

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502076

(P2012-502076A)

(43) 公表日 平成24年1月26日 (2012.1.26)

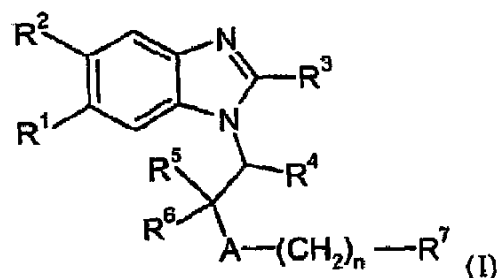
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 235/18 (2006.01)	C 0 7 D 235/18 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 C 0 7 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 O 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 119 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-526463 (P2011-526463)	(71) 出願人	591003013 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAF T スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ １ ２ ４
(86) (22) 出願日	平成21年9月1日 (2009.9.1)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成23年3月9日 (2011.3.9)	(74) 代理人	100116919 弁理士 齋藤 房幸
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/061252	(72) 発明者	ベンソン, グレゴリー・マーチン スイス国、ツューハー－４ １ ０ ６ テルヴ イル、タイヒシュトラーセ ３
(87) 国際公開番号	W02010/028981		
(87) 国際公開日	平成22年3月18日 (2010.3.18)		
(31) 優先権主張番号	08164184.7		
(32) 優先日	平成20年9月11日 (2008.9.11)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規ベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) で表される新規なベンゾイミダゾール誘導体 (式中、A、n 及び $R^1 \sim R^7$ は、発明の詳細な説明及び特許請求の範囲に定義されたとおりである) ならびにその生理学的に許容される塩及びエステルに関する。これらの化合物は、ファルネシルX受容体 (FXR) に作用し、コレステロール及び脂質の疾患、糖尿病、肥満症、乾癬、癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及びアルツハイマー病に対抗する。

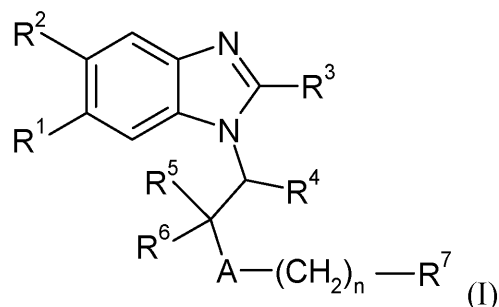


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 6】



10

(式中、

A は、酸素、硫黄、 SO_2 、 CH_2 又は NR^8 であり； R^1 は、水素又はハロゲンであり； R^2 は、水素又はハロゲンであり； R^3 は、フェニル、置換フェニル、ピリジニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル及び置換ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニル及びピリジニルであり；

20

 R^4 は、アルキル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル又はフェニルであり； R^5 及び R^6 は、独立して水素及びアルキルから選択されるか；又は R^5 及び R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し； R^7 は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル又は置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルであり、ここで、置換シクロアルキル、置換フェニル、置換ピリジニル、置換ピリミジニル及び置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン、イソオキサゾール-3-オン-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン-2-イル、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル及びイミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イルから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されている、シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル及びチエノ [2, 3-c] ピリジニルであり；

30

 R^8 は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

n は、0 又は 1 である)

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びエステル。

【請求項 2】

A が、酸素又は NR^8 である、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 3】

A が、酸素である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

 R^1 が、水素又はフッ素である、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

 R^2 が、水素又はフッ素である、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

 R^1 及び R^2 が、同時に、両方とも水素又は両方ともフッ素である、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

50

R³ が、フェニル、ハロゲンで置換されているフェニル又は 2 個のアルコキシで置換されているピリジニルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R³ が、フェニル、クロロフェニル又はジメトキシピリジニルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R⁴ が、アルキル、シクロアルキル又はフェニルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R⁴ が、シクロアルキル又はハロシクロアルキルである、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 11】

R⁴ が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ハロシクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ が、シクロヘキシル又はジフルオロシクロヘキシルである、請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

R⁵ 及び R⁶ が、同時に、両方とも水素又は両方ともメチルである、請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

【請求項 14】

R⁵ 及び R⁶ が、同時に、両方とも水素である、請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

R⁷ が、置換シクロヘキシル、置換フェニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル及び置換ピリジニルが、アルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン及び 1 H-テトラゾール-5-イルから独立して選択される 1～3 個の置換基によって置換されている、請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

30

R⁷ が、置換シクロヘキシル、置換フェニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル及び置換ピリジニルが、メチル、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシシクロプロピルオキシ、クロロ、フルオロ及び 1 H-テトラゾール-5-イルから独立して選択される 1～3 個の置換基によって置換されている、請求項 1～15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

R⁸ が、水素である、請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

以下：

2-(4-クロロフェニル)-1-(1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシエチル)-5, 6-ジフルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール；

40

(-) - 2-(4-クロロフェニル)-1-(1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシエチル)-5, 6-ジフルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール；

(+) - 2-(4-クロロフェニル)-1-(1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシエチル)-5, 6-ジフルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール；

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-安息香酸；

(+) - 4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-安息香酸；

(-) - 4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイ

50

2-(4-クロロフェニル)-1-[1-シクロヘキシル-2-(ピリジン-2-イ

50

ルオキシ) - エチル] - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

6 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - ピリジン-2-カルボン酸;

2 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 6-メトキシ-イソニコチン酸;

4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 安息香酸;

4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3-フルオロ-安息香酸;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - [1-シクロヘキシル-2 - (2-フルオロフェノキシ) - エチル] - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - [1-シクロヘキシル-2 - (ピリジン-3-イルオキシ) - エチル] - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - [1-シクロヘキシル-2 - (ピリジン-4-イルオキシ) - エチル] - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

2 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - イソニコチン酸;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-フェノキシ-エチル) - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3-トリフルオロメチル-安息香酸;

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3-トリフルオロメチル-安息香酸;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3-トリフルオロメチル-安息香酸;

4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 2, 6-ジフルオロ-安息香酸;

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 2, 6-ジフルオロ-安息香酸;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 2, 6-ジフルオロ-安息香酸;

(6 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - ピリジン-3-イルオキシ) - 酢酸;

4 - { 2 - シクロヘキシル-2 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - エトキシ} - 3-フルオロ-安息香酸;

2 - (6 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - ピリジン-3-イルオキシ) - 2-メチル-プロピオン酸;

(+) - 2 - (6 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - ピリジン-3-イルオキシ) - 2-メチル-プロピオン酸;

(-) - 2 - (6 - { 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - ピリジン-3-イル

10

20

30

40

50

オキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ;

1 - (6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸 ;

(-) - 1 - (6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸 ;

(+) - 1 - (6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸 ;

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸 ;

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸 ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルオキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1 , 1 - ジメチル - エトキシメチル } - 安息香酸 ;

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 安息香酸 ;

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 3 - フルオロ - 安息香酸 ; 及び

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 3 - メトキシ - 安息香酸 から選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

以下 :

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 , 6 - ジメチル - 安息香酸 ;

(+) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルオキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

(-) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルオキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 3 - フルオロ - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 3 - フルオロ - 安息香酸 ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ -

10

20

30

40

50

1 H-ベンゾイミダゾール；

6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -ニコチン酸；

(-) -4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸；

(+) -4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸；

2- (4-クロロフェニル) -1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(-) -2- (4-クロロフェニル) -1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(+) -2- (4-クロロフェニル) -1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

6- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -ニコチン酸；

(+) -6- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -ニコチン酸；

(-) -6- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -ニコチン酸；

3-クロロ-4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -5-フルオロ-安息香酸；

(-) -3-クロロ-4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -5-フルオロ-安息香酸；

(+) -3-クロロ-4- { (S) -2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -5-フルオロ-安息香酸；

4- (1- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -エチル) -安息香酸；

2- (4-クロロフェニル) -1- {1-シクロヘキシル-2- [2-フルオロ-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(+) -2- (4-クロロフェニル) -1- {1-シクロヘキシル-2- [2-フルオロ-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(-) -2- (4-クロロフェニル) -1- { (S) -1-シクロヘキシル-2- [2-フルオロ-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジメチル-安息香酸；

(+) -4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジメチル-安息香酸；

10

20

30

40

50

(-) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジメチル - 安息香酸 ;

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸 ;

(+) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 2 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - 5, 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

(-) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 2 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - 5, 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1, 1 - ジメチル - エトキシ } - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1, 1 - ジメチル - エトキシ } - 安息香酸 ;

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ;

(4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - フェノキシ) - 酢酸 ;

(4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 - メチル - フェノキシ) - 酢酸 ;

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2, 3 - ジメチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ;

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ;

2 - (3 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ;

4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸 ;

(+) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸 ;

1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5

10

20

30

40

50

－イル)－フェノキシ]－エチル}－2－(2, 6－ジメトキシ－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジフルオロ－1H－ベンゾイミダゾール；

(+)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジメチル－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－エチル}－2－(2, 6－ジメトキシ－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジフルオロ－1H－ベンゾイミダゾール；

(-)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジメチル－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－エチル}－2－(2, 6－ジメトキシ－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジフルオロ－1H－ベンゾイミダゾール；

4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－3, 5－ジフルオロ－安息香酸；

(+)－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－3, 5－ジフルオロ－安息香酸；

(-)－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－3, 5－ジフルオロ－安息香酸；

4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－3, 5－ジメチル－安息香酸；

(-)－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－3, 5－ジメチル－安息香酸；

(+)－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－3, 5－ジメチル－安息香酸；

3－クロロ－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－5－フルオロ－安息香酸；

(-)－3－クロロ－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－5－フルオロ－安息香酸；

(+)－3－クロロ－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－5－フルオロ－安息香酸；

2－(4－クロロ－フェニル)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジメチル－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－エチル}－1H－ベンゾイミダゾール；

(-)－2－(4－クロロ－フェニル)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジメチル－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－エチル}－1H－ベンゾイミダゾール；

(+)－2－(4－クロロ－フェニル)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジメチル－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－エチル}－1H－ベンゾイミダゾール；

5－ブロモ－6－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－5, 6－ジフルオロ－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－エトキシ}－ニコチン酸；

(+)－2－(4－クロロ－フェニル)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジフルオロ－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－2－メチル－プロピル}－5, 6－ジフルオロ－1H－ベンゾイミダゾール；

(-)－2－(4－クロロ－フェニル)－1－{1－シクロヘキシル－2－[2, 6－ジフルオロ－4－(1H－テトラゾール－5－イル)－フェノキシ]－2－メチル－プロピル}－5, 6－ジフルオロ－1H－ベンゾイミダゾール；

(+)－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－5, 6－ジフルオロ－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－1, 1－ジメチル－エトキシ}－3, 5－ジフルオロ－安息香酸；

(-)－4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－5, 6－ジフルオロ－ベンゾイミダゾール－1－イル]－2－シクロヘキシル－1, 1－ジメチル－エトキシ}－3, 5－ジフルオロ－安息香酸；

1－(4－{2－[2－(4－クロロ－フェニル)－5, 6－ジフルオロ－ベンゾイミ

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸；

(+) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸；

(-) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸；

1 - (4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸；

10

(-) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸；

(+) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸；

6 - {2 - [2 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸；

20

4 - {2 - [2 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

(-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

(+) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

2 - (4-クロロ-フェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

30

2 - (4-クロロ-フェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-1H-ベンゾイミダゾール；

1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

6 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-ニコチン酸；

40

4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

(-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

(+) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

2 - (4-クロロ-フェニル) - 1 - {1 - (4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル) - 2 - [2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

50

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロペンチル - 2 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロプロピル - 2 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール ;

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - (2 - cis - シクロヘキシル - エチルアミノ) } - シクロヘキサカルボン酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - (2 - cis - シクロヘキシル - エチルアミノ) } - シクロヘキサカルボン酸 ;

10

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - (2 - trans - シクロヘキシル - エチルアミノ) } - シクロヘキサカルボン酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - (2 - trans - シクロヘキシル - エチルアミノ) } - シクロヘキサカルボン酸 ;

{ 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エチル } - [4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミン ;

20

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エチルスルファニル } - 安息香酸 ;

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エタンスルホニル } - 安息香酸 ;

4 - [3 - シクロヘキシル - 3 - (5, 6 - ジフルオロ - 2 - フェニル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - 安息香酸 ;

(-) - 4 - [3 - シクロヘキシル - 3 - (5, 6 - ジフルオロ - 2 - フェニル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - 安息香酸 ;

(+) - 4 - [3 - シクロヘキシル - 3 - (5, 6 - ジフルオロ - 2 - フェニル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - 安息香酸 ;

30

4 - { 3 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - プロピル } - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 3 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - プロピル } - 安息香酸 ; 及び

(+) - 4 - { 3 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - プロピル } - 安息香酸

から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 20】

以下 :

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 安息香酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フフルオロ - 安息香酸 ;

(+) - 6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ニコチン酸 ;

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - トリフルオロメチル -

50

安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 , 6 - ジフルオロ - 安息香酸；

(-) - 1 - (6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸；

(+) - 1 - (6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸；

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸；

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 安息香酸；

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル } - 3 - フルオロ - 安息香酸；及び

(-) - 2 - (6 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸

から選択される、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

以下：

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸；

(+) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール；

(-) - 3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸；

(-) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール；

(+) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(-) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール；

(-) - 3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸；

10

20

30

40

50

(+) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 1H-ベンゾイミダゾール;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(+) - 4 - {2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサカルボン酸;

10

(-) - 4 - {2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサカルボン酸;

{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エチル} - [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル] - アミン;

(-) - 4 - [3-シクロヘキシル-3-(5, 6-ジフルオロ-2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イル)-プロピル] - 安息香酸; 及び

20

(+) - 4 - {3-シクロヘキシル-3-[2-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル} - 安息香酸

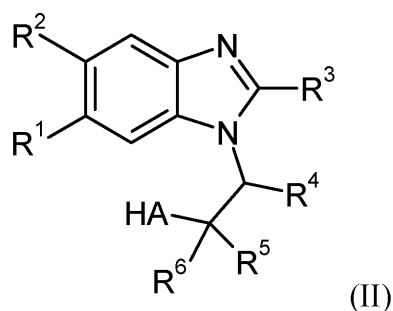
から選択される、請求項1～20のいずれか1項記載の化合物。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか1項で定義される、式(I)の化合物を製造するための方法であって、以下の工程:

(a) 式(II):

【化17】



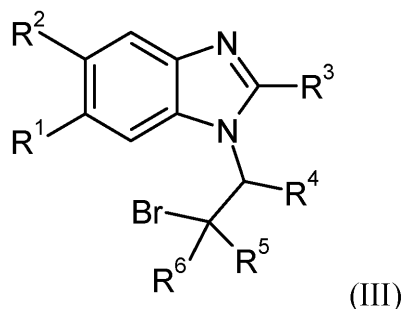
30

の化合物と、式 $R^7 (CH_2)_n X$ の化合物との反応と、場合により、それに続いての、塩基又は酸の存在下での得られた生成物の反応(式中、A、 $R^1 \sim R^7$ 及び n は、請求項1～17のいずれか1項に定義されたとおりであり、Xは、脱離基である);

40

(b) 式(III):

【化 18】



10

の化合物と、式 $R^7 (CH_2)_n AH$ の化合物との反応と、場合により、それに続いての、塩基又は酸の存在下での得られた生成物の反応（式中、 A 、 $R^1 \sim R^7$ 及び n は、請求項 1～17 のいずれか 1 項に定義されたとおりである）の一つを含む方法。

【請求項 23】

請求項 22 記載の方法によって製造される、請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物ならびに薬学的に許容される担体及び／又は佐剤を含む、医薬組成物。

20

【請求項 25】

治療活性物質として用いるための、請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 26】

脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に高 LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低 HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝症（NAFLD）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病の治療及び／又は予防的処置のための治療活性物質として用いるための、請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物。

30

【請求項 27】

請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物をヒトに投与することを含む、FXR モジュレーター、好ましくは FXR アゴニストによって作用する疾患の治療及び／又は予防的処置のための、特に脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に高 LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低 HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝症（NAFLD）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病の治療及び／又は予防的処置のための、方法。

40

【請求項 28】

脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に高 LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低 HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝症（NAFLD）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病の治療及び／又は予防的処置のための、請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

50

【請求項 29】

脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に高LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝症（NASH）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病の治療及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、請求項1～21のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 30】

10

本明細書の先に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

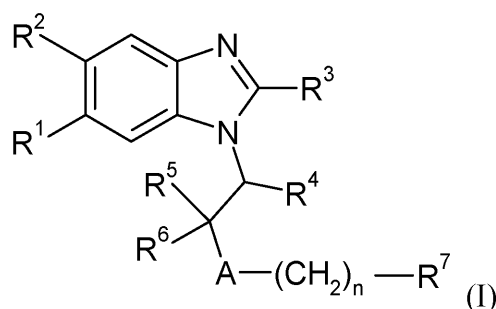
【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なベンゾイミダゾール誘導体、それらの製造及び医薬としてのそれらの使用に関する。特に、本発明は、式（I）：

【0002】

【化1】



20

【0003】

（式中、

Aは、酸素、硫黄、SO₂、CH₂又はNR⁸であり；

30

R¹は、水素又はハロゲンであり；

R²は、水素又はハロゲンであり；

R³は、フェニル、置換フェニル、ピリジニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル及び置換ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているフェニル及びピリジニルであり；

R⁴は、アルキル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル又はフェニルであり；

R⁵及びR⁶は、独立して、水素及びアルキルから選択されるか；

又はR⁵及びR⁶は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキルを形成し；

40

R⁷は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、チエノ〔2, 3-c〕ピリジニル又は置換チエノ〔2, 3-c〕ピリジニルであり、ここで、置換シクロアルキル、置換フェニル、置換ピリジニル、置換ピリミジニル、及び置換チエノ〔2, 3-c〕ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン、イソオキサゾール-3-オン-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、〔1, 2, 4〕オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン-2-イル、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル及びイミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているシクロアルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、及びチエノ〔2, 3-c〕ピリジニルであり；

50

R⁸ は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

n は、0 又は 1 である）

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩及びエステルに関する。

【0004】

ファルネソイド X 受容体（F X R）は、転写因子の核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員である。F X R は、最初はファルネソールにより活性化される受容体として同定され、そして続く研究によって、胆汁酸受容体としての F X R の主要な役割が明らかになった [Makishima, M., Okamoto, A.Y., Repa, J.J., Tu, H., Learned, R.M., Luk, A., Hull, M.V., Lustig, K.D., Mangelsdorf, D.J. 及び Shan, B. 胆汁酸に対する核内受容体の同定, Science 1999, 284, 1362-5]。F X R は、肝臓、腸、腎臓、及び副腎で発現する。ヒトでは 4 種のスプライスアイソホームがクローン化されている。

10

【0005】

主要な胆汁酸の中で、ケノデオキシコール酸は、最も強力な F X R アゴニストである。F X R への胆汁酸又は合成リガンドの結合は、L R H-1 及び L X R アルファを含むいくつかの他の核内ホルモン受容体に結合して、これらの転写機能をブロックする、異型核内受容体ファミリーメンバーである、小ヘテロ二量体パートナー（S H P）の転写発現を誘導する [Lu, T.T., Makishima, M., Repa, J.J., Schoonjans, K., Kerr, T.A., Auwerx, J. 及び Mangelsdorf, D.J. 核内受容体による胆汁酸合成のフィードバック調節のための分子基盤, Mol. Cell 2000, 6, 507-515]。C Y P 7 A 1 及び C Y P 8 B は、肝胆汁酸合成に参与する酵素である。F X R は、S H P 経路の活性化を介してこれらの発現を抑制する。F X R は、胆汁酸塩排出ポンプ（A B C B 1 1）及び多剤耐性関連タンパク質 2（A B C C 2）を含む、肝細胞における A B C ファミリーのための胆汁酸排出輸送体の発現を直接誘導する [Kast, H.R., Goodwin, B., Tarr, P.T., Jones, S.A., Anisfeld, A.M., Stoltz, C.M., Tontonoz, P., Kliewer, S., Willson, T.M. 及び Edwards, P.A. 核内受容体 プレグナン X 受容体、ファルネソイド X 活性化受容体、及び構成性アンドロスタン受容体による、多剤耐性関連タンパク質 2（A B C C 2）の調節, J. Biol. Chem. 2002, 277, 2908-2915；Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M., Mangelsdorf, D.J. 及び Suchy, F. J. ヒト胆汁酸排出ポンププロモーターは、ファルネソイド X 受容体／胆汁酸受容体により転写活性化される, J. Biol. Chem. 2001, 276, 28857-28865]。F X R ノックアウトマウスでは、胆汁酸誘導性肝毒性に対する抵抗性が損なわれており、合成 F X R アゴニストは、胆汁鬱滞の動物モデルにおいて肝臓保護作用があることが示されている [Liu, Y., Binz, J., Numerick, M.J., Dennis, S., Luo, G., Desai, B., MacKenzie, K.I., Mansfield, T.A., Kliewer, S.A., Goodwin, B. 及び Jones, S.A. 肝内及び肝外胆汁うっ滞のラットモデルにおける、ファルネソイド X 受容体アゴニスト G W 4 0 6 4 による肝臓保護作用, J. Clin. Invest. 2003, 112, 1678-1687；Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J.M., Lambert, G. 及び Gonzalez, F.J. 核内受容体 F X R／B A R の標的破壊は、胆汁酸及び脂質の恒常性を障害する, Cell 2000, 102, 731-744]。これらのデータは、F X R が、胆汁酸の細胞内合成及び移入の両方を抑制し、そしてこれらの胆汁中排泄を促進することにより、胆汁酸毒性から肝細胞を保護することを示している。

20

30

40

【0006】

胆汁酸の腸肝循環のプロセスはまた、血清コレステロールの恒常性の主要なレギュレーターである。肝臓におけるコレステロールからの生合成後、胆汁酸は、胆汁と共に小腸管腔へと分泌されて、脂肪及び脂溶性ビタミン類の消化及び吸収の助けとなる。様々な胆汁酸の比は、コレステロールを可溶化するその能力を決定する。F X R 活性化は、そのサイズを減少させ、胆汁酸プールの組成を変化させて、コレステロールの腸管内可溶化を低下させ、その吸収を効果的にブロックする。吸収の低下は、血漿コレステロールレベルの低下をもたらすことが期待される。実際エゼチミブのようなコレステロール吸収の直接阻害薬は、血漿コレステロールを低下させることから、この仮説を支持するいくつかの証拠を提供する。しかしながら、エゼチミブの効果は限定的であるが、これは、コレステロール

50

の潤滑を補おうとする細胞中のコレステロール合成のフィードバックアップレギュレーションのためであると思われる。最近のデータから、FXRは、SHP及びLRH1を伴う経路を介してHMG Co A還元酵素の発現を直接抑制することにより、この作用を幾分妨害することが示されている [Datta, S., Wang, L., Moore, D.D.及びOsborne, T.F. 核内受容体の肝臓受容体相同体1及び小ヘテロ二量体パートナーによる、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル・補酵素A還元酵素プロモーターの調節：コレステロール合成及び取り込みの分別制御の機序, J. Biol. Chem. 2006, 281, 807-812]。FXRはまた、SHP及びLXRアルファを伴う代替経路によりSREBP1-c発現を抑制することによって、トリグリセリドの肝合成を低下させる。したがって、FXRを活性させる化合物は、血漿コレステロール及びトリグリセリドの低下に対して現在の治療法よりも優れた治療効果を示すと思われる。

10

【0007】

冠状動脈疾患を有する多くの患者は、アテローム生成性LDLの血漿レベルが高い。HMG Co A還元酵素阻害剤（スタチン類）は、LDL-Cレベルを正常化するには有効であるが、脳卒中や心筋梗塞のような心血管系イベントのリスクをわずかに約30%しか減少させない。アテローム生成性LDL、さらには高血漿トリグリセリドレベルや低HDL-Cレベルのような他の脂質リスク因子のさらなる低下を標的とする追加の治療法が必要とされている。

【0008】

米国では高い割合の2型糖尿病患者が、異常な濃度の血漿リポタンパク質を有する。総コレステロール>240mg/dlの有病率は、糖尿病男性で37%、糖尿病女性で44%、そしてLDL-C>160mg/dlの有病率は、これらの集団でそれぞれ31%と44%である。糖尿病は、インスリンに対する反応の部分的障害のため、血中グルコースレベルを制御する患者の能力が低下する疾患である。インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）とも呼ばれる、II型糖尿病（T2D）は、先進国における全ての糖尿病の80~90%を占める。T2Dでは、膵臓のランゲルハンス島は、インスリンを産生するが、第1の標的組織（筋肉、肝臓及び脂肪組織）が、その作用に対する深刻な抵抗性を発生する。身体は、さらにインスリンを産生することにより補償するが、遂には膵臓のインスリン産生能力が不全に陥る。このように、T2Dは、脂質異常症及びインスリン抵抗性、さらには高血圧、内皮機能不全及び炎症性アテローム動脈硬化症を含む複数の合併疾患を伴う心血管代謝性症候群である。

20

30

【0009】

脂質異常症及び糖尿病の1次治療は、低脂肪及び低グルコースの食餌療法、運動及び減量である。コンプライアンスは、中程度であり、例えば、スタチン類及びフィブラート類のような脂質調節剤、スルホニルウレア及びメトホルミンのような血糖降下剤、又はチアゾリジンジオン（TZD）類のPPARガンマアゴニストのインスリン増感剤での、発生する種々の代謝欠乏の治療が必要になる。最近の研究により、FXRのモジュレーターは、LDL-Cとトリグリセリドレベルの両方の優れた正常化をもたらすことにより、存在する薬物の組合せでのみ現在達成される治療可能性を強化し、そしてさらに、細胞内コレステロール恒常性に及ぼすフィードバック作用を回避できるという証拠が提供されている。

40

【0010】

本発明の新規な化合物は、FXRに非常に効率的に結合し、かつこれを選択的に調節するため、当技術分野において公知の化合物を超えるものである。その結果、コレステロール吸収が減少し、LDLコレステロール及びトリグリセリドが低下し、そして炎症性アテローム動脈硬化症が減少する。複合した脂質異常症とコレステロール恒常性の多数の側面は、FXRモジュレーターにより対処されるため、これらは、当技術分野において既知の化合物と比較して、治療可能性が向上することが期待される。

【0011】

特に断りない限り、以下の定義は、本明細書において本発明を記述するために使用され

50

る種々の用語の意味と範囲を例示及び規定するために述べられる。

【0012】

本明細書において、用語「アルキル」は、単独で又は組み合わされて、炭素原子1～8個を有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、好ましくは炭素原子1～6個を有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、及び特に好ましくは炭素原子1～4個を有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味する。直鎖状又は分岐鎖状のC₁～C₈アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体のペンチル類、異性体のヘキシル類、異性体のヘプチル類、及び異性体のオクチル類、好ましくはメチル及びエチル、より好ましくはメチルである。

【0013】

用語「シクロアルキル」は、単独で又は組み合わされて、炭素原子3～8個を有するシクロアルキル環、好ましくは炭素原子3～6個を有するシクロアルキル環を意味する。C₃～C₈シクロアルキルの例は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、メチル-シクロブチル、シクロペンチル、メチル-シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル-シクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルである。好ましいシクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。シクロプロピル及びシクロヘキシルが特に好ましい。

【0014】

用語「アルコキシ」は、単独で又は組み合わされて、式、アルキル-O-の基を意味し、ここで用語「アルキル」は、先に与えられた意味を有し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、及びtert-ブトキシ、好ましくはメトキシ及びエトキシ、最も好ましくはメトキシである。

【0015】

用語「ハロゲン」は、単独で又は組み合わされて、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0016】

用語「シクロアルコキシ」は、単独で又は組み合わされて、式、シクロアルキル-O-の基を意味し、ここで用語「シクロアルキル」は、先に与えられた意味を有し、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。シクロアルコキシの好ましい例は、シクロプロピルオキシである。

【0017】

用語「ハロアルキル」は、単独で又は組み合わされて、1個又は複数個の水素原子、好ましくは1、2又は3個の水素原子がハロゲン原子で置き換えられている、先に定義されたとおりのアルキル基を意味する。ハロアルキルの好ましい例は、トリフルオロメチルである。

【0018】

用語「アリール」は、単独で又は組み合わされて、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルなどから各々独立して選択される1個又は複数個の置換基、好ましくは1～3個を、好ましくはフッ素、塩素、カルボキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシシクロプロピルオキシ、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルから選択される1、2又は3個の場合により有するフェニル基を意味する。

【0019】

用語「ヘテロシクリル」は、単独で又は組み合わされて、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個又は複数個のヘテロ原子を含有する、飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の5～10員のヘテロ環、例えば、フリル、ピリジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、ベン

10

20

30

40

50

ゾジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、1, 3-ジオキソ-イソインドリル、キノリニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾイソオキサゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサアゼピニル (oxazepinyl)、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、アゼチジン-2-オン-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ペペリド-2-オン-1-イル、アゼパン-2-オン-1-イル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、オキセタニル、アザビシクロ [2. 2. 2] ヘキサニル、3H-インドリル及びキノリジニル、イソオキサゾール-3-オン-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン-2-イル、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル及びイミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イルを意味する。スピロ基 (spiro moieties) もまた、この定義の範囲に含まれる。ヘテロシクリル基は、用語「アリール」に関して先に記載したような置換パターンを有していてもよい。好ましいヘテロシクリル基は、ピリジニル、ピリミジニル、1H-テトラゾール-5-イル及びチエノ [3, 2-c] ピリジニルである。

10

20

【0020】

用語「カルボキシ」は、単独で又は組み合わされて、基-COOHを意味する。

【0021】

用語「オキシ」は、単独で又は組み合わされて、-O-基を意味する。

【0022】

式 (I) の化合物は、薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。このような薬学的に許容される塩の例は、式 (I) の化合物と生理学的に適合性のミネラル塩基との塩、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩及びアンモニウム塩、例えば、Na、K、Ca 及びトリメチルアンモニウム塩などである。用語「薬学的に許容される塩」は、このような塩のことをいう。

30

【0023】

用語「薬学的に許容されるエステル」は、カルボキシ基がエステルに変換されている、式 (I) の化合物の誘導体を包含する。アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-又はジ-アルキル-アミノアルキル、モルホリノアルキル、ピロリジノアルキル、ペペリジノアルキル、ペペラジノアルキル、アルキル-ペペラジノアルキル及びアラルキルエステルは、適切なエステルの例である。メチル、エチル、プロピル、ブチル及びベンジルエステルは、好ましいエステルである。メチル及びエチルエステルは、特に好ましい。用語「薬学的に許容しうるエステル」は、さらに、ヒドロキシ基が、無機又は有機酸、例えば硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの対応するエステルに変換されている、式 (I) の化合物を包含し、これらは、生物に対して毒性がないものである。

40

【0024】

好ましいものは、式 (I) の化合物である。さらに好ましいものは、式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩である。さらに好ましいものは、式 (I) の化合物の薬学的に許容されるエステルである。

【0025】

本発明は、また、式 (I) の化合物 (式中：

A は、酸素、硫黄、SO₂、CH₂ 又はNR⁸ であり；

50

R¹ は、水素又はハロゲンであり；

R² は、水素又はハロゲンであり；

R³ は、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリルであり、ここで、置換アリール及び置換ヘテロシクリルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているアリール及びヘテロシクリルであり；

R⁴ は、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり；

R⁵ は、水素又はアルキルであり；

R⁶ は、水素又はアルキルであり；

あるいは R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し；

10

R⁷ は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリルであり、ここで、置換シクロアルキル、置換アリール及び置換ヘテロシクリルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン及びヘテロシクリルから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているシクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルであり；

R⁸ は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

n は、0 又は 1 である）

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩及びエステルに関する。

20

【0026】

好ましいものは、A が酸素又は NR⁸ である、式 (I) の化合物である。R⁸ は、好ましくは水素又はアルキル、より好ましくは水素又はメチル、特に、水素である。

【0027】

好ましいものは、A が酸素又は NR⁸ (式中、R⁸ は、水素又はメチルである) である、式 (I) の化合物である。さらに好ましいものは、A が酸素又は NR⁸ (式中、R⁸ は、水素である) である、式 (I) の化合物である。A が酸素である、式 (I) の化合物がまた、特に好ましい。

【0028】

さらに、R¹ が水素又はフッ素である、式 (I) の化合物が、好ましい。

30

【0029】

R² が水素又はフッ素である、式 (I) の化合物がまた、好ましい。

【0030】

特に好ましいものは、R¹ 及び R² が、同時に、両方とも水素又は両方ともフッ素である、式 (I) の化合物である。

【0031】

R³ が、フェニル、置換フェニル、ピリジニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル及び置換ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニル及びピリジニルである、式 (I) の化合物が好ましい。

40

【0032】

R³ が、置換フェニル、ピリジニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニルは、アルキル及びハロゲンから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、置換ピリジニルは、2 個のアルコキシで置換されているピリジニルである、式 (I) の化合物である。

【0033】

R³ の定義において、ハロゲンは、好ましくはクロロであり、アルコキシは、好ましくはメトキシである。

【0034】

特に好ましいものは、R³ が、ハロゲンで置換されているフェニル又は 2 個のアルコキ

50

シで置換されているピリジニルである、式 (I) の化合物である。

【0035】

さらに好ましいものは、 R^3 が、フェニル、クロロフェニル又はジメトキシピリジニルであり、好ましくは、クロロフェニル又はジメトキシピリジニルである、式 (I) の化合物である。

【0036】

R^3 がクロロフェニルである、式 (I) の化合物が、特に好ましい。 R^3 がジメトキシピリジニルである、式 (I) の化合物がまた、特に好ましい。

【0037】

さらに、 R^4 が、アルキル、シクロアルキル又はフェニルである、式 (I) の化合物が好ましく、また、 R^4 が、tert-ブチル、イソブチル、シクロヘキシル又はフェニルである、式 (I) の化合物が、特に好ましい。特に好ましいものは、 R^4 がシクロヘキシルである、式 (I) の化合物である。

10

【0038】

同じく好ましいものは、 R^4 が、シクロアルキル又はハロシクロアルキルである、式 (I) の化合物である。

【0039】

さらに好ましいものは、 R^4 が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ハロシクロヘキシル又はシクロヘブチルである、式 (I) の化合物である。

【0040】

また、好ましいものは、 R^4 が、シクロヘキシル又はジフルオロシクロヘキシルである、式 (I) の化合物である。

20

【0041】

さらに好ましいものは、 R^5 が、水素又はメチルである、式 (I) の化合物である。

【0042】

特に、 R^5 及び R^6 が、同時に、両方とも水素又は両方ともメチルである、式 (I) の化合物が好ましい。

【0043】

さらに、好ましいものは、 R^5 及び R^6 が、同時に、両方とも水素である、式 (I) の化合物である。

30

【0044】

好ましいものは、 R^7 が、シクロヘキシル、置換シクロヘキシル、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル又は置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル、置換ピリジニル、置換ピリミジニル、及び置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン、イソオキサゾール-3-オン-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン-2-イル、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル及びイミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル及びチエノ [2, 3-c] ピリジニルである、式 (I) の化合物である。

40

【0045】

R^7 が、シクロヘキシル、置換シクロヘキシル、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル又は置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル、置換ピリジニル、置換ピリミジニル、及び置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルは、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、カルボキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシイソプロピルオキシ、カルボキシシクロプロピルオキシ、1H-テトラゾール-5-イル、塩素及びフッ素から独立して選択される1~3個の置換基で

50

置換されているものである、式 (I) の化合物が、さらに好ましい。

【0046】

R⁷ が、シクロヘキシル、置換シクロヘキシル、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル又は置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル、置換ピリジニル、置換ピリミジニル、及び置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン及びヘテロシクリルから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているものである、式 (I) の化合物が好ましい。

【0047】

R⁷ が、シクロヘキシル、置換シクロヘキシル、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル又は置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル、置換ピリジニル、置換ピリミジニル、及び置換チエノ [2, 3-c] ピリジニルは、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、カルボキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシイソプロピルオキシ、カルボキシシクロプロピルオキシ、1H-テトラゾール-5-イル、塩素及びフッ素から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているものである、式 (I) の化合物が、さらに好ましい。

【0048】

R⁷ の定義における、好ましいヘテロシクリル置換基は、イソオキサゾール-3-オン-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン-2-イル、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル及びイミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イルから選択される。

【0049】

R⁷ が、置換シクロヘキシル、置換フェニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル及び置換ピリジニルは、アルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシシクロアルコキシ、ハロゲン及び 1H-テトラゾール-5-イルから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているものである、式 (I) の化合物が、同様に好ましい。

【0050】

さらに好ましいものは、R⁷ が、置換シクロヘキシル、置換フェニル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換シクロヘキシル、置換フェニル又は置換ピリジニルは、メチル、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシシクロプロピルオキシ、クロロ、フルオロ及び 1H-テトラゾール-5-イルから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているものである、式 (I) の化合物である。

【0051】

さらに好ましいものは、R⁸ が水素である、式 (I) の化合物である。

【0052】

さらには、好ましいものは、n がゼロである、式 (I) の化合物である。

【0053】

特に好ましいものは、

2- (4-クロロ-フェニル) -1- (1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシ-エチル) -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(-) -2- (4-クロロ-フェニル) -1- (1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシ-エチル) -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(+) -2- (4-クロロ-フェニル) -1- (1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシ-エチル) -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

4- {2- [2- (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸；

(+) -4- {2- [2- (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイ

10

20

30

40

50

50

ジン-7-カルボン酸；

2-(4-クロロフェニル)-1-[1-シクロヘキシル-2-(ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-2-カルボン酸；

2-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-6-メトキシ-イソニコチン酸；

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-安息香酸；

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-フルオロ-安息香酸； 10

2-(4-クロロフェニル)-1-[1-シクロヘキシル-2-(2-フルオロフェノキシ)-エチル]-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

2-(4-クロロフェニル)-1-[1-シクロヘキシル-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-エチル]-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

2-(4-クロロフェニル)-1-[1-シクロヘキシル-2-(ピリジン-4-イルオキシ)-エチル]-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

2-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-イソニコチン酸；

2-(4-クロロフェニル)-1-(1-シクロヘキシル-2-フェノキシ-エチル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール； 20

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-トリフルオロメチル-安息香酸；

(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-トリフルオロメチル-安息香酸；

(-)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-トリフルオロメチル-安息香酸； 30

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-2,6-ジフルオロ-安息香酸；

(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-2,6-ジフルオロ-安息香酸；

(-)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-2,6-ジフルオロ-安息香酸；

(6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸； 40

4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3-フルオロ-安息香酸；

2-(6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-2-メチル-プロピオン酸；

(+)-2-(6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-2-メチル-プロピオン酸； 50

(-) - 2 - (6 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸;

1 - (6 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

(-) - 1 - (6 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

(+) - 1 - (6 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - 3, 5 - ジメチル - 安息香酸;

(+) - 4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - 3, 5 - ジメチル - 安息香酸;

(-) - 4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - 3, 5 - ジメチル - 安息香酸;

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {1 - シクロヘキシル - 2 - [5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルオキシ] - エチル} - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1, 1 - ジメチル - エトキシメチル} - 安息香酸;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル} - 安息香酸;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル} - 3 - フルオロ - 安息香酸; 及び

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシメチル} - 3 - メトキシ - 安息香酸から選択される式 (I) の化合物である。

【0054】

同じく好ましいものは、

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ} - シクロヘキサンカルボン酸;

4 - {2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸;

4 - {2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ} - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸;

2 - (6 - {2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ} - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸;

1 - (6 - {2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ} - ピリジン - 3 - イルオキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

ル-1-イル]-2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチル-エトキシ}-安息香酸;

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチル-エトキシ}-3-フルオロ安息香酸;

6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチル-エトキシ}-ニコチン酸;

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ安息香酸;

6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシメチル}-ニコチン酸;

(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-酢酸;

2-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸;

2-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸;

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルアミノ}-安息香酸;

4-({2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチル}-メチルアミノ)-安息香酸;

4-[{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチル}-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミノ]-安息香酸;

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルスルファニル}-安息香酸;

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタンスルホニル}-安息香酸;

4-{3-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-3-シクロヘキシルプロピル}-安息香酸;

から選択される式(I)の化合物;

及びそれらの立体異性体である。

【0055】

同じく好ましいものは、

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-2, 6-ジメチル安息香酸;

(+)-2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルオキシ]-エチル}-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(-)-2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルオキシ]-エチル}-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシメチル}-3-フルオロ安息香酸;

(-)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシメチル}-3-フルオロ安息香酸;

2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-4

10

20

30

40

50

ー (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

6 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -ニコチン酸;

(-) -4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸;

(+) -4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸;

2 - (4-クロロ-フェニル) -1 - {1-シクロヘキシル-2 - [2, 6-ジメチル-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(-) -2 - (4-クロロ-フェニル) -1 - {1-シクロヘキシル-2 - [2, 6-ジメチル-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(+) -2 - (4-クロロ-フェニル) -1 - {1-シクロヘキシル-2 - [2, 6-ジメチル-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

6 - {2 - シクロヘキシル-2 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -ニコチン酸;

(+) -6 - {2 - シクロヘキシル-2 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -ニコチン酸;

(-) -6 - {2 - シクロヘキシル-2 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -ニコチン酸;

3-クロロ-4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -5-フルオロ-安息香酸;

(-) -3-クロロ-4 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -5-フルオロ-安息香酸;

(+) -3-クロロ-4 - {(S)-2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -5-フルオロ-安息香酸;

4 - (1 - {2 - [2 - (4-クロロ-フェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -エチル) -安息香酸;

2 - (4-クロロ-フェニル) -1 - {1-シクロヘキシル-2 - [2-フルオロ-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(+) -2 - (4-クロロ-フェニル) -1 - {1-シクロヘキシル-2 - [2-フルオロ-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(-) -2 - (4-クロロ-フェニル) -1 - {(S)-1-シクロヘキシル-2 - [2-フルオロ-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

4 - {2 - シクロヘキシル-2 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジメチル-安息香酸;

(+) -4 - {2 - シクロヘキシル-2 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5

10

20

30

40

50

ージメチルー安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジメチルー安息香酸；

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(+) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 2 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - 5, 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール；

(-) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 2 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - 5, 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール；

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1, 1 - ジメチル - エトキシ } - 安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1, 1 - ジメチル - エトキシ } - 安息香酸；

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸；

(4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - フェノキシ) - 酢酸；

(4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 - メチル - フェノキシ) - 酢酸；

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2, 3 - ジメチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸；

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸；

2 - (3 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸；

4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(+) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

(-) - 4 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - 3, 5 - ジフルオロ - 安息香酸；

10

20

30

40

50

(一) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1 , 1 - ジメチル - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸 ;

50

1 - (4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - フェノキシ) - シクロブタンカルボン酸;

(+) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - フェノキシ) - シクロブタンカルボン酸;

(-) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - フェノキシ) - シクロブタンカルボン酸;

1 - (4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - フェノキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

(-) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - フェノキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

(+) - 1 - (4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - フェノキシ) - シクロプロパンカルボン酸;

6 - {2 - [2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - ニコチン酸;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - 3, 5 - ジフルオロ安息香酸;

(-) - 4 - {2 - [2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - 3, 5 - ジフルオロ安息香酸;

(+) - 4 - {2 - [2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシルエトキシ} - 3, 5 - ジフルオロ安息香酸;

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {1 - シクロヘキシル - 2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル} - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール;

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {1 - シクロヘキシル - 2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル} - 1H - ベンゾイミダゾール;

1 - {1 - シクロヘキシル - 2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル} - 2 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール;

6 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘプチルエトキシ} - ニコチン酸;

4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘプチルエトキシ} - 3, 5 - ジフルオロ安息香酸;

(-) - 4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘプチルエトキシ} - 3, 5 - ジフルオロ安息香酸;

(+) - 4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘプチルエトキシ} - 3, 5 - ジフルオロ安息香酸;

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {1 - (4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エ

10

20

30

40

50

チル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロペンチル-2 - [2, 6-ジメチル-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) - フェノキシ] - エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロプロピル-2 - [2, 6-ジメチル-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) - フェノキシ] - エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(+) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-cis-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサカルボン酸;

(-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-cis-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサカルボン酸;

(+) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサカルボン酸;

(-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサカルボン酸;

{2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エチル} - [4 - (1H-テトラゾール-5-イル) - フェニル] - アミン;

4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エチルスルファニル} - 安息香酸;

4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エタンスルホン} - 安息香酸;

4 - [3-シクロヘキシル-3 - (5, 6-ジフルオロ-2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イル) - プロピル] - 安息香酸;

(-) - 4 - [3-シクロヘキシル-3 - (5, 6-ジフルオロ-2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イル) - プロピル] - 安息香酸;

(+) - 4 - [3-シクロヘキシル-3 - (5, 6-ジフルオロ-2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イル) - プロピル] - 安息香酸;

4 - {3-シクロヘキシル-3 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - プロピル} - 安息香酸;

(-) - 4 - {3-シクロヘキシル-3 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - プロピル} - 安息香酸; 及び

(+) - 4 - {3-シクロヘキシル-3 - [2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - プロピル} - 安息香酸

から選択される式 (I) の化合物である。

【0056】

同じく特に好ましいものは、

(+) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3, 5-ジメチル-安息香酸;

(+) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2 - [2, 6-ジメチル-4 - (1H-テトラゾール-5-イル) - フェノキシ] - エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール;

(-) - 3-クロロ-4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオ

10

20

30

40

50

ローベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 5-フルオロ-安息香酸；

(-) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {(S) - 1-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(+) - 4 - {2-シクロヘキシル-2-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ} - 3, 5-ジメチル-安息香酸；

(-) - 4 - {2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

(-) - 4 - {2-シクロヘキシル-2-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ} - 3, 5-ジフルオロ-安息香酸；

(-) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(-) - 3-クロロ-4 - {2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ} - 5-フルオロ-安息香酸；

(+) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 1H-ベンゾイミダゾール；

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル-2-[2, 6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-(4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-2-[2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル} - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール；

(+) - 4 - {2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサンカルボン酸；

(-) - 4 - {2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ)} - シクロヘキサンカルボン酸；

{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エチル} - [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル] - アミン；

(-) - 4 - [3-シクロヘキシル-3-(5, 6-ジフルオロ-2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イル)-プロピル] - 安息香酸；及び

(+) - 4 - {3-シクロヘキシル-3-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル} - 安息香酸

から選択される式(I)の化合物である。

【0057】

特に、好ましいものは、式(Ia)：

【0058】

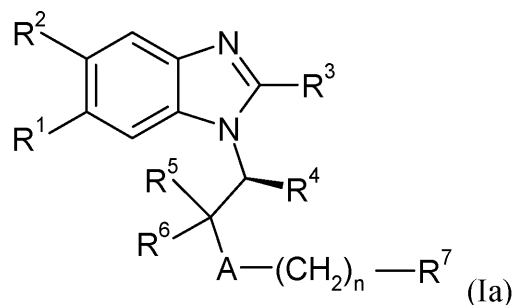
10

20

30

40

【化 2】



10

【0059】

(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び n は、上で定義されているとおりである)

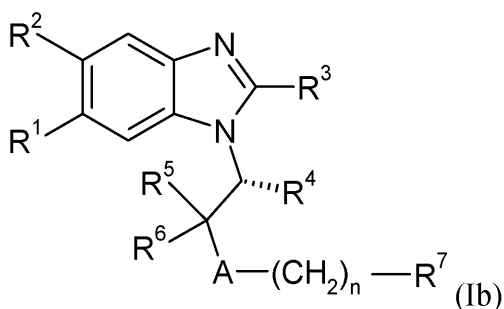
の化合物である。

【0060】

さらに好ましいものは、式 (Ib) :

【0061】

【化 3】



20

【0062】

(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び n は、上で定義されているとおりである)

の化合物である。

30

【0063】

(S) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸メチルエステル、(R) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸メチルエステル、(S) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸及び (R) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸が、特に有用な合成中間体である。

【0064】

式 (I) の化合物は、1 個又は複数個の不斉 C 原子を有するため、鏡像異性体混合物、ジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な化合物として存在することができる。

40

【0065】

製造が実施例に記載されていない場合は、式 (I) の化合物及び全ての中間体生成物は、類似の方法又は先に示された方法により製造することができる。出発原料は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は本明細書に記載されたものと類似の方法により製造することができる。別記されない限り、置換基 A、 $R^1 \sim R^8$ 及び n は、上記のとおりである。

【0066】

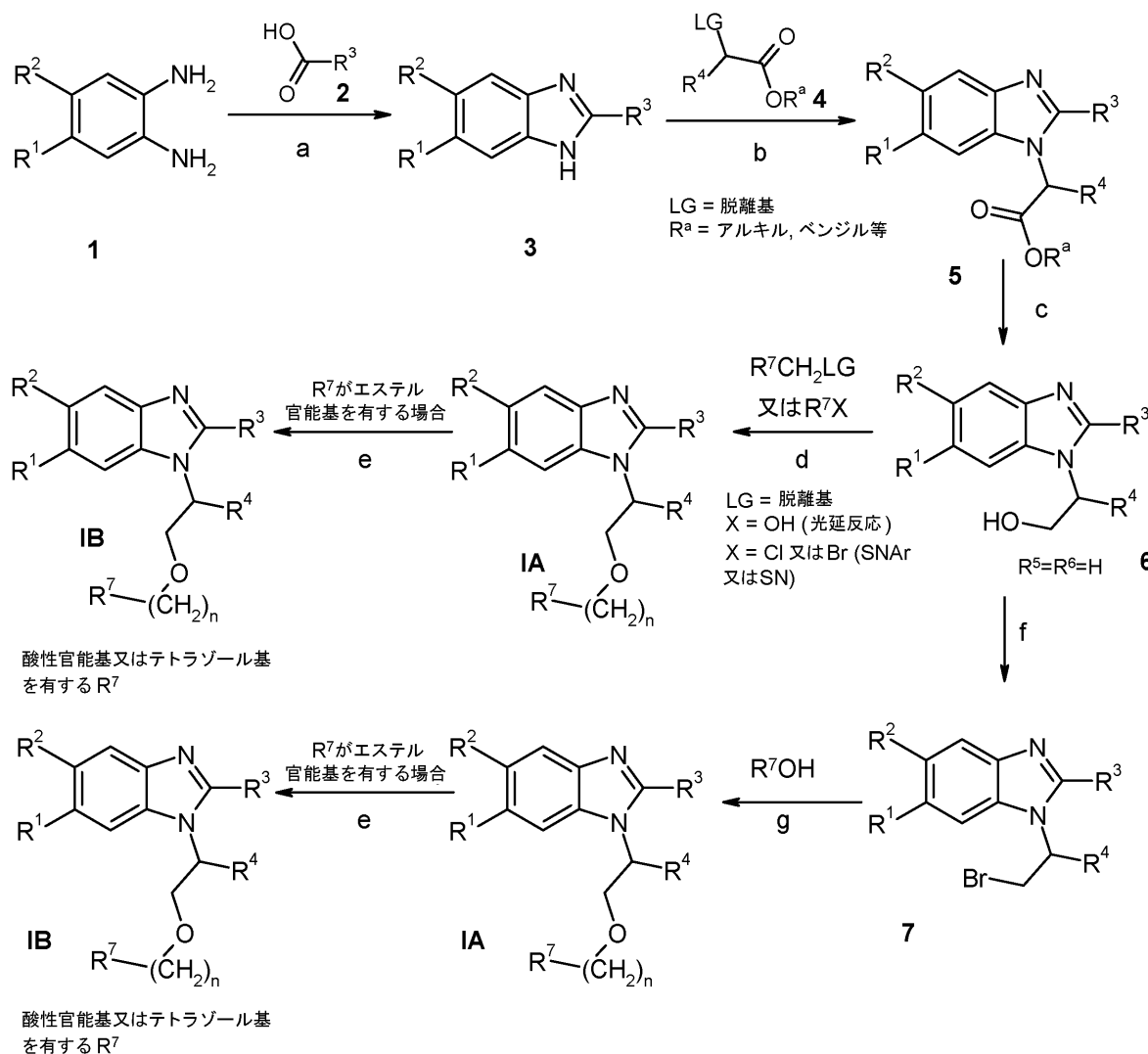
式 (I) の化合物の典型的な製造手順を、以下のスキーム 1 に例示する。

50

【 0 0 6 7 】

【 化 4 】

スキーム 1



10

20

30

【 0 0 6 8 】

一般構造 3 のベンゾイミダゾール（市販されているか、又は、例えば適切な置換フェニレンジアミン 1 とアリアルカルボン酸 2 との反応を経て得ることができる（工程 a））は、例えば N, N'-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒及び例えば炭酸セシウムのような適切な塩基中で、例えば 2-ブromo（又は、例えば OSO_2 アルキル、 OSO_2 フルオロアルキル、 OSO_2 アリールのような他の脱離基）-アルキル酢酸エステル 4 でアルキル化することができ、中間体 5 を与える（工程 b、 R^a は、ベンジル又は、例えばメチル、エチル、もしくは tert-ブチルのようなアルキル基を意味する）。例えば水素化アルミニウムリチウムを用いるエステル官能基の還元は、アルコール中間体 6 を生じる（工程 c）。式 I A の化合物を与える、エーテル結合の生成は、例えば、置換されてもよいフェノール又はヒドロキシ置換ヘテロ環化合物（市販されているか、又は文献記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により得ることができる）との中間体 6 の光延カップリング（工程 d）により達成することができる。このタイプの光延反応は、文献中で広く使用され、記載されている（例えば、M. B. Smith と J. March による "March's Advanced Organic Chemistry", 第 7 版、2007, Wiley & Sons, N.Y.; Hughes, D. L. ら、Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28(2), 127-64; But, T. Y. S., Chemistry - An Asian Journal (200

40

50

7), 2 (11), 1340-1355)。あるいは、式 I A の化合物は、例えば N, N-ジメチルホルムアミドのような好適な溶媒中で、例えば水素化ナトリウムのような適切な塩基を用いて、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルメチルもしくはアリアル／ヘテロアリアルアルキルハロゲン化物での求核置換、又は例えば、活性化クロロもしくはブロモヘテロ環を中間体 6 と反応させることによる芳香族求核置換のいずれかにより得ることができる (工程 d)。このタイプの反応は、当業者に公知であり、文献中で広く使用され、記載されている (例えば、M. B. Smith と J. March による "March's Advanced Organic Chemistry", 第 7 版、2007, Wiley & Sons, N.Y.; Vlasov, V. M. Russian Chem Rev 2003, 72(8), 681-703; Zoltewicz, J. A., Top. Curr. Chem. 1975, 59, 33)。

【0069】

10

式 I A の化合物は、中間体 6 中のアルコール基を、例えば臭化物 (又は、例えば $-\text{OSO}_2$ アルキル、 $-\text{OSO}_2$ フルオロアルキル、 $-\text{OSO}_2$ アリアルのような他の脱離基) のような脱離基に変換して中間体 7 を得 (工程 f)、さらに、N, N-ジメチルホルムアミドのような好適な溶媒中で、例えば水素化ナトリウムのような適切な塩基を用いて、これらをアルコールと反応させる (工程 g) ことにより得ることもできる。

【0070】

式 I A の化合物中の置換基 R^7 がエステル官能基を有する場合には、エステル官能基は、塩基下に (例えば、メチル又はエチルエステルは、例えばメタノール、水もしくはテトラヒドロフランのような極性溶媒又は該溶媒の混合物中、水酸化リチウム又はナトリウムで)、又は酸性条件下に (例えば、tert-ブチルエステルは、テトラヒドロフラン中の濃塩酸又は、例えばイソプロパノールのようなアルコールのような適切な溶媒中のギ酸を用いて) 開裂して、最終化合物 I B をもたらすことができる (工程 e)。さらに、エステルとして、例えば、当業者に公知で、例えば T. W. Greene と P. G. M. Wuts による "Protective Groups in Organic Chemistry", 第 2 版、1991, Wiley N.Y.) に記載の方法で開裂できるアリル又はベンジルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。場合により、化合物 I A 中の置換基 R^7 は、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム又はリチウム水溶液) もしくは酸性条件 (例えば、塩酸又は硫酸) 下にカルボン酸に加水分解できるか、又は対応するテトラゾール基に変換できるシアノ基を有して、化合物 I B をもたらすことができる (工程 e)。シアノ基からテトラゾール類の調製は、文献に広く記載されており、標準的な手順を用いて、例えば、水又はジクロロメタンのような有機溶媒中、ルイス酸の存在下に、 0°C ~ 溶媒の沸点の間の温度で、アジ化ナトリウムで処理することにより達成することができる。

20

30

【0071】

場合により、式 (I) の化合物は、標準的な手順を用いて、例えば、水又はジクロロメタンのような有機溶媒中、ルイス酸の存在下に、 0°C ~ 溶媒の沸点の間の温度で、アジ化ナトリウムで処理することにより対応するテトラゾール基に変換できるシアノ基を含むことができる。

【0072】

出発原料又は式 (I) の化合物の一つが、一つ又は複数の反応工程の反応条件下で安定ではないか、又は反応性である 1 個又は複数個の官能基を含む場合、その決定的に重要な工程の前に当技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基 (例えば、T. W. Greene と P. G. M. Wuts による "Protective Groups in Organic Chemistry", 第 2 版、1991, Wiley, N.Y. に記載されるようなもの) を導入することができる。このような保護基は、文献に記載の標準的な方法を用いて、合成の後の段階で除去することができる。

40

【0073】

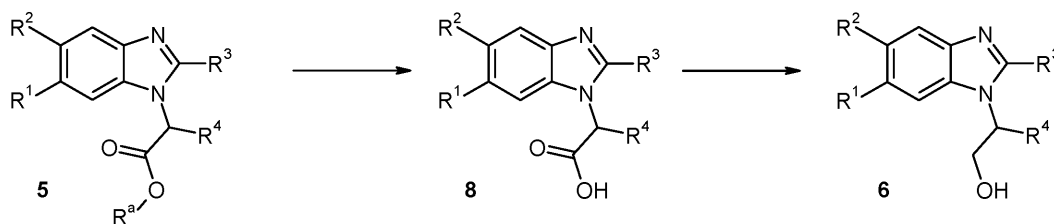
中間体 6 は、スキーム 2 に従って、例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒中、例えば水素化アルミニウムリチウムのような還元剤を用いて、酸中間体 8 の還元により得ることもできる。酸中間体 8 は、例えば、スキーム 1 に記載の条件を適用して、エステル中間体 5 のエステル開裂を経て調製することができる。

【0074】

50

【化 5】

スキーム 2



10

【0075】

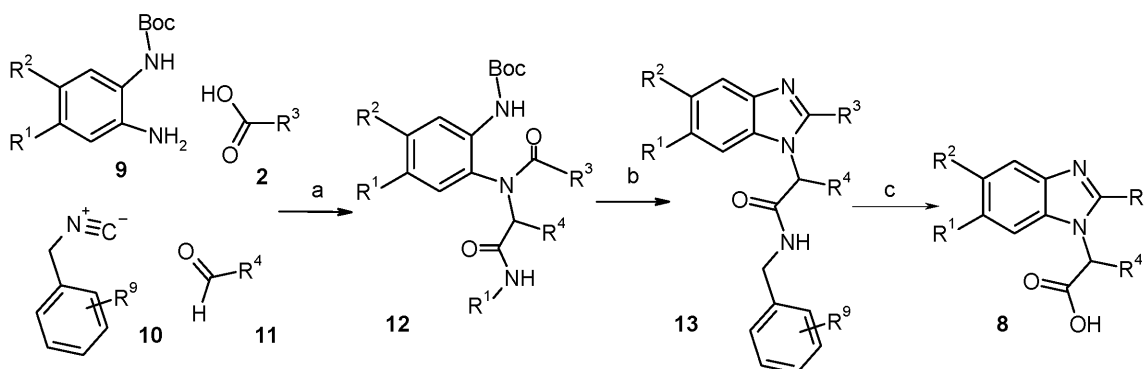
タイプ 8 の中間体は、スキーム 3 に記載のようにして調製することもできる。このアプローチでは、モノ Boc 保護オルトアリーレンジアミン 9、カルボン酸 2、イソニトリル 10 及びアルデヒド 11 を、例えば、メタノールのような有機溶媒中で、酸（例えば、塩酸など）の存在下に縮合することにより、ウギ型 (Ugi-type) 縮合でビスアミド 12 にする（工程 a）。ビスアミド 12 を、例えばトリフルオロ酢酸のような適切な酸で脱保護し、環化して所望のベンゾイミダゾール 13 にする（工程 b）。このアプローチに適用できる典型的な手順は、例えば、Tempestらにより Tet. Lett. 2001, 42, 4959-4962 及び 4963-4968 に、又は Zhangらにより、Tet. Lett. 2004, 45, 6757-6760 に記載されている。モノ boc 保護オルトアリーレンジアミン 9 は、市販されているか、又は対応する非保護ジアミンから、例えば、テトラヒドロフランのような有機溶媒中で、例えば、ジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下に、二炭酸ジ-tert-ブチルで処理することにより調製しうる。

20

【0076】

【化 6】

スキーム 3



30

【0077】

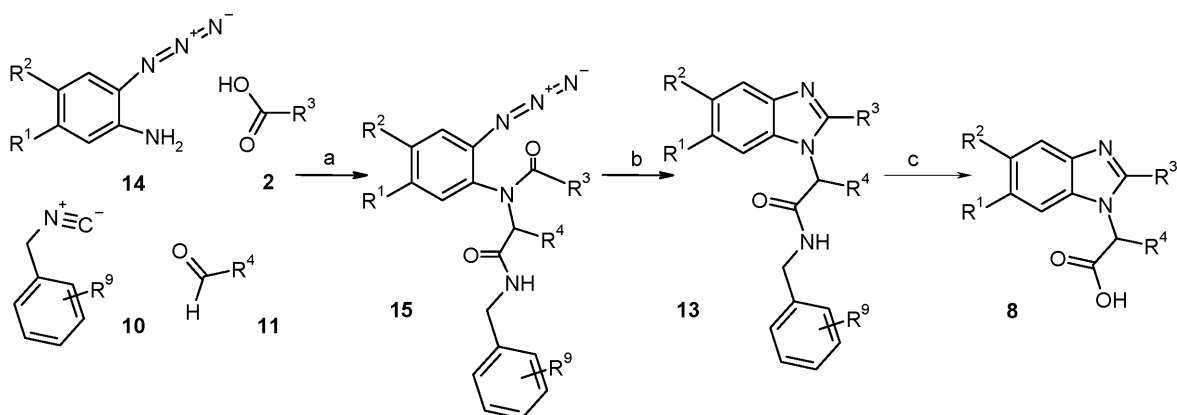
あるいは、タイプ 13 の中間体は、スキーム 4 に従って調製することができる。例えば、メタノールのような適切な有機溶媒中で、2-アジドアリアルアミン 14、カルボン酸 2、イソニトリル 10 及びアルデヒド 11 をいわゆるウギ型反応で縮合して 15 にする（工程 a、典型的な手順は、例えば、Gross と Meienhofer による "Peptides" Vol. 2, Academic Press, N.Y., 1980, pp 365-381 に見出すことができる）。続いての、例えば、トリフェニルホスフィンのような適切な試薬との分子内シュタウディンガー (Staudinger) 型反応では、アジドビスアミド 15 をベンゾイミダゾール 13 に変換する。

40

【0078】

【化 7】

スキーム 4



10

【0079】

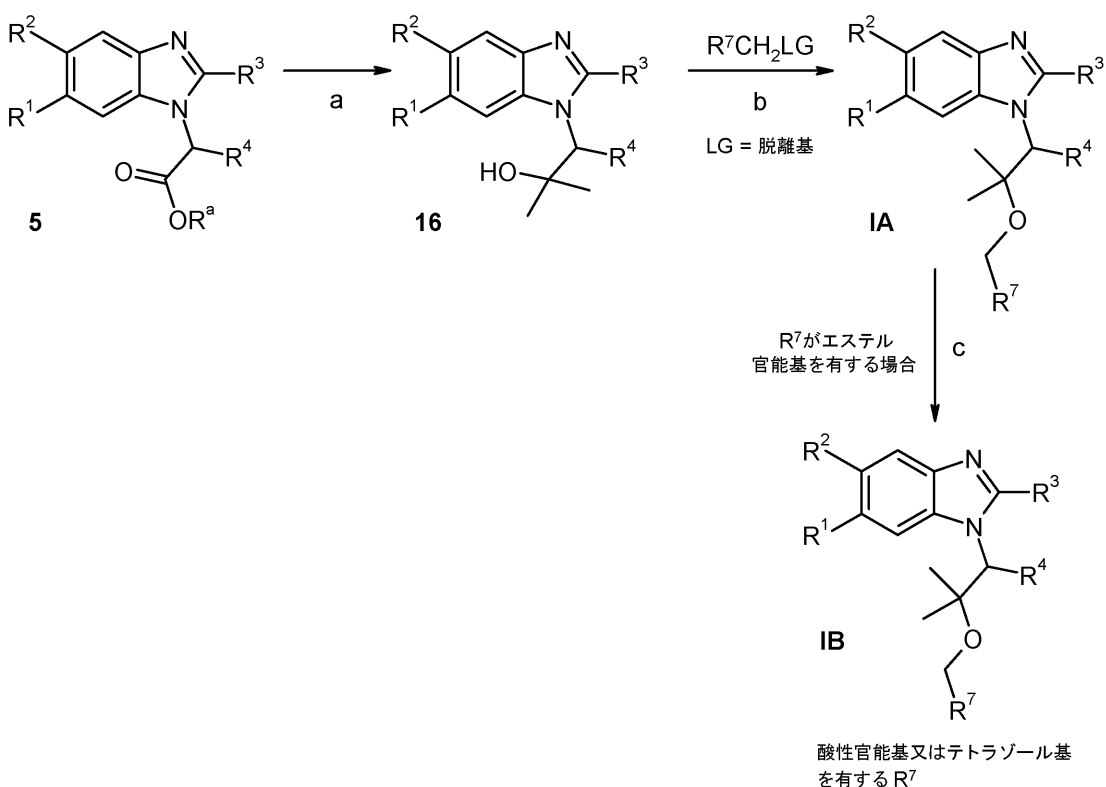
一般構造 I A 及び I B (ここで、 n は 1 であり、 R^5 及び R^6 はメチル基である) の化合物は、スキーム 5 に従って、タイプ 16 の中間体から調製することができるが、この中間体は、例えばジエチルエーテルのような適切な溶媒中、例えばメチルマグネシウムブロミドのような、例えばハロゲン化アルキルマグネシウムとの中間体 5 の反応を経て得ることができる (工程 a)。中間体 16 のアルキル化は、上に概括した方法に従って達成することができる (工程 b)。場合により、化合物 I A 中の置換基 R^7 は、上記の条件を適用して対応するカルボン酸及びテトラゾール基に変換できるエステル基又はシアノ基を有して、化合物 I B をもたらすことができる (工程 c)。

20

【0080】

【化 8】

スキーム 5



30

40

50

【0081】

一般構造 I C 及び I F (ここで、n は 0 であり、A は S 又は SO_2 である) の化合物は、スキーム 6 に従って、タイプ 17 の中間体から調製することができるが、この中間体は、上記のようにして調製できる (中間体 7: $\text{LG} = \text{Br}$) か、又は LG が $-\text{OSO}_2$ アルキル、 $-\text{OSO}_2$ フルオロアルキルもしくは $-\text{OSO}_2$ アリール基を意味する場合、例えばジクロロメタンのような適切な溶媒中で、例えばヒューニッヒ (Huenig's) 塩基又はピリジンのような適切な塩基を用いて、中間体 6 を例えばアルキル、フルオロアルキルもしくはアリールスルホン酸塩化物もしくは無水物で処理することにより調製できる。例えば N, N-ジメチルホルムアミドのような好適な溶媒中で、例えば水素化ナトリウムのような適切な塩基を用いて、中間体 17 を例えば場合により置換されているアルキル又はアリールチオールと反応させると、化合物 I C が得られる (工程 b)。化合物 I C は、例えばジクロロメタンのような適切な溶媒中で、例えば 3-クロロ過安息香酸のような酸化剤で硫黄原子を酸化することにより、化合物 I D へ変換することができる。化合物 I C 及び I D がカルボン酸エステル基を有する場合、これらは、当業者に公知の、例えば T. W. Greene と P. G. M. Wuts による "Protective Groups in Organic Chemistry", 第 2 版、1991, Wiley N.Y. に記載の方法で開裂でき、対応するカルボン酸が得られる。例えば、ベンジルエステルは、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン又は該溶媒の混合物のような適切な溶媒中の、例えばパラジウム担持炭のような適切な触媒を用いる触媒的水素化により開裂することができる。例えばメチル又はエチルエステルのようなアルキルエステルは、塩基性条件下に (例えばメタノール、水もしくはテトラヒドロフラン又は該溶媒の混合物のような極性溶媒中の水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムで)、開裂することができる。tert-ブチルエステルは、例えば、酸性条件下に (場合により、例えばジクロロメタンのような適切な溶媒中で、場合により、例えば 1, 3-ジメトキシベンゼンもしくはチオアニソールのような求核性捕捉剤 (scavenger) を用いつつ、トリフルオロ酢酸を用いて、又はテトラヒドロフラン中の濃塩酸もしくは、例えばイソプロパノールのようなアルコールのような適切な溶媒中のギ酸を用いて)、開裂することができる。アリルエステルは、例えば、溶媒としてのテトラヒドロフラン中、ピロリジン又はモルホリンと一緒に、例えばテトラキス (トリフェニルフェニル) パラジウムを触媒として用いる遷移金属触媒反応において開裂することができる。

【0082】

場合により、化合物 I C 及び I D は、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化リチウム水溶液) 又は酸性条件 (例えば、塩酸又は硫酸) 下にカルボン酸に加水分解できるか、あるいは標準的な手順を用いて、例えば、水又はジクロロメタンもしくは N, N-ジメチルホルムアミドのような有機溶媒中、ルイス酸又は塩化アンモニウムの存在下に、 0°C ~ 溶媒の沸点の間の温度で、アジ化ナトリウムで処理することにより対応するテトラゾール基に変換できるシアノ基を含むこともでき、化合物 I E 及び I F をもたらすことができる (工程 d)。

【0083】

あるいは、式 I F の化合物は、上記の方法を適用して、化合物 I E の酸化 (工程 c) により合成することができる。

【0084】

10

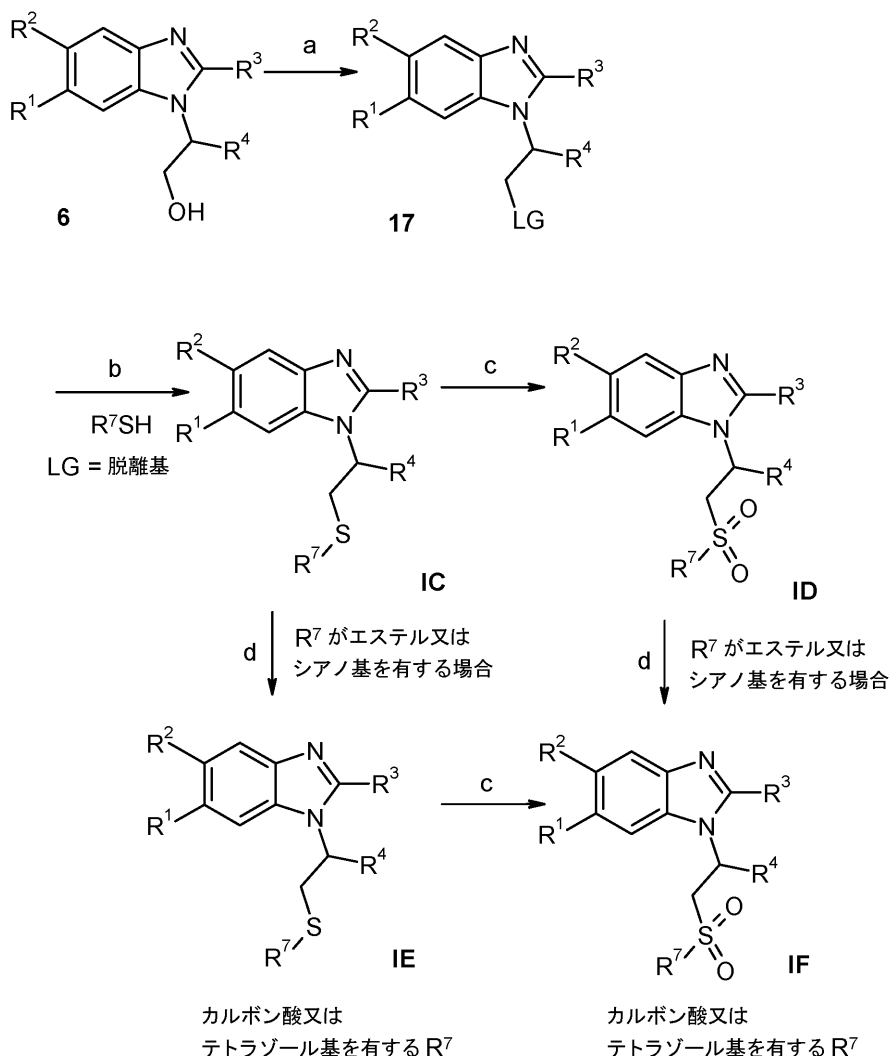
20

30

40

【化 9】

スキーム 6



10

20

30

【0085】

一般構造 I G 及び I H (ここで、n は 0 であり、A は CH₂ である) の化合物は、スキーム 7 に従って、調製することができる。中間体 18 は、中間体 6 の酸化により合成することができる (工程 a)。このタイプの反応は、当業者に公知であり、文献中で広く使用され、記載されている (例えば、M. B. Smith と J. March による "March's Advanced Organic Chemistry", 第 7 版、2007, Wiley & Sons, N.Y.)。例えば、中間体 6 は、例えばジクロロメタン又はクロロホルムのような適切な溶媒中、例えば 1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3 (1H)-オンで酸化することができる。中間体 19 は、例えば、当業者に周知のウィッティヒ反応により得ることができる。例えば、中間体 18 は、例えばテトラヒドロフランのような好適な溶媒中、例えばカリウム tert-ブチレート、ブチルリチウム又は水素化ナトリウムのような好適な塩基の存在下に、置換されてもよい塩化又はベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド (いずれも市販されているか、又は当技術分野で公知の方法により得ることができる) と反応させる (工程 b)。反応条件に応じて、中間体 19 は、シス、トランス又はシス/トランス異性体の混合物として存在することができる。中間体 19 は、例として、例えば酢酸エチル、メタノールもしくはエタノール又は該溶媒の混合物のような適切な溶媒中の、例えばパラジウム又はパラジウム担持炭のような遷移金属触媒を用いる触媒的水素化により、化合物 I G へ変換することができる (工程 c)。

40

50

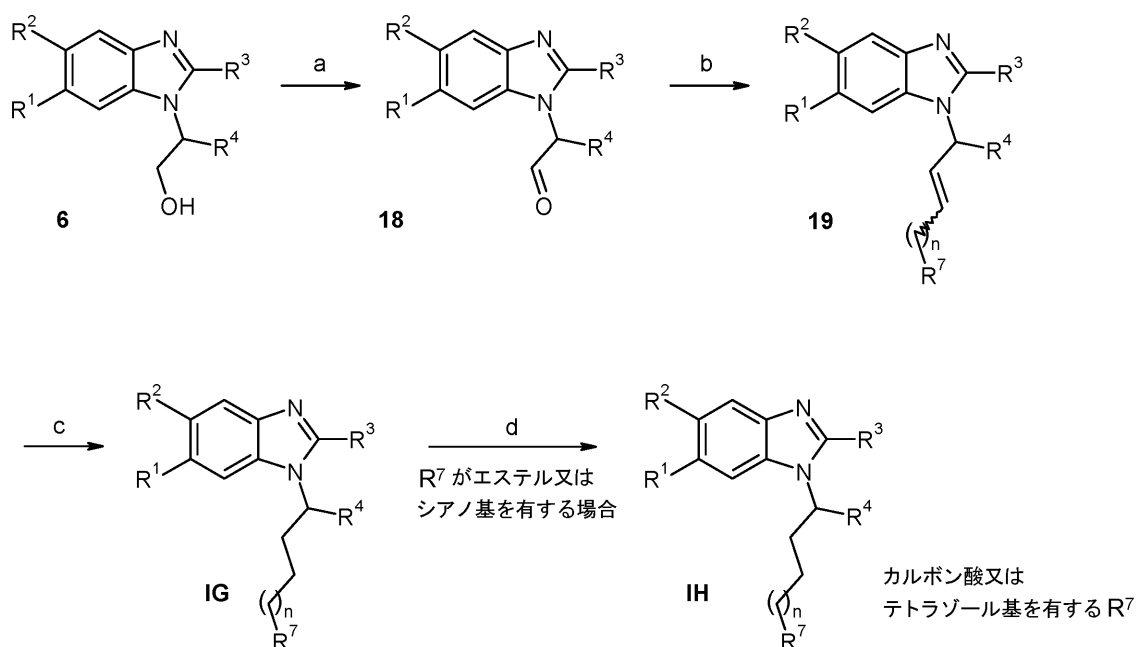
【0086】

場合により、化合物 I G は、上記の条件を適用して、それぞれ対応するカルボン酸及びテトラゾール基に変換できるエステル基又はシアノ基を有して、化合物 I H をもたすことができる（工程 d）。

【0087】

【化10】

スキーム 7



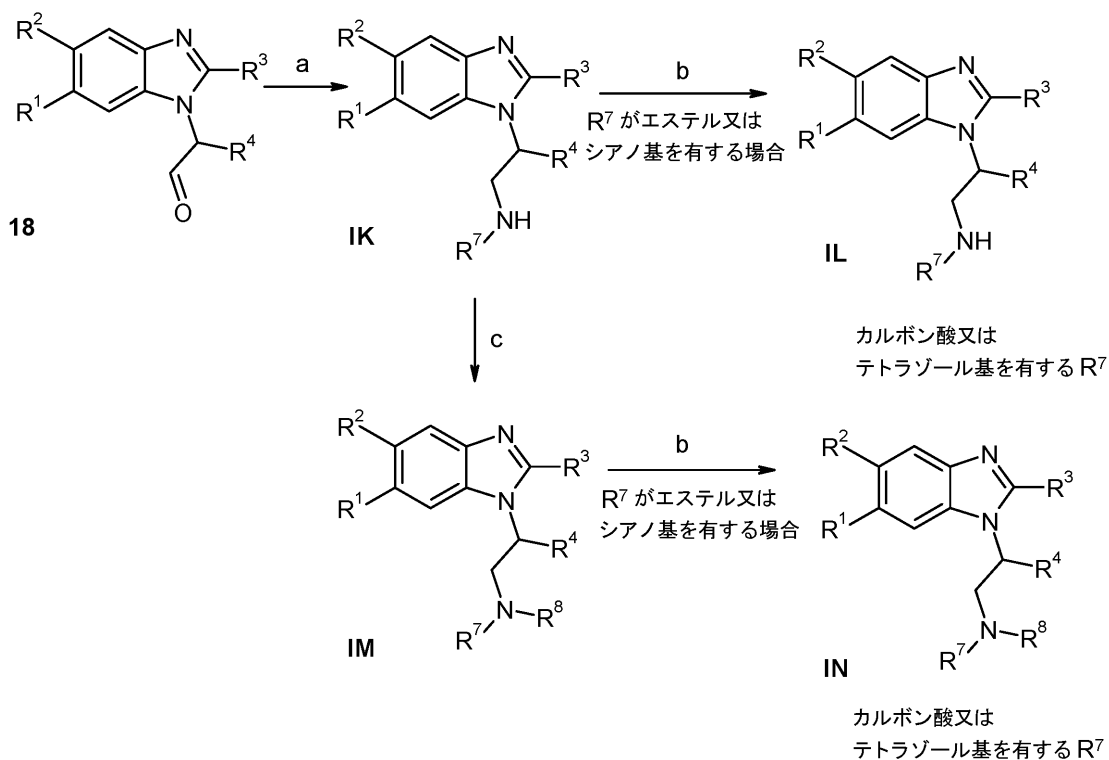
【0088】

一般式 I K ~ I N（ここで、n は 0 であり、A は窒素を意味する）の化合物は、スキーム 8 に記載のように調製することができる。中間体 18（上記のようにして調製）は、例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒中、例えばシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド又はトリフェニルシランとの二塩化ジ-*n*-ブチルスズの存在下に、アルキル-又は置換されてもよいアリールアミンと反応させて、化合物 I K をもたらす（工程 a）。化合物 I K がエステル又はシアノ基を含む場合、前述の条件を適用して、それぞれ、対応するカルボン酸及びテトラゾール基に変換することができる（工程 b）。化合物 I M は、例えば N, N'-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で例えば炭酸セシウム又は水素化ナトリウムのような適切な塩基を用いて、例えば、R⁸ LG（LG は、例えばクロロ、プロモ、OSO₂ アルキル、OSO₂ フルオロアルキル又は OSO₂ アリールのような脱離基を意味し、R⁸ は、上で定義されているとおりである）で化合物 I K をアルキル化することにより調製することができる。特定の場合には、アルキル化反応の前にアミンをカルバメート官能基（例えば、カルバミン酸 tert-ブチルエステル（Boc））に変換し、かつ文献に記載され、当業者に公知の条件下にアルキル化工程の後に Boc 保護基を除去することが有利でありうる。あるいは、化合物 I M は、R⁸ CHO タイプのアルデヒドを用い、前述の条件を適用する還元的アミノ化を経て、化合物 I K から合成することができる。化合物 I K 及び I M がエステル又はシアノ基を含む場合、上記の条件を適用して、それぞれ、対応するカルボン酸及びテトラゾール基に変換することができる。

【0089】

【化 1 1】

スキーム 8



10

20

【0090】

あるいは、化合物 I K～I Nは、スキーム 9 に従って調製することができる。中間体 8 は、例えば N，N－ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中の例えばエチルジイソプロピルアミンのような塩基及び例えば塩化アンモニウムのようなアンモニア源の存在下に、場合により 1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩と一緒に、例えば N－ヒドロキシベンゾトリアゾール－水和物のような活性化剤で、8 中の酸基を処理することにより、中間体 1 9 へ変換することができる（工程 a）。中間体 1 9 中のアミド基は、例として、例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒中で、例えば水素化アルミニウムリチウムのような還元剤で処理することにより、アミンに変換して、中間体 2 0 を得ることができる（工程 b）。又は、中間体 2 0 は、中間体 1 7（上記のようにして調製）から、例えば N，N－ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中でアジ化ナトリウムと反応させることによりそれらをアジド（中間体 2 0、工程 f）に変換し、上記と同じ方法を適用して、例えば触媒的水素化によりアジドをアミンに還元する（工程 g）ことにより得ることができる。中間体 2 0 は、前述の方法に従って、アルキル化又は還元的アミノ化により、式 I K の化合物へ変換することができる（工程 c）。化合物 I K は、さらに、前述の方法を適用して、アルキル化又は還元的アミノ化により化合物 I L へ変換することができる（工程 d）。化合物 I K 及び I M がエステル又はシアノ基を含む場合、上記の条件を適用して、それぞれ、対応するカルボン酸及びテトラゾール基に変換して、化合物 I M 及び I N をもたらすことができる（工程 e）。

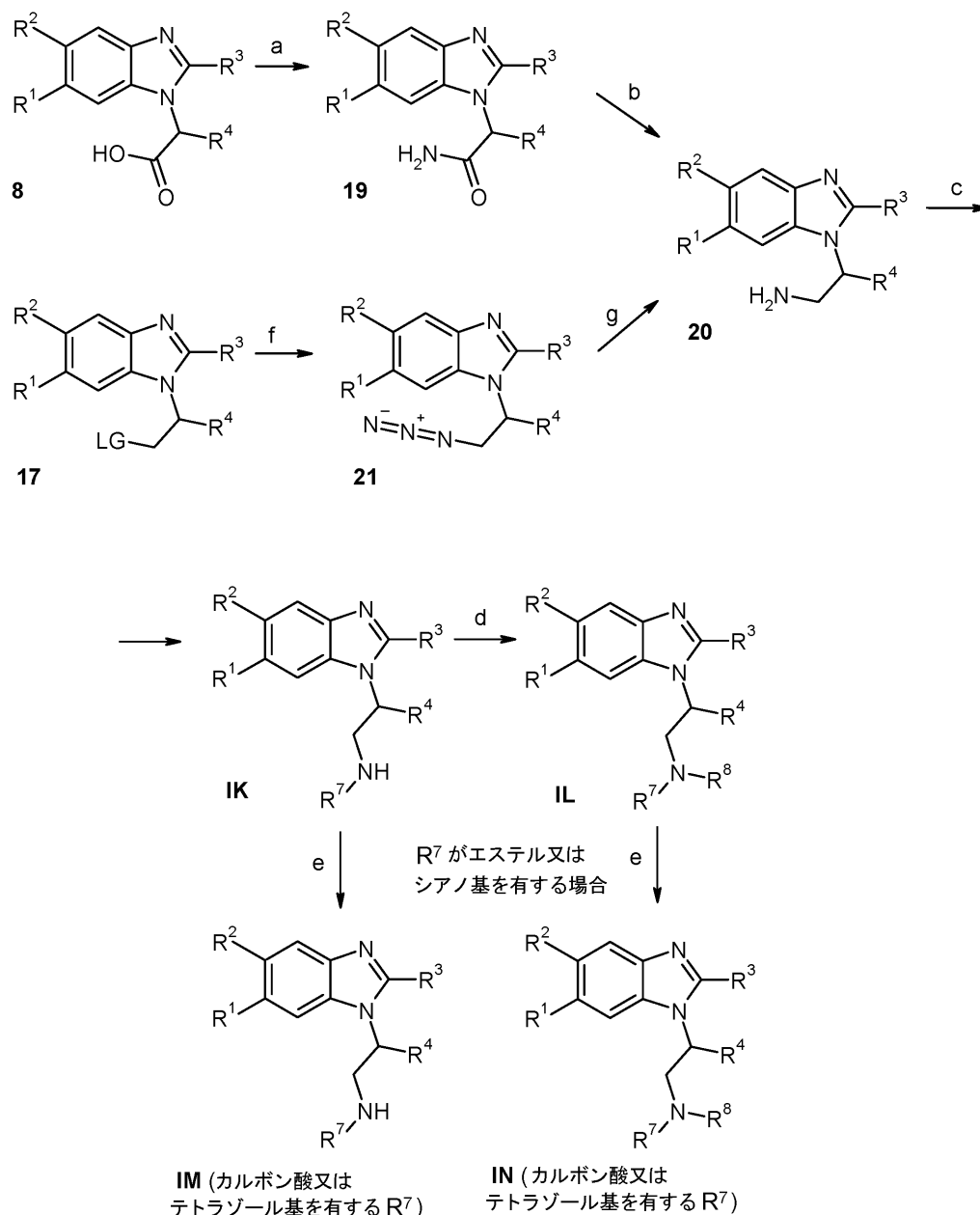
30

40

【0091】

【化 1 2】

スキーム 9



【0092】

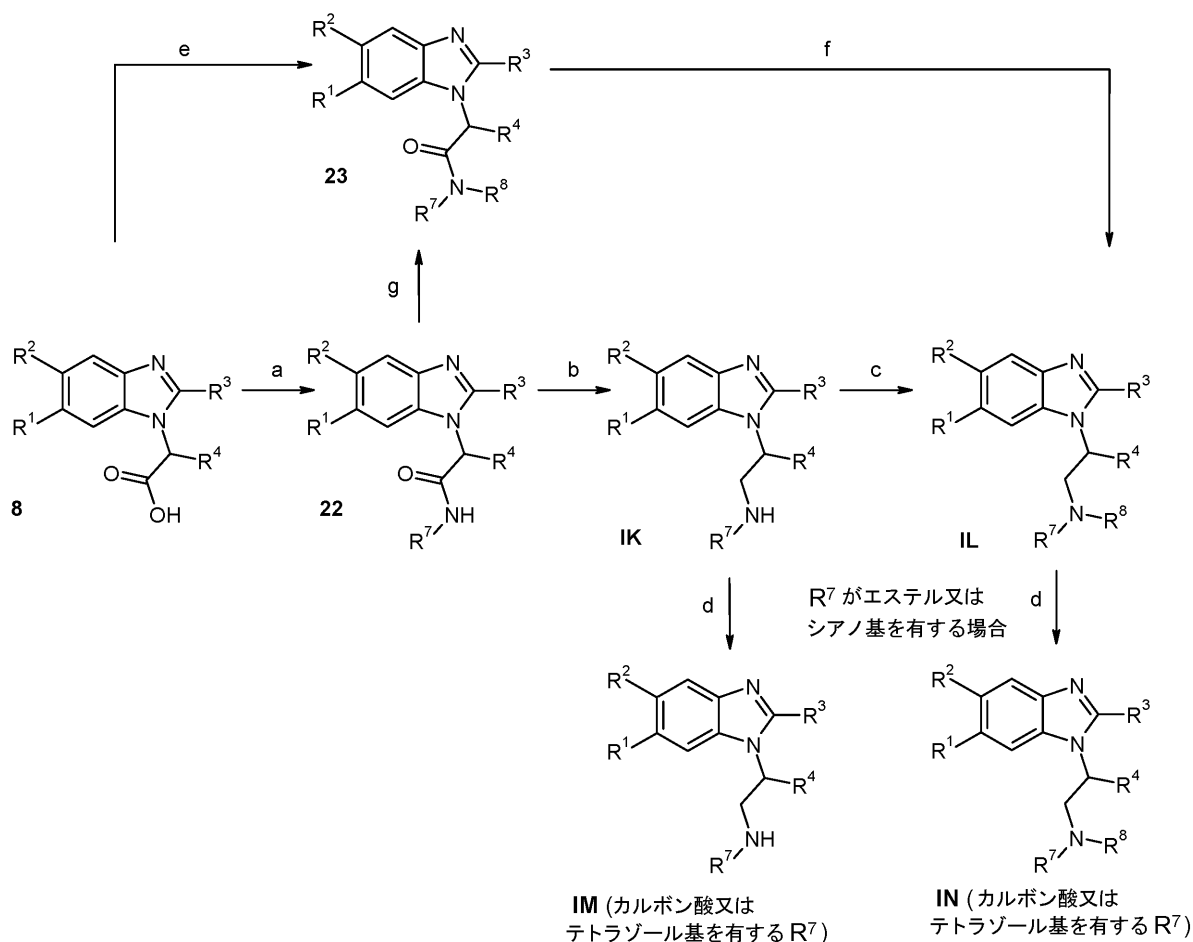
置換基 $R^1 \sim R^8$ が、工程 b と工程 f で適用される還元条件下で安定である場合、化合物 IK ~ IN は、スキーム 10 に従って調製することもできる。置換されてもよいアミン R^7NH_2 又は R^7R^8NH （市販されているか又は文献記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により得ることができる）との中間体 8 のアミドカップリングは、化合物 22（工程 a）又は化合物 23（工程 e）を与える。このタイプのアミドカップリングは、文献に広く記載されており（例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第 2 版、Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999）、場合により塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又は 4-（ジメチルアミノ）ピリジン）の存在下に、例えば N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）又はジオキサンのような適切な溶媒中で、例えば N, N-カルボニルジイミダゾール（CDI）、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール（HOBt）又は O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N, N-テトラメチルウロ

ニウムテトラフルオロボレート（TBTU）のようなカップリング試薬を用いることにより達成することができる。あるいは、中間体 22 及び 23 は、場合により例えばジクロロメタンのような溶媒中、例えば塩化チオニルで処理することにより中間体 8 をそれらの酸塩化物に変換し、さらに、例えばジクロロメタンのような適切な溶媒及び例えばトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン又は 4-（ジメチルアミノ）ピリジンのような塩基中で、場合により置換されているシクロアルキル／（ヘテロ）アリールアミンと酸塩化物を反応させることにより得ることができる。中間体 23 は、上記の方法により中間体 22 をアルキル化することにより得ることもできる（工程 g）。中間体 22 の化合物 I K への変換（工程 b）及び中間体 23 の化合物 I L への変換（工程 f）は、例として、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル又はテトラヒドロフランのような適切な溶媒中、0℃～溶媒の沸点の間の温度で、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又はボランのジメチルスルフィドもしくはテトラヒドロフラン錯体のような適切な還元剤で中間体 22 又は 23 を処理することにより達成することができる。化合物 I K の I L への変換（工程 c）ならびに化合物 I K 及び I L のそれぞれ化合物 I M 及び I N への変換（工程 d）は、上記の方法に従って達成することができる。

【0093】

【化13】

スキーム 10



【0094】

出発原料又は式（I）の化合物の一つが、一つ又は複数の反応工程の反応条件下で安定ではないか、又は反応性である 1 個又は複数個の官能基を含む場合、その決定的に重要な工程の前に当技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基（例えば、T. W. Greene と P. G. M. Wuts による "Protective Groups in Organic Chemistry", 第 2 版, 1991

, Wiley, N.Y.に記載されるようなもの)を導入することができる。このような保護基は、文献に記載の標準的な方法を用いて、合成の後の段階で除去することができる。

【0095】

化合物(1)～(7)、(9)～(11)及び(14)が立体中心を含む場合、化合物(I)は、ジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物として得ることができ、そしてこれを当技術分野において周知の方法、例えば、(キラル)HPLC又は結晶化により分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、光学的に純粋な酸との結晶化によりジアステレオマー塩を介して、又はキラル吸着剤もしくはキラル溶離液のいずれかを用いる特異的クロマトグラフィー法による対掌体の分離により、それらの対掌体に分離することができる。

10

【0096】

所望又は必要ならば、I中に存在する官能基(例えば、 CO_2 アルキル、アミノ基、シアノ基、その他)は、当業者に公知の典型的な標準的手法(例えば、LiAlH₄での CO_2 アルキルの CH_2OH への還元、 CO_2 アルキルの CO_2H への加水分解とそれに続く場合によるアミドへの変換、アミノ基のアシル化)を用いて、他の官能基に誘導体化しうる。

【0097】

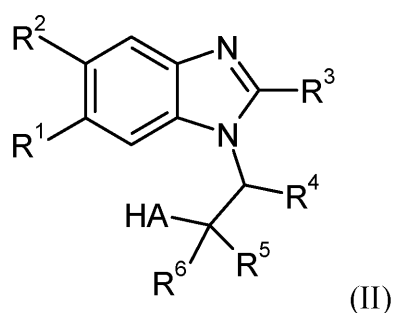
本発明は、また、式(I)の化合物の製造方法であって、以下の工程：

(a) 式(II)：

【0098】

20

【化14】



30

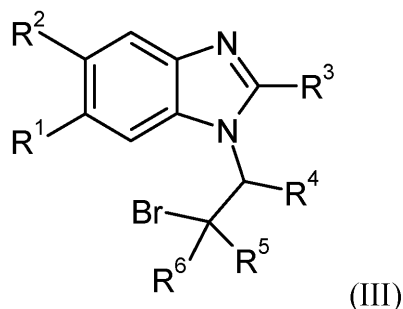
【0099】

の化合物と式 $\text{R}^7(\text{CH}_2)_n\text{X}$ の化合物との反応と、場合により、それに続いての、塩基又は酸の存在下での得られた生成物の反応(式中、A、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^7$ 及びnは、上で定義されているとおりであり、Xは脱離基である)；

(b) 式(III)：

【0100】

【化15】



40

【0101】

の化合物と式 $\text{R}^7(\text{CH}_2)_n\text{AH}$ の化合物との反応と、場合により、それに続いての、塩基又は酸の存在下での得られた生成物の反応(式中、A、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^7$ 及びnは、上で定義されているとおりである)

50

の一つを含む方法に関する。

【0102】

塩基は、例えば、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物である。その場合、反応は、好ましくは、極性溶媒、例えば、メタノール、水、テトラヒドロフラン又はこれらの混合物中で行う。

【0103】

酸は、例えば、塩酸又はギ酸である。塩酸は、好ましくはテトラヒドロフラン中で使用し、ギ酸は、イソプロパノールのようなアルコール中で使用する。

【0104】

脱離基Xは、例えば、臭化物、 $-OSO_2$ -アルキル、 $-OSO_2$ -フルオロアルキル又は $-OSO_2$ -アリアルである。

10

【0105】

本発明は、また、上記の方法により製造される、式(I)の化合物に関する。

【0106】

上述のとおり、本発明の新規な化合物は、FXRに結合し、かつこれを選択的に活性化することが見出された。したがって、これらは、FXRモジュレーター、好ましくはFXRアゴニストにより影響される疾患の治療及び予防に使用することができる。このような疾患として、脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に、高LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪肝症(NAFLD)、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病が挙げられる。

20

【0107】

同じく、本明細書で考慮されるものは、1個もしくは複数個の以下のもの：コレステロール生合成阻害剤(HMGCoA還元酵素阻害剤、例えばロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ニスバスタチン及びリバスタチン)；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤(例えば、テルビナフィン)；血漿HDL上昇剤(例えば、CETP阻害剤、例えばアナセトラピブ、R1658)；ヒトベルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ガンマアゴニスト(例えば、チアゾリジンジオン類、例えばロシグリタゾン、トログリタゾン、及びピオグリタゾン)；PPARアルファアゴニスト(例えば、クロフィブレート、フェノフィブレート及びゲムフィブロンジル(gemfibrozil))；PPAR二重アルファ／ガンマアゴニスト(例えば、ムラグリタザール、アレグリタザール、ペリグリタザール)；胆汁酸封鎖剤(例えば、アニオン交換樹脂、又は四級アミン類(例えば、コレスチラミン又はコレスチポール))；胆汁酸輸送阻害剤(BAT1)；ニコチン酸、ナイアシンアミド；コレステロール吸収阻害剤(例えば、エゼチミブ)；アシル-補酵素A：コレステロールO-アシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤(例えば、アバシミブ)；選択的エストロゲン受容体モジュレーター(例えば、ラロキシフェン又はタモキシフェン)；LXRアルファ又はベータアゴニスト、アンタゴニスト又は部分アゴニスト(例えば、22(R)-ヒドロキシコレステロール、24(S)-ヒドロキシコレステロール、T0901317又はGW3965)；ミクロソームトリグリセリド移動タンパク質(MTP)阻害剤、抗糖尿病剤、例えばインスリン及びインスリン類縁体(例えば、LysProインスリン、インスリンを含む吸入製剤；スルホニルウレア及び類縁体(例えば、トラザミド、クロルプロバミド、グリピジド(glipizide)、グリメピリド、グリブリド、グリベンクラミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、グリピジド(glypizide))、ピグアニド類(例えば、メトホルミン又はメトホルミン塩酸塩、フェノホルミン、ブホルミン)アルファ2-アンタゴニスト及びイミダゾリン類(例えば、ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサラン、エファロキサラン、フルパロキサラン)、チアゾリジンジオン類(例えば、ピオグリ

30

40

50

タゾン塩酸塩、ロシグリタゾンマレエート、シグリタゾン、トログリタゾン又はパラグリタゾン)、アルファーグルコシダーゼ阻害剤(例えば、ミグリトール、アカボース、エパルレスタット、又はボグリボース)、メグリチニド類(例えば、レパグリニド又はナテグリニド)、DPP-4阻害剤(例えば、シタグリプチンリン酸塩、サクサグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン又はデナグリプチン)、インクレチン類(例えば、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体アゴニスト(例えば、エクセナチド(Byetta(商標))、NN2211(リラグルチド)、GLP-1(7-36)アミド及びその類縁体、GLP-1(7-37)及びその類縁体、AVE-0010(ZP-10)、R1583(タスポグルチド)、GSK-716155(アルビグルチド、GSK/Human Genome Sciences)、BRX-0585(Pfizer/Biorexis)及びCJC-1134-PC(エクセンジン-4:PC-DAC(商標)及びグルコース依存性インスリノトロピックペプチド(GIP));アミリンアゴニスト(例えば、プラムリンチド、AC-137);インスリン分泌促進薬(例えば、リノグリリド、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物又はメグリチニド);SGLT-2阻害剤(例えば、ダパグリフロジン(BMS)、セルグリフロジン(Kissei)、AVE2268(Sanofi-Aventis);例えばWO00/58293A1に開示されている化合物のようなグルコキナーゼ活性化剤;抗肥満剤、例えば神経成長因子アゴニスト(例えば、アクソカイン)、成長ホルモンアゴニスト(例えば、AOD-9604)、アドレナリン作動性取り込み阻害剤(例えば、GW-320659)、5-HT(セロトニン)再取り込み/輸送体阻害剤(例えば、プロザック)、5-HT/NA(セロトニン/ノルアドレナリン)再取り込み阻害剤(例えば、シブトラミン)、DA(ドーパミン)再取り込み阻害剤(例えば、ブプロプリオン)、5-HT、NA及びDA再取り込みブロッカー、ステロイド性植物抽出物(例えば、P57)、NPY又は5(神経ペプチドY Y1又はY5)アンタゴニスト、NPY2(神経ペプチドY Y2)アゴニスト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、CCK-A(コレシストキニン-A)アゴニスト、GHSR1a(成長ホルモン分泌促進薬受容体)アンタゴニスト/逆アゴニスト、グレリン抗体、MCH1R(メラニン濃縮ホルモン1R)アンタゴニスト(例えば、SNAP7941)、MCH2R(メラニン濃縮ホルモン2R)アゴニスト/アンタゴニスト、H3(ヒスタミン受容体3)逆アゴニスト又はアンタゴニスト、H1(ヒスタミン1受容体)アゴニスト、FAS(脂肪酸シンターゼ)阻害剤、ACC-2(アセチル-CoAカルボキシラーゼ-1)阻害剤、β3(ベータアドレナリン作動性受容体3)アゴニスト、DGAT-2(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2)阻害剤、DGAT-1(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1)阻害剤、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、UCP-1(脱共役タンパク質-1)、2又は3活性化剤、レプチン又はレプチン誘導体、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、BRS3アゴニスト、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)アゴニスト、IL-6アゴニスト、MSHアゴニスト、AgRPアンタゴニスト、BRS3(ボンベシン受容体サブタイプ3)アゴニスト、5-HT1Bアゴニスト、POMCアンタゴニスト、CNTF(毛様体神経向性因子又はCNTF誘導体)、NN2211、トピラマート、グルココルチコイドアンタゴニスト、エクセンジン-4アゴニスト、5-HT_{2C}(セロトニン受容体2C)アゴニスト(例えば、ロルカセリン)、PDE(ホスホジエステラーゼ)阻害剤、脂肪酸輸送体阻害剤、ジカルボキシレート輸送体阻害剤、グルコース輸送体阻害剤、CB-1(カンナビノイド-1受容体)逆アゴニスト又はアンタゴニスト(例えば、SR141716)、リパーゼ阻害剤(例えば、オルリスタット);シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤(例えば、ロフェコキシブ及びセレコキシブ);トロンビン阻害剤(例えば、ヘパリン、アルガトロバン、メラガトラン、ダビガトラン);血小板凝集阻害剤(例えば、グリコプロテインIIb/IIIaフィブリノーゲン受容体アンタゴニスト又はアスピリン);ビタミンB6及びその薬学的に許容される塩;ビタミンB12;葉酸又はその薬学的に許容される塩もしくはエステル;抗酸化性ビタミン、例えばC及びEならびにベータカロテン;ベータブロッカー(例えば、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えばロ

サルタン、イルベサルタン又はバルサルタン；アンチオテンシン変換酵素阻害剤、例えばエナラプリル及びカプトプリル；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばニフェジピン及びジルチアザム；エンドセリアン（endothelien）アンタゴニスト；アスピリン；ATP-結合カセット輸送体-A1遺伝子発現を増進する、LXRリガンド以外の薬剤；ならびにビスホスホネート化合物（例えば、アレンドロネートナトリウム）

を組み合わせる、1個もしくは複数個の化合物もしくは本明細書で提供される組成物又はそれらの薬学的に許容される誘導体を使用する併用療法である。

【0108】

したがって、本発明は、また、上で定義したような化合物ならびに薬学的に許容される担体及び／又は佐剤を含む、医薬組成物に関する。

10

【0109】

他の好ましい態様において、本発明は、FXRモジュレーター、好ましくはFXRアゴニストにより影響される疾患の治療及び／又は予防処置方法に関する。このような疾患として、脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に、高LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NA SH）、非アルコール性脂肪肝症（NAFLD）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病が挙げられ、この方法は、有効量の式（I）の化合物をヒトに投与することを含む。

20

【0110】

本発明は、また、FXRモジュレーター、好ましくはFXRアゴニストにより影響される疾患の治療及び／又は予防処置用の、上で定義した化合物の使用を含む。このような疾患として、脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に、高LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NA SH）、非アルコール性脂肪肝症（NAFLD）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病が挙げられる。

30

【0111】

本発明は、また、FXRモジュレーター、好ましくはFXRアゴニストにより影響される疾患の治療及び／又は予防処置用の医薬を製造するための、上記の化合物の使用に関する。このような疾患として、脂質及びコレステロールレベルの上昇、特に、高LDL-コレステロール、高トリグリセリド、低HDL-コレステロール、脂質異常症、コレステロール吸収の疾患、アテローム動脈硬化症、末梢閉塞性疾患、虚血性脳卒中、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、代謝症候群、糖尿病性腎症、肥満症、コレステロール胆石症、胆汁鬱滞／肝臓の線維症、非アルコール性脂肪肝炎（NA SH）、非アルコール性脂肪肝症（NAFLD）、乾癬、癌、特に胃腸癌、骨粗鬆症、パーキンソン病及び／又はアルツハイマー病が挙げられる。そのような医薬は、上記の化合物を含む。

40

【0112】

高LDLコレステロールレベル、高トリグリセリド、脂質異常症、コレステロール胆石症、癌、インスリン非依存型糖尿病及び代謝症候群、特に、高LDLコレステロール、高トリグリセリドレベル及び脂質異常症の予防及び／又は治療が好ましい。

【0113】

同じく好ましいものは、インスリン非依存型糖尿病及び脂質異常症の予防及び／又は治療である。

【0114】

式（I）の化合物の活性を測定するために、下記の試験を実施した。結合アッセイに関する背景情報は、以下に見出すことができる：Nichols JSら、"Development of a scint

50

illation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", (1998) Anal. Biochem. 257: 112-119.

【0115】

ヒトFXRのリガンド結合ドメイン(LBD)(aa193~473)に融合した、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)及びGal4 DNA結合ドメイン(GAL)タンパク質を産生させるために、細菌及び哺乳動物発現ベクターを構築した。これを達成するために、FXR LBDをコードする配列部分を、完全長クローンからポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により増幅し、次にプラスミドベクター中にサブクローニングした。最終クローンは、DNA配列解析により検証した。

【0116】

GST-LBD融合タンパク質の誘導、発現、及びこれに続く精製は、標準法によりE. coli株BL21(pLysS)細胞で実行した(分子生物学における最新プロトコール、Wiley Press, Ausubelら編)。

【0117】

放射性リガンド結合アッセイ

FXRリガンド結合ドメインへの試験物質の結合は、放射性リガンド置換アッセイで評価した。このアッセイは、50mM HEPES、pH7.4、10mM NaCl、5mM MgCl₂、0.01%CHAPSよりなる緩衝液中で実行した。96ウェルプレートの各反応ウェルについて、40nMのGST-FXR LBD融合タンパク質を、振盪することにより50μlの最終容量で、10μgグルタチオン・ケイ酸イットリウムSPAビーズ(Pharmacia Amersham)に結合させた。放射性リガンド(例えば、20nMの2, N-ジシクロヘキシル-2-[2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アセトアミド)及び試験化合物を加え、シンチレーション近接計数を行った。全ての結合アッセイは、96ウェルプレート中で実行し、結合リガンドの量は、オプティプレート(OptiPlates)(Packard)を用いるパッカード・トップカウント(Packard TopCount)で測定した。用量応答曲線は、 6×10^{-9} M ~ 2.5×10^{-5} Mの試験化合物濃度の範囲内で遂行し、IC₅₀値を算出した。

【0118】

式(I)の化合物は、上記アッセイ(IC₅₀)において、好ましくは0.001μM ~ 10μM、より好ましくは0.001μM ~ 0.1μMの活性を有する。

【0119】

例えば、以下の化合物は、上述のアッセイにおいて以下のIC₅₀値を示した。

【0120】

10

20

30

【表 1】

実施例	h-IC ₅₀ 結合 [μM]
1	
2	0.06
3	32.1
4	0.07
5	0.04
6	0.09
7	0.02
8	0.02
9	0.1
10	0.03
11	0.02
12	0.05
13	0.1
14	2.0
15	0.07
16	0.2
17	0.2
18	1.3
19	0.05
20	0.03
21	0.6
22	0.03
23	0.02
24	0.02
25	0.8
26	0.02
27	0.3
28	0.04

10

20

30

40

50

29	0.2
30	0.5
31	0.6
32	1.0
33	0.5
34	0.04
35	0.2
36	0.09
37	0.4
38	0.1
39	0.03
40	0.1
41	0.07
42	0.2
43	0.7
44	0.4
45	0.02
46	0.1
47	0.3
48	0.5
49	0.4
50	0.1
51	0.3
52	0.08
53	0.03
54	0.1
55	0.004
56	0.05
57	0.1
58	0.1

10

20

30

40

50

59	0.06
60	0.5
61	1.4
62	0.2
63	0.09
64	0.3
65	0.2
66	0.01
67	2.5
68	0.06
69	0.7
70	0.01
71	0.06
72	0.001
73	0.1
74	0.5
75	0.09
76	0.004
77	0.003
78	0.03
79	0.6
80	0.05
81	0.01
82	0.001
83	0.0002
84	0.06
85	0.01
86	0.003
87	0.04
88	0.003

10

20

30

40

50

89	0.01
90	0.2
91	0.06
92	0.09
93	0.3
94	0.1
95	0.6
96	0.002
97	0.05
98	0.001
99	0.002
100	0.02
101	0.0002
102	0.03
103	0.10
104	0.05
105	0.04
106	0.10
107	0.01
108	0.01
109	0.03
110	0.06
111	0.02
112	0.11
113	0.002
114	0.06
115	0.002
116	0.002
117	0.04
118	0.31

10

20

30

40

50

119	0.11
120	0.03
121	0.02
122	0.18
123	0.03
124	0.003
125	0.01
126	0.03
127	0.001
128	0.02
129	0.02
130	0.3
131	0.02
132	0.01
133	0.01
134	0.01
135	0.02
136	0.1
137	6.1
138	0.3
139	0.003
140	0.07
141	8.2
142	0.005
143	0.003
144	0.2
145	0.0003
146	0.001
147	0.0004

10

20

30

40

50

【0121】

式（I）の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与の医薬製剤の形態で 사용할ことができる。それらは、例えば

、経口的に、例としては錠剤、コーティング剤、糖衣剤、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経腸的に、例としては坐剤の剤形で、非経口的に、例としては注射剤もしくは懸濁剤の剤形又は輸液の剤形で、あるいは局所的に、例としては軟膏、クリーム剤又は油剤の剤形で投与することができる。経口投与が好ましい。

【0122】

医薬製剤の製造は、記載された式 I の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩を、場合により他の治療上価値のある物質と組み合わせて、適切であり、非毒性であり、不活性であり、治療上適合性のある固体又は液体担体材料、及び所望であれば通常の医薬佐剤と一緒にガレヌス製剤の投与形態にする、当業者に周知であろう方法により実施することができる。

10

【0123】

適切な担体材料は、無機担体材料のみならず、有機担体材料でもある。従って、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩が、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の担体材料として使用できる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、並びに半固形及び液状ポリオールである（しかし、活性物質の性質によっては、軟ゼラチンカプセル剤の場合には、担体を必要としないこともある）。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖等である。注射剤に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪及び半液体又は液体ポリオールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

20

【0124】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、並びに酸化防止剤が医薬佐剤として考慮される。

【0125】

式 (I) の化合物の用量は、制御されるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、並びに投与形態に応じて広範囲に変更でき、当然それぞれの特定の症例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約 1 ~ 1000 mg、特に約 1 ~ 300 mg の 1 日量が考慮される。疾患の重篤度及び正確な薬物動態学的プロファイルに応じて、化合物を、単回又は複数回の一日投与量、例えば、1 ~ 3 の投与単位で投与することができる。

30

【0126】

医薬製剤は、好都合には、式 (I) の化合物を約 1 ~ 500 mg、好ましくは 1 ~ 100 mg 含有する。

【0127】

下記の実施例は、本発明を更に詳細に説明するために役立つ。しかし、これらは本発明の範囲をどのようにも制限することを意図しない。

【0128】

実施例

実施例 1

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキシル - 2 - シクロヘキシルメトキシエチル) - 5, 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール

N, N - ジメチルホルムアミド 6 mL 中の 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エタノール (実施例 1、中間体 c) 0.58 g (1.48 mmol)、水素化ナトリウム (1.5 mmol、鉱油中 55% 分散液) 71 mg の溶液に、5 分後、ブロモメチルシクロヘキサン 0.32 g (1.78 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C に温め、4 時間後、さらに水素化ナトリウム 71 mg 及びブロモメチルシクロヘキサン 0.32 g (1.78 mmol) を加えた。第三パッ

50

チの水素化ナトリウム及びブロモメチルシクロヘキサンを3時間後に加えた。一晚攪拌した後、反応混合物を水及び酢酸エチル上に注ぎ、抽出し、水相を酢酸エチルで2回抽出して、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、ブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、蒸発させた。粗生成物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（1：0～4：1）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体として生成した（39%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 487.3$ [M+H]。

【0129】

中間体

a) 2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-1*H*-ベンゾイミダゾール1, 2-ジアミノ-4, 5-ジフルオロベンゼン50.7 g（0.35 mol）、4-クロロ安息香酸55.1 g（0.35 mol）及びポリリン酸507 gの混合物を160℃に加熱し、この温度で90分間攪拌した。55℃に冷却した後、水1000 mL及び酢酸エチル500 mLを加えた。氷冷下、32%水酸化ナトリウム水溶液およそ1000 mLを加えた（約pH 9）。懸濁液をデカライト上で濾過して、フィルターケーキを酢酸エチル1.5 Lで洗浄した。相を分離して、水相を酢酸エチル0.5 Lで洗浄した。有機相を1 M水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。溶液にシリカゲルを加えて、溶媒を蒸発させた。吸着させた粗生成物を、溶離剤として*n*-ヘプタン：酢酸エチルの勾配（4：1～1：1、*v/v*）を使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な形で生成物を含有している画分をプールして、蒸発させた。残りの画分を酢酸エチルに溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで2回洗浄し、合わせた水層を酢酸エチルで1回抽出して、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。シリカゲル上でクロマトグラフィーを行って、化合物の第二バッチを得た。総収率：明黄色の固体75 g（80%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 264.9$ [M+H]。

【0130】

b) [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド750 mL中の2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-1*H*-ベンゾイミダゾール75 g（0.28 mol）の溶液に、炭酸セシウム116 g（0.33 mol）及びブロモ-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル（市販されている）88 g（0.35 mol）を加えた。混合物を100℃に加熱し、90分間攪拌した後、さらに炭酸セシウム116 g及びブロモ-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル88 gを加えた。6時間後、さらに炭酸セシウム116 g及びブロモ-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル88 gを加えた。22時間後（総反応時間）、反応混合物を30℃に冷却して、氷水1 L及び酢酸エチル2 L上に注いだ。相を分離して、水相を酢酸エチル500 mLで抽出した。合わせた有機相を、氷水500 mLで3回、ブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。溶液に、シリカゲルを加えて、溶媒を蒸発させた。吸着させた粗生成物を、溶離剤として*n*-ヘプタン：酢酸エチル（9：1 *v/v*）を使用したシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有している画分をプールして、懸濁液を形成するまで溶媒を蒸発させた。懸濁液を氷浴中で冷却し、濾過して、所望の生成物を無色の固体として92 g（75%）を得た。MS（Turbo Spray）： $m/z = 433.1$ [M+H]。

【0131】

c) 2-[2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール

テトラヒドロフラン20 mL中の[2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル1.0 g（2.3 mmol）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム88 mg（2.3 mmol）を加えた。僅か

な加温が生じた。15分後、反応混合物を水及び酢酸エチル上に注ぎ、抽出し、水相を酢酸エチルで2回抽出して、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、蒸発させた。粗生成物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチルの勾配（100：0～100：40 v/v）で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（67%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 391.2$ [M+H]。

【0132】

実施例2及び3

標記化合物を、*n*-ヘプタン／5%イソプロパノールの混合物で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）により2-（4-クロロフェニル）-1-（1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシエチル）-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール（実施例1）の立体異性体の分離により得た。

10

【0133】

（-）-2-（4-クロロフェニル）-1-（1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシエチル）-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

白色の泡状物。MS（Turbo Spray）： $m/z = 487.3$ [M+H]。

【0134】

（+）-2-（4-クロロフェニル）-1-（（S）-1-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルメトキシエチル）-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

20

白色の固体。MS（Turbo Spray）： $m/z = 487.4$ [M+H]。

【0135】

実施例4

4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-安息香酸

ジオキサン3mL中の4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-安息香酸エチルエステル0.22g（0.4mmol）の溶液に、水酸化リチウム水和物50mg（1.2mmol）及び水3mLを加えて、溶液を100℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、ジオキサンを蒸発させ、1N塩酸7.6mLを攪拌しながら加えた。得られた懸濁液を濾過し、水で十分に洗浄し、フィルターケーキを高減圧下で乾燥させて、生成物を白色の固体として得た（94%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 509.2$ [M+H]。

30

【0136】

中間体

4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-安息香酸エチルエステル

テトラヒドロフラン3mL中の2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエタノール（実施例1、中間体c）0.3g（0.77mmol）の溶液に、4-ヒドロキシ安息香酸エチル0.13g（0.84mmol）及びトリフェニルホスフィン0.22g（0.84mmol）を加えた。溶液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン2mLに溶解したアゾジカルボン酸ジエチル0.15g（0.84mmol）を滴下して、反応物を室温で18時間攪拌した。反応物をシリカゲル上に吸着させ、*n*-ヘプタン：酢酸エチルの勾配（100：0～100：40 v/v）で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の泡状物として生成した（55%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 539.2$ [M+H]。

40

【0137】

実施例5及び6

標記化合物を、*n*-ヘプタン／30%エタノール／0.5%ギ酸の混合物で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）による4-〔2-〔2-（4-クロロ

50

フェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 安息香酸 (実施例 4) の立体異性体の分離により得た。

【0138】

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 511. 0 [M+H] 。

【0139】

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 511. 1 [M+H] 。

10

【0140】

実施例 7

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - 安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (99%) 。MS (Turbo Spray) : m/z = 527. 0 [M-H] 。

【0141】

中間体

20

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の泡状物 (81%) 。MS (Turbo Spray) : m/z = 543. 0 [M+H] 。

【0142】

30

実施例 8 及び 9

標記化合物を、n-ヘプタン / 10% エタノール / 0. 5% ギ酸の混合物で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - 安息香酸 (実施例 7) の立体異性体の分離により得た。

【0143】

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - 安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 529. 0 [M+H] 。

【0144】

40

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - フルオロ - 安息香酸

白色の固体 (Turbo Spray) : m/z = 529. 0 [M+H] 。

【0145】

実施例 10

3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5, 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (96%) 。MS (Tu

50

r b o S p r a y) : m/z = 545. 1 [M+H]。

【0146】

中間体

3-クロロ-4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸メチルエステル
標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール
(実施例1、中間体c) 及び3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の泡状物(81%)。MS (T u r b o S p r a y) : m/z = 559. 1 [M+H]。

10

【0147】

実施例11

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3-メチル-安息香酸
標記化合物を、実施例4と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3-メチル-安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体(87%)。MS (T u r b o S p r a y) : m/z = 523. 0 [M-H]。

20

【0148】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3-メチル-安息香酸メチルエステル
標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール
(実施例1、中間体c) 及び4-ヒドロキシ-3-メチル-安息香酸メチルエステル(市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。無色の油状物(60%)。MS (T u r b o S p r a y) : m/z = 539. 2 [M+H]。

30

【0149】

実施例12及び13

標記化合物を、n-ヘプタン/10%エタノール/0.5%ギ酸の混合物で溶離するキラル分取HPLC (C h i r a l p a k A D) による4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3-メチル-安息香酸(実施例11)の立体異性体の分離により得た。

【0150】

(-) -4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3-メチル-安息香酸

白色の固体。MS (T u r b o S p r a y) : m/z = 525. 0 [M+H]。

40

【0151】

(+) -4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3-メチル-安息香酸

白色の固体。MS (T u r b o S p r a y) : m/z = 525. 0 [M+H]。

【0152】

実施例14

2- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、2- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体(66%)。MS (T u r b o S p

50

ray) : $m/z = 509.2$ [M-H]。

【0153】

中間体

2- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c) 及びサリチル酸メチル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (50%)。MS (Turbospray) : $m/z = 525.0$ [M+H]。

10

【0154】

実施例15

3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸エチルエステルから調製した。白色の固体 (57%)。MS (Turbospray) : $m/z = 509.2$ [M-H]。

【0155】

中間体

3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸エチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c) 及び3-ヒドロキシ安息香酸エチル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (32%)。MS (Turbospray) : $m/z = 539.2$ [M+H]。

20

【0156】

実施例16

3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -4-メチル安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -4-メチル安息香酸エチルエステルから調製した。白色の固体 (84%)。MS (Turbospray) : $m/z = 525.0$ [M+H]。

30

【0157】

中間体

a) 3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -4-メチル安息香酸エチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c) 及び3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸エチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (16%)。MS (Turbospray) : $m/z = 539.2$ [M+H]。

40

【0158】

b) 3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸メチルエステル

塩酸 32 mL (メタノール中 1.25 M) 中の 3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸 (市

50

販されている)の溶液を5時間還流した。室温に冷却した後、溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液上に注いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、生成物を白色の固体として得て(99%)、それは次の工程にとって十分純粋であった。MS (Turbo Spray): $m/z = 165.1$ [M-H]。

【0159】

実施例17

3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2-メチル-安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2-メチル-安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体(65%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 523.0$ [M-H]。

10

【0160】

中間体

3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2-メチル-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール(実施例1、中間体c)及び3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル(市販されている)から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体(9%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 539.2$ [M+H]。

20

【0161】

実施例18

5- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-2-カルボン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、5- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルから調製した。白色の固体(56%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 510.3$ [M-H]。

30

【0162】

中間体

5- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール(実施例1、中間体c)及び5-ヒドロキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(市販されている)から調製した。白色の固体(82%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 526.1$ [M+H]。

40

【0163】

実施例19

6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸メチルエステルから調製した。白色の固体(57%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 510.2$ [M-H]。

50

【0164】

中間体

6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c) 及び6-ヒドロキシニコチン酸メチル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。無色の油状物 (78%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 526. 2 [M+H]

【0165】

実施例20及び21

標記化合物を、n-ヘプタン/10%エタノール/0.5%ギ酸の混合物で溶離するキラル分取HPLC (Chiralpak AD) による6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸 (実施例19) の立体異性体の分離により得た。

【0166】

(+) -6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 510. 1 [M-H]。

【0167】

(-) -6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 510. 1 [M-H]。

【0168】

実施例22

5-クロロ-6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (98%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 544. 0 [M-H]。

【0169】

中間体

a) 6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c) 及び5-クロロ-6-ヒドロキシニコチン酸メチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (83%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 560. 3 [M+H]。

【0170】

b) 5-クロロ-6-ヒドロキシニコチン酸メチルエステル

塩酸28mL (35mmol) (メタノール中1.25M) 中の3-クロロ-2-ヒドロキシピリジン-5-カルボン酸2.0g (11.5mmol) の溶液を、還流下で5時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、10%重炭酸ナトリウム水溶液100mL及び酢酸エチル100mL上に注ぎ、抽出して、ブライン100mLで洗浄した。水層を酢酸エチル100mLで2回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。明黄色の残留物を、tert-ブチルメチルエーテル30mL中に懸濁し、室温で1時間攪拌し、濾過して、所望の化合物を白色の固体として得て (55%)、それは次の工程にとって

10

20

30

40

50

十分純粋であった。MS (Turbo Spray) : $m/z = 188.1$ [M+H]。

【0171】

実施例 23 及び 24

標記化合物を、*n*-ヘプタン／10%エタノール／0.5%ギ酸の混合物で溶離するキラル分取HPLC (Chiralcel OD) による5-クロロ-6-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ニコチン酸 (実施例 22) の立体異性体の分離により得た。

【0172】

(+) - 5-クロロ-6-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ニコチン酸

10

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 543.9$ [M+H]。

【0173】

(-) - 5-クロロ-6-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ニコチン酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 543.9$ [M+H]。

【0174】

実施例 25

5-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-4-メチル-ピリミジン-2-カルボン酸

20

標記化合物を、実施例 4 と同様に、5-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-4-メチル-ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。白色の固体を、酢酸エチル：メタノール (100 : 0 ~ 70 : 30 v/v) の勾配で MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色の固体として得た (53%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 525.0$ [M-H]。

【0175】

中間体

5-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-4-メチル-ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル

30

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び 5-ヒドロキシ-ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (81%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 555.3$ [M+H]。

【0176】

実施例 26

4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-チエノ〔3,2-c〕ピリジン-7-カルボン酸

40

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-チエノ〔3,2-c〕ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルから調製した。白色の固体 (86%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 568.1$ [M+H]。

【0177】

中間体

4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール

50

－１－イル］－２－シクロヘキシル－エトキシ}－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－７－カルボン酸エチルエステル

N，N－ジメチルホルムアミド 3 mL 中の 2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エタノール（実施例 1、中間体 c）0.2 g（0.51 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム 27 mg（0.61 mmol）を加えた。15 分後、クロロチエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－７－カルボン酸エチルエステル 148 mg（0.61 mmol）を加えて、攪拌を室温でさらに 2 時間続けた。反応物を 1 N 塩酸水溶液 20 mL 及び酢酸エチル 20 mL 上に注いだ。相を分離し、水層を酢酸エチル 20 mL で抽出し、合わせた有機層を水 20 mL 及びブライン 20 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、n－ヘプタン：酢酸エチル（100：0～75：25）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色の固体として得た（71％）。MS（Turbo Spray）：m/z = 596.3 [M+H]。

10

【0178】

実施例 27 及び 28

標記化合物を、n－ヘプタン／15％エタノール／0.5％ギ酸の混合物で溶離するキラル分取 HPLC（Chiralpak AD）による 4－{2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エトキシ}－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－７－カルボン酸（実施例 26）の立体異性体の分離により得た。

20

【0179】

(+)－4－{2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エトキシ}－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－７－カルボン酸

白色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 566.0 [M-H]。

【0180】

(-)－4－{2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エトキシ}－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－７－カルボン酸

30

白色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 566.0 [M-H]。

【0181】

実施例 29

2－（４－クロロフェニル）－１－〔１－シクロヘキシル－２－（ピリジン－２－イルオキシ）－エチル］－５，６－ジフルオロ－1H－ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エタノール（実施例 1、中間体 c）及び 2－ヒドロキシピリジン（市販されている）から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ－tert－ブチルに置き換えて調製した。粗生成物を、n－ヘプタン：酢酸エチル（100：0～50：50）の勾配で MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体（79％）。MS（Turbo Spray）：m/z = 468.3 [M+H]。

40

【0182】

実施例 30

6－{2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エトキシ}－ピリジン－２－カルボン酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、6－{2－〔2－（４－クロロフェニル）－５，６－ジフルオロベンゾイミダゾール－１－イル］－２－シクロヘキシル－エトキシ}－ピリジン－２－カルボン酸エチルエステルから調製した。白色の固体（91％）。MS（

50

Turbo Spray) : $m/z = 510.3$ [M-H]。

【0183】

中間体

6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

標記化合物を、実施例26、中間体と同様に、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配を使用して2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）及び6-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸エチル（市販されている）から調製した。明黄色の泡状物（89%）。MS (Turbo Spray) : $m/z = 540.2$ [M+H]。

10

【0184】

実施例31

2- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -6-メトキシイソニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、2- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -6-メトキシイソニコチン酸メチルエステルから調製した。白色の固体（85%）。MS (Turbo Spray) : $m/z = 540.2$ [M-H]。

20

【0185】

中間体

2- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -6-メトキシイソニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）及び2-ヒドロキシ-6-メトキシイソニコチン酸メチルエステル（市販されている）から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。明黄色の油状物（77%）。MS (Turbo Spray) : $m/z = 556.2$ [M+H]。

30

【0186】

実施例32

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体（73%）。MS (Turbo Spray) : $m/z = 473.1$ [M-H]。

【0187】

中間体

a) [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -シクロヘキシル-酢酸エチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド10mL中の2- (4-クロロフェニル) ベンゾイミダゾール（市販されている）1.0g（4.4mmol）の溶液に、炭酸セシウム4.6g（14.0mmol）及びブロモシクロヘキシル-酢酸エチルエステル（市販されている）3.3g（13.1mmol）を加えて、褐色の懸濁液を100℃で22時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水上に注いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。濾液にシリカゲルを加えて、溶媒を蒸発させた。吸着させた粗生成物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～50：50）

40

50) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (58%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 397.2$ [M+H]。

【0188】

b) 2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール

乾燥テトラヒドロフラン75mL中の[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル5.0g (12.6mmol) の溶液を0℃に冷却して、水素化アルミニウムリチウム0.5g (13.3mmol) を加えた。冷却浴を除去して、攪拌を室温で2時間続けた。反応物を10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液300mL及び酢酸エチル300mL上に注いだ。相を分離して、水層を酢酸エチル300mLで抽出した。合わせた有機層をブライン300mLで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、所望の化合物を白色の泡状物として得て、それは次の工程にとって十分純粋であった。MS (Turbo Spray) : $m/z = 355.2$ [M+H]。

10

【0189】

c) 4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール及び4-ヒドロキシ安息香酸メチル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (58%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 489.3$ [M+H]。

20

【0190】

実施例33

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-フルオロ-安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-フルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (91%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 493.3$ [M+H]。

30

【0191】

中間体

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール及び3-フルオロ-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。白色の固体 (91%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 507.3$ [M+H]。

40

【0192】

実施例34

2-(4-クロロフェニル)-1-[1-シクロヘキシル-2-(2-フルオロフェノキシ)-エチル]-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

N,N-ジメチルホルムアミド2mL中の2-フルオロフェノール27mg (0.24mmol) の溶液に、水素化ナトリウム11mg (0.24mmol、鉱油中55%分散液) を加えて、反応混合物を室温で10分間攪拌した。懸濁液に、1-(2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル)-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール100mg (0.22mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌して、次に、1N塩酸30mL及び酢酸エチル30mL上に注いだ。相を分離して、水層を酢酸エチル

50

30 mLで2回抽出した。合わせた有機層を、水30 mLで2回、ブライン30 mLで1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色の固体として得た（9%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 485.3$ [M+H]。

【0193】

中間体

1-（2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル）-2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

ジクロロメタン3 mL中の2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）0.2 g（0.51 mmol）の溶液を0℃に冷却して、トリフェニルホスフィン134 mg（0.51 mmol）及び四臭化炭素170 mg（0.51 mmol）を加えた。反応物を室温で48時間攪拌して、次に蒸発させた。残留物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色の固体として得た（9%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 453.0$ [M+H]。

【0194】

実施例35

2-（4-クロロフェニル）-1-〔1-シクロヘキシル-2-（ピリジン-3-イルオキシ）-エチル〕-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

N, N-ジメチルホルムアミド3 mL中の3-ヒドロキシピリジン46 mg（0.48 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム21 mg（0.48 mmol、鉱油中55%分散液）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した。この懸濁液に、1-（2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル）-2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール（実施例34、中間体）0.2 g（0.44 mmol）を加えて、反応混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物を1N塩酸30 mL及び酢酸エチル30 mL上に注いで、相を分離した。水層を酢酸エチル30 mLで抽出した。合わせた有機層を水30 mLで2回、ブライン30 mLで1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色の固体として得た（65%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 468.2$ [M+H]。

【0195】

実施例36

2-（4-クロロフェニル）-1-〔1-シクロヘキシル-2-（ピリジン-4-イルオキシ）-エチル〕-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例35と同様に、1-（2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル）-2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール（実施例34、中間体）及び4-ヒドロキシピリジンから、室温で反応時間3日後に調製した。白色の固体（32%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 468.2$ [M+H]。

【0196】

実施例37

2-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-イソニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、2-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-

イソニコチン酸メチルエステルから調製した。白色の固体（94%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 510.2$ [M-H]。

【0197】

中間体

2-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-イソニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例35と同様に、1-（2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル）-2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール（実施例34、中間体）及び2-ヒドロキシピリジン-4-カルボン酸メチルから、室温で反応時間4日後、n-ヘプタン：酢酸エチル100：0～70：30の勾配を使用して調製した。明黄色の固体（19%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 526.2$ [M+H]。

10

【0198】

実施例38

2-（4-クロロフェニル）-1-（1-シクロヘキシル-2-フェノキシ-エチル）-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

テトラヒドロフラン4mL中の2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）0.2g（0.51mmol）の溶液に、フェノール53mg（0.56mmol）及びトリ-n-ブチルホスフィン124mg（0.61mmol）を加えた。反応混合物を0℃に冷まして、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド106mg（0.61mmol）を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を蒸発させた。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配でMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。MS（Turbo Spray）： $m/z = 467.2$ [M+H]。

20

【0199】

実施例39

4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-3-トリフルオロメチル-安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-3-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～0：100）、続いて酢酸エチル：メタノール（100：0～50：50）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体（45%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 576.9$ [M-H]。

30

【0200】

中間体

4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-3-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステル

40

標記化合物を、実施例26、中間体と同様に、2-〔2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）及び4-クロロ-3-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステル（市販されている）から、反応時間6時間後、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配を使用して調製した。白色の固体（32%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 493.3$ [M+H]。

【0201】

実施例40及び41

標記化合物を、n-ヘプタン／10%エタノール（0.5%ギ酸を含有している）の混

50

合物で溶離するキラル分取HPLC (Chiralpak AD) による4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-トリフルオロメチル安息香酸 (実施例38) の立体異性体の分離により得た。

【0202】

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 576.9$ [M-H]。

【0203】

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 576.9$ [M-H]。

【0204】

実施例42

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体を、n-ヘプタン : 酢酸エチル (100 : 0 ~ 0 : 100)、続いて酢酸エチル : メタノール (100 : 0 ~ 50 : 50) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体 (45%)。

MS (Turbo Spray) : $m/z = 547.3$ [M-H]。

【0205】

中間体

a) 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エタノール (実施例1、中間体c) 及び2, 6 - ジフルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。明黄色の油状物 (85%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 561.2$ [M+H]。

【0206】

b) 2, 6 - ジフルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例16、中間体bと同様に、2, 6 - ジフルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (市販されている) から調製した。MS (Turbo Spray) : $m/z = 189.1$ [M+H]。

【0207】

実施例43及び44

標記化合物を、n-ヘプタン / 10%エタノール (0.5%ギ酸を含有している) で溶離するキラル分取HPLC (Chiralpak AD) による4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸 (実施例42) の立体異性体の分離により得た。

【0208】

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミ

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-2, 6-ジフルオロ-安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 547.3$ [M+H]。

【0209】

(一)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-2, 6-ジフルオロ-安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 547.3$ [M+H]。

【0210】

実施例 45

(6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸
テトラヒドロフラン 2 mL 中の (6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸エチルエステル 0.18 g (0.32 mmol) の溶液に、水 2 mL 及び 32% 水酸化ナトリウム水溶液 0.13 mL (0.77 mmol) を加えた。混合物を 75℃ で 1.5 時間攪拌して、次に 1 M 塩酸水溶液 20 mL 上に注いだ。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、蒸発乾固した。残留物をアセトニトリル及び水の混合物中に懸濁し、濾過し、アセトニトリルで洗浄して、所望の生成物を白色の固体として得た (61%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 542.3$ [M+H]。

【0211】

中間体

a) (6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸エチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び (6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸エチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。得られた固体を、ヘプタン及び tert-ブチルメチルエーテル (100:0~70:30) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色の油状物として得た (60%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 570.4$ [M+H]。

【0212】

b) (6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸エチルエステル

(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸エチルエステル 0.64 g (2.23 mmol) 及び 10% パラジウム担持炭 0.064 g の懸濁液を、1.7 bar で 1 時間水素化した。反応混合物を、Dicalite Speed Plus 上で濾過し、エタノールで洗浄し、濾液をシリカゲルで処理して、蒸発させた。残留物を、ヘプタン: 酢酸エチル (100:0~0:100)、続いて酢酸エチル: メタノール (100:0~50:50) からの勾配で MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の固体として得た (91%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 198.0$ [M+H]。

【0213】

c) (6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸エチルエステル

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシピリジン (市販されている) 0.5 g (2.5 mmol) の水で冷した溶液に、水素化ナトリウム 0.12 g (2.7 mmol) (鉱油中 55% 分散液) を加えた。激しいガス発生が止まった後、反応混合物を 15 分間攪拌して、次にブromo酢酸エチル 0.41 mL (3.72 mmol) を滴下した。明

褐色の懸濁液を室温で1時間攪拌し、水上に注いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発させた。得られた固体を、ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配でMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色の油状物として得た（90%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 288.0$ [M+H]。

【0214】

実施例46

4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3-フルオロ-安息香酸

10

標記化合物を、実施例4と同様に、4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3-フルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体（97%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 554.2$ [M-H]。

【0215】

中間体

4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3-フルオロ-安息香酸メチルエステル

20

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）及び3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（市販されている）から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて、反応時間18時間で調製した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色の固体として得た（58%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 570.4$ [M+H]。

【0216】

実施例47

2- (6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-3-イルオキシ) -2-メチル-プロピオン酸

30

標記化合物を、実施例43と同様に、2- (6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-3-イルオキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルから調製した。粗生成物を、Phenomenex Gemini HPLC分取カラム（アセトニトリル：水（0.5%ギ酸を含む）50：50～98：2）上で精製して、所望の化合物を白色の泡状物として得た（70%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 570.3$ [M+H]。

40

【0217】

中間体

a) 2- (6- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -ピリジン-3-イルオキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）及び2- (6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて、反応時間72時間で調製した。残留物を、n-ヘプタン：tert-ブチ

50

ルメチルエーテル（100：0～50：50）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色の泡状物として得た（84％）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 598.3$ [M+H]。

【0218】

b) 2-（6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル

エタノール3mL中の2-（6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル0.29g（0.92mmol）の溶液に、10％パラジウム担持炭29mgを加えた。懸濁液を1.5barで0.75時間水素化した。触媒をDicalite Speed Plus上で濾別し、エタノールで洗浄し、濾液を蒸発乾固して、所望の化合物を明褐色の固体として得た（94％）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 226.1$ [M+H]。

10

【0219】

c) 2-（6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン5mL中の6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシピリジン（市販されている）0.5g（2.48mmol）の水で冷した溶液に、水素化ナトリウム0.12g（2.7mmol）（鉱油中55％分散液）を分割して加えた。激しいガス発生が止まった後、反応混合物をさらに20分間攪拌して、次に α -プロモイソ酪酸エチル（市販されている）0.44mL（3.0mmol）を滴下した。明褐色の懸濁液を室温で23時間攪拌して、次に水に注いだ。水相を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。シリカゲルを濾液に加えて、スラリーを蒸発させた。得られた固体を、ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の油状物として得た（38％）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 316.1$ [M+H]。

20

【0220】

実施例48及び49

標記化合物を、n-ヘプタン／15％エタノール（0.5％ギ酸を含有している）で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）による2-（6-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ピリジン-3-イルオキシ）-2-メチル-プロピオン酸（実施例47）の立体異性体の分離により得た。

30

【0221】

(+) - 2-（6-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ピリジン-3-イルオキシ）-2-メチル-プロピオン酸

白色の固体。MS（Turbo Spray）： $m/z = 570.3$ [M+H]。

【0222】

(-) - 2-（6-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ピリジン-3-イルオキシ）-2-メチル-プロピオン酸

白色の固体。MS（Turbo Spray）： $m/z = 570.3$ [M+H]。

40

【0223】

実施例50

1-（6-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-ピリジン-3-イルオキシ）-シクロプロパンカルボン酸

標記化合物を、実施例43と同様に、1-（6-〔2-〔2-（4-クロロフェニル

50

)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから調製した。粗生成物を、Phenomenex Gemini HPLC分取カラム(アセトニトリル:水(0.5%ギ酸を含む)50:50~98:2)上で精製して、所望の化合物を白色の固体として得た(62%)。MS(Turbo Spray): $m/z=568.3$ [M+H]。

【0224】

中間体

a) 1-(6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール(実施例1、中間体c)及び1-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて、反応時間72時間で調製した。残留物を、n-ヘプタン:tert-ブチルメチルエーテル(100:0~50:50)の勾配で溶離するMPLCシステム(Combiflash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色の泡状物として得た(74%)。MS(Turbo Spray): $m/z=582.1$ [M+H]。

【0225】

b) 1-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

エタノール4mL中の1-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル0.39g(1.3mmol)の溶液に、10%パラジウム担持炭39mgを加えた。懸濁液を1.5barで1時間水素化した。触媒をDicalite Speed Plus上で濾別し、エタノールで洗浄し、濾液を蒸発乾固して、所望の化合物を明褐色の固体として得た(97%)。MS(Turbo Spray): $m/z=210.1$ [M+H]。

【0226】

c) 1-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

テトラヒドロフラン8mL中の2-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-4-ブロモ酪酸メチルエステル0.55g(1.45mmol)の溶液を0℃に冷却して、カリウムtert-ブトキシド0.17g(1.5mmol)を加えた。得られた淡黄色の溶液を室温で3時間攪拌して、次に水へ注いだ。水相を酢酸エチルで3回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、生成物を無色の油状物として得て(92%)、それは次の工程にとって十分純粋であった。MS(Turbo Spray): $m/z=210.1$ [M+H]。

【0227】

d) 2-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-4-ブロモ酪酸メチルエステル

テトラヒドロフラン5mL中の6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシピリジン(市販されている)0.5g(2.5mmol)の水で冷した溶液に、水素化ナトリウム0.12g(2.7mmol)(鉱油中55%分散液)を分割して加えた。激しいガス発生が止まった後、反応混合物を0℃でさらに20分間攪拌して、次に2, 4-ジブロモブチラート(市販されている)0.44mL(3.1mmol)を滴下した。明褐色の懸濁液を室温で23時間攪拌して、次に水へ注いだ。水相を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。濾液に、シリカゲルを加えて、スラリーを蒸発させた。得られた固体を、n-ヘプタン:酢酸エチル(100:0~70:30

）の勾配で溶離するM P L Cシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の油状物として得た（59 %）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 382.1$ [M+H]。

【0228】

実施例51及び52

標記化合物を、n-ヘプタン／15 %エタノール（0.5 %ギ酸を含有している）で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）による1-（6- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸（実施例50）の立体異性体の分離により得た。

10

【0229】

（-）-1-（6- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸

白色の固体。MS（Turbo Spray）： $m/z = 568.3$ [M+H]。

【0230】

（+）-1-（6- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ピリジン-3-イルオキシ)-シクロプロパンカルボン酸

白色の固体。MS（Turbo Spray）： $m/z = 568.3$ [M+H]。

20

【0231】

実施例53

4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジメチル安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジメチル安息香酸メチルエステルから調製して、標記化合物を白色の固体として得た（94 %）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 539.4$ [M+H]。

【0232】

中間体

4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジメチル安息香酸メチルエステル

30

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸メチルエステルから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて、反応時間18時間で調製した。明黄色の固体（12 %）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 553.3$ [M+H]。

【0233】

実施例54及び55

標記化合物を、n-ヘプタン／10 %エタノール（0.5 %ギ酸を含有している）で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）による4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジメチル安息香酸メチルエステル（実施例53）の立体異性体の分離により得た。

【0234】

（+）-4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジメチル安息香酸

白色の固体。MS（Turbo Spray）： $m/z = 539.4$ [M+H]。

50

【0235】

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸
白色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 539 . 4 [M + H] 。

【0236】

実施例 56

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 [5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルオキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール

o - キシレン 4 mL 中の 6 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ニコチノニトリル 0 . 15 g (0 . 30 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム 99 mg (1 . 52 mmol) 及びトリエチルアミン塩酸塩 209 mg (1 . 52 mmol) を加えた。反応混合物を 145 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、水中の 1 N 塩酸 20 mL 及び酢酸エチル 20 mL 上に注いで、層を分離した。水層を酢酸エチル 20 mL で抽出し、合わせた有機層を再度水中の 1 N 塩酸 20 mL 及びブライン 20 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル 3 mL 中に懸濁し、室温で 30 分間攪拌して、濾過した。白色の固体 (80 %) 。MS (Turbo Spray) : m/z = 536 . 2 [M + H] 。

【0237】

中間体

a) 6 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - ニコチノニトリル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エタノール (実施例 1、中間体 c)、3 - シアノ - 6 - ヒドロキシ - ピリジンから、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ - tert - ブチルに置き換えて、反応時間 18 時間で調製した。明黄色の固体 (41 %) 。MS (Turbo Spray) : m/z = 493 . 2 [M + H] 。

【0238】

実施例 57

4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1 , 1 - ジメチル - エトキシメチル } - 安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1 , 1 - ジメチル - エトキシメチル } - 安息香酸メチルエステルから調製して、所望の化合物を白色の固体として得た (68 %) 。MS (Turbo Spray) : m/z = 553 . 2 [M + H] 。

【0239】

中間体

a) 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

テトラヒドロフラン 50 mL 中の [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸エチルエステル (実施例 1、中間体 b) 3 . 0 g (6 . 93 mmol) の溶液に、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M 溶液) 8 . 1 mL (24 . 3 mmol) を滴下した。添加の間に、帯黄色溶液を形成し、それは僅かに温くなった。23 時間後、明黄色の溶液を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 300 mL へ注いで、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、懸濁液が形成するまで蒸発させた。この明黄色の懸濁液を濾過して、水で冷却した少量の酢酸エチルで洗浄した。得

られた白色の固体 (2.4 g、84%) は、次の工程にとって十分純粋であった。MS (Turbo Spray) : $m/z = 419.2$ [M+H]。

【0240】

b) 4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチル-エトキシメチル} -安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 26、中間体と同様に、1- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-メチル-プロパン-2-オール及び 4- (プロモメチル) 安息香酸メチル (市販されている) から調製して、所望の化合物を白色の固体として得た (12%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 567.3$ [M+H]。

10

【0241】

実施例 58

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸メチルエステルから調製して、所望の生成物を白色の固体として得た (97%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 525.1$ [M+H]。

20

【0242】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 26、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び 4- (プロモメチル) 安息香酸メチル (市販されている) から調製して、化合物を明黄色の固体として得た (64%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 539.4$ [M+H]。

【0243】

実施例 59

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -3-フルオロ安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -3-フルオロ安息香酸メチルエステルから調製して、化合物を白色の固体として得た (93%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 543.3$ [M+H]。

30

【0244】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -3-フルオロ安息香酸メチルエステル

40

標記化合物を、実施例 26、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び 4-プロモメチル-3-フルオロ安息香酸メチルエステル (市販されている) から調製して、化合物を明黄色の固体として得た (34%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 557.4$ [M+H]。

【0245】

実施例 60

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシメチル} -3-メトキシ安息香酸

50

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4- { 2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシメチル } - 3-メトキシ安息香酸メチルエステルから調製して、所望の生成物を白色の固体として得た (88%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 555. 2 [M+H] 。

【0246】

中間体

4- { 2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシメチル } - 3-メトキシ安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 26、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び 4- (ブロモメチル) - 3-メトキシ安息香酸メチル (市販されている) から調製して、化合物を明黄色の固体として得た (73%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 569. 4 [M+H] 。

【0247】

実施例 61

4- { 2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ } - 2, 6-ジメチル安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4- { 2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ } - 2, 6-ジメチル安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (27%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 539. 3 [M-H] 。

【0248】

中間体

4- { 2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ } - 2, 6-ジメチル安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c) 及び 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル安息香酸メチルエステル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。得られた固体を、n-ヘプタン及び酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を明黄色の固体として得た (12%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 553. 3 [M+H] 。

【0249】

実施例 62 及び 63

標記化合物を、n-ヘプタン / 15% エタノール (0. 5% ギ酸を含有している) で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による 2- (4-クロロフェニル) - 1- { 1-シクロヘキシル-2- [5- (1H-テトラゾール-5-イル) -ピリジン-2-イルオキシ] -エチル } - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 56) の立体異性体の分離により得た。

【0250】

(+) - 2- (4-クロロフェニル) - 1- { 1-シクロヘキシル-2- [5- (1H-テトラゾール-5-イル) -ピリジン-2-イルオキシ] -エチル } - 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

MS (Turbo Spray) : m/z = 567. 9 [M-H] 。

【0251】

10

20

30

40

50

(-) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル - 2 - [5 - (1H-テトラゾール - 5-イル) - ピリジン - 2-イルオキシ] - エチル} - 5, 6-ジフルオロ - 1H-ベンゾイミダゾール

MS (Turbo Spray) : $m/z = 576.9$ [M-H]。

【0252】

実施例 64 及び 65

標記化合物を、n-ヘプタン/10%エタノール(0.5%ギ酸を含有している)で溶離するキラル分取HPLC(Chiralpak AD)による4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシメチル}-3-フルオロ-安息香酸(実施例56)の立体異性体の分離により得た。

10

【0253】

(+) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシメチル} - 3-フルオロ-安息香酸

MS (Turbo Spray) : $m/z = 543.3$ [M+H]。

【0254】

(-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシメチル} - 3-フルオロ-安息香酸

20

MS (Turbo Spray) : $m/z = 543.3$ [M+H]。

【0255】

実施例 66

2 - (4-クロロフェニル) - 1 - {1-シクロヘキシル - 2 - [2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール - 5-イル) - フェノキシ] - エチル} - 5, 6-ジフルオロ - 1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例56と同様に、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3-フルオロ-ベンズニトリルから調製した。白色の固体(53%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 553.2$ [M+H]。

30

【0256】

中間体

4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール - 1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシ} - 3-フルオロ-ベンズニトリル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール(実施例1、中間体c)及び3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル(市販されている)から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。得られた固体を、n-ヘプタン及び酢酸エチル(100:0~50:50)の勾配で溶離するMPLCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の泡状物として得た(89%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 510.3$ [M+H]。

40

【0257】

実施例 67

6 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール - 1-イル] - 2-シクロヘキシル-エトキシメチル} - ニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシメチル}-ニコチン酸メチルエステルから調製して、標記化合物を明黄色の固体として得た(16%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 526.2$ [M+H]。

50

【0258】

中間体

6-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシメチル〕-ニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例26と同様に、2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）及び6-クロロメチル-ニコチン酸メチルエステル（市販されている）から調製して、標記化合物を、n-ヘプタン及び酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、明黄色の固体として得た（10%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 540. 4 [M+H]。 10

【0259】

実施例68及び69

標記化合物を、n-ヘプタン／20%エタノール（0.5%ギ酸を含有している）で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）による4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシメチル〕-安息香酸（実施例58）の立体異性体の分離により得た。

【0260】

(-) - 4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシメチル〕-安息香酸 20

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 525. 2 [M+H]。

【0261】

(+) - 4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシメチル〕-安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 525. 2 [M+H]。

【0262】

実施例70

2-(4-クロロフェニル)-1-〔1-シクロヘキシル-2-〔2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ〕-エチル〕-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール 30

標記化合物を、実施例56と同様に、4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-3, 5-ジメチル-ベンゾニトリルから調製した。白色の固体（57%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 563. 5 [M+H]。

【0263】

中間体

4-〔2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル

テトラヒドロフラン8 mL中の2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）0.38 g（0.97 mmol）、3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル（市販されている）0.157 g（1.07 mmol）及びトリ-N-ブチルホスフィン0.29 mL（1.17 mmol）の水で冷却した溶液に、N'N'N'-テトラメチルアゾジカルボキシラート0.20 g（1.17 mmol）を一度に加えた。室温で48時間攪拌した後、さらにトリ-N-ブチルホスフィン0.29 mL（1.17 mmol）及びN'N'N'-テトラメチルアゾジカルボキシラート0.2 g（1.17 mmol）を加えた。反応混合物を室温でさらに5日間攪拌し、シリカゲルを加えて、懸濁液を蒸発乾固した。残留物を、ヘプタン及びtert-ブチルメチルエーテル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してクロマトグラフィーに 40 50

3 回付して、所望の化合物を明黄色の固体として得た (22%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 520.3$ [M+H]。

【0264】

実施例 71 及び 72

標記化合物を、*n*-ヘプタン：エタノール (0.01 M 酢酸アンモニウムを含む) 66 : 35 で溶離するキラル分取 HPLC (Reprosil キラル NR) による 2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 70) の立体異性体の分離により得た。

【0265】

(-) - 2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

明褐色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 563.5$ [M-H]。

【0266】

(+) - 2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

明褐色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 563.4$ [M-H]。

【0267】

実施例 73

6-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-ニコチン酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、6-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステルから調製した。無色の固体 (51%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 539.3$ [M+H]。

【0268】

中間体

a) 6-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エタノール及び 6-ヒドロキシニコチン酸メチル (市販されている) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルに置き換えて調製した。粗生成物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色の固体として得た (4%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 553.4$ [M+H]。

【0269】

b) 2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エタノール

乾燥テトラヒドロフラン 75 mL 中のシクロヘキシル-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-酢酸メチルエステル 5.3 g (11.9 mmol) の溶液に、0 °C で、水素化アルミニウムリチウム 0.474 g (12.49 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 10% 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 300 mL 及び酢酸エチル 300 mL 上に注いで、相を分離した。水層を酢酸エチル 300 mL で再度抽出した。合わせた有機層をブライン 300 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、

10

20

30

40

50

n-ヘプタン：酢酸エチル（2：1）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色の泡状物として得た。MS（Turbo Spray）：418.2 [M+H]。

【0270】

c) シクロヘキシル-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-酢酸メチルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド60mL中のシクロヘキシル-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-酢酸5.86g(13.58mmol)の溶液に、水素化ナトリウム652mg(14.94mmol)（鉱油中55%分散液）及びヨウ化メチル2.02g(14.26mmol)を加えた。反応混合物を水300mL及び酢酸エチル300mL上に注いで、相を分離した。水層を酢酸エチル300mLで2回抽出した。合わせた有機層を、水300mLで2回及びブライン300mLで1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体（88%）。MS（Turbo Spray）m/z=446.3 [M+H]。

【0271】

d) シクロヘキシル-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-酢酸

テトラヒドロフラン65mL及び水15mL中のN-ベンジル-N-ニトロソ-2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アセトアミド12.1g(22.02mmol)の懸濁液に、20分かけて、過酸化水素45mL(440mmol)及び水30mL中の水酸化リチウム-水和物9.24g(220mmol)の溶液を滴下した。反応混合物が混濁溶液に変化して、僅かな温度上昇が観察された（氷浴を使用して一時的に冷却した）。1時間後、混合物のpHを酢酸を使用してpH4に調整した。得られた明黄色の溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、水で1回、そしてブラインで1回洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物をtert-ブチルメチルエーテル200mLに溶解して、沈殿が形成するまで部分的に蒸発させた。懸濁液を冷蔵庫で30分間冷却し、次に固体を濾別し、水で冷却したtert-ブチルメチルエーテル50mLで洗浄して、高減圧中で乾燥させた。白色の固体（99%）。MS（Turbo Spray）：m/z=432.2 [M+H]。

【0272】

e) N-ベンジル-N-ニトロソ-2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アセトアミド

酢酸94mL(1642mmol)及び無水酢酸198mL(3486mmol)中のN-ベンジル-2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アセトアミド15g(28.81mmol)の水で冷却した溶液に、30分かけて、亜硝酸ナトリウム9.94g(144mmol)を5分割で加えた。得られた溶液を一晩室温に温めた。得られた黄色の懸濁液を蒸発させて、黄色のスラリーを飽和重炭酸ナトリウム水溶液500mL及び酢酸エチル1500mLに溶解させた。水層を、酢酸エチル1500mLで2回、そして酢酸エチル500mLで1回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。残りの不溶性物質を濾別し、濾液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、懸濁液が形成されるまで蒸発させた。この懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水で冷却した酢酸エチル50mLで2回洗浄して、高減圧中で乾燥させた。明黄色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z=550.3 [M+H]。

【0273】

f) N-ベンジル-2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アセトアミド (2-アミノ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル 10.0 g (40.94 mmol) をメタノール 60 mL に溶解し、次にシクロヘキシルカルボアルデヒド (市販されている) 5.91 mL (49.13 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌した後、溶液を、2,6-ジメトキシニコチン酸 (市販されている) 7.50 g (40.94 mmol) で処理し、続いてベンジルイソシアニド (市販されている) 5.0 mL (40.94 mmol) を加えた。清澄で明褐色そして僅かに温かい溶液から、懸濁液が数分以内に形成した。3時間後、さらにメタノール 40 mL を加えた。20時間攪拌した後、ジオキサン中の1M塩酸溶液 51.18 mL (205 mmol) を5分かけて滴下した。得られた溶液を室温で29時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 500 mL へ注いで、層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発乾固した。得られた固体を、溶離剤としてn-ヘプタン:tert-ブチルメチルエーテル(1:1)で溶離するMPLCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。オフホワイトの泡状物(72%)。MS(Turbo Spray): m/z = 521.5 [M+H]。

10

【0274】

g) (2-アミノ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

20

テトラヒドロフラン(100 mL)中の二炭酸ジ-tert-ブチル(14.8 g、67.8 mmol、2.0当量; [CAS RN 24424-99-5])及び4-ジメチルアミノピリジン(0.21 g、1.7 mmol、0.05当量; DMAP; [CAS RN 1122-58-3])の溶液に、4,5-ジフルオロ-2-ニトロ-フェニルアミン(5.9 g、33.9 mmol、1.0当量; [CAS RN 78056-39-0])を加えて、混合物を室温で72時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗反応生成物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液から酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、残留物をジクロロメタンに溶解させ、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(7.73 g、67.8 mmol、2.0当量)をゆっくり加えて、反応混合物を0℃で48時間攪拌した。2M水酸化ナトリウム水溶液の溶液を加えて、溶液のpHを7に調整した。有機層を分離して、減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解させ、生成物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液から抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、中間体をシリカゲルクロマトグラフィーを介して単離した。精製した生成物(4.28 g、15.6 mmol、1.0当量)をN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解して、塩化アンモニウムの飽和水溶液(13 mL)を加えた。亜鉛粉末(5.10 g、78.0 mmol、5.0当量)を加えて、懸濁液を80℃で30分間、そして室温でさらに2時間攪拌した。残りの固体を濾別して、有機層を蒸発させた。生成物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液から酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、粗反応生成物をシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 1.46 (s, 9H), 5.03 (br s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.2 Hz, J = 12.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9 Hz, J = 12.3 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H)。MS(ESI): m/z = 243.4 [M-H]。

30

40

【0275】

実施例74及び75

標記化合物を、n-ヘプタン/10%エタノール(0.5%ギ酸を含有している)で溶離するキラル分取HPLC(Chiralpak AD)による6-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-ニコチン酸(実施例73)の立体異性体の分離により得た。

【0276】

50

(+) - 6 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - ニコチン酸

オフホワイトの泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 539.4$ [M+H] 。

【 0 2 7 7 】

(-) - 6 - { 2 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - エトキシ } - ニコチン酸

オフホワイトの泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 539.4$ [M+H] 。

10

【 0 2 7 8 】

実施例 7 6

3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸

標記化合物を、実施例 4 にしたがって、3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (90 %) 。MS (Turbo Spray) : $m/z = 561.1$ [M-H] 。

【 0 2 7 9 】

20

中間体

3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エタノール (実施例 1、中間体 c)、及び 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (CAS RN 369 - 15 - 3) から、そしてアゾジカルボン酸ジエチルをアゾジカルボン酸ジ - tert - ブチルに置き換えて調製した。残留物を、n - ヘプタン : 酢酸エチル (100 : 0 ~ 70 : 30) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の泡状物として得た (74 %) 。MS (Turbo Spray) : $m/z = 577.1$ [M+H] 。

30

【 0 2 8 0 】

実施例 7 7 及び 7 8

標記化合物を、n - ヘプタン / 10 % エタノール (0.5 % ギ酸を含有している) で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による 3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸の立体異性体の分離により得た。

40

【 0 2 8 1 】

(-) - 3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸

白色の泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 563.1$ [M+H] 。

【 0 2 8 2 】

(+) - 3 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 5 - フルオロ - 安息香酸

白色の泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 563.1$ [M+H] 。

50

【0283】

実施例 79

4-(1-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-エチル)-安息香酸

標記化合物を、実施例 1 と同様に、4-(1-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-エチル)-安息香酸メチルエステルから調製した。無色の固体 (88%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 539.3$ [M+H]。

【0284】

中間体

4-(1-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-エチル)-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 34 と同様に、1-(2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル)-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 34、中間体) 及び 4-(1-ブロモエチル)-安息香酸メチルエステル (CAS RN: 16281-97-3) から調製した。残留物を、水: アセトニトリル (10:0~5:95) の勾配で溶離する分取 HPLC クロマトグラフィー (phenomenex gemini カラム) により精製した。明黄色の泡状物 (22%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 553.3$ [M+H]。

【0285】

実施例 80 及び 81

標記化合物を、n-ヘプタン: エタノール (0.01M 酢酸アンモニウムを含む) 70:30 で溶離するキラル分取 HPLC (Reprosil キラル NR) による 2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 66) の立体異性体の分離により得た。

【0286】

(+)-2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

白色の固体。MS (Turbo Spray): $m/z = 550.9$ [M-H]。

【0287】

(-)-2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

白色の固体。MS (Turbo Spray): $m/z = 551.0$ [M-H]。

【0288】

実施例 82

4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3,5-ジメチル安息香酸

標記化合物を、実施例 4 にしたがって、4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3,5-ジメチル安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体 (77%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 566.3$ [M-H]。

【0289】

中間体

4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3,5-ジメチル

-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体にしたがって、2-シクロヘキシル-2-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エタノール(実施例 7 3、中間体 b)、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル-安息香酸メチルエステル(市販されている)、トリ-N-ブチルホスフィン及び N' N' N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。得られた粉末を、n-ヘプタン:tert-ブチルメチルエーテル(100:0~50:50)の勾配で溶離する MPLC システム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物をオフホワイトの固体として得た(27%)。MS(Turbo Spray): m/z = 580. 3 [M+H]。

10

【0290】

実施例 8 3 及び 8 4

標記化合物を、n-ヘプタン/10%エタノール(0.5%ギ酸を含有している)で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による 4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジメチル-安息香酸の立体異性体の分離により得た。

【0291】

(+)-4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジメチル-安息香酸

20

無色の固体。MS(Turbo Spray): m/z = 566. 3 [M+H]。

【0292】

(-)-4-{2-シクロヘキシル-2-[2-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジメチル-安息香酸

無色の固体。MS(Turbo Spray): m/z = 566. 3 [M+H]。

【0293】

実施例 8 5

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸

30

標記化合物を、実施例 4 にしたがって、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。化合物を、n-ヘプタン:酢酸エチル:メタノール(100:0:0~0:100:0~0:50:50)の勾配で溶離する MPLC システム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た(68%)。MS(Turbo Spray): m/z = 547. 2 [M+H]。

【0294】

中間体

40

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール(実施例 1、中間体 c)、3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル(市販されている)及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン:酢酸エチル(100:0~70:30)の勾配で溶離する MPLC システム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を明黄色の泡状物として得た(59%)。MS(Turbo

50

Spray) : $m/z = 561.2$ [M+H]。

【0295】

実施例 86 及び 87

標記化合物を、*n*-ヘプタン/15%エタノール(0.5%ギ酸を含有している)で溶離するキラル分取HPLC(Chiralpak AD)による4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3,5-ジフルオロ安息香酸の立体異性体の分離により得た。

【0296】

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸

10

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 547.2$ [M+H]。

【0297】

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸

白色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 547.2$ [M+H]。

【0298】

実施例 88

20

(-) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 2 - [4 - (1H-テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例 56 と同様に、(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1 , 1 - ジメチル - エトキシ } - ベンゾニトリルから調製した。化合物を、溶離剤としてアセトニトリル及び水(0.5%ギ酸を含有している)の勾配を使用した分取HPLC(Zorbax カラム)により精製した。オフホワイトの固体(60%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 563.3$ [M+H]。

【0299】

30

中間体

a) (-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 1 , 1 - ジメチル - エトキシ } - ベンゾニトリル

無水テトラヒドロフラン 10 mL 中の (-) - 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 1.0 g (2.39 mmol) 及び 4-フルオロベンゾニトリル(市販されている) 0.289 g (2.39 mmol) の溶液を 0 °C に冷却した。次に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(トルエン中 0.5 M 溶液) 4.77 mL (2.39 mmol) を反応混合物に滴下した。冷却浴を除去して、反応物を室温で 5 日間攪拌した。黄色の懸濁液を 10% 塩化アンモニウム水溶液へ注いで、相を分離した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。化合物を、最初 *n*-ヘプタンで 5 分間、次にジクロロメタン:酢酸エチル(100:0~90:10)の勾配で溶離する MPLC システム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより 2 回精製した。無色の泡状物(40%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 520.2$ [M+H]。

40

【0300】

b) (-) - 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

テトラヒドロフラン 50 mL 中の (-) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジ

50

フルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸メチルエステル 3.0 g (7.16 mmol) の溶液に、室温で5分間、メチルマグネシウムブロミド 8.36 mL (25.1 mmol) (ジエチルエーテル中 3 M、市販されている) を滴下した。18時間後、反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 300 mL へ注いで、相を分離した。水相を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固した。赤色の油状物を tert-ブチルメチルエーテルに溶解させ、冷蔵庫中で1時間保存した。沈殿した固体を濾別し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して、所望の化合物の第一バッチを僅かな赤色の固体として得た (49%)。母液を、ヘプタン:tert-ブチルメチルエーテル (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物の第二バッチを得た。無色の固体 (40%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 419.3$ [M+H]。

10

【0301】

c) (+) 及び (-) - [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸メチルエステル

標記化合物を、n-ヘプタン/5%エタノールで溶離するキラル分取 HPLC (Reprosil キラル NR) による [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸メチルエステルの立体異性体の分離により得た。

20

【0302】

(+) - [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸メチルエステル

無色の固体。MS (Turbo Spray): $m/z = 419.1$ [M+H]。

【0303】

(-) - [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸メチルエステル

無色の固体。MS (Turbo Spray): $m/z = 419.1$ [M+H]。

【0304】

d) [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸メチルエステル

30

N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL 中の [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸 1 g (2.47 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム 129 mg (2.964 mmol) (鉱油中 55% 分散液) 及びヨウ化メチル 368 mg (2.594 mmol) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌して、次に酢酸エチル 100 mL 及び 1 M 塩酸水溶液 100 mL 上に注いだ。相を分離して、有機層を水 100 mL で2回、そしてブライン 100 mL で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル 100 mL で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、n-ヘプタン:酢酸エチル (100:0~60:40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体 (92%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 419.1$ [M+H]。

40

【0305】

e) [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸

ジオキサン 1 mL 及び水 1 mL 中の [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸エチルエステル (実施例 1、中間体 b) 0.1 g (0.23 mmol) の懸濁液に、水酸化リチウム-水和物 17 mg (0.71 mmol) を加えて、反応物を還流下で3時間攪拌した。室温に冷却した後、溶液を部分的に蒸発させ、水 2 mL を加えて、3 M 塩酸水溶液で pH を 2 に調整した。得られた懸濁液を1時間攪拌し、次に濾過し、フィルターケーキを水で十分に洗浄して、高減圧下で乾燥

50

させた。無色の固体（88%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 403.2$ [M-H]。

【0306】

実施例 89

（-）-4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチル-エトキシ}-安息香酸
エタノール 1 mL 中の（-）-4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチル-エトキシ}-ベンズニトリル（実施例 88、中間体 a）0.10 g（0.19 mmol）の溶液を、32%水酸化ナトリウム水溶液 0.36 mL（3.85 mmol）で処理した。得られた懸濁液を加熱還流し、この温度で 1 時間攪拌して、その間に溶液が形成された。室温に冷却した後、反応混合物を 1 M 塩酸水溶液へ注いで、相を分離した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残りの固体を tert-ブチルメチルエーテルで処理し、均質化し、濾過して、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。白色の固体（63%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 539.3$ [M+H]。

10

【0307】

実施例 90

2-（4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸

20

標記化合物を、実施例 4 と同様に、2-（4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから調製した。白色の固体（88%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 567.2$ [M-H]。

【0308】

中間体

2-（4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸エチルエステル

30

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例 1、中間体 c）200 mg（0.512 mmol）の溶液に、2-（4-ヒドロキシフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸エチルエステル（CAS RN 42806-90-6）126 mg（0.563 mmol）及びトリ-n-ブチルホスフィン 124 mg（0.614 mmol）を加えた。反応混合物を 0℃に冷却した。N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 106 mg（0.614 mmol）を加えて、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体として得た（74%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 597.2$ [M+H]。

40

【0309】

実施例 91

（4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ）-酢酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、（4- {2- [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ）-酢酸メチルエステルから調製した。白色の固体（97%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 541.2$ [M+H]。

【0310】

50

中間体

(4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -フェノキシ) -酢酸メチルエステル
標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール
(実施例1、中間体c)、(4-ヒドロキシフェノキシ) -酢酸メチルエステル(市販されている)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、アセトニトリル：水(50：50~95：5)の勾配で溶離する分取HPLC(phenomenex geminiカラム)により精製した。無色の油状物。MS(Turbo Spray)：m/z=555. 2 [M+H]
。

10

【0311】

実施例92

(4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2-メチルフェノキシ) -酢酸
標記化合物を、実施例4と同様に、(4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2-メチルフェノキシ) -酢酸エチルエステルから調製した。無色の固体(87%)
。MS(Turbo Spray)：m/z=555. 2 [M+H]。

20

【0312】

中間体

(4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2-メチルフェノキシ) -酢酸エチルエステル
標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール
(実施例1、中間体c)、(4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ) -酢酸(CAS RN 317319-10-1)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル(100：0~70：30)の勾配で溶離するMPLCシステム(CombiFlash Company, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を明黄色の泡状物として得た(16%)。MS(Turbo Spray)：m/z=583. 3 [M+H]。

30

【0313】

実施例93

2- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2, 3-ジメチルフェノキシ) -2-メチルプロピオン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、2- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2, 3-ジメチルフェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチルエステルから調製した。無色の固体(49%)。MS(Turbo Spray)：m/z=597. 3 [M+H]。

40

【0314】

中間体

2- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -2, 3-ジメチルフェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール

50

(実施例 1、中間体 c)、2-(4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (CAS RN: 851508-28-6)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100:0~70:30) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の油状物 (11%)。MS (Turbo Spray): m/z = 625. 5 [M+H]。

【0315】

実施例 94

2-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-3-フルオロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、2-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-3-フルオロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから調製した。無色の固体 (68%)。MS (Turbo Spray): m/z = 587. 2 [M+H]。

【0316】

中間体

2-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-3-フルオロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエタノール (実施例 1、中間体 c)、2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (CAS RN 851508-67-3)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100:0~70:30) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の油状物 (64%)。MS (Turbo Spray): m/z = 615. 3 [M+H]。

【0317】

実施例 95

2-(3-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、2-(3-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから調製した。白色の固体 (82%)。MS (Turbo Spray): m/z = 569. 4 [M+H]。

【0318】

中間体

2-(3-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエトキシ}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエタノール (実施例 1、中間体 c)、2-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (CAS RN: 328919-24-0)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合

物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体（19%）。MS（Turbo Spray）：*m/z* = 597. 2 [M+H]。

【0319】

実施例96

4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。白色の固体（84%）。MS（Turbo Spray）：*m/z* = 574. 3 [M+H]。

10

【0320】

中間体

4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エタノール（実施例73、中間体b）、3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル（市販されている）、トリ-N-ブチルホスフィン及びN'N'N'-テトラメチルアゾジカルボキシラートから調製した。化合物を、*n*-ヘプタン：tert-ブチルメチルエーテル（100：0～50：50）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。オフホワイトの泡状物（45%）。MS（Turbo Spray）：*m/z* = 588. 3 [M+H]。

20

【0321】

実施例97及び98

標記化合物を、*n*-ヘプタン：エタノール（0. 5%ギ酸を含有している）80：20で溶離するキラル分取HPLC（ReprosilキラルNR）による4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸の立体異性体の分離により得た（実施例97）。

30

【0322】

(+) - 4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：*m/z* = 574. 3 [M+H]。

【0323】

(-) - 4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：*m/z* = 574. 3 [M+H]。

40

【0324】

実施例99

1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

o-キシレン3mL中の4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-

50

ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル 0.18 g (0.33 mmol) の溶液に、トリエチルアミン塩酸塩 0.227 g (1.65 mmol) 及びアジ化ナトリウム 0.107 g (2.65 mmol) を加えて、溶液を 145 °C (油浴温度) で 7 時間加熱した。反応物を一晩、室温に冷却し、次に 1 M 塩酸水溶液へ注いで、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残りの油状物をアセトニトリルに溶解し、溶液を完全に蒸発させて、残留物を 45 °C に加温下で tert-ブチルメチルエーテル 20 mL に溶解した。溶液を部分的に蒸発させ、次に 4 °C で一晩保存した。得られた懸濁液を濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して、高減圧下で乾燥させた。明褐色の固体 (75%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 590.44 [M+H]。

10

【0325】

中間体

4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル

標記化合物を、2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エタノール (実施例 73、中間体 b)、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル (市販されている)、トリ-N-ブチルホスフィン及び N' N' N' N'-テトラメチルアゾジカルボキシラートから得た。化合物を、最初に n-ヘプタンで 5 分間、次にジクロロメタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 95 : 5) の勾配で MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明褐色の泡状物 (28%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 547.3 [M+H]。

20

【0326】

実施例 100 及び 101

標記化合物を、n-ヘプタン：エタノール (0.01 M 酢酸アンモニウムを含む) 60 : 40 で溶離するキラル分取 HPLC (Reprosil キラル NR) による 1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 100) の立体異性体の分離により得た。

30

【0327】

(+) - 1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

明褐色の泡状物。MS (Turbo Spray) : m/z = 590.4 [M+H]。

【0328】

(-) - 1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

40

明褐色の泡状物。MS (Turbo Spray) : m/z = 590.4 [M+H]。

【0329】

実施例 102

4- {2- [2- (4-クロロ-フェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4- {2- [2- (4-クロロ-フェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。化合物を、アセトニトリル：水 (50 : 50 ~ 95 : 5) の勾配で溶離する分取 HPLC (phenomenex gemini カラム) により精製した。無色の固体 (53%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 5

50

11. 4 [M+H]。

【0330】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール（実施例32、中間体b）、3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル（市販されている）、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから合成した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。白色の泡状物。MS（Turbo Spray）：m/z = 525.1 [M+H]。

【0331】

実施例103及び104

標記化合物を、n-ヘプタン：エタノール（0.5%ギ酸を含有している）85：15で溶離するキラル分取HPLC（ReprosilキラルNR）による4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸（実施例103）の立体異性体の分離により得た。

【0332】

(+) -4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 511.3 [M+H]。

【0333】

(-) -4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジフルオロ-安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 511.3 [M+H]。

【0334】

実施例105

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジメチル-安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジメチル-安息香酸メチルエステルから調製した。化合物を、アセトニトリル：水（50：50～95：5）の勾配で溶離する分取HPLC（phenomenex geminiカラム）により精製して、所望の化合物を無色の固体として得た（41%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 502.2 [M+H]。

【0335】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エトキシ} -3, 5-ジメチル-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシル-エタノール（実施例32、中間体b）、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル-安息香酸メチルエステル（市販されている）、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。白色の泡状物。MS（Turbo Spray）：m/z = 517.3 [M+H]。

【0336】

実施例106及び107

標記化合物を、n-ヘプタン：エタノール（0.5%ギ酸を含有している）85：15で溶離するキラル分取HPLC（ReprosilキラルNR）による4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-3,5-ジメチル-安息香酸（実施例106）の立体異性体の分離により得た。

【0337】

(-) - 4 - 〔 2 - 〔 2 - （ 4 - クロロフェニル ） - ベンゾイミダゾール - 1 - イル 〕 - 2 - シクロヘキシル - エトキシ 〕 - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸

10

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 503.3 [M+H]。

【0338】

(+) - 4 - 〔 2 - 〔 2 - （ 4 - クロロフェニル ） - ベンゾイミダゾール - 1 - イル 〕 - 2 - シクロヘキシル - エトキシ 〕 - 3 , 5 - ジメチル - 安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 503.3 [M+H]。

【0339】

実施例108

3-クロロ-4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-5-フルオロ-安息香酸

標記化合物を、実施例4と同様に、3-クロロ-4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-5-フルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。無色の固体（37%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 527.1 [M+H]。

20

【0340】

中間体

3-クロロ-4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-5-フルオロ-安息香酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-〔2-（4-クロロフェニル）-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例32、中間体b）、3-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル（市販されている）、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、溶離剤としてn-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の泡状物。MS（Turbo Spray）：m/z = 541.2 (M+H)。

30

【0341】

実施例109及び110

標記化合物を、n-ヘプタン：エタノール（0.5%ギ酸を含有している）93：7で溶離するキラル分取HPLC（Chiracel OD）による3-クロロ-4-〔2-〔2-（4-クロロフェニル）-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシル-エトキシ〕-5-フルオロ-安息香酸（実施例109）の立体異性体の分離により得た。

40

【0342】

(-) - 3 - クロロ - 4 - 〔 2 - 〔 2 - （ 4 - クロロフェニル ） - ベンゾイミダゾール - 1 - イル 〕 - 2 - シクロヘキシル - エトキシ 〕 - 5 - フルオロ - 安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 527.1 [M+H]。

【0343】

(+) - 3 - クロロ - 4 - 〔 2 - 〔 2 - （ 4 - クロロフェニル ） - ベンゾイミダゾール - 1 - イル 〕 - 2 - シクロヘキシル - エトキシ 〕 - 5 - フルオロ - 安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）：m/z = 527.1 [M+H]。

50

【0344】

実施例111

2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例56と同様に、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3,5-ジメチル-ベンズニトリルから調製した。粗生成物を、n-ヘプタン：酢酸エチル：メタノール(100:0:0~0:100:0~50:50)の勾配で溶離するMPLCシステム(Comb iFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体(45%)。MS(Turbo Spray):m/z=527.2[M+H]。

10

【0345】

中間体

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3,5-ジメチル-ベンズニトリル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール(実施例32、中間体b)、3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズニトリル(市販されている)、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル(100:0~70:30)の勾配で溶離するMPLCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。残留物を、アセトニトリル：水(50:50~95:5)の勾配を使用した分取HPLC(phenomenex geminiカラム)により2回精製した。無色の泡状物(57%)。MS(Turbo Spray):m/z=484.4[M+H]。

20

【0346】

実施例112及び113

標記化合物を、n-ヘプタン：エタノール(0.01M酢酸アンモニウムを含む)65:35で溶離するキラル分取HPLC(ReprosilキラルNR)による2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-1H-ベンゾイミダゾール(実施例112)の立体異性体の分離により得た。

30

【0347】

(-) - 2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-1H-ベンゾイミダゾール

無色の固体。MS(Turbo Spray):m/z=527.2[M+H]。

【0348】

(+) - 2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-1H-ベンゾイミダゾール

40

無色の固体。MS(Turbo Spray):m/z=527.2[M+H]。

【0349】

実施例114

5-ブロモ-6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、5-ブロモ-6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステルから調製した。無色の固体(67%)。MS(Turbo Spray):m/z=587.9[M+H]。

50

【0350】

中間体

5-ブロモ-6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール（実施例1、中間体c）、5-ブロモ-6-ヒドロキシニコチン酸メチル（市販されている）、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。仕上がり後に得られた残留物を、アセトニトリルから結晶化した。無色の固体（86%）。MS (Turbo Spray): $m/z = 604.3$ [M+H]

10

【0351】

実施例115

(+)又は(-)-2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロヘキシル-2-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-2-メチル-プロピル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例56と同様に、(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1,1-ジメチル-エトキシ}-3,5-ジフルオロベンゾニトリルから調製した。明褐色の固体（73%）。MS (Turbo Spray): $m/z = 599.3$ [M+H]

20

【0352】

中間体

(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1,1-ジメチル-エトキシ}-3,5-ジフルオロベンゾニトリル

無水テトラヒドロフラン2mL中の(-)-1-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-メチル-プロパン-2-オール（実施例88、中間体b）0.10g（0.24mmol）及び3,4,5-トリフルオロベンゾニトリル38mg（0.24mmol）の溶液を0℃に冷却した。次に、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中0.5M溶液）0.53mL（0.26mmol）を反応混合物に滴下した。冷却浴を除去して、攪拌を18時間続けた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液へ注いで、相を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、n-ヘプタンで5分間、次にジクロロメタン：酢酸エチル（100：0～95：5）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明褐色の泡状物（45%）。MS (Turbo Spray): $m/z = 556.2$ [M+H]。

30

【0353】

実施例116

(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1,1-ジメチル-エトキシ}-3,5-ジフルオロ安息香酸

エタノール1mL中の(+)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-1,1-ジメチル-エトキシ}-3,5-ジフルオロベンゾニトリル（実施例115、中間体）0.24g（0.43mmol）の溶液に、32%水酸化ナトリウム水溶液0.8mL（8.63mmol）を加えた。懸濁液を還流で5時間加熱して、清澄な明黄色の溶液を得た。室温に冷却した後、反応混合物を1M塩酸水溶液へ注いで、相を分離した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた

40

50

。残留物をtert-ブチルメチルエーテルに溶解して、冷蔵庫中で48時間保存した。混合物を蒸発させ、アセトニトリルに溶かすと、白色の懸濁液が形成された。この懸濁液を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、高減圧下で乾燥させた。白色の固体(79%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 575.4$ [M+H]。

【0354】

実施例117

1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸エチルエステルから調製した。化合物を、アセトニトリル:水(50:50~95:5)の勾配で溶離する分取HPLC (phenomenex geminiカラム)により精製した。無色の固体(81%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 581.2$ [M+H]。

【0355】

中間体

1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール(実施例1、中間体c)、1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(CAS RN: 879094-83-4)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、n-ヘプタン:酢酸エチル(100:0~70:30)の勾配で溶離するMPLCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の泡状物(45%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 609.3$ [M+H]。

【0356】

実施例118及び119

標記化合物を、n-ヘプタン:エタノール(0.5%ギ酸を含有している)85:15で溶離するキラル分取HPLC (ReprosilキラルNR)による1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸の立体異性体の分離により得た。

【0357】

(+)-1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸

無色の固体。MS (Turbo Spray): $m/z = 581.2$ [M+H]。

【0358】

(-)-1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロブタンカルボン酸

無色の固体。MS (Turbo Spray): $m/z = 581.2$ [M+H]。

【0359】

実施例120

1-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパン

カルボン酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、1- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから調製した。化合物を、アセトニトリル：水 (50 : 50 ~ 95 : 5) の勾配で分取 HPLC (phenomenex gemini カラム) により精製した。無色の固体 (74%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 567.2 [M+H]$ 。

【0360】

中間体

1- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

10

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール (実施例 1、中間体 c)、1- (4-ヒドロキシフェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸 (CAS RN : 857903-44-7) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 70 : 30) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の泡状物 (31%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 581.2 [M+H]$ 。

20

【0361】

実施例 121 及び 122

標記化合物を、n-ヘプタン / 15% エタノール (0.5% ギ酸を含有している) で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による 1- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸 (実施例 121) の立体異性体の分離により得た。

【0362】

(-) - 1- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸

30

無色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 567.3 [M+H]$ 。

【0363】

(+) - 1- (4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸

無色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 567.3 [M+H]$ 。

【0364】

実施例 123

6- {2- [2- (4-クロロ-2-メチルフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸

40

標記化合物を、実施例 4 と同様に、6- {2- [2- (4-クロロ-2-メチルフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステルから調製した。化合物を、アセトニトリル：水 (50 : 50 ~ 95 : 5) の勾配で溶離する分取 HPLC (phenomenex gemini カラム) により精製した。無色の固体 (81%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 526.1 [M+H]$ 。

【0365】

中間体

a) 6- {2- [2- (4-クロロ-2-メチルフェニル)-5, 6-ジフルオロ-

50

ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステル

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 2-[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール 200 mg (0.494 mmol) の溶液に、6-ヒドロキシニコチン酸メチル (市販されている) 83 mg (0.543 mmol) 及びトリ-n-ブチルホスフィン 120 mg (0.593 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ に冷却した。N, N, N', N'-テトラメチルアゾカルボキサミド 102 mg (0.593 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌して、次に減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100：0～70：30) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体 (29%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 540.2 [M+H]。

10

【0366】

b) 2-[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール

乾燥テトラヒドロフラン 15 mL 中の [2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸 0.94 g (2.244 mmol) の溶液に、0℃ で水素化アルミニウムリチウム 98 mg (2.356 mmol) を加えた。反応混合物を室温に温めて、2 時間攪拌した。反応混合物を、10% 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 50 mL 及び酢酸エチル 50 mL 上に注いだ。層を分離して、水層を酢酸エチル 50 mL で再度抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100：0～60：40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を明黄色の固体として得た (57%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 405.4 [M+H]。

20

【0367】

c) [2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-酢酸

N-ベンジル-2-[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-アセトアミド (3.8 g、6.508 mmol) を、無水酢酸 49.3 mL (521.9 mmol) 及び酢酸 24.7 mL (431.5 mmol) に溶解した。暗褐色の溶液を 0～5℃ に冷却して、亜硝酸ナトリウム 2.245 g (32.54 mmol) を 4 分割で 10 分以内に加えた。30 分後、反応混合物を室温に温めた。次に、反応混合物を蒸発させ、トルエンに溶かし、再度蒸発させた。残留物を酢酸エチル、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及びブラインで 2 回抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。次に、粗中間体をテトラヒドロフラン及び水の混合物に溶解した。暗褐色の溶液に、ゆっくり 30% 過酸化水素水溶液中の水酸化リチウム-水和物の溶液を 20 分かけて滴下した (ガス発生、発熱)。混合物を、すべての出発物質が消失するまで攪拌した。次に、反応混合物を蒸発させて、残留物の pH を酢酸で 4 に調整した。酢酸エチルを加え、相を分離して、この次に、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、蒸発させた。残留物をトルエンに溶解させ、0～5℃ で 15 分間攪拌し、固体を濾別し、冷トルエンで洗浄し、減圧中で乾燥させて、所望の化合物をベージュ色の固体として得た (54%)。MS (ESI) : 418.87 (M⁺)。

30

40

【0368】

c) N-ベンジル-2-[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-アセトアミド

2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例 73、中間体 g) 1.5 g (6.145 mmol)、4-クロロ-2-メチル安息香

50

酸（市販されている）1.080 g（6.145 mmol）、シクロヘキサンカルバルデヒド（市販されている）985.5 μ l（7.375 mmol）及びベンジルイソシアニド（市販されている）763.5 μ l（6.145 mmol）の溶液をメタノール15 mLに溶解して、明褐色の溶液を室温で一晩攪拌した。次に、ジオキサン（市販されている）中の4 M塩酸15.00 mL（60.0 mmol）を加え、反応混合物を室温で4.5時間攪拌して、次に蒸発させた。残留物を酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液に溶解させ、相を分離し、有機相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄して、蒸発後、化合物を黄色の泡状物として得て、それは次の工程にとってさらに精製することなく十分純粋であった。MS（ESI）： m/z = 508.02（ M^+ ）。

【0369】

10

実施例124

4-〔2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-3,5-ジフルオロ安息香酸

化合物を、実施例4と同様に、4-〔2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-3,5-ジフルオロ安息香酸メチルエステルから調製した。無色の固体（69%）。MS（Turbo Spray）： m/z = 561.1 [$M+H$]。

【0370】

20

中間体

4-〔2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-3,5-ジフルオロ安息香酸メチルエステル

化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエタノール（実施例123、中間体b）、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシー安息香酸メチルエステル（市販されている）、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジtert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0~70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の泡状物（37%）。MS（Turbo Spray）： m/z = 575.4 [$M+H$]。

30

【0371】

実施例125及び126

標記化合物を、n-ヘプタン／10%エタノール（0.5%ギ酸を含有している）で溶離するキラル分取HPLC（Chiralpak AD）による4-〔2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-3,5-ジフルオロ安息香酸（実施例125）の立体異性体の分離により得た。

【0372】

（-）-4-〔2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-3,5-ジフルオロ安息香酸

40

無色の固体。MS（Turbo Spray）： m/z = 561.1 [$M+H$]。

【0373】

（+）-4-〔2-〔2-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル〕-2-シクロヘキシルエトキシ〕-3,5-ジフルオロ安息香酸

無色の固体。MS（Turbo Spray）： m/z = 561.1 [$M+H$]。

【0374】

実施例127

50

2- (4-クロロフェニル)-1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジフルオロ-4- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例56と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルから調製した。オフホワイトの固体 (52%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 571. 2 [M+H]。

【0375】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリル

10

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c)、3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリル (市販されている)、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン：tert-ブチルメチルエーテル (100：0～50：50) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有している画分をプールして、アセトニトリル及び水の勾配を使用した分取HPLCシステム (Phenomenex Geminiカラム) 上でクロマトグラフィーに付した。無色の泡状物 (49%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 528. 1 [M+H]。

20

【0376】

実施例128

2- (4-クロロフェニル)-1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジフルオロ-4- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例56と同様に、4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルから調製した。生成物を、アセトニトリル：水 (50：50～95：5) の勾配で分取HPLC (phenomenex geminiカラム) により精製した。明黄色の固体 (22%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 535. 2 [M+H]。

30

【0377】

中間体

4- {2- [2- (4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール (実施例32、中間体b)、3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (市販されている)、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100：0～70：30) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の泡状物。MS (Turbo Spray) : m/z = 492. 4 [M+H]。

40

【0378】

実施例129

1- {1-シクロヘキシル-2- [2, 6-ジフルオロ-4- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例56と同様に、4- {2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6

50

ージメトキシーピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルから調製した。無色の固体 (68%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 598.3$ [M+H]。

【0379】

中間体

4-{2-[2-(2, 6-ジメトキシーピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(2, 6-ジメトキシーピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エタノール (実施例73、中間体b)、3, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリル (市販されている)、トリ-n-ブチルホスフィン及びN'N'N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、最初の工程において、ヘプタン: 酢酸エチル (100:0~50:50) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を、さらに、アセトニトリル: 水の勾配で分取HPLC (phenomenex geminikalam) により精製した。無色の泡状物 (18%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 555.2$ [M+H]。

10

【0380】

実施例130

6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-ニコチン酸

標記化合物を、実施例4と同様に、6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステルから調製した。無色の固体 (95%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 526.1$ [M+H]。

20

【0381】

中間体

6-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-ニコチン酸メチルエステル

30

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノール (実施例1、中間体c)、6-ヒドロキシニコチン酸メチル (市販されている)、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン: 酢酸エチル (100:0~70:30) の勾配で溶離するMPLCシステム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (78%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 540.3$ [M+H]

【0382】

実施例131

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸

40

標記化合物を、実施例4と同様に、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステルから調製した。無色の固体 (78%)。MS (Turbo Spray): $m/z = 561.2$ [M+H]。

【0383】

中間体

a) 4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3, 5-ジフルオロ-安息香酸

50

メチルエステル

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エタノール（実施例 1、中間体 c）、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（市販されている）、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルから調製した。化合物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体。MS（Turbo Spray）：575.4（M+H）。

【0384】

10

b) 2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エタノール

乾燥テトラヒドロフラン 20 mL 中の [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘプチル-酢酸エチルエステル 1.4 g（3.13 mmol）の溶液に、0℃で水素化アルミニウムリチウム 0.125 g（3.29 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌して、次に 10% 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 100 mL 及び酢酸エチル 100 mL 上に注いだ。水層を酢酸エチル 100 mL で再度抽出した。有機層をブライン 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（2：1）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体（74%）。MS（Turbo Spray）：405.3 [M+H]。

20

【0385】

c) [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘプチル-酢酸エチルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド 22 mL 中の 2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール（実施例 1、中間体 a）2.2 g（8.31 mmol）の溶液に、炭酸セシウム 3.2 g（9.89 mmol）及びプロモ-シクロヘプチル-酢酸エチルエステル 2.6 g（9.89 mmol）を加えた。反応混合物を 100℃で 1 時間攪拌した。次に、炭酸セシウム 3.2 g（9.89 mmol）及びプロモ-シクロヘプチル-酢酸エチルエステル 2.6 g（9.89 mmol）を加えた。攪拌を 100℃でさらに 6 時間続けた。さらに炭酸セシウム 3.2 g（9.89 mmol）及びプロモ-シクロヘプチル-酢酸エチルエステル 2.6 g（9.89 mmol）を加えて、反応混合物を 100℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 200 mL 及び酢酸エチル 200 mL 上に注いで、層を分離した。水層を酢酸エチル 200 mL で 2 回抽出した。有機層をブライン 200 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体（63%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 447.2 [M+H]。

30

【0386】

40

d) プロモ-シクロヘプチル-酢酸エチルエステル

塩化チオニル 3.81 mL（52.49 mmol）中のシクロヘプチル酢酸（市販されている）4.0 g（25.604 mmol）の溶液を還流下で 1 時間攪拌した。この溶液に室温で臭素 2.70 mL（52.49 mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で 5 時間攪拌した。加熱装置を除去して、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶液を 0℃に冷却して、エタノール 20 mL を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 300 mL 及び酢酸エチル 300 mL 上に注いで、層を分離した。有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 300 mL 及びブライン 300 mL で 2 回洗浄した。水層を酢酸エチル 300 mL で 2 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。そのようにして得られた化合物は、さらに精製することなく次の工程にとって十分純

50

粹であった。MS (GC Split) : $m/z = 183$ [M-Br]。

【0387】

実施例 132 及び 133

標記化合物を、*n*-ヘプタン/15%エタノール(0.5%ギ酸を含有している)で溶離するキラル分取HPLC(Chiralpak AD)による4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘプチル-エトキシ}-3,5-ジフルオロ安息香酸(実施例132)の立体異性体の分離により得た。

【0388】

(-) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘプチル - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸

無色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 561.1$ [M+H]。

【0389】

(+) - 4 - { 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘプチル - エトキシ } - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸

無色の固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 561.1$ [M+H]。

【0390】

実施例 134

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 1 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - エチル } - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール

o-キシレン4mL中の4-[2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-エトキシ]-3,5-ジメチルベンズニトリル0.16g(0.29mmol)の溶液に、トリエチルアミン塩酸塩0.198g(1.44mmol)及びアジ化ナトリウム0.094g(1.45mmol)を加えて、150℃(油浴温度)で21時間加熱した。さらにトリエチルアミン塩酸塩0.198g(1.44mmol)及びアジ化ナトリウム0.094g(1.45mmol)を加え、反応混合物をさらに4時間加熱して、室温に冷却した後、3日撹拌した。次に、反応物を1M塩酸水溶液へ注ぎ、相を分離して、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。固体をアセトニトリル中に懸濁し、濾過し、アセトニトリルで洗浄して、高減圧下で乾燥させた。白色の固体(77%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 599.194$ [M+H]。

【0391】

中間体

a) 4 - [2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンズニトリル

標記化合物を、実施例4、中間体と同様に、2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-エタノール、3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズニトリル(市販されている)、トリ-*n*-ブチルホスフィン及びN'N'N'N-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、ヘプタン:酢酸エチル(100:0~60:40)の勾配で溶離するMP LCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体(27%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 556.178$ [M+H]。

【0392】

b) 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール

－1－イル]－2－(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－エタノール

テトラヒドロフラン20 mL中の[2－(4-クロロフェニル)－5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール－1－イル]－(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－酢酸1.18 g (2.68 mmol)の水溶液に、水素化アルミニウムリチウム0.15 g (4.01 mmol)を加えた。冷却浴の除去後、反応混合物を室温で1.25時間攪拌した。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液100 mLへ注ぎ、相を分離して、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残りの油状物を、ヘプタン：酢酸エチル(100：0～50：50)の勾配で溶離するMPLCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体(39%)。MS(Turbo Spray)：m/z = 427.1 [M+H]。

10

【0393】

c) [2－(4-クロロフェニル)－5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール－1－イル]－(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－酢酸

テトラヒドロフラン15 mL及び水10 mL中のN-ベンジル-N-ニトロソ-2-[2-(4-クロロフェニル)－5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール－1－イル]－2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－アセトアミド3.05 g (5.46 mmol)の懸濁液に、5分かけて、30%過酸化水素溶液11.14 mL (109 mmol)及び水10 mL中の水酸化リチウム一水和物2.29 g (54.57 mmol)の溶液を滴下した。反応混合物が混濁溶液に変化して、僅かに温くなった(氷浴を使用して一時的に冷却した)。2時間攪拌した後、pHを酢酸12.48 mL (218 mmol)を使用してpH4に調整した。得られた明黄色の溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残りの黄色の泡状物をtert-ブチルメチルエーテル100 mLで処理し、得られた明黄色の懸濁液を濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、高減圧下で乾燥させて、化合物の第一バッチを得た(黄色の固体)。母液を、アセトニトリル及び水の勾配で溶離する分取HPLCシステム(Phenomenex Geminiカラム)上で精製して、化合物のもう一つのバッチを得た(無色の固体)。総収率49%。MS(Turbo Spray)：m/z = 441.3 [M+H]。

20

【0394】

30

d) N-ベンジル-N-ニトロソ-2-[2-(4-クロロフェニル)－5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール－1－イル]－2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－アセトアミド

酢酸19.1 mL (333 mmol)及び無水酢酸40.14 mL (708 mmol)中のN-ベンジル-2-[2-(4-クロロフェニル)－5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール－1－イル]－2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－アセトアミド3.10 g (5.85 mmol)の水で冷却した溶液に、20分かけて、亜硝酸ナトリウム2.02 g (29.25 mmol)を分割して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌して、蒸発させた。残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルに溶解させ、固体重炭酸ナトリウムを加えてpHを7に調整した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固した。黄色の泡状物(85%)。MS(Turbo Spray)：m/z = 559.2 [M+H]。

40

【0395】

e) N-ベンジル-2-[2-(4-クロロフェニル)－5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール－1－イル]－2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)－アセトアミド

メタノール38 mL中の(2-アミノ-4, 5-ジフルオロフェニル)－カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例73、中間体g)3.8 g (15.56 mmol)の溶液に、4, 4-ジフルオロシクロヘキサノン(市販されている)2.54 g (17.12 mmol)を加えた。室温で5分間攪拌した後、溶液をp-クロロ安息香酸2.44 g (15.58

50

mmol) で処理して、続いてベンジルイソシアニド (市販されている) 1.9 mL (15.5 mmol) を加えた。粘性スラリーに、メタノール 12 mL を加えて、22.5 時間反応させた。次に、ジオキサン中の 4 M 塩酸 19.45 mL (77.80 mmol) を 5 分かけて滴下した。4.5 時間後、さらにジオキサン中の 4 M 塩酸 19.45 mL (77.80 mmol) を加えた。24 時間後、懸濁液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 300 mL へ注いで、相を分離した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 50 : 50) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体 (76%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 530.2$ [M+H]。

10

【0396】

実施例 135

2- (4-クロロフェニル) -1- {1-シクロペンチル-2- [2, 6-ジメチル-4- (1H-テトラゾール-5-イル) -フェノキシ] -エチル} -5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

オキシレン 4 mL 中の 4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロペンチル-エトキシ} -3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル 0.17 g (0.34 mmol) の溶液に、トリエチルアミン塩酸塩 0.231 g (1.68 mmol) 及びアジ化ナトリウム 0.109 g (1.68 mmol) を加えて、溶液を 150 °C (油浴温度) で 19.5 時間加熱した。さらにトリエチルアミン塩酸塩 0.231 g (1.68 mmol) 及びアジ化ナトリウム 0.109 g (1.68 mmol) を加えて、反応混合物をさらに 4 時間加熱し、次に室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液へ注ぎ、相を分離して、水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物をアセトニトリル中に懸濁し、濾過して、アセトニトリルで洗浄した。得られた粗物質を、0.5 % ギ酸を含有しているアセトニトリル及び水の勾配で溶離する分取 HPLC (Zorbax カラム) 上で精製した。白色の固体 (18%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 549.199$ [M+H]。

20

【0397】

中間体

a) 4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロペンチル-エトキシ} -3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル

30

標記化合物を、実施例 4、中間体と同様に、2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロペンチル-エタノール、3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル (市販されている)、トリ-*n*-ブチルホスフィン及び N' N' N' N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、*n*-ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有している画分をプールして、蒸発させた。得られた明黄色の泡状物をアセトニトリルに溶解すると、結晶化が起きた。懸濁液を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄して、高減圧下で乾燥させた。白色の固体 (34%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 506.182$ [M+H]。

40

【0398】

b) 2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロペンチル-エタノール

テトラヒドロフラン 55 mL 中の [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -シクロペンチル-酢酸 2.0 g (5.12 mmol) の水で冷却した溶液に、水素化アルミニウムリチウム 0.29 g (7.64 mmol) を分割して加えた。冷却浴の除去後、反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌して、次に飽和酒石酸塩

50

水溶液 200 mL へ注いだ。相を分離して、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、ヘプタン：酢酸エチル（100：0～50：50）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。黄色の固体（68%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 377.2$ [M+H]。

【0399】

c) [2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロペンチル-酢酸

テトラヒドロフラン 45 mL 及び水 10 mL 中の N-ベンジル-N-ニトロソ-2-[2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロペンチル-アセトアミド 8.10 g（15.91 mmol）の水で冷却した懸濁液に、30 分かけて、30% 過酸化水素溶液 32.50 mL（318 mmol）及び水 15 mL 中の水酸化リチウム-水和物 6.68 g（159 mmol）の溶液を滴下した。室温で 4.5 時間撹拌した後、水 150 mL 及び酢酸エチル 100 mL を加えて、25% 塩酸水溶液を使用して pH を 1 に調整した。相を分離して、水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄して、次に硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、ヘプタン：酢酸エチル：メタノール（100：0：0～0：100：0～0：85：15）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。オフホワイトの固体（55%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 391.1$ [M+H]。

【0400】

d) N-ベンジル-N-ニトロソ-2-[2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロペンチル-アセトアミド

酢酸 64.53 mL（1128 mmol）及び無水酢酸 135.84 mL（2395 mmol）中の N-ベンジル-2-[2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロペンチル-アセトアミド 9.50 g（19.79 mmol）の水で冷却した溶液に、60 分かけて亜硝酸ナトリウム 6.83 g（99 mmol）を分割して加えた。反応混合物を氷浴中で 1 時間、次に室温で一晩撹拌した。混合物を蒸発させ、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルに溶解させ、固体重炭酸ナトリウムを加えて pH が 7 になるように調整した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残りの褐色の泡状物を、ヘプタン及び酢酸エチル（100：0～50：50）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。黄色の固体（72%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 509.2$ [M+H]。

【0401】

e) N-ベンジル-2-[2-（4-クロロフェニル）-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロペンチル-アセトアミド

メタノール 50 mL 中の（2-アミノ-4, 5-ジフルオロフェニル）-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（実施例 73、中間体 g）5.0 g（20.47 mmol）の溶液に、シクロペンタンカルバルデヒド（市販されている）2.21 g（22.57 mmol）を加えた。室温で 5 分間撹拌した後、p-クロロ安息香酸 3.2 g（20.5 mmol）及びベンジルイソシアニド（市販されている）2.5 mL（20.47 mmol）を加えた。19 時間撹拌した後、ジオキサン中の 4 M 塩酸 38.38 mL（153.52 mmol）を 5 分かけて滴下した。5 時間後、溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 500 mL 上に注いで、相を分離した。有機層を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～50：50）の勾配で溶離する MPLC システム（CombiFlash Companion,

Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の泡状物 (97%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 480.1$ [M+H]。

【0402】

実施例 136

2-(4-クロロフェニル)-1-{1-シクロプロピル-2-[2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-エチル}-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

標記化合物を、実施例 56 と同様に、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピル-エトキシ}-3,5-ジメチル-ベンゾニトリルから調製した。無色の固体 (83%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 521.168$ [M+H]。

【0403】

中間体

a) 4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピル-エトキシ}-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル

標記化合物を、2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピル-エタノール、3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル (市販されている)、トリ-*n*-ブチルホスフィン及び N'N'N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドから調製した。化合物を、ヘプタン：酢酸エチル (100:0~60:40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。そのようにして得られた固体を、アセトニトリル及び水 (5% ギ酸を含有している) の勾配で溶離する Phenomenex Gemini カラムを使用した分取 HPLC システム上で再度クロマトグラフィーに付した。白色の泡状物 (20%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 478.149$ [M+H]。

【0404】

b) 2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピル-エタノール

テトラヒドロフラン 105 mL 中の [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロプロピル-酢酸 3.0 g (8.27 mmol) の氷で冷却した懸濁液に、水素化アルミニウムリチウム 0.47 g (12.4 mmol) を分割して加えた。冷却浴の除去後、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酒石酸ナトリウムカリウム溶液 200 mL へ注いで、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色の固体を得て、それをヘプタン：酢酸エチル (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有している画分をプールして、沈殿が開始するまで蒸発させた。懸濁液を濾過し、*n*-ヘプタンで洗浄して、所望の化合物をオフホワイトの固体として得た (56%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 349.2$ [M+H]。

【0405】

c) [2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロプロピル-酢酸

テトラヒドロフラン 60 mL 及び水 15 mL 中の N-ベンジル-N-ニトロソ-2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピル-アセトアミド 10.15 g (21.11 mmol) の氷で冷却した懸濁液に、30 分かけて、30% 過酸化水素溶液 43.1 mL (422 mmol) 及び水 30 mL 中の水酸化リチウム-水和物 8.86 g (21.1 mmol) の溶液を滴下した。室温で 2.25 時間攪拌した後、酢酸 70 mL 及び 25% 塩酸水溶液を使用して pH を 3 に調整した。得られた

明黄色の溶液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥及び濾過後、溶液を懸濁液が形成するまで蒸発させた。この懸濁液を濾過し、酢酸エチルで洗浄して、化合物を白色の固体として得た(56%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 363.2$ [M+H]⁺。

【0406】

d) N-ベンジル-N-ニトロソ-2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピルアセトアミド

酢酸95mL(1.659mol)及び無水酢酸199.7mL(3.52mol)中のN-ベンジル-2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピルアセトアミド13.15g(29.1mmol)の水で冷却した溶液に、60分かけて、亜硝酸ナトリウム10.04g(145mmol)を分割して加えた。反応混合物を0℃で1時間、次に室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルに溶解させ、固体重炭酸ナトリウムでpHを7に調整した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル(100：0～50：50)の勾配で溶離するMP LCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を明黄色の固体として得た(53%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 481.1$ [M+H]⁺。

【0407】

e) N-ベンジル-2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロプロピルアセトアミド

メタノール75mL中の(2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例73、中間体g)7.2g(29.48mmol)の溶液に、シクロプロパンカルバルデヒド(市販されている)2.48g(35.37mmol)を加えた。室温で5分間攪拌した後、溶液を4-クロロ安息香酸(市販されている)4.62g(29.5mmol)で処理し、続いてベンジルイソシアニド(市販されている)3.6mL(29.47mmol)を加えた。形成した溶液を室温で23時間攪拌し、次にジオキサン中の4M塩酸36.85mL(147mmol)を5分かけて滴下した。得られた懸濁液を23時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液500mLへ注いだ。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、ヘプタン：酢酸エチル(100：0～50：50)の勾配で溶離するMP LCシステム(CombiFlash Companion, Isco Inc.)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。明黄色の固体(99%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 452.1$ [M+H]⁺。

【0408】

実施例137及び138

標記化合物を、実施例4と同様に、それぞれ(+)又は(-)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-(2-cis-シクロヘキシルエチルアミノ)}-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル及び(+)又は(-)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-(2-trans-シクロヘキシルエチルアミノ)}-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルから調製した。水層のpHを1に調整して、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、アセトニトリル及び水(0.5%ギ酸を含有している)の勾配で溶離するPhenomenex Geminiカラムを使用して分取HPLCシステム上で精製した。

【0409】

(+)又は(-)-4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ

ベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-cis-シクロヘキシル-エチルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸

無色の泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 516.3$ [M+H]。

【0410】

(+) 又は (-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸

無色の泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 516.3$ [M+H]。

【0411】

中間体

a) (+) 又は (-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-cis-シクロヘキシル-エチルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

及び

(+) 又は (-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン 1 mL 中のジブチルスズジクロリド 0.008 g (0.026 mmol) の溶液に、(-) - 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エチルアミン 0.10 g (0.26 mmol)、4-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル (市販されている) 0.044 g (0.26 mmol) 及びフェニルシラン 0.06 mL (0.52 mmol) を加えた。淡黄色の溶液をマイクロ波照射下、7 分間、100 °C に加熱した。反応混合物をシリカゲルで処理し、スラリーを蒸発乾固して、4 °C で一晩保存した。残留物を精製して、異性体を n-ヘプタン : 酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより分離した。

【0412】

(+) 又は (-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-cis-シクロヘキシル-エチルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

無色の泡状物。MS (Turbo Spray) : $m/z = 544.3$ [M+H]。

【0413】

(+) 又は (-) - 4 - {2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - (2-trans-シクロヘキシル-エチルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

明褐色のロウ状固体。MS (Turbo Spray) : $m/z = 544.3$ [M+H]。

【0414】

b) (-) - 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-エチルアミン

テトラヒドロフラン中の (+) 又は (-) - 2 - [2 - (4-クロロフェニル) - 5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-シクロヘキシル-アセトアミド 0.93 g (2.3 mmol) の溶液に、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体 0.29 mL (2.3 mmol) を加えた。混合物を 5 分間攪拌して、次にボラン THF 錯体 (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液) 4.61 mL (4.61 mmol) を滴下した。混合物を 50 °C で 5.5 時間攪拌した。溶液をテトラヒドロフラン 12 mL 及びメタノール 5 mL へ注いで (ガス発生)、1 時間攪拌した。次に 1 M 塩酸水溶液 50 mL を加えて、層を分離した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出して、合わせた有機層を 1 M 塩酸水溶液 10 mL で洗浄した。合わせた水層を、32% 水酸化ナトリウム水溶液及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を使用して pH 10 に調整した。混濁混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸

10

20

30

40

50

マグネシウム上で乾燥させて、蒸発乾固した。白色の泡状物（22%）。MS（Turbo Spray）： $m/z = 390.3$ [M+H]。

【0415】

c) (+) 又は (-) - 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド

N, N - ジメチルホルムアミド 15 mL 中の (-) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸 1 g (2.47 mmol) の混濁溶液に、塩化アンモニウム 0.264 g (4.94 mmol)、エチルジイソプロピルアミン 0.42 mL (2.47 mmol)、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 0.378 g (2.47 mmol) 及び N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 0.947 g (4.94 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌して、次に水へ注いだ。相を分離して、水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、酢酸エチルで溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体 (93%)。MS (Turbo Spray)： $m/z = 404.3$ [M+H]。

10

【0416】

d) (+) 及び (-) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸

20

標記化合物を、n - ヘプタン / 5% エタノール (0.5% トリフルオロ酢酸を含有している) で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸の立体異性体の分離により得た。

【0417】

(-) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸

無色の固体。MS (Turbo Spray)： $m/z = 403.3$ [M-H]。

【0418】

(+) - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸

30

無色の固体。MS (Turbo Spray)： $m/z = 403.3$ [M-H]。

【0419】

e) [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸

ジオキサン 4 mL 及び水 2 mL 中の [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - シクロヘキシル - 酢酸エチルエステル (実施例 1、中間体 b) 0.17 g (0.469 mmol) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 34 mg (1.42 mmol) を加えて、反応物を還流温度で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、溶液を部分的に蒸発させ、水 2 mL で希釈して、1 M 塩酸水溶液で pH を 1 ~ 2 に調整した。得られた懸濁液を 30 分間攪拌して、次に濾過した。フィルターケーキを水で十分に洗浄して、高減圧下で乾燥させた。

40

無色の固体 (83%)。MS (Turbo Spray)： $m/z = 333.3$ [M-H]。

【0420】

実施例 139

{2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エチル} - [4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミン

o - キシレン 2 mL 中の 4 - {2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジフルオ

50

ローベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルアミノ}-ベンゾニトリル 0.08 g (0.16 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン塩酸塩 0.112 g (0.81 mmol) 及びアジ化ナトリウム 0.053 g (0.82 mmol) を加えた。得られた混合物を 145 °C に加熱した。72 時間後、さらにトリエチルアミン塩酸塩 0.112 g (0.81 mmol) 及びアジ化ナトリウム 0.053 g (0.82 mmol) を加えて、油浴の温度を 160 °C に上昇させた。24 時間後、油浴を除去して、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液上に注いだ。水相を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。得られた明褐色の固体を酢酸エチルに溶解した。蒸発すると、懸濁液を形成して、それを濾過して、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体をアセトニトリル 2 mL に溶解させ、加熱還流して、次に 4 °C に冷却した。懸濁液を濾過し、固体をアセトニトリルで洗浄して、高減圧下で乾燥させた。明褐色の固体 (25%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 534.2 [M+H]。

10

【0421】

中間体

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルアミノ}-ベンゾニトリル

テトラヒドロフラン 1 mL 中のジブチルスズジクロリド 7 mg (0.023 mmol) の溶液に、[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシル-アセトアルデヒド (実施例 143、中間体 c) 0.10 g (0.23 mmol)、4-アミノベンゾニトリル (市販されている) 0.038 g (0.23 mmol) 及びフェニルシラン (市販されている) 0.06 mL (0.46 mmol) を加えた。淡黄色の溶液にマイクロ波照射下で 21 分間、100 °C に加熱した。明黄色の溶液をシリカゲルで処理して、懸濁液を蒸発乾固した。残りの固体を、ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 70 : 30) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有している画分をプールし、同じ条件下で 2 回クロマトグラフィーに付して、標記化合物を白色の固体として得た (67%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 491.2 [M+H]。

20

【0422】

実施例 140

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルスルファニル}-安息香酸

標記化合物を、実施例 4 と同様に、4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルスルファニル}-安息香酸メチルエステルから調製して、標記化合物を無色の固体として得た (96%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 527.1 [M+H]。

30

【0423】

中間体

4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシル-エチルスルファニル}-安息香酸メチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド 3 mL 中の 4-メルカプト安息香酸メチル 74 mg (0.44 mmol) の溶液に、0 °C で炭酸カリウム 61 mg (0.44 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌して、次に 1-(2-ブロモ-1-シクロヘキシル-エチル)-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 34、中間体) 200 mg (0.44 mmol) を同じ温度で加えた。冷却浴を除去して、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 10% クエン酸水溶液 30 mL 及び酢酸エチル 30 mL 上に注いで、層を分離した。水層を酢酸エチル 30 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン 30 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 70 : 30) の勾配で溶離する

40

50

M P L C システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (65%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 541.2$ [M+H]

【0424】

実施例 141

4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシルエタンスルホニル} -安息香酸

ジクロロメタン 2 mL 中の 4- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -2-シクロヘキシルエチルスルファニル} -安息香酸 (実施例 141) 50 mg (0.095 mmol) の溶液に、0 °C で 3-クロロ過安息香酸 (市販されている) 47 mg (0.19 mmol) を加えた。冷却浴を除去して、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン 30 mL 及び 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 30 mL 上に注いで、層を分離した。水層をジクロロメタン 30 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン 30 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、*n*-ヘプタン : 酢酸エチル : メタノール (100 : 0 ~ 0 : 100 : 0 ~ 0 : 50 : 50) の勾配で溶離する M P L C システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体として得た (72%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 559.2$ [M+H]。

10

【0425】

20

実施例 142

4- [3-シクロヘキシル-3- (5, 6-ジフルオロ-2-フェニルベンゾイミダゾール-1-イル) -プロピル] -安息香酸

酢酸エチル 3 mL 中の 4- { (E 及び Z) -3- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -3-シクロヘキシルプロペニル} -安息香酸 115 mg (0.227 mmol) の溶液に、5% パラジウム炭素 30 mg 及びメタノール 3 mL を加えた。反応混合物を、2 時間、水素雰囲気 1.5 bar 下で激しく攪拌した。反応混合物をデカライト上で濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、アセトニトリル : 水 (50 : 50 ~ 95 : 5) の勾配で溶離する分取 H P L C (phenomenex gemini カラム) により精製して、標記化合物を無色の固体として得た (53%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 475.2$ [M+H]。

30

【0426】

中間体

a) 4- { (E 及び Z) -3- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -3-シクロヘキシルプロペニル} -安息香酸

ジオキサン 3 mL 中の 4- { (E 及び Z) -3- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -3-シクロヘキシルプロペニル} -安息香酸メチルエステル 165 mg (0.317 mmol) の溶液に、水 3 mL 及び水酸化リチウム-水和物 40 mg (0.950 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 4 時間攪拌した。ジオキサンを減圧下で除去した。次に 1 N 塩酸 1.11 mL (1.108 mmol) を攪拌下で加えた。混合物を 1 N 塩酸水溶液 40 mL 及び酢酸エチル 40 mL 上に注いだ。水層を酢酸エチル 40 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン 40 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、*n*-ヘプタン : 酢酸エチル : メタノール (100 : 0 : 0 ~ 0 : 100 : 0 ~ 0 : 50 : 50) の勾配で溶離する M P L C システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (77%)。MS (Turbo Spray) : $m/z = 507.2$ [M+H]。

40

【0427】

b) 4- { (E 及び Z) -3- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル] -3-シクロヘキシルプロペニル} -安息香酸メチ

50

ルエステル

テトラヒドロフラン 4 mL中の 4-カルボメトキシベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド 278 mg (0.566 mmol) の水で冷却した溶液に、カリウムtert-ブトキシド 63 mg (0.566 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌し、次に [2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシルアセトアルデヒド 220 mg (0.566 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 10 % クエン酸水溶液 30 mL 及び酢酸エチル 30 mL 上に注いだ。水層を分離して、酢酸エチル 30 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン 30 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 70 : 30) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用してシリカクロマトグラフィーにより精製した。MS (Turbo Spray) : m/z = 521.3 [M+H]。

10

【0428】

c) [2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-シクロヘキシルアセトアルデヒド

ジクロロメタン 2 mL中の 2-[2-(4-クロロフェニル)-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-シクロヘキシルエタノール (実施例 1、中間体 c) 200 mg (0.512 mmol) の溶液に、1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン (デスマーチン-ペルヨージナン; ジクロロメタン中 15 重量%) 1.59 mL (2.17 g, 0.768 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌して、次にジクロロメタン 30 mL 及び水 30 mL へ注いだ。水層をジクロロメタン 30 mL で再度抽出した。合わせた有機層をブライン 30 mL で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル (100 : 0 ~ 60 : 40) の勾配で溶離する MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を使用したシリカクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の固体として得た (74%)。MS (Turbo Spray) : m/z = 389.2 [M+H]。

20

【0429】

実施例 143 及び 144

標記化合物を、n-ヘプタン / 20 % エタノール (0.5 % ギ酸を含有している) で溶離するキラル分取 HPLC (Chiralpak AD) による 4-[3-シクロヘキシル-3-(5, 6-ジフルオロ-2-フェニルベンゾイミダゾール-1-イル)-プロピル]-安息香酸の立体異性体の分離により得た (実施例 143)。

30

【0430】

(-) - 4-[3-シクロヘキシル-3-(5, 6-ジフルオロ-2-フェニルベンゾイミダゾール-1-イル)-プロピル]-安息香酸

明黄色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 475.1 [M+H]。

【0431】

(+) - 4-[3-シクロヘキシル-3-(5, 6-ジフルオロ-2-フェニルベンゾイミダゾール-1-イル)-プロピル]-安息香酸

40

明黄色の固体。MS (Turbo Spray) : m/z = 475.1 [M+H]。

【0432】

実施例 145

4-{3-シクロヘキシル-3-[2-(2, 6-ジメトキシーピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル}-安息香酸

ジオキサン 3 mL中の 4-{3-シクロヘキシル-3-[2-(2, 6-ジメトキシーピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル}-安息香酸メチルエステル 180 mg (0.327 mmol) の溶液に、水 3 mL 及び水酸化リチウム-水和物 41 mg (0.98 mmol) を加えた。反応混合物を 100 °C で 4 時間攪拌し、次に 1 M 塩酸水溶液 30 mL 及び酢酸エチル 30 mL 上に注いだ。水層を酢酸エチル 30 mL

50

で2回抽出した。合わせた有機層をブライン30mLで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、アセトニトリル：水（50：50～95：5）の勾配で溶離する分取HPLC（phenomenex geminiカラム）により精製して、標記化合物を明黄色の固体として得た（78%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 536. 236 [M+H]。

【0433】

中間体

a) 4- {3-シクロヘキシル-3- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -プロピル} -安息香酸メチルエステル

メタノール4mL中の4- { (E) -3-シクロヘキシル-3- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -プロピル} -安息香酸メチルエステル210mg (0. 383mmol) の溶液に、5% Pd炭素30mgを加えた。反応混合物を1. 5barで激しく攪拌しながら1時間水素化し、次にデカライト上で濾過して、減圧下で濃縮した。無色の油状物（90%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 550. 4 [M+H]。

【0434】

b) 4- { (E) -3-シクロヘキシル-3- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -プロピル} -安息香酸メチルエステル

テトラヒドロフラン5mL中の4-カルボメトキシベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド296mg (0. 60mmol) の溶液に、0℃でカリウムtert-ブトキシド68mg (0. 602mmol) を加えて、反応混合物を15分間攪拌した。次に、シクロヘキシル- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -アセトアルデヒド250mg (0. 60mmol) を0℃に加えた。冷却浴を除去して、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応物を10%クエン酸水溶液30mL及び酢酸エチル30mL上に注いで、層を分離した。水層を酢酸エチル30mLで2回抽出した。合わせた有機層をブライン30mLで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～70：30）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用してシリカクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体（67%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 547. 2 [M+H]。

【0435】

c) シクロヘキシル- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -アセトアルデヒド

ジクロロメタン30mL中の2-シクロヘキシル-2- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -エタノール（実施例73、中間体b）3. 0g (7. 19mmol) の溶液に、1, 1, 1-トリス（アセチルオキシ）-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3-（1H）-オン（デス-マーチン-ベルヨージナン、ジクロロメタン中15重量%）30. 48g (10. 78mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン300mL及び水300mLへ注いで、相を分離した。水層をジクロロメタン300mLで抽出した。合わせた有機層をブライン300mLで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～60：40）の勾配で溶離するMPLCシステム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を使用したシリカクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の泡状物として得た（74%）。MS（Turbo Spray）：m/z = 416. 4 [M+H]。

【0436】

実施例146及び147

標記化合物を、n-ヘプタン／10%エタノール（0. 5%ギ酸を含有している）で溶

10

20

30

40

50

離するキラル分取HPLC (Chiralpak AD) による4- {3-シクロヘキシル-3- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル}-安息香酸の立体異性体の分離により得た (実施例146)。

【0437】

(-) -4- {3-シクロヘキシル-3- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル}-安息香酸
MS (Turbo Spray) : $m/z = 536.2 [M+H]$ 。

【0438】

(+) -4- {3-シクロヘキシル-3- [2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジフルオロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-プロピル}-安息香酸
MS (Turbo Spray) : $m/z = 536.2 [M+H]$ 。

10

【0439】

実施例 A

式 (I) の化合物を、それ自体公知の方法で、下記の組成の錠剤を製造するための活性成分として使用することができる：

	1錠当たり	
活性成分	200 mg	
微晶質セルロース	155 mg	
トウモロコシデンプン	25 mg	20
タルク	25 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 mg	
	425 mg	

【0440】

実施例 B

式 (I) の化合物を、それ自体公知の方法で、下記の組成のカプセル剤を製造するための活性成分として使用することができる：

	1カプセル当たり	
活性成分	100.0 mg	
トウモロコシデンプン	20.0 mg	30
乳糖	95.0 mg	
タルク	4.5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg	
	220.0 mg	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/061252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D235/18	C07D401/04	C07D401/12	C07D401/14
	C07D495/04	A61K31/31	A61K31/41	A61K31/4184
	A61K31/4439	A61K31/444	A61P3/00	A61P19/00
				A61P21/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
A61K C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2008/000643 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BENSON GREGORY MARTIN [CH]; BLEICHER KONRAD [D] 3 January 2008 (2008-01-03) Particularly example 2 the whole document			1-30
P,X	WO 2009/080555 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BENSON GREGORY MARTIN [CH]; BLEICHER KONRAD [D] 2 July 2009 (2009-07-02) the whole document			1-30
P,A	US 2009/197889 A1 (WINFIELD LEYTE L [US]) 6 August 2009 (2009-08-06) claims 1-15; compounds 206, 207, 208			1-30
	-/-			
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report	
23 October 2009			18/11/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Sotoca Usina, E	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/061252

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2009/027264 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BENSON GREGORY MARTIN [CH]; BLEICHER KONRAD [D] 5 March 2009 (2009-03-05) claims 1-23, 26-33 -----	1-30
P, X	WO 2009/062874 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BENSON GREGORY MARTIN [CH]; BLEICHER KONRAD [D] 22 May 2009 (2009-05-22) claims 1-22, 25-29 -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/061252

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008000643	A	03-01-2008	AR 061666 A1	10-09-2008
			AU 2007263807 A1	03-01-2008
			CA 2655395 A1	03-01-2008
			CL 18692007 A1	08-02-2008
			CN 101479249 A	08-07-2009
			EP 2038259 A1	25-03-2009
			KR 20090016605 A	16-02-2009
			US 2008021027 A1	24-01-2008
WO 2009080555	A	02-07-2009	US 2009163552 A1	25-06-2009
US 2009197889	A1	06-08-2009	NONE	
WO 2009027264	A	05-03-2009	PE 06222009 A1	16-05-2009
			US 2009062356 A1	05-03-2009
WO 2009062874	A	22-05-2009	PE 09992009 A1	20-07-2009
			US 2009131482 A1	21-05-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
	C 0 7 D 403/14	

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

- (72)発明者 ブライヒャー, コンラート
ドイツ国、 7 9 1 0 2 フライブルク、ライヒスグラーフエンシュトラッセ 1 6
- (72)発明者 フェン, ソン
中華人民共和国、シャanghai 2 0 1 2 0 4、ボーファ・ロード 2 3 7、ビルディング 4 7、
ルーム ナンバー 6 0 2
- (72)発明者 グレター, ウーヴェ
ドイツ国、 7 9 5 8 8 エフリンゲン-キルヒェン、キルヒガッセ 4
- (72)発明者 クーン, ベルント
スイス国、ツェーハー 4 1 5 3 ライナッハ・ベーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー
- (72)発明者 マルティン, ライナー・エー
スイス国、ツェーハー 4 0 5 6 バーゼル、ヴォーゲーゼンシュトラッセ 4 7
- (72)発明者 プランシャー, ジャン-マルク
フランス国、エフ 6 8 2 2 0 アジャンタルルーバ、リュ・デ・ビーニュ 9
- (72)発明者 リヒター, ハンス
ドイツ国、 7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、ヴィンケルマッテン 6
- (72)発明者 テイラー, スヴェン
フランス国、エフ 6 8 4 0 0 リーディスハイム、リュ・デ・ボスケ 6

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB08 CC26 CC29 CC47 DD12 DD26 EE01
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD14 EE13 FF06 HH28 JJ05 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 BC62 CB29 GA07 GA08 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA45 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89
ZA97 ZB26 ZC33 ZC35