

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-197322

(P2012-197322A)

(43) 公開日 平成24年10月18日(2012.10.18)

|                               |                   |             |
|-------------------------------|-------------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                  | F I               | テーマコード (参考) |
| <b>C07D 401/14</b> (2006.01)  | C07D 401/14 C S P | 4 C 0 6 3   |
| <b>A61P 43/00</b> (2006.01)   | A61P 43/00 1 1 1  | 4 C 0 8 6   |
| <b>A61P 1/14</b> (2006.01)    | A61P 1/14         |             |
| <b>A61K 31/4545</b> (2006.01) | A61K 31/4545      |             |
| <b>C07D 405/14</b> (2006.01)  | C07D 405/14       |             |

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 72 頁) 最終頁に続く

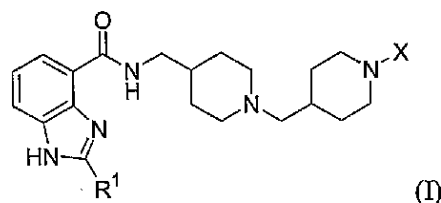
|              |                                     |          |                                                              |
|--------------|-------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2012-162692 (P2012-162692)        | (71) 出願人 | 500154711                                                    |
| (22) 出願日     | 平成24年7月23日 (2012. 7. 23)            |          | セラヴァンス, インコーポレーテッド                                           |
| (62) 分割の表示   | 特願2008-513672 (P2008-513672)<br>の分割 |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940<br>80 サウス サン フランシスコ ゲー<br>トウェイ ブルバード 901 |
| 原出願日         | 平成18年5月24日 (2006. 5. 24)            | (74) 代理人 | 100078282                                                    |
| (31) 優先権主張番号 | 60/684, 466                         |          | 弁理士 山本 秀策                                                    |
| (32) 優先日     | 平成17年5月25日 (2005. 5. 25)            | (74) 代理人 | 100062409                                                    |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             |          | 弁理士 安村 高明                                                    |
| (31) 優先権主張番号 | 60/684, 478                         | (74) 代理人 | 100113413                                                    |
| (32) 優先日     | 平成17年5月25日 (2005. 5. 25)            |          | 弁理士 森下 夏樹                                                    |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             | (72) 発明者 | ロバート マレー マッキネル                                               |
| (31) 優先権主張番号 | 60/748, 415                         |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940<br>19, ハーフ ムーン ベイ, 4ティ<br>ーエイチ アベニュー 375 |
| (32) 優先日     | 平成17年12月8日 (2005. 12. 8)            |          | 最終頁に続く                                                       |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             |          |                                                              |

(54) 【発明の名称】 5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニストとしてのベンズイミダゾール-カルボキサミド化合物

## (57) 【要約】

【課題】 5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニスト活性を保有する新規な化合物を提供する。

【解決手段】 本発明は、式 (I) の新規なベンズイミダゾール-カルボキサミド 5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニスト、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物もしくは立体異性体を提供する。本発明はまた、このような化合物を含む薬学的組成物、5-HT<sub>4</sub> レセプター活性によって媒介される医学的状态を処置または予防するためにこのような化合物を用いる方法、ならびにこのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体を提供する。



【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

明細書中に記載の発明。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## (発明の分野)

本発明は、5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニストとして有用であるベンズイミダゾール-カルボキサミド化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含む薬学的組成物、5-HT<sub>4</sub> レセプター活性によって媒介される医学的状态を処置または予防するためにこのような化合物を用いる方法、ならびにこのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

## (現状の技術)

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT)は、中枢神経系および末梢神経系の両方において、身体中に広範に分布されている神経伝達物質である。少なくとも7つのサブタイプのセロトニンレセプターが同定されており、そしてこれらの異なるレセプターとのセロトニンの相互作用は、広範な種々の生理学的な機能に関連している。従って、特定の5-HTレセプターサブタイプを標的する治療剤を開発することが実質的な目標であった。

20

## 【0003】

詳細には、5-HT<sub>4</sub> レセプターの特徴付けおよびそれと相互作用する薬学的因子の同定は、近年の重要な活動の焦点であった(例えば、非特許文献1による概説を参照のこと)。5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニストは、胃腸管の運動性の低下の障害の処置のために有用である。このような障害としては、過敏性腸症候群(IBS)、慢性の便秘、機能性消化不良、胃内容物排出遅延、逆流性食道炎(GERD)、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞および薬物誘発性通過遅延(drug-induced delayed transit)が挙げられる。さらに、いくつかの5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニスト化合物は、認識力障害、行動障害、気分障害および自律機能の制御の障害を含む中枢神経系障害の処置において用いられ得る。

30

5-HT<sub>4</sub> レセプター活性を調節する薬剤の広範な有用性にかかわらず、現在臨床使用されている5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニスト化合物はほとんどない。従って、副作用が最小限でありながら所望の効果を達成する新規な5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニストの必要性がある。好ましい因子は、他の特性のうちでもとりわけ、改善された選択性、力価、薬物動態学的な特性および/または作用持続時間を保有し得る。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0004】

【非特許文献1】LangloisおよびFischmeister, J. Med. Chem. 2003, 46, 319~344

40

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

## (発明の要旨)

本発明は、5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニスト活性を保有する新規な化合物を提供する。他の特性のうちでも、本発明の化合物は、強力かつ選択的な5-HT<sub>4</sub> レセプターアゴニストであることが見出されている。さらに、本発明の好ましい化合物は、経口投与の際に良好なバイオアベイラビリティが予測される、動物モデルにおける好適な薬物動態学的特性を示すことが見出されている。

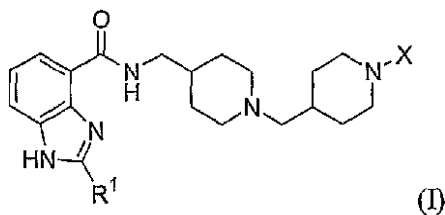
50

本発明は例えば、以下の項目を提供する：

(項目 1)

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体であって、 $R^1$  が  $C_{3-5}$  アルキルであって、必要に応じて -OH で置換され；かつ

X が、

(a) -C(O)OR<sup>2</sup> であって、 $R^2$  が、 $C_{1-4}$  アルキルまたは -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、n が 0 または 1 である、-C(O)OR<sup>2</sup>；

(b) -C(O)R<sup>3</sup> であって、 $R^3$  が以下：

フェニルであり、必要に応じて  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、および -CN から選択される 1、2、または 3 の置換基で置換される、フェニル、

20

$C_{1-5}$  アルキル、

$C_{4-5}$  シクロアルキル、

ならびに

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A であって、m が 0 または 1 であって、かつ A がアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、および 2,4-ジメチルイソキサゾリルから選択される、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A、

から選択される、-C(O)R<sup>3</sup>；

30

(c) -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であって、 $R^4$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^5$  が  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および -OCHF<sub>2</sub> から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；

(d) -C(O)C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> であって、 $R^6$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^7$  が水素、-OH、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；または  $R^6$  および  $R^7$  が一緒になってオキソまたは -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-を形成し；かつ  $R^8$  がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、および -CN から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換される、-C(O)C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>；

40

(e) -C(O)C(HR<sup>9</sup>)OR<sup>10</sup> であって、 $R^9$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであって、 $R^{10}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および -OCHF<sub>2</sub> から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、-C(O)C(HR<sup>9</sup>)OR<sup>10</sup>；ならびに

(f) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> であって、 $R^{11}$  が  $C_{1-3}$  アルキル、-CH<sub>2</sub>-フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、2,4-ジメチルイソキサゾリル、ならびに  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub> および -CN から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換

50

されるフェニルから選択される、 $-S(O)_2R^{11}$ 、  
から選択される、化合物。

(項目2)

$R^1$ が $C_{3-5}$ アルキルである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

$R^1$ がイソプロピルまたはtert-ブチルである、項目2に記載の化合物。

(項目4)

Xが $-C(O)OR^2$ である、項目2に記載の化合物。

(項目5)

$R^2$ が $C_{1-3}$ アルキルまたはフェニルである、項目4に記載の化合物。

(項目6)

Xが $-C(O)R^3$ である、項目2に記載の化合物。

(項目7)

$R^3$ がフェニルであり、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCHF_2$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換される、項目6に記載の化合物。

(項目8)

Xが $-C(O)NR^4R^5$ である、項目2に記載の化合物。

(項目9)

項目2に記載の化合物であって：

$R^1$ が $C_{3-4}$ アルキルであり；かつ

Xが以下：

(a)  $-C(O)OR^2$ であって、 $R^2$ が、 $C_{1-3}$ アルキルまたはフェニルである、 $-C(O)OR^2$ ；

(b)  $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ が、必要に応じて $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、および $-CF_3$ から選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フランニル；またはチオフェニルである、 $-C(O)R^3$ ；

(c)  $-C(O)NR^4R^5$ であって、 $R^4$ が水素であり、かつ $R^5$ が、 $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1、または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)NR^4R^5$ ；

(d)  $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ であって、 $R^6$ が水素であり、かつ $R^7$ が水素、 $-OH$ 、またはメチルであるか；あるいは $R^6$ および $R^7$ が一緒になってオキソまたは $-(CH_2)_2-$ を形成し；かつ $R^8$ がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換される、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ ；

(e)  $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ であって、 $R^9$ が水素またはメチルであって、かつ $R^{10}$ が、 $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ ；ならびに

(f)  $-S(O)_2R^{11}$ であって、 $R^{11}$ がメチル、または $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-S(O)_2R^{11}$ 、

から選択される、化合物。

(項目10)

項目9に記載の化合物であって：

$R^1$ がイソプロピルまたはtert-ブチルであり；かつ

Xが以下：

(a)  $-C(O)OR^2$ であって、 $R^2$ がメチルまたはフェニルである、 $-C(O)OR^2$ ；

(b)  $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ がフェニルであり、メチル、クロロ、フルオロ、および $-CF_3$ から選択される1または2つの置換基で必要に応じて置換されるフェニル

10

20

30

40

50

；フラン - 2 - イル；またはチオフェン - 2 - イルである、 $-C(O)R^3$ ；ならびに  
 $(c) - C(O)NR^4R^5$  であって、 $R^4$  が水素であり、かつ  $R^5$  が、1つのフルオ  
 ロまたはクロロで必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)NR^4R^5$ 、  
 から選択される、化合物。

(項目 1 1)

項目 2 に記載の化合物であって、前記化合物が：

4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) -  
 アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエス  
 テル；

4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) -  
 アミノ] - メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニル  
 エステル；

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - ク  
 ロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2, 4  
 - ジフルオロ - ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル  
 } アミド；

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (フラン  
 - 2 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミ  
 ド；

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (チオフ  
 ェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } ア  
 ミド；

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - フ  
 ルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン -  
 4 - イルメチル } アミド；

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - フ  
 ルオロ - フェニルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメ  
 チル } - アミド；

4 - (4 - { [ (2 - tert - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル)  
 - アミノ] - メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチ  
 ルエステル；

2 - tert - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2  
 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル  
 } アミド；

2 - tert - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (3  
 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル }  
 アミド；

2 - tert - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (4  
 - フルオロベンゾイル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル }  
 アミド；ならびに

それらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和化合物および立体異性体から選択される、  
 化合物。

(項目 1 2)

項目 2 に記載の化合物であって、該化合物が：

4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) -  
 アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエス  
 テル；

4 - (4 - { [ (2 - tert - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル)  
 - アミノ] - メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチ

10

20

30

40

50

ルエステル；

2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - ベンゾイル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；ならびに

その薬学的に受容可能な塩および溶媒和化合物および立体異性体、から選択される、化合物。

( 項目 1 3 )

結晶性の 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその溶媒和化合物。

10

( 項目 1 4 )

前記結晶性化合物が、 $15.08 \pm 0.20$ 、 $15.41 \pm 0.20$ 、 $19.00 \pm 0.20$ 、 $19.70 \pm 0.20$  および  $23.68 \pm 0.20$  から選択される  $2\theta$  値で 2 つ以上の回折ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、項目 1 3 に記載の結晶性化合物。

( 項目 1 5 )

前記結晶性化合物が、約 146 ~ 約 148 の範囲の温度で最大の吸熱性熱流量を示す示差走査熱量測定プロファイルによって特徴付けられる、項目 1 4 に記載の結晶性化合物。

( 項目 1 6 )

前記結晶性化合物が、約 143 ~ 約 145 の範囲の温度で最大の吸熱性熱流量を示す示差走査熱量測定プロファイルによって特徴付けられる、項目 1 3 に記載の結晶性化合物。

20

( 項目 1 7 )

前記結晶性化合物が、一水和物である、項目 1 3 に記載の結晶性化合物。

( 項目 1 8 )

前記結晶性化合物が、 $9.14 \pm 0.20$ 、 $12.41 \pm 0.20$ 、 $12.74 \pm 0.20$ 、 $17.75 \pm 0.20$ 、 $18.47 \pm 0.20$ 、 $20.63 \pm 0.20$ 、 $21.13 \pm 0.20$ 、および  $27.05 \pm 0.20$  から選択される  $2\theta$  値で 2 つ以上の回折ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、項目 1 7 に記載の結晶性化合物。

30

( 項目 1 9 )

項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療上有効な量と、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、薬学的組成物。

( 項目 2 0 )

治療における使用のための、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 2 1 )

医薬の製造のための、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

( 項目 2 2 )

前記医薬が 5 - H T <sub>4</sub> レセプター活性に関連する哺乳動物における医学的状態の処置のためである、項目 2 1 に記載の使用。

40

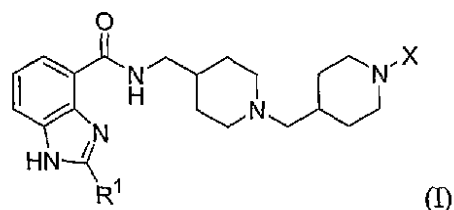
( 項目 2 3 )

前記疾患または状態が、胃腸管の運動性の低下障害である、項目 2 2 に記載の使用。

( 項目 2 4 )

式 ( I ) の化合物：

## 【化 2】



あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を調製するためのプロセスであって、

10

$R^1$  が  $C_{3-5}$  アルキルであって、必要に応じて  $-OH$  で置換され；かつ

$X$  が、

(a)  $-C(O)OR^2$  であって、 $R^2$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、または  $n$  が 0 もしくは 1 である  $-(CH_2)_n-$  フェニルである、 $-C(O)OR^2$ ；

(b)  $-C(O)R^3$  であって、 $R^3$  が以下：

フェニルであり、必要に応じて  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および  $-OCHF_2$  から選択される 1、2、または 3 の置換基で置換されるフェニル、

$C_{1-5}$  アルキル、

$C_{4-5}$  シクロアルキル、

20

ならびに

$-(CH_2)_m-A$  であって、 $m$  が 0 または 1 であって、 $A$  がフラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1, 1-ジオキソイソチアゾリジニル、および 2, 4-ジメチルイソキサゾリルから選択される、 $-(CH_2)_m-A$ 、

から選択される、 $-C(O)R^3$ ；

(c)  $-C(O)NR^4R^5$  であって、 $R^4$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^5$  が  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および  $-OCHF_2$  から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)NR^4R^5$ ；

30

(d)  $-C(O)C(R^6R^7)R^8$  であって、 $R^6$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^7$  が水素、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル、またはオキソであるか；または  $R^6$  および  $R^7$  が  $-(CH_2)_2-$  を形成し；かつ  $R^8$  がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および  $-CN$  から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換される、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ ；

(e)  $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$  であって、 $R^9$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであって、 $R^{10}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および  $-OCHF_2$  から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ ；ならびに

40

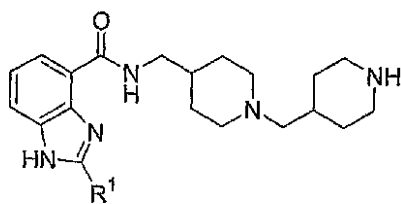
(f)  $-S(O)_2R^{11}$  であって、 $R^{11}$  が  $C_{1-3}$  アルキル、 $-CH_2-$  フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1, 1-ジオキソイソチアゾリジニル、2, 4-ジメチルイソキサゾリル、ならびに  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$  および  $-CN$  から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、 $-S(O)_2R^{11}$ 、

から選択され、該プロセスは、以下の工程：

50

( i ) 式 ( I I ) の化合物 :

【化 3】



(II)

10

と式 ( I I I ) の化合物 :

【化 3 A】

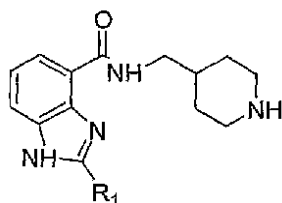


(III)

とを反応させる工程であって、L が脱離基である工程 ;

( i i ) 式 ( V I I I ) の化合物 :

【化 4】

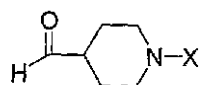


(VIII)

20

と式 ( X I I I ) の化合物 :

【化 5】



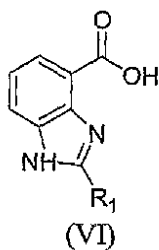
(XIII)

30

とを反応させる工程 ; あるいは

( i i i ) 式 ( V I ) の化合物 :

【化 6】

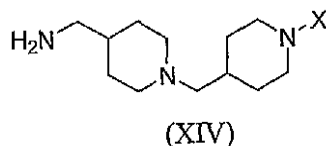


(VI)

40

と式 ( X I V ) の化合物 :

## 【化 7】



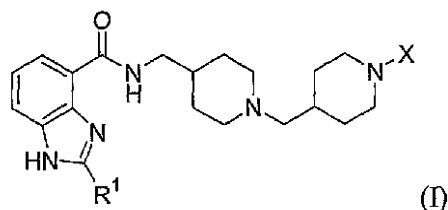
とを反応させる工程を包含し、式 (I) の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を得る、プロセス。

(項目 25)

10

式 (I) の化合物：

## 【化 8】



20

、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を調製するためのプロセスであって、

$R^1$  が、 $C_{3-5}$  アルキルであり；かつ

X が、

(b) -  $C(O)R^3$  であって、 $R^3$  が以下：

フェニルであり、必要に応じて  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、および -  $OCHF_2$  から選択される 1、2、または 3 の置換基で置換される、フェニル、

$C_{1-5}$  アルキル、

$C_{4-5}$  シクロアルキル、

30

ならびに

-  $(CH_2)_m - A$  であって、m が 0 または 1 であって、A がフラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1, 1 - ジオキソイソチアゾリジニル、および 2, 4 - ジメチルイソキサゾリルから選択される、-  $(CH_2)_m - A$ 、

から選択される、-  $C(O)R^3$ ；

(d) -  $C(O)C(R^6R^7)R^8$  であって、 $R^6$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^7$  が水素、-  $OH$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、またはオキソであるか；あるいは  $R^6$  および  $R^7$  が -  $(CH_2)_2$  - を形成し；かつ  $R^8$  がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、-  $OCHF_2$ 、および -  $CN$  から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換される、-  $C(O)C(R^6R^7)R^8$ ；

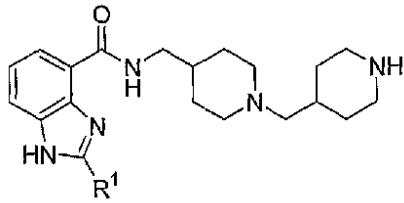
40

(e) -  $C(O)C(HR^9)OR^{10}$  であって、 $R^9$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであって、 $R^{10}$  が  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、および -  $OCHF_2$  から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、-  $C(O)C(HR^9)OR^{10}$ ；

から選択され、該プロセスは、以下の工程：

式 (II) の化合物：

【化 9】

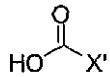


(II)

と式 (I V) の化合物：

10

【化 10】



(IV)

とを反応させる工程であって、 $X'$  が  $R^3$ 、 $C(R^6 R^7)R^8$ 、および  $C(H R^9)O R^{10}$  から選択される工程を包含し、式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を提供する、プロセス。

20

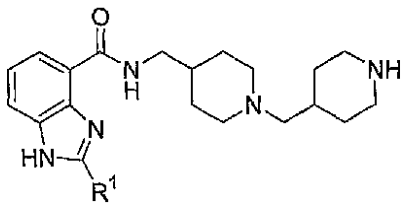
(項目 26)

項目 24 または項目 25 のプロセスによって調製される生成物。

(項目 27)

式 (I I) の化合物：

【化 11】



(II)

30

であって、 $R^1$  が  $C_{3-5}$  アルキルである化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体または保護された誘導体。

(項目 28)

結晶性 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは：

(a) アセトニトリル、エーテル、シクロヘキサンおよびエチルアセテートから選択される不活性希釈液中で、4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルを、希釈液 1 ミリリットルあたり約 15 mg と 25 mg の間の 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの割合で分散させて、混合物を形成させる工程と；

40

(b) 該混合物をエバポレートさせて、結晶性 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルを得る工程と、を包含する、プロセス。

(項目 29)

50

結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは：

( a ) 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) アミドと 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルとを極性の非プロトン性希釈液中で反応させる工程と；

( b ) 工程 ( a ) の生成物を蒸留しながらアセトニトリルを添加して、工程 ( a ) の生成物から極性の非プロトン性希釈液を除去する工程と；

( c ) アセトニトリル中で工程 ( b ) の蒸留からの残渣の混合物を、該残渣を溶解するのに十分な温度でアセトニトリル 1 ミリリットルあたり約 5 0 m g と 1 2 5 m g との間の 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの濃度で調製する工程と；

( d ) 工程 ( c ) の混合物を、約 2 0 以下の温度まで冷却して、結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルを得る工程と

、  
を包含する、プロセス。

( 項目 3 0 )

項目 2 9 または項目 3 0 のプロセスによって調製される生成物。

( 項目 3 1 )

5 - H T<sub>4</sub> レセプター活性に関連する医学的状态を有する哺乳動物を処置する方法であって、該哺乳動物に対して、治療上有効な量の薬学的組成物を投与する工程を包含し、該薬学的組成物は、薬学的に受容可能なキャリアおよび項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、方法。

( 項目 3 2 )

項目 3 1 に記載の方法であって、前記医学的状态が、過敏性腸症候群、慢性の便秘、機能性消化不良、胃内容物排出遅延、逆流性食道炎、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞および薬物誘発性通過遅延から選択される、方法。

( 項目 3 3 )

哺乳動物における胃腸管の運動性低下の障害を処置するための方法であって、該哺乳動物に対して、治療上有効な量の薬学的組成物を投与する工程を包含し、該薬学的組成物は、薬学的に受容可能なキャリアおよび項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、方法。

( 項目 3 4 )

項目 3 3 に記載の方法であって、前記運動性の低下の障害が、慢性の便秘、便秘の優勢な過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺および突発性胃不全麻痺、ならびに機能性消化不良から選択される、方法。

( 項目 3 5 )

5 - H T<sub>4</sub> レセプターを含む生物学的な系またはサンプルを研究する方法であって：

( a ) 生物学的な系またはサンプルと、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物とを接触させる工程と；

( b ) 該生物学的な系またはサンプル上で該化合物によって生じる効果を決定する工程と；

を包含する、方法。

【 0 0 0 6 】

従って、本発明は、式 ( I ) の化合物：

【 0 0 0 7 】

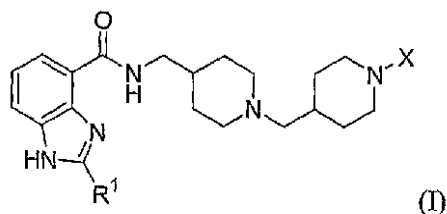
10

20

30

40

## 【化 1 2】



(I)

であって、

$R^1$  が  $C_{3-5}$  アルキルであって、必要に応じて -OH で置換され；かつ

X が、

(a) -C(O)OR<sup>2</sup> であって、 $R^2$  が、 $C_{1-4}$  アルキルまたは -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - フェニルであり、n が 0 または 1 である、-C(O)OR<sup>2</sup>；

(b) -C(O)R<sup>3</sup> であって、 $R^3$  が以下：

フェニルであり、必要に応じて  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、および -CN から選択される 1、2、または 3 の置換基で置換される、フェニル、

$C_{1-5}$  アルキル、

$C_{4-5}$  シクロアルキル、ならびに

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A であって、m が 0 または 1 であって、A がアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、および 2,4-ジメチルイソキサゾリルから選択される、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A、

から選択される、-C(O)R<sup>3</sup>；

(c) -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であって、 $R^4$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^5$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および -OCHF<sub>2</sub> から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；

(d) -C(O)C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> であって、 $R^6$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、かつ  $R^7$  が水素、-OH、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；または  $R^6$  および  $R^7$  が一緒になってオキソまたは -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- を形成し；かつ  $R^8$  がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、および -CN から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換される、-C(O)C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>；

(e) -C(O)C(HR<sup>9</sup>)OR<sup>10</sup> であって、 $R^9$  が水素または  $C_{1-3}$  アルキルであって、 $R^{10}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および -OCHF<sub>2</sub> から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、-C(O)C(HR<sup>9</sup>)OR<sup>10</sup>；ならびに

(f) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> であって、 $R^{11}$  が  $C_{1-3}$  アルキル、-CH<sub>2</sub>-フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、2,4-ジメチルイソキサゾリル、ならびに  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub> および -CN から選択される 1、2 または 3 の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、

から選択される、化合物、

あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体を提供する。

## 【 0 0 0 8 】

本発明はまた、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的組成物を提供する。

## 【 0 0 0 9 】

別の局面では、本発明は、式 ( I ) の特定の化合物を結晶性の遊離塩基型で提供する。結晶性の 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルは、約 1 4 5 ~ 約 1 5 5 、代表的には約 1 4 6 ~ 約 1 4 8 の範囲の融点、約 2 4 0 を超える分解温度を有すること、そして室温で約 2 % ~ 約 9 0 % の間の相対湿度の範囲に曝された場合、約 0 . 2 5 % 未満の重量変化を示すことが見出されている。 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルのさらなる結晶型も本発明のさらなる局面で提供される。

10

## 【 0 0 1 0 】

ある方法の局面では、本発明は、5 - H T <sub>4</sub> レセプター活性に関連する疾患または状態、例えば、胃腸管の運動性の低下の障害を処置する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して、治療上有効な量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

## 【 0 0 1 1 】

さらに、本発明は、哺乳動物において 5 - H T <sub>4</sub> レセプター活性に関連する疾患または状態を処置する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して、治療上有効な量の本発明の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

## 【 0 0 1 2 】

本発明の化合物はまた、研究ツールとして、すなわち、生物学的な系またはサンプルを研究するために、または他の化合物の活性を研究するためにも有用であり得る。従って、その方法の別の局面では、本発明は、式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物もしくは立体異性体を、生物学的な系もしくはサンプルを研究するため、または新規な 5 - H T <sub>4</sub> レセプターアゴニストを開発するための研究ツールとして用いる方法を提供し、この方法は、生物学的な系もしくはサンプルと本発明の化合物とを接触させる工程、およびこの化合物によってこの生物学的な系もしくはサンプルに対して生じる効果を決定する工程を包含する。

30

## 【 0 0 1 3 】

別のおよび別個の局面では、本発明はまた、本発明の化合物を調製するために有用である、本明細書に記載される合成プロセスおよび中間体を提供する。

本発明はまた、医学的治療における使用のための本明細書に記載される本発明の化合物、ならびに哺乳動物における、5 - H T <sub>4</sub> レセプター活性に関連する疾患または状態、例えば胃腸管の運動性の低下の障害を処置するための処方物または医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 4 】

本発明の種々の局面は、添付の図面を参照して図示される。

40

【 図 1 】 図 1 は、結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ( I 型 ) の粉末 X 線回折 ( P X R D ) パターンを示す。

【 図 2 】 図 2 は、結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ( I 型 ) についての示差走査熱量測定 ( D S C ) のトレース ( 上のトレース、右の縦軸 ) および熱重量分析 ( T G A ) のトレース ( 下のトレース、左の縦軸 ) を示す。

【 図 3 】 図 3 は、結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 -

50

カルボン酸メチルエステル（Ⅰ型）についての動的湿度吸収（dynamic moisture sorption）（DMS）等温線を示す。

【図4】図4は、結晶性4-（4-（（2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル）-アミノ）メチル）ピペリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル（ⅠⅠ型）についての示差走査熱量測定（DSC）のトレース（上のトレース、右の縦軸）および熱重量分析（TGA）のトレース（下のトレース、左の縦軸）を示す。

【図5】図5は、結晶性4-（4-（（2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル）-アミノ）メチル）ピペリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル（ⅠⅠⅠ型）の粉末X線回折（PXRD）パターンを示す。

【図6】図6は、結晶性4-（4-（（2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル）-アミノ）メチル）ピペリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル（ⅠⅠⅠ型）についての示差走査熱量測定（DSC）のトレース（上のトレース、右の縦軸）および熱重量分析（TGA）のトレース（下のトレース、左の縦軸）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明

本発明は、式（Ⅰ）の新規なベンズイミダゾール-カルボキサミド5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニスト、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物もしくは立体異性体を提供する。以下の置換基および値は、本発明の種々の局面の代表的な例を提供するものとする。これらの代表的な値は、このような局面をさらに規定するものとし、そして他の値を排除するものでも、本発明の範囲を限定するものでもないものとする。

【0016】

本発明の特定の局面では、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub> - 5アルキルであって、必要に応じて-OHで置換される。

【0017】

別の局面では、R<sup>1</sup>はC<sup>3</sup> - 5アルキルである。

【0018】

他の特定の局面では、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub> - 4アルキルであるか；またはR<sup>1</sup>はイソプロピルもしくはtert-ブチルである。

【0019】

別の特定の局面では、R<sup>1</sup>はイソプロピルである。

【0020】

さらに他の特定の局面では、R<sup>1</sup>は、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、または2-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。

【0021】

特定の局面では、Xは、-C(O)OR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub> - 3アルキルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、nが0または1である。

【0022】

別の特定の局面では、Xは、-C(O)OR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub> - 3アルキルまたはフェニルである。

【0023】

他の特定の局面では、Xは、-C(O)OR<sup>2</sup>であって、R<sup>2</sup>は、メチルもしくはフェニルであるか、またはR<sup>2</sup>はメチルである。

【0024】

特定の局面では、Xは、-C(O)R<sup>3</sup>であって、R<sup>3</sup>は、フェニルであって、必要に応じてC<sub>1</sub> - 4アルキル、ハロ、C<sub>1</sub> - 4アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、および-CNから選択される1、2、または3の置換基で置換される、フェニル；C<sub>1</sub> - 5アルキル；C<sub>4</sub> - 5シクロアルキル；ならびに-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Aであって、m

が0または1であって、Aがアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1, 1 - ジオキソイソチアゾリジニル、および2, 4 - ジメチルイソキサゾリルから選択される、 $-(CH_2)_m-A$ 、から選択される。

【0025】

別の特定の局面では、Xは $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ が、必要に応じて $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および $-CN$ から選択される1、2、または3の置換基で置換されるフェニルである。

【0026】

別の特定の局面では、Xは $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ が、 $C_{1-5}$ アルキルまたは $C_{4-5}$ シクロアルキルである。

【0027】

別の特定の局面では、Xは $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ が、 $-(CH_2)_m-A$ であって、mが0であって、Aがアミノ、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1, 1 - ジオキソイソチアゾリジニル、および2, 4 - ジメチルイソキサゾリルから選択される。

【0028】

別の特定の局面では、Xは $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ は、フェニルであって、フェニル；フラニル；あるいはチオフェニルである。

【0029】

別の特定の局面では、Xは $-C(O)R^3$ であって、 $R^3$ は、必要に応じてメチル、クロロ、フルオロおよび $-CF_3$ から選択される1または2の置換基で置換されるフェニルであるか；あるいは $R^3$ は、フラン-2-イルまたはチオフェン-2-イルである。

【0030】

特定の局面では、Xは、 $-C(O)NR^4R^5$ であって、 $R^4$ が水素または $C_{1-3}$ アルキルであり、かつ $R^5$ が $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCHF_2$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【0031】

別の特定の局面では、Xは、 $-C(O)NR^4R^5$ であり $R^4$ が水素である。

【0032】

別の特定の局面では、Xは、 $-C(O)NR^4R^5$ であって、 $R^4$ が水素であり、そして $R^5$ が $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【0033】

他の特定の局面では、Xは、 $-C(O)NR^4R^5$ であって、 $R^4$ が水素であり、かつ $R^5$ が1つのハロで、または1つのフルオロもしくはクロロで必要に応じて置換されるフェニルである。

【0034】

特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ であって、 $R^6$ が水素または $C_{1-3}$ アルキルであり、かつ $R^7$ が水素、 $-OH$ 、または $C_{1-3}$ アルキルであるか；あるいは $R^6$ および $R^7$ が一緒になってオキソまたは $-(CH_2)_2-$ を形成し；かつ $R^8$ がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および $-CN$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換される。

【0035】

別の局面では、Xは、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ であって、 $R^6$ が水素である。

【0036】

10

20

30

40

50

別の特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ であって、 $R^6$ が、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および $-CN$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

#### 【0037】

別の特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ であって、 $R^6$ がシクロヘキシルであって、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および $-CN$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換される。

#### 【0038】

さらに他の特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ であって、 $R^6$ が水素であり、かつ $R^7$ が水素、 $-OH$ 、またはメチルであるか；あるいは $R^6$ および $R^7$ が一緒になってオキソまたは $-(CH_2)_2-$ を形成し；かつ $R^8$ がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるか；または $R^8$ がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、メチル、フルオロおよびクロロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換される。

#### 【0039】

特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ であって、 $R^9$ が水素または $C_{1-3}$ アルキルであり、かつ $R^{10}$ が、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCHF_2$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

#### 【0040】

別の特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ であって、 $R^9$ が水素またはメチルである。

#### 【0041】

他の特定の局面では、Xは、 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ であって、 $R^9$ が水素またはメチルであり、かつ $R^{10}$ がフェニルであって、 $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルであるか、あるいはフェニルであって、メチル、フルオロおよびクロロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

#### 【0042】

特定の局面では、Xは、 $-S(O)_2R^{11}$ であって、 $R^{11}$ が $C_{1-3}$ アルキル、 $-CH_2-$ フェニル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ナフタレニル、ピロリル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソアゼチジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、2,4-ジメチルイソキサゾリル、および $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ および $-CN$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換されるフェニルから選択される。

#### 【0043】

別の特定の局面では、Xは、 $-S(O)_2R^{11}$ であって、 $R^{11}$ が $C_{1-3}$ アルキル、2,4-ジメチルイソキサゾリル、または $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ および $-CN$ から選択される1、2または3の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

#### 【0044】

他の特定の局面では、Xは、 $-S(O)_2R^{11}$ であって、 $R^{11}$ がメチル、または $C_{1-4}$ アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で；あるいはメチル、フルオロおよびクロロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

#### 【0045】

1局面では、本発明は、式(I)の化合物を提供し、ここで

$R^1$  が  $C_3 - 4$  アルキルであり；かつ

X が以下：

(a)  $-C(O)OR^2$  であって、 $R^2$  が、 $C_1 - 4$  アルキルまたはフェニルである、 $-C(O)OR^2$ ；

(b)  $-C(O)R^3$  であって、 $R^3$  がフェニルであって、必要に応じて  $C_1 - 4$  アルキル、ハロ、および  $-CF_3$  から選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フラン；またはチオフェニルである、 $-C(O)R^3$ ；

(c)  $-C(O)NR^4R^5$  であって、 $R^4$  が水素であり、かつ  $R^5$  が、 $C_1 - 4$  アルキルおよびハロから選択される1、または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)NR^4R^5$ ；

(d)  $-C(O)C(R^6R^7)R^8$  であって、 $R^6$  が水素であり、かつ  $R^7$  が水素、 $-OH$ 、またはメチルであるか；あるいは  $R^6$  および  $R^7$  が一緒になってオキソまたは  $-(CH_2)_2-$  を形成し；かつ  $R^8$  がフェニルまたはシクロヘキシルであり、ここでフェニルまたはシクロヘキシルが、 $C_1 - 4$  アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換される、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ ；

(e)  $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$  であって、 $R^9$  が水素またはメチルであって、かつ  $R^{10}$  が、 $C_1 - 4$  アルキルおよびハロから選択される1、または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ ；ならびに

(f)  $-S(O)_2R^{11}$  であって、 $R^{11}$  がメチル、または  $C_1 - 4$  アルキルおよびハロから選択される1または2の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである、 $-S(O)_2R^{11}$ 、から選択される。

#### 【0046】

本発明はさらに、式(I)の化合物を提供し、ここで：

$R^1$  がイソプロピルまたは *tert*-ブチルであり；かつ

X が以下：

(a)  $-C(O)OR^2$  であって、 $R^2$  がメチルまたはフェニルである、 $-C(O)OR^2$ ；

(b)  $-C(O)R^3$  であって、 $R^3$  がフェニルであり、メチル、クロロ、フルオロ、および  $-CF_3$  から選択される1または2つの置換基で必要に応じて置換されるフェニル；フラン-2-イル；またはチオフェン-2-イルである  $-C(O)R^3$ ；ならびに

(c)  $-C(O)NR^4R^5$  であって、 $R^4$  が水素であり、かつ  $R^5$  がフェニルであって、1つのフルオロまたはクロロで必要に応じて置換される、 $-C(O)NR^4R^5$ 、から選択される。

#### 【0047】

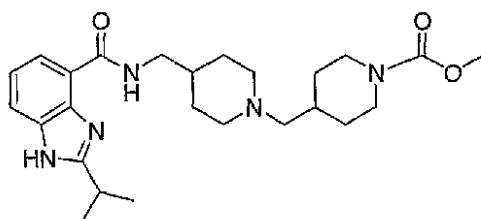
さらに他の特定の局面では、本発明は、下の実施例および表I～表IXに列挙される化合物を提供する。

#### 【0048】

本明細書に用いられる化学的な命名の約束は、実施例1の化合物：

#### 【0049】

#### 【化13】



10

20

30

40

50

について例示され、これは、MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Germany) によって提供される AutoNom のソフトウェアに従って、4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルと命名される。縮合環構造「ベンゾイミダゾール (benzoimidazole)」は、代替的に「ベンズイミダゾール (benzimidazole)」と命名される。この2つの用語は、本明細書において用いられる場合、等価である。

#### 【0050】

下の表に列挙される特定の化合物によって例示されるとおり、本発明の化合物は、不斉中心を含んでもよい。従って、本発明は、他に示さない限り、このような異性体のラセミ混合物、純粋な立体異性体および立体異性体富化混合物を包含する。特定の立体異性体が表示される場合、このような他の異性体の存在によってこの組成物の有用性が全体として損なわれないという条件下であれば、他に示されない限り少量の他の立体異性体が発明の組成物に存在してもよいということが当業者によって理解される。

10

#### 【0051】

1局面では、本発明は、以下から選択される化合物を提供する：

4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル；

4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルエステル；

20

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - クロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2, 4 - ジフルオロ - ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (フラン - 2 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

30

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } - アミド；

4 - (4 - { [ (2 - tert - ブチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル；

40

2 - tert - ブチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；

2 - tert - ブチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド；および

2 - tert - ブチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル }

50

アミド。

【0052】

定義

本発明の化合物、組成物および方法を記載する場合、以下の用語は、他に示さない限り、以下の意味を有する。

【0053】

「アルキル ( a l k y l ) 」という用語は、単価飽和炭化水素基を意味しており、これは、直鎖であってももしくは分枝鎖であってもまたはそれらの組み合わせであってもよい。他に規定しない限り、このようなアルキル基は代表的には、1 ~ 10 個の炭素原子を含む。代表的なアルキル基としては、例えば、メチル ( M e ) 、エチル、n - プロピル ( n - P r ) 、イソプロピル ( i P r ) 、n - ブチル ( n - B u ) 、s e c - ブチル、イソブチル、t e r t - ブチル ( t B u ) 、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシルなどが挙げられる。

10

【0054】

「アルコキシ ( a l k o k y ) 」という用語は、一価の基、- O - アルキルを意味し、ここでアルキルは、上記のように規定される。代表的なアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

【0055】

「シクロアルキル ( c y c l o a l k y l ) 」という用語は、一価の飽和炭素環基を意味し、これは単環でも多環であってもよい。他に規定しない限り、このようなシクロアルキル基は代表的には3 ~ 10 個の炭素原子を含む。例示的なシクロアルキル基としては、例えば、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、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

20

【0056】

「ハロ ( h a l o ) 」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。

【0057】

「オキソ ( o x o ) 」という用語は、二重結合した酸素原子 ( = O ) を意味する。

【0058】

「化合物 ( c o m p o u n d ) 」という用語は、合成的に調製されるかまたは任意の他の方法で、例えば、代謝によって生成された化合物を意味する。

30

【0059】

「治療上有効な量 ( t h e r a p e u t i c a l l y e f f e c t i v e a m o u n t ) 」という用語は、処置の必要な患者に投与した場合、処置を果たすのに十分な量を意味する。

【0060】

本明細書において用いる場合、「処置、処置する ( t r e a t m e n t ) 」という用語は、患者、例えば哺乳動物 ( 特にヒト ) における疾患、障害または医学的状態の処置を意味しており、これには以下を包含する：

40

( a ) 疾患、障害または医学的状態が生じることを防ぐこと、すなわち、患者の予防的処置；

( b ) 疾患、障害または医学的状態を寛解させること、すなわち、患者における疾患、障害または医学的状態の排除または退行を生じること；

( c ) 疾患、障害または医学的状態を抑制すること、すなわち、患者における疾患、障害または医学的状態の発達を遅らせることまたは停止させること；あるいは

( d ) 患者において、疾患、障害または医学的状態の症状を軽減させること。

【0061】

「薬学的に受容可能な塩 ( p h a r m a c e u t i c a l l y - a c c e p t a b l e s a l t ) 」という用語は、患者、例えば、哺乳動物への投与に受容可能である酸または塩基から調製される塩を意味する。このような塩は、薬学的に受容可能な無機酸または

50

有機酸から、そして薬学的に受容可能な塩基から誘導されてもよい。代表的には、本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、酸から調製される。

【0062】

薬学的に受容可能な酸から誘導された塩としては、限定はしないが、酢酸塩、アジピン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、硝酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、キナホン酸塩 (xinafoic) (1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)、ナフトレン-1,5-ジスルホン酸などが挙げられる。

10

【0063】

「溶媒和化合物 (solvate)」という用語は、溶質の1つ以上の分子、すなわち、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および溶媒の1つ以上の分子によって形成される複合体または凝集物、を意味する。このような溶媒和化合物は代表的には、結晶性固体であって、溶質および溶媒の実質的に固定のモル比を有する。例示的な溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和化合物は、水和物である。

【0064】

「あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和化合物または立体異性体 (or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate of stereoisomer thereof)」という用語は、式 (I) の化合物の立体異性体の薬学的に受容可能な塩の溶媒和化合物のような、全ての順列の塩、溶媒和化合物および立体異性体を包含するものとする。

20

【0065】

「アミノ保護基 (amino-protecting group)」という用語は、アミノ窒素で所望されない反応を防止するために適切な保護基を意味する。代表的なアミノ保護基としては、限定はしないが、以下が挙げられる；ホルミル；アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル；アルコキシカルボニル基、例えば、tert-ブトキシカルボニル (Boc)；アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および 9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)；アリールメチル基、例えば、ベンジル (Bn)、トリチル (Tr)、および 1,1-ジ-(4'-メトキシフェニル)メチル；シリル基、例えば、トリメチルシリル (TMS) および tert-ブチルジメチルシリル (TBDMs)；など。

30

【0066】

一般的な合成手順

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて容易に利用可能な出発材料から調製され得る。本発明の特定の局面は、下のスキームに図示されているが、当業者は、本発明の全ての局面が、本明細書に記載される方法を用いて、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発材料を用いることによって調製され得ることを認識する。代表的なまたは好ましい作業条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に示されない限り他の作業条件も用いられ得ることもまた理解される。最適反応条件は、用いられる特定の反応物または溶媒で変化し得るが、このような条件は、慣用的な最適の手順によって当業者によって決定され得る。

40

【0067】

さらに、当業者に明白であるとおり、従来の保護基は、特定の官能基が所望されない反応を受けることを妨げる必要があるかもしれない。特定の官能基に適切である保護基の選択、ならびに保護および脱保護のための適切な条件は、当該分野で周知である。例えば、多数の保護基、およびそれらの導入および除去は、T. W. Greene および G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York, 1999, ならびにそこに引用される

50

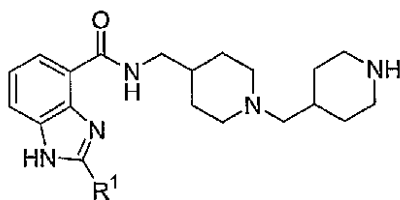
引用文献に記載される。

【 0 0 6 8 】

合成の 1 方法では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I ) :

【 0 0 6 9 】

【 化 1 4 】



(II)

10

のピペリジニルメチル - ピペリジニルメチル中間体と、式 ( I I I ) :

【 0 0 7 0 】

【 化 1 4 A 】

L-X

(III)

の試薬とを反応させることによって調製され、

20

この L は、脱離基、例えば、ハロ、例えば、クロロ、またはアシルオキシ、スルホン酸エステル、またはオキシスクシンイミドであり、かつ R<sup>1</sup> および X は、式 ( I ) のとおり規定される。

【 0 0 7 1 】

この反応は代表的には、中間体 ( I I ) と、約 1 ~ 約 1.5 当量の中間体 ( I I I ) との接触であって、極性の非プロトン性の希釈液、例えば、ジクロロメタン中での、少なくとも 1 当量のアミン塩基、例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下での接触によって行われる。このプロセスおよび下に記載されるものについての適切な不活性な希釈液としては、また、N, N - ジメチルホルムアミド、トリクロロメタン、1, 1, 2, 2 - テトラクロロエタン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。本発明のプロセスのために適切なアミン塩基としてはまた、トリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。この反応は代表的には、ある温度で、約 15 分 ~ 約 2 時間、約 0 ~ 約 30 の範囲で、またはこの反応が実質的に完了するまで行なわれる。L がクロロである例示的な試薬 L - X としては、クロロギ酸メチル、クロロギ酸フェニル、クロロベンゾイルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドが挙げられる。

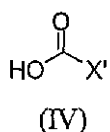
30

【 0 0 7 2 】

合成の別の方法では、X が、- C ( O ) R<sup>3</sup>、- C ( O ) C ( R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> ) R<sup>8</sup>、および - C ( O ) C ( H R<sup>9</sup> ) O R<sup>10</sup> から選択される式 ( I ) の化合物は、式 ( I I ) の中間体と式 ( I V ) :

【 0 0 7 3 】

【 化 1 5 】



40

のカルボン酸とのアミドカップリング反応によって調製され得る。

【 0 0 7 4 】

式 ( I V ) では、X' は、R<sup>3</sup>、C ( R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> ) R<sup>8</sup>、または C ( H R<sup>9</sup> ) O R<sup>10</sup> で

50

あって、その結果 - C ( O ) X ' は、式 ( I V ) に上記される X に相当する。中間体 ( I I ) のアミドカップリング反応では、カルボン酸 ( I V ) の約 1 ~ 約 1 . 5 当量が、1 ~ 約 1 . 5 当量のカップリング剤、例えば、O - ( 7 - アザベンゾトリゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H A T U ) と最初に、極性の非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドまたは上記に考察される溶媒中で、接触される。次いで、この酸混合物を、中間体 ( I I ) と、約 2 ~ 約 4 等価のアミン塩基、例えば、N , N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下で接触させる。この反応は代表的には、約 0 ~ 約 3 0 の範囲の温度で、約 1 5 分 ~ 約 2 時間、または、この反応が実質的に終了するまで行う。

【 0 0 7 5 】

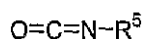
適切な別のカップリング剤としては、N - エチル - N ' - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( E D C ) 、 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ( C D I ) 、 1 , 3 ジシクロヘキシルカルボジイミド ( D C C ) 、およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 ( P y B o p ) が挙げられる。カップリング剤は、促進物質、例えば、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( H O A t ) 、ヒドロキシベンゾトリアゾール ( H O B t ) 、または 1 , 4 - ジアザビシクロ [ 2 , 2 , 2 ] オクタン ( D A B C O ) と組み合わせられ得る。

【 0 0 7 6 】

さらに別の代替的なプロセスでは、X が - C ( O ) N H R <sup>5</sup> である式 ( I ) の化合物を、式 ( I I ) の中間体と、式 :

【 0 0 7 7 】

【 化 1 6 】



(V)

のイソシアナートとを反応させることによって調製してもよい。この反応は代表的には、中間体 ( I I ) と、約 1 ~ 約 1 . 5 当量の中間体 ( V ) とを、約 2 ~ 約 4 当量のアミン塩基の存在下において、極性の非プロトン性希釈液中で接触させることによって行う。この反応は代表的には、約 0 ~ 約 3 0 の範囲の温度で、約 1 5 分 ~ 約 2 4 時間、またはその反応が実質的に完了するまで行なう。

【 0 0 7 8 】

式 ( I ) の生成物を単離して、従来の手順によって精製する。例えば、この生成物は、減圧下で乾燥するまで濃縮して、その残渣を H P L C クロマトグラフィーによって精製してもよい。

【 0 0 7 9 】

式 ( I I ) のピペリジニルメチル - ピペリジニルメチル中間体は、スキーム A に例示される手順によって、容易に利用可能な出発物質から調製する。

【 0 0 8 0 】

10

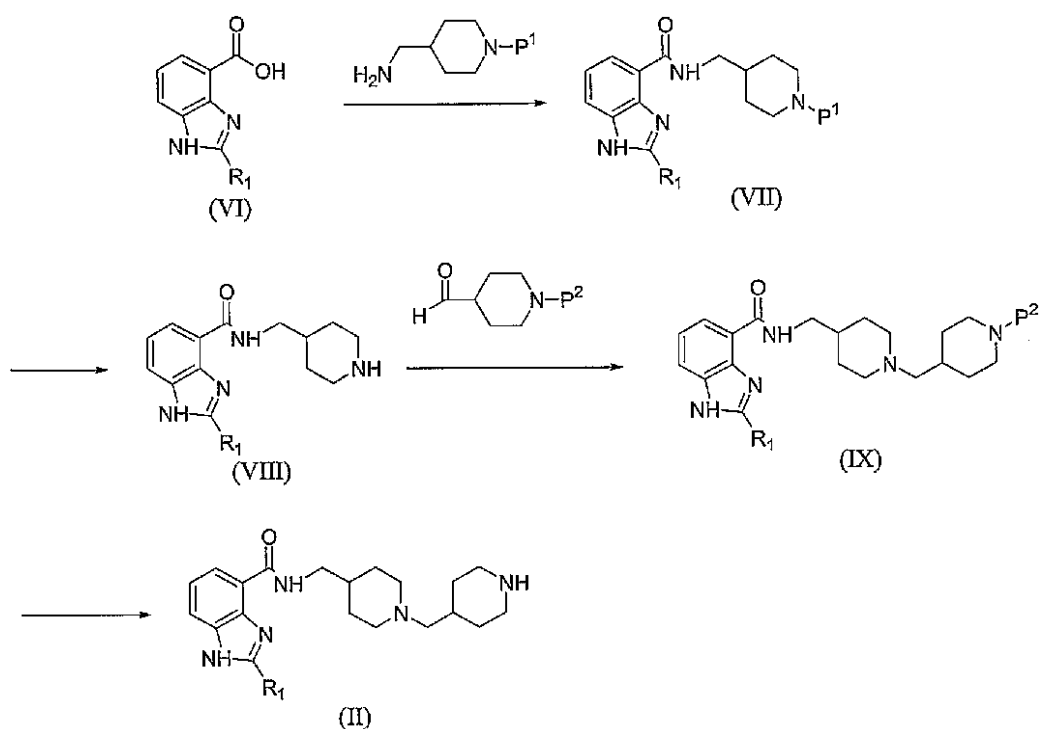
20

30

40

## 【化 17】

スキームA



10

20

ここで、 $P^1$  および  $P^2$  は、独立してアミノ保護基、例えば、*tert*-ブトキシカルボニル (Boc) に相当する。

## 【0081】

第一に、式 (VI) のカルボン酸を、保護されたアミノメチルピペリジンと反応させて、式 (VII) の保護された中間体を形成する。この反応は代表的には、(VI) と、約 1 ~ 約 2 当量の保護されたアミノメチルピペリジンとを、上記のようなアミドカップリング剤、例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) と合わされた *N*-エチル-*N*'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC) または 1,4-ジ

30

## 【0082】

この保護基  $P^1$  を、従来の手段によって中間体 (VII) から除去して、中間体 (VII) を得る。例えば、Boc を保護基として用いる場合、これは、酸、例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸での処置によって除去され得る。

## 【0083】

次いで、式 (IX) の中間体を、保護されたピペリジン-カルボキシアリデヒドでの中間体 (VII) の還元性アミノ化によって形成する。この反応は代表的には、約 1 ~ 約 2 当量の保護ピペリジン-カルボキシアリデヒドとの、約 1 ~ 約 2 当量の還元剤の存在下での不活性な希釈液中での接触 (VII) によって行う。必要に応じて、約 1 当量の弱い酸、例えば、酢酸を反応を加速するために反応物に含んでもよい。この反応は、約 0 ~ 約 30、代表的には、約 20 ~ 約 30 の温度で、例えば、0.25 ~ 約 2 時間、またはその反応が実質的に完了するまで行なってもよい。

40

## 【0084】

適切な不活性希釈液としては、ジクロロメタン、トリクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどが挙げられる。代表的な還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げ

50

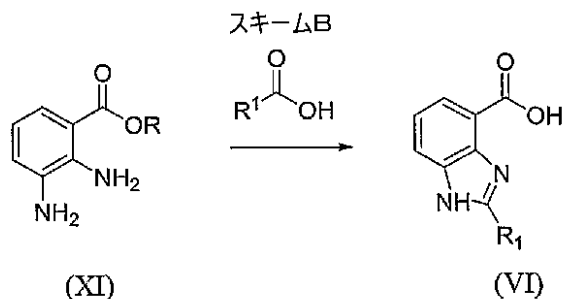
られる。この生成物 (IX) は、標準的な手順によって単離される。アミン (VII) が酸塩として供給される場合、代表的には約 1 ~ 約 3 等価量のアミン塩基、例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミンをこの反応物に含む。最終的に、保護基 P<sup>2</sup> を、従来の手順によって中間体 (IX) から除去して、ピペリジニルメチル - ピペリジンイルメチル中間体 (II) を得る。

【0085】

式 (VI) のカルボン酸は、スキーム B :

【0086】

【化18】



10

に図示されるプロセスであって、R がメチルまたは水素に相当するプロセスによってジアミノ安息香酸またはエステルから調製され得る。中間体 (XI) をカルボン酸 R<sup>1</sup> C (O) OH と反応させて酸中間体 (VI) を形成する。この反応は代表的には、酸またはエステル (XI) と、約 2 ~ 約 4 当量のカルボン酸 R<sup>1</sup> C (O) OH とを、水性の酸性溶液中で接触させることによって行う。この反応は代表的には、約 80 ~ 約 100 の範囲で、約 12 ~ 約 72 時間行う。次いで、溶液の pH を塩基、例えば、水酸化ナトリウムの添加によって上げて、その生成物を従来の方法によって単離する。

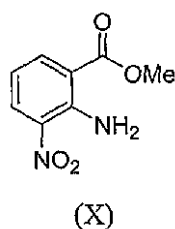
20

【0087】

中間体 (XI) をメチルエステルとして提供するための従来のプロセスは、2 - アミノ - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル (X) :

【0088】

【化19】



30

を出発物質として用いる。代表的には、2 - アミノ - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル (X) を、極性の希釈液に溶解して、遷移金属触媒の存在下で水素雰囲気曝すことによって還元して、ジアミノ安息香酸メチルエステル (XI) を得る。この反応は代表的には、約 12 ~ 約 72 時間、環境温度で行う。

40

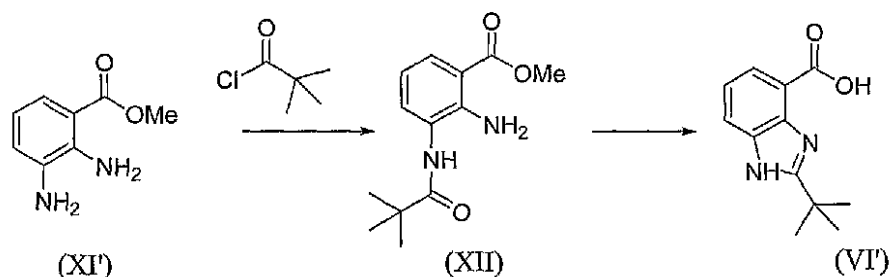
【0089】

置換基 R<sup>1</sup> が立体的にバルキーである場合、例えば、R<sup>1</sup> が tert - ブチルである場合、tert - ブチルベンズイミダゾールカルボン酸 (VT') は、例えば、スキーム C :

【0090】

## 【化 2 0】

スキームC



10

に例示されるような2工程プロセスに従ってメチルエステル(XI')の変換によって調製してもよい。下の調製3に詳細に記載されるように、メチルエステル(XI')を最初に2, 2-ジメチルプロピオニルクロライドと反応させて、中間体(XII)を得て、これを強力な酸溶液中で、代表的には約12~約72時間還流させて、tert-ブチルベンズイミダゾールカルボン酸(VI)を得る。

## 【0091】

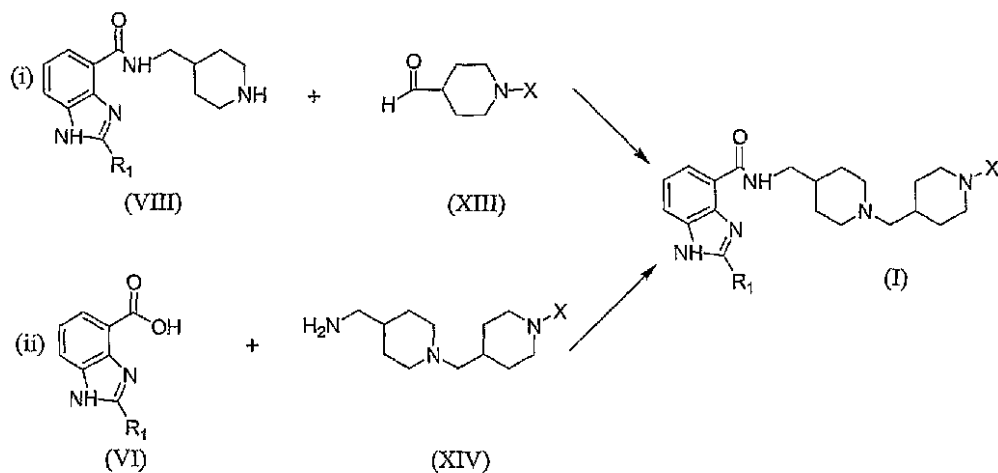
合成の別の方法では、式(I)の化合物を、還元アミノ化および上記の他の反応を用いて、ならびに/または当業者に周知の別の反応を用いて、スキームDに例示されるプロセス経路に従って調製してもよい。

20

## 【0092】

## 【化 2 1】

スキームD



30

プロセス経路(i)に示されるとおり、式(VIII)の中間体を式(XIII)の中間体と反応させて、式(I)の化合物を得る。この反応は代表的には、スキームAにおけるアミン(VIII)と保護されたピペリジン-カルボキシアリドとの反応について上記された条件下で行う。

40

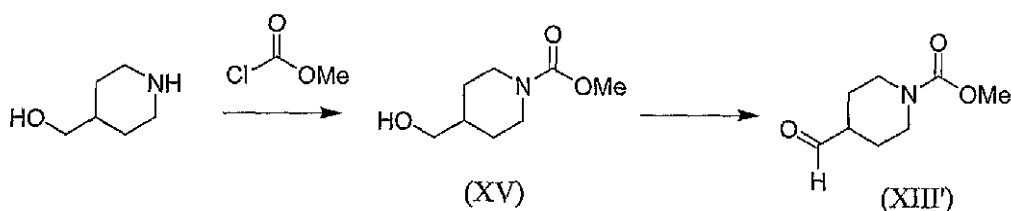
## 【0093】

中間体(XIII)は、式(I)の4-ヒドロキシメチルピペリジンと試薬L-Xとの反応によって、続いて得られた中間体の酸化によって調製されてもよい。例えば、Xが-C(O)OCH<sub>3</sub>である特定の場合には、中間体(XIII)は、スキームEに示されるように調製され得る。

## 【0094】

## 【化 2 2】

スキームE



第一の4-ヒドロキシメチルピペリジンを、メチルクロロギ酸エステルと反応させて、ヒドロキシメチルピペリジン中間体(XV)を形成する。この反応は代表的には、水溶液中の4-ヒドロキシメチルピペリジンと、約3～約5当量のメチルクロロギ酸エステルとを、約3～約5当量の塩基の存在下において接触させることによって行う。この反応は代表的には、約0～約30の範囲の温度で、約12～約72時間、または反応が実質的に完了するまで行なう。次いで、中間体(XV)を酸化して、ホルミルピペリジニル中間体(XIII')を形成する。この酸化反応は代表的には、塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシド(Swern酸化)の組み合わせのような酸化試薬、クロム酸試薬、例えば、ピリジニウムクロロクロメート、または酸化剤、例えば、次亜塩素酸ナトリウムを、触媒、例えば、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカル(TEMPO)とともに利用する。

10

20

## 【0095】

中間体(XIII')を用いるスキームDのプロセス経路(i)に従う式(I)の化合物の調製は、下の実施例214および216に記載される。

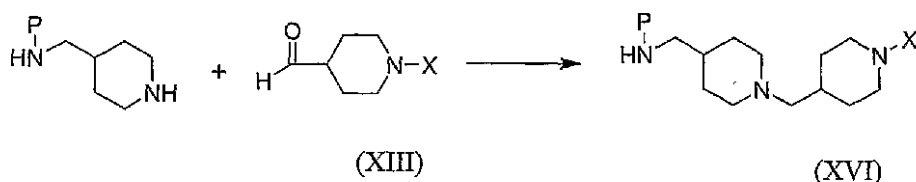
## 【0096】

式(I)の化合物はまた、プロセス経路(ii)に示されるような、式(VI)のカルボン酸と式(XIV)の中間体との反応によって調製され得る。スキームFに図示されるように、中間体(XIV)は、式(XVI)の保護された中間体を得るための保護されたアミノメチルピペリジンと中間体(XIII'):

## 【0097】

## 【化 2 3】

スキームF



30

との反応であってPがアミノ保護基である反応によって、続いて脱保護工程によって、調製してもよい。プロセス経路(ii)に従う化合物の調製は、下の調製4に、そして実施例14および15に記載される。

40

## 【0098】

試薬L-X(III)、X'C(O)OH(IV)、O=C=N=R<sup>5</sup>(V)およびR<sup>1</sup>C(O)OHは、市販されているか、または共通の出発物質から標準的な手順によって容易に調製される。

## 【0099】

本発明の代表的な化合物またはその中間体を調製するための特定の反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、下の実施例に記載される。

## 【0100】

従って、ある方法の局面では、本発明は、式(I)の化合物を調製するためのプロセス

50

、またはその塩もしくは立体異性体を提供し、このプロセスは、(a)式(II)の化合物と、式(III)の化合物とを反応させる工程；(b)式(VII)の化合物と式(XII)の化合物とを反応させる工程；または式(VI)の化合物と式(XIV)の化合物とを反応させて、式(I)の化合物またはその塩もしくは立体異性体を得る工程を包含する。

#### 【0101】

さらなる方法の局面では、本発明は、式(I)の化合物であって、Xが、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ 、および $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ 、またはその塩もしくは立体異性体から選択される、化合物を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、式(II)の化合物と式(IV)の化合物とを反応させる工程であって、X'が $R^3$ 、 $C(R^6R^7)R^8$ 、または $C(HR^9)OR^{10}$ である工程を包含し、式(I)の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する。

10

#### 【0102】

本発明はさらに、式(II)の化合物、またはその塩もしくは立体異性体もしくは保護された誘導体を提供し、この $R^1$ は式(I)に規定されるとおりである。

#### 【0103】

##### 結晶型

別の局面では、本発明は、4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルを結晶性の遊離塩基型またはその溶媒和化合物で提供する。3つの識別可能な形態の結晶性4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(本明細書において以降は化合物1)が観察されている。

20

#### 【0104】

本発明の結晶型Iは、結晶性の遊離塩基である。I型は、 $15.08 \pm 0.20$ 、 $15.41 \pm 0.20$ 、 $19.00 \pm 0.20$ 、 $19.70 \pm 0.20$ 、および $23.68 \pm 0.20$ から選択される $2\theta$ 値で2つ以上の回折ピークを有する粉末X線回折(PXRD)パターンによって特徴付けられる。詳細には、I型は、 $19.00 \pm 0.20$ および $19.70 \pm 0.20$ の $2\theta$ 値で回折ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。

30

#### 【0105】

粉末X線回折の分野で周知のとおり、PXRDスペクトルのピーク位置は、実験上の詳細、例えば、サンプル調製および装置の配置の詳細に対しては、相対的なピーク高さよりも、比較的低感度である。従って、1局面では、結晶型Iは、粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、ここではピーク位置は、図1に示されるものに実質的に従う。

#### 【0106】

I型は、以下の格子定数を与える、結晶構造のX線回折分析によってさらに特徴付けられている：単位格子は、斜方晶で寸法は $a = 16.9053$ 、 $b = 9.5172$ 、 $c = 15.4659$ であり；空間群は $Pna2_1$ であり；計算された密度は $1.22 \text{ g/cm}^3$ である。得られた分子構造によって、化学組成は化合物1の化学組成であること、そして非対称単位は、水も他の溶媒分子も含まないことが確認される。誘導された原子位置から推測される粉末X線回折ピークは、観察される結果と素晴らしく一致する。

40

#### 【0107】

本発明の結晶I型はまた、融点として特定され得る、図2に図示されるような約 $145 \sim 155$ 、代表的には約 $146 \sim 148$ の範囲で吸熱性熱流量のピークを示すその示差走査熱量測定(DSC)プロファイルによって証明されるとおり、高い温度の熱安定性によって特徴付けられる。さらに、熱重量分析(TGA)プロファイルは、約 $240$ を超える分解の発生より下では有意な重量変化事象を示さない。

#### 【0108】

50

さらに別の局面では、本発明の結晶型は、その赤外吸収スペクトルであって、約 766、1097、1251、1413、1449、1579、1609、1640、1696  $\text{cm}^{-1}$  で有意な吸収バンドを示すスペクトルによって特徴付けられる。

#### 【0109】

本発明の結晶型は、図3に示されるように、例外的に低いレベルの吸湿性（すなわち、室温で2%の相対湿度～90%の相対湿度の湿度範囲において約0.25%の重量利得未満）を有する可逆性の吸着／脱離プロフィールを有することが実証されている。

#### 【0110】

さらに、化合物1の結晶型Iは、上昇した温度および湿度に対する曝露の際に安定であることが見出されている。40℃でかつ75%の相対湿度での3日間の貯蔵後、DSC、TGAまたはPXRDのプロフィールにおいて、HPLC分析によって決定されるような化学的純度において検出可能な変化はなく、そして視覚的な外観においても観察可能な変化はなかった。約470ミクロンという容積に基づく平均粒子サイズから約15、約22または約29ミクロンという、容積に基づく平均粒子サイズまでI型の粒子を粉碎した後、DSCによっても、TGAによっても、PXRDによっても検出可能な変化はなかった。

10

#### 【0111】

化合物1の結晶型IIは、図4のDSCおよびTGAのプロフィールによって特徴付けられる。TGA分析は、約95～105℃の温度範囲で、代表的には約100℃で、水または溶媒損失と一致する工程プロフィールにおいて、質量減少の発生を示すが、DSCプロフィールは、融解事象と一致して約143～145℃で吸熱性の熱流量のピークを示す。II型のPXRDパターンは、I型のパターンとは識別不能である。正の同定は行われていないが、II型のTGAプロフィールは、溶媒和化合物としてII型の解釈と一致している。

20

#### 【0112】

本発明の第三の結晶型は、一水和物として同定されている。III型は、図5に図示されるように、9.14±0.20、12.41±0.20、12.74±0.20、17.75±0.20、18.47±0.20、20.63±0.20、21.13±0.20、および27.05±0.20から選択される2θ値で2つ以上の回折ピークを有する粉末X線回折（PXRD）パターンによって特徴付けられる。詳細には、III型は、9.14±0.20および20.63±0.20の2θ値で回折ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。

30

#### 【0113】

図6に示される、III型のDSCおよびTGAのプロフィールによって、この物質は、一水和物の水の損失および引き続く融解と一致して、約65～約75℃、代表的には約70℃の温度範囲での発現、および約90～約100℃の間の温度での吸熱性熱流量のピークをとみなう、工程プロフィールの重量減少を受けることが実証される。III型は、以下の格子パラメーターを与える、結晶構造のX線回折分析によってさらに特徴付けられている：単位格子は、単斜晶系であって、寸法は、 $a = 14.8101$ 、 $b = 9.9985$ 、 $c = 17.9222$ ； $\beta = 106.3020^\circ$ であり、空間群は $P2_1/n$ であり；計算上の密度は $1.23 \text{ g/cm}^3$ である。得られた分子構造によって、この化学組成は、化合物1の化学組成であること、およびこの非対称性単位は、単一の水分子を含むことが確認される。

40

#### 【0114】

本発明の別の結晶型は、以下の手順によって再現性に得られ得る。結晶型Iは、アセトニトリル、エーテル、シクロヘキサン、およびエチルアセテートから選択される不活性希釈液中において、希釈液の1ミリリットルあたり約15mg～約25mgの化合物1の割合で化合物1を分散して混合物を形成すること、およびこの混合物を環境温度でエバポレートさせることによって調製されてもよく、これによって結晶が形成される。

#### 【0115】

50

あるいは、I型は、下の実施例216に記載されるように、非結晶性の化合物1を最初に単離することなく、溶液中で粗化合物1から溶媒交換プロセスによって得てもよい。代表的には、化合物1を調製するための反応は、この化合物の溶解度が高い極性の非プロトン性の希釈液、例えば、ジクロロメタン中で行う。結晶I型を調製するためには、粗反応性生物を減圧蒸留してジクロロメタンを除去しながら、アセトニトリルを添加する。1ミリリットルのアセトニトリルあたり約1～約200mgの化合物1、代表的には1ミリリットルのアセトニトリルあたり約50～約125mgの化合物1を有する混合物を、蒸留後の残留物から調製し、そして残渣を溶解するのに十分な温度、例えば、約75の温度まで加熱する。次いで、この混合物を約20以下の温度まで冷却して、結晶I型を得て、これを従来の手順によって単離する。例示的なプロセスでは、この混合物は核生成が生じるまで、代表的には約55～約65の温度で冷却し、そしてその温度を約1時間保つ。次いで、これを1分あたり約0.25～約0.4の速度で約20の温度まで冷却する。結晶I型の収率を増大するために、この混合物を1分あたり約0.5～約0.75の速度で、約0～約5の温度までさらに冷却してもよい。

#### 【0116】

II型を調製するために、非結晶性化合物1を、ヘキサン中に約10mg/mLの最終濃度まで環境温度で分散させて、得られた混合物を超音波処理する。環境温度で約24時間後、II型の結晶固体を得る。

#### 【0117】

III型は1:1のエタノール:水の溶媒混合物中に環境温度で約20mg/mLの最終濃度まで非結晶性化合物1を溶解すること、およびこの溶液を30秒間超音波処理することによって調製する。その溶液を、キャップしていないバイアル中で部分的にエバポレートさせる。24時間後、III型の結晶性固体を得る。

#### 【0118】

##### 薬学的組成物

本発明のベンズイミダゾール-カルボキサミド化合物は代表的には、薬学的組成物の形態で患者に投与される。このような薬学的組成物は、投与の任意の受容可能な経路によって患者に投与され得、この経路としては、限定はしないが、経口、直腸、膺、経鼻、吸入、局所（経皮を含む）および非経口方式の投与が挙げられる。

#### 【0119】

従って、その組成物の局面の1つでは、本発明は、薬学的に受容可能なキャリアまたは、賦形剤および治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和化合物を含む薬学的組成物に関する。必要に応じて、このような薬学的組成物は、他の治療剤および/または処方剤を必要に応じて含んでもよい。

#### 【0120】

本発明の薬学的組成物は代表的には、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療上有効な量を含む。代表的には、このような薬学的組成物は、約0.1～約95重量%の活性因子を含み；これには、約5～約70重量%；および約10～約60重量%の活性因子が含まれる。

#### 【0121】

任意の従来のキャリアまたは賦形剤が、本発明の薬学的組成物において用いられ得る。特定のキャリアもしくは賦形剤の選択、またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせは、医学的状態または疾患状態の特定の患者またはタイプを処置するために用いられている投与の方式に依存する。これに関して、特定の投与方式のために適切な薬学的組成物の調製は、薬学の当業者の十分に範囲内である。

#### 【0122】

さらに、このような組成物の成分は例えば、Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178から市販されている。さらなる例示のために、従来の処方技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott Williams

10

20

30

40

50

& White, Baltimore, Maryland (2000); および H. C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999) に記載される。

#### 【0123】

薬学的に受容可能なキャリアとして機能し得る物質の代表的な例としては、限定はしないが以下が挙げられる：(1) 糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；(2) デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；(3) セルロース、例えば、微結晶性セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；(4) トラガカント粉末；(5) 麦芽(モルト)；(6) ゼラチン；(7) 滑石；(8) 賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；(9) オイル、例えば、ピーナツオイル、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油；(10) グリコール、例えば、プロピレングリコール；(11) ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(12) エステル、例えば、エチルオレアートおよびエチルラウレート；(13) 寒天；(14) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15) アルギン酸；(16) パイロジェンフリーの水；等張性生理食塩水；(18) リンゲル溶液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝液；および(21) 薬学的組成物中で使用される他の非毒性の適合性の物質。

10

20

#### 【0124】

本発明の薬学的組成物は代表的には、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアおよび1つ以上の必要な成分とを徹底的にかつ緊密に混合または混和することによって調製される。必要または所望される場合、この得られた均一に混合された混合物は、次いで、従来の手順および装置を用いて、錠剤、カプセル、丸剤などに成形されるかまたは充填されてもよい。

#### 【0125】

本発明の薬学的組成物は好ましくは、単位剤形にパッケージされる。「単位剤形(unit dosage form)」という用語は、患者に投薬するために適切な物理的に別個の単位、すなわち、単独で、または1つ以上のさらなる単位と組み合わせてのいずれかで所望の治療効果を生成するように計算された予め決定された量の活性因子を含む各々の単位を指す。例えば、このような単位剤形は、カプセル、錠剤、丸剤などであってもよい。

30

#### 【0126】

好ましい実施形態では、本発明の薬学的組成物は、経口投与に適切である。経口投与に適切な薬学的組成物は、カプセル(capsules)、錠剤、丸剤、トローチ剤、カプセル(cachets)、糖衣錠、粉末、顆粒の形態であっても；あるいは溶液もしくは懸濁液として水性もしくは非水性の液体中であっても、または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンとして；あるいはエリキシルまたはシロップとして；などであってもよく；各々が、本発明の化合物の予め決定された量を活性成分として含む。

40

#### 【0127】

固体剤形(すなわち、カプセル、錠剤、丸剤など)での経口投与を意図する場合、本発明の薬学的組成物は代表的には、本発明の化合物を活性成分として、そして1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムを含む。必要に応じて、あるいは、このような固体剤形はまた以下を含んでもよい：(1) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸；(2) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア；(3) 保湿剤、例えば、グリセロール；(4) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩およ

50

び／または炭酸ナトリウム；（５）溶液緩染剤、例えば、パラフィン；（６）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよび／またはグリセロールモノステアレート；（８）吸収剤、例えば、カオリンおよび／またはベントナイト粘土；（９）潤滑剤、例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、充実ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および／またはその混合物；（１０）着色料；ならびに（１１）緩衝剤。

#### 【０１２８】

離型剤、湿潤剤、着色料、甘味料、香料および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤も本発明の薬学的組成物に存在し得る。薬学的に受容可能な抗酸化剤の例としては以下が挙げられる：（１）水溶性の抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムなど；（２）油溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェノールなど；ならびに（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など。錠剤、カプセル、丸剤などの着色料としては、腸溶コーティングに用いられる着色料、例えば、セルロース酢酸フタレート（ＣＡＰ）、ポリ酢酸ビニルフタレート（ＰＶＡＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、セルロース酢酸トリメリテート（ＣＡＴ）、カルボキシメチルエチルセルロース（ＣＭＥＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸スクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）などが挙げられる。

10

20

#### 【０１２９】

所望の場合、本発明の薬学的組成物はまた、例えば、種々の特性のヒドロキシプロピルメチルセルロース；または他のポリマーマトリクス、リポソームおよび／またはマイクロスフェアを用いて、活性成分の徐放性または管理放出を得るいように処方されてもよい。

#### 【０１３０】

さらに、本発明の薬学的組成物は必要に応じて、乳白剤を含んでもよく、そして活性成分のみを、または好ましくは胃腸管の特定の部分で、必要に応じて遅延方式で放出するように処方されてもよい。用いられ得る組成物を包埋する例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、必要に応じて、上記の賦形剤の１つ以上を含むマイクロカプセル化型であってもよい。

30

#### 【０１３１】

経口投与のための適切な液体剤形としては、例えば、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。このような液体の剤形は代表的には、活性成分および不活性希釈液、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカルボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、１，３-ブチレングリコール、オイル（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、キャスターオイルおよびゴマあぶら）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物などを含む。懸濁液は、活性成分に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにそれらの混合物を含んでもよい。

40

#### 【０１３２】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、吸入による投与のために処方される。吸入による投与のための適切な薬学的組成物は代表的には、エアロゾルまたは粉末の形態である。このような組成物は一般には、周知の送達デバイス、例えば、定量吸入器、乾燥粉末吸入器、ネブライザーまたは類似の送達デバイスを用いて投与される。

#### 【０１３３】

加圧容器を用いる吸入によって投与する場合、本発明の薬学的組成物は代表的には、活

50

性成分、適切な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを含む。

【0134】

さらに、薬学的組成物は、本発明の化合物および粉末吸入器における使用に適切な粉末を含むカプセルまたはカートリッジ（例えば、ゼラチンからなる）の形態であってもよい。適切な粉末塩基としては、例えば、ラクトースまたはデンプンが挙げられる。

【0135】

本発明の化合物はまた、公知の経皮送達システムおよび賦形剤を用いて経皮的に投与され得る。例えば、本発明の化合物は、透過促進剤、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、アザシクロアルカン-2-オンなどと混合されてもよく、そしてパッチまたは類似の送達系に組み込まれてもよい。ゲル化剤、乳化剤および緩衝液を含むさらなる賦形剤が、所望の場合このような経皮組成物に用いられ得る。

【0136】

以下の処方物は、本発明の代表的な薬学的組成物を例示する：

処方物実施例 A

経口投与のための硬カプセルは以下のように調製する：

【0137】

【化24】

| 成分           | 量      |
|--------------|--------|
| 本発明の化合物      | 50 mg  |
| ラクトース(噴霧乾燥)  | 200 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 10 mg  |

代表的な手順：成分を徹底的に混合し、次いで硬カプセル(hard gelatin capsule)に充填する(1カプセルあたり260mgの組成物)。

【0138】

処方物実施例 B

経口投与のための硬カプセルは以下のように調製する：

【0139】

【化25】

| 成分           | 量     |
|--------------|-------|
| 本発明の化合物      | 20 mg |
| デンプン         | 89 mg |
| 微結晶性セルロース    | 89 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 mg  |

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでNo. 45メッシュのU.S. シーブを通過させて、硬カプセルに充填する(1カプセルあたり200mgの組成物)。

【0140】

## 処方物実施例 C

経口投与のためのカプセルは以下のように調製する：

【 0 1 4 1 】

【 化 2 6 】

| 成分                   | 量      |
|----------------------|--------|
| 本発明の化合物              | 10 mg  |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート | 50 mg  |
| デンプン粉末               | 250 mg |

10

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでゼラチンカプセルに充填する（1 カプセルあたり 3 1 0 m g の組成物）。

【 0 1 4 2 】

## 処方物実施例 D

経口投与のための錠剤は以下のように調製される：

【 0 1 4 3 】

【 化 2 7 】

| 成分                     | 量      |
|------------------------|--------|
| 本発明の化合物                | 5 mg   |
| デンプン                   | 50 mg  |
| 微結晶性セルロース              | 35 mg  |
| ポリビニルピロリドン(10重量%を水に含む) | 4 mg   |
| デンプングリコール酸ナトリウム        | 4.5 mg |
| ステアリン酸マグネシウム           | 0.5 mg |
| 滑石                     | 1 mg   |

20

30

代表的な手順：活性成分、デンプンおよびセルロースを、No. 45 メッシュの U . S . シーブを通過させて、徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を、得られた粉末と混合し、次いで、この混合物を No. 14 メッシュの U . S . シーブを通過させる。そのように生成した顆粒を 5 0 ~ 6 0 で乾燥して、No. 18 メッシュの U . S . シーブを通過させる。次いで、このデンプングリコール酸ナトリウムおよび滑石（No. 60 メッシュの U . S . シーブを前に通過させた）をこの顆粒に添加する。混合後、この混合物を錠剤機で圧縮して、1 0 0 m g を秤量する錠剤を得る。

40

【 0 1 4 4 】

## 処方物実施例 E

経口投与のための錠剤は以下のように調製される：

【 0 1 4 5 】

## 【化 2 8】

| 成分         | 量      |
|------------|--------|
| 本発明の化合     | 25 mg  |
| 微結晶性セルロース  | 400 mg |
| 燻蒸した二酸化ケイ素 | 10 mg  |
| ステアリン酸     | 5 mg   |

10

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いで圧縮して錠剤を形成する（1錠剤あたり440mgの組成物）。

## 【0146】

処方物実施例 F

経口投与のための単一割線の錠剤を以下のように調製する：

## 【0147】

## 【化 2 9】

20

| 成分             | 量      |
|----------------|--------|
| 本発明の化合物        | 15 mg  |
| コーンスターチ        | 50 mg  |
| クロスカルメロースナトリウム | 25 mg  |
| ラクトース          | 120 mg |
| ステアリン酸マグネシウム   | 5 mg   |

代表的な手順：この成分を徹底的に混合して圧縮して、単一割線の錠剤を形成する（1錠剤あたり215mgの組成物）。

30

## 【0148】

処方物実施例 G

経口投与のための懸濁物は以下のように調製される：

## 【0149】

## 【化 3 0】

| 成分                                | 量         |
|-----------------------------------|-----------|
| 本発明の化合物                           | 0.1 g     |
| フマル酸                              | 0.5 g     |
| 塩化ナトリウム                           | 2.0 g     |
| メチルパラベン                           | 0.15 g    |
| プロピルパラベン                          | 0.05 g    |
| 顆粒化された糖                           | 25.5 g    |
| ソルビトール(70%溶液)                     | 12.85 g   |
| ビーガムk (Veegum k) (Vanderbilt Co.) | 1.0 g     |
| 香料料                               | 0.035 mL  |
| 着色料                               | 0.5 mg    |
| 蒸留水                               | 100mLまで適量 |

10

代表的な手順：この成分を混合して、懸濁液 1 0 m L あたり 1 0 m g の活性成分を含有する懸濁液を形成する。

20

## 【0 1 5 0】

## 処方物実施例 H

吸入による投与のための乾燥粉末は以下のように調製される：

## 【0 1 5 1】

## 【化 3 1】

| 成分      | 量      |
|---------|--------|
| 本発明の化合物 | 1.0 mg |
| ラクトース   | 25 mg  |

30

代表的な手順：この活性成分を、微粉にし、次いで、ラクトースと混合する。次いで、この混合された混合物を、ゼラチン吸入カートリッジに充填する。カートリッジの内容物は、粉末吸入器を用いて投与する。

## 【0 1 5 2】

## 処方物実施例 I

定量吸入器での吸入による投与のための乾燥粉末は、以下のように調製する：

代表的な手順：本発明の化合物の 5 重量%および 0 . 1 重量%のレシチンを含有する懸濁液を、1 0 g の活性成分を 1 0  $\mu$  m 未満の平均サイズを有する微粉粒子として、2 0 0 m L の脱塩水中に溶解された 0 . 2 g のレシチンから形成された溶液中に分散することによって調製する。この懸濁液を噴霧乾燥して、得られた物質を、1 . 5  $\mu$  m 未満の平均直径を有する粒子に微粉化する。この粒子を、加圧された 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタンを含むカートリッジに充填する。

40

## 【0 1 5 3】

## 処方物実施例 J

注射処方物は以下のように調製される：

## 【0 1 5 4】

## 【化 3 2】

| 成分                     | 量        |
|------------------------|----------|
| 本発明の化合物                | 0.2 g    |
| 酢酸ナトリウム緩衝液(0.4M)       | 40 mL    |
| HCl(0.5N)またはNaOH(0.5N) | pH4まで適量  |
| 水(蒸留、滅菌)               | 20mLまで適量 |

10

代表的な手順：上記の成分を混合し、そして0.5NのHClまたは0.5NのNaOHを用いてpHを $4 \pm 0.5$ に調節する。

## 【0155】

処方物実施例 K

経口投与のためのカプセルは以下のように調製される：

## 【0156】

## 【化 3 3】

| 成分                      | 量        |
|-------------------------|----------|
| 本発明の化合物                 | 4.05 mg  |
| 微結晶性セルロース(Avicel PH103) | 259.2 mg |
| ステアリン酸マグネシウム            | 0.75 mg  |

20

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでゼラチンカプセル（サイズ#1，白色、不透明）に充填する（1カプセルあたり264mgの組成物）。

## 【0157】

処方物の実施例 L

経口投与のためのカプセルは以下のとおり調製する：

## 【0158】

## 【化 3 4】

| 成分                      | 量         |
|-------------------------|-----------|
| 本発明の化合物                 | 8.2 mg    |
| 微結晶性セルロース(Avicel pH103) | 139.05 mg |
| ステアリン酸マグネシウム            | 0.75 mg   |

40

代表的な手順：この成分を徹底的に混合し、次いでゼラチンカプセル（サイズ#1，白色、不透明）に充填する（1カプセルあたり148mgの組成物）。

## 【0159】

投与の特定の方式に適切である本発明の化合物の任意の形態（すなわち、遊離の塩基、薬学的な塩、または溶媒和化合物）が、上記で考察された薬学的組成物において用いられるということが理解される。

## 【0160】

有用性

本発明のベンズイミダゾール - カルボキサミド化合物は、5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニ

50

ストであり、従って、5-HT<sub>4</sub>レセプターによって媒介されるか、または5-HT<sub>4</sub>レセプター活性に関連する医学的状态、すなわち、5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニストでの処置によって寛解される医学的状态を処置するために有用であると期待される。このような医学的状态としては、限定はしないが、過敏性腸症候群（IBS）、慢性の便秘、機能性消化不良、胃内容物排出遅延、逆流性食道炎（GERD）、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞および薬物誘発性通過遅延（drug-induced delayed transit）が挙げられる。さらに、いくつかの5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニスト化合物は、認識力障害、行動障害、気分障害および自律機能の制御の障害を含む中枢神経系障害の処置において用いられ得ることが示唆されている。

【0161】

10

詳細には、本発明の化合物は、胃腸（GI）管の運動性を増大し、従って、ヒトを含む哺乳動物における運動性の低下によって生じるGI管の障害を処置するために有用であると期待される。このようなGI運動性の障害としては、例示として、慢性の便秘、便秘の優勢な過敏性腸症候群（C-IBS）、糖尿病性胃不全麻痺および突発性胃不全麻痺、ならびに機能性消化不良が挙げられる。

【0162】

従って、1局面では、本発明は、哺乳動物における胃腸管の運動性の増大の方法を提供し、この方法は、薬学的に受容可能なキャリアと本発明の化合物とを含む薬学的組成物の治療上有効な量を哺乳動物に投与する工程を包含する。

【0163】

20

GI管の運動性低下の障害、または5-HT<sub>4</sub>レセプターによって媒介される他の状態を処置するために用いる場合、本発明の化合物は代表的には、1日1回の用量または1日複数回の用量で経口的に投与されるが、他の形態の投与が用いられてもよい。1用量あたり投与される活性因子の量、または1日あたり投与される総量は代表的には医師によって、処置されるべき状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症候群の重篤度などを含む関連の状況に照らして決定される。

【0164】

GI管の運動性低下の障害、または5-HT<sub>4</sub>レセプターによって媒介される他の障害を処置するために適切な用量は、約0.0007～約1mg/kg/日を含む、約0.0007～約20mg/kg/日の活性因子の範囲である。平均70kgのヒトでは、これは、1日あたり約0.05～約70mgという活性因子の量である。

30

【0165】

本発明の1局面では、本発明の化合物は、慢性の便秘を処置するために用いられる。慢性の便秘を処置するために用いられる場合、本発明の化合物は代表的には、経口的に、1日1回の用量で、または1日あたり複数回の用量で投与される。好ましくは、慢性の便秘を処置するための用量は、1日あたり約0.05～約70mgにおよぶ。

【0166】

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、過敏性腸症候群を処置するために用いられる。便秘の優勢な過敏性腸症候群を処置する場合、本発明の化合物は代表的には、1日1回の用量、または1日あたり複数回の用量で経口的に投与される。好ましくは、便秘の優勢な過敏性腸症候群を処置するための用量は、1日あたり約0.05～約70mgにおよぶ。

40

【0167】

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、糖尿病性胃不全麻痺を処置するために用いられる。糖尿病性胃不全麻痺を処置するために用いる場合、本発明の化合物は代表的には、1日1回の用量、または1日あたり複数回の用量で投与される。好ましくは、糖尿病性胃不全麻痺を処置するための用量は、1日あたり約0.05～約70mgにおよぶ。

【0168】

本発明のさらなる別の局面では、本発明の化合物は、機能性消化不良を処置するために

50

用いられる。機能性消化不良を処置するために用いる場合、本発明の化合物は代表的には、1日1回の用量、または1日あたり複数回の用量で投与される。好ましくは、機能性消化不良を処置するための用量は、1日あたり約0.05～約70mgにおよぶ。

【0169】

本発明はまた、5-HT<sub>4</sub>レセプター活性に関連する疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して本発明の化合物または本発明の化合物を含む薬学的組成物の治療上有効な量を投与する工程を包含する。

【0170】

上記で記載されるとおり、本発明の化合物は5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニストである。従って、本発明はさらに、哺乳動物中で5-HT<sub>4</sub>レセプターを拮抗する方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に対して本発明の化合物を投与する工程を包含する。さらに、本発明の化合物は、5-HT<sub>4</sub>レセプターを有する生物学的な系またはサンプルを検討または研究するため、または新規な5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニストを開発するための研究ツールとして有用である。さらに、本発明の化合物は、他の5-HTサブタイプ、特に5-HT<sub>3</sub>レセプターのレセプターに対する結合と比較して、5-HT<sub>4</sub>レセプターに対して結合選択性を示すので、このような化合物は、生物学的な系またはサンプルにおける5-HT<sub>4</sub>レセプターの選択性の拮抗性の影響を研究するために特に有用である。5-HT<sub>4</sub>レセプターを有する任意の適切な生物学的な系またはサンプルは、インビトロまたはインビボのいずれで行われてもよいこのような研究で使用され得る。このような研究のために適切な代表的な生物学的な系またはサンプルとしては、限定はしないが、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織サンプル、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタなど）などが挙げられる。

10

20

【0171】

本発明のこの局面では、5-HT<sub>4</sub>レセプターを含む生物学的な系またはサンプルを、本発明の化合物の5-HT<sub>4</sub>レセプター拮抗量と接触させる。次いで、5-HT<sub>4</sub>レセプターを拮抗する効果を、従来の手順および設備、例えば、ラジオリガンド結合アッセイおよび機能的アッセイを用いて決定する。このような機能的なアッセイとしては、細胞内の環状アデノシンリン酸(cAMP)のリガンド媒介性の変化、酵素アデニリルシクラーゼ(cAMPを合成する)の活性におけるリガンド媒介性変化、グアノシン三リン酸(GTP)のアナログ、例えば[<sup>35</sup>S]GTPγS(グアノシン5'-O-(γ-チオ)三リン酸)またはGTP-Euの単離された膜への、GTPアナログのGDPアナログでのレセプター触媒交換を介する組み込みにおけるリガンド媒介性の変化、遊離の細胞内カルシウムイオンのリガンド媒介性変化(例えば、蛍光結合画像化プレートリーダーまたはMolecular Devices, Inc.のFLIPR(登録商標)で測定)、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)活性化の測定が挙げられる。本発明の化合物は、上記で列挙される任意の機能的なアッセイまたは類似の性質のアッセイにおいて、5-HT<sub>4</sub>レセプターの活性を拮抗するかまたは増大し得る。本発明の化合物の5-HT<sub>4</sub>レセプター拮抗量は代表的には、約1ナノモル～約500ナノモルにおよぶ。

30

【0172】

さらに、本発明の化合物は、新規な5-HT<sub>4</sub>レセプターアゴニストを開発するための研究ツールとして用いられ得る。この実施形態では、試験化合物または試験化合物の基についての5-HT<sub>4</sub>レセプター結合または機能的なデータを、本発明の化合物についての5-HT<sub>4</sub>レセプター結合または機能的なデータと比較して、もし存在すれば、優れた結合または機能的活性を有する試験化合物を同定する。本発明のこの局面は、別の実施形態として、目的の試験化合物を特定するための、比較データの生成(適切なアッセイを用いる)および試験データの分析の両方を含む。

40

【0173】

他の特性のなかでも、本発明の化合物は、5-HT<sub>4</sub>レセプターの強力なアゴニストであること、そして5-HT<sub>4</sub>レセプターサブタイプについて5-HT<sub>3</sub>レセプターサブタイプよりも実質的な選択性を、ラジオリガンド結合アッセイで示すことが見出されている

50

。さらに、特に言及される本発明の化合物は、ラットのモデルで優れた薬物動態学的特性を実証している。従って、このような化合物は経口投与の際に、高度にバイオアベイラビリティであることが期待される。さらに、これらの化合物は、hERG心臓カリウムチャネルを表す単離された全細胞を用いて、インピトロの電圧クランプでカリウムイオン流の受容できないようなレベルの阻害は示していないことが示されている。この電圧クランプアッセイとは、心不整脈に関連しているいわゆるQT延長を特に生じる、心臓再分極のパターンを変化するための薬剤の能力を評価する受容可能な前臨床の方法である(Caveroら、Opinion on Pharmacotherapy, 2000, 1, 947~73, Ferminiら、Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 2, 439~447)。従って、本発明の化合物を含む薬学的組成物は、受容可能な心臓のプロフィールを有することが期待される。

10

#### 【0174】

これらの特性、および本発明の化合物の有用性は、当業者に周知の種々のインピトロおよびインピボのアッセイを用いて実証され得る。例示的なアッセイは以下の実施例にさらに詳細に記載される。

#### 【実施例】

#### 【0175】

以下の合成および生物学的な実施例は、本発明を例示するために示すものであり、決して本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。下の実施例では、他に示さない限り、以下の略号は以下の意味を有する。下に規定されない略号は、それらの一般的に受容される意味を有する。

20

#### 【0176】

Boc = tert - ブトキシカルボニル

DMSO = ジメチルスルホキシド

MeCN = アセトニトリル

TFA = トリフルオロ酢酸

R<sub>f</sub> = 保持因子

試薬および溶媒は、商業的な供給業者(Aldrich、Fluka、Sigmaなど)から購入して、さらなる精製なしに用いた。反応は、他に注記しない限り窒素雰囲気下で行った。反応混合物の進行は、薄層クロマトグラフィー(TLC)、分析的高速液体クロマトグラフィー(分析HPLC)、および質量分析法によってモニターして、その詳細を下に、そして反応の特定の例では別々に示す。反応混合物は、各々の反応物中で特異的に記載されたとおりに作成し；一般には、それらは、抽出および他の精製方法、例えば、温度依存性および溶媒依存性の結晶化、および沈殿によって精製した。さらに反応混合物は、分取HPLCによって慣用的に精製した。一般的プロトコールは下に記載している。反応生成物の特徴は、質量分析および<sup>1</sup>H-NMR分光測定によって慣用的に行った。NMR測定については、サンプルを重水素化した溶媒(CD<sub>3</sub>OD、CDCl<sub>3</sub>、またはDMSO-d<sub>6</sub>)に溶解して、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを、標準的な観察条件下でVarian Gemini 2000装置(300MHz)で得た。化合物の質量分析同定は、エレクトロスプレーイオン化方法(ESMS)によって、Applied Biosystems(Foster City, CA)モデルAPI 150 EX装置、またはAgilent(Palo Alto, CA)モデル1100 LC/MSD装置を用いて行った。

30

40

#### 【0177】

調製1：2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸(ピペリジン - 4 - イルメチル)アミドの合成

a. 2, 3 - ジアミノ安息香酸メチルエステルの調製

2 - アミノ - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル(Chessex GmbH, 50g, 0.26mol)を含有する無水エタノール(800mL)の窒素飽和溶液に、水酸化パラジウム(Degussa, 20(w/w)%)を炭素上、58.75%(w/w)水、10

50

g) を添加した。このスラリーを脱気し、次いで、水素 (4 気圧) 下で室温で 48 時間、激しく振盪した。その触媒を濾過し、濾液を減圧下で濾過濃縮して、2, 3 - ジアミノ安息香酸メチルエステルを濃いオレンジ色の油状物として得て、静置して凝固させた (4.3 g、0.26 mol、100%)。 (m/z):  $[M - OCH_3]^+$  の  $C_8H_{10}N_2O_2$  の計算値 135.05; 実測値 135.3。  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 3.74 (s, 3H)、4.80 (br s, 1H)、6.20 (br s, 1H)、6.38 (t, 1H)、6.70 (d, 1H)、7.06 (d, 1H)。

#### 【0178】

b. 2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の調製

10

2, 3 - ジアミノ安息香酸メチルエステル (21.5 g、0.13 mol) およびイソ酪酸 (36.2 mL、0.39 mol) を含有する塩酸の水溶液 (4 M、210 mL) のスラリーを、還流下で 24 時間攪拌して、均質な溶液を得た。その溶液を 10 に冷却して、温度は 30 未満に維持しながら、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、約 210 mL) を用いて、pH を 3.5 に上昇させた。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌して、10 に冷却し、得られた沈殿物を濾過して除いた。その固体ケーキをピーカーに移して、アセトニトリル (300 mL) を添加した。次いで、そのスラリーを室温で 1 時間攪拌し、濾過して灰色の固体を得た。その固体を減圧下で乾燥させて、表題の中間体を得た (2.3 g、0.11 mol、87%)。 (m/z):  $[M + H]^+$  の  $C_{11}H_{12}N_2O_2$  の計算値 205.09; 実測値 205.3。  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.27 (d, 6H), 3.39 (m, 1H)、7.29 (t, 1H)、7.78 (m, 2H)。

20

#### 【0179】

c. 4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ] メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (9.0 g、44.1 mmol) を含有する無水 N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) の溶液に、4 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (9.4 g、44.1 mmol) を、続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (16.9 mL、97.0 mmol) を添加した。この溶液を、室温で 15 分間攪拌して、その後にヒドロキシベンゾトリアゾール (5.9 g、44.1 mmol)、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドヒドロクロライド (8.4 g、44.1 mmol) を、そしてさらに N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) を添加した。その反応混合物を室温で 16 時間攪拌して、ジクロロメタン (300 mL) で希釈して、1 M のリン酸水溶液、1 M の水酸化ナトリウム水溶液およびブラインを用いて連続して洗浄した。次いで、その溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮して褐色の油状物を得て、これをヘキサンの添加で凝固させた。この固体を濾過して、表題の中間体をベージュ色の固体として得た (13.8 g、36.0 mmol, 78%)。 (m/z):  $[M + H]^+$   $C_{22}H_{32}N_4O_3$  の計算値 401.26; 実測値 401.5;  $[M - Boc + H]^+$  301.5。保持時間 (分析的 HPLC: 6 分におよぶ 2 ~ 90% の MeCN /  $H_2O$ ) = 3.7 分。  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.20 (m, 2H)、1.37 (s, 9H)、1.37 (s, 6H)、1.72 (m, 1H)、1.75 (m, 2H)、2.73 (br s, 2H)、3.22 (七重項, 1H)、3.36 (m, 2H)、3.95 (m, 2H)、7.26 (t, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.79 (d, 1H)、10.11 (t, 1H)。

30

40

#### 【0180】

d. 2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (ピペリジン - 4 - イルメチル) アミドの合成

ジクロロメタン (50 mL) に溶解された 4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ] メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert

50

t - ブチルエステル ( 10 . 8 g、27 . 0 mmol ) の溶液に 0 でトリフルオロ酢酸 ( 50 mL ) 含有 5 mL 部をゆっくり添加した。この溶液を室温まで温めて、さらに 20 分間攪拌し、次いで減圧下でエバポレートした。過剰なトリフルオロ酢酸をトルエンとの同時エバポレーションによって除去した。次いで、その残渣を、最小容積のジクロロメタンに溶解して、ジエチルエーテル ( 1 L ) に 0 で緩徐に添加した。得られたスラリーを室温で 2 時間攪拌し、次いで濾過して、表題の化合物の bis - トリフルオロ酢酸塩を薄い褐色の固体として得た ( 12 . 7 g、24 . 0 mmol , 89 % )。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O の計算値 301 . 21 ; 実測値 301 . 5。保持時間 ( 6 分間におよぶ分析的 HPLC : 2 ~ 50 % MeCN / H<sub>2</sub>O ) = 1 . 65 分。 <sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz , MeOD - d<sub>3</sub> ) : δ ( ppm ) 1 . 59 ( d , 6 H ) , 1 . 60 ( m , 1 H )、2 . 03 ( m , 2 H )、2 . 04 ( m , 1 H )、3 . 00 ( m , 2 H )、3 . 43 ( m , 2 H )、3 . 45 ( m , 2 H )、3 . 63 ( 七重項 , 1 H )、7 . 63 ( t , 1 H )、7 . 90 ( d , 1 H )、7 . 96 ( d , 1 H )、9 . 04 ( t , 1 H )。

#### 【 0181 】

調製 2 : 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル ) アミドの合成

a . 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル - ピペリジン - 1 - イルメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) アミド bis - トリフルオロアセテート ( 6 . 84 g、12 . 95 mmol ) を含有するジクロロメタン ( 65 mL ) の溶液に、室温で窒素下において、連続して、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 67 g、2 . 25 mL )、1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒド ( 3 . 16 g、14 . 89 mmol ) を含有するジクロロメタン ( 5 mL ) およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム ( 3 . 84 g、18 . 13 mmol ) の溶液を添加した。この得られた混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、次いで、1 M の塩酸水溶液を用いて pH 1 まで酸性にした。この水相を除去して、その有機層を 1 M の塩酸水溶液を用いて、有機層に生成物が残らなくなるまで抽出した。その合わせた水層をジクロロメタンで洗浄して、0 まで冷却し、そして水酸化ナトリウムペレットを用いて pH 12 に塩基化した。次いで、その溶液をジクロロメタンを用いて、生成物がその水相に残らなくなるまで抽出し、そしてその合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、所望の生成物を褐色の油状物として得て ( 5 . 4 g、10 . 8 mmol , 84 % )、これをさらなる精製なしに用いた。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算値 498 . 35 ; 実測値 498 . 5。

#### 【 0182 】

b . 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル ) アミドの合成

前の工程の生成物 ( 5 . 4 g、10 . 8 mmol ) をジクロロメタン ( 40 mL ) に溶解して、0 まで冷却した。トリフルオロ酢酸 ( 30 mL ) を添加して、その溶液を 0 でさらに 0 . 5 時間攪拌した。次いで、その混合物を濃縮して、減圧下でジクロロメタンを用いて 2 回、共エバポレートした。その得られた残渣をジクロロメタン ( 20 mL ) に溶解して、0 に冷却し、そして 20 % ( w / w ) の水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 mL ) で塩基性にした。その溶液を 10 分にわたって室温まで温めさせ、次いで濾過した。その固体をアセトニトリルでリンスして、減圧下で乾燥して、薄い灰色の粉末 ( 3 . 09 g、7 . 8 mmol , 72 % ) を得て、これをさらなる精製なしに用いた。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O の計算値 398 . 29 ; 実測値 398 . 4。

#### 【 0183 】

調製 3 : 2 - tert - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル ) アミドの合成

a. 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピオニルアミノ ) 安息香酸メチルエステルの調製

2 , 3 - ジアミノ安息香酸メチルエステル ( 2 . 3 g 、 1 3 . 8 m m o l ) を含有するピリジン ( 4 0 m L ) の溶液に室温で、2 , 2 - ジメチルプロピオニルクロライド ( 1 . 7 g 、 1 4 . 0 m m o l ) を添加した。その溶液を16時間攪拌して、エバポレートし、残渣を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) と1 M の塩酸水溶液 ( 1 0 0 m L ) との間で分配させた。その有機層を分離して、1 M の塩酸水溶液 ( 1 0 0 m L ) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、エバポレートして、表題の化合物を暗い色の油状物として得て ( 2 . 7 g 、 1 0 . 8 m m o l 、 7 8 % ) 、これをさらなる精製なしに用いた。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の計算値は 2 5 1 . 1 4 ; 実測値は 2 5 0 . 8 。

10

【 0 1 8 4 】

b. 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の調製

4 M の塩酸水溶液 ( 1 0 0 m L ) に含まれる前の工程の生成物 ( 2 . 7 g 、 1 0 . 8 m m o l ) のスラリーを、還流下で24時間攪拌して、同質の溶液を得た。その溶媒をエバポレートして、表題の中間体の塩酸塩を赤れんが色の固体として得た ( 2 . 5 g 、 9 . 8 m m o l 、 9 1 % ) 。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の計算値 2 1 9 . 1 2 ; 実測値 2 1 9 . 3 。 <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , O M S O - d <sub>6</sub> ) : δ ( p p m ) 1 . 4 5 ( d , 9 H ) 、 3 . 3 9 ( m , 1 H ) 、 7 . 9 1 ( d , 1 H ) 、 7 . 9 5 ( d , 1 H ) 。

20

【 0 1 8 5 】

c. 4 - { [ 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの調製

2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸塩酸塩 ( 1 . 1 1 g 、 4 . 3 7 m m o l ) を含有する無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) の溶液に、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ( 0 . 7 7 g , 4 . 7 5 m m o l ) を添加した。その溶液を50 で2時間攪拌し、次いで4 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 0 . 9 4 g 、 4 . 3 9 m m o l ) を、続いて1 , 4 - ジアザピシクロ [ 2 , 2 , 2 ] オクタン ( 1 . 4 6 g 、 1 3 m m o l ) を添加した。その溶液を50 で16時間攪拌して、冷却させ、そして水 ( 2 0 m L ) および酢酸エチル ( 6 0 m L ) で希釈した。その水層を取り出して、有機層を水 ( 2 0 m L ) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題の中間体を得て ( 1 . 3 2 g 、 3 . 1 8 m m o l , 7 3 % ) 、これを、さらなる精製なしに用いた。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> の計算値 4 1 5 . 2 7 ; 実測値 4 1 5 . 5 。

30

【 0 1 8 6 】

d. 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( ピペリジン - 4 - イルメチルアミド ) の調製

4 - { [ ( 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 3 . 5 g 、 3 2 . 6 m m o l ) を、4 N の H C l を含むジオキサン ( 2 0 0 m L ) に溶解して、室温で0.5時間攪拌した。その得られた固体を濾過して、表題の中間体のビス塩酸塩を得た ( 1 1 . 3 g 、 2 9 . 3 m m o l 、 8 9 % ) 。 ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O の計算値 3 1 5 . 2 2 ; 実測値 3 1 5 . 3 。 <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D <sub>2</sub> O + M e O D - d <sub>3</sub> ) : 1 . 5 4 ( s , 8 H ) , 1 . 9 6 ( m , 4 H ) 、 2 . 9 1 ( m , 4 H ) , 3 . 3 1 ( b r s , 1 H ) 、 3 . 4 5 ( d , 2 H ) 、 7 . 5 6 ( t , 1 H ) 、 7 . 8 9 - 7 . 9 2 ( m , 2 H )

40

e. 4 - ( 4 - { [ ( 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノメチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの調製

2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) アミドのビス H C l 塩 ( 4 . 2 8 g 、 1 1 . 0 6 m m o l ) を含むジクロ

50

ロメタン (55 mL) の溶液に、室温で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.71 g, 2.31 mmol)、1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒド (2.58 g, 12.17 mmol) およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (3.28 g, 15.48 mmol) を連続して添加した。その得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、1 M の塩酸水溶液で抽出した。この合わせた水層を水酸化ナトリウムペレットを用いて pH 12 まで塩基性にし、次いでジクロロメタンで抽出した。その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、エバポレートした。その得られた残渣を高真空下で乾燥して、明るい茶色がかった泡状物を得て (4.9 g, 9.6 mmol, 87%) これを、さらなる精製なしに用いた。(m/z): [M + H]<sup>+</sup> の C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算値 512.35、実測値: 512.4。

10

## 【0187】

f. 2 - tert - ブチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル) アミドの合成

前の工程のとおり調製した、粗 4 - (4 - {[(2 - tert - ブチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ]メチル} - ピペリジン - 1 - イルメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5.1 g, 10 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (40 mL) およびジクロロメタン (40 mL) の混合物を用いて室温で 0.5 時間処理した。その混合物を減圧下で濃縮して、ジクロロメタン (25 mL) に再溶解して、1 M の水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を用いて塩基性にした。この有機層を取り出して、その水層をジクロロメタンを用いて再抽出した。その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、所望の生成物を褐色の泡状物として得た (3.6 g, 8.8 mmol, 88%)。 (m/z): [M + H]<sup>+</sup> の C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O の計算値 412.31、実測値 412.6。

20

## 【0188】

調製 4. 4 - (4 - アミノメチルピペリジン - 1 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

a. 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

4 - tert - ブトキシカルボニルアミノメチルピペリジン (3.62 g, 16.9 mmol) 含有ジクロロメタン (100 mL) の溶液に、4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (2.89 g, 16.9 mmol) および酢酸 (0.96 mL) を添加した。その混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (5.4 g, 25.5 mmol) を添加した。その最終混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) を添加することによって終わらせた。その混合物をジクロロメタン (100 mL) を用いて抽出し、その有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。有機溶液のエバポレーションによって、淡黄色の油状残渣を得た。これをフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 5% の MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、表題の中間体を得た (4.4 g)。 (m/z): [M + H]<sup>+</sup> の C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 370.27; 実測値 370.5。

30

## 【0189】

b. 4 - (4 - アミノメチルピペリジン - 1 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (4.4 g, 10.8 mmol) を含有するジクロロメタン (20 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を添加した。室温での 20 分の攪拌後、その溶液を減圧下でエバポレートして、表題の化合物の bis - トリフルオロ酢酸塩を淡黄色の油状物として得て、これをさらなる処置なしに用いた。(m/z): [M + H]<sup>+</sup> の C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> の計算値 270.22; 実測値 270.5。 <sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 4.0 (br d, 2H)、3.6 (m, 5H), 2.9 - 2.7 (m, 6H), 2.1 - 1.9 (m, 2H)、1.7 - 1

40

50

・ 5 (m, 6H)、1.2 - 1.0 (m, 4H)。

【0190】

(実施例1: 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成)

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル) アミド (2.9 g、7.3 mmol) 含有ジクロロメタン (50 mL) の懸濁液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.05 mL、7.3 mmol) を添加した。得られた溶液を0 に冷却して、クロロギ酸メチル (576  $\mu$ L、7.3 mmol) を滴下して加えた。その混合物を0 で1.5時間攪拌し、酢酸 (1 mL) でクエンチして、減圧下でエバポレートして、ベージュ色の固体を得て (4.8 g)、これを分取逆相HPLC [5 - 10 - 25%の勾配 (10分にわたって5 ~ 10%; 50分にわたって10 ~ 25%); 流速15 mL / 分; 280 nmで検出] を介して精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た (3.5 g、5.1 mmol、70%)。 (m/z): [M + H]<sup>+</sup> のC<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の計算値456.30; 実測値456.3。保持時間 (分析的HPLC: 6分間にわたって2 ~ 50%のMeCN / H<sub>2</sub>O) = 3.06分。

【0191】

(実施例2: 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルエステルの合成)

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル) アミド (0.22 g、0.55 mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL) を含有するジクロロメタン (5.0 mL) の溶液に、クロロギ酸フェニル (70  $\mu$ L) を添加した。その混合物を室温で10分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、分取逆相HPLCを介して精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た (98.4 mg、0.13 mmol、24%)。 (m/z): [M + H]<sup>+</sup> のC<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の計算値518.32; 実測値518.6。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD - d<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.14 - 1.28 (m, 2H)、1.39 - 1.53 (m, 6H), 1.52 - 1.62 (m, 2H)、1.70 - 1.78 (m, 2H)、1.92 - 2.06 (m, 4H), 2.82 - 2.97 (m, 6H), 3.32 - 3.38 (m, 2H)、3.43 - 3.50 (m, 1H)、3.52 - 3.69 (m, 2H)、4.04 - 4.12 (m, 1H)、4.18 - 4.26 (m, 1H)、6.91 - 6.98 (m, 1H)、7.08 - 7.13 (m, 1H)、7.21 - 7.28 (m, 1H)、7.45 - 7.50 (m, 1H)、7.73 - 7.77 (m, 1H)、7.81 - 7.87 (m, 1H)、9.02 - 9.32 (brs, 1H)。

【0192】

実施例3: 2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - (2 - クロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミドの合成

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 4 - イルメチルピペリジン - 4 - イルメチル) アミド (2.1 g、5.29 mmol) を含有するテトラヒドロフラン (26 mL) の懸濁液に、室温で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.05 g、15.87 mmol)、ジクロロメタン (12 mL) およびN, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) を添加した。この得られた懸濁液に、緩徐にo - クロロベンゾイルクロライド (1.02 g、5.82 mmol) を添加して、その反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。その溶液を減圧下で濃縮して、得られた残渣を酢酸 (7.5 mL) および水 (0.5 mL) で希釈して、生成物を逆相分取HPLCによって精製した。この精製した塩をジクロロメタンと1 Mの水酸化ナトリウム水溶液との間で分配

させて、その有機層を除いて、水層をジクロロメタンで再抽出し、その合わせた有機層をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮し、表題の表題の化合物を白色の泡状物として得た (1.75 g、3.26 mmol, 62%)。 ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  の  $C_{30}H_{38}ClN_5O_2$  の計算値 536.28; 実測値 536.3。  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.90 (br m, 2H)、1.24 (d, 6H)、1.45 (br m, 2H)、1.68 (br m, 8H)、1.96 (m, 1H)、2.72 (br m, 5H)、3.08 (m, 2H)、(3.20, m, 3H)、4.40 (br m, 1H)、7.14 (t, 1H)、7.28 (m, 2H)、7.39 (m, 1H)、7.49 (dd, 1H)、7.66 (dd, 1H)。

【0193】

10

実施例 4 ~ 6

o-クロロベンゾイルクロライドを適切な塩化物試薬で置き換えたこと以外は、実施例 3 のプロセスと同様のプロセスを用いて、実施例 4 ~ 6 の化合物を調製した。

【0194】

実施例 4 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 {1-[1-(2,4-ジフルオロ-ベンゾイル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペリジン-4-イルメチル}アミド; ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  の  $C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$  の計算値 538.30; 実測値 538.2。保持時間 (分析的 HPLC: 4 分にわたる 2 ~ 60% の MeCN /  $H_2O$ ) = 2.12 分。  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.92 (m, 2H)、1.30 (m, 2H)、1.38 (d, 6H)、1.53 (m, 2H)、1.60 - 1.90 (m, 6H)、2.07 (d, 2H)、2.73 - 2.85 (br m, 3H)、3.05 (t, 1H)、3.22 (七重項, 1H)、3.38 (br m, 3H)、4.44 (br d, 1H)、7.10 - 7.50 (m, 4H)、7.62 (d, 1H)、7.77 (d, 1H)、10.10 (br s, 1H)。

20

【0195】

実施例 5 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 {1-[1-(フラン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]ピペリジン-4-イルメチル}アミド; ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  の  $C_{28}H_{37}N_5O_3$  の計算値 492.30; 実測値 492.2。保持時間 (分析的 HPLC: 4 分間にわたって 2 ~ 65% の MeCN /  $H_2O$ ) = 1.68 分。

30

【0196】

実施例 6 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 {1-[1-(チオフェン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペリジン-4-イルメチル}アミド; ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  の  $C_{28}H_{37}N_5O_2S$  の計算値 508.28; 実測値 508.2。保持時間 (分析的 HPLC: 4 分間にわたる 2 ~ 65% の MeCN /  $H_2O$ ) = 1.94 分。

【0197】

(実施例 7: 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 {1-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペリジン-4-イルメチル}アミドの合成)

40

2-フルオロ-5-トリフルオロメチル安息香酸 (100 mg, 0.48 mmol) を含有するジメチルホルムアミド (4 mL) の溶液に室温で O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (200 mg, 0.48 mmol) を添加した。その混合物を室温で 0.25 時間攪拌し、次いで 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (1-ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル)アミド (210 mg, 0.48 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.184 mL, 0.96 mmol) を添加して、さらに 0.5 時間継続して攪拌した。その溶液を減圧下でエバポレートして、粗生成物を逆相 HPLC [5-10-25% の勾配 (10 分にわたって 5 ~ 10%; 50 分にわたって 10 ~ 25%); 流速 15 mL / 分; 280 nm で検出] によって

50

精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た (70 mg, 0.09 mmol, 18%)。 (m/z): [M+H]<sup>+</sup> の C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> の計算値 588.30; 実測値 588.2。保持時間 (分析的 HPLC: 4 分にわたる 2-60% の MeCN/H<sub>2</sub>O) = 2.39 分。

# 【0198】

(実施例 8: 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 {1-[1-(2-フルオロ-フェニルカルバモイル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペリジン-4-イルメチル}-アミドの合成)

2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (1-ピペリジン-4-イルメチルピペリジン-4-イルメチル)アミド (220 mg, 0.55 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に室温で溶解した。この溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (143.2 mg, 1.1 mmol) を、続いて o-フルオロフェニルイソシアネート (75.4 mg, 0.55 mmol) を添加した。この得られた混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、その残渣を分取逆相 HPLC によって精製して、表題の化合物のビストリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た (92.6 mg, 0.12 mmol, 22%)。 (m/z): [M+H]<sup>+</sup> の C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> の計算値 535.32; 実測値 535.2。保持時間 (分析的 HPLC: 4 分にわたって 2-65% の MeCN/H<sub>2</sub>O) = 2.09 分。

# 【0199】

(実施例 9: 2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 [1-(1-メタンシルホニルピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]アミドの合成)

2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (1-ピペリジン-4-イルメチルピペリジン-4-イルメチル)アミド (40 mg, 0.1 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に室温で溶解した。この溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.175 mL, 1 mmol)、続いて、メタンシルホニルクロライド (11.5 mg, 0.1 mmol) を添加した。その混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、その残渣を分取逆相 HPLC によって精製して表題の化合物のトリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た (27.2 mg, 0.04 mmol, 40%)。 (m/z): [M+H]<sup>+</sup> の C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S の計算値 476.27; 実測値 476.2。保持時間 (分析的 HPLC: 4 分にわたる 2-65% の MeCN/H<sub>2</sub>O) = 1.66 分。

# 【0200】

(実施例 10: 4-(4-{[(2-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル]アミノ}-メチル)ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルの合成)

調製物 3 の粗生成物 (2.4 g, 5.8 mmol) を含有するジクロロメタン (29 mL) に室温で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 g, 11.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ まで冷却して、クロロギ酸メチル (660 mg, 6.98 mmol) を滴下して加えた。その反応物を室温まで温めさせて、さらに 10 分間攪拌した。その溶液を濃縮して、50% 酢酸を含有する水に再溶解して、濾過して、逆相分取 HPLC によって精製した。その得られた固体をジクロロメタンに溶解して、1 M の水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層をジクロロメタンで 2 回抽出して、その合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮して、表題の化合物を白色の泡状物として得た (1.3 g, 2.8 mmol, 48%)。 (m/z): [M+H]<sup>+</sup> の C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算値 470.32、実測値 470.6。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.02 - 1.16 (m, 2H)、1.49 (s, 9H)、1.47 - 1.7 (m, 4H)、1.82 - 2.03 (m, 4H)、2.74 - 2.94 (m, 6H)、3.31 - 3.40 (m, 2H)、3.54 - 3.58 (m, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.98 - 4.03 (m, 2H)、7.41

- 7 . 4 6 ( m , 1 H )、7 . 7 1 - 7 . 7 4 ( m , 1 H )、7 . 7 9 - 7 . 8 2 ( m , 1 H )、9 . 3 5 ( b r s , 1 H )。

# 【 0 2 0 1 】

実施例 1 1 ~ 1 3

クロロギ酸メチルを適切な塩化物試薬と交換した以外は、実施例 1 0 のプロセスと同様のプロセスを用いて、実施例 1 1 ~ 1 3 の化合物を調製した。

# 【 0 2 0 2 】

( 実施例 1 1 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - ベンゾイル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド ; ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> の計算値 5 3 4 . 3 3 ; 実測値 5 3 4 . 4 。保持時間 ( 分析的 H P L C : 4 分間にわたって 2 ~ 6 5 % の M e C N / H <sub>2</sub> O ) = 2 . 0 9 分。

10

# 【 0 2 0 3 】

( 実施例 1 2 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 - [ 1 - ( 3 - メチル - ベンゾイル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド ; ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> の計算値 5 3 0 . 3 5 ; 実測値 5 3 0 . 4 2 。保持時間 ( 分析的 H P L C : 4 分にわたって 2 ~ 6 5 % の M e C N / H <sub>2</sub> O ) = 2 . 2 2 。

# 【 0 2 0 4 】

( 実施例 1 3 2 - t e r t - ブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル } アミド ; ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> の計算値 5 3 4 . 3 3 ; 実測値 5 3 4 . 4 。保持時間 ( 分析的 H P L C : 4 分にわたる 2 ~ 6 5 % の M e C N / H <sub>2</sub> O ) = 2 . 1 7 。

20

# 【 0 2 0 5 】

( 実施例 1 4 4 - [ 4 - ( { [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イルメチル ] ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成 )

a . 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の調製

30

2 , 3 - ジアミノ安息香酸メチルエステル ( 1 . 5 g、9 . 2 m m o l ) を含有する 4 M の H C l ( 5 0 m L ) の溶液に、2 - ヒドロキシイソ酪酸 ( 2 . 8 7 g、2 7 . 6 m m o l ) を添加した。この混合物を約 9 0 で 2 4 時間撹拌した。これを水酸化ナトリウム水溶液の使用によって p H 約 3 まで中和して、乾燥するまで濃縮した。その残渣をメタノールに懸濁して、濾紙を通して濾過した。その濾液を濃縮して、残渣をエーテルでリンスした。残りの固体残渣を酢酸エチルに溶解して、ブライン溶液で洗浄した。M g S O <sub>4</sub> で乾燥後、その有機層を減圧下でエバポレートして、表題の中間体を淡黄色の油状物として得た ( 約 8 0 0 m g )。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程に用いた。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> の C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の計算値 2 2 1 . 0 9 ; 実測値 2 2 1 . 1 。<sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) δ ( p p m ) 7 . 8 ( d d , 1 H )、7 . 7 ( d d , 1 H )、7 . 2 ( m , 1 H )、1 . 3 ( s , 6 H )。

40

# 【 0 2 0 6 】

b . 4 - [ 4 - ( { [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イルメチル ] ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

前の工程のベンゾイミダゾールカルボン酸生成物 ( 0 . 7 g、3 . 1 8 m m o l )、調製物 4 のアミノメチルピペリジン生成物を b i s - T F A 塩 ( 1 . 2 g、3 . 1 3 m m o l ) として、そしてヒドロキシベンゾトリアゾール ( H O B t ) ( 0 . 4 3 g、3 . 1 8 m m o l ) 含有するジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) の溶液に、トリエチルアミン ( 1 . 3 m L、9 . 3 m m o l ) および N - エチル - N' - ( 3 - ジメチルアミノプロピル )

50

カルボジイミドヒドロクロリド (EDC) (0.67 g、3.5 mmol) を添加した。この混合物を室温で12時間攪拌して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。その残渣をジクロロメタン (150 mL) と飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配した。その有機層を  $MgSO_4$  で乾燥して、乾燥するまでエバポレートとて、淡黄色の油状残渣を得た。これを分取 HPLC によって精製して、表題の化合物の bis - トリフルオロ酢酸塩を得た。(m/z) :  $[M+H]^+$  の  $C_{25}H_{37}N_5O_4$  の計算値 472.29 ; 実測値 472.5。保持時間 (分析的 HPLC : 6分にわたって 5 ~ 30 % の MeCN /  $H_2O$ ) = 3.67分。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 7.9 - 7.8 (m, 2H)、7.6 - 7.5 (t, 1H)、4.0 (br d, 2H)、3.6 (s, 5H)、2.9 - 2.75 (br m, 5H)、2.05 - 1.9 (br d, 3H)、1.68 (m, 6H)、1.15 (m, 4H)。

10

# 【0207】

(実施例 15.4 - [4 - ( { [2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル] アミノ } メチル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成)

a. 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の調製

2, 3 - ジアミノ安息香酸メチルエステル (2.1 g、14.1 mmol) 含有 4 M の HCl (90 mL) の溶液に、2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (5 g、42.3 mmol) を添加した。その混合物を約 90 ° で 24 時間攪拌した。これを、水酸化ナトリウム水溶液の使用によって pH 約 3 まで中和して、乾燥するまで濃縮した。その残渣をメタノールに懸濁して、濾紙を通して濾過した。その濾液を濃縮した後、残留固体残渣を水に溶解して、酢酸エチルで洗浄した。その水溶液を減圧下でエバポレートとして、表題の中間体を淡黄色の油状物として得た (約 800 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程に用いた。(m/z) :  $[M+H]^+$  の  $C_{11}H_{12}N_2O_3$  の計算値 221.09 ; 実測値 221.3。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 8.1 (d, 1H)、7.9 (m, 1H)、7.6 (t, 1H)、3.8 (m, 2H)、3.6 (m, 1H)、1.4 (d, 3H)。

20

# 【0208】

b. 4 - [4 - ( { [2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イルメチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

30

前の工程のベンゾイミダゾールカルボン酸生成物 (0.45 g、1.75 mmol)、調製 4 のアミノメチルピペリジン生成物を bis - トリフルオロ酢酸塩 (0.8 g、1.6 mmol) として、そして HOBt (0.237 g、1.75 mmol) を含有するジメチルホルムアミド (50 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.98 mL、7.0 mmol) および EDC (0.353 g、1.84 mmol) を添加した。その混合物を室温で12時間攪拌して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。その残渣をジクロロメタン (150 mL) と飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配した。その有機層を  $MgSO_4$  で乾燥して、乾燥するまでエバポレートして、淡黄色の油状残渣を得た。これを分子 HPLC によって精製して、表題の化合物の bis - トリフルオロ酢酸塩を得た (0.2 g)。(m/z) :  $[M+H]^+$  の  $C_{25}H_{37}N_5O_4$  の計算値 472.29 ; 実測値 472.5。保持時間 (分析的 HPLC : 6分にわたって 10 ~ 40 % の MeCN /  $H_2O$ ) = 3.31分。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 7.9 - 7.8 (m, 2H)、7.6 - 7.5 (m, 1H)、4.0 (br d, 2H)、3.85 - 3.7 (m, 2H)、3.6 (br s, 6H)、3.3 (br, 2H)、2.9 - 2.6 (br m, 6H)、2.0 - 1.8 (br, 4H)、1.7 - 1.5 (m, 6H)、1.4 (m, 3H)、1.1 - 1.0 (m, 4H)。

40

# 【0209】

本発明のさらなる化合物

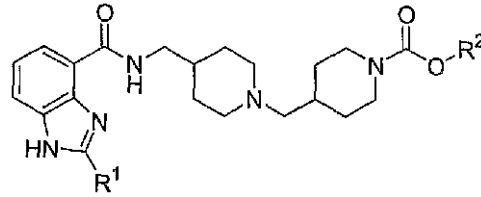
50

実施例 1 ~ 13 の手順およびそのバリエーションを用いて、表 I ~ I X の化合物を調製して、質量分析によって特徴付けた。以下の表では、ブランクの入力は水素を示す。

【 0 2 1 0 】

【 表 1 】

表I

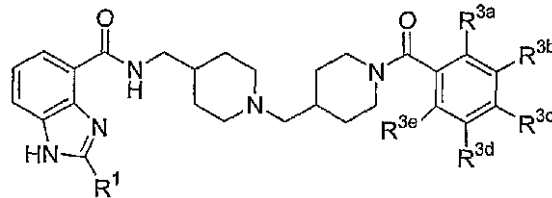


| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>         | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 16    | iPr            | -CH <sub>2</sub> -フェニル | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 532.32                    | 532.2                     |
| 17    | iPr            | iPr                    | C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 484.32                    | 484.2                     |
| 18    | tBu            | フェニル                   | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 532.32                    | 532.2                     |
| 19    | tBu            | -CH <sub>2</sub> -フェニル | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 546.34                    | 546.4                     |
| 20    | tBu            | iPr                    | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 498.34                    | 498.4                     |

【 0 2 1 1 】

【 表 2 - 1 】

表II



| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup> | R <sup>3c</sup> | R <sup>3d</sup> | R <sup>3e</sup> | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 21    | tBu            | Cl              |                 |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 550.29                    | 550.6                     |
| 22    | iPr            |                 |                 |                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 502.31                    | 502.4                     |
| 23    | iPr            | F               |                 |                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 520.30                    | 520.2                     |
| 24    | iPr            | CH <sub>3</sub> |                 |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 516.33                    | 516.4                     |
| 25    | iPr            | CF <sub>3</sub> |                 |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 570.30                    | 570.2                     |
| 26    | iPr            |                 | F               |                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 520.30                    | 520.2                     |
| 27    | iPr            |                 | CH <sub>3</sub> |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 516.33                    | 516.4                     |
| 28    | iPr            |                 | CF <sub>3</sub> |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 570.30                    | 570.2                     |

【 0 2 1 2 】

【表 2 - 2】

| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>3a</sup>  | R <sup>3b</sup> | R <sup>3c</sup>   | R <sup>3d</sup> | R <sup>3e</sup> | 分子式                                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 29    | iPr            |                  | Cl              |                   |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 536.27                    | 536.2                     |
| 30    | iPr            |                  |                 | CF <sub>3</sub>   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 570.30                    | 570.2                     |
| 31    | iPr            |                  |                 | CH <sub>3</sub>   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 516.33                    | 516.4                     |
| 32    | iPr            |                  |                 | Cl                |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 536.27                    | 536.2                     |
| 33    | iPr            |                  |                 | OCH <sub>3</sub>  |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 532.32                    | 532.2                     |
| 34    | iPr            |                  |                 | F                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 520.30                    | 520.2                     |
| 35    | iPr            | F                |                 |                   |                 | F               | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 538.29                    | 538.2                     |
| 36    | iPr            | F                |                 |                   | F               |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 538.29                    | 538.2                     |
| 37    | iPr            |                  | F               | F                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 538.29                    | 538.2                     |
| 38    | iPr            | F                | F               |                   |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 538.29                    | 538.2                     |
| 39    | iPr            |                  | F               |                   | F               |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 538.29                    | 538.2                     |
| 40    | iPr            | F                |                 | Cl                |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 554.26                    | 554.4                     |
| 41    | iPr            |                  | CF <sub>3</sub> |                   | CF <sub>3</sub> |                 | C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 638.29                    | 638.2                     |
| 42    | iPr            | Cl               |                 | F                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 554.26                    | 554.2                     |
| 43    | iPr            |                  | Cl              |                   | Cl              |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 570.23                    | 570.2                     |
| 44    | iPr            |                  |                 | OCF <sub>3</sub>  |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>  | 586.29                    | 586.2                     |
| 45    | iPr            |                  | CF <sub>3</sub> | F                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 588.29                    | 588.2                     |
| 46    | iPr            |                  | Cl              | F                 |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 554.26                    | 554.2                     |
| 47    | iPr            | OCH <sub>3</sub> |                 | Cl                |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>               | 566.28                    | 566.2                     |
| 48    | iPr            | CN               |                 |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                 | 527.31                    | 527.2                     |
| 49    | iPr            | Cl               |                 | Cl                |                 |                 | C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 570.23                    | 570.2                     |
| 50    | iPr            |                  | F               | CF <sub>3</sub>   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 588.29                    | 588.2                     |
| 51    | iPr            |                  |                 | CN                |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                 | 527.31                    | 527.2                     |
| 52    | iPr            |                  |                 | OCHF <sub>2</sub> |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>  | 568.30                    | 568.8                     |
| 53    | tBu            | Cl               |                 | F                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 568.28                    | 568.2                     |
| 54    | tBu            |                  | Cl              |                   | Cl              |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 584.25                    | 584.2                     |
| 55    | tBu            |                  | CN              |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                 | 541.32                    | 541.4                     |
| 56    | tBu            |                  |                 | OCF <sub>3</sub>  |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>  | 600.31                    | 600.2                     |
| 57    | tBu            |                  | CF <sub>3</sub> | F                 |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 602.30                    | 602.2                     |
| 58    | tBu            |                  | Cl              | F                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 568.28                    | 568.2                     |
| 59    | tBu            | OCH <sub>3</sub> |                 | Cl                |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>               | 580.30                    | 580.2                     |
| 60    | tBu            | CN               |                 |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                 | 541.32                    | 541.4                     |
| 61    | tBu            | Cl               |                 | Cl                |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 584.25                    | 584.2                     |

【 0 2 1 3 】

【表 2 - 3】

| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>3a</sup>  | R <sup>3b</sup>  | R <sup>3c</sup>   | R <sup>3d</sup> | R <sup>3e</sup> | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 62    | tBu            |                  | F                | CF <sub>3</sub>   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 602.30                    | 602.2                     |
| 63    | tBu            | F                |                  |                   | CF <sub>3</sub> |                 | C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 602.30                    | 602.4                     |
| 64    | tBu            |                  |                  | CN                |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 541.32                    | 541.2                     |
| 65    | tBu            |                  |                  | OCHF <sub>2</sub> |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 582.32                    | 582.4                     |
| 66    | tBu            |                  |                  |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 516.33                    | 516.2                     |
| 67    | tBu            | CH <sub>3</sub>  |                  |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 530.34                    | 530.4                     |
| 68    | tBu            | CF <sub>3</sub>  |                  |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 584.31                    | 584.4                     |
| 69    | tBu            |                  | F                |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 534.32                    | 534.2                     |
| 70    | tBu            |                  | CF <sub>3</sub>  |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 584.31                    | 584.4                     |
| 71    | tBu            |                  | Cl               |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 550.29                    | 550.2                     |
| 72    | tBu            |                  |                  | CF <sub>3</sub>   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 584.31                    | 584.4                     |
| 73    | tBu            |                  |                  | CH <sub>3</sub>   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 530.34                    | 530.4                     |
| 74    | tBu            |                  |                  | Cl                |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>              | 550.29                    | 550.2                     |
| 75    | tBu            |                  |                  | OCH <sub>3</sub>  |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 546.34                    | 546.4                     |
| 76    | tBu            | F                |                  |                   |                 | F               | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 552.31                    | 552.4                     |
| 77    | tBu            | F                |                  |                   | F               |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 552.31                    | 552.2                     |
| 78    | tBu            |                  | F                | F                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 552.31                    | 552.2                     |
| 79    | tBu            | F                | F                |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 552.31                    | 552.4                     |
| 80    | tBu            |                  | F                |                   | F               |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 552.31                    | 552.4                     |
| 81    | tBu            | F                |                  | F                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 552.31                    | 552.2                     |
| 82    | tBu            | F                |                  |                   | Cl              |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>             | 568.28                    | 568.2                     |
| 83    | tBu            |                  | CF <sub>3</sub>  |                   | CF <sub>3</sub> |                 | C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 652.30                    | 652.2                     |
| 84    | iPr            | OCF <sub>3</sub> |                  |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 586.29                    | 586.2                     |
| 85    | iPr            |                  | OCF <sub>3</sub> |                   |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 586.29                    | 586.2                     |
| 86    | tBu            | OCF <sub>3</sub> |                  |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 600.31                    | 600.2                     |
| 87    | tBu            |                  | OCF <sub>3</sub> |                   |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 600.31                    | 600.2                     |

10

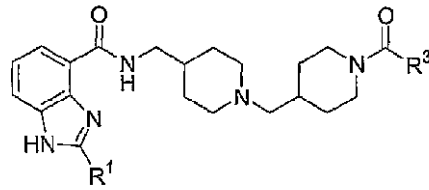
20

30

【 0 2 1 4 】

【表 3】

表III

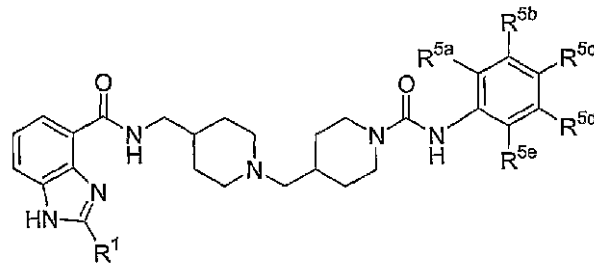


| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup>                   | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 88    | iPr            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>   | 469.32                    | 469.4                     |
| 89    | iPr            | モルホリン-1-イル                       | C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>   | 511.33                    | 511.4                     |
| 90    | iPr            | CH <sub>3</sub>                  | C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 440.30                    | 440.2                     |
| 91    | iPr            | テトラヒドロフラン-2-イル                   | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 496.32                    | 496.4                     |
| 92    | iPr            | -CH <sub>2</sub> -チオフェン-3-イル     | C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 522.28                    | 522.2                     |
| 93    | iPr            | 2,2-ジメチルプロピル                     | C <sub>29</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 496.36                    | 496.4                     |
| 94    | iPr            | -CH <sub>2</sub> -チオフェン-2-イル     | C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 522.28                    | 522.2                     |
| 95    | iPr            | シクロヘキシル                          | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 508.36                    | 508.4                     |
| 96    | iPr            | (S)-1-メチルプロピル                    | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 482.34                    | 482.4                     |
| 97    | iPr            | -CH <sub>2</sub> -ナフチル-1-イル      | C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 566.34                    | 566.4                     |
| 98    | iPr            | シクロヘンチル                          | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 508.36                    | 508.4                     |
| 99    | iPr            | (R)-テトラヒドロフラン-2-イル               | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 496.32                    | 496.4                     |
| 100   | tBu            | フラン-2-イル                         | C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 506.31                    | 506.2                     |
| 101   | tBu            | -CH <sub>2</sub> -チオフェン-3-イル     | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 536.30                    | 536.2                     |
| 102   | tBu            | 2,2-ジメチルプロピル                     | C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 510.37                    | 510.4                     |
| 103   | tBu            | -CH <sub>2</sub> -チオフェン-2-イル     | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 536.30                    | 536.2                     |
| 104   | tBu            | (S)-1-メチルプロピル                    | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 496.36                    | 496.4                     |
| 105   | tBu            | -CH <sub>2</sub> -ナフト-1-イル       | C <sub>36</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 580.36                    | 580.4                     |
| 106   | tBu            | (R)-テトラヒドロフラン-2-イル               | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 510.34                    | 510.4                     |
| 107   | tBu            | (S)-4-オキソアゼチジン-2-イル              | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>   | 509.32                    | 510.4                     |
| 108   | tBu            | ピリジン-2-イル                        | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>   | 531.34                    | 531.2                     |

【 0 2 1 5 】

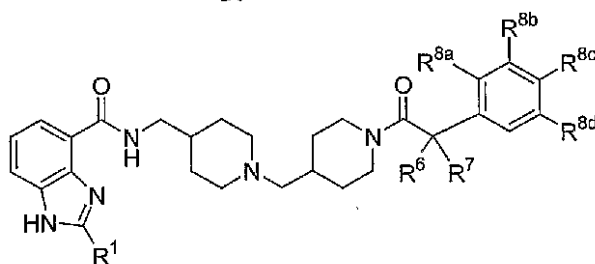
【表 4】

表IV



| 実施例番号 | $R^1$ | $R^{5a}$         | $R^{5b}$ | $R^{5c}$          | $R^{5d}$ | $R^{5e}$        | 分子式                                                                          | $[M+H]^+$<br>計算値 | $[M+H]^+$<br>実測値 |
|-------|-------|------------------|----------|-------------------|----------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 109   | iPr   | CH <sub>3</sub>  |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 531.34           | 531.4            |
| 110   | iPr   |                  | F        |                   |          |                 | C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>               | 535.31           | 535.2            |
| 111   | iPr   | CF <sub>3</sub>  |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> | 585.31           | 585.2            |
| 112   | iPr   | OCF <sub>3</sub> |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 601.30           | 601.2            |
| 113   | iPr   |                  |          | OCHF <sub>2</sub> |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 583.31           | 583.2            |
| 114   | iPr   |                  |          |                   |          |                 | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 517.32           | 517.4            |
| 115   | iPr   | CH <sub>3</sub>  |          |                   |          | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 545.35           | 545.4            |
| 116   | iPr   |                  |          | OCF <sub>3</sub>  |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 601.30           | 601.2            |
| 117   | iPr   | tBu              |          |                   |          |                 | C <sub>34</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 573.38           | 573.4            |
| 118   | iPr   | Cl               |          |                   |          |                 | C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>              | 551.28           | 551.2            |
| 119   | tBu   | Cl               |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>              | 565.30           | 565.2            |
| 120   | tBu   | CH <sub>3</sub>  |          |                   |          |                 | C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 545.35           | 545.5            |
| 121   | tBu   | F                |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>               | 549.33           | 549.2            |
| 122   | tBu   | CF <sub>3</sub>  |          |                   |          |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> | 599.32           | 599.2            |
| 123   | tBu   | OCF <sub>3</sub> |          |                   |          |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 615.32           | 615.2            |
| 124   | tBu   |                  |          | OCHF <sub>2</sub> |          |                 | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 597.33           | 597.4            |
| 125   | tBu   | F                |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>               | 549.33           | 549.2            |
| 126   | tBu   |                  |          |                   |          |                 | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 531.34           | 531.4            |
| 127   | tBu   | CH <sub>3</sub>  |          |                   |          | CH <sub>3</sub> | C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 559.37           | 559.4            |
| 128   | tBu   |                  |          | OCF <sub>3</sub>  |          |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 615.32           | 615.2            |
| 129   | tBu   | tBu              |          |                   |          |                 | C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>                | 587.40           | 587.4            |

表V



| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>                     | R <sup>8a</sup> | R <sup>8b</sup> | R <sup>8c</sup> | R <sup>8d</sup> | 分子式                                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|----------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 130   | iPr            |                | (S)-OH                             |                 |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 532.32                    | 532.2                     |
| 131   | iPr            |                | オキソ                                |                 |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 530.31                    | 530.2                     |
| 132   | iPr            |                |                                    |                 |                 | Cl              |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 550.29                    | 550.2                     |
| 133   | iPr            |                | (S)-CH <sub>3</sub>                |                 |                 |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 530.34                    | 530.4                     |
| 134   | iPr            |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                 |                 |                 |                 | C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 542.34                    | 542.4                     |
| 135   | iPr            |                |                                    | F               |                 | F               |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 552.31                    | 552.2                     |
| 136   | iPr            |                |                                    |                 | F               |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 534.32                    | 534.2                     |
| 137   | iPr            |                |                                    |                 | Cl              |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 550.29                    | 551.2                     |
| 138   | iPr            |                |                                    |                 | F               | F               |                 | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 552.31                    | 552.2                     |
| 139   | iPr            |                |                                    |                 | F               |                 | F               | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 552.31                    | 553.2                     |
| 140   | iPr            |                |                                    |                 |                 |                 |                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 516.33                    | 516.4                     |
| 141   | tBu            |                | (S)-OH                             |                 |                 |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 546.34                    | 546.4                     |
| 142   | tBu            |                |                                    |                 |                 | F               |                 | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 548.33                    | 548.2                     |
| 143   | tBu            |                | オキソ                                |                 |                 |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 544.32                    | 544.4                     |
| 144   | tBu            |                |                                    |                 |                 | Cl              |                 | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 564.30                    | 565.2                     |
| 145   | tBu            |                | CH <sub>3</sub>                    |                 |                 | 2-メチルプロピル       |                 | C <sub>37</sub> H <sub>53</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 600.42                    | 600.4                     |
| 146   | tBu            |                | (S)-CH <sub>3</sub>                |                 |                 |                 |                 | C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 544.36                    | 544.4                     |
| 147   | tBu            |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                 |                 |                 |                 | C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                 | 556.36                    | 556.4                     |
| 148   | tBu            |                |                                    | Cl              |                 | Cl              |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 598.26                    | 599.2                     |
| 149   | tBu            |                |                                    | F               |                 | F               |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 566.32                    | 566.2                     |
| 150   | tBu            |                |                                    |                 | F               |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 548.33                    | 548.4                     |
| 151   | tBu            |                |                                    |                 |                 | CF <sub>3</sub> |                 | C <sub>33</sub> H <sub>42</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 598.33                    | 598.4                     |
| 152   | tBu            |                |                                    |                 | CF <sub>3</sub> |                 |                 | C <sub>33</sub> H <sub>42</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 598.33                    | 598.2                     |
| 153   | tBu            |                |                                    |                 | Cl              |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>               | 564.30                    | 564.2                     |
| 154   | tBu            |                |                                    |                 | F               | F               |                 | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>  | 566.32                    | 566.2                     |

【表 5 - 2】

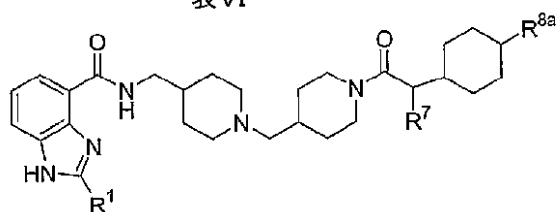
| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8a</sup> | R <sup>8b</sup> | R <sup>8c</sup> | R <sup>8d</sup> | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 155   | tBu            |                |                |                 | F               |                 | F               | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 566.32                    | 566.4                     |
| 156   | tBu            |                |                |                 |                 |                 |                 | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>                | 530.34                    | 530.4                     |

【 0 2 1 8 】

10

【表 6】

表VI



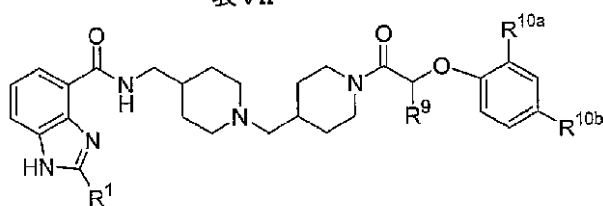
| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8a</sup> | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 157   | iPr            | (R)-OH         |                 | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 538.37                    | 538.4                     |
| 158   | iPr            |                |                 | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 522.37                    | 522.4                     |
| 159   | tBu            | (R)-OH         |                 | C <sub>32</sub> H <sub>49</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 552.38                    | 552.4                     |
| 160   | tBu            |                |                 | C <sub>32</sub> H <sub>49</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 536.39                    | 536.4                     |

20

【 0 2 1 9 】

【表 7】

表VII



| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>9</sup>  | R <sup>10a</sup> | R <sup>10b</sup> | 分子式                                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 161   | iPr            |                 |                  | CH <sub>3</sub>  | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 546.34                    | 546.4                     |
| 162   | iPr            |                 | Cl               | Cl               | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 600.24                    | 601.2                     |
| 163   | iPr            | CH <sub>3</sub> |                  | Cl               | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>               | 580.30                    | 581.2                     |
| 164   | iPr            | CH <sub>3</sub> |                  |                  | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 546.34                    | 546.4                     |
| 165   | tBu            |                 |                  | CH <sub>3</sub>  | C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 560.35                    | 560.4                     |
| 166   | tBu            |                 | Cl               | Cl               | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> | 614.26                    | 615.2                     |
| 167   | tBu            | CH <sub>3</sub> |                  | Cl               | C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>               | 594.31                    | 595.2                     |
| 168   | tBu            | CH <sub>3</sub> |                  |                  | C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 560.35                    | 560.4                     |

30

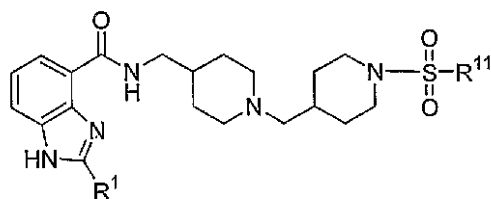
40

【 0 2 2 0 】

50

【表 8】

表VIII



| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>11</sup>        | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 169   | iPr            | CH <sub>3</sub>        | C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 476.26                    | 476.2                     |
| 170   | iPr            | 2,4-ジメチルイソキサゾール-2イル    | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S | 557.28                    | 557.2                     |
| 171   | iPr            | -CH <sub>2</sub> -フェニル | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 552.29                    | 552.2                     |
| 172   | tBu            | 2,4-ジメチルイソキサゾール-2イル    | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S | 571.30                    | 571.2                     |
| 173   | tBu            | -CH <sub>2</sub> -フェニル | C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 566.31                    | 566.2                     |

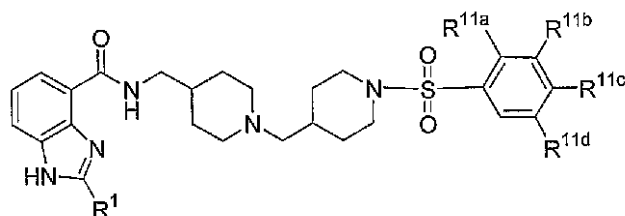
10

【 0 2 2 1 】

【表 9 - 1】

20

表IX



| 実施例番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>11a</sup> | R <sup>11b</sup> | R <sup>11c</sup> | R <sup>11d</sup> | 分子式                                                                            | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 174   | iPr            | CF <sub>3</sub>  |                  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 606.27                    | 606.2                     |
| 175   | iPr            | CN               |                  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S                | 563.27                    | 563.2                     |
| 176   | iPr            |                  |                  | OCH <sub>3</sub> |                  | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S                | 568.29                    | 568.2                     |
| 177   | iPr            |                  | Cl               |                  |                  | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 572.24                    | 572.2                     |
| 178   | iPr            | F                |                  |                  |                  | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 556.27                    | 556.2                     |
| 179   | iPr            |                  |                  | CF <sub>3</sub>  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 606.27                    | 606.2                     |
| 180   | iPr            |                  |                  | iPr              |                  | C <sub>32</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 580.32                    | 580.4                     |
| 181   | iPr            | Cl               |                  |                  |                  | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 572.24                    | 572.2                     |
| 182   | iPr            | CH <sub>3</sub>  |                  |                  | F                | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 570.28                    | 570.2                     |
| 183   | iPr            | Cl               |                  | F                |                  | C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S             | 590.23                    | 590.2                     |
| 184   | iPr            | CH <sub>3</sub>  | Cl               |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 586.25                    | 586.2                     |
| 185   | iPr            |                  |                  | tBu              |                  | C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 594.34                    | 594.4                     |
| 186   | iPr            | OCH <sub>3</sub> |                  |                  | Cl               | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S              | 602.25                    | 602.2                     |
| 187   | iPr            |                  |                  | Cl               |                  | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 572.24                    | 572.2                     |

30

40

【 0 2 2 2 】

【表 9 - 2】

| 実施例番号 | R <sup>I</sup> | R <sup>IIa</sup> | R <sup>IIb</sup> | R <sup>IIc</sup> | R <sup>IId</sup> | 分子式                                                                            | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 188   | iPr            |                  |                  |                  |                  | C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 538.28                    | 538.2                     |
| 189   | iPr            |                  |                  | F                |                  | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 556.27                    | 556.2                     |
| 190   | iPr            |                  | CH <sub>3</sub>  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 552.29                    | 552.2                     |
| 191   | iPr            |                  |                  | CH <sub>3</sub>  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 552.29                    | 552.2                     |
| 192   | iPr            |                  | CF <sub>3</sub>  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 606.27                    | 606.2                     |
| 193   | iPr            | CH <sub>3</sub>  |                  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 552.29                    | 552.2                     |
| 194   | tBu            | CN               |                  |                  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S                | 577.29                    | 577.2                     |
| 195   | tBu            |                  |                  | CF <sub>3</sub>  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 620.28                    | 620.2                     |
| 196   | tBu            |                  |                  | iPr              |                  | C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 594.34                    | 594.4                     |
| 197   | tBu            | Cl               |                  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 586.25                    | 586.2                     |
| 198   | tBu            | CH <sub>3</sub>  |                  |                  | F                | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 584.30                    | 584.2                     |
| 199   | tBu            | Cl               |                  | F                |                  | C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S             | 604.24                    | 604.2                     |
| 200   | tBu            | CH <sub>3</sub>  | Cl               |                  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 600.27                    | 600.2                     |
| 201   | tBu            |                  |                  | tBu              |                  | C <sub>34</sub> H <sub>49</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 608.36                    | 608.4                     |
| 202   | tBu            | OCH <sub>3</sub> |                  |                  | Cl               | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S              | 616.26                    | 616.2                     |
| 203   | tBu            |                  | CH <sub>3</sub>  |                  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 566.31                    | 566.4                     |
| 204   | tBu            |                  |                  | CH <sub>3</sub>  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 566.31                    | 566.2                     |
| 205   | tBu            |                  | CF <sub>3</sub>  |                  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 620.28                    | 620.2                     |
| 206   | tBu            | CH <sub>3</sub>  |                  |                  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 566.31                    | 566.2                     |
| 207   | tBu            | CF <sub>3</sub>  |                  |                  |                  | C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 620.28                    | 620.2                     |
| 208   | tBu            |                  |                  | OCH <sub>3</sub> |                  | C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S                | 582.30                    | 582.2                     |
| 209   | tBu            |                  | Cl               |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 586.25                    | 586.2                     |
| 210   | tBu            | F                |                  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 570.28                    | 570.2                     |
| 211   | tBu            |                  |                  | Cl               |                  | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S              | 586.25                    | 586.2                     |
| 212   | tBu            |                  |                  |                  |                  | C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 552.29                    | 552.2                     |
| 213   | tBu            |                  |                  | F                |                  | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 570.28                    | 570.2                     |

10

20

30

40

50

(実施例 214, 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの代替的な合成)

a. 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

4 - ヒドロキシメチルピペリジン (1.0 g、8.6 mmol) を水 (15 mL) に溶解して、0 に冷却した。この溶液に、炭酸カリウム (4.8 g、34.7 mmol) を含有する水 (10 mL) の溶液を、続いてクロロギ酸メチル (2.68 mL、34.7 mmol) を滴下して加えた。この混合物を激しく攪拌して、2 時間をこえて室温まで温めさせた。一晩の攪拌 (16 時間) 後、この反応混合物を 6 M の塩酸水溶液を用いて酸性にして、ジクロロメタン (3 × 60 mL) で抽出した。その抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。その濾液をエバポレートして、表題の中間体 (1.4 g、8.1 mmol, 93%) を無色の油状物として得た。(m/z): C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> の計

算値 173.11; 実測値 156.2 [M - H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.98 (m, 2H)、1.52 (m, 1H)、1.63 (br d, 2H)、2.72 (br m, 2H)、3.23 (d, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.95 (br d, 2H)、4.48 (br s, 1H)。

【0223】

b. 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの調製

塩化オキサリル (4.1 mL、8.2 mmol) を含有するジクロロメタン (4 mL) の溶液に、-78 で、ジメチルスルホキシド (1.2 mL、16.4 mmol) 含有ジクロロメタン (4 mL) の溶液を滴下して加えた。5 分間の攪拌後、4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (1.3 g、7.5 mmol) 含有ジクロロメタン (5 mL) の溶液を滴下した。この得られた溶液をさらに 5 分間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (5.2 mL、37.3 mmol) を添加して、その混合物を -10 まで温めさせた。1 時間の攪拌後、ジクロロメタン (100 mL) を添加して、その有機層を 1 M のリン酸水溶液、1 M の水酸化ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。その溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いでエバポレートして、表題の中間体を白色の油状物として得た (1.0 g、5.8 mmol, 78%)。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1.36 (m, 2H)、1.83 (m, 2H)、2.48 (br m, 1H)、2.93 (br t, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.80 (br d, 2H)、9.56 (s, 1H)。

10

20

【0224】

c. 4 - (4 - { [(2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] メチル} ピペリジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (ピペリジン - 4 - イルメチル) アミド, (ビスTFA塩; 1.1 g、2.0 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に懸濁し、そして N, N - ジ - イソプロピルエチルアミン (0.72 mL、4.0 mmol) を添加した。この上清が透明な溶液になったとき、酢酸 (0.13 mL、2.0 mmol) を添加し、続いて、4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (0.54 g、3.1 mmol) 含有ジクロロメタン (20 mL) の溶液を添加した。室温で 5 分間の攪拌後、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (0.628 g、3.1 mmol) を添加して、その反応物をさらに 1 時間攪拌した。次いで、その水層を、1 M の水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL) でアルカリにして、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。その合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、エバポレートして、粗生成物を褐色の固体として得た (1.41 g)。

30

40

【0225】

その粗生成物を、分取 HPLC (逆相) [5 - 10 - 25% の勾配: 10 分にわたる 5% の MeCN / 水 (0.1% TFA) ~ 10% の MeCN の直線; 50 分にわたる 10% の MeCN ~ 25% の MeCN の直線; 流速 = 15 mL / 分; 280 nm で検出] を介して精製して、表題の化合物を、ビストリフルオロ酢酸塩として得て、次いでこれを凍結乾燥した。1 M の水酸化ナトリウムおよびジクロロメタンの混合物 (1:1, 100 mL) をこの凍結乾燥したビストリフルオロ酢酸塩に添加した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して、エバポレートして、得られた固体を凍結乾燥して、表題の化合物を白色の固体として得た (0.93 g、2 mmol、98% の収率、純度 97.5%)。 (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> の C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算値 456.30; 実測値 456.3。保持時間 (分析的 HPLC: 6 分間にわたって 2 ~ 50% MeCN / H<sub>2</sub>O) = 3.06 分。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 0.92 (m, 2H)、1.30 (m, 2H)、1.38 (d, 6H)、1.53 (m, 1H)、1.60 - 1.90 (m, 7H)、2.07 (d, 2H)、2.73 (br m, 2H)、2.83 (br d, 2H)、3.22 (七重項, 1H)、3.33 (t, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.93 (br d, 2H)、7.23 (t, 1H)、7.62 (d, 1H)、7

50

・ 7.7 (d, 1H)、10.10 (br s, 1H)。

【0226】

(実施例215．結晶性4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)-アミノ]メチル}ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(I型)の合成)

実施例214のプロセスに従って調製した、4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)-アミノ]メチル}ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルの非結晶性固体型(300mg)を、アセトニトリル(15mL)に溶解して、完全に溶解するまで混合し、そして部分的なエバポレーションを生じる雰囲気曝した。結晶は、2時間内に核をなすことが観察された。結晶の化学的組成は、<sup>1</sup>H NMR、液体クロマトグラフィー/質量分析法(LC/MS)、およびX線構造分析によって確認した。固体生成物の結晶性の性質は、粉末X線回折、示差走査熱量測定およびX線構造分析によって確認した。

10

【0227】

実施例216．結晶性4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)-アミノ]メチル}ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(I型)の合成

a．4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルの調製

4-ヒドロキシメチルピペリジン(47.6g、1.0当量)および水(300mL)を、フラスコに充填した。得られた混合物を0~100℃に冷却した。炭酸カリウム(85.7g、1.5当量)が溶解された水(150mL)およびクロロギ酸メチル(38.4mL、1.1当量)を、温度を10℃未満に維持しながら添加した。添加が終了したとき、その反応混合物を20~30℃まで1時間温めた。反応が終了した後、ジクロロメタン(500mL)をこの反応混合物に添加した。その有機層を収集して、1Mのリン酸溶液(200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200mL)および飽和塩化ナトリウム溶液(200mL)を用いて洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウム(50g、1w/w当量)上で乾燥させ、次いで減圧下で蒸留して、表題の中間体を生成した(67.0g、90%収率)。

20

【0228】

b．4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルの調製

4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(34.7g、1.0当量)を、ジクロロメタンに溶解して、0~100℃まで冷却した。炭酸水素ナトリウム(2.35g、0.14当量)および臭化ナトリウム(2.40g、0.10当量)を含有する水溶液(100mL)を、温度を0~10℃に維持しながら15分にわたって添加した。2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリースラジカル(TEMPO)(0.32g、0.01当量)を、この混合物に添加し、続いて10~13%(w/v)の次亜塩素酸ナトリウム溶液(135mL、1.1当量)を1時間にわたって、温度を0~10℃に維持したまま十分攪拌しながら添加した。この反応の完了後、その層を分離して、その有機層を水(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム(30g、1(w/w)当量)で乾燥した。その溶媒を蒸留によって除去して、表題の中間体を得た(31.0g、90%の収率)。

30

40

【0229】

c．2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(ピペリジン-4-イルメチル)アミドの調製

トリフルオロ酢酸(56.0mL、1.0当量)を、4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(30.0g、1.0当量)含有ジクロロメタン(300mL)の約5%の溶液を含むフラスコに、温度を10℃未満に維持しながら添加した。その得られた混合物を20~30℃で2時間攪拌した。その反応が完了した後、トリエチルアミン(73.2mL、7.0当量)および酢酸(4.3mL、1.0当量)を添加して、

50

約 4 のみかけの pH を有する表題の化合物の溶液を得て、これを次の工程に直接用いた。

【 0 2 3 0 】

d . 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ( 2 5 . 7 g 、 2 . 0 当量 ) を、温度を 2 0 ~ 3 0 に維持しながら、前の工程で調製した溶液に添加した。3 0 分間の攪拌後、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム ( 2 4 . 3 g 、 1 . 5 当量 ) を、温度を 2 0 ~ 3 0 に維持しながら添加した。その反応混合物を、2 0 ~ 3 0 で 3 0 分間攪拌した。反応の完了後、1 M の塩酸 ( 3 0 0 m L ) を添加して、反応をクエンチした。生成物を含む水相を収集して、ジクロロメタン ( 1 5 0 m L ) で洗浄した。水層を活性炭 ( D a r c o G 6 0 , 6 g 、 2 0 % w / w ) で処理して、脱色した。その懸濁物を 1 時間攪拌し、次いで C e l i t e のベッドを通して濾過した。ジクロロメタン ( 3 0 0 m L ) をこの水溶液に添加して、4 N の水酸化ナトリウムを用いて、その水相の pH を 1 2 ~ 1 3 に調節することによって、その生成物を遊離塩基にした。その有機層を収集して、水 ( 3 0 0 m L ) で洗浄した。その有機層を 8 0 で蒸留して、溶媒をアセトニトリル ( 2 × 3 0 0 m L ) で交換し、ジクロロメタンおよび残留トリエチルアミンを除去した。その固体をアセトニトリル ( 6 0 0 m L ) に懸濁して、その混合物を、固体が溶解するまで加熱した ( 約 7 5 ) 。その溶液を核形成が生じるまで冷却し ( 約 5 5 ~ 6 5 ) 、そして 1 時間保持した。そのスラリーを 2 時間にわたって 2 0 に、次いで 3 0 分にわたって 0 ~ 5 に冷却し、続いて 0 ~ 5 で 3 0 分間攪拌した。その固体を濾過して、冷アセトニトリル ( 6 0 m L ) で洗浄した。その湿ったケーキを 6 0 で 6 時間、減圧下で乾燥させて、表題の化合物を得た ( 2 8 . 3 g 、 8 5 % の収率 ) 。

【 0 2 3 1 】

( 実施例 2 1 7 : 結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ( I 型 ) )

実施例 2 1 4 のプロセスに従って調製された、4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの非結晶性固体型を、下の表 X に列挙された不活性な希釈液中に分散させた。その混合物を大気に曝して、完全にエバポレートさせた。得られた固体を粉末 X 線回折によって特徴付けた。全ての固体は、実施例 2 1 5 のサンプルから得られた、下の実施例 2 2 0 に報告されたのと同じ粉末 X 線回折パターンを有する結晶であることが実証された。

【 0 2 3 2 】

表 X : 結晶型合成

【 0 2 3 3 】

【 表 1 0 】

表X:結晶型合成

| 希釈液     | 式(I)の化合物<br>(mg) | 希釈液の容積<br>(mL) |
|---------|------------------|----------------|
| エーテル    | 4.60             | 0.230          |
| シクロヘキサン | 4.87             | 0.486          |
| 酢酸エチル   | 5.67             | 0.284          |

40

50

実施例 218：結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ( I I 型 ) の合成

4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルを含有する非結晶固体型 ( 42 . 2 m g ) を、ヘキサン ( 4 . 22 m L ) 中に、環境温度で、最終濃度 10 m g / m L まで分散させた。この溶液を超音波処理して、より大きい固体を分散させた。24 時間後、環境温度 ( 約 22 ) で結晶化が生じた。この結晶性固体を、分析の前に真空濾過によって分離した。

【 0234 】

実施例 219：結晶性 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ( I I I 型 ) の合成

4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] メチル } ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルの非結晶性の固体型 ( 38 m g ) を、環境温度で 1 : 1 のエタノール : 水の混合物 ( 1 . 9 m L ) に、最終濃度 20 m g / m L に溶解した。その溶液を、完全な溶解まで 30 秒間超音波処理した。次いで、その溶液を、キャップしていないバイアル中で緩徐にエバポレートさせた。環境温度で 24 時間後に、結晶化が起こった。結晶性の固体を真空濾過によって単離した。濾過ケーキを、分析前に、1 : 1 のエタノール : 水の溶媒混合物で 1

【 0235 】

実施例 220：粉末 X 線回折

粉末 X 線回折パターンは、Si ( Li ) 固体状態検出器を備える Cu K  $\alpha$  照射を 1 . 542 ( 45 k V、40 m A ) で用いる Thermo ARL X - Ray Diffractometer Model X ' TRA ( Thermo ARL SA , Switzerland ) を用いて得た。この分析は代表的には、2  $\theta$  角で 2 ° ~ 35 ° の範囲にわたって 1 ポイントあたり 0 . 03 ° の刻み幅で 2 ° / 分のスキャン範囲で行った。サンプルは、そのまま受容されるかまたは微細な粉末に挽かれ、分析のために装置の頂部充填サンプルに適合するように割り当てられた、クオーツインサート中に 7 . 8 m m n 直径で、かつ 0 . 5 m m の深さに穏やかにパッケージされた。± 0 . 02 ° の 2  $\theta$  角内の装置較正は、金属ケイ素標準と比較して毎週確認した。手で粉末に粉碎された実施例 215 の結晶性化合物 ( I 型 ) の代表的な P X R D パターンを図 1 に示す。Cu K  $\alpha$  ( 30 k V、15 m A ) 照射を用いる Rigaku 回折計で得た結晶性 I I I 型のサンプルについての代表的な P X R D パターンを図 5 に示す。

【 0236 】

実施例 221：X - 線構造分析

a . I 型

0 . 33 × 0 . 17 × 0 . 11 m m の寸法を有する実施例 215 で生成した大きい塊の結晶を、ガラスファイバー上に装着した。X 線構造データは、13 . 5 c m のウインドウ直径を有し、Cu K  $\alpha$  照射を用いる SMART バージョン 5 . 630 ソフトウェア ( Bruker , 2003 ) によって制御される Bruker SMART 6 K CCD - 線エリヤ検出器を用いて得た。サンプルから検出器への距離は 5 . 039 c m であった。データは、- 153 ± 1 の温度で集めて、SHELXS のバージョン 6 . 14 ( Bruker , 2003 ) ソフトウェアを用いて分析した。以下の格子パラメーターが誘導された：単位格子は、斜方晶であって、寸法は a = 16 . 9053 、 b = 9 . 5172 、 c = 15 . 4659 であり；空間群は P n a 2<sub>1</sub> であり；計算された密度は 1 . 22 g / c m である。誘導された原子配置から推定される粉末 X 線回折ピークは、表 X I に示されるような、実施例 220 に記載されるように得られた観察された結果と良好に一致する。

【 0237 】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表XI:PXRDピーク位置

| 観察された 2θ ( 度 ) | 推定される 2θ ( 度 ) |
|----------------|----------------|
| 15.08 ±0.20    | 15.1 ±0.2      |
| 15.41 ±0.20    | 15.6 ±0.2      |
| 19.00 ±0.20    | 19.2 ±0.2      |
| 19.70 ±0.20    | 19.5 ±0.2      |
| 23.68 ±0.20    | 23.7 ±0.2      |

10

## b . I I I 型

0 . 3 5 × 0 . 1 2 × 0 . 0 9 mmの寸法を有する実施例 2 1 9 のプロセスによって生成される大きい塊の結晶は、上記の方法によって分析した。以下の格子パラメーターが誘導された；単位格子は、単斜晶系であって、寸法は、 $a = 14.8101$ 、 $b = 9.9985$ 、 $c = 17.9222$  であり； $\beta = 106.3020^\circ$ 、空間群は $P2_1/n$ であり；算出された密度は $1.23 \text{ g/cm}^3$ である。

20

## 【0238】

## 実施例 2 2 2：熱分析

示差走査熱量測定 (DSC) は、TA Instruments Model Q - 1000モジュールを用いて行った。データを収集して、Q Series<sup>TM</sup>ソフトウェアのTA Instruments Thermal Advantageを用いて分析した。約 7 mg のサンプルを、フタ付きのアルミニウムパンの中に正確に秤量した。このサンプルは、5 ~ 約 200 の 10 / 分の直線的な加熱勾配を用いて評価した。DSCセルを、使用の間、乾燥窒素を用いてバージした。

## 【0239】

熱重量分析 (TGA) は、TA Instruments Model Q - 5000モジュールを用いて行った。データを集めて、Q Series<sup>TM</sup>ソフトウェアのTA Instruments Thermal Advantageを用いて分析した。約 2 mg を秤量したサンプルを、白金のクレイドル上のアルミニウムパンに入れて、環境温度から約 300 まで、10 / 分の直線的加熱速度でスキャンした。このバランスおよびファーン・チャンバ (furnace chambers) は、使用の間、窒素でバージした。

30

## 【0240】

結晶性 I 型 (実施例 2 1 6 のプロセスに従って調製)、I I 型および I I I 型物質の代表的な DSC および TGA トレースを、それぞれ図 2、4 および 6 に示す。

## 【0241】

## 実施例 2 2 3：動的な吸湿評価

動的な吸湿 (dynamic moisture sorption) (DMS) 評価は、VTI 大気微量天秤、SGA - 100 システム (VTI Corp., Hialeah, FL 33016) を用いて 25 で行った。約 5 ~ 10 mg のサンプルサイズを用いて、湿度は分析の開始時点で大気値に設定した。代表的な DMS 分析は、3つのスキャンから構成された：大気から 2% の相対湿度 (relative humidity) (RH)、2% の RH から 90% の RH まで、90% の RH から 5% の RH まで、5% の RH / ステップのスキャン速度で。質量を 2 分ごとに測定して、サンプルの質量が、5 連続時点で 0.02% 内で安定であった場合、RH を、次の値 ( $\pm 5\% \text{ RH}$ ) に変化させた。実施例 2 1 5 の結晶性化合物 (I 型) の代表的な DMS 等温線を図 3 に示す。

40

## 【0242】

50

本発明の結晶性化合物は、可逆性の吸収／脱離プロフィールを示し、これは2%～90%のRHの全体的範囲にわたる0.25%未満の重量変化、および40%～75%のRHの臨界湿度範囲にわたる0.1%未満の重量変化をとまなう。

#### 【0243】

実施例224：赤外線分析

実施例215の結晶性化合物(I型)の赤外線(IR)吸収スペクトルは、Nicolet減衰全反射(ATR)サンプルホルダーを装備したAvatar 360 FT-IR分光計を用いて4000～675 cm<sup>-1</sup>の周波数範囲にわたって決定した。本発明の結晶性化合物のサンプルの代表的なIR吸収スペクトルは、766±1、1097±1、1251±1、1413±1、1449±1、1579±1、1609±1、1640±1、および1696±1 cm<sup>-1</sup>で有意な吸収帯を有した。

10

#### 【0244】

実施例225：固体状態安定性評価

実施例216のプロセスに従って調製した、I型の結晶性化合物のサンプルは、複数の開口ガラスバイアル中で、40℃でかつ75%のRHで保管した。特定の間隔で、代表的なバイアルの内容物を取り出して、DSC、TGA、PXRDによって、そしてHPLCによって、化学純度について分析した。3ヶ月の貯蔵後、DSCまたはTGAサーモグラムにおいても、PXRDパターンにおいても検出可能な変化はなかった。貯蔵されたサンプルの化学純度は99.5%であった。

20

#### 【0245】

アッセイ1：5-HT<sub>4</sub>(c)ヒトレセプターに対する放射性リガンド結合アッセイ

a. 膜調製5-HT<sub>4</sub>(c)

ヒト5-HT<sub>4</sub>(c)レセプターcDNAで安定にトランスフェクトされたHEK-293(ヒト胚性腎臓)細胞を([<sup>3</sup>H]-GR113808膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定した場合、Bmax=タンパク質1mgあたり約6.0 pmol)、T-225フラスコ中で、4,500 mg/LのD-グルコースおよびピリドキシン塩酸塩(GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad CA: Cat # 11965)を含み、10%ウシ胎仔血清(FBS)(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat # 10437)、2 mMのL-グルタミンおよび(100単位)ペニシリン-(100 μg)ストレプトマイシン/ml(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat # 15140)を補充したダルベッコの改変Eagles培地(DMEM)中において、5%のCO<sub>2</sub>、加湿インキュベータ中で37℃で増殖させた。細胞は、この培地への800 μg/mlのジェネティシン(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat # 10131)の添加による連続選択圧下で増殖させた。

30

#### 【0246】

細胞は、およそ60～80%のコンフルエンス(35%未満の継代培養)まで増殖させた。回収の20～22時間前、細胞を2回洗浄して、無血清DMEMを供給した。膜調製の全段階は氷上で行なった。細胞の単層を、穏やかな機械的攪拌および25 mLのピペットでの倍散によって浮かした。細胞は、1000 rpmでの遠心分離(5分)によって収集した。

40

#### 【0247】

膜調製のために、細胞ペレットを、氷冷の50 mMの4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)、pH 7.4(膜調製緩衝液)(30～40のT225フラスコ由来の総細胞産生あたり40 mL)に再懸濁して、氷上でポリトロン・ディスラプター(polytron disrupter)を用いてホモジナイズした(19,2×10 sに設定)。この得られたホモジネートを1200 gで5分間で遠心分離した。そのペレットを廃棄して、上清を40,000 g(20分)遠心分離した。このペレットを、膜調製緩衝液での再懸濁および40,000 g(20分)の遠心分離によって1回洗浄した。最終のペレットを、50 mMのHEPES, pH 7.4(アッセイ緩衝液)(1当量T225フラスコ/1 mL)に再懸濁した。膜懸濁のタンパク質濃

50

度を、Bradfordの方法(Bradford, 1976)によって決定した。膜は-80℃でアリコート中で凍結保管した。

#### 【0248】

##### b. 放射性リガンド結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイは、0.0225%のウシ血清アルブミン(BSA)を含有する50mMのHEPES、pH7.4中に2μgの膜タンパク質を含有する400μLの総アッセイ容積中で、1.1mLの96-ディープウェルポリプロピレンアッセイプレート(Axygen)中で行った。放射性リガンドの $K_d$ 値の決定についての飽和結合研究は、0.001nM~5.0nMにおよぶ8~12の種々の濃度で、 $[^3H]$ -GR113808(Amersham Inc., Bucks, UK: Cat#TRK944; 比活性約82Ci/mmol)を用いて行った。化合物の $pK_i$ の決定のための置換アッセイは、 $[^3H]$ -GR113808を0.15nMで、そして10pM-100μMにおよぶ11の種々の濃度の化合物を用いて行った。

#### 【0249】

試験化合物は、DMSO中に含まれる10mMのストック溶液として受け取り、そして0.1%のBSAを含有する50mMのHEPES、pH7.4、25℃中に400μMに希釈し、次いで連続希釈(1:5)を同じ緩衝液中で行った。1μMの未標識のGR113808の存在下で非特異的な結合を決定した。アッセイは室温で60分間インキュベートし、次いで、結合反応は、0.3%のポリエチレンジオキサイドに予浸した96ウェルGF/Bガラスファイバーフィルタープレート(Packard Bioscience Co., Meriden, CT)をこえる急速濾過によって終わらせた。フィルタープレートを、濾過緩衝液(氷冷した50mMのHEPES, pH7.4)を用いて3回洗浄して、未結合の放射性活性を除去した。プレートを乾燥して、35μLのMicroscint-20液体シンチレーション液(Packard Bioscience Co., Meriden, CT)を、各々のウェルに添加して、そのプレートをPackard Topcount液体シンチレーションカウンター(Packard Bioscience Co., Meriden, CT)中でカウントした。

#### 【0250】

結合データは、1部位競合の3パラメーターモデルを用いて、GraphPad Prism Softwareパッケージ(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)で非線形回帰分析によって分析した。BOTTOM(曲線最小(curve minimum))を、1μMのGR113808の存在下で決定した、非特異的な結合についての値に固定した。試験化合物の $K_i$ 値を、Cheng-Prusoff式を用いて、ベスト-フィット $IC_{50}$ 値、および放射性リガンドの $K_d$ 値から、Prismで計算した(ChengおよびPrusoff, Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 3099~108):  $K_i = IC_{50} / (1 + [L]K_d)$  ここで[L] = 濃度 $[^3H]$ -GR113808。結果は、 $K_i$ 値、 $pK_i$ の負の常用対数として表す。

#### 【0251】

このアッセイでより高い $pK_i$ 値を有する試験化合物ほど、5-HT<sub>4</sub>レセプターについてより高い結合親和性を有する。このアッセイで試験した本発明の化合物は、約7.0~約10.0におよぶ $pK_i$ 値を有した。

#### 【0252】

アッセイ2: 5-HT<sub>3A</sub>ヒトレセプターでの放射性リガンド結合アッセイ: レセプターサブタイプ選択性の決定

##### a. 膜調製 5-HT<sub>3A</sub>

5-HT<sub>3A</sub>レセプターcDNAで安定にトランスフェクトされたHEK-293(ヒト胚性腎臓)細胞は、Michael Brueses(ボン大学, GDR)から入手した( $[^3H]$ -GR65630膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定した場合、 $B_{max}$  = タンパク質1mgあたり約9.0pmol)。細胞を、T-225フラスコ中で、

または細胞工場において、10%熱不活性化ウシ胎仔血清(FBS)(Hyclone, Logan, UT: Cat# SH30070.03)および(50単位)ペニシリン-(50 $\mu$ g)ストレプトマイシン/ml(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat# 15140)を補充した、50%のダルベッコの改変Eagles培地(DMEM)(GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad, CA: Cat# 11965)および50%Ham's F12(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat# 11765)中において、5%CO<sub>2</sub>、加湿インキュベータ中で、37℃で増殖させた。

#### 【0253】

細胞は、およそ70~80%のコンフルエンス(35未満の継代培養)まで増殖させた。膜調製の全段階は氷上で行なった。細胞を回収するために、培地を吸引して、細胞を、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>なしのダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水(dPBS)でリンスした。細胞の単層を、穏やかな機械的攪拌によって浮かした。細胞は、1000rpmでの遠心分離(5分)によって収集した。膜調製の引き続く工程は、5-HT<sub>4</sub>(c)レセプターを発現する膜について上記されたプロトコールに従う。

#### 【0254】

##### b. 放射性リガンド結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイは、96ウェルのポリプロピレンアッセイプレートにおいて、0.025%のBSAアッセイ緩衝液を含む50mMのHEPES pH7.4中で1.5~2 $\mu$ gの膜タンパク質を含有する総アッセイ容積200 $\mu$ Lで行った。放射性リガンドのK<sub>d</sub>値の決定のための飽和結合研究は、[<sup>3</sup>H]-GR65630(PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA: Cat# NET1011, 比活性約~85Ci/mmol)を、0.005nM~20nMの範囲におよぶ12の異なる濃度で用いて行った。化合物のpK<sub>i</sub>値の決定のための置換アッセイは、[<sup>3</sup>H]-GR65630を0.50nMで、そして10pM~100 $\mu$ Mにおよぶ11の異なる濃度の化合物を用いて行った。化合物は、DMSOに含まれる10mMのストック溶液(セクション3.1を参照のこと)として受容され、0.1%のBSAを含有する50mMのHEPES pH7.4中に25℃で400 $\mu$ Mまで希釈され、次いで同じ緩衝液中で連続希釈(1:5)された。非特異的な結合を、10 $\mu$ Mの未標識のMDL72222の存在下で決定した。アッセイは室温で60分間インキュベートし、次いで、結合反応を、0.3%のポリエチレンイミンに予浸した96ウェルのGF/Bガラスファイバーのフィルタープレート(Packard Bioscience Co., Meriden, CT)上で急速濾過によって終わらせた。フィルタープレートを濾過緩衝液(氷冷の50mM HEPES, pH7.4)を用いて3回洗浄して、未結合の放射性活性を除去した。プレートを乾燥させて、35 $\mu$ LのMicroscint-20液体シンチレーション液(Packard Bioscience Co., Meriden, CT)を、各々のウェルに添加して、プレートをPackard Topcount液体シンチレーションカウンター(Packard Bioscience Co., Meriden, CT)でカウントした。

#### 【0255】

結合データを、上記の非線形回帰手順を用いて分析して、K<sub>i</sub>値を決定した。BOTTOM(曲線最小)を、10 $\mu$ MのMDL72222の存在で決定した場合、非特異的な結合についての値に固定した。Cheng-Prusoff式の量[L]を、濃度[<sup>3</sup>H]-GR65630として規定した。

#### 【0256】

5-HT<sub>3</sub>レセプターサブタイプに対する5-HT<sub>4</sub>レセプターサブタイプについての選択性を、比K<sub>i</sub>(5-HT<sub>3A</sub>)/K<sub>i</sub>(5-HT<sub>4(c)</sub>)として算出した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、約4000から上は400,000までに及ぶ5-HT<sub>4</sub>/5-HT<sub>3</sub>レセプターサブタイプ反応性を有した。

#### 【0257】

アッセイ 3 : ヒト 5 - H T <sub>4</sub> ( c ) レセプターを発現する H E K - 2 9 3 細胞での全細胞 c A M P 蓄積 F l a s h p l a t e アッセイ

このアッセイでは、試験化合物の機能的な力価を、5 - H T <sub>4</sub> ( c ) レセプターを発現する H E K - 2 9 3 細胞を種々の濃度の試験化合物と接触させた場合に生じたサイクリック A M P の量を測定することによって決定した。

【 0 2 5 8 】

a . 細胞培養物

クローニングされたヒト 5 - H T <sub>4</sub> ( c ) レセプター c D N A で安定にトランスフェクトされた H E K - 2 9 3 ( ヒト胚性腎 ) 細胞を、調製し、これは以下の 2 つの濃度でレセプターを発現した : ( 1 ) [ <sup>3</sup> H ] - G R 1 1 3 8 0 8 膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定した場合、タンパク質 1 m g あたり約 0 . 5 ~ 0 . 6 p m o l の密度、そして ( 2 ) タンパク質 1 m g あたり約 6 . 0 p m o l の密度。この細胞を、T - 2 2 5 フラスコ中で、4 , 5 0 0 m g / L の D - グルコース ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . : C a t # 1 1 9 6 5 ) を含有し、10 % ウシ胎仔血清 ( F B S ) ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . : C a t # 1 0 4 3 7 )、および ( 1 0 0 単位 ) ペニシリン - ( 1 0 0 μ g ) ストレプトマイシン / m l ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . : C a t # 1 5 1 4 0 ) を補充したダルベッコの改変 E a g l e s 培地 ( D M E M ) 中において、5 % の C O <sub>2</sub>、加湿インキュベータ中で 3 7 °C で増殖させた。細胞は、この培地へのジェネティシン ( 8 0 0 μ g / m l : G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . : C a t # 1 0 1 3 1 ) の添加による連続選択圧下で増殖させた。

10

20

【 0 2 5 9 】

b . 細胞調製

細胞は、およそ 6 0 ~ 8 0 % のコンフルエンスまで増殖させた。アッセイの 2 0 ~ 2 2 時間前、細胞を 2 回洗浄して、4 , 5 0 0 m g / L の D - グルコース ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . : C a t 1 1 9 6 5 ) を含有する無血清 D M E M を供給した。細胞を回収するために、培地を吸引して、10 m l の V e r s e n e ( G I B C O - m v i t r o g e n C o r p . : C a t # 1 5 0 4 0 ) を各々の T - 2 2 5 フラスコに添加した。細胞を室温で 5 分間インキュベートし、次いで機械的攪拌によってフラスコから剥がした、この細胞懸濁液を、予め温めた ( 3 7 °C ) 等容積の d P B S を含有する遠心分離チューブに移して、1 0 0 0 r p m で 5 分間遠心分離した。その上清を廃棄して、ペレットを、予め温めた ( 3 7 °C ) 刺激緩衝液 ( 2 ~ 3 の T - 2 2 5 フラスコあたり 1 0 m l 等価量 ) に再懸濁した。この時間を注記して、ゼロ時と記した。細胞を、C o u l t e r カウンター ( 8 μ m より上をカウント、フラスコ収率は 1 - 2 × 1 0 <sup>7</sup> 細胞 / フラスコ ) でカウントした。細胞を、予め温めた ( 3 7 °C ) 刺激緩衝液 ( フラッシュプレートキット中に提供 ) 中で 5 × 1 0 <sup>5</sup> 細胞 / m l の濃度で再懸濁して、3 7 °C で 1 0 分間ブレインキュベートした。

30

【 0 2 6 0 】

c A M P アッセイは、ラジオイムノアッセイ形式で、F l a s h p l a t e A d e n y l y l C y c l a s e A c t i v a t i o n A s s a y S y s t e m を用い、<sup>1 2 5</sup> I - c A M P ( S M P 0 0 4 B , P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s I n c . , B o s t o n , M A ) を用いて、製造業者の指示に従って行った。

40

【 0 2 6 1 】

細胞を増殖して上記のとおり調製した。アッセイの最終の細胞濃度は、2 5 × 1 0 <sup>3</sup> 細胞 / ウェルであって、最終のアッセイ容積は 1 0 0 μ L であった。試験化合物は、D M S O に含まれる 1 0 m M のストック溶液として受容され、0 . 1 % の B S A を含有する 5 0 m M の H E P E S p H 7 . 4 中に 2 5 °C で 4 0 0 μ M まで希釈され、次いで同じ緩衝液中で連続希釈 ( 1 : 5 ) された。サイクリック A M P 蓄積アッセイは、1 0 p M ~ 1 0 0 μ M ( 最終アッセイ濃度 ) におよぶ 1 1 の異なる濃度の化合物で行った。5 - H T の濃度応答曲線 ( 1 0 p M ~ 1 0 0 μ M ) をあらゆるプレートに含んだ。この細胞を 3 7 °C で 1 5 分間、振盪しながらインキュベートして、その反応を、各々のウェルへの 1 0 0 μ l の

50

氷冷検出緩衝液 (flash plate キットに提供される) の添加によって終わらせた。そのプレートを密閉して、4 で一晩インキュベートした。結合した放射性活性を、Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT) を用いるシンチレーション近似分光法によって定量した。

#### 【0262】

反応物の 1 mL あたりに生じた cAMP の量を、製造業者のユーザーマニュアルに示される指示に従って、cAMP 標準曲線から推定した。データは、3 パラメーターのシグモイド用量応答モデルを用いて GraphPad Prism Software パッケージでの非線形の回帰分析によって分析した (勾配は一体に制約)。力価のデータは、50 % 最大応答の有効濃度である EC<sub>50</sub> 値の負の常用対数である pEC<sub>50</sub> 値として報告される。

10

#### 【0263】

このアッセイにおいて高い pEC<sub>50</sub> 値を示す試験化合物ほど、5-HT<sub>4</sub> レセプターをアゴナイズすることについてより高い力価を有する。このアッセイで試験された本発明の化合物は、例えば、タンパク質 1 mg あたり約 0.5 ~ 0.6 pmol の密度を有する細胞株 (1) において、約 7.5 ~ 約 9.5 におよぶ pEC<sub>50</sub> 値を有した。

#### 【0264】

アッセイ 4 : hERG 心臓カリウムチャネルを表す、細胞全体におけるカリウムイオン流の阻害のインビトロ電圧クランプアッセイ

hERG cDNA で安定にトランスフェクトされた CHO-K1 細胞は、University of Wisconsin の Gail Robertson から入手した。細胞を、必要になるまで極低温貯蔵で保持した。細胞は、10 % のウシ胎仔血清および 200 µg/mL のジェネティシンを補充したダルベッコの改変イーグル培地 / F12 中で増殖させて継代した。細胞を、ポリ-D-リジン (10 µg/mL) コーティングガラスカバースリップ上に、35 mm<sup>2</sup> のディッシュ (2 mL の培地を含む) に、単離された細胞が細胞全体の電圧クランプ研究に選択され得る密度で播種した。そのディッシュを加湿 5 % CO<sub>2</sub> 環境において 37 で維持した。

20

#### 【0265】

細胞外溶液を少なくとも 7 日ごとに調製して、使用しない場合は 4 で保管した。この細胞外溶液は、以下を含んだ (mM で) : NaCl (137)、KCl (4)、CaCl<sub>2</sub> (1.8)、MgCl<sub>2</sub> (1)、グルコース (10)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) (10)、pH 7.4 に NaOH で。この細胞外溶液は、試験化合物の存在の有無において、リザーバー中に含まれ、それから約 0.5 mL / 分で記録チャンバに流れた。細胞内溶液を調製して、アリコートにして、使用日まで -20 で保管した。この細胞内溶液は、以下を含んだ (mM) : KCl (130)、MgCl<sub>2</sub> (1)、エチレングリコール-bis (β - アミノエチルエーテル) N, N, N', N' - 四酢酸塩 (EGTA) (5)、MgATP (5)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) (10)、pH 7.2 に KOH で。全ての実験は、室温で行なった (20 ~ 22)。

30

#### 【0266】

細胞を播種するカバースリップを記録チャンバに移して、連続的に還流させた。Gigaohm シールを、細胞とパッチ電極との間で形成した。一旦安定なパッチが達成されれば、電圧クランプ方式で記録を開始し、ここで最初の保持電圧は -80 mV であった。安定な細胞全体の電流が達成された後に、細胞を試験化合物に曝した。標準的な電圧プロトコールは以下であった : 4.8 秒間にわたって -80 mV ~ +20 mV の保持電圧の段階、5 秒間にわたる -50 mV へ再分極し、次いでもとの保持電極 (-80 mV) に戻る。この電圧プロトコールを 15 秒ごとに 1 回行った (0.067 Hz)。再分極相の間のピーク電流振幅は、pClamp ソフトウェアを用いて決定した。試験化合物を 3 µM の濃度で 5 分間細胞上に還流させ、その後に化合物の非存在下で 5 分のウォッシュアウト期間を続けた。最終的に、正のコントロール (シサブリド、20 nM) を灌流液に添加して、

40

50

細胞の機能を試験した。 - 80 mV ~ + 20 mV のステップで hERG チャンネルを活性化させて、外向きの電流を生じる。 - 50 mV への後退によって、チャンネルが不活性化および非活性化から戻るため、外向きのテール電流が生じる。

#### 【0267】

再分極相の間のピーク電流振幅は、pCLAMP ソフトウェアを用いて決定した。コントロールおよび試験記事データを、Origin (登録商標) (Origin Lab Corp., Northampton MA) に送り、ここで個々の電流振幅を、化合物の非存在下の最初の電流振幅に正規化した。この正規化した電流の平均および標準誤差を各々の条件について、計算して、実験の時間経過に対してプロットした。

#### 【0268】

試験物またはビヒクルコントロール (通常は 0.3% DMSO) のいずれかに対する 5 分の曝露後に観察された  $K^+$  電流阻害の間で比較を行った。実験群の間の統計的な比較を、2 集団、独立 t 検定 (Microcal Origin v. 6.0) を用いて行った。相違は、 $p < 0.05$  で有意とみなした。

#### 【0269】

このアッセイにおけるカリウムイオン流の阻害パーセントが小さいほど、治療因子として用いた場合、試験化合物が心臓再分極のパターンを変化する能力が小さい。例えば、このアッセイで 3  $\mu$ M の濃度で試験した実施例 1 ~ 14 の化合物は、約 20% 未満を含む、約 30% 未満のカリウムイオン流の阻害を示した。

#### 【0270】

アッセイ 5 : 経口バイオアベイラビリティのインビトロモデル : Caco-2 浸透アッセイ

Caco-2 浸透アッセイを行って、試験化合物が経口投与後に腸を通過して血流に入る能力をモデリングした。ヒト小腸単層の密着結合を模倣するようにデザインした、溶液中の試験化合物が細胞の単層に浸透する速度を決定した。

#### 【0271】

Caco-2 (結腸、腺癌; ヒト) 細胞は、ATCC (American Type Culture Collection; Rockville, MD) から入手した。浸透の研究のために、細胞を 63,000 細胞 /  $\text{cm}^2$  の密度で、予め湿らせたトランスウェル (transwells) ポリカーボネートフィルター (Costar; Cambridge, MA) に播種した。細胞の単層を培養物中で 21 日後に形成した。トランスウェルプレートにおける細胞培養後、細胞単層を含む膜を、トランスウェルプレートから剥がして、拡散チャンバ (Costar; Cambridge, MA) に挿入した。この拡散チャンバを、温度制御のために、循環する外部熱安定性調節の 37 °C の水を装備した加熱ブロックに挿入した。エアー・マニフォールドで拡散チャンバの各々半分に 95%  $\text{O}_2$  / 5%  $\text{CO}_2$  を送達し、そして、かき乱されない境界層を減じるのに有効であった細胞単層を横切るラミナフローパターンを生み出した。

#### 【0272】

浸透の研究は、試験化合物の濃度を 100  $\mu$ M で、そして  $10^{-4}$  C マンニトールを用いて行って、単層の一体性をモニターした。全ての実験は、37 °C で 60 分間行った。サンプルを、チャンバのドナーおよびレシーバー側の両方から 0、30 および 60 分で採取した。サンプルを、試験化合物およびマンニトールの濃度について HPLC または液体シンチレーションカウンターによって分析した。透過係数 ( $K_p$ ) は  $\text{cm} / \text{秒}$  で算出した。

#### 【0273】

このアッセイでは、約  $10 \times 10^{-6} \text{ cm} / \text{秒}$  より大きい  $K_p$  値を、好ましいバイオアベイラビリティの指標とみなす。このアッセイで試験した本発明のそれらの化合物は代表的には、約  $10 \times 10^{-6} \text{ cm} / \text{秒}$  ~ 約  $50 \times 10^{-6} \text{ cm} / \text{秒}$  の  $K_p$  値を示した。

#### 【0274】

アッセイ 6 : ラットにおける薬物動態学的研究

試験化合物の水溶液処方物を、約 5 ~ 約 6 の pH で 0.1% の乳酸中で調製した。Ma

10

20

30

40

50

le Sprague - Dawley ラット (CD 株, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) に、試験化合物を、静脈内投与 (IV) を介して 2.5 mg/kg の用量、または経口胃管 (PO) によって 5 mg/kg の用量で投与した。投与容積は、IV では 1 mL/kg で、PO 投与では 2 mL/kg であった。連続的な血液サンプルを動物の投与前、および投与の 2 (IV のみ)、5、15 および 30 分後、ならびに 1、2、4、8 および 24 時間後に採集した。血漿中の試験化合物の濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS/MS) (MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, CA) によって、1 ng/mL という、より低い定量限界で決定した。

#### 【0275】

10

標準的な薬物動態学的パラメーターを、非コンパートメント分析 (IV については Model 201、PO については Model 200) によって、WinNonlin (Version 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA) を用いて評価した。時間に対する、血漿中の試験化合物の濃度の曲線の最大を  $C_{max}$  と表示する。投与の時点から最終の測定可能な濃度までの濃度下面積対時間の曲線 ( $AUC(0-t)$ ) を、線形台形公式によって算出した。経口のバイオアベイラビリティ ( $F(\%)$ )、すなわち、PO 投与についての  $AUC(0-t)$  対、IV 投与についての  $AUC(0-t)$  の用量正規化比は以下のように算出した：

$$F(\%) = AUC_{PO} / AUC_{IV} \times Dose_{IV} / Dose_{PO} \times 100\%$$

試験化合物がこのアッセイで、より大きい値のパラメーター  $C_{max}$ 、 $AUC(0-t)$ 、および  $F(\%)$  を示すほど、経口投与された場合より大きいバイオアベイラビリティを有すると期待される。本発明の好ましい化合物は、代表的には約 0.06 ~ 約 0.8  $\mu\text{g/mL}$  におよぶ  $C_{max}$  値、および代表的には約 0.14 ~ 約 1.2  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  におよぶ  $AUC(0-t)$  値を有した。例えば、実施例 1 の化合物は、ラットモデルにおいて 0.8  $\mu\text{g/mL}$  の  $C_{max}$  値、1.2  $\mu\text{g} \cdot \text{時間/mL}$  の  $AUC(0-t)$  値および約 75% という経口バイオアベイラビリティ ( $F(\%)$ ) を有した。

20

#### 【0276】

本発明は、その特定の実施形態を参照して記載されてきたが、種々の変化が行われてもよく、そして等価物が本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく置換されてもよいことが当業者によって理解されるべきである。さらに、多くの改変が、本発明の目的、趣旨、および範囲へ、特定の状況、物質、物質の組成、工程段階または工程を適合させるように行なわれてもよい。全てのこのような改変は、本明細書に添付される特許請求の範囲内であるとみなされる。さらに、本明細書において上記に引用される全ての刊行物、特許および特許文献は、個々に参照によって援用されるかのように、本明細書において全体が参照によって援用される。

30

【図 1】

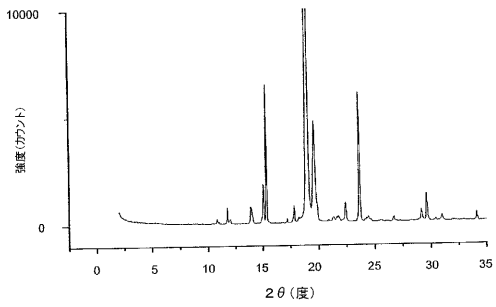


Figure 1

【図 3】

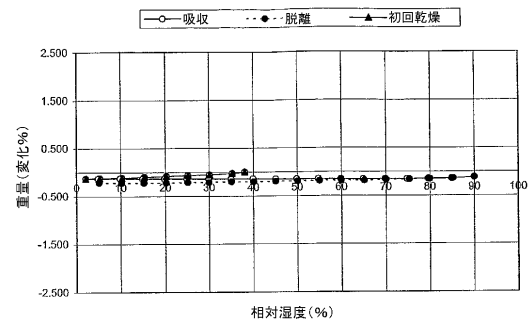


Figure 3

【図 2】

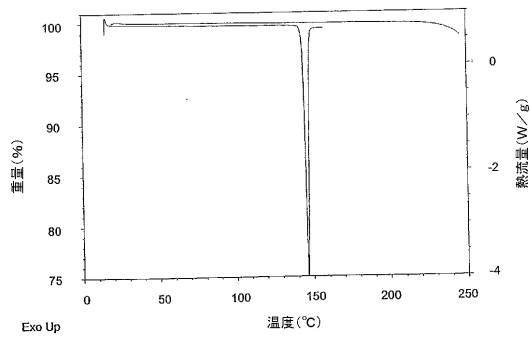


Figure 2

【図 4】

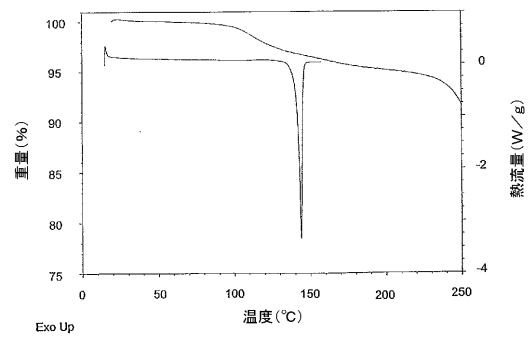


Figure 4

【図 5】

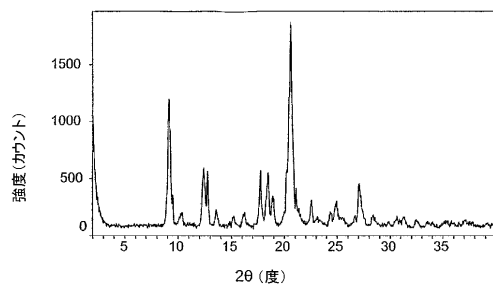


Figure 5

【図 6】

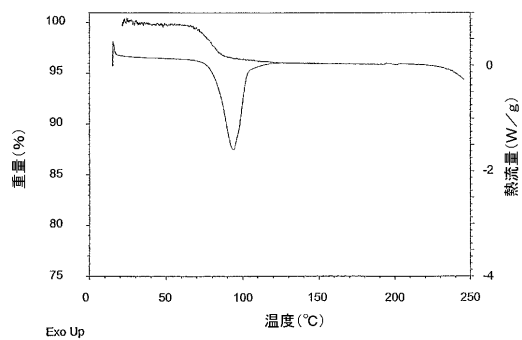


Figure 6

## 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 409/14</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 409/14  |            |
| <b>A 6 1 K 31/5377</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/5377 |            |

(72)発明者 ローランド ジャンドロ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0 , サンフランシスコ, フランコニア ストリート 3 4 5

(72)発明者 チアン ラン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティ, サンタ マリア レーン 7 8 8

(72)発明者 チョウイ ソク - キ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1 , パロ アルト, エンバーカデロ ロード 5 2 5

(72)発明者 ダニエル ディー . ロング  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 4 , サンフランシスコ, 2 3 アールディー ストリート 4 3 5 8

(72)発明者 ポール アール . ファザリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7 , サンフランシスコ, ミネソタ ストリート 9 2 1

(72)発明者 ダニエル マルケス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 9 , ハーフ ムーン ベイ, ツーレーヌ レーン 2 0 3 7

(72)発明者 ショーン エム . ダルジール  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 5 , サンフランシスコ, ハリソン ストリート 2 0 1 ナンバー 9 2 1

(72)発明者 キルステン エム . フィザカーリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 0 1 , サン ラファエル, マッコイ ロード 1 0

F ターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB04 BB09 CC26 CC73 CC75 CC92 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC73 GA02 GA04 GA07 GA12 MA01  
MA04 NA14 ZA66 ZA72 ZA73 ZC42

【外国語明細書】  
2012197322000001.pdf