールおよび 2 N の水酸化ナトリウム溶液に溶解した。混合物を 130 で 30 分間マイクロ波にかけた。反応混合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マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をアミン被覆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、白色の固体として表題化合物 (103 mg、34%) を得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.80 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.02 ~ 3.93 (m, 2H)、3.35 ~ 3.25 (m, 2H)、3.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、2.84 (s, 2H)、2.15 ~ 2.02 (m, 1H)、1.49 ~ 1.39 (m, 4H)、1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H)、1.10 (s, 9H)。

40

ESI - MS 379 (M + H)<sup>+</sup>

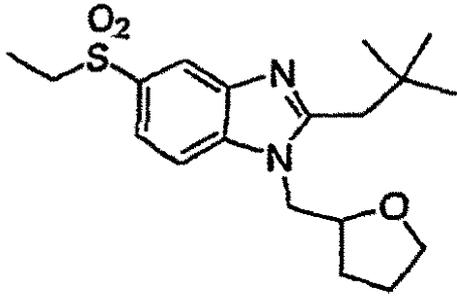
## 【0273】

(実施例 18)

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

## 【0274】

## 【化 2 5】



10

ステップ A . 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アニリン

1 - クロロ - 4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン (実施例 2 のステップ C ) および 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メタンアミン (Acros Organics から入手可能なテトラヒドロフルフリルアミン) から、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

E S I - M S 315 (M + H)<sup>+</sup>、313 (M - H)<sup>-</sup>

## 【0275】

20

ステップ B . 4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アニリン (ステップ A ) 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。

E S I - M S 285 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0276】

ステップ C . 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール

30

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの代わりに、4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (ステップ B ) を用い、実施例 17 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.34 ~ 4.28 (m, 2H)、4.42 ~ 4.16 (m, 1H)、3.86 ~ 3.68 (m, 2H)、3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.9 (s, 2H)、2.10 ~ 1.81 (m, 4H)、1.29 (t, J = 7.9 Hz, 3H)、1.10 (s, 9H)

40

E S I - M S 365 (M + H)<sup>+</sup>

m . p . 142

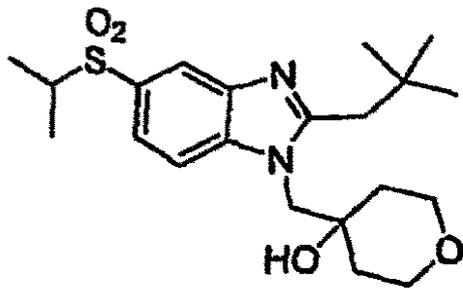
## 【0277】

(実施例 19)

4 - { [ 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール

## 【0278】

## 【化 2 6】



10

ステップ A . 4 - (アミノメチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール塩酸塩  
トルエン ( 5 0 m l ) 中のシアン化トリメチルシリル ( 6 . 8 m l , 5 1 . 0 m m o l )  
) およびヨウ化亜鉛 ( 1 0 0 m g , 0 . 3 1 m m o l ) の混合物に、0 でテトラヒドロ  
- 4 H - ピラン - 4 - オン ( 5 . 0 g , 4 9 . 9 m m o l ) を添加した。室温で3時間攪  
拌した後、混合物を0 で水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン懸濁液に添  
加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。0 に冷却した後、混合物をフッ化カ  
リウムおよび硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を  
酢酸エチル中4 Nの塩化水素で酸性化した。蒸発後、得られた析出物をメタノールで洗浄  
し、濾過で集めて、表題化合物 ( 4 . 2 g , 2 5 % ) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO - d 6 ) : 8 . 0 6 ( b r , 3 H ) , 3 . 6 1 ~ 3 . 6 0 ( m , 4 H ) , 2 . 7 9 ~ 2 . 7 7 ( m , 2 H ) , 1 . 6 1 ~ 1 . 4 7 ( m , 4 H ) 。

## 【 0 2 7 9 】

ステップ B . 4 - ( { [ 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロフェニル] アミノ }  
メチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン ( 実施例 1 のステ  
ップ C ) , 4 - (アミノメチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール塩酸塩 ( 実施  
例 1 9 のステップ A ) , およびトリエチルアミンから、実施例 5 のステップ A 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<sub>3</sub> ) : 8 . 7 5 ( b r , 1 H ) , 8 . 6 8 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 8 0 ( d d , J = 8 . 6 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d , J = 8 . 6 Hz , 1 H ) , 3 . 8 5 ~ 3 . 7 9 ( m , 4 H ) , 3 . 4 0 ( d , J = 5 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 2 3 ~ 3 . 1 3 ( m , 1 H ) , 1 . 8 4 ~ 1 . 6 8 ( m , 4 H ) , 1 . 3 1 ( d , J = 6 . 6 Hz , 6 H ) , OHのピークは同定されなかった。

30

MS ( ESI ) 3 5 9 ( M + H )<sup>+</sup> , 3 5 7 ( M - H )<sup>-</sup>

## 【 0 2 8 0 】

ステップ C . 4 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - (イソプロピルスルホニル) ] アミノ } メチ  
ル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリ  
ンの代わりに、4 - ( { [ 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロフェニル] アミ  
ノ } メチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (ステップ B ) 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。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 3 1 ~ 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 7 . 1 3 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 6 6 ( d , J = 8 . 6 Hz , 1 H ) , 4 . 3 9 ( b r , 1 H ) , 3 . 8 4 ~ 3 . 8 0 ( m , 4 H ) , 3 . 4 3 ( b r , 2 H ) , 3 . 1 8 ~ 3 . 0 7 ( m , 3 H ) , 1 . 8 6 ~ 1 . 6 7 ( m , 4 H ) , 1 . 2 6 ( d , J = 6 . 6 Hz , 6 H ) , OHのピークは同定されなかった。

MS ( ESI ) 3 2 9 ( M + H )<sup>+</sup> , 3 2 7 ( M - H )<sup>-</sup>

## 【 0 2 8 1 】

ステップ D . 4 - { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - (イソプロピルスルホ

50

ニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼンの代わりに、4 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ] アミノ } メチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール ( ステップ C ) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.27 ( d ,  $J = 2.2 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.72 ( dd ,  $J = 8.6$  ,  $2.2 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.57 ( d ,  $J = 8.6 \text{ Hz}$  , 1 H )、4.24 ( s , 2 H )、3.88 ~ 3.81 ( m , 2 H )、3.73 ~ 3.64 ( m , 2 H )、3.29 ~ 3.19 ( m , 1 H )、2.92 ( s , 2 H )、1.95 ~ 1.82 ( m , 2 H )、1.47 ~ 1.42 ( m , 2 H )、1.32 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 6 H )、1.08 ( s , 9 H )、OH のピークは同定されなかった。

MS ( ESI ) 409 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>

m . p . 189

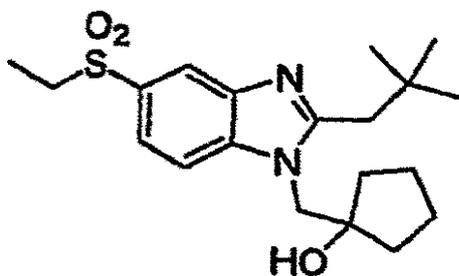
【 0282 】

( 実施例 20 )

1 - { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール

【 0283 】

【 化 27 】



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

1 - クロロ - 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン ( 実施例 2 のステップ C )、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 )、およびトリエチルアミンから、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.80 ( br , 1 H )、8.74 ( d ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.85 ( dd ,  $J = 8.9$  ,  $2.3 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.03 ( d ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$  , 1 H )、3.47 ( d ,  $J = 5.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、3.12 ( q ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、1.94 ~ 1.74 ( m , 8 H )、1.30 ( t ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 3 H )、OH のピークは同定されなかった。

MS ( ESI ) 329 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、327 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>

【 0284 】

ステップ B . 1 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ] アミノ } メチル ) シクロペンタノール

N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、1 - ( { [ 4 - ( エチルスルホニル ) - 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 E に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.35 ( dd ,  $J = 8.2$  ,  $2.0 \text{ Hz}$  , 1 H )、

7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.45 ~ 4.40 (m, 1H)、3.50 ~ 3.45 (m, 2H)、3.24 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.95 ~ 1.60 (m, 8H)、1.25 (d, J = 7.6 Hz, 3H)、OHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 299 (M + H)<sup>+</sup>、297 (M - H)<sup>-</sup>

【0285】

ステップC. 1 - { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール

2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼンの代わりに、1 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ] アミノ } メチル ) シクロペンタノール (ステップB) を使い、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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.38 (s, 2H)、3.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、2.95 (s, 2H)、1.92 ~ 1.63 (m, 8H)、1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H)、1.08 (s, 9H)、OHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>

m.p. 172

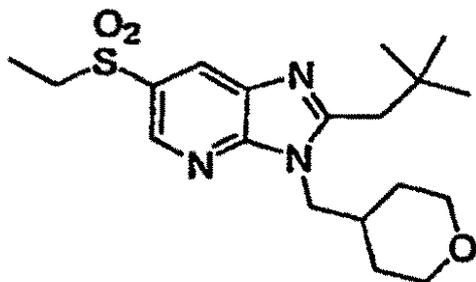
【0286】

(実施例21)

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( エチルスルホニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

【0287】

【化28】



ステップA. 5 - ( エチルチオ ) ピリジン - 2 - アミン

5 - ブロモ - 2 - ( 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 2 , 5 - アザジシロリジン - 1 - イル ) ピリジン ( 4 g、12.7 mmol、J. Am. Chem. Soc. 1997、119、5499 ~ 5511 ) のテトラヒドロフラン ( 40 ml ) 溶液に、窒素下、-78 で n - ブチルリチウムを添加した。2時間後、ジエチルジスルフィド ( 1.7 ml、12.7 mmol ) を添加し、混合物を - 78 で3時間攪拌した。温度を2時間かけて徐々に室温に上げた。混合物を氷冷炭酸水素ナトリウム水溶液に注入した。有機層を分離し、2Nの塩酸で抽出した。水層を分離し、塩基性化し、混合物を酢酸エチル ( 50 ml × 4 ) 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 = 1 : 1 ) で精製して、淡褐色の固体として表題化合物 ( 1.23 g、63% ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.52 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H)、6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.52 (br, 2H)、2.74 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

MS (ESI) 155 (M + H)<sup>+</sup>

【0288】

ステップB. 5 - (エチルスルホニル)ピリジン - 2 - アミン

5 - (エチルチオ)ピリジン - 2 - アミン (ステップA、1.23 g、7.96 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (1.2 ml、15.9 mmol) および m - クロロ過安息香酸 (4.3 g、17.5 mmol) を添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液 (20 ml) を添加した。混合物をジクロロメタン (30 ml × 3) で抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml × 2) で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、白色の固体として表題化合物 (1.43 g、97%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.84 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H)、6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.21 (br, 2H)、3.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

MS (ESI) 187 (M + H)<sup>+</sup>、185 (M - H)<sup>-</sup>

【0289】

ステップC. 5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - オール

5 - (エチルスルホニル)ピリジン - 2 - アミン (ステップB、1.43 g、7.7 mmol) の溶液に、90 で硝酸 (発煙、3.2 ml、77 mmol) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を氷水に注入した。得られた混合物を酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。有機抽出物を水 (15 ml × 2) で洗浄し、濃縮した。残留固体をメタノールで洗浄し、濾過で集めて、淡黄色の固体として表題化合物 (575 mg、32%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.62 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H)、8.35 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H)、3.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)、OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 187 (M + H)<sup>+</sup>、185 (M - H)<sup>-</sup>

【0290】

ステップD. 2 - クロロ - 5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン

5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - オール (ステップC、575 mg、2.5 mmol) の塩化チオニル (7 ml) 溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) を添加した。混合物を還流下で 2 時間攪拌し、濃縮し、白色固体として粗表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、3.55 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0291】

ステップE. 5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミン

2 - クロロ - 5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン (ステップD) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (Apollo Scientific Ltd.) から、実施例 5 のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.74 (br, 1H)、4.06 ~ 4.00 (m, 2H)、3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.46 ~ 3.36 (m, 2H)、3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、2.02 ~ 1.90 (m, 1H)、1.74 ~ 1.69 (m, 2H)、1.51 ~ 1.40 (m, 2H)、1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

MS (ESI) 330 (M + H)<sup>+</sup>、328 (M - H)<sup>-</sup>

【0292】

10

20

30

40

50

ステップ F . 5 - (エチルスルホニル) - N<sup>2</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミン (ステップ E) 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8 . 2 4 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H)、7 . 2 2 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H)、4 . 9 5 (br , 1 H)、4 . 0 3 ~ 3 . 9 8 (m , 2 H)、3 . 5 1 ~ 3 . 3 6 (m , 4 H)、3 . 2 8 (br , 2 H)、3 . 0 8 (q , J = 7 . 3 Hz , 2 H)、2 . 0 3 ~ 1 . 8 7 (m , 1 H)、1 . 7 3 ~ 1 . 6 9 (m , 2 H)、1 . 4 8 ~ 1 . 3 7 (m , 2 H)、1 . 2 9 (t , J = 7 . 3 Hz , 3 H)。

10

MS (ESI) 300 (M + H)<sup>+</sup>、298 (M - H)<sup>-</sup>

【0293】

ステップ G . 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンの代わりに、5 - (エチルスルホニル) - N<sup>2</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン (ステップ F) を用い、実施例 17 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。

20

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8 . 8 5 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H)、8 . 4 7 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H)、4 . 2 4 (d , J = 7 . 3 Hz , 2 H)、4 . 0 1 ~ 3 . 9 3 (m , 2 H)、3 . 3 6 ~ 3 . 2 7 (m , 2 H)、3 . 2 0 (q , J = 7 . 3 Hz , 2 H)、2 . 8 7 (s , 2 H)、2 . 3 5 ~ 2 . 1 6 (m , 1 H)、1 . 5 0 ~ 1 . 4 2 (m , 4 H)、1 . 3 5 (t , J = 7 . 3 Hz , 3 H)、1 . 1 2 (s , 9 H)。

MS (ESI) 380 (M + H)<sup>+</sup>、378 (M - H)<sup>-</sup>

m . p . 191

【0294】

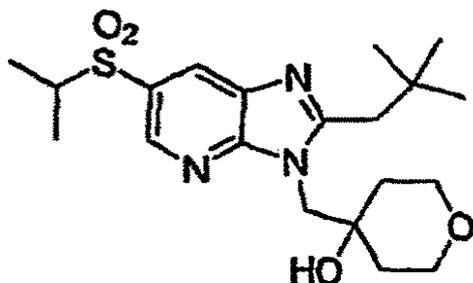
(実施例 22)

4 - { [2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

30

【0295】

【化29】



40

ステップ A . 5 - (イソプロピルチオ) ピリジン - 2 - アミン

ジエチルジスルフィドの代わりに、ジイソプロピルジスルフィドを用い、実施例 21 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8 . 1 7 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H)、7 . 5 4 (dd , J = 8 . 6 , 2 . 3 Hz , 1 H)、6 . 4 7 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H)、4 . 5 9 (br , 2 H)、3 . 1 4 ~ 3 . 0 0 (m , 1 H)、1 . 2 2 (d , J = 6 . 6 Hz

50

, 6 H)。

MS (ESI) 169 (M + H)<sup>+</sup>

【0296】

ステップB . 5 - (イソプロピルスルホニル)ピリジン - 2 - アミン

5 - (エチルチオ)ピリジン - 2 - アミンの代わりに、5 - (イソプロピルチオ)ピリジン - 2 - アミン (ステップA) を用い、実施例 21 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.81 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H)、6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、5.10 (br, 2H)、3.20 ~ 3.08 (m, 1H)、1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10

MS (ESI) 201 (M + H)<sup>+</sup>、199 (M - H)<sup>-</sup>

【0297】

ステップC . 5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - オール

5 - (エチルスルホニル)ピリジン - 2 - アミンの代わりに、5 - (イソプロピルスルホニル)ピリジン - 2 - アミン (ステップB) を用い、実施例 21 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。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.33 (dd, J = 2.6 Hz, 1H)、3.77 ~ 3.17 (m, 1H)、1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H)、OH のピークは同定されなかった。

20

MS (ESI) 247 (M + H)<sup>+</sup>、245 (M - H)<sup>-</sup>

【0298】

ステップD . 2 - クロロ - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン

5 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - オールの代わりに、5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - オール (ステップC) を用い、実施例 21 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。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、3.70 ~ 3.41 (m, 1H)、1.22 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

30

【0299】

ステップE . 5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミン

2 - クロロ - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン (ステップD)、4 - (アミノメチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール塩酸塩 (実施例 19 のステップA)、およびトリエチルアミンから、実施例 5 のステップA に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.94 (br, 1H)、8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、3.85 ~ 3.78 (m, 6H)、3.27 ~ 3.17 (m, 1H)、1.84 ~ 1.73 (m, 2H)、1.66 ~ 1.61 (m, 2H)、1.36 (d, J = 7.6 Hz, 6H)、OH のピークは同定されなかった。

40

MS (ESI) 360 (M + H)<sup>+</sup>、358 (M - H)<sup>-</sup>

【0300】

ステップF . 5 - (イソプロピルスルホニル) - N<sup>2</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2, 3 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミン (ステップE) 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.21 (

50

d, J = 2.0 Hz, 1H)、5.31 (br, 1H)、4.77 (br, 1H)、3.83 ~ 3.79 (m, 4H)、3.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.39 (br, 2H)、3.18 ~ 3.08 (m, 1H)、1.74 ~ 1.64 (m, 4H)、1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H)、OHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 330 (M+H)<sup>+</sup>、328 (M-H)<sup>-</sup>

【0301】

ステップG. 4 - { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

4 - ( エチルスルホニル ) - N<sup>1</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンの代わりに、5 - ( イソプロピルスルホニル ) - N<sup>2</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン ( ステップF ) を使い、実施例 17 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.77 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) 、 8.48 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) 、 4.45 ( s , 1 H ) 、 4.38 ( s , 2 H ) 、 3.85 ~ 3.71 ( m , 4 H ) 、 3.32 ~ 3.22 ( m , 1 H ) 、 2.92 ( s , 2 H ) 、 1.83 ~ 1.71 ( m , 2 H ) 、 1.44 ~ 1.40 ( m , 2 H ) 、 1.36 ( d , J = 6.6 Hz , 6 H ) 、 1.12 ( s , 9 H ) 、 OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 410 (M+H)<sup>+</sup>、408 (M-H)<sup>-</sup> S

m.p. 179

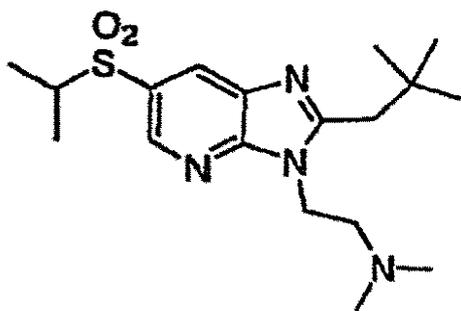
【0302】

(実施例 23)

2 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミン

【0303】

【化30】



30

ステップA. N<sup>1</sup> - [ 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル ] - N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン

2 - クロロ - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - ニトロピリジン ( 実施例 22 のステップD ) および N , N - ジメチルエチレンジアミンから、実施例 5 のステップA に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 9.03 ( br , 1 H ) 、 8.82 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) 、 8.76 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) 、 3.79 ~ 3.72 ( m , 2 H ) 、 3.26 ~ 3.16 ( m , 1 H ) 、 2.61 ( t , J = 5.9 Hz , 2 H ) 、 2.32 ( s , 6 H ) 、 1.35 ( d , J = 7.3 Hz , 6 H ) 。

MS (ESI) 317 (M+H)<sup>+</sup>、315 (M-H)<sup>-</sup>

【0304】

ステップB. N<sup>2</sup> - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン

50

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、N' - [5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル] - N, N - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (ステップ A) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.16 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、5.63 (br, 1H)、3.65 ~ 3.50 (m, 4H)、3.18 ~ 3.08 (m, 1H)、2.71 ~ 2.67 (m, 2H)、2.36 (s, 6H)、1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

MS (ESI) 287 (M + H)<sup>+</sup>、285 (M - H)<sup>-</sup>

【0305】

ステップ C . 2 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル] - N, N - ジメチルエタンアミン

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの代わりに、N<sup>2</sup> - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 5 - (イソプロピルスルホニル) ピリジン - 2, 3 - ジアミン (ステップ B) を用い、実施例 17 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<sub>3</sub>) : 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.31 ~ 3.21 (m, 1H)、2.89 (s, 2H)、2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、2.32 (s, 6H)、1.35 (d, J = 7.3 Hz, 6H)、1.13 (s, 9H)。

MS (ESI) 367 (M + H)<sup>+</sup>

m.p. 119

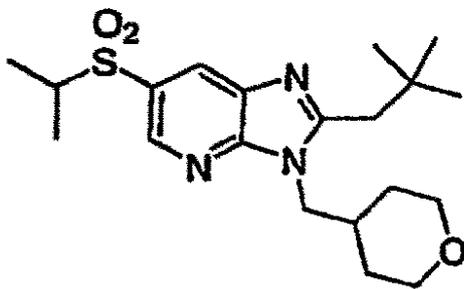
【0306】

(実施例 24)

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

【0307】

【化 31】



ステップ A . 5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミン

2 - クロロ - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン (実施例 22 のステップ D) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (Apollo Scientific Ltd.) から、実施例 5 のステップ A 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<sub>3</sub>) : 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.75 ~ 8.70 (m, 1H)、4.05 ~ 4.00 (m, 2H)、3.67 ~ 3.63 (m, 2H)、3.41 (dt, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H)、3.27 ~ 3.17 (m, 1H)、2.08 ~ 1.90 (m, 1H)、1.74 ~ 1.70 (m, 2H)、1.51 ~ 1.40 (m, 2H)、1.36 (d, J =

10

20

30

40

50

7.3 Hz, 6H)。

MS (ESI) 344 (M+H)<sup>+</sup>, 342 (M-H)<sup>-</sup>

【0308】

ステップB. 5-(イソプロピルスルホニル)-N<sup>2</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2,3-ジアミン

N-(シクロプロピルメチル)-4-(イソプロピルスルホニル)-2-ニトロアニリンの代わりに、5-(イソプロピルスルホニル)-3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2-アミン(ステップA)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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.94 (br, 1H)、4.03 ~ 3.98 (m, 2H)、3.51 ~ 3.36 (m, 4H)、3.26 (br, 2H)、3.19 ~ 3.09 (m, 1H)、2.03 ~ 1.86 (m, 1H)、1.74 ~ 1.68 (m, 2H)、1.48 ~ 1.35 (m, 2H)、1.31 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。

MS (ESI) 314 (M+H)<sup>+</sup>, 312 (M-H)<sup>-</sup>

【0309】

ステップC. 2-(2,2-ジメチルプロピル)-6-(イソプロピルスルホニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

4-(エチルスルホニル)-N<sup>1</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(実施例17のステップB)の代わりに、5-(イソプロピルスルホニル)-N<sup>2</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピリジン-2,3-ジアミン(ステップB)を用い、実施例17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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.23 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.00 ~ 3.94 (m, 2H)、3.37 ~ 3.25 (m, 3H)、2.87 (s, 2H)、2.32 ~ 2.14 (m, 1H)、1.51 ~ 1.43 (m, 4H)、1.36 (d, J = 6.6 Hz, 6H)、1.13 (s, 9H)。

MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>

m.p. 201

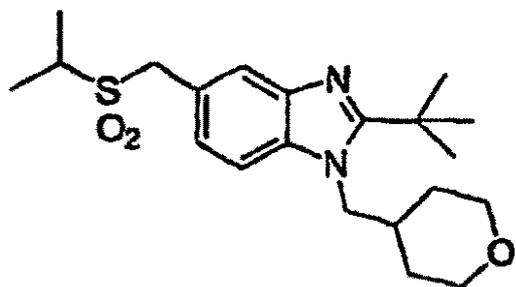
【0310】

(実施例25)

2-t-ブチル-5-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0311】

【化32】



ステップA. メチル3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]ベンゾエート

メチル4-クロロ-3-ニトロベンゾエート (Lancaster Synthesi

s Ltd.) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (Apollo Scientific Ltd.) から、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.90 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、8.47 (br, 1H)、8.07 (dd,  $J = 8.8, 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、6.88 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.06 ~ 4.01 (m, 2H)、3.91 (s, 3H)、3.48 ~ 3.39 (m, 2H)、3.30 ~ 3.26 (m, 2H)、2.04 ~ 1.74 (m, 3H)、1.52 ~ 1.38 (m, 2H)。

MS (ESI) 295 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、293 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0312】

ステップ B . メチル 3 - アミノ - 4 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ベンゾエート

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、メチル 3 - ニトロ - 4 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ベンゾエート (ステップ A) 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (dd,  $J = 8.1, 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、7.42 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、6.59 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H)、4.09 ~ 3.99 (m, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.41 (dt,  $J = 11.7, 2.2 \text{ Hz}$ , 2H)、3.22 (br, 2H)、3.13 ~ 3.08 (m, 2H)、1.98 ~ 1.83 (m, 1H)、1.76 ~ 1.71 (m, 2H)、1.48 ~ 1.34 (m, 2H)。

MS (ESI) 265 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、263 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0313】

ステップ C . メチル 3 - [ (2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ ] - 4 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ベンゾエート

メチル 3 - アミノ - 4 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ベンゾエート (ステップ B、527 mg、1.93 mmol) の酢酸エチル (16 ml) 溶液に、室温で塩化ピバロイル (256 mg、2.12 mmol) を添加した。室温で 14 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。混合物をジクロロメタンで抽出した。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 (455 mg、71%) を得た。

MS (ESI) 349 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、348 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0314】

ステップ D . メチル 2 - t - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシレート

メチル 3 - [ (2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ ] - 4 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ベンゾエート (ステップ C、455 mg、1.31 mmol) とピバル酸 (2.20 g、21.5 mmol) の混合物を、120 °C で 12 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をジクロロメタンで希釈した。その溶液を 1 N の水酸化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。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、白色の固体として表題化合物 (327 mg、76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.48 (s, 1H)、7.97 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、7.36 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.23 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H)、4.00 ~ 3.95 (m, 2H)、3.93 (s, 3H)、3.36 ~ 3.28 (m, 2H)、2.38 ~ 2.24 (m, 1H)、1.58 (s, 9H)、1.55 ~ 1.46 (m, 4H)。

MS (ESI) 331 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0315】

10

20

30

40

50

ステップ E . [ 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] メタノール

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 - カルボキシレートの代わりに、メチル 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシレート ( ステップ D ) を用い、実施例 15 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.72 ( br , 1 H )、7.34 ~ 7.26 ( m , 2 H )、4.77 ( s , 2 H )、4.21 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.01 ~ 3.93 ( m , 2 H )、3.35 ~ 3.27 ( m , 2 H )、2.37 ~ 2.22 ( m , 1 H )、1.83 ( br , 1 H )、1.56 ( s , 9 H )、1.54 ~ 1.46 ( m , 4 H )

MS ( ESI ) 303 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0316 】

ステップ F . 2 - t - ブチル - 5 - ( クロロメチル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

[ 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 ] メタノールの代わりに、[ 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] メタノール ( ステップ E ) を用い、実施例 15 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.03 ( br , 1 H )、7.42 ( br , 2 H )、4.73 ( s , 2 H )、4.28 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.07 ~ 3.94 ( m , 2 H )、3.37 ~ 3.28 ( m , 2 H )、2.37 ~ 2.22 ( m , 1 H )、1.64 ( s , 9 H )、1.60 ~ 1.47 ( m , 4 H )。

MS ( ESI ) 321 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0317 】

ステップ G . 2 - t - ブチル - 5 - [ ( イソプロピルチオ ) メチル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 - ( クロロメチル ) - 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の代わりに、2 - t - ブチル - 5 - ( クロロメチル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ( ステップ F ) を用い、実施例 15 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.65 ( br , 1 H )、7.30 ~ 7.22 ( m , 2 H )、4.19 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.03 ~ 3.94 ( m , 2 H )、3.85 ( s , 2 H )、3.36 ~ 3.28 ( m , 2 H )、2.81 ( 七重線 ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 1 H )、2.38 ~ 2.22 ( m , 1 H )、1.56 ( s , 9 H )、1.53 ~ 1.49 ( m , 4 H )、1.25 ( d ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 6 H )。

MS ( ESI ) 361 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0318 】

ステップ H . 2 - t - ブチル - 5 - [ ( イソプロピルスルホニル ) メチル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルチオ ) ベンゼンの代わりに、2 - t - ブチル - 5 - [ ( イソプロピルチオ ) メチル ] - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ( ステップ G ) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.71 ( br , 1 H )、7.36 ( br , 2 H )、4.34 ( s , 2 H )、4.21 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.03 ~ 3.95 ( m , 2 H )、3.40 ~ 3.28 ( m , 2 H )、3.05 ( 七重線 ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 1

10

20

30

40

50

H)、2.38~2.23 (m, 1H)、1.57 (s, 9H)、1.55~1.48 (m, 4H)、1.37 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

MS (ESI) 393 (M+H)<sup>+</sup>。

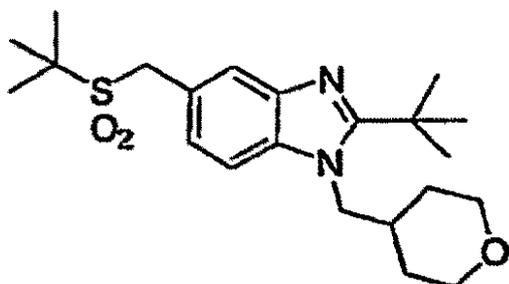
【0319】

(実施例26)

2-t-ブチル-5-[(t-ブチルスルホニル)メチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0320】

【化33】



10

ステップA. 2-t-ブチル-5-[(t-ブチルチオ)メチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

20

2-t-ブチル-5-(クロロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例25のステップF)および2-メチル-2-プロパンチオールから、実施例15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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (br, 1H)、7.27~7.25 (m, 2H)、4.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.04~3.93 (m, 2H)、3.88 (s, 2H)、3.35~3.26 (m, 2H)、2.39~2.20 (m, 1H)、1.55 (s, 9H)、1.52~1.45 (m, 4H)、1.36 (s, 9H)。

MS (ESI) 375 (M+H)<sup>+</sup>。

【0321】

30

ステップB. 2-t-ブチル-5-[(t-ブチルスルホニル)メチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

1-クロロ-4-(イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、2-t-ブチル-5-[(t-ブチルチオ)メチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール(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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (br, 1H)、7.38~7.32 (m, 2H)、4.32 (s, 2H)、4.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.02~3.94 (m, 2H)、3.36~3.28 (m, 2H)、2.37~2.22 (m, 1H)、1.56 (s, 9H)、1.53~1.49 (m, 4H)、1.44 (s, 9H)。

40

MS (ESI) 407 (M+H)<sup>+</sup>。

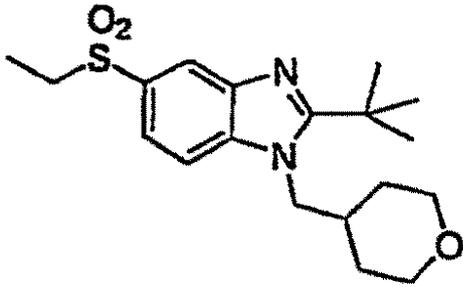
【0322】

(実施例27)

2-t-ブチル-5-(エチルスルホニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0323】

## 【化 3 4】



10

ステップ A . 2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

塩化 t - ブチルアセチルの代わりに、塩化ピバロイルを用い、実施例 17 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<sub>3</sub>) : 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.28 ~ 4.25 (m, 2H)、4.03 ~ 3.99 (m, 2H)、3.37 ~ 3.28 (m, 2H)、3.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.61 ~ 1.45 (m, 13H)、1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

ESI-MS 365 (M+H)<sup>+</sup>

20

## 【0324】

ステップ B . 2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (ステップ A、113 mg、0.31 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、酢酸エチル (1 ml) 中 4 N の塩化水素を添加した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルおよびメタノールから再結晶して、白色の固体として表題化合物 (92.5 mg、0.23 mmol、74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.73 (s, 1H)、7.88 ~ 7.85 (m, 1H)、7.76 ~ 7.73 (m, 1H)、4.49 ~ 4.46 (m, 2H)、4.05 ~ 4.00 (m, 2H)、3.39 ~ 3.31 (m, 2H)、3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、2.40 ~ 2.26 (m, 1H)、1.81 (s, 9H)、1.69 ~ 1.49 (m, 4H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

30

ESI-MS 365 (M+H)<sup>+</sup>

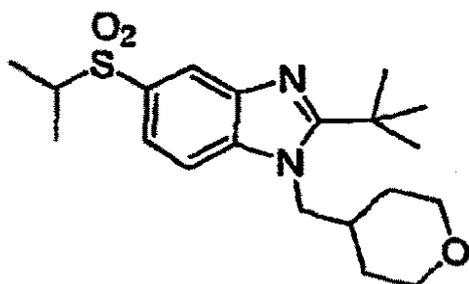
## 【0325】

(実施例 28)

2 - t - ブチル - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

## 【0326】

## 【化 3 5】



40

50

ステップ A . 4 - (イソプロピルスルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - ニトロアニリン

1 - (2 - アミノエチル)ピロリジンの代わりに、4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (Apollo Scientific Ltd.) を用い、実施例 5 のステップ A 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<sub>3</sub>) : 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.53 (br, 1H)、7.85 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz)、6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、4.08 ~ 4.02 (m, 2H)、3.49 ~ 3.39 (m, 2H)、3.32 ~ 3.27 (m, 2H)、3.25 ~ 3.14 (m, 1H)、2.07 ~ 1.93 (m, 1H)、1.80 ~ 1.75 (m, 2H)、1.54 ~ 1.38 (m, 2H)、1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

ESI-MS 343 (M+H)<sup>+</sup>、341 (M-H)<sup>-</sup>

【0327】

ステップ B . 4 - (イソプロピルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、4 - (イソプロピルスルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - ニトロアニリン (ステップ A) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.36 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 2.0 Hz)、6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.12 ~ 4.00 (m, 3H)、3.51 ~ 3.38 (m, 2H)、3.32 (br, 2H)、3.18 ~ 3.09 (m, 3H)、2.01 ~ 1.81 (m, 1H)、1.77 ~ 1.72 (m, 2H)、1.50 ~ 1.35 (m, 2H)、1.28 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。

ESI-MS 313 (M+H)<sup>+</sup>、311 (M-H)<sup>-</sup>

【0328】

ステップ C . 2 - t - ブチル - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

4 - (イソプロピルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (ステップ B) および塩化ピバロイルから、実施例 17 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<sub>3</sub>) : 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.28 ~ 4.25 (m, 2H)、4.04 ~ 3.96 (m, 2H)、3.38 ~ 3.17 (m, 3H)、2.39 ~ 2.20 (m, 1H)、1.60 ~ 1.50 (m, 13H)、1.30 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。

ESI-MS 379 (M+H)<sup>+</sup>

【0329】

ステップ D . 2 - t - ブチル - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - t - ブチル - 5 - (イソプロピルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (ステップ C) を用い、実施例 27 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.65 (s, 1H)、7.75 (s, 2H)、4.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.05 ~ 4.00 (m, 2H)、3.40 ~ 3.31 (m, 2H)、3.25 ~ 3.15 (m, 1H)、2.39 ~ 2.23 (m, 1H)、1.82 (s, 9H)、1.66 ~ 1.49 (m, 4H)、1.23 (d, J = 6.6

10

20

30

40

50

H z , 6 H ) 。

E S I - M S 3 7 9 ( M + H ) <sup>+</sup>

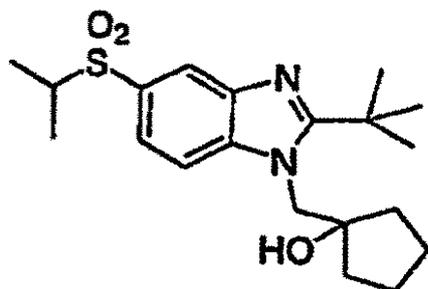
【 0 3 3 0 】

( 実 施 例 2 9 )

1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノールおよびその塩酸塩

【 0 3 3 1 】

【 化 3 6 】



10

ステップ A . 1 - ( { [ 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロフェニル ] アミノ } メチル ) シクロペンタノール

20

1 - ( 2 - アミノエチル ) ピロリジンの代わりに、1 - ( アミノメチル ) シクロペンタノール塩酸塩 ( J . M e d . C h e m . 1 9 8 1 , 2 4 , 1 2 ~ 1 6 ) およびトリエチルアミンを用い、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

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

M S ( E S I ) 3 4 3 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 3 4 1 ( M - H ) <sup>-</sup>

【 0 3 3 2 】

ステップ B . 1 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) フェニル ] アミノ } メチル ) シクロペンタノール

30

N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、1 - ( { [ 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 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 E に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 3 2 ( d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H ) 、 7 . 1 6 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) 、 6 . 6 8 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) 、 4 . 4 3 ( b r , 1 H ) 、 3 . 4 3 ( b r , 2 H ) 、 3 . 2 5 ( d , J = 5 . 9 H z , 2 H ) 、 3 . 1 7 ~ 3 . 0 8 ( m , 1 H ) 、 1 . 9 0 ~ 1 . 6 5 ( m , 8 H ) 、 1 . 2 7 ( d , J = 6 . 6 H z , 6 H ) 、 O H のピークは同定されなかった。

40

M S ( E S I ) 3 1 3 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 3 1 1 ( M - H ) <sup>-</sup>

【 0 3 3 3 】

ステップ C . 1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール

1 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) フェニル ] アミノ } メチル ) シクロペンタノール ( ステップ B ) および塩化ピバロイルから、実施例 1 7 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。

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 2 9 ( b r , 1 H ) 、 7 . 7 4 ( b r , 2 H ) 、 4 . 6 3 ( s , 2 H ) 、 3 . 2 7 ~ 3 . 1 7 ( m , 1 H ) 、 1 . 8 8 ~ 1 . 7 0 ( m , 8 H ) 、 1 . 5 8 ( s , 9 H ) 、 1 . 3 0 ( d , J = 7 . 3 H z , 6 H ) 、 O H のピークは

50

同定されなかった。

MS (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>

【0334】

ステップD . 1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 1 H - 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C ) を用い、実施例 27 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 39 ( br , 1 H )、7 . 93 ( d , J = 8 . 6 Hz , 1 H )、7 . 84 ~ 7 . 80 ( m , 1 H )、4 . 78 ( s , 2 H )、3 . 24 ~ 3 . 14 ( m , 1 H )、2 . 06 ~ 1 . 44 ( m , 17 H )、1 . 21 ( d , J = 6 . 6 Hz , 6 H )、OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>

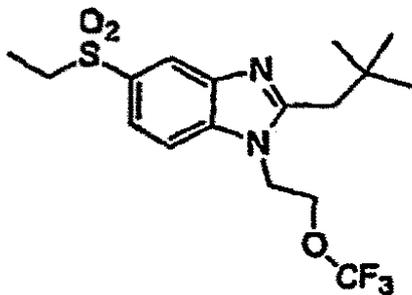
【0335】

( 実施例 30 )

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール

【0336】

【化37】



ステップA . 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロ - N - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] アニリン

1 - クロロ - 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン ( 実施例 2 のステップC )、2 - ( トリフルオロメトキシ ) エタンアミン塩酸塩 ( J . Org . Chem . 2001、66、1061 ~ 1063 )、およびトリエチルアミンから、実施例 5 のステップA に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 77 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H )、8 . 62 ( br , 1 H )、7 . 92 ( dd , J = 9 . 2 , 2 . 0 Hz , 1 H )、7 . 01 ( d , J = 9 . 2 Hz , 1 H )、4 . 28 ( t , J = 5 . 6 Hz , 2 H )、3 . 79 ~ 3 . 73 ( m , 2 H )、3 . 13 ( q , J = 7 . 3 Hz , 2 H )、1 . 31 ( t , J = 7 . 3 Hz , 3 H )。

MS (ESI) 343 (M+H)<sup>+</sup>、341 (M-H)<sup>-</sup>

【0337】

ステップB . 4 - ( エチルスルホニル ) - N<sup>1</sup> - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロ - N - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] アニリン ( ステップA ) 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。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.39 (dd,  $J = 8.6, 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.23 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、6.67 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.24 (t,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 2H)、3.59~3.47 (m, 3H)、3.44 (br, 2H)、3.07 (q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 2H)、1.26 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 3H)。

MS (ESI) 313 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、311 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>

【0338】

ステップC. 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - アミノ - 1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - (イソプロピルスルホニル)ベンゼンの代わりに、4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (ステップB) 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.33 (s, 1H)、7.85~7.81 (m, 1H)、7.44 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.55 (t,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 2H)、4.27 (t,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 2H)、3.17 (q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)、2.86 (s, 2H)、1.29 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H)、1.13 (s, 9H)。

MS (ESI) 393 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

m.p. 133

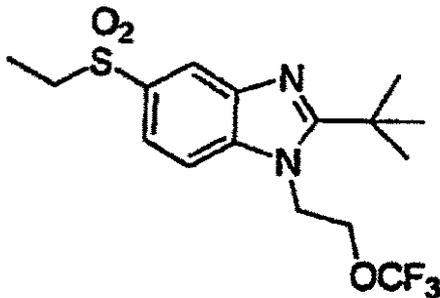
【0339】

(実施例31)

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 1H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0340】

【化38】



ステップA. N - (5 - (エチルスルホニル) - 2 - {[2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (172 mg、0.55 mmol、実施例30のステップB) のジクロロエタン (12 ml) 溶液に、室温で塩化ピバロイル (72 mg、0.6 mmol) を添加した。24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。有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、白色の固体として表題化合物 (187 mg、86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65~7.58 (m, 2H)、7.37 (br, 1H)、6.77 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H)、4.21 (t,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 2H)、3.51 (t,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 2H)、3.08 (q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)、1.37 (br, 1H)、1.35 (s, 9H)、1.27 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H)。

MS (ESI) 397 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、395 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

## 【0341】

ステップB . 2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール

N - ( 5 - (エチルスルホニル) - 2 - { [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル ] アミノ } フェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( 187 mg、0.47 mmol、ステップA ) を、エタノールおよび 2 N の水酸化ナトリウム溶液に溶解した。混合物を 140 で 30 分間マイクロ波にかけた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を P T L C ( 溶離液としてヘキサン : アセトン = 3 : 1 ) で精製して、黄色の油として表題化合物 ( 60 mg、34% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.33 ( d ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.82 ( dd ,  $J = 8.8$  ,  $1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.48 ( d ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$  , 1 H )、4.73 ( t  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.35 ( t ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$  , 2 H )、3.14 ( q ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、1.59 ( s , 9 H )、1.26 ( t ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 3 H )。

MS (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0342】

ステップC . 2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール (ステップB) を用い、実施例 27 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8.25 ( d ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、8.07 ( d ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$  , 1 H )、7.91 ( dd ,  $J = 8.8$  ,  $1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、5.01 ( t ,  $J = 5.1 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.55 ( t ,  $J = 5.1 \text{ Hz}$  , 2 H )、3.36 ( q ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、1.58 ( s , 9 H )、1.09 ( t ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 3 H )。

MS (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>。

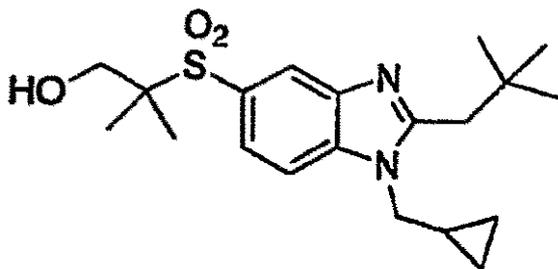
## 【0343】

(実施例 32)

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 - オール

## 【0344】

【化 39】



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

1,4-ジブロモ-2-ニトロベンゼン ( 750 mg、2.7 mmol ) とシクロプロパンメチルアミン ( 579  $\mu\text{l}$ 、6.7 mmol ) の混合物を 80 で 18 時間攪拌した。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 ( 723 mg、100% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.32 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H)、8.11 (br, 1H)、7.49~7.46 (m, 1H)、6.72 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 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 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0345】

ステップB. 4-ブロモ-N<sup>1</sup>-(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(18ml)および水(6ml)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、1.7g、6.2mmol)、鉄(1.7g、31.2mmol)、および塩化アンモニウム(33mg、0.62mmol)の混合物を、還流下で4時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル(40ml)に溶解し、アンモニア水を含む水で、混合物を洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、褐色の油として表題化合物(1.48g、98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 6.88 (dd,  $J = 8.4, 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、6.83 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、6.47 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H)、3.41 (br, 3H)、2.90 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H)、1.19~1.06 (m, 1H)、0.60~0.54 (m, 2H)、0.27~0.22 (m, 2H)。

MS (ESI) 241 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0346】

ステップC. 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、および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-N<sup>1</sup>-(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、1.48g、6.15mmol)の酢酸エチル(30ml)溶液に、室温で塩化t-ブチルアセチル(940 $\mu\text{l}$ 、6.77mmol)を添加した。1時間攪拌した後、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.29g、6.77mmol)を添加し、混合物を還流下で9時間攪拌した。水(20ml)およびアンモニア水溶液(10ml)を添加し、混合物を酢酸エチル(30ml $\times$ 2)で抽出し、ブライン(10ml)で洗浄した。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、褐色の油として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(965mg、49%)、および白色の固体として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(761mg、36%)を得た。

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:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.88 (d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H)、7.33 (dd,  $J = 8.5, 1.8 \text{ Hz}$ , 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 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

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:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.42 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、7.21 (dd,  $J = 8.6, 2.0 \text{ Hz}$ , 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

10

20

30

40

50

, 2 H)、0.27 ~ 0.21 (m, 2 H)。

MS (ESI) 339 (M + H)<sup>+</sup>、337 (M - H)<sup>-</sup>。

【0347】

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール

トルエン (40 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、761 mg、2.24 mmol) と p - トルエンスルホン酸一水和物 (426 mg、2.24 mmol) の混合物を、ディーンスターク装置を用い、還流下で23時間攪拌した。水 (10 ml) およびアンモニア水溶液 (5 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (20 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、褐色の油として表題化合物 (651 mg、90%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.33 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H)、7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、4.05 (d, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.80 (s, 2 H)、1.19 ~ 1.10 (m, 1 H)、1.07 (s, 9 H)、0.63 ~ 0.57 (m, 2 H)、0.38 ~ 0.33 (m, 2 H)。

MS (ESI) 321 (M + H)<sup>+</sup>。

【0348】

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] チオ } アセテート

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール (ステップD、1.40 g、4.36 mmol) の 1, 4 - ジオキサラン (9 ml) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.52 ml、8.72 mmol)、メルカプト酢酸メチル (0.39 ml、4.36 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (200 mg、0.218 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 (252 mg、0.436 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下、21時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮して、暗褐色のシロップを得た。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 = 5 : 1) で精製して、オレンジ色のシロップとして表題化合物 (1.95 g、定量的) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.37 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H)、7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、4.05 (d, J = 6.6 Hz, 2 H)、3.71 (s, 3 H)、3.64 (s, 2 H)、2.81 (s, 2 H)、1.22 ~ 1.13 (m, 1 H)、1.08 (s, 9 H)、0.63 ~ 0.57 (m, 2 H)、0.39 ~ 0.34 (m, 2 H)。

【0349】

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] スルホニル } アセテート

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ) ベンゼンの代わりに、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 ] チオ } アセテート (ステップE) 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。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.35 (br, s, 1 H)、7.83 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1 H)、7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、4.17 (s, 2 H)、4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2 H)、3.73 (s, 3 H)、2.86 (s, 2 H)、1.15 ~ 1.06 (m, 10 H)、0.70 ~ 0.60 (m, 2 H)、0.44 ~ 0.35 (m, 2 H)。

MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0350】

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) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] スルホニル } - 2 - メチルプロパノエート

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 } アセテート (ステップF、990 mg、2.61 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (230 mg、5.75 mmol) およびヨウ化メチル (350  $\mu$ l、5.75 mmol) を添加した。室温で3時間攪拌した後、混合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 = 3 : 1) で精製して、黄色の粘性油として表題化合物 (852 mg、80%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 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)<sup>+</sup>。

## 【0351】

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) - 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 - オール

20

水素化アルミニウムリチウム (37 mg、0.98 mmol) のテトラヒドロフラン (4 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) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] スルホニル } - 2 - メチルプロパノエート (ステップG、400 mg、0.98 mmol) のテトラヒドロフラン (4 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 (170 mg、2.96 mol) および硫酸ナトリウム十水和物 (1.26 g、3.92 mmol) でクエンチし、セライトパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残留物を、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、白色の非晶質固体として表題化合物 (345 mg、93%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 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)、1.17 ~ 1.07 (m, 10H)、0.71 ~ 0.60 (m, 2H)、0.45 ~ 0.35 (m, 2H)。

MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0352】

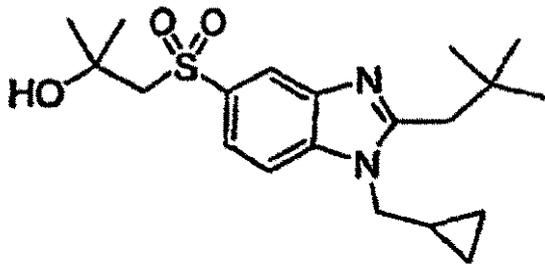
(実施例33)

40

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 - オール

## 【0353】

## 【化40】



10

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 (実施例 4、67 mg、0.21 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、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(ヘキサン中 1.06 M、217 μl、0.23 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、-40 で過剰のアセトンを添加し、混合物を室温に温めた。18 時間攪拌した後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、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 P T L C (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1、3 回) で精製して、白色の非晶質固体として表題化合物 (6.4 mg、8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 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)。

20

MS (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0354】

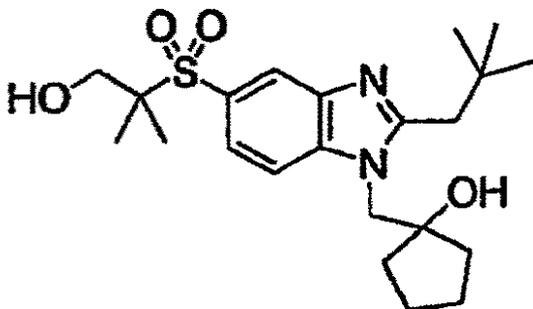
(実施例 34)

1 - ( { 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - [ (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) スルホニル ] - 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

30

## 【0355】

## 【化41】



40

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 分間マイクロ波にかけた。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナ

50

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（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固体として表題化合物（2.6 g、43%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 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なかった。

MS (ESI) 315 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、313 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0356】

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

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32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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 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なかった。

MS (ESI) 285 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0357】

ステップC. 1 - { [5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-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

2-アミノ-1-(N-シクロプロピルメチルアミノ)-4-(イソプロピルスルホニル)ベンゼンの代わりに、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（ステップB）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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.86 (br, s, 1H)、7.31 (m, 2H)、4.31 (s, 2H)、2.90 (s, 2H)、1.92 ~ 1.52 (m, 8H)、1.32 (s, 1H)、1.05 (s, 9H)。

MS (ESI) 365 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0358】

ステップD. メチル({2-(2,2-ジメチルプロピル)-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)アセテート

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、1-{ [5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-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C）を用い、実施例32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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.85 (br, s, 1H)、7.35 (m, 2H)、4.31 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、2.91 (s, 2H)、1.92 ~ 1.60 (m, 8H)、1.06 (s, 9H)、OHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 391 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0359】

ステップE. メチル({2-(2,2-ジメチルプロピル)-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)アセテート

1-クロロ-4-(イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、メチル({2-(2,2-ジメチルプロピル)-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)アセテート（ステップD）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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.33 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.79 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.59 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.37 (s, 2H)、4.16 (s, 2H)、3.73 (s, 3H)、2.96 (s, 2H)、1.91 ~ 1.60 (m, 8H)、1.08 (s, 9H)、OHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 423 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、421 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0360】

ステップF. メチル2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 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 - メチルプロパノエート

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 } アセテートの代わりに、メチル ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 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 ) アセテート ( ステップE ) を用い、実施例32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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.25 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.68 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.54 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.37 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.95 (s, 2H)、1.94 ~ 1.60 (m, 8H)、1.65 (s, 6H)、1.38 (s, 1H)、1.08 (s, 9H)

MS (ESI) 451 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0361】

ステップG. 1 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロペンタノール

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 - メチルプロパノエートの代わりに、メチル2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 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 - メチルプロパノエート ( ステップF ) を用い、実施例32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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.29 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.73 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.58 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H)、4.38 (s, 2H)、3.75 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.06 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、2.96 (s, 2H)、1.89 ~ 1.60 (m, 8H)、1.34 (s, 6H)、1.33 (s, 1H)、1.09 (s, 9H)。

MS (ESI) 423 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0362】

(実施例35)

1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロペンタノール

【0363】

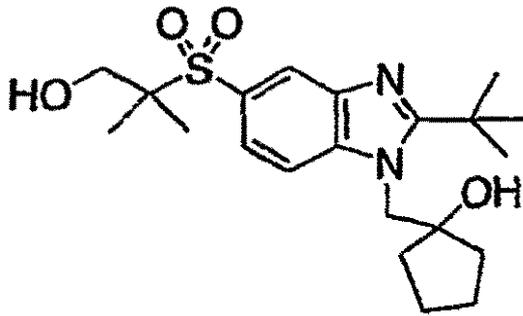
10

20

30

40

## 【化 4 2】



10

ステップ A . N - ( 5 - ブロモ - 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

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 ( 実施例 3 4 のステップ B 、 1 . 3 g 、 4 . 1 5 m m o l ) の酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) 溶液に、室温で塩化ピバロイル ( 5 1 1 m g 、 4 . 1 5 m m o l ) 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固体として表題化合物 ( 1 . 3 g 、 7 5 % ) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 4 3 ( d ,  $J = 2 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 3 1 ( br , s , 1 H ) 、 7 . 2 2 ( dd ,  $J = 8 . 1 , 2 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 6 . 6 9 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 4 . 0 7 ( br , s , 1 H ) 、 3 . 1 7 ( d ,  $J = 3 . 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 2 . 1 2 ( s , 1 H ) 、 1 . 9 3 ~ 1 . 6 1 ( m , 8 H ) 、 1 . 3 4 ( s , 9 H ) 。

MS ( ESI ) 3 7 1 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  、 3 6 9 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$  。

## 【 0 3 6 4 】

ステップ B . 1 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] シクロペンタノール

30

N - ( 5 - ブロモ - 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 A 、 1 . 3 g 、 3 . 4 1 m m o l ) のトルエン ( 1 0 0 m l ) 溶液に、室温で p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 1 3 0 m g 、 0 . 6 8 m m o l ) を添加し、混合物を 1 4 0 で 2 3 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 ( 1 3 0 m g 、 0 . 6 8 m m o l ) を添加し、混合物を 1 4 0 に加熱した。1 4 0 で 2 6 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固体として表題化合物 ( 4 5 3 m g 、 3 8 % ) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 8 8 ( d ,  $J = 2 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 4 3 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 3 0 ( dd ,  $J = 8 . 8 , 2 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 4 . 5 5 ( s , 2 H ) 、 1 . 8 8 ~ 1 . 6 9 ( m , 8 H ) 、 1 . 5 7 ( s , 9 H ) 、 1 . 2 2 ( s , 1 H ) 。

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

## 【 0 3 6 5 】

ステップ C . メチル ( { 2 - t - 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 } チオ ) アセテート

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 ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、1 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 1 H - ベン

50

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B)を用い、実施例32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)<sup>+</sup>。

【0366】

ステップD.メチル( { 2 - t - 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)アセテート

10

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、メチル( { 2 - t - 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)アセテート(ステップC)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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.35 (s, 1H)、7.78 (br, s, 2H)、4.63 (s, 2H)、4.15 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、1.90 ~ 1.70 (m, 8H)、1.60 (s, 9H)、OHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 409 (M+H)<sup>+</sup>、369 (M-H)<sup>-</sup>。

【0367】

ステップE.メチル2 - ( { 2 - t - 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 - メチルプロパノエート

20

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 }アセテートの代わりに、メチル( { 2 - t - 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)アセテート(ステップD)を用い、実施例32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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.26 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.73 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、7.65 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、4.62 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、1.88 ~ 1.70 (m, 8H)、1.63 (s, 6H)、1.60 (s, 9H)、1.35 (s, 1H)。

30

MS (ESI) 437 (M+H)<sup>+</sup>。

【0368】

ステップF.1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - 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

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 - メチルプロパノエートの代わりに、メチル2 - ( { 2 - t - 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 - メチルプロパノエート(ステップE)を用い、実施例32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

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.29 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.78 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、7.71 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、4.64 (s, 2H)、3.74 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.06 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、1.87 ~ 1.70 (m, 8H)、1.60 (s, 9H)、1.34 (s, 1H)、1.33 (s, 6H)。

MS (ESI) 409 (M+H)<sup>+</sup>。

【0369】

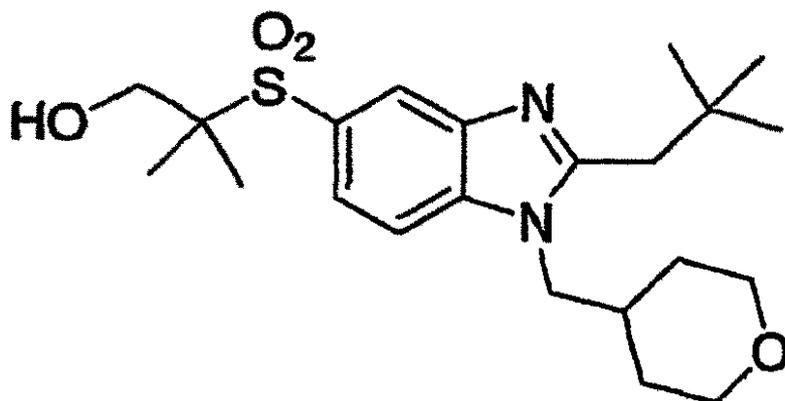
(実施例36)

50

2 - { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 1 - オールおよびその塩酸塩

【 0 3 7 0 】

【 化 4 3 】



10

ステップ A . 4 - ブロモ - 2 - ニトロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) アニリン

4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン ( W a k o P u r e C h e m i c a l I n d u s t r i e s , L t d . ) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン ( A p o l l o S c i e n t i f i c L t d . ) から、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 3 3 ( d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H )、8 . 1 4 ( b r , 1 H )、7 . 5 1 ( d d ,  $J = 9 . 2$  , 2 . 6  $\text{ Hz}$  , 1 H )、6 . 7 7 ( d ,  $J = 9 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H )、4 . 0 3 ( d d ,  $J = 10 . 9$  , 4 . 3  $\text{ Hz}$  , 2 H )、3 . 4 2 ( d t ,  $J = 11 . 7$  , 2 . 3  $\text{ Hz}$  , 2 H )、3 . 2 1 ( d d ,  $J = 6 . 9$  , 5 . 6  $\text{ Hz}$  , 2 H )、2 . 0 2 ~ 1 . 8 7 ( m , 1 H )、1 . 7 8 ~ 1 . 7 2 ( m , 2 H )、1 . 5 1 ~ 1 . 3 5 ( m , 2 H )。

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  ) 3 1 5 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$ 。

30

【 0 3 7 1 】

ステップ B . 4 - ブロモ - N<sup>1</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

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、4 - ブロモ - 2 - ニトロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) アニリン ( ステップ A ) を用い、実施例 3 2 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 6 . 9 2 ( d d ,  $J = 8 . 6$  , 2 . 3  $\text{ Hz}$  , 1 H )、6 . 8 5 ( d ,  $J = 2 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H )、6 . 4 5 ( d ,  $J = 8 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H )、4 . 0 4 ~ 3 . 9 8 ( m , 2 H )、3 . 4 6 ~ 3 . 3 4 ( m , 5 H )、2 . 9 9 ( d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H )、1 . 9 6 ~ 1 . 7 9 ( m , 1 H )、1 . 7 6 ~ 1 . 7 1 ( m , 2 H )、1 . 4 8 ~ 1 . 3 3 ( m , 2 H )。

40

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  ) 2 8 5 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$ 。

【 0 3 7 2 】

ステップ C . 5 - ブロモ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - アミノ - 1 - ( N - シクロプロピルメチルアミノ ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) ベンゼンの代わりに、4 - ブロモ - N<sup>1</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( ステップ B ) 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。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.88 (d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H)、7.34 (dd,  $J = 8.6, 1.7\text{ Hz}$ , 1H)、7.17 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.03 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)、3.99 ~ 3.93 (m, 2H)、3.33 ~ 3.24 (m, 2H)、2.79 (s, 2H)、2.12 ~ 1.98 (m, 1H)、1.46 ~ 1.38 (m, 4H)、1.07 (s, 9H)。

MS (ESI) 365 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0373】

ステップD・メチル{ [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] チオ } アセテート

10

1, 4 - ジオキサン中の5 - プロモ - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (ステップC、300 mg、0.82 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (286  $\mu\text{l}$ 、1.64 mmol)、メルカプト酢酸メチル (73  $\mu\text{l}$ 、0.82 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (37.5 mg、0.041 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 (47.4 mg、0.082 mmol) の混合物を、120 で30分間マイクロ波にかけた。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過した。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、次いで1 : 1) で精製して、黄色の粘性油として表題化合物 (318 mg、99%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.87 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.38 (dd,  $J = 8.6, 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.24 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.03 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)、3.98 ~ 3.93 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、3.34 ~ 3.25 (m, 2H)、2.79 (s, 2H)、2.16 ~ 2.00 (m, 1H)、1.65 ~ 1.63 (m, 2H)、1.47 ~ 1.39 (m, 2H)、1.08 (s, 9H)。

MS (ESI) 391 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0374】

ステップE・メチル{ [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセテート

30

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ) ベンゼンの代わりに、メチル{ [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] チオ } アセテート (ステップD) 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.35 (d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H)、7.83 (dd,  $J = 8.6, 1.7\text{ Hz}$ , 1H)、7.45 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.17 (s, 2H)、4.14 ~ 4.09 (m, 2H)、4.01 ~ 3.95 (m, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.35 ~ 3.26 (m, 2H)、2.84 (s, 2H)、2.15 ~ 2.01 (m, 1H)、1.49 ~ 1.41 (m, 4H)、1.10 (s, 9H)。

40

MS (ESI) 423 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0375】

ステップF・メチル{ [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパノエート

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 } アセテートの代わりに、メチル{ [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } アセテート (ステップE) を用い

50

、実施例 32 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.26 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、7.72 (dd,  $J = 8.6, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、7.41 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H)、4.09 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H)、4.02 ~ 3.95 (m, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.36 ~ 3.24 (m, 2H)、2.84 (s, 2H)、2.16 ~ 2.02 (m, 1H)、1.65 (s, 6H)、1.52 ~ 1.42 (m, 4H)、1.11 (s, 9H)。

MS (ESI) 451 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0376】

ステップ G . { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 1 - オール

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 - メチルプロパノエートの代わりに、メチル { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] スルホニル } - 2 - メチルプロパノエート ( ステップ F ) を用い、実施例 32 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.30 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、7.77 (dd,  $J = 8.6, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、7.44 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H)、4.11 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H)、4.02 ~ 3.95 (m, 2H)、3.76 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.36 ~ 3.26 (m, 2H)、2.84 (s, 2H)、2.19 ~ 2.04 (m, 1H)、1.50 ~ 1.42 (m, 4H)、1.35 (s, 6H)、1.12 (s, 9H)、OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

【0377】

ステップ H . { [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 1 - オール塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、{ [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 1 - オール ( ステップ G ) を用い、実施例 27 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.69 (s, 1H)、7.99 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H)、7.70 (s, 1H)、4.28 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H)、4.02 ~ 3.98 (m, 2H)、3.79 (s, 2H)、3.38 ~ 3.28 (m, 2H)、3.24 (s, 2H)、2.30 ~ 2.05 (m, 1H)、1.55 ~ 1.45 (m, 4H)、1.35 (s, 6H)、1.20 (s, 9H)、OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

【0378】

(実施例 37)

2 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 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 - 1 - オールおよびその塩酸塩

【0379】

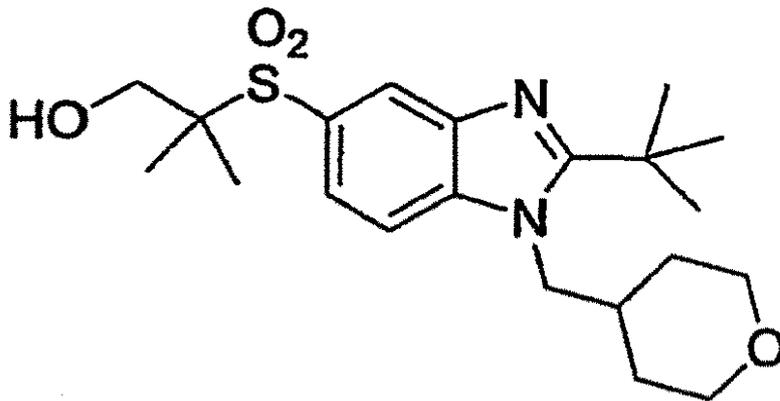
10

20

30

40

## 【化 4 4】



10

ステップ A . N - { 5 - ブロモ - 2 - [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) 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 - ブロモフェニル ) アミノ ] メチル } シクロペンタノールの代わりに、4 - ブロモ - N<sup>1</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 実施例 3 6 のステップ B ) を用い、実施例 3 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

20

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 4 2 ( d , J = 2 . 9 Hz , 1 H )、7 . 3 1 ( br , 1 H )、7 . 2 3 ( dd , J = 8 . 8 , 2 . 2 Hz , 1 H )、6 . 6 5 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H )、4 . 0 0 ( dd , J = 1 2 . 5 , 5 . 1 Hz , 2 H )、3 . 8 9 ( br , 1 H )、3 . 4 9 ( ddd , J = 1 1 . 7 , 1 1 . 7 , 2 . 2 Hz , 2 H )、2 . 9 7 ( t , J = 6 . 6 Hz , 2 H )、1 . 9 0 ~ 1 . 8 0 ( m , 1 H )、1 . 7 4 ~ 1 . 6 4 ( m , 2 H )、1 . 4 7 ~ 1 . 3 5 ( m , 2 H )、1 . 3 4 ( s , 9 H )。

MS ( ESI ) 3 6 9 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【 0 3 8 0 】

ステップ B . 5 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

30

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 - { 5 - ブロモ - 2 - [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) アミノ ] フェニル } - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( ステップ A ) を用い、実施例 3 2 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 8 8 ( d , J = 1 . 8 Hz , 1 H )、7 . 3 3 ( dd , J = 8 . 4 , 1 . 8 Hz , 1 H )、7 . 2 0 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H )、4 . 1 8 ( d , J = 7 . 3 Hz , 2 H )、4 . 0 1 ~ 3 . 9 5 ( m , 2 H )、3 . 3 6 ~ 3 . 2 7 ( m , 2 H )、2 . 3 2 ~ 2 . 2 1 ( m , 1 H )、1 . 5 6 ( s , 9 H )、1 . 5 3 ~ 1 . 4 7 ( m , 4 H )。

MS ( ESI ) 3 5 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

## 【 0 3 8 1 】

ステップ C . メチル { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] チオ } アセテート

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 ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、5 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ( ステップ B ) を用い、実施例 3 2 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 8 7 ( d , J = 1 . 3 Hz , 1 H )、7 . 3 8 ~ 7 . 2 5 ( m , 2 H )、4 . 1 8 ( d , J = 7 . 3 Hz , 2 H )、4 . 0 1 ~ 3 . 9 5 ( m , 2 H )、3 . 7 1 ( s , 3 H )、3 . 6 3 ( s , 2 H )、3 . 4 5 ~ 3 . 2 7 ( m ,

50

2 H)、2.33 ~ 2.22 (m, 1 H)、1.66 ~ 1.48 (m, 1.3 H)。

MS (ESI) 377 (M+H)<sup>+</sup>。

【0382】

ステップD. メチル{ [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテート

1-クロロ-4-(イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、メチル{ [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チオ}アセテート(ステップC)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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H)、7.80 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1 H)、7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.26 (d, J = 7.9 Hz, 2 H)、4.15 (s, 2 H)、4.06 ~ 3.95 (m, 2 H)、3.72 (s, 3 H)、3.37 ~ 3.27 (m, 2 H)、2.37 ~ 2.22 (m, 1 H)、1.68 ~ 1.49 (m, 1.3 H)。

MS (ESI) 409 (M+H)<sup>+</sup>。

【0383】

ステップE. メチル{ [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノエート

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}アセテートの代わりに、メチル{ [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテート(ステップD)を用い、実施例32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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1 H)、7.69 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1 H)、7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.25 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、4.03 ~ 3.95 (m, 2 H)、3.73 (s, 3 H)、3.38 ~ 3.28 (m, 2 H)、1.64 ~ 1.50 (m, 1.9 H)。

MS (ESI) 437 (M+H)<sup>+</sup>。

【0384】

ステップF. { [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-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-1-オール

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-メチルプロパノエートの代わりに、メチル{ [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノエート(ステップE)を用い、実施例32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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.75 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H)、7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.27 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、4.04 ~ 3.96 (m, 2 H)、3.76 ~ 3.74 (m, 2 H)、3.38 ~ 3.29 (m, 2 H)、3.05 (br, 1 H)、2.38 ~ 2.21 (m, 1 H)、1.18 ~ 1.50 (m, 1.3 H)、1.33 (s, 6 H)。

MS (ESI) 409 (M+H)<sup>+</sup>。

【0385】

ステップG. { [2-t-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-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-1-オール塩酸塩

10

20

30

40

50

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、{ [ 2 - t - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 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 - 1 - オール (ステップ F) を用い、実施例 27 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.14 (br, 1H)、8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.80 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H)、4.46 ~ 4.43 (m, 2H)、3.85 ~ 3.81 (m, 2H)、3.52 (s, 2H)、3.24 ~ 3.16 (m, 2H)、2.22 (br, 1H)、1.58 (s, 9H)、1.55 ~ 1.39 (m, 4H)、1.21 (s, 6H)。

MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>。

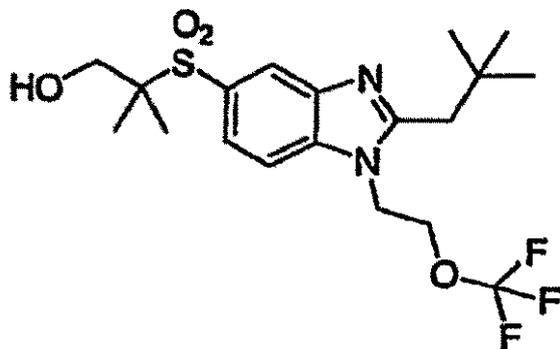
【0386】

(実施例 38)

2 - ( { 2 - ( 2, 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] - 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 - 1 - オール

【0387】

【化45】



20

ステップ A . 4 - プロモ - 2 - ニトロ - N - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] アニリン

30

2 - (トリフルオロメトキシ) エタンアミン塩酸塩 ( J . Org . Chem . 2001、66、1061 ~ 1063 )、4 - プロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン ( Wako Pure Chemical Industries, Ltd. )、および N, N - ジイソプロピルエチルアミンから、実施例 5 のステップ A 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<sub>3</sub>) : 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.17 (br, 1H)、7.55 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、4.22 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.67 (t, J = 5.1 Hz, 2H)。

40

MS (ESI) 328 (M + H)<sup>+</sup>、326 (M - H)<sup>-</sup>。

【0388】

ステップ B . 4 - プロモ - N<sup>1</sup> - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、4 - プロモ - 2 - ニトロ - N - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] アニリン (ステップ A) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 6.92 ~ 6.86 (m, 2H)、6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.60 ~ 3.34 (

50

m, 5 H)。

MS (ESI) 299 (M + H)<sup>+</sup>。

【0389】

ステップC. N-(5-ブロモ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ}フェニル)-3,3-ジメチルブタンアミド

4-ブロモ-N<sup>1</sup>-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]ベンゼン-1,2-ジアミン(ステップB、752 mg、2.51 mmol)の酢酸エチル(22 ml)溶液に、室温で塩化t-ブチルアセチル(355 mg、2.64 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、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=4:1)で精製して、白色の固体として表題化合物(728 mg、73%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.50(d, J=2.6 Hz, 1H)、7.26~7.18(m, 2H)、6.55(d, J=8.6 Hz, 1H)、4.17~4.15(m, 2H)、3.43~3.34(br, 2H)、2.27(s, 2H)、1.12(s, 9H)。

MS (ESI) 397 (M + H)<sup>+</sup>、395 (M - H)<sup>-</sup>。

【0390】

ステップD. 5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール

トルエン(20 ml)中のN-(5-ブロモ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ}フェニル)-3,3-ジメチルブタンアミド(ステップC、728 mg、1.83 mmol)とp-トルエンスルホン酸一水和物(350 mg、1.83 mmol)の混合物を120℃で8時間攪拌した。その後、混合物を一晩で室温に冷まし、結晶性析出物を得た。その析出物を濾過で集め、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で濃縮して、琥珀色の固体として表題化合物(555 mg、80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.91(d, J=2.2 Hz, 1H)、7.38(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H)、7.17(d, J=8.8 Hz, 1H)、4.47(t, J=5.1 Hz, 2H)、4.22(t, J=5.1 Hz, 2H)、2.80(s, 2H)、1.09(s, 9H)。

MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>。

【0391】

ステップE. メチル({2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}チオ)アセテート

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、5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール(ステップD)を用い、実施例32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。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.89(d, J=1.5 Hz, 1H)、7.40(dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H)、7.23(d, J=8.1 Hz, 1H)、4.47(t, J=5.9 Hz, 2H)、4.23(t, J=5.9 Hz, 2H)、3.71(s, 3H)、3.65(s, 2H)、2.80(s, 2H)、1.10(s, 9H)。

MS (ESI) 405 (M + H)<sup>+</sup>。

【0392】

ステップF. メチル({2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}スルホニル)アセテート

1-クロロ-4-(イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、メチル({2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}チオ)アセテート(ステップE)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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.38 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.86 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.46 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.56 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H)、4.28 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H)、4.17 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.87 (s, 2H)、1.12 (s, 9H)。

MS (ESI) 437 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、435 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0393】

ステップG. メチル 2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) - 2 - メチルプロパノエート

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 } アセテートの代わりに、メチル ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) アセテート ( ステップ F ) を用い、実施例 32 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.28 (br, 1H)、7.55 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.42 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H)、4.55 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H)、4.27 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H)、3.70 (s, 3H)、2.85 (s, 2H)、1.65 (s, 6H)、1.12 (s, 9H)。

MS (ESI) 465 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0394】

ステップH. 2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 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 - 1 - オール

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 - メチルプロパノエートの代わりに、メチル 2 - ( { 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) - 2 - メチルプロパノエート ( ステップ G ) を用い、実施例 32 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.32 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.80 (dd,  $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.45 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.55 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H)、4.28 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 2H)、3.76 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.05 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H)、2.86 (s, 2H)、1.33 (s, 6H)、1.13 (s, 9H)。

MS (ESI) 437 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0395】

(実施例 39)

1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロヘキサノールおよびその塩酸塩

【0396】

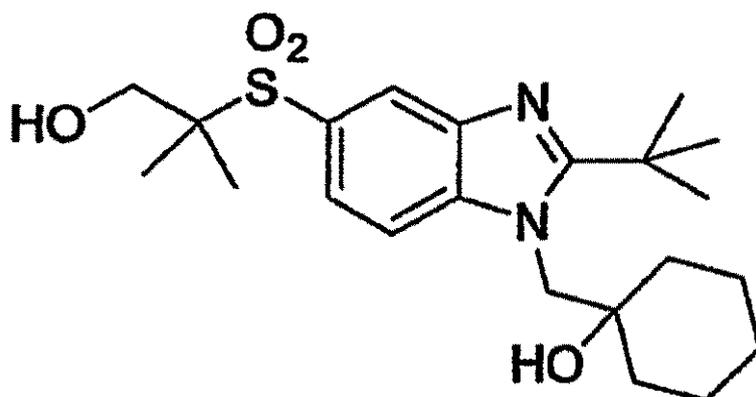
10

20

30

40

## 【化 4 6】



10

ステップ A . 1 - { [ ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ] メチル } シクロヘキサノール

4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン ( Wako Pure Chemical Industries , Ltd . )、1 - ( アミノメチル ) シクロヘキサノール塩酸塩 ( J . Med . Chem . 1981、24、7 ~ 12 )、および N , N - ジイソプロピルエチルアミンから、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 34 ( br , 1 H )、8 . 32 ( d ,  $J = 2 . 3$  Hz , 1 H )、7 . 48 ( dd ,  $J = 8 . 9$  , 2 . 3 Hz , 1 H )、6 . 86 ( d ,  $J = 8 . 9$  Hz , 1 H )、3 . 29 ( d ,  $J = 5 . 9$  Hz , 2 H )、1 . 73 ~ 1 . 19 ( m , 2 H )。

MS ( ESI ) 329 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、327 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0397】

ステップ B . 1 - { [ ( 2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール

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 } シクロヘキサノール ( ステップ A ) を使い、実施例 32 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。

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 6 . 88 ( dd ,  $J = 8 . 6$  , 2 . 0 Hz , 1 H )、6 . 82 ( d ,  $J = 2 . 0$  Hz , 1 H )、6 . 53 ( d ,  $J = 8 . 6$  Hz , 1 H )、3 . 48 ( br , 3 H )、3 . 01 ( s , 2 H )、1 . 99 ~ 1 . 26 ( m , 1 H )。

MS ( ESI ) 299 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、297 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0398】

ステップ C . 1 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] シクロヘキサノール

1 - { [ ( 2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール ( ステップ B、892 mg、2 . 8 mmol ) のトルエン ( 15 ml ) 溶液に、室温で塩化ピバロイル ( 379  $\mu\text{l}$ 、3 . 1 mmol ) を添加した。15 分間攪拌した後、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 533 mg、2 . 8 mmol ) を添加し、ディーンスターク装置を用い、混合物を還流下で 17 時間攪拌した。水 ( 5 ml ) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチル ( 15 ml  $\times$  3 ) 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、次いで 4 : 1 ) で精製して、表題化合物 ( 215 mg、21% ) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 86 ( d ,  $J = 2 . 0$  Hz , 1 H )、7 . 54 ( d ,  $J = 8 . 6$  Hz , 1 H )、7 . 29 ( dd ,  $J = 8 . 6$  , 2 . 0 Hz , 1 H )、4 . 38 ( s , 2 H )、1 . 81 ~ 1 . 13 ( m , 20 H )。

50

MS (ESI) 365 (M+H)<sup>+</sup>。

【0399】

ステップD. メチル ( { 2 - t - ブチル - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } チオ ) アセテート

5 - ブロモ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、1 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] シクロヘキサノール ( ステップC ) を用い、実施例 36 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.85 ( d , J = 1.7 Hz , 1 H )、7.58 ( d , J = 8.6 Hz , 1 H )、7.32 ( dd , J = 8.6 , 1.7 Hz , 1 H )、4.38 ( s , 2 H )、3.71 ( s , 3 H )、3.64 ( s , 2 H )、1.72 ~ 1.43 ( m , 20 H )。

MS (ESI) 391 (M+H)<sup>+</sup>、435 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

【0400】

ステップE. メチル ( { 2 - t - ブチル - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) アセテート

1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルチオ ) ベンゼンの代わりに、メチル ( { 2 - t - ブチル - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } チオ ) アセテート ( ステップD ) 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.32 ( d , J = 1.3 Hz , 1 H )、7.87 ( d , J = 8.6 Hz , 1 H )、7.76 ( dd , J = 8.6 , 1.3 Hz , 1 H )、4.45 ( s , 2 H )、4.14 ( s , 2 H )、3.72 ( s , 3 H )、1.76 ~ 1.46 m , 20 H )。

MS (ESI) 423 (M+H)<sup>+</sup>、421 (M-H)<sup>-</sup>。

【0401】

ステップF. メチル ( { 2 - t - ブチル - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) - 2 - メチルプロパノエート

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 } アセテートの代わりに、メチル ( { 2 - t - ブチル - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) アセテート ( ステップE ) を用い、実施例 32 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.24 ( d , J = 1.3 Hz , 1 H )、7.83 ( d , J = 9.2 Hz , 1 H )、7.64 ( dd , J = 9.2 , 1.3 Hz , 1 H )、4.44 ( 2 , 2 H )、3.72 ( s , 3 H )、1.74 ~ 1.46 ( m , 19 H )、OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 451 (M+H)<sup>+</sup>、495 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

【0402】

ステップG. 1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロヘキサノール

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 - メチルプロパノエートの代わりに、メチル ( { 2 - t - ブチル - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } スルホニル ) - 2 - メチルプロパノエート ( ステップF ) を用い、実施例 32 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.27 ( d , J = 1.8 Hz , 1 H )、7.87 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H )、7.70 ( dd , J = 8.8 , 1.8 Hz , 1 H )、4.

4.5 (s, 2H)、3.74 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、1.76 ~ 1.47 (m, 19H)、1.33 (s, 6H)。

MS (ESI) 423 (M+H)<sup>+</sup>、467 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

【0403】

ステップH. 1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロヘキサノール塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロヘキサノール ( ステップ G ) を用い、実施例 27 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。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.13 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) 、 8.08 ( s , 1 H ) 、 7.78 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) 、 4.53 ( s , 2 H ) 、 3.52 ( s , 2 H ) 、 1.62 ( s , 9 H ) 、 1.57 ~ 1.37 ( m , 10 H ) 、 1.22 ( s , 6 H ) 。

MS (ESI) 423 (M+H)<sup>+</sup>、467 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

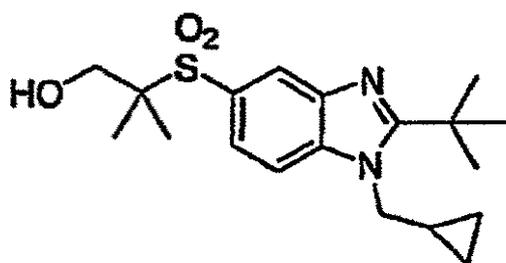
【0404】

( 実施例 40 )

2 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 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 - 1 - オール

【0405】

【化 47】



30

ステップA. N - { 5 - ブロモ - 2 - [ ( シクロプロピルメチル ) 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 - ブロモフェニル ) アミノ ] メチル } シクロペンタノールの代わりに、4 - ブロモ - N<sup>1</sup> - ( シクロプロピルメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 実施例 32 のステップ B ) を用い、実施例 35 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.56 ( d , J = 2.2 Hz , 1 H ) 、 7.40 ( br , 1 H ) 、 7.19 ( dd , J = 8.8 , 2.2 Hz , 1 H ) 、 6.63 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) 、 3.71 ( br , 1 H ) 、 2.88 ( d , J = 6.6 Hz , 2 H ) 、 1.34 ( s , 9 H ) 、 1.12 ~ 1.03 ( m , 1 H ) 、 0.58 ~ 0.52 ( m , 2 H ) 、 0.26 ~ 0.21 ( m , 2 H ) 。

MS (ESI) 325 (M+H)<sup>+</sup>、323 (M-H)<sup>-</sup>。

【0406】

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

トルエン ( 50 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 } - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( ステップ A 、 1.41 g 、 4.34 mmol ) と p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 825 mg 、 4.34 mmol ) の混合物

50

を、120 で20時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、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=10：1）で精製して、淡褐色の油として表題化合物（1.40g、量子収量）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.89 (d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.33 (dd,  $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.23 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.23 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2H)、1.57 (s, 9H)、1.21~1.11 (m, 1H)、0.71~0.64 (m, 2H)、0.50~0.44 (m, 2H)。

MS (ESI) 307 (M+H)<sup>+</sup>。

10

#### 【0407】

ステップC・メチル{[2-t-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チオ}アセテート

5-プロモ-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、5-プロモ-2-t-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール(ステップB)を用い、実施例32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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.88 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H)、7.37 (dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ , 1H)、7.30 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H)、4.23 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2H)、3.70 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、1.57 (s, 9H)、1.22~1.13 (m, 1H)、0.71~0.64 (m, 2H)、0.51~0.46 (m, 2H)。

20

MS (ESI) 333 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0408】

ステップD・メチル{[2-t-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテート

1-クロロ-4-(イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、メチル{[2-t-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チオ}アセテート(ステップC)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。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.36 (d,  $J=1.3\text{ Hz}$ , 1H)、7.81 (dd,  $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.52 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H)、4.31 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H)、4.14 (s, 3H)、3.72 (s, 2H)、1.60 (s, 9H)、1.25~1.14 (m, 1H)、0.76~0.69 (m, 2H)、0.55~0.49 (m, 2H)。

MS (ESI) 365 (M+H)<sup>+</sup>、363 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0409】

ステップE・メチル2-{[2-t-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノエート

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}アセテートの代わりに、メチル{[2-t-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテート(ステップD)を用い、実施例32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。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.28 (d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.69 (dd,  $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$ , 1H)、7.48 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.30 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2H)、3.73 (s, 3H)、1.63 (s, 6H)、1.60 (s, 9H)、1.25~1.13 (m, 1H)、0.76~0.69 (m, 2H)、0.55~0.49 (m, 2H)。

MS (ESI) 393 (M+H)<sup>+</sup>。

50

## 【0410】

ステップF . 2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 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 - 1 - オール

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 - メチルプロパノエートの代わりに、メチル 2 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] スルホニル } - 2 - メチルプロパノエート (ステップE) を用い、実施例 3 2 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.74 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H)、1.61 (s, 9H)、1.32 (s, 6H)、1.28 ~ 1.14 (m, 1H)、0.76 ~ 0.70 (m, 2H)、0.55 ~ 0.50 (m, 2H)。

MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>。

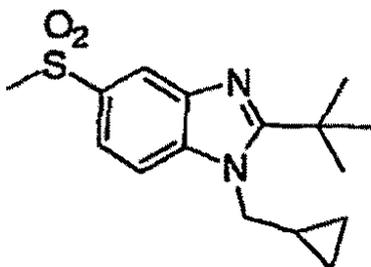
## 【0411】

(実施例 4 1)

2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

## 【0412】

【化 4 8】



ステップA . 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 ] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] 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 (実施例 4 のステップB) を用い、実施例 3 1 のステップA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<sub>3</sub>) : 7.68 ~ 7.63 (m, 2H)、7.38 (br, 1H)、6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、3.01 (s, 3H)、1.37 (s, 9H)、1.20 ~ 1.07 (m, 1H)、0.62 ~ 0.55 (m, 2H)、0.32 ~ 0.27 (m, 2H)、NHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 325 (M + H)<sup>+</sup>、323 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0413】

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

N - (5 - (エチルスルホニル) - 2 - { [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] アミノ } フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパ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 ] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド (ステップA) を用い、実施例 3 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.37 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.82 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.51 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.32 (d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 2H)、3.07 (s, 3H)、1.60 (s, 9H)、1.24 ~ 1.11 (m, 1H)、0.75 ~ 0.68 (m, 2H)、0.55 ~ 0.49 (m, 2H)。

MS (ESI) 307 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0414】

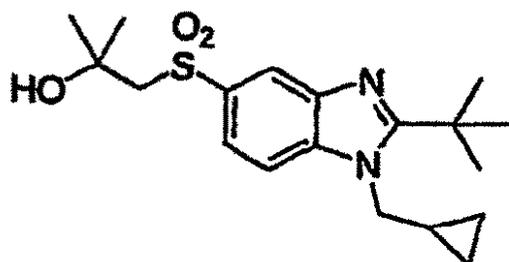
(実施例42)

1 - { [ 2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 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 - 2 - オール

10

【0415】

【化49】



20

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の代わりに、2 - t - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール (実施例41) を用い、実施例33に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.34 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.79 (dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.51 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H)、4.31 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.85 (s, 1H)、3.34 (s, 2H)、1.60 (s, 9H)、1.43 (s, 6H)、1.25 ~ 1.12 (m, 1H)、0.75 ~ 0.68 (m, 2H)、0.54 ~ 0.49 (m, 2H)。

30

MS (ESI) 365 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

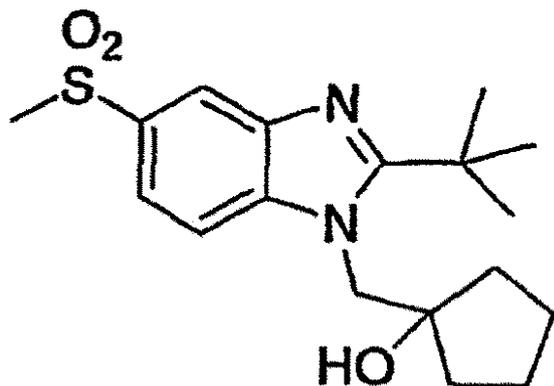
【0416】

(実施例43)

1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - (メチルスルホニル) - 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

【0417】

【化50】



40

ステップA . 1 - ( { [ 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロフェニル ] アミノ } メ

50

チル)シクロペントノール

1 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロベンゼン (Acros Organics)、および 1 - (アミノメチル)シクロペントノール塩酸塩 (J. Med. Chem. 1981, 24, 7~12) から、実施例 5 のステップ A 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<sub>3</sub>) : 8.79 (br, 1H)、8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.87 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.47 (d, J = 5.3 Hz, 2H)、3.06 (s, 3H)、1.92 ~ 1.73 (m, 9H)。

MS (ESI) 315 (M+H)<sup>+</sup>、313 (M-H)<sup>-</sup>

10

【0418】

ステップ B . 1 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル]アミノ } メチル)シクロペントノール

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、1 - ( { [ 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロフェニル]アミノ } メチル)シクロペントノール (ステップ A) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.40 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.44 (br, 1H)、3.46 (br, 2H)、3.25 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.00 (s, 3H)、1.95 ~ 1.65 (m, 9H)。

20

MS (ESI) 285 (M+H)<sup>+</sup>、283 (M-H)<sup>-</sup>

【0419】

ステップ C . N - [ 2 - { [ ( 1 - ヒドロキシシクロペンチル)メチル]アミノ } - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの代わりに、1 - ( { [ 2 - アミノ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル]アミノ } メチル)シクロペントノール (ステップ B) を用い、実施例 31 のステップ A 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<sub>3</sub>) : 7.62 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.37 (br, 1H)、6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.79 (br, 1H)、3.28 (d, J = 5.3 Hz, 2H)、3.01 (s, 3H)、1.93 ~ 1.63 (m, 9H)、1.36 (s, 9H)。

30

MS (ESI) 369 (M+H)<sup>+</sup>、367 (M-H)<sup>-</sup>。

【0420】

ステップ D . 1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]メチル}シクロペントノール

N - (5 - (エチルスルホニル) - 2 - { [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ } フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの代わりに、N - [ 2 - { [ ( 1 - ヒドロキシシクロペンチル)メチル]アミノ } - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド (ステップ C) を用い、実施例 31 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。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.32 (s, 1H)、7.76 (s, 2H)、4.63 (s, 2H)、3.05 (s, 3H)、1.91 ~ 1.69 (m, 8H)、1.59 (s, 9H)、OH のピークは同定されなかった。

MS (ESI) 351 (M+H)<sup>+</sup>、395 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

【0421】

(実施例 44)

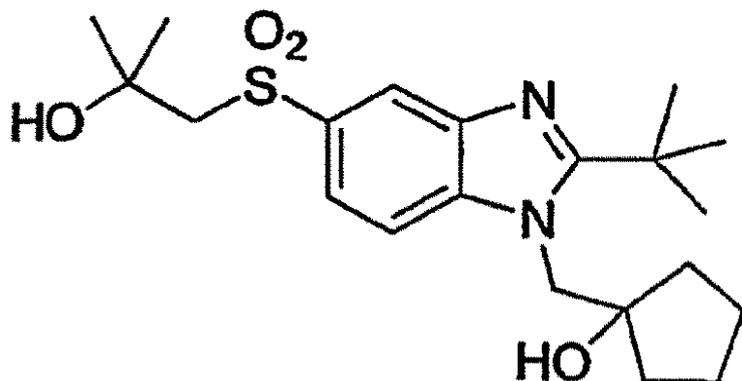
1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル)シクロペントノールおよびその塩酸

50

塩

【0422】

【化51】



10

ステップA . 1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロペンタノール  
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 ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、1 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( メチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } シクロペンタノール ( 実施例 4 3 ) を用い、実施例 3 3 に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 3 3 ( s , 1 H ) 、 7 . 7 7 ( s , 2 H ) 、 4 . 6 4 ( s , 2 H ) 、 3 . 3 4 ( s , 2 H ) 、 1 . 8 6 ~ 1 . 6 9 ( m , 8 H ) 、 1 . 6 0 ( s , 9 H ) 、 1 . 4 4 ( s , 6 H ) 、 OH のピークは同定されなかった。

MS ( ESI ) 4 0 9 (  $\text{M} + \text{H}^+$  ) 、 4 5 3 (  $\text{M} + \text{HCOO}^-$  ) 。

【0423】

ステップB . 1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } メチル ) シクロペンタノール塩酸塩

30

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、1 - ( { 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) スルホニル ] - 1 H - 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 A ) を用い、実施例 2 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8 . 2 1 ( s , 1 H ) 、 8 . 1 7 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 9 2 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 4 . 7 6 ( s , 2 H ) 、 3 . 5 1 ( s , 2 H ) 、 1 . 7 7 ~ 1 . 4 4 ( m , 1 7 H ) 、 1 . 7 8 ( s , 6 H ) 、 OH のピークは同定されなかった。

MS ( ESI ) 4 0 9 (  $\text{M} + \text{H}^+$  ) 、 4 5 3 (  $\text{M} + \text{HCOO}^-$  ) 。

40

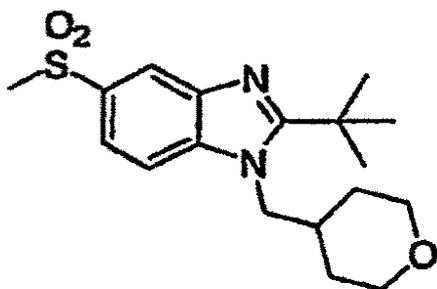
【0424】

( 実施例 4 5 )

2 - t - ブチル - 5 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

【0425】

## 【化52】



10

ステップA. 4-(メチルスルホニル)-2-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)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 (Acros Organics Ltd.)、および4-アミノメチルテトラヒドロピラン (Apollo Scientific Ltd.) から、実施例5のステップA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<sub>3</sub>) : 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.54 (br, 1H)、7.91 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.07 ~ 4.02 (m, 2H)、3.48 ~ 3.39 (m, 2H)、3.32 ~ 3.28 (m, 2H)、3.07 (s, 3H)、2.07 ~ 1.92 (m, 1H)、1.81 ~ 1.72 (m, 2H)、1.52 ~ 1.39 (m, 2H)。

20

MS (ESI) 315 (M+H)<sup>+</sup>、313 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0426】

ステップB. 4-(メチルスルホニル)-N<sup>1</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

N-(シクロプロピルメチル)-4-(イソプロピルスルホニル)-2-ニトロアニリンの代わりに、4-(メチルスルホニル)-2-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アニリン(ステップA)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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.42 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.12 (br, 1H)、4.05 ~ 3.99 (m, 2H)、3.46 ~ 3.37 (m, 2H)、3.36 (br, 2H)、3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.00 (s, 3H)、1.98 ~ 1.83 (m, 1H)、1.79 ~ 1.69 (m, 2H)、1.49 ~ 1.34 (m, 2H)。

30

MS (ESI) 285 (M+H)<sup>+</sup>、283 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0427】

ステップC. 2,2-ジメチル-N-{5-(メチルスルホニル)-2-[ (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}プロパンアミド

4-(エチルスルホニル)-N<sup>1</sup>-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]ベンゼン-1,2-ジアミンの代わりに、4-(メチルスルホニル)-N<sup>1</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(ステップB)を用い、実施例31のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.32 (br, 1H)、6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.04 ~ 3.98 (m, 2H)、3.45 ~ 3.35 (m, 2H)、3.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.01 (s, 3H)、1.96 ~ 1.80 (m, 1H)、1.73 ~ 1.68 (m, 2H)、1.47 ~ 1.30 (m, 2H)、1.36 (s, 9H)、NHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 369 (M+H)<sup>+</sup>、367 (M-H)<sup>-</sup>。

50

## 【0428】

ステップD. 2 - t - ブチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

N - (5 - (エチルスルホニル) - 2 - { [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] アミノ } フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの代わりに、2, 2 - ジメチル - N - { 5 - (メチルスルホニル) - 2 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (ステップC) を用い、実施例 31 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.82 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H)、7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.27 (d, J = 7.9 Hz, 2 H)、4.04 ~ 3.96 (m, 2 H)、3.37 ~ 3.27 (m, 2 H)、3.07 (s, 3 H)、2.37 ~ 2.21 (m, 1 H)、1.59 (s, 9 H)、1.54 ~ 1.49 (m, 4 H)。

MS (ESI) 351 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0429】

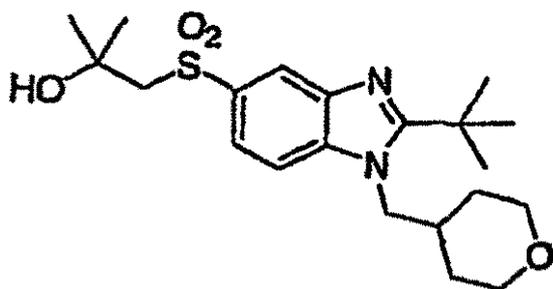
(実施例 46)

1 - { [2 - t - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 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 - 2 - オール

## 【0430】

【化53】

20



30

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) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - t - ブチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (実施例 45) を用い、実施例 33 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<sub>3</sub>) : 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.79 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H)、7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.26 (d, J = 7.9 Hz, 2 H)、4.05 ~ 3.94 (m, 2 H)、3.81 (s, 1 H)、3.36 ~ 3.27 (m, 2 H)、3.34 (s, 2 H)、2.37 ~ 2.20 (m, 1 H)、1.59 (s, 9 H)、1.53 ~ 1.48 (m, 4 H)、1.44 (s, 6 H)。

MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>。

40

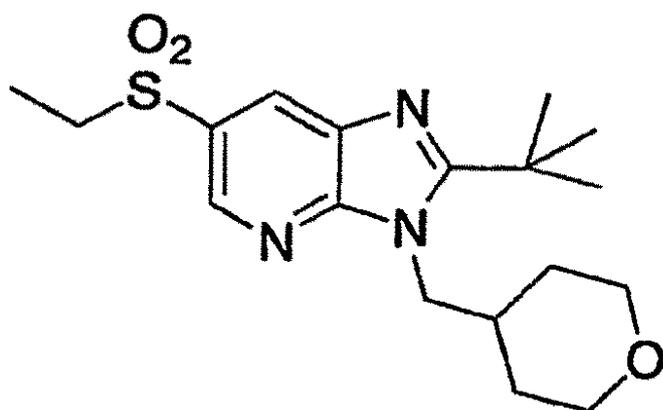
## 【0431】

(実施例 47)

2 - t - ブチル - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンおよびその塩酸塩

## 【0432】

## 【化54】



10

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

5 - プロモピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( Aldrich、3 . 0 g、17 . 2 mmol ) の硫酸 ( 18 ml ) 溶液に、0 で硝酸 ( 60 ~ 61 %、Wako Pure Chemical Industries, Ltd.、6 ml ) を添加した。混合物を室温に温め、3 時間攪拌した。混合物を氷水に注入し、得られた析出物を濾過によって集めた。その固体を水で洗浄し、真空で乾燥して、黄色の固体として表題化合物 ( 2 . 5 g、68 % ) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 13 . 21 ( br , 1 H )、8 . 55 ( d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H )、8 . 19 ( d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H )。

MS ( ESI ) 217 ( M - H )<sup>-</sup>。

## 【0433】

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

5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( ステップA、2 . 5 g、10 . 4 mmol )、塩化ホスホリル ( 25 ml )、およびN, N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 5 ml ) の混合物を還流下で3 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を0 で水 ( 20 ml ) およびジエチルエーテル ( 20 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 ( 2 . 5 g、89 % ) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 70 ( d ,  $J = 1 . 7 \text{ Hz}$  , 1 H )、8 . 37 ( d ,  $J = 1 . 7 \text{ Hz}$  , 1 H )。

## 【0434】

## ステップC . 5 - プロモ - 3 - ニトロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ピリジン - 2 - アミン

5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン ( ステップB )、4 - アミノメチルテトラヒドロピラン ( Apollo Scientific Ltd. )、およびトリエチルアミンから、実施例5のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 54 ( d ,  $J = 2 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H )、8 . 43 ( d ,  $J = 2 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H )、8 . 30 ( br , s , 1 H )、4 . 04 ~ 3 . 96 ( m , 2 H )、3 . 54 ( t ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H )、3 . 45 ~ 3 . 34 ( m , 2 H )、2 . 02 ~ 1 . 85 ( m , 1 H )、1 . 74 ~ 1 . 65 ( m , 2 H )、1 . 48 ~ 1 . 33 ( m , 2 H )。

MS ( ESI ) 316 ( M + H )<sup>+</sup>、314 ( M - H )<sup>-</sup>。

## 【0435】

ステップD . 5 - プロモ - N<sup>2</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) ピリジン - 2, 3 - ジアミン

メタノール ( 9 ml ) およびテトラヒドロフラン ( 9 ml ) 中の5 - プロモ - 3 - ニト

50

ロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミン (ステップ C、792 mg、2.51 mmol) と 3% 白金 / 硫化炭素 (N. E. CHEM CAT、125 mg) の混合物を、水素下、室温で 3 時間攪拌した。セライトパッドを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮して、赤色の粘性油として粗表題化合物 (764 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.76 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、6.97 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、4.19 (br, s, 1H)、4.04 ~ 3.95 (m, 2H)、3.45 ~ 3.34 (m, 2H)、3.32 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.20 (br, s, 2H)、1.97 ~ 1.83 (m, 1H)、1.75 ~ 1.66 (m, 2H)、1.46 ~ 1.30 (m, 2H)。

MS (ESI) 286 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0436】

ステップ E . N - { 5 - ブロモ - 2 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド

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の代わりに、5 - ブロモ - N<sup>2</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン (ステップ D) を用い、実施例 35 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.09 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、7.49 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H)、7.01 (br, s, 1H)、4.66 (br, s, 1H)、4.03 ~ 3.95 (m, 2H)、3.44 ~ 3.34 (m, 2H)、3.31 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H)、1.94 ~ 1.80 (m, 1H)、1.71 ~ 1.63 (m, 2H)、1.44 ~ 1.28 (m, 2H)、1.34 (s, 9H)。

MS (ESI) 370 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、368 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0437】

ステップ F . 6 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

N - ( 5 - (エチルスルホニル) - 2 - { [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] アミノ } フェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミドの代わりに、N - { 5 - ブロモ - 2 - [ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (ステップ E) を用い、実施例 31 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.34 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、8.10 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H)、4.31 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H)、4.01 ~ 3.92 (m, 2H)、3.38 ~ 3.27 (m, 2H)、2.65 ~ 2.47 (m, 1H)、1.56 (s, 9H)、1.54 ~ 1.38 (m, 4H)。

MS (ESI) 352 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

【0438】

ステップ G . 2 - t - ブチル - 6 - (エチルチオ) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

6 - ブロモ - 2 - t - ブチル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (ステップ F)、およびエタンチオール (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) から、実施例 32 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.37 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、8.07 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)、4.32 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H)、4.01 ~ 3.93 (m, 2H)、3.39 ~ 3.28 (m, 2H)、2.88 (dd,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H)、2.68 ~ 2.52 (m, 1H)、1.57 (s, 9H)、1.61 ~ 1.42 (m, 4H)、1.27 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H)。

MS (ESI) 334 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0439】

ステップH. 2 - t - ブチル - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ) ベンゼンの代わりに、2 - t - ブチル - 6 - (エチルチオ) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (ステップG) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.82 ( d ,  $J = 2.2 \text{ Hz}$  , 1 H )、8.46 ( d ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、4.39 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.02 ~ 3.94 ( m , 2 H )、3.39 ~ 3.29 ( m , 2 H )、3.18 ( q ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、2.66 ~ 2.51 ( m , 1 H )、1.59 ( s , 9 H )、1.62 ~ 1.39 ( m , 4 H )、1.31 ( t ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 3 H )。

MS ( ESI ) 366 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

10

## 【0440】

ステップI. 2 - t - ブチル - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - t - ブチル - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (ステップH) を用い、実施例 27 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.87 ( d ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、8.56 ( d ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$  , 1 H )、4.41 ( d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4.03 ~ 3.94 ( m , 2 H )、3.39 ~ 3.29 ( m , 2 H )、3.19 ( q ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 2 H )、2.66 ~ 2.49 ( m , 1 H )、1.63 ( s , 9 H )、1.59 ~ 1.40 ( m , 4 H )、1.32 ( t ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  , 3 H )。

MS ( ESI ) 366 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

20

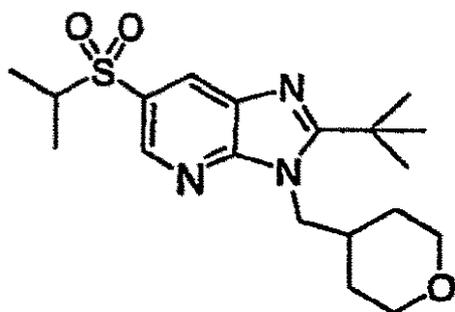
## 【0441】

(実施例 48)

2 - t - ブチル - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジンおよびその塩酸塩

## 【0442】

【化 55】



40

ステップA. 2 - t - ブチル - 6 - (イソプロピルチオ) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

6 - プロモ - 2 - t - ブチル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (実施例 47 のステップF)、および 2 - プロパンチオール (TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.) から、実施例 32 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。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.40 (br, s, 1H)、8.11 (br, s, 1H)、4.32 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)、4.02 ~ 3.92 (m, 2H)、3.40 ~ 3.28 (m, 2H)、3.28 ~ 3.17 (m, 1H)、2.68 ~ 2.50 (m, 1H)、1.57 (s, 9H)、1.56 ~ 1.40 (m, 4H)、1.26 (t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 6H)。

MS (ESI) 348 (M+H)<sup>+</sup>。

【0443】

ステップB. 2 - t - ブチル - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ) ベンゼンの代わりに、2 - t - ブチル - 6 - (イソプロピルチオ) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (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。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.79 (d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , 1H)、8.44 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H)、4.38 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)、4.02 ~ 3.94 (m, 2H)、3.39 ~ 3.28 (m, 2H)、3.23 (q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H)、2.67 ~ 2.51 (m, 1H)、1.59 (s, 9H)、1.58 ~ 1.40 (m, 4H)、1.33 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 6H)。

MS (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>。

【0444】

20

ステップC. 2 - t - ブチル - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン 塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - t - ブチル - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (ステップB) を用い、実施例27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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.84 (s, 1H)、8.57 (br, s, 1H)、4.42 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 2H)、4.03 ~ 3.94 (m, 2H)、3.41 ~ 3.19 (m, 3H)、2.66 ~ 2.49 (m, 1H)、1.64 (s, 9H)、1.60 ~ 1.40 (m, 4H)、1.34 (t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ , 6H)。

30

MS (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>。

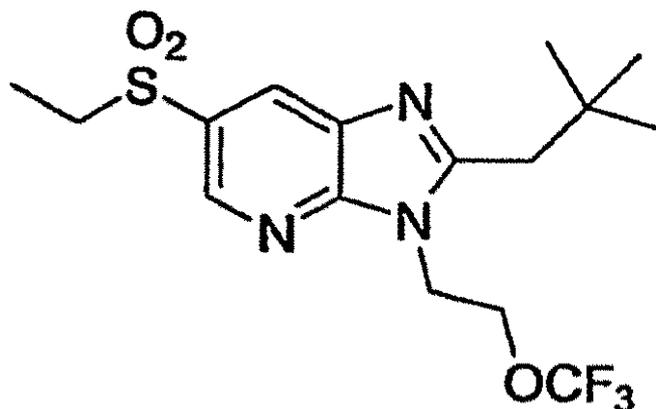
【0445】

(実施例49)

2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エチル] - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンおよびその塩酸塩

【0446】

## 【化56】



10

ステップA. 5 - ブロモ - 3 - ニトロ - N - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ]  
ピリジン - 2 - アミン

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (実施例47のステップB)、2 - (トリフルオロメトキシ) エタンアミン塩酸塩 (J. Org. Chem. 2001, 66, 1061 ~ 1063)、およびN, N - ジイソプロピルエチルアミンから、実施例5のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.33 (br, 1H)、4.20 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、3.99 ~ 3.93 (m, 2H)。

MS (ESI) 330 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0447】

ステップB. 5 - ブロモ - N<sup>2</sup> - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] ピリジン - 2, 3 - ジアミン

5 - ブロモ - 3 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに、5 - ブロモ - 3 - ニトロ - N - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] ピリジン - 2 - アミン (ステップA) を使い、実施例47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。

30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.19 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、3.82 ~ 3.71 (m, 2H)、NH<sub>2</sub> およびNHのピークは同定されなかった。

MS (ESI) 300 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0448】

ステップC. N - (5 - ブロモ - 2 - { [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

5 - ブロモ - N<sup>2</sup> - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] ピリジン - 2, 3 - ジアミン (ステップB)、および塩化t - ブチルアセチルから、実施例35のステップAに記載の手順に従って表題化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.60 (br, 1H)、6.77 (br, 1H)、4.92 (br, 1H)、5.27 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、3.80 ~ 3.72 (m, 2H)、2.28 (s, 2H)、1.13 (s, 9H)。

MS (ESI) 398 (M+H)<sup>+</sup>、396 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0449】

ステップD. 6 - ブロモ - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ] - 3H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン

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

50

メチルブタンアミドの代わりに、N - ( 5 - プロモ - 2 - { [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ}ピリジン - 3 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド (ステップ C) を用い、実施例 3 2 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、4.36 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、2.85 (s, 2H)、1.10 (s, 9H)。

MS (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>。

【0450】

ステップ E . 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルチオ) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

10

6 - プロモ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (ステップ D)、およびエタンチオール (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) から、実施例 3 2 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.38 ~ 8.37 (m, 1H)、8.10 ~ 8.09 (m, 1H)、4.59 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、4.37 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、2.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、2.86 (s, 2H)、1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H)、1.11 (s, 9H)。

MS (ESI) 362 (M+H)<sup>+</sup>。

【0451】

20

ステップ F . 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

1 - クロロ - 4 - (イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルチオ) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (ステップ E) 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、4.40 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、3.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、2.91 (s, 2H)、1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H)、1.14 (s, 9H)。

30

MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>。

【0452】

ステップ G . 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン塩酸塩

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (ステップ F) を用い、実施例 2 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 9.07 (br, 1H)、8.93 (br, 1H)、4.84 (br, 2H)、4.51 (br, 2H)、3.30 ~ 3.21 (m, 4H)、1.36 (br, 3H)、1.23 (s, 9H)。

40

MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>。

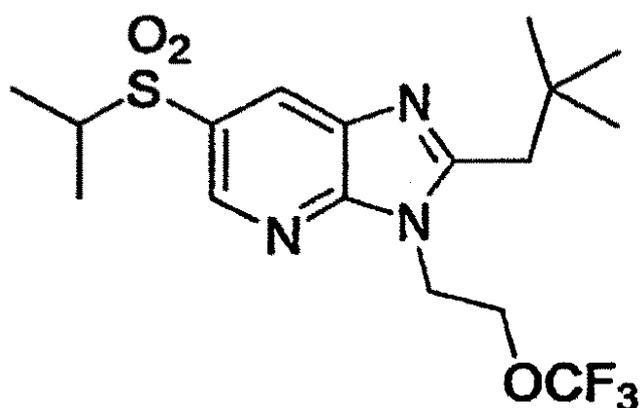
【0453】

(実施例 5 0)

2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)エチル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

【0454】

## 【化 5 7】



10

ステップ A . 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルチオ ) - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

6 - ブロモ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 実施例 49 のステップ D )、および 2 - プロパンチオール ( T C I Tokyo Kasei Kogyo Co. , Ltd . ) から、実施例 32 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 40 ~ 8 . 39 ( m , 1 H )、8 . 13 ( d ,  $J = 2 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H )、4 . 59 ( t ,  $J = 5 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4 . 38 ( t ,  $J = 5 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H )、3 . 32 ~ 3 . 19 ( m , 1 H )、2 . 86 ( s , 2 H )、1 . 28 ( d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  , 6 H )、1 . 12 ( s , 9 H )。

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  ) 376 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 5 5 】

ステップ B . 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルスルホニル ) - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

1 - クロロ - 4 - ( イソプロピルチオ ) ベンゼンの代わりに、2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 6 - ( イソプロピルチオ ) - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 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。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 81 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H )、8 . 47 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H )、4 . 66 ( t ,  $J = 5 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H )、4 . 40 ( t ,  $J = 5 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H )、3 . 35 ~ 3 . 22 ( m , 1 H )、2 . 91 ( 2 , 2 H )、1 . 36 ( d ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  , 6 H )、1 . 14 ( s , 9 H )。

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  ) 408 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。

30

## 【 0 4 5 6 】

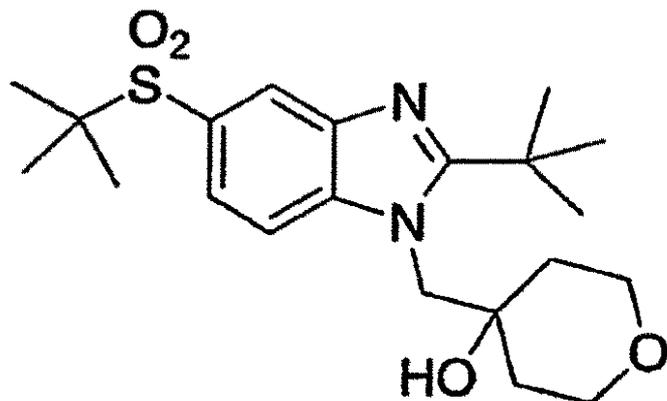
( 実施例 51 )

4 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( t - ブチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールおよびその塩酸塩

40

## 【 0 4 5 7 】

## 【化58】



10

ステップA．N - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド

ジクロロメタン ( 80 ml ) 中の 2 - ニトロ - 5 - クロロアニリン ( Tokyo Kasei Kogyo Co. , Ltd . , 3 g , 17 . 4 mmol ) 、塩化ピバロイル ( 2 . 1 ml , 17 . 4 mmol ) 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 1 ml , 17 . 4 mmol ) の混合物を、室温で 20 時間攪拌した。4 - ジメチルアミノピリジン ( 531 mg , 4 . 4 mmol ) を添加し、攪拌を 3 日間続けた。混合物を水 ( 30 ml ) に注入し、混合物をジクロロメタン ( 30 ml ) で抽出した。溶媒を除去した後、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 : ヘキサン = 1 : 20 ) で精製して、淡黄色の固体として表題化合物 ( 1 . 54 g , 34 % ) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 10 . 86 ( br , 1H ) 、 9 . 00 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 8 . 21 ( d ,  $J = 9 . 2 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 7 . 14 ( dd ,  $J = 9 . 2$  ,  $2 . 0 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 1 . 37 ( s , 9H ) 。

MS ( ESI ) 255 ( M - H )<sup>-</sup> 。

## 【0458】

ステップB．N - [ 5 - ( t - ブチルチオ ) - 2 - ニトロフェニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド

30

N , N - ジメチルホルムアミド ( 25 ml ) 中の N - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( ステップA 、 1 . 54 g , 6 . 0 mmol ) 、 2 - メチル - 2 - プロパンチオール ( 675  $\mu\text{l}$  , 6 . 0 mmol ) 、および炭酸カリウム ( 993 mg , 7 . 2 mmol ) の混合物を、封管中、100 で 17 時間攪拌した。水 ( 20 ml ) を添加し、析出物を濾過によって集め、50 で真空乾燥して、オレンジ色の固体として表題化合物 ( 1 . 64 g , 88 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 10 . 79 ( br , 1H ) 、 9 . 02 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 8 . 14 ( d ,  $J = 8 . 9 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 7 . 21 ( dd ,  $J = 8 . 9$  ,  $2 . 0 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 1 . 45 ( s , 9H ) 、 1 . 37 ( s , 9H ) 。

40

MS ( ESI ) 309 ( M - H )<sup>-</sup> 。

## 【0459】

ステップC．N - [ 2 - アミノ - 5 - ( t - ブチルチオ ) フェニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド

N - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、N - [ 5 - ( t - ブチルチオ ) - 2 - ニトロフェニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( ステップB ) 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 . 29 ( d ,  $J = 1 . 5 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 7 . 22 ( dd ,  $J = 8 . 1$  ,  $1 . 5 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 6 . 75 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1H ) 、 3 .

50

9.8 (br, 2H)、1.36 (s, 9H)、1.26 (s, 9H)、NHのピークは観察されなかった。

MS (ESI) 281 (M+H)<sup>+</sup>、279 (M-H)<sup>-</sup>。

【0460】

ステップD. 2-t-ブチル-5-(t-ブチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール水素化ナトリウム(34mg、0.86mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)懸濁液に、室温でN-[2-アミノ-5-(t-ブチルチオ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(ステップC、200mg、0.71mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液を添加した。30分間攪拌した後、1,6-ジオキサスピロ[2,5]オクタン(Phosphorus and Sulfur and the Related Elements 1984、19、113~129、98mg、0.86mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液を添加した。混合物を室温で3時間、100で5時間攪拌した。水(10ml)を添加し、混合物を酢酸エチル(15ml)で抽出した。有機抽出物を水(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、濃縮した。残留物をpTLC(溶離液として酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製して、淡褐色の油として表題化合物を得た。

MS (ESI) 263 (M+H)<sup>+</sup>、261 (M-H)<sup>-</sup>。

【0461】

ステップE. 4-{[2-t-ブチル-5-(t-ブチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール、および4-{[2-t-ブチル-6-(t-ブチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

N-[2-アミノ-5-(t-ブチルチオ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの代わりに、2-t-ブチル-5-(t-ブチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール(ステップD)を用い、ステップDに記載の手順に従って表題化合物の混合物を調製した。

MS (ESI) 377 (M+H)<sup>+</sup>、421 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

【0462】

ステップF. 4-{[2-t-ブチル-5-(t-ブチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール、および4-{[2-t-ブチル-6-(t-ブチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

1-クロロ-4-(イソプロピルチオ)ベンゼンの代わりに、4-{[2-t-ブチル-5-(t-ブチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールと4-{[2-t-ブチル-6-(t-ブチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールの混合物(ステップE)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の混合物を調製した。混合物をHPLC(CHIRALPAK(登録商標)OD-Hカラム、溶離液としてヘキサン:エタノール:ジエチルアミン=85:15:0.1)で精製して、表題化合物を得た。

4-{[2-t-ブチル-6-(t-ブチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(画分1)保持時間:4.89分

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.27 (s, 1H)、7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.72 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.84~3.77 (m, 2H)、3.71~3.62 (m, 2H)、1.98~1.74 (m, 3H)、1.62 (s, 9H)、1.47~1.42 (m, 2H)、1.36 (s, 9H)。

MS (ESI) 409 (M+H)<sup>+</sup>、453 (M+HCOO)<sup>-</sup>。

4-{[2-t-ブチル-5-(t-ブチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

- 1 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (画分 2) 保持時間 : 6 . 97 分

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8 . 27 (s, 1H)、7 . 78 ~ 7 . 68 (m, 2H)、4 . 48 (s, 2H)、3 . 86 ~ 3 . 80 (m, 2H)、3 . 73 ~ 3 . 65 (m, 2H)、1 . 96 ~ 1 . 70 (m, 3H)、1 . 61 (s, 9H)、1 . 50 ~ 1 . 45 (m, 2H)、1 . 36 (s, 9H)。

MS (ESI) 409 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、453 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ )<sup>-</sup>。

【0463】

ステップ G . 4 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( t - ブチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール 塩酸塩

10

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、4 - { [ 2 - t - ブチル - 5 - ( t - ブチルスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (ステップ F) を用い、実施例 27 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8 . 17 ~ 8 . 05 (m, 2H)、7 . 81 ~ 7 . 73 (m, 1H)、4 . 62 ~ 4 . 57 (m, 2H)、3 . 67 ~ 3 . 50 (m, 4H)、1 . 92 ~ 1 . 78 (m, 2H)、1 . 61 (s, 9H)、1 . 34 ~ 1 . 27 (m, 11H)、OH のピークは観察されなかった。

MS (ESI) 409 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、453 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ )<sup>-</sup>。

20

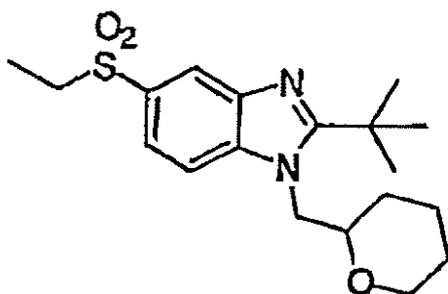
【0464】

(実施例 52)

2 - t - ブチル - 5 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾールおよびその塩酸塩

【0465】

【化 59】



30

ステップ A . 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル ) アニリン

1 - クロロ - 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン (実施例 2 のステップ C)、2 - アミノメチルテトラヒドロピラン (Sciences Chimiques 1972、3、685 ~ 688)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミンから、実施例 5 のステップ A に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8 . 73 (d,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$ , 1H)、8 . 69 (br, 1H)、7 . 84 (dd,  $J = 9 . 2, 2 . 0 \text{ Hz}$ , 1H)、6 . 98 (d,  $J = 9 . 2 \text{ Hz}$ , 1H)、4 . 09 ~ 4 . 05 (m, 1H)、3 . 68 ~ 3 . 29 (m, 4H)、3 . 12 (q,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$ , 2H)、1 . 94 ~ 1 . 39 (m, 6H)、1 . 30 (t,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$ , 3H)。

MS (ESI) 329 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、327 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0466】

ステップ B . 4 - ( エチルスルホニル ) - N<sup>1</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 -

50

イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - ニトロアニリンの代わりに、4 - (エチルスルホニル) - 2 - ニトロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル)アニリン(ステップA)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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.35 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.42 (br, 1H)、4.09 ~ 4.01 (m, 1H)、3.64 ~ 3.45 (m, 4H)、3.28 ~ 3.09 (m, 2H)、3.05 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.97 ~ 1.38 (m, 6H)、1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

10

MS (ESI) 299 (M + H)<sup>+</sup>、297 (M - H)<sup>-</sup>。

【0467】

ステップC. N - {5 - (エチルスルホニル) - 2 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル)アミノ]フェニル} - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド

4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの代わりに、4 - (エチルスルホニル) - N<sup>1</sup> - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン(ステップB)を用い、実施例31のステップA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<sub>3</sub>) : 7.66 ~ 7.63 (m, 2H)、7.08 (br, 1H)、6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.86 ~ 4.83 (m, 1H)、4.03 ~ 3.99 (m, 1H)、3.60 ~ 3.41 (m, 2H)、3.29 ~ 3.21 (m, 1H)、3.14 ~ 3.04 (m, 3H)、1.91 ~ 1.39 (m, 6H)、1.36 (s, 9H)、1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

20

MS (ESI) 383 (M + H)<sup>+</sup>、381 (M - H)<sup>-</sup>。

【0468】

ステップD. 2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

N - (5 - (エチルスルホニル) - 2 - { [2 - (トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの代わりに、N - {5 - (エチルスルホニル) - 2 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル)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)を用い、実施例31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。

30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.44 ~ 4.27 (m, 2H)、3.95 ~ 3.89 (m, 1H)、3.76 ~ 3.66 (m, 1H)、3.29 ~ 3.20 (m, 1H)、3.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.73 ~ 1.41 (m, 15H)、1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>。

【0469】

ステップE. 2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール塩酸塩

40

2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに、2 - t - ブチル - 5 - (エチルスルホニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール(ステップD)を用い、実施例27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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.76 (br, 1H)、7.87 ~ 7.78 (m, 2H)、4.65 ~ 4.48 (m, 2H)、3.89 ~ 3.69 (m, 2H)、3.21 ~ 3.11 (m, 3H)、2.05 ~ 1.44 (m, 15H)、1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

50

MS (ESI) 365 (M+H)<sup>+</sup>。

【0470】

これに限定されるものではないが、発行特許、特許出願、および学术论文を含む、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。

【0471】

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

		International application No PCT/IB2005/003325
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D235/08 C07D401/06 C07D403/06 C07D405/06 C07D413/06 C07D471/04 A61P37/08 A61P11/06 A61P1/04 A61K31/4184 //(C07D471/04,235:00,221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/030762 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; LIU, ZIPING; MILBURN, CLAIRE); 7 April 2005 (2005-04-07) claims; examples 17,18,20	1-10
A	WO 02/085866 A (ASTRAZENECA AB; CHENG, YUN-XING; TOMASZEWSKI, MIROSLAW; WALPOLE, CHRIS) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application claims 1,7; table 3; compounds 68,95,96	1-10
A	FR 1 481 049 A (LE MINISTRE DES ARMEES, DELEGATION MINISTERIELLE POUR L'ARMEMENT) 19 May 1967 (1967-05-19) page 2, right-hand column, paragraph 2; claim 1; example 2	1-10
-/-		
<input checked="" 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		Date of mailing of the international search report
14 March 2006		21/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Härtinger, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/IB2005/003325

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 177 057 A (BELLES, WAYNE S ET AL) 4 December 1979 (1979-12-04) claim 2; example 33	1-6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/IB2005/003325
**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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Although claims 9-10 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

Information on patent family members

national application No

JP/T/IB2005/003325

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030762	A	07-04-2005	NONE	
WO 02085866	A	31-10-2002	BG 108271 A BR 0208907 A CA 2444381 A1 CN 1503787 A CZ 20032833 A3 EE 200300524 A EP 1390350 A1 HU 0303825 A2 JP 2004528334 T MX PA03009558 A NO 20034665 A NZ 528403 A PL 366517 A1 SK 13032003 A3 US 2004116465 A1 ZA 200307752 A	30-12-2004 20-04-2004 31-10-2002 09-06-2004 12-05-2004 16-02-2004 25-02-2004 01-03-2004 16-09-2004 12-02-2004 10-12-2003 27-05-2005 07-02-2005 03-01-2005 17-06-2004 03-01-2005
FR 1481049	A	19-05-1967	NONE	
US 4177057	A	04-12-1979	CA 1101685 A1	26-05-1981

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 471/04	1 0 5 C
<b>A 6 1 K 31/437</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	
<b>A 6 1 P 19/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10	
<b>A 6 1 P 13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 37/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08	
<b>A 6 1 P 1/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/10	
<b>A 6 1 P 1/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/12	
<b>A 6 1 P 19/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 17/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 27/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 27/06	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 25/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 25/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/02	
<b>A 6 1 P 25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 1/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/08	
<b>A 6 1 P 11/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/14	

(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 松水 都

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 島 晃子

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 BB03 CC73 CC78 DD26 EE01

4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ09 KK04 KK09 LL01  
PP07

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC73 CB05 GA02 GA07 MA01 MA04  
NA14 ZA02 ZA08 ZA20 ZA33 ZA59 ZA66 ZA71 ZA75 ZA81  
ZA96 ZA97 ZB11 ZB15 ZC35

【要約の続き】

心筋梗塞、脳虚血、可逆性気道閉塞、成人呼吸疾患症候群、COPD、特発性線維化肺肺炎、および気管支炎などのCB<sub>2</sub>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】

