

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7194683号

(P7194683)

(45)発行日 令和4年12月22日(2022.12.22)

(24)登録日 令和4年12月14日(2022.12.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 235/26 (2006.01)

C 0 7 D 235/26

A C S P

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

C 0 7 D 491/048

C 0 7 D 235/28 (2006.01)

C 0 7 D 235/28

C

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4188(2006.01)

A 6 1 K 31/4188

請求項の数 18 (全93頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-542758(P2019-542758)

(86)(22)出願日 平成29年10月23日(2017.10.23)

(65)公表番号 特表2019-537624(P2019-537624  
A)

(43)公表日 令和1年12月26日(2019.12.26)

(86)国際出願番号 PCT/BR2017/050320

(87)国際公開番号 WO2018/076090

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(31)優先権主張番号 BR1020160248140

(32)優先日 平成28年10月24日(2016.10.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
ブラジル(BR)

(73)特許権者 519150898

アシェ・ラボラトリオス・ファルマセウ

ティクス・エス・アー

ブラジル国グアルリョス 0 7 0 3 4 -

9 0 4 , ポルト・ダ・イグレージャ, ロ

ドピア・プレジデンテ・ドゥートラ, カ

ーエミ 2 2 2 . 2

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100120112

中西 基晴

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

最終頁に続く

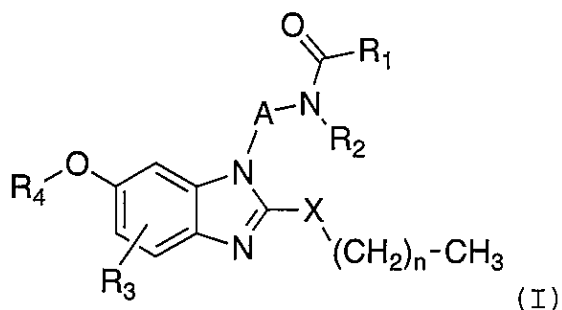
(54)【発明の名称】 化合物、化合物を得るための方法、医薬組成物、化合物の使用、ならびに精神医学的障害  
および/または睡眠障害を治療するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I):

【化1】



(式中、

Xは、酸素原子であり、

Aは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の1つまたは複数が置き換えられていてよい、C<sub>2</sub>~4の直鎖状アルキル基を表し、R<sub>1</sub>は、アルキルC<sub>1</sub>~6基、またはアルケニルC<sub>2</sub>~6基、アルキニルC<sub>2</sub>~6基、また

はハロアルキル  $C_1 \sim 6$  基、シクロアルキル  $C_3 \sim 6$  基、または  $C_1 \sim 2$  アルキルシクロアルキル -  $C_3 \sim 6$  基を表し、

$R_2$  は、水素またはアルキル  $C_1 \sim 3$  基を表し、

$R_3$  は、水素またはハロゲン原子を表し、

$R_4$  は、アルキル  $C_1 \sim 6$  基を表し、

$n$  は、0 または 1 である )

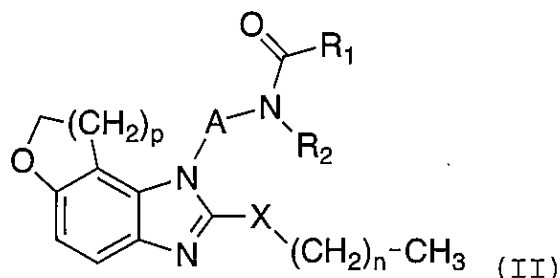
を有することを特徴とする化合物。

【請求項 2】

一般式 (II) :

【化 2】

10



( 式中、

20

$X$  は、酸素原子であり、

$A$  は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置き換えられていてよい、直鎖状アルキル  $C_2 \sim 4$  基を表し、

$R_1$  は、アルキル  $C_1 \sim 6$  基、またはアルケニル  $C_2 \sim 6$  基、またはアルキニル  $C_2 \sim 6$  基、またはハロアルキル  $C_1 \sim 6$  基、またはシクロアルキル  $C_3 \sim 6$  基、または  $C_1 \sim 2$  アルキルシクロアルキル -  $C_3 \sim 6$  基を表し、

$R_2$  は、水素またはアルキル  $C_1 \sim 3$  基を表し、

$n$  は、0 または 1 であり、

$p$  は、1 または 2 である )

30

を有することを特徴とする化合物。

【請求項 3】

一般式 (I) の化合物が、

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) プロピオンアミド ;

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) ブチルアミド ;

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ;

40

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロペンタンカルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロヘキサンカルボキサミド ;

N - ( 3 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;

N - ( 3 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) ア

50

セトアミド；

N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) プロピオンアミド；

N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) ブチルアミド；

N - ( 1 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) アセトアミド；

2 - ブロモ - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

10

N - ( 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

N - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド；

N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド；

20

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド；

N - ( 2 - ( 7 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

一般式 ( I I ) の化合物が

30

- - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド；

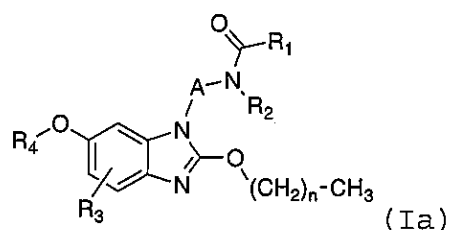
- - N - ( 2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

一般式 ( I a ) ；

#### 【化 3】



40

( 式中、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置き換えられていてよい、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> の直鎖状アルキル基を表し、

50

$R_1$  は、アルキル  $C_{1 \sim 6}$  基、またはアルケニル  $C_{2 \sim 6}$  基、アルキニル  $C_{2 \sim 6}$  基、またはハロアルキル  $C_{1 \sim 6}$  基、シクロアルキル  $C_{3 \sim 6}$  基、または  $C_{1 \sim 2}$  アルキルシクロアルキル -  $C_{3 \sim 6}$  基を表し、

$R_2$  は、水素またはアルキル  $C_{1 \sim 3}$  基を表し、

$R_3$  は、水素またはハロゲン原子を表し、

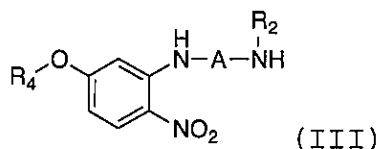
$R_4$  は、アルキル  $C_{1 \sim 6}$  基を表し、

$n$  は、0 または 1 である )

の化合物を得るための方法であって、以下：

( a ) 式 ( I I I )

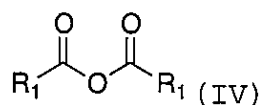
【化 4】



10

の化合物を、式 ( I V )

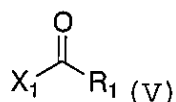
【化 5】



20

のカルボン酸無水物または式 ( V )

【化 6】

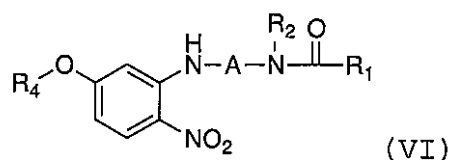


( 式中、 $X_1$  は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンである )

30

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 ( V I )

【化 7】

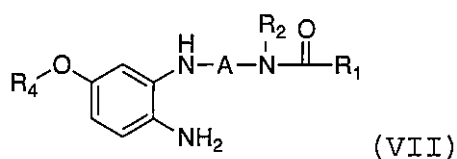


の化合物を得るステップ、

( b ) ステップ ( a ) で得られた化合物 ( V I ) を還元剤と反応させて、式 ( V I I )

40

【化 8】



の化合物を得るステップ、

( c ) ステップ ( b ) で得られた化合物 ( V I I ) を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカ

50

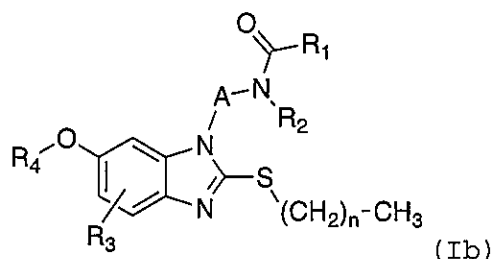
ーボネートと反応させて、式 (I a) の化合物 (式中、 $R_3$  は水素原子である) を得るステップ、

(d) ステップ (c) で得られた式 (I a) の化合物を、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、および N - ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、 $R_3$  が、臭素、塩素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンである、式 (I a) の化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 6】

式 (I b) :

【化 9】



10

(式中、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置き換えられていてよい、 $C_{2-4}$  の直鎖状アルキル基を表し、

$R_1$  は、アルキル  $C_{1-6}$  基、またはアルケニル  $C_{2-6}$  基、アルキニル  $C_{2-6}$  基、またはハロアルキル  $C_{1-6}$  基、シクロアルキル  $C_{3-6}$  基、または  $C_{1-2}$  アルキルシクロアルキル -  $C_{3-6}$  基を表し、

$R_2$  は、水素またはアルキル  $C_{1-3}$  基を表し、

$R_3$  は、水素またはハロゲン原子を表し、

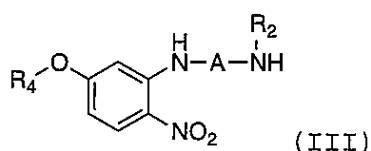
$R_4$  は、アルキル  $C_{1-6}$  基を表し、

$n$  は、0 または 1 である)

の化合物を得るための方法であって、以下：

(a) 一般式 (I II)

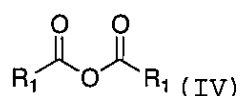
【化 10】



30

の化合物を、式 (I V)

【化 11】

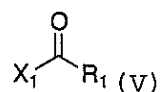


40

のカルボン酸無水物または式 (V)

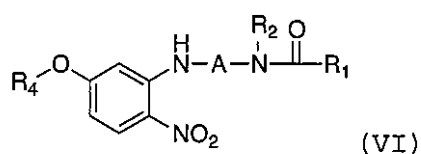
50

## 【化 1 2】



(式中、 $\text{X}_1$  は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンを表す)  
 のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 (VI)

## 【化 1 3】

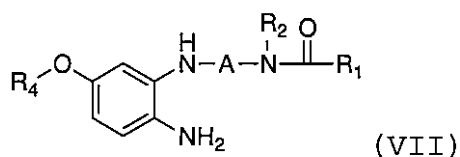


10

の化合物を得るステップ、

(b) ステップ (a) で得られた化合物 (VI) を還元剤と反応させて、式 (VII)

## 【化 1 4】

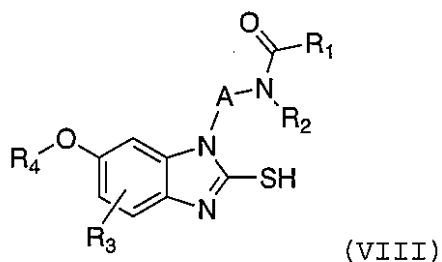


20

の化合物を得るステップ、

(e) ステップ (b) で得られた化合物 (VII) をチオ尿素と反応させて、化合物 (VIII)

## 【化 1 5】



30

(式中、 $\text{R}_3$  は水素原子を表す)

を得るステップ、

(f) ステップ (e) で得られた化合物 (VIII) をアルキル化剤と反応させて、式 (Ib) の化合物 (式中、 $\text{R}_3$  は水素原子を表す)

40

を得るステップ、

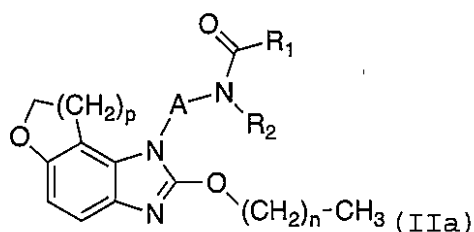
(g) ステップ (f) で得られた式 (Ib) の化合物を、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、および N - ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、 $\text{R}_3$  が、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲンを表す、一般式 (Ib) の化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 7】

式 (IIa) :

50

## 【化 16】



10

(式中、Aは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の1つまたは複数が置き換えられていてよい、直鎖状アルキルC<sub>2</sub>~4基を表し、

R<sub>1</sub>は、アルキルC<sub>1</sub>~6基、またはアルケニルC<sub>2</sub>~6基、またはアルキニルC<sub>2</sub>~6基、またはハロアルキルC<sub>1</sub>~6基、またはシクロアルキルC<sub>3</sub>~6基、またはC<sub>1</sub>~2アルキルシクロアルキル-C<sub>3</sub>~6基を表し、

R<sub>2</sub>は、水素またはアルキルC<sub>1</sub>~3基を表し、

nは、0または1であり、

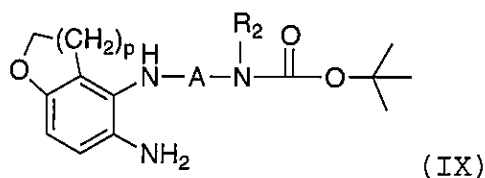
pは、1または2である)

の化合物を得るための方法であって、以下：

20

(a) 式 (IX)

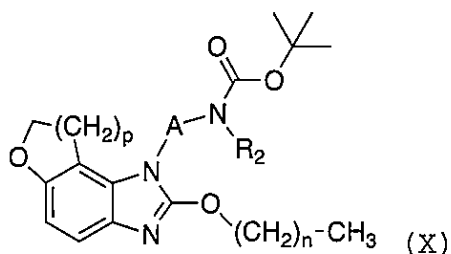
## 【化 17】



の化合物を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 (X)

30

## 【化 18】

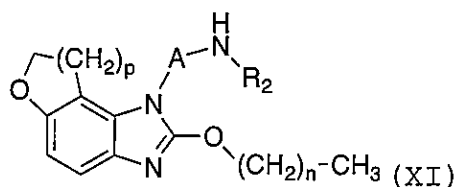


40

の化合物を得るステップ、

(b) ステップ (a) で得られた式 (X) の化合物を脱保護剤と反応させて、式 (XI)

## 【化 19】

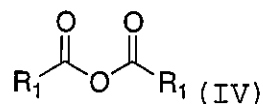


50

の化合物を得るステップ、

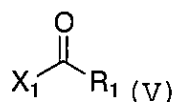
(c) (b) で得られた式 (XI) の化合物を、式 (IV)

【化 20】



のカルボン酸無水物または式 (V)

【化 21】



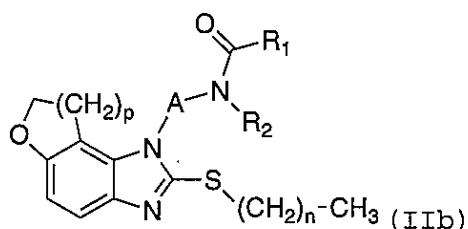
(式中、 $\text{X}_1$  が臭素原子または塩素原子を表す)

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 (IIa) の化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 8】

式 (IIb)

【化 22】



(式中、A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置き換えられていてよい、直鎖状アルキル  $\text{C}_{2-4}$  基を表し、

$\text{R}_1$  は、アルキル  $\text{C}_{1-6}$  基、またはアルケニル  $\text{C}_{2-6}$  基、またはアルキニル  $\text{C}_{2-6}$  基、またはハロアルキル  $\text{C}_{1-6}$  基、またはシクロアルキル  $\text{C}_{3-6}$  基、または  $\text{C}_{1-2}$  アルキルシクロアルキル -  $\text{C}_{3-6}$  基を表し、

$\text{R}_2$  は、水素またはアルキル  $\text{C}_{1-3}$  基を表し、

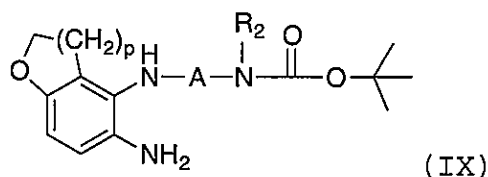
$n$  は、0 または 1 であり、

$p$  は、1 または 2 である)

の化合物を得るための方法であって、以下：

(d) 式 (IX) の化合物

【化 23】



をチオ尿素と反応させて、式 (XII)

10

20

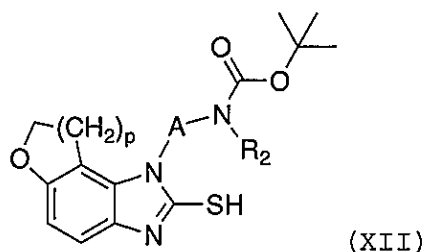
30

40

50



## 【化 2 4】

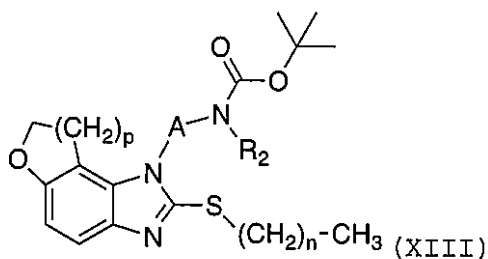


の化合物を得るステップ、

10

( e ) ステップ ( d ) で得られた式 ( X I I ) の化合物をアルキル化剤と反応させて、化合物 ( X I I I )

## 【化 2 5】

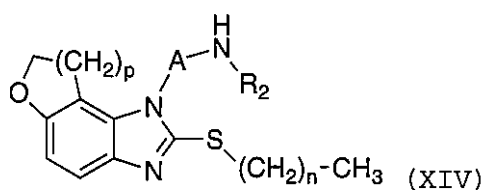


20

を得るステップ、

( f ) ( e ) で得られた化合物を脱保護剤と反応させて、式 ( X I V )

## 【化 2 6】

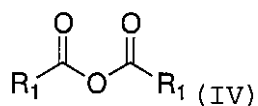


30

の化合物を得るステップ、

( g ) 式 ( X I V ) の化合物を、式 ( I V )

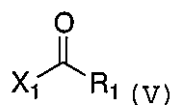
## 【化 2 7】



のカルボン酸無水物または式 ( V )

40

## 【化 2 8】



( 式中、X<sub>1</sub> が臭素原子または塩素原子を表す )

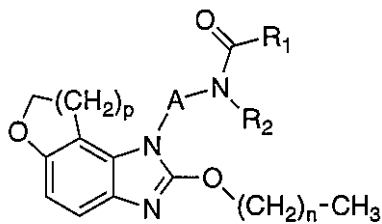
のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 ( I I b ) の化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 9】

50

一般式 ( I I a )

【化 2 9】



10

(式中、Aは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の1つまたは複数が置き換えられていてよい、C<sub>2</sub>~4の直鎖状アルキル基を表し、

R<sub>1</sub>は、アルキルC<sub>1</sub>~6基、またはアルケニルC<sub>2</sub>~6基、またはアルキニルC<sub>2</sub>~6基、またはハロアルキルC<sub>1</sub>~6基、またはシクロアルキルC<sub>3</sub>~6基、またはC<sub>1</sub>~2アルキルシクロアルキル-C<sub>3</sub>~6基を表し、

R<sub>2</sub>は、水素またはアルキルC<sub>1</sub>~3基を表し、

nは、0または1であり、

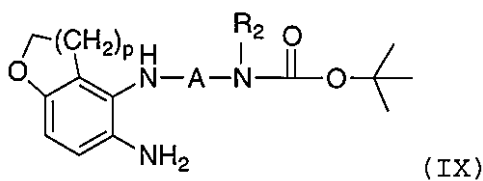
pは、1または2である)

の化合物を得るための方法であって、以下：

20

(a) 式 ( I X )

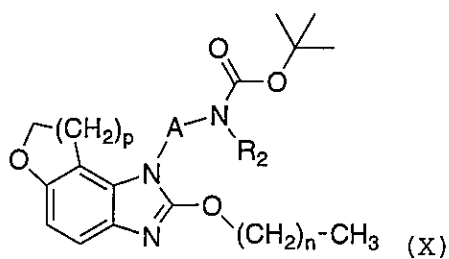
【化 3 0】



の化合物を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 ( X )

30

【化 3 1】

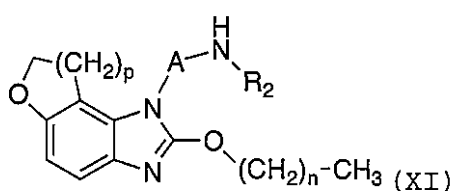


40

の化合物を得るステップ、

(b) ステップ (a) で得られた式 ( X ) の化合物を脱保護剤と反応させて、式 ( X I )

【化 3 2】

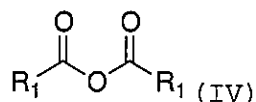


50

の化合物を得るステップ、

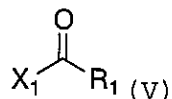
(c) (b) で得られた式 (XI) の化合物を、式 (IV)

【化 3 3】



のカルボン酸無水物または式 (V)

【化 3 4】



10

(式中、 $\text{X}_1$  は、臭素原子または塩素原子を表す)

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させるステップ

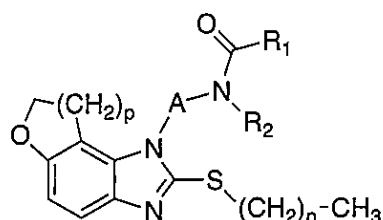
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 10】

一般式 (IIb)

20

【化 3 5】



(式中、A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置き換えられていてよい、 $\text{C}_{2-4}$  の直鎖状アルキル基を表し、

30

$\text{R}_1$  は、アルキル  $\text{C}_{1-6}$  基、またはアルケニル  $\text{C}_{2-6}$  基、またはアルキニル  $\text{C}_{2-6}$  基、またはハロアルキル  $\text{C}_{1-6}$  基、またはシクロアルキル  $\text{C}_{3-6}$  基、または  $\text{C}_{1-2}$  アルキルシクロアルキル -  $\text{C}_{3-6}$  基を表し、

$\text{R}_2$  は、水素またはアルキル  $\text{C}_{1-3}$  基を表し、

$n$  は、0 または 1 であり、

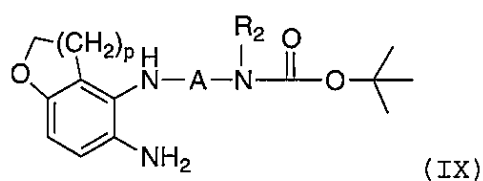
$p$  は、1 または 2 である)

の化合物を得るための方法であって、以下：

(d) 式 (IX)

40

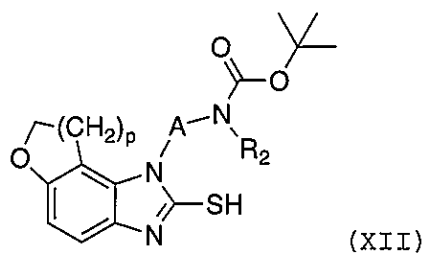
【化 3 6】



の化合物をチオ尿素と反応させて、式 (XII)

50

## 【化 3 7】

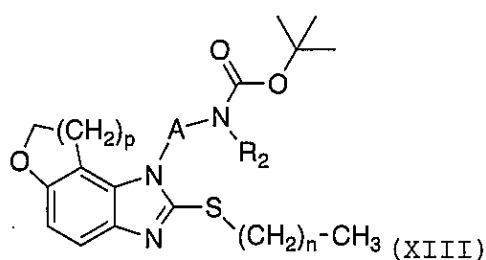


10

の化合物を得るステップ、

( e ) ステップ ( d ) で得られた式 ( X I I ) の化合物をアルキル化剤と反応させて、式 ( X I I I )

## 【化 3 8】

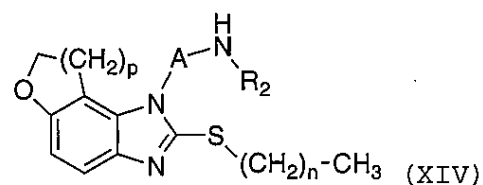


20

の化合物を得るステップ、

( f ) ( e ) で得られた化合物を脱保護剤と反応させて、式 ( X I V )

## 【化 3 9】

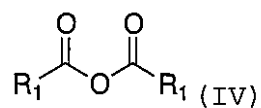


30

の化合物を得るステップ、

( g ) ( f ) で得られた式 ( X I V ) の化合物を、式 ( I V )

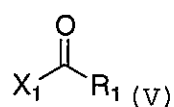
## 【化 4 0】



40

のカルボン酸無水物または式 ( V )

## 【化 4 1】



( 式中、X<sub>1</sub> は、臭素原子または塩素原子を表す )  
のカルボン酸ハロゲン化物

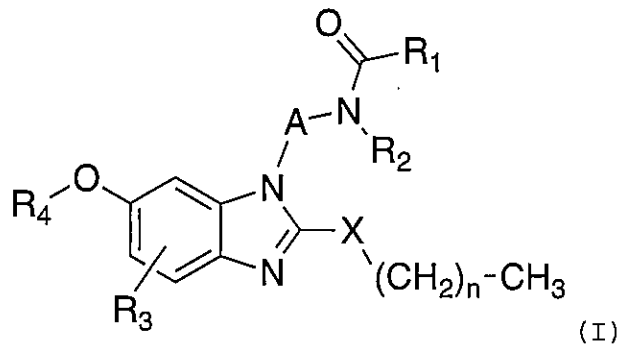
50

と反応させるステップ  
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 1】

a) 一般式 (I)

【化 4 2】



10

(式中、

X は、酸素原子に対応し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、直鎖状アルキル C<sub>2</sub> ~ 4 基に対応し、

20

R<sub>1</sub> は、アルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはアルケニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはアルキニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはハロアルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはシクロアルキル C<sub>3</sub> ~ 6 基、または C<sub>1</sub> ~ 2 アルキル - C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル基であり、

R<sub>2</sub> は、水素またはアルキル C<sub>1</sub> ~ 3 基であり、

R<sub>3</sub> は、水素またはハロゲン原子に対応し、

R<sub>4</sub> は、アルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基であり、

n は、0 または 1 である) の少なくとも 1 つの化合物、

b) 薬学的に許容される媒体

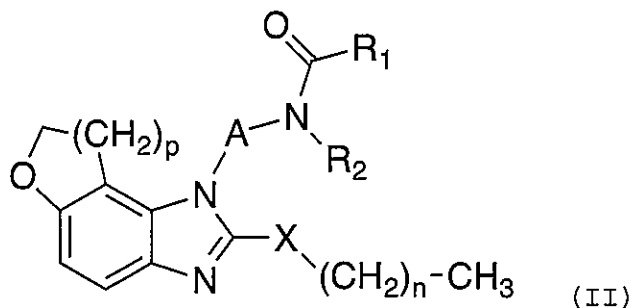
を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 2】

30

a) 一般式 (II) :

【化 4 3】



40

(式中、

X は、酸素原子に対応し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、直鎖状アルキル C<sub>2</sub> ~ 4 基に対応し、

R<sub>1</sub> は、アルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはアルケニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはアルキニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはハロアルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはシクロアルキル C<sub>3</sub> ~ 6 基、または C<sub>1</sub> ~ 2 アルキル - シクロアルキル C<sub>3</sub> ~ 6 基であり、

R<sub>2</sub> は、水素またはアルキル C<sub>1</sub> ~ 3 基であり、

50

n は、0 または 1 であり、  
 p は、1 または 2 である ) の少なくとも 1 つの化合物、および  
 b ) 薬学的に許容される媒体  
 含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 13】

式 ( I ) の化合物が

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) プロピオンアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) ブチルアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) シクロブタンカルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) シクロペンタンカルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
エチル ) シクロヘキサンカルボキサミド ;
- N - ( 3 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
プロピル ) アセトアミド ;
- N - ( 3 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル  
 ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル )  
アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル )  
プロピオンアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル )  
ブチルアミド ;
- N - ( 1 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
プロパン - 2 - イル ) アセトアミド ;
- 2 - プロモ - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 -  
イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - プロモ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;
- N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
ル ) プロピル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
ル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( 7 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

10

20

30

40

50

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

式 ( I I ) の化合物が

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

- N - ( 2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

精神医学的障害および / または睡眠障害の治療のための薬物を製造するためのものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物の使用。 10

【請求項 1 6】

精神医学的障害および / または睡眠障害の治療のための薬物を製造するためのものであることを特徴とする、請求項 2 に記載の式 ( I I ) の化合物の使用。

【請求項 1 7】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物を含む、精神医学的障害および / または睡眠の障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 8】

治療有効量の請求項 2 に記載の式 ( I I ) の化合物を含む、精神医学的障害および / または睡眠の障害を治療するための医薬組成物。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、高いバイオアベイラビリティを示し、かつ薬物間相互作用が低下している可能性がある、メラトニン作動性 ( melatonergic ) 受容体、特に MT 1 および MT 2 に対する親和性を有する、新規で進歩性がある薬理学的に活性なベンゾイミダゾール誘導体化合物に関する。これらの化合物についての新規で進歩性がある合成経路、またこれらの化合物を含む医薬組成物、ならびにこのような受容体に関連する精神医学的障害および / または睡眠障害、例えばうつ病、不安神経症、不眠症、および概日周期障害に罹患した個体の治療におけるそれらの使用もまた記載される。本発明は、調剤学、医薬、および化学の分野のものである。 30

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

世界保健機関 ( WHO ) の推定によると、世界中で 3 億 5 千万を超える人がうつ病に罹患している。この推定によると、うつ病は世界の全ての地域で一般的であり、うつ病は、社会的、心理学的、および生物学的要因に関連し、不安神経症および睡眠障害などの他の障害に関連し得る。これらの障害に対する治療の開始が早いほど、治療は効率的である。生物学的観点から、いくつかの治療が現在使用されており、その各々は、以下に記載するような利点および欠点を有する。

【 0 0 0 3 】

精神医学的障害および睡眠障害のための治療の 1 つは、メラトニンの生理学的効果の刺激である。メラトニンは、細菌、単細胞藻類、真菌、植物、脊椎動物、およびヒトを含む哺乳動物などの、様々な生物に広く存在する天然のホルモンである。哺乳動物では、メラトニンは、松果体によって主に産生され、概日リズムに従って血流内に放出され、夜には高い血漿濃度に達する ( Zlotos , D . P . , Jockers , R . , Cecon , E . , Rivara , S . , および Witt - Enderby , P . A . ( 2014 ) . MT1 and MT2 melatonin receptors : ligands , models , oligomers , and therapeutic potential . Journal of Medicinal Chemistry , 57 ( 8 ) , 3161 ~ 3185 ページ。 ) 。 40 50

## 【 0 0 0 4 】

メラトニンの生理学的効果は、 $MT_1$ および $MT_2$ と名付けられたGタンパク質結合型メラトニン作動性受容体の活性化によって媒介される。両受容体は、ヒトを含む哺乳動物に存在する。メラトニンは、クロノバイオティック活性、催眠活性、抗酸化活性、抗がん活性、免疫調節活性を含む様々な活性を有し、生殖周期の管理、思春期の始まりの制御にも関連している。ヒトの気分および行動の調節におけるその寄与は、著しい臨床的注目を生じさせている。メラトニン産生の欠如またはその受容体の発現の欠如、ならびにメラトニン分泌のリズムおよび範囲の変化は、小児における一部の神経障害、概日周期に関連する慢性不眠症および睡眠障害などの状態に加えて、乳がん、神経変性疾患、ならびにパーキンソン病およびアルツハイマー病において重要であることが示されている。しかし、広く入手可能ではあるものの、市販のメラトニンは、その高い初回通過代謝、非常に短い半減期、および高い薬物動態学的な個体間のばらつきに起因して、好ましくない薬物動態学的プロファイルを有する。

10

## 【 0 0 0 5 】

最近、大うつ病性障害などの神経精神病的障害におけるメラトニンの密接な関係は、 $MT_1$ 受容体および $MT_2$ 受容体を標的化するメラトニン作動性アゴニストである分子アゴメラチンの開発に起因して、特別な注目を生じさせている。(V. Srinivasan, Amnon Brzezinski, Sukru Oter, および Samuel D. Shillcutt, in Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice - 第2014版、- pg. v)。

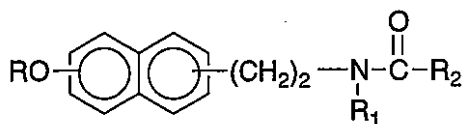
20

## 【 0 0 0 6 】

アゴメラチンおよびラメルテオンは、効果的であると考えられているが、以下に説明するような、経口薬には最適ではない薬物動態学を呈する、市販されているメラトニン作動性化合物の2つの例である。Andrieuxらによる文献EP 0 4 4 7 2 8 5において記載されているアゴメラチンは、一般式：

## 【 0 0 0 7 】

## 【 化 1 】



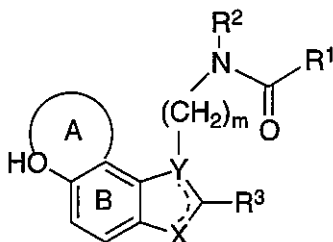
30

## 【 0 0 0 8 】

の化合物を記載し、これは、中枢神経系の疾患の治療において有用である。同様に、Okawaらによる米国特許第6,034,239号は、一般式：

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 2 】



40

## 【 0 0 1 0 】

(式中、 $R_1$ は、場合によって置換された炭化水素基、場合によって置換されたアミノ基、または場合によって置換された複素環基であり、 $R_2$ は、水素または場合によって置換された炭化水素基を表し、 $R_3$ は、水素原子、場合によって置換された炭化水素基、または場合によって置換された複素環基を表し、 $X$ は、 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$ 、または $S$ を表

50



し、ここで R 4 は、水素原子または場合によって置換された炭化水素基を表し、Y は、C、CH、または N であり、ただし X が CH<sub>2</sub> であれば、Y は C または CH であり、破線は、単結合または二重結合を表し、A は、場合によって置換された 5 員から 7 員の酸素含有複素環を表し、環 B は、場合によって置換されたベンゼン環を表し、m は、1 から 4 の整数 (full figure) を表す)

の化合物の一部として、ラメルテオンを記載している。

#### 【0011】

アゴメラチンおよびラメルテオンは、適切な経口吸収を有する。しかし、両化合物は、大規模な肝臓（または初回通過）代謝を受け、その結果、絶対的バイオアベイラビリティが低くなり、この絶対的バイオアベイラビリティは、アゴメラチンでは 1 % と推定され、ラメルテオンでは 1.8 % と推定される（それぞれ、Valdoxan - Product Information - Australia、および Pandi - Perumalra、Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications、Journal of Central Nervous System Disease 2011、3、51 ~ 65 ページ）。大規模な代謝に起因してバイオアベイラビリティが低いことによって、両薬物についての薬物動態学的プロファイルが個体間で非常に変わりやすくなる。R 1 基の第 2 の炭素のヒドロキシル化を特徴とするラメルテオンの主な代謝産物も活性であり、したがって、薬物の作用は、集団の不均一性に起因して薬効を損なうその代謝に依存する。

#### 【0012】

バイオアベイラビリティは、経口薬における最も重要な特性の 1 つである。経口によるバイオアベイラビリティが高いと、適正な薬理学的効果を達成するために十分な用量の低減が可能になり、副作用および毒性のリスクが低減する。バイオアベイラビリティが低いと、有効性が低下し得、また個体間のばらつきが高くなり得、これによって、薬物に対する予測不可能な応答が引き起され得る。

#### 【0013】

したがって、本発明者らが、精神医学的障害および / または睡眠障害のための新規な薬物についての依然として解決されていない必要性について、市販されているメラトニン作動性アゴニストについて既に記載されているバイオアベイラビリティの課題に沿って考えるだけであれば、これらの不都合を克服する新規な薬物の開発への必要性を認めることが可能である。加えて、アゴメラチンなどの一部のメラトニン作動性アゴニストは、以下に説明するように、薬物の相互作用および肝毒性と特に関連するさらなる不都合を示す。

#### 【0014】

アゴメラチンは、肝臓シトクロム酵素 (CYP450) などの、生体異物化合物の代謝に天然に関与するタンパク質と相互作用する傾向がある。以前に述べられているように、アゴメラチンの約 90 % が、P450 シトクロム 1A2 (CYP1A2) 酵素によって肝臓で代謝され、10 % が、高い初回通過代謝で、シトクロム CYP2C9 および CYP2C19 によって代謝される。アゴメラチンの 1 つの考えられる代謝産物は 3, 4 - エポキシドであり、これは非常に反応性であり、恐らく肝臓毒性の原因となる重要なタンパク質を共有結合によって修飾し得る。

#### 【0015】

これは CYP1A2 の基質であるため、アゴメラチンの基準薬であるバルドキサンのについてのパッケージリーフレットにおいて記載されているように、アゴメラチンと、このアイソフォームと相互作用する他の薬物（フルボキサミンおよびシプロフロキサシンなど）との同時投与は、推奨されない。これらの薬物は CYP1A2 の強力な阻害剤であるため、アゴメラチンとのこれらの同時投与は、その代謝を阻害し、血漿濃度の上昇をもたらし得る。

#### 【0016】

欧州医薬品庁 (EMA) によって最近発表された声明によると、プロプラノロールなど

10

20

30

40

50

のCYP1A2の中程度の阻害剤である他の薬物、およびリファンピシンなどのCYP1A2誘導因子もまた、アゴメラチンと同時に投与するべきではなく、それは、これらがアゴメラチンの代謝を改変し、それによって肝臓毒性が生じ得るためである（特に、誘導因子の場合で）。さらに、アゴメラチンの代謝が集団内で2つの高度に多形性のタンパク質であるCYP2C9およびCYP2C19に依存するという事実があるため、この薬物の代謝が患者において非常に変化しやすく、これによってさらなるリスクが生じる。

#### 【0017】

したがって、アゴメラチンのバイオアベイラビリティの問題を克服し、また肝臓代謝に関連する潜在的な副作用も低減させ得る、新規な薬物の開発が必要とされていることは明らかである。したがって、メラトニン作動性系を標的化し、患者にとってより適した合成分子の開発に、大きな関心が持たれている。特に、CYP酵素、特にCYP1A2と相互作用しない、このクラスの薬物は、患者にとって治療上の利点および安全性の利点をもたらすであろう（Mor, M.ら Recent advances in the development of melatonin MT(1) and MT(2) receptor agonists. Expert Opinion on Therapeutic Patents 2010、20(8)、1059～1077ページ）。

10

#### 【0018】

現状技術では、異なる構造クラスに由来するいくつかのメラトニン受容体リガンドが記載されているが、これらのいずれも本発明の利点を示さないため、本明細書では、これらは現状技術の参照としてのみ言及される。

20

#### 【0019】

受容体に対する高い親和性を著しく損なうことがない、メラトニン内に存在する二環式のインドール環の、他の二環式または非二環式の生物学的に等価な環、例えば、数ある中でも、ナフタレン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、インダン、テトラリン、キノリン、フェニルでの置換を含むこれらのリガンドのいくつかが設計されている。現状技術において記載されている、広範な生物学的に等価のインドール核は、芳香環型の異なるリガンドの性質が、メラトニン受容体との親和性にそれほど関連しないことを示すように思われる。

#### 【0020】

このルールの例外は、リガンドの二環式の核、例えば、メラトニンインドール核が、ベンゾイミダゾール核によって置換されている場合に見られる。この場合において、メラトニン作動性受容体に対する親和性の低下が、他の核を含むリガンドと比較して見られる（Zlotos, DP、Jockers, R.、Cecon, E.、Rivara, S.、およびWitt-Enderby, PA、-MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential Journal of Medicinal Chemistry、57(8)、3161～3185ページ Zlotos, DP(2005) Recent advances in melatonin receptor ligands Archiv Der Pharmazie(Weinheim)、338(5～6)、229～247ページ；Cathy D. Mahle、Katherine S. TakakiおよびA. John Watson in Annual Reports in Medicinal Chemistry 第32巻、36eページ、Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice - V. Srinivasan、Amnon Brzezinski、Sukru Oter およびSamuel D. Shillcutt、第2014版 - 99ページ）。

30

40

#### 【0021】

メラトニン受容体に対する親和性が高い多くの化合物がこれまで記載されているが、親和性を有し、ベンゾイミダゾール型の二環式の環を中心核として示す化合物についての参考文献は非常に稀である。ベンゾイミダゾール核を含有する誘導体に関連する主な参考文

50

献を以下に記載する。

【 0 0 2 2 】

その分割出願 US 5 3 0 8 8 6 6 および US 5 3 8 0 7 5 0 を伴う米国特許第 5 2 7 6 0 5 1 号では、Lesieur らは、様々なタイプの二環式の環を含むメラトニンアゴニスト化合物、とりわけ、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、およびインダゾールを記載している。この文献では、実施例 5 7 で示されている化合物は、インドール核がベンゾイミダゾールによって置換されているメラトニン類似体に対応する、N - [ 2 - ( 6 - メトキシベンゾイミダゾール - 1 - イル ) - エチル ] アセトアミドである。この文献は、記載される化合物についての親和性に関して詳細な情報を開示していないが、実施例 5 7 における化合物の親和性は、異なるメラトニン類似体をそれらの親和性について分析したその後の研究において公開された。アッセイ条件下では、このベンゾイミダゾール誘導体の親和性は、メラトニンの親和性のおよそ 3 2 0 0 分の 1 の低さであることが分かった ( Depreux , P . , Lesieur , D . , Mansour , H . A . , Morgan , P . , Howell , H . E . , Renard , P . ら ( 1 9 9 4 ) Synthesis and Structure - Activity Relationships of Novel Naphthalene and Bioisosteric Related Amidic Derivatives as Melatonin Receptor Ligands Journal of Medicinal Chemistry , 3 7 ( 2 0 ) , 3 2 3 1 ~ 3 2 3 9 ページ ; P . A . Witt - Enderby , P - K . Li , Vitamin and Hormones , 2 0 0 0 , 5 8 , 3 2 1 ~ 3 5 4 ページ ) 。

10

20

【 0 0 2 3 】

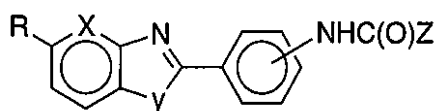
Depreux ら ( Synthetic Communications 1 9 9 4 , 2 4 ( 1 5 ) , 2 1 2 3 ~ 2 1 3 2 ページ ) は、米国特許第 5 2 6 0 0 5 1 号においても記載されたメラトニン様のベンゾイミダゾール化合物を記載している。合成化合物のなかでも、これは、上記のメラトニンのベンゾイミダゾール類似体である。この文献において、メラトニン受容体に対するこれらの化合物の親和性に関するデータは報告されていない。

【 0 0 2 4 】

特許 US 5 4 9 6 8 2 6 では、式：

【 0 0 2 5 】

【 化 3 】



【 0 0 2 6 】

( 式中、R = H または C 1 ~ 4 アルコキシであり、X = CH または N であり、y = NH、O、または S であり、Z = C 1 ~ 4 アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 2 ~ 3 アルケニル、NH<sub>2</sub>、C 1 ~ 4 アルキルアミノ、または C 1 ~ 4 アルコキシアルキルであるが、ただし、R = H、X = CH、および y = NH であるとき、Z は CH<sub>3</sub> であり得ず、また R = H、X = N、および y = NH であり、NHC ( O ) Z が「パラ」位であるとき、Z は CH<sub>3</sub> であり得ない )

40

の化合物が記載されている。開示された化合物の中には、抗けいれん特性を有するベンゾイミダゾールがある。

【 0 0 2 7 】

ベンゾイミダゾール核を含有しない、したがって本発明に関連しない、メラトニン作動性化合物の他の例が、現状技術として言及されており、EP 0 5 0 6 5 3 9、WO 1 9 9 7 / 1 1 0 5 6、WO 9 9 / 6 2 5 1 5、WO 9 5 / 1 7 4 0 5、US 5 8 5 6 5 2 9、US 6 2 1 1 2 2 5 で見ることができる。

【 発明の概要 】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0028】

しかし、現状技術において記載されている全ての化合物は通常、メラトニン作動性受容体に対する良好な親和性を有しておらず、そのためこれらは治療的使用にはあまり適していない。

## 【0029】

したがって、本発明は、新規で進歩性がある置換基を有する、ベンゾイミダゾール核を含む新規な化合物で、このギャップに対処する。これらの化合物では、ベンゾイミダゾール環の窒素間の炭素は、酸素原子または硫黄原子に結合し、それにアルキル鎖が続く。これらの化合物は、メラトニン作動性受容体MT1およびMT2に対する親和性が高く、CYP450複合体酵素への親和性が低い。したがって、これらの化合物は、高いバイオアベイラビリティを伴う有望な薬物動態学的プロファイルを示し、さらに、薬剤相互作用の結果生じるものを含む、肝臓の問題を避けることが可能である。本発明の化合物は、これらの受容体によって媒介される、またはこれらの受容体に関連する精神医学的障害および/または睡眠障害、例えば、睡眠周期および概日周期に関連する障害、ジェットラグ、慢性不眠症、ならびに/または、大うつ病性障害、季節性うつ病、および不安神経症などの精神医学的障害に罹患した対象の治療において有用である。

## 【0030】

文献調査に基づくと、本発明の発見を予測または示唆する文献は見られず、そのため、本明細書において提案される技術的解決法は、現状技術と比較して新規性および進歩性を有する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0031】

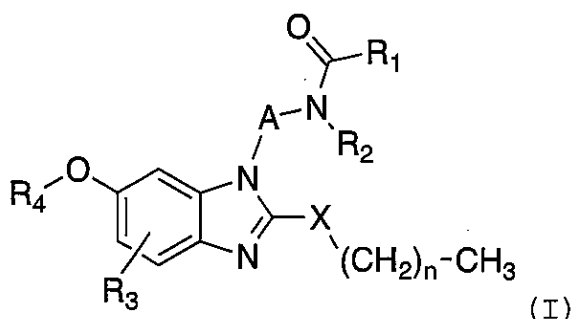
一態様では、本発明は、バイオアベイラビリティが高く、薬物間相互作用の影響が低減した、新規で進歩性がある薬理的に活性なベンゾイミダゾール誘導体化合物に関する。さらに具体的には、これらは、メラトニンMT1受容体およびMT2受容体に対して高い親和性を有し、CYP酵素、特にCYP1A2に対して親和性を有さない。これらの化合物を合成するための経路を得るための方法、医薬組成物、ならびに精神医学的障害および/または睡眠障害に罹患した個体の治療におけるそれらの使用もまた記載される。

## 【0032】

したがって、本発明の第1の目的は、一般式(I)：

## 【0033】

## 【化4】



## 【0034】

(式中、

Xは、酸素原子または硫黄原子を表し、  
Aは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の1つまたは複数が置換されていてよい、C2～4の直鎖状アルキル基を表し、  
R1は、C1～6アルキル基、またはC2～6アルケニル、またはC2～6アルキニル、またはC1～6ハロアルキル、またはC3～6シクロアルキル、またはC1～2アルキル-C3～6シクロアルキルであり、

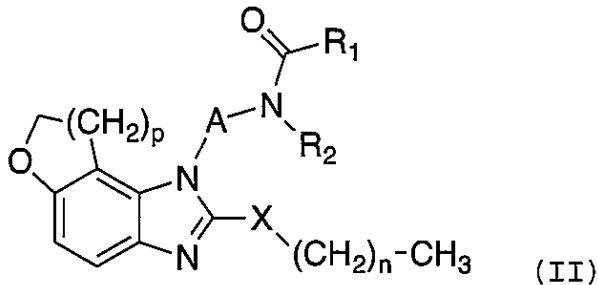
R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、  
 R 3 は、水素またはハロゲン原子を表し、  
 R 4 は、C 1 ~ 6 アルキル基であり、  
 n は、0 または 1 である )  
 の化合物を提供することである。

【 0 0 3 5 】

一般式 ( I I ) :

【 0 0 3 6 】

【 化 5 】



10

【 0 0 3 7 】

( 式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、  
 A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、C 2 ~ 4 の直鎖状アルキル基を表し、  
 R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルであり、  
 R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、  
 n は、0 または 1 であり、  
 p は、1 または 2 である )  
 の化合物もまた本発明の目的である。

20

30

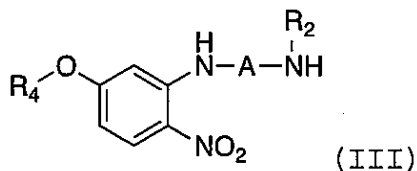
【 0 0 3 8 】

本発明のさらなる目的は、一般式 ( I ) の化合物を得る方法であって、以下 :

( a ) 式 ( I I I )

【 0 0 3 9 】

【 化 6 】



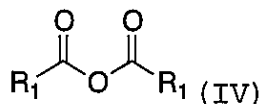
40

【 0 0 4 0 】

の化合物を、式 ( I V )

【 0 0 4 1 】

【 化 7 】



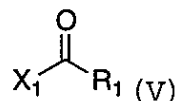
【 0 0 4 2 】

50

のカルボン酸無水物または式 (V)

【 0 0 4 3 】

【 化 8 】



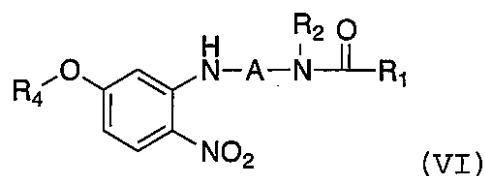
【 0 0 4 4 】

のカルボン酸ハロゲン化物 (式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_4$  は、一般式 (I) の化合物について記載した通りであり、 $\text{X}_1$  は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンである) と反応させて、式 (VI)

10

【 0 0 4 5 】

【 化 9 】



【 0 0 4 6 】

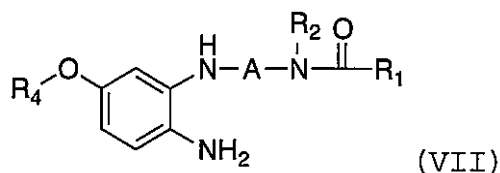
の化合物を得るステップ、

20

(b) ステップ (a) で得られた化合物 (VI) を還元剤と反応させて、式 (VII)

【 0 0 4 7 】

【 化 10 】



30

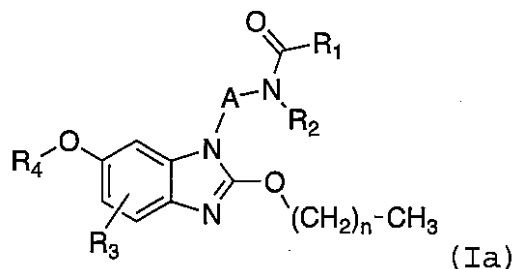
【 0 0 4 8 】

の化合物を得るステップ、

(c) ステップ (b) で得られた化合物 (VII) を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 (Ia)

【 0 0 4 9 】

【 化 11 】



40

【 0 0 5 0 】

(式中、 $\text{R}_3$  は水素原子を表し、「 $n$ 」は、0 または 1 を表す)

の化合物を得るステップ

を含む方法である。

【 0 0 5 1 】

50

前述のステップに加えて、一般式 ( I ) の化合物を得るための方法は、  
 ( d ) ステップ ( c ) で得られた式 ( I a ) の化合物を、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、および N - ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、R 3 が、臭素、塩素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンを表す、式 ( I a ) の化合物を得るステップ  
 をさらに含み得る。

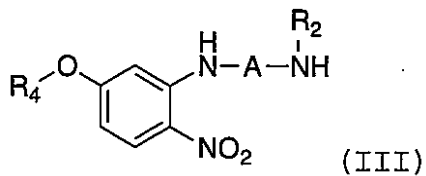
【 0 0 5 2 】

別の実施形態では、本発明の一般式 ( I ) の化合物を得る方法は、

( a ) 式 ( I I I )

【 0 0 5 3 】

【 化 1 2 】

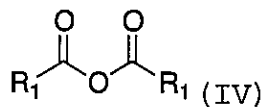


【 0 0 5 4 】

の化合物を、式 ( I V )

【 0 0 5 5 】

【 化 1 3 】

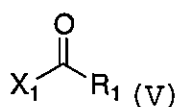


【 0 0 5 6 】

のカルボン酸無水物または式 ( V )

【 0 0 5 7 】

【 化 1 4 】

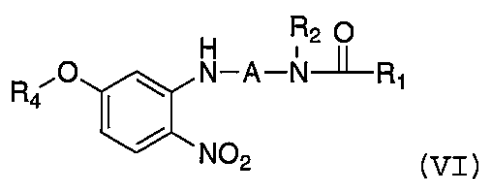


【 0 0 5 8 】

のカルボン酸ハロゲン化物 ( 式中、R 1、R 2、および R 4 は、式 ( I ) の化合物について記載した通りであり、X 1 は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンを表す ) と反応させて、式 ( V I )

【 0 0 5 9 】

【 化 1 5 】



【 0 0 6 0 】

の化合物を得るステップ、

( b ) ステップ ( a ) で得られた化合物 ( V I ) を還元剤と反応させて、式 ( V I I )

【 0 0 6 1 】

10

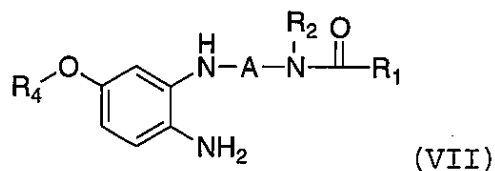
20

30

40

50

【化 1 6】



【 0 0 6 2】

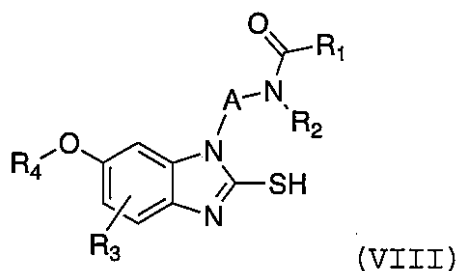
の化合物を得るステップ、

( e ) ステップ ( b ) で得られた化合物 ( V I I ) をチオ尿素と反応させて、化合物 ( V I I I )

10

【 0 0 6 3】

【化 1 7】



20

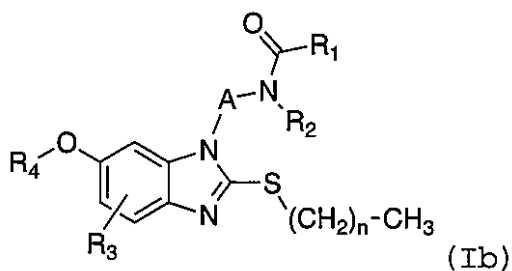
【 0 0 6 4】

( 式中、R 3 は水素原子を表す ) を得るステップ、

( f ) ステップ ( e ) で得られた化合物 ( V I I I ) をアルキル化剤と反応させて、式 ( I b )

【 0 0 6 5】

【化 1 8】



30

【 0 0 6 6】

( 式中、R 3 は水素原子を表し、「 n 」が、0 または 1 を表す ) の化合物を得るステップ、  
 ( g ) ステップ ( f ) で得られた式 ( I b ) の化合物を、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、および N - ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、R 3 が、臭素、塩素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンを表す、一般式 ( I b ) の化合物を得るステップを含む。

40

【 0 0 6 7】

本発明の別の目的は、一般式 ( I I ) の化合物を得るための方法であって、

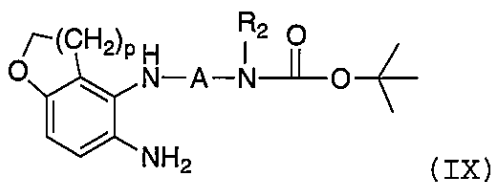
( a ) 式 ( I X )

【 0 0 6 8】

50



【化 19】



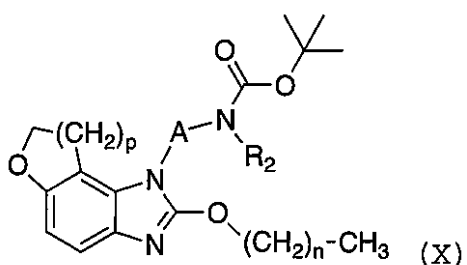
【0069】

の化合物を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 (X)

10

【0070】

【化 20】



20

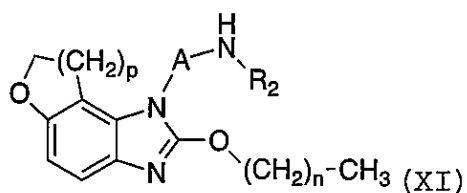
【0071】

の化合物 (式中、R<sub>2</sub>、「n」、および「p」は、式 (I) または (II) の化合物について記載した通りである) を得るステップ、

(b) ステップ (a) で得られた式 (X) の化合物を脱保護剤と反応させて、式 (XI)

【0072】

【化 21】



30

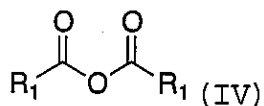
【0073】

の化合物を得るステップ、

(c) (b) で得られた式 (XI) の化合物を、式 (IV)

【0074】

【化 22】



40

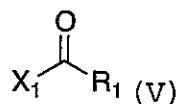
【0075】

のカルボン酸無水物または式 (V)

【0076】

50

【化 2 3】

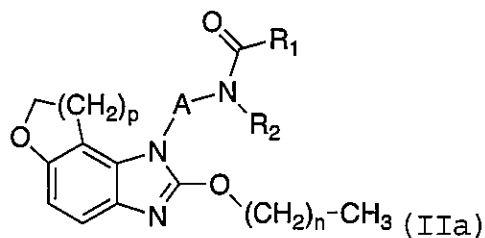


【 0 0 7 7】

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 ( I I a )

【 0 0 7 8】

【化 2 4】



10

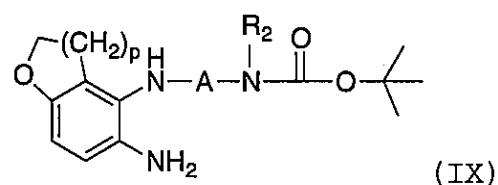
【 0 0 7 9】

の化合物 ( 式中、R 1 は、式 ( I I ) の化合物について記載した通りであり、X 1 は臭素原子または塩素原子を表す ) を得るステップ、

( d ) 式 ( I X )

【 0 0 8 0】

【化 2 5】



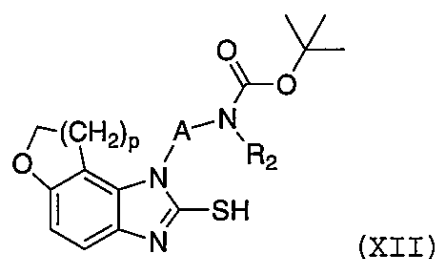
20

【 0 0 8 1】

の化合物をチオ尿素と反応させて、式 ( X I I )

【 0 0 8 2】

【化 2 6】



40

【 0 0 8 3】

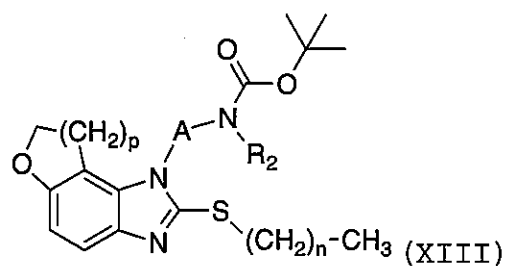
の化合物を得るステップ、

( e ) ステップ ( d ) で得られた式 ( X I I ) の化合物をアルキル化剤と反応させて、式 ( X I I I )

【 0 0 8 4】

50

【化 2 7】



【 0 0 8 5】

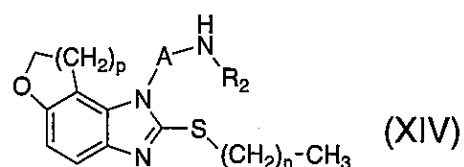
10

(式中、「n」は、式(I)または(II)の化合物について記載した通りである)  
の化合物を得るステップ、

(f)(e)で得られた化合物を脱保護剤と反応させて、式XIV

【 0 0 8 6】

【化 2 8】



20

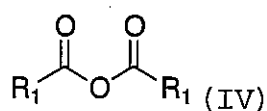
【 0 0 8 7】

の化合物を得るステップ、

(g)(f)で得られた式(XIV)の化合物を、式(V)

【 0 0 8 8】

【化 2 9】



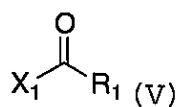
30

【 0 0 8 9】

のカルボン酸無水物または式(V)

【 0 0 9 0】

【化 3 0】



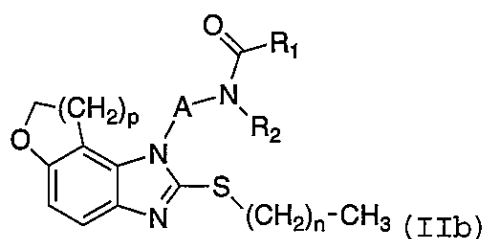
【 0 0 9 1】

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式(IIb)

40

【 0 0 9 2】

【化 3 1】



50

【 0 0 9 3 】

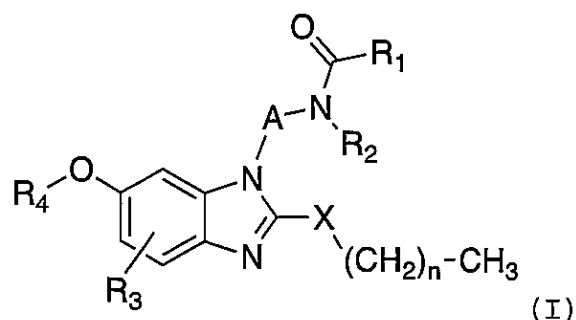
の化合物を得るステップ  
を含む方法である。

本発明のさらなる目的は、

a) 一般式 ( I ) :

【 0 0 9 4 】

【 化 3 2 】



10

【 0 0 9 5 】

( 式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、C 2 ~ 4 の直鎖状アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

R 3 は、水素またはハロゲン原子を表し、

R 4 は、C 1 ~ 6 アルキル基を表し、

n は、0 または 1 である ) の化合物、および

b) 少なくとも 1 つの薬学的に許容される媒体  
を含むことを特徴とする医薬組成物である。

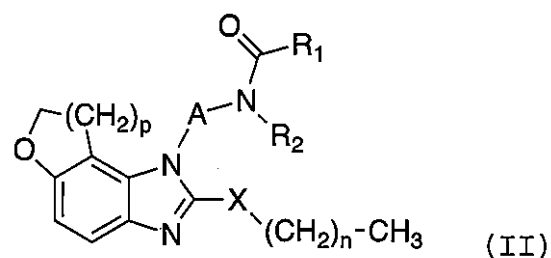
【 0 0 9 6 】

本発明のさらなる目的は、

( a ) 一般式 ( I I ) :

【 0 0 9 7 】

【 化 3 3 】



40

【 0 0 9 8 】

( 式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、直鎖状 C 2 ~ 4 アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、

50

または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルであり、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

n は、0 または 1 であり、

p は、1 または 2 である )

の化合物、および

b ) 少なくとも 1 つの薬学的に許容される媒体

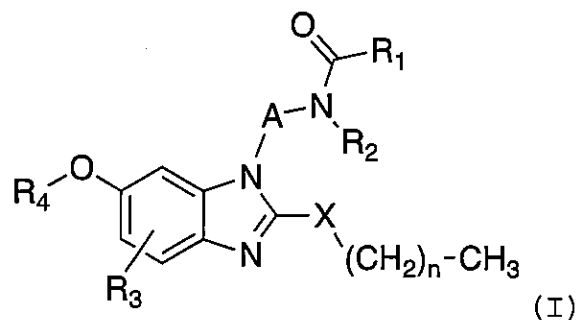
含むことを特徴とする医薬組成物である。

【 0 0 9 9 】

さらに、本発明のさらなる目的は、精神医学的障害および / または睡眠障害の治療のための薬物の製造における、一般式 ( I ) :

【 0 1 0 0 】

【 化 3 4 】



【 0 1 0 1 】

( 式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、C 2 ~ 4 の直鎖状アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

R 3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R 4 は、C 1 ~ 6 アルキル基を表し、

n は、0 または 1 である )

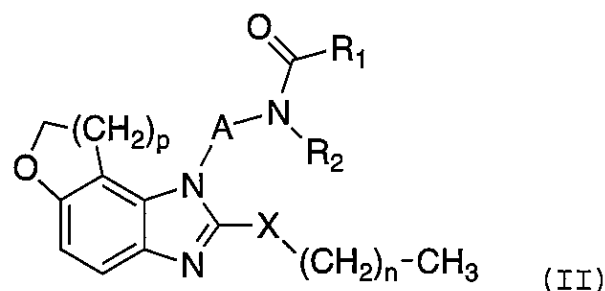
の化合物の使用である。

【 0 1 0 2 】

さらに、本発明のさらなる目的は、精神医学的障害および / または睡眠障害の治療のための薬物の製造における、一般式 ( II ) :

【 0 1 0 3 】

【 化 3 5 】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 0 4 】

( 式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、C 2 ~ 4 の直鎖状アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

n は、0 または 1 であり、

p は、1 または 2 である ) の化合物の使用である。

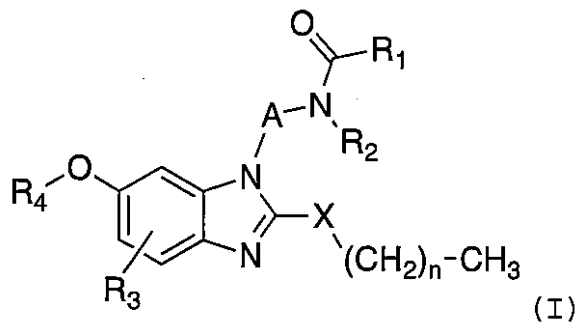
10

## 【 0 1 0 5 】

本発明の別の目的は、精神医学的障害および / または睡眠障害を治療する方法であって、哺乳動物に、治療有効量の一般式 ( I ) :

## 【 0 1 0 6 】

## 【 化 3 6 】



20

## 【 0 1 0 7 】

( 式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、C 2 ~ 4 の直鎖状アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

R 3 は、水素またはハロゲン原子を表し、

R 4 は、C 1 ~ 6 アルキル基を表し、

n は、0 または 1 である )

の化合物を投与するステップを含む方法である。

30

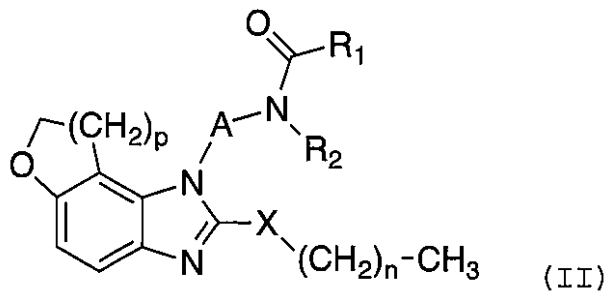
## 【 0 1 0 8 】

本発明の別の目的は、精神医学的障害および / または睡眠障害を治療する方法であって、哺乳動物に、治療有効量の一般式 ( II ) :

## 【 0 1 0 9 】

40

## 【化 3 7】



10

## 【0 1 1 0】

(式中、

X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によって水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、C 2 ~ 4 の直鎖状アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

n は、0 または 1 であり、

p は、1 または 2 である)

の化合物を投与するステップを含む方法である。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0 1 1 1】

【図 1】ベンゾイミダゾール (A)、および環の 2 位においてメトキシ基で置換されたその誘導体 (B) の p K a 値の計算の図である。

【図 2】式 (I a) および (I b) の化合物を含む、一般式 (I) の化合物を得るための方法の例の図である。

【図 3】式 (II a) および (II b) の化合物を含む、一般式 (II) の化合物を得るための方法の例の図である。

30

## 【発明を実施するための形態】

## 【0 1 1 2】

文献においてこれまでに報告されているベンゾイミダゾール類似体の低減したメラトニン作動性活性は、本発明の化合物において向上している。

この向上は、環の 2 位に電子求引性の置換基を付加することによって説明され得、この付加は、非イオン化形態の分子の集団を増大させ、メラトニン作動性受容体の天然のアゴニストであるメラトニン分子内に存在するインドールの中性性を模倣する。

## 【0 1 1 3】

インドール誘導体とベンゾイミダゾール誘導体との間の親和性の差は、ベンゾイミダゾール系のコンジュゲートした酸の安定性を分析することによって、すなわち、p K a 値と、p H = 7 で中性であるかまたはプロトン化している (正の電荷) 分子の集団とを分析することによって、説明され得る。この理由は、M T 1 受容体および M T 2 受容体に対する高い親和性を有するメラトニン作動性アゴニストであるメラトニンの場合では、これが p H = 7 でイオン化不可能な分子であるため、溶液中の分子の集団の 100 % が中性形態であることが予想されるためである。さらに、ラメルテオンなどの、メラトニン作動性受容体 M T 1 および M T 2 の他の強力なアゴニストの環構造を分析することによっても、中性形態の大部分をこれらの構造内に見ることができる。したがって、ベンゾイミダゾール誘導体では、p K a 値が低いほど、メラトニンで見られる中性性をより良く模倣し得、その結果として、M T 1 受容体および M T 2 受容体に対する親和性が高くなる。

40

## 【0 1 1 4】

50

置換されていないベンゾイミダゾール誘導体がプロトン化している（そのコンジュゲート酸を生成する）場合、系全体は、パイ軌道を介して電子密度を非局在化させて、環における正の電荷を安定化させる。置換されていないベンゾイミダゾールの場合では、この結果、 $pK_a$  値が 6 をわずかに上回る（J. Org. Chem., 1961, 26(8), 2789~2791 ページ）。言い換えると、正の形式電荷を有するプロトン化された種の大きな集団が  $pH = 7$  で存在する。しかし、ベンゾイミダゾール誘導体が環の 2 位において電子求引性基で置換されている場合、置換された誘導体は、ベンゾイミダゾール環における誘起効果によって電子求引が生じ、このため、プロトン化された形態をさらに不安定化させ、中性形態の分子集団がより大きくなる。この要因は、電子求引性基で置換されたベンゾイミダゾール誘導体の  $pK_a$  値をより低下させる。実際、ベンゾイミダゾール環および環の 2 位においてメトキシで置換されたその誘導体のコンジュゲートした酸の  $pK_a$  値を計算すると、後者の  $pK_a$  の方がより低いことが実証された。値は、図 1 に示すように、プログラム Epik (J. Comput. Aided Mol. Des., 2010, 24, 591~604 ページ) および Jaguar (Int. Quantum Chem., 2013, 113(18), 2110~2142 ページ) を使用して得た。

【0115】

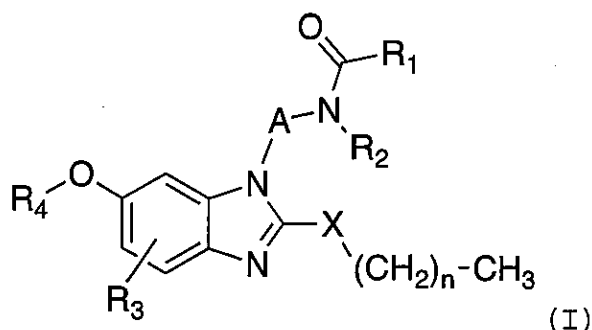
2 位でベンゾイミダゾール核を置換して、プロトン化した種で、より酸性の分子を得るという、この新規で進歩性がある前提に基づいて、メラトニン作動性受容体に対するより大きな親和性という驚くべき結果が達成された。置換されていないベンゾイミダゾール誘導体 (IA2-116) では 66% (MT1 における) および 52% (MT2 における) の結合が観察され、2-メトキシ置換型ベンゾイミダゾール誘導体 (IA2-118) では 100% (MT1 における) および 98% (MT2 における) の結合が観察された（共に、1  $\mu M$  の濃度）。結合の向上は、中性  $pH$  において、中性形態の IA2-118 およびメラトニンの集団がより大きいことから説明され得る。

【0116】

本発明のベンゾイミダゾール化合物は、一般式 (I)

【0117】

【化38】



【0118】

(式中、

X は、酸素原子または硫黄原子であり、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、直鎖状 C 2 ~ 4 アルキル基を表し、

R 1 は、C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル、または C 2 ~ 6 アルキニル、または C 1 ~ 6 ハロアルキル、または C 3 ~ 6 シクロアルキル、または C 1 ~ 2 アルキル - C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

R 2 は、水素または C 1 ~ 3 アルキル基を表し、

R 3 は、水素またはハロゲン原子を表し、

R 4 は、C 1 ~ 6 アルキル基を表し、

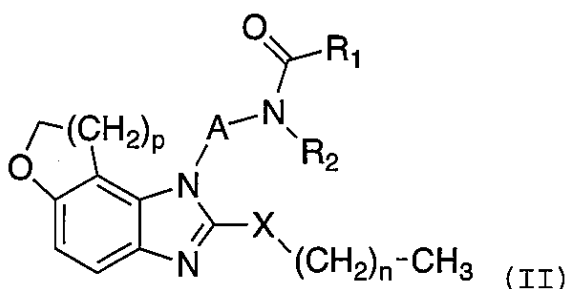
n は、0 または 1 である)



によって表され、  
また、  
一般式 (II)

【0119】

【化39】



10

【0120】

(式中、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、および「n」は、一般式 (I) の化合物について記載した通りであり、「p」は、1または2を表す)

によって表される、置換基 - O - R<sub>4</sub> が、ベンゼン環内のビシナル水素の置換を介して第3のサイクルを形成する、一般式 (I) の特定の具現化によって表される。

【0121】

20

本発明において用いられる用語およびその範囲を明確にする、または明瞭にするために、本明細書において提示される概念のさらに詳細な定義を示す。

本発明において、別段の定義がない限り、用語アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、およびアルキニルは、分枝鎖状の誘導体および分岐していない誘導体の両方を含む。

【0122】

用語アルキルは、完全に飽和した直鎖状のまたは分枝鎖状の炭化水素を指す。アルキルの非限定的な例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびその異性体である。

【0123】

30

用語アルケニルおよびアルキニルは、不飽和を含有する直鎖状のまたは分枝鎖状の炭化水素に対応し、アルケニルは少なくとも1つの二重結合を有し、アルキニルは少なくとも1つの三重結合を有する。アルケニルおよびアルキニルの非限定的な例は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、およびその異性体である。

【0124】

用語ハロアルキルは、その水素の少なくとも1つが、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンによって置換された、アルキル基に対応する。ハロアルキルの非限定的な例は、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、プロモメチル、プロモエチル、プロモプロピル、プロモブチル、フルオロブチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、トリプロモメチル、ヨードメチル、ヨードエチル、ヨードプロピル、およびそれらの異性体である。

40

【0125】

用語シクロアルキルは、完全に飽和した単環式の炭化水素に対応する。非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルである。

用語アルキル - シクロアルキルは、少なくとも1つの炭素原子を含むアルキル基によって化合物に結合したC<sub>3</sub> ~ 6シクロアルキルに対応する。

【0126】

本発明における使用に好ましく選択されるハロゲンは、フッ素、臭素、塩素、およびヨ

50

ウ素に対応する。

本明細書において記載される化合物の全ての定義は、それらの化学的形態の考えられる変型に加えて、考えられる異性体、その多形形態、溶媒和物および水和物、または非晶質形態を含む、それらの構造的および物理的修飾も含む。

【0127】

本発明の化合物が非対称の炭素を有する具体的な場合では、純エナンチオマー、そのラセミ混合物、および考えられるジアステレオマーが、本発明の範囲内に含まれる。

本発明の化合物が *cis-trans* 幾何異性または *E-Z* 異性を示す事象では、これらの独立したまたは関連する異性体が発明の範囲内であることが理解される。

【0128】

一般式 (I) の化合物の、好ましい、しかし非限定的な例には、

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) プロピオンアミド;

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) ブチルアミド;

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) シクロプロパンカルボキサミド;

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) シクロブタンカルボキサミド;

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) シクロペンタンカルボキサミド;

- N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド;

- N - (3 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロピル) アセトアミド;

- N - (3 - (2, 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロピル) アセトアミド;

- N - (2 - (2, 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

- N - (2 - (2, 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) プロピオンアミド;

- N - (2 - (2, 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) ブチルアミド;

- N - (1 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

- 2 - プロモ - N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

- N - (2 - (6 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

- N - (2 - (5 - プロモ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

- N - (2 - (5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

- N - (3 - (5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロピル) アセトアミド;

- N - (3 - (5 - クロロ - 2, 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロピル) アセトアミド;

- N - (2 - (5 - クロロ - 2, 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド;

10

20

30

40

50

ル)エチル)アセトアミド;

- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド;

N - ( 2 - ( 7 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)エチル)アセトアミド

が含まれる。

#### 【0129】

一般式(II)の化合物の、好ましい、しかし非限定的な例には、

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル)エチル)アセトアミド;

- N - ( 2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル)エチル)アセトアミドが含まれる。

#### 【0130】

本発明の一般式(I)および(II)の化合物は、本発明において示される図2および図3に従って合成されている。

図2によると、Depreux (Synthetic Communications 1994、24(15)、2123~2132ページ)によって記載されたものに類似の手順から得られた出発化合物(III)は、R1置換基を導入するために無水物またはカルボン酸ハロゲン化物を使用してアシル化され、その結果、中間体化合物(VI)を生じる。次いで、化合物(VI)は中間体(VII)に還元される。中間体(VII)は、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートなどのテトラアルキルオルトカーボネートを使用して環化され、その結果、置換基R3が水素に対応する式(Ia)の化合物を生じる。置換基R3としてのハロゲンの導入が、化合物(Ia)を、N-プロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、およびN-ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるN-ハロスクシンイミドと反応させることによって、その後のステップで行われ、その結果、R3が臭化物、塩素、またはヨウ素である式(Ia)の化合物を生じる。

#### 【0131】

あるいは、チオ尿素での中間体(VII)の環化によって、中間体(VIII)が形成され、これは、アルキル化剤を使用してアルキル化され、R3が水素に対応する式(Ib)の化合物が形成される。同様に、置換基R3としてのハロゲンの導入は、化合物(Ib)を、N-プロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、およびN-ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるN-ハロスクシンイミドと反応させることによって、その後のステップで行われ、その結果、R3が臭化物、塩素、またはヨウ素である式(Ib)の化合物を生じる。

#### 【0132】

図3は、一般式(II)の化合物の獲得を説明する。この図表によると、Koike (Journal of Medicinal Chemistry 2011、54(12)、4207~4218ページ)によって記載されたものに類似の手順から得られた中間体(IX)は、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートなどのテトラアルキルオルトカーボネートを使用して環化され、その結果、中間体(X)を生じる。この中間体は脱保護されて中間体(XI)を生じ、これは、R1置換基を導入するためにカルボン酸無水物またはカルボン酸ハロゲン化物を使用してアシル化され、それによって、式(IIa)の化合物が得られる。

#### 【0133】

あるいは、チオ尿素での中間体(IX)の環化によって、中間体(XII)が形成され、これは、アルキル化剤を使用してアルキル化され、中間体(XIII)を生じる。次いで、中間体(XIII)は脱保護され、R1置換基を導入するためにカルボン酸無水物またはカルボン酸ハロゲン化物でアシル化され、これによって、式(IIb)の化合物が得られる。

【 0 1 3 4 】

式 ( I a ) および ( I b ) の化合物が本発明の不可欠な部分であり、一般式 ( I ) の化合物に含まれることは、注目に値する。

同様に、式 ( I I a ) および ( I I b ) の化合物は、本発明の不可欠な部分であり、一般式 ( I I ) の化合物に含まれる。

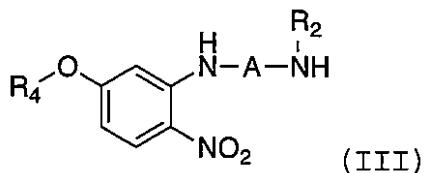
【 0 1 3 5 】

したがって、本発明のさらなる目的は、一般式 ( I ) の化合物を得るための方法であって、以下：

( a ) 式 ( I I I )

【 0 1 3 6 】

【 化 4 0 】

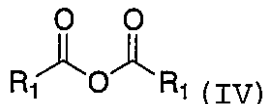


【 0 1 3 7 】

の化合物を、式 ( I V )

【 0 1 3 8 】

【 化 4 1 】

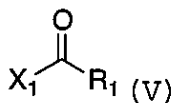


【 0 1 3 9 】

のカルボン酸無水物または式 ( V )

【 0 1 4 0 】

【 化 4 2 】

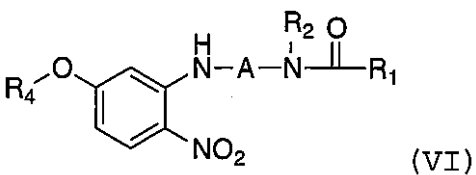


【 0 1 4 1 】

のカルボン酸ハロゲン化物 ( 式中、 R 1 、 R 2 、 および R 4 は、一般式 ( I ) の化合物について記載した通りであり、 X 1 は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンに対応する ) と反応させて、式 ( V I )

【 0 1 4 2 】

【 化 4 3 】



【 0 1 4 3 】

の化合物を得るステップ、

( b ) ステップ ( a ) で得られた化合物 ( V I ) を還元剤と反応させて、式 ( V I I )

【 0 1 4 4 】

10

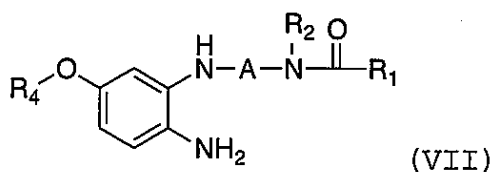
20

30

40

50

【化 4 4】



【 0 1 4 5】

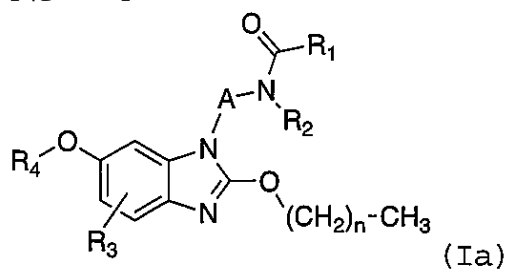
の化合物を得るステップ、

(c) ステップ (b) で得られた化合物 (VII) を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 (Ia)

10

【 0 1 4 6】

【化 4 5】



20

【 0 1 4 7】

(式中、R3 は水素原子を表し、「n」は 0 または 1 を表す) の化合物を得るステップ、  
(d) ステップ (c) で得られた式 (Ia) の化合物を、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、および N-ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、R3 が、臭素、塩素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンを表す、式 (Ia) の化合物を得るステップを含む方法である。

【 0 1 4 8】

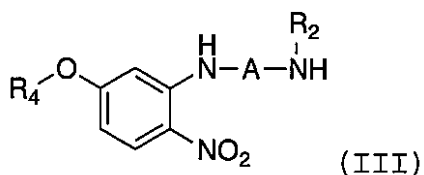
したがって、本発明のさらなる目的は、一般式 (I) の化合物を得るための方法であって、以下：

30

(a) 一般式 (III)

【 0 1 4 9】

【化 4 6】



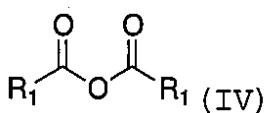
40

【 0 1 5 0】

の化合物を、式 (IV)

【 0 1 5 1】

【化 4 7】



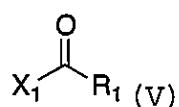
【 0 1 5 2】

のカルボン酸無水物または式 (V)

50

【 0 1 5 3 】

【 化 4 8 】

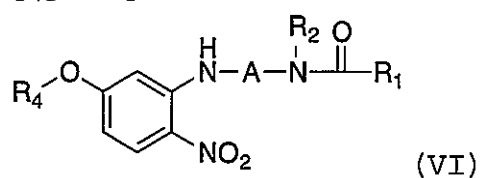


【 0 1 5 4 】

のカルボン酸ハロゲン化物（式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および $\text{R}_4$ は、式（Ⅰ）の化合物について記載した通りであり、 $\text{X}_1$ は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンを表す）と反応させて、式（ⅤⅠ）

【 0 1 5 5 】

【 化 4 9 】



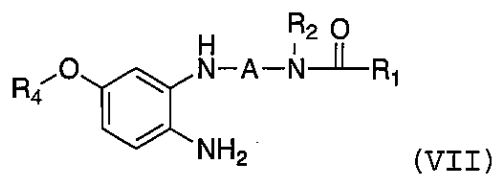
【 0 1 5 6 】

の化合物を得るステップ、

（b）ステップ（a）で得られた化合物（ⅤⅠ）を還元剤と反応させて、式（ⅤⅠⅠ）

【 0 1 5 7 】

【 化 5 0 】



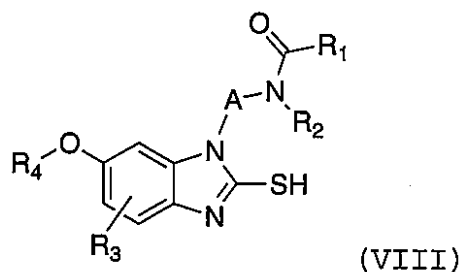
【 0 1 5 8 】

の化合物を得るステップ、

（e）ステップ（b）で得られた化合物（ⅤⅠⅠ）をチオ尿素と反応させて、化合物（ⅤⅠⅠⅠ）

【 0 1 5 9 】

【 化 5 1 】



【 0 1 6 0 】

（式中、 $\text{R}_3$ は水素原子を表す）

を得るステップ、

（f）ステップ（e）で得られた化合物（ⅤⅠⅠⅠ）をアルキル化剤と反応させて、式（Ⅰb）

【 0 1 6 1 】

10

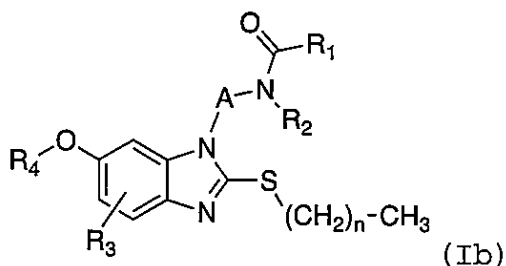
20

30

40

50

## 【化 5 2】



## 【 0 1 6 2】

10

(式中、R<sub>3</sub>は水素原子を表し、「n」は0または1に対応する)の化合物を得るステップ、

(g)ステップ(f)で得られた式(Ib)の化合物を、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、およびN-ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、R<sub>3</sub>が、臭素、塩素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンを表す、一般式(Ib)の化合物を得るステップを含む方法である。

## 【 0 1 6 3】

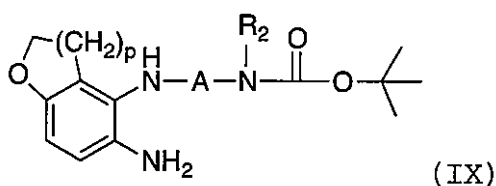
本発明の別の目的は、一般式(II)の化合物を得るための方法であって、以下：

(a)式(IX)

20

## 【 0 1 6 4】

## 【化 5 3】



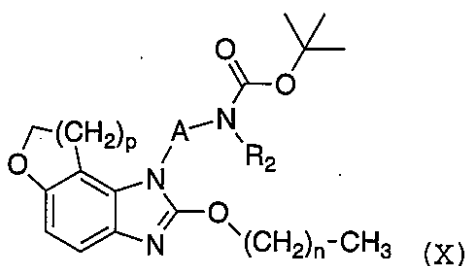
## 【 0 1 6 5】

の化合物を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて式(X)

30

## 【 0 1 6 6】

## 【化 5 4】



40

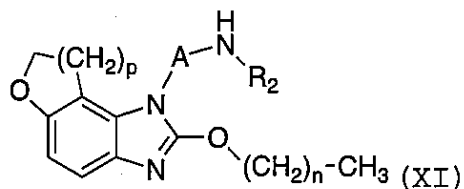
## 【 0 1 6 7】

の化合物(式中、R<sub>2</sub>、「n」、および「p」は、一般式(II)の化合物について記載した通りである)を得るステップ、

(b)ステップ(a)で得られた式(X)の化合物を脱保護剤と反応させて、式(XI)

## 【 0 1 6 8】

【化 5 5】



【 0 1 6 9 】

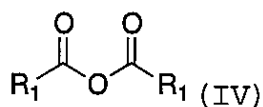
の化合物を得るステップ、

( c ) ( b ) で得られた式 ( X I ) の化合物を、式 ( I V )

10

【 0 1 7 0 】

【化 5 6】



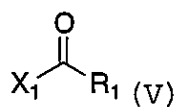
【 0 1 7 1 】

のカルボン酸無水物または式 ( V )

【 0 1 7 2 】

【化 5 7】

20



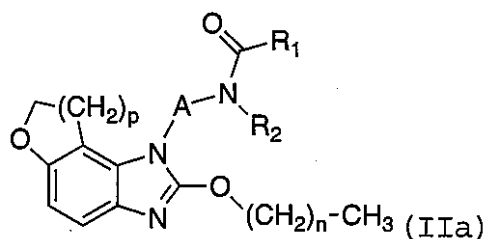
【 0 1 7 3 】

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 ( I I a )

【 0 1 7 4 】

【化 5 8】

30



【 0 1 7 5 】

の化合物 ( 式中、R 1 は、式 ( I ) の化合物について記載した通りであり、X 1 は、臭素原子または塩素原子を表す ) を得るステップを含む方法である。

【 0 1 7 6 】

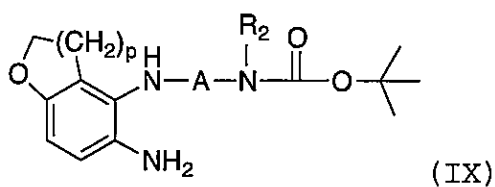
40

最適な実施形態では、一般式 ( I I ) の化合物を得る方法は、以下：

( d ) 式 ( I X )

【 0 1 7 7 】

【化 5 9】



50

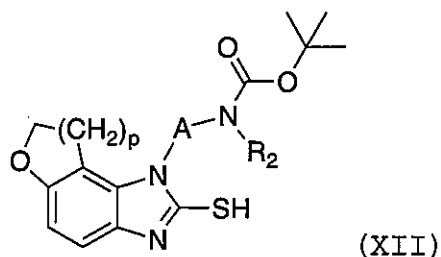


【 0 1 7 8 】

の化合物をチオ尿素と反応させて、式 ( X I I )

【 0 1 7 9 】

【 化 6 0 】



10

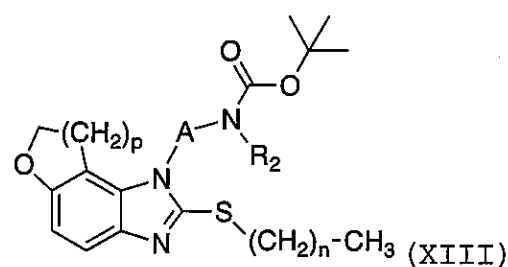
【 0 1 8 0 】

の化合物を生じさせるステップ、

( e ) ステップ ( d ) で得られた式 ( X I I ) の化合物をアルキル化剤と反応させて、式 ( X I I I )

【 0 1 8 1 】

【 化 6 1 】



20

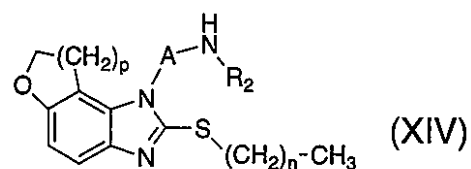
【 0 1 8 2 】

( 式中、「 n 」は式 ( I ) の化合物について記載した通りである ) の化合物を生じさせるステップ、

( f ) ( e ) で得られた化合物を脱保護剤と反応させて、式 X I V :

【 0 1 8 3 】

【 化 6 2 】



30

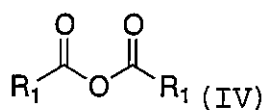
【 0 1 8 4 】

の化合物を得るステップ、

( g ) ( f ) で得られた式 ( X I V ) の化合物を、式 ( I V )

【 0 1 8 5 】

【 化 6 3 】



40

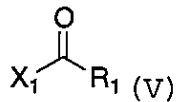
【 0 1 8 6 】

のカルボン酸無水物または式 ( V )

【 0 1 8 7 】

50

【化 6 4】

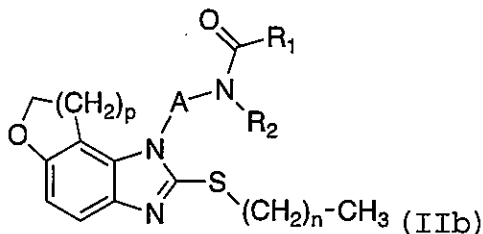


【0188】

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 (I Ib) :

【0189】

【化 6 5】



10

【0190】

の化合物を得るステップを含む。

繰り返すが、式 (I a) および (I b) の化合物が本発明の不可欠な部分であり、一般式 (I) の化合物に含まれることは、注目に値する。同様に、式 (II a) および (II b) の化合物は、本発明の不可欠な部分であり、式 (II) の化合物に含まれる。

20

【0191】

式 (I) または (II) の化合物を得る方法において使用されるカルボン酸無水物は、市販されている化合物または合成によって生産された化合物を含む。本発明において使用され得るカルボン酸無水物の非限定的な例には、とりわけ、酢酸無水物、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、クロトン酸無水物、吉草酸無水物が含まれる。

【0192】

式 (I) または (II) の化合物を得る方法において用いられるカルボン酸ハロゲン化物は、市販されている化合物および合成によって調製された化合物の両方を含む。カルボン酸ハロゲン化物の非限定的な例には、とりわけ、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、吉草酸、シクロプロパンカルボン酸、シクロブタンカルボン酸、シクロペンタンカルボン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アルファ - プロモ酢酸、アルファ - クロロ酢酸の塩化物および臭化物が含まれる。

30

【0193】

アルキル化剤は、分子間でアルキル基を転位させる物質である。いくつかのアルキル化剤が市場で入手可能であり、様々な反応がこの目的のために使用される。本発明において記載される方法において使用されるアルキル化剤の非限定的な例は、メチルおよびエチルの臭化物またはヨウ化物などのアルキルハロゲン化物に対応する。

【0194】

脱保護剤は、保護基を除去するために使用される化学物質である。保護基は、逆に、未修飾である場合に、分子の他の位置に向けられた構造的修飾のために使用される試薬と反応する、または試薬で改変される可能性が高い特定の官能基 (functions) を保護するために使用される化学基である。本発明において、中間体 (X) および (XIII) から tert - ブトキシカルボニル保護基を除去し得る脱保護剤の非限定的な例は、トリフルオロ酢酸に対応する。

40

【0195】

本発明において、還元剤は、芳香族ニトロ基のアミノ基への変換を促進する役割を有する。いくつかの試薬が、この還元を促進するために使用され得る。芳香族ニトロ基の典型的な還元剤の非限定的な例には、とりわけ、塩酸媒質中の鉄またはスズ、亜鉛、いくつか

50

の金属触媒が含まれる。

【0196】

本発明がまた、一般式(I)または(II)の化合物の異性体、互変異性体、純エナンチオマー、ラセミ混合物、およびジアステレオマー、ならびに任意の比率でのそれらの混合物も含むことは、注目に値する。

【0197】

結晶化に使用する媒質に応じて、式(I)または(II)の化合物は、異なる態様を示し得る。したがって、本発明はまた、式(I)または(II)の化合物の非晶質形態、溶媒和物、水和物、および多形も含む。

【0198】

その活性を発揮させるために、式(I)または(II)の化合物は、動物、哺乳動物、特にヒトに、好ましくは医薬組成物として、すなわち、各投与経路に許容可能な、薬学的に許容される媒体が付随する形で、投与されるべきである。

【0199】

本発明の医薬組成物は、本明細書において提案される1つまたは複数の化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される媒体が付随する活性成分として含有する。活性成分は、少なくとも1つの媒体と一般に混合され、それで希釈され、またはカプセル化される。最終組成物は、カプセル、小袋、ペーパー、または他の含有方法であり得る。媒体が希釈剤である場合、これは、固体、半固体、または液体の形態であり得、活性成分のための担体、賦形剤、または媒質として作用する。したがって、組成物は、錠剤、ピル剤、散剤、サシェ剤、懸濁剤、エマルジョン剤、液剤、エアロゾル剤(固体媒質または液体媒質中の)、クリーム剤、ハードカプセル剤またはソフトカプセル剤、坐剤、注射剤であり得る。

【0200】

本発明において、薬学的に許容される媒体は、投与経路に適した医薬品剤形を生成するために、一般式(I)または(II)の化合物に意図的に添加されている、一般式(I)または(II)の化合物以外のあらゆる物質であると考えられる。医薬組成物に適切な薬学的に許容される媒体(賦形剤)の非限定的な例は、Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations - 第1巻から第6巻 - 2004 - Sarfaraz K. Niazi - CRC PressおよびRemington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishingにおいて記載されている。

【0201】

一般式(I)または(II)の化合物を含む組成物の投与経路の非限定的な例は、経口経路、非経口経路、鼻経路、直腸経路、経粘膜経路、および経皮経路であり、経口投与が特に好ましい。

【0202】

本発明の化合物に関連して使用されるべき治療用量は、選択された投与経路、患者の年齢、体重、および状態、ならびに障害の重症度に従って計画および計算されるべきである。総合的には、本発明の化合物は、1日当たり約0.1mgから約2000mgの範囲の治療有効用量で投与される。有効用量は、インビトロモデルまたは動物モデルから得られた用量応答曲線から外挿され得る。典型的には、医師は、予想される効果を達成するために適切な用量まで化合物を投与する。

【0203】

実施例の節で記載される実施例は、本発明を実行するいくつかの方法の1つを例示するためのものであるが、本発明の範囲を限定はしない。

実施例1

N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール1 - イル)エチル)アセトアミド

【0204】

10

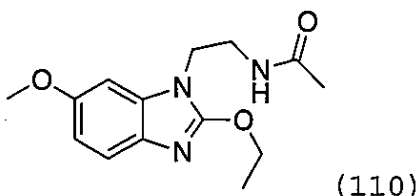
20

30

40

50

## 【化 6 6】



## 【 0 2 0 5】

(A) N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) アセトアミド  
 磁気攪拌および加熱している、還流コンデンサーを備えた 500 ml の反応容器に、N  
 1 - ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 6 . 0 g 、 28  
 . 4 mmol ) ( Depreux ら、Synthetic Communications 1994、第 24 欄 ( 15 )、2123 ~ 2132 ページ)、エタノール ( 200 ml )  
 、および無水酢酸 ( 2 . 78 ml 、 29 . 2 mmol ) を添加した。反応媒質を 60 の  
 温度まで加熱し、攪拌下で 1 時間維持して、反応を完了させた。エタノールを回転蒸発乾  
 固させ、残留物をクロロホルム ( 400 ml ) に溶解させた。クロロホルム溶液を、15  
 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した ( 2 × 200 ml )。有機相を分離し、硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥させ、回転蒸発させて表題化合物を黄色の固体として得、これを次のステップ  
 で直接使用した。 ( m = 6 . 8 g 。収率 : 94 . 5 % )

10

(B) N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) アセトアミド  
 500 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ )  
 ) エチル ) アセトアミド ( 3 . 0 g 、 11 . 8 mmol ) およびメタノール ( 300 ml )  
 ) を添加した。混合物をおよそ 45 の温度まで攪拌下で加熱して、固体を溶解させた。  
 次いで、溶液を室温まで冷却し、亜鉛粉末 ( 11 . 55 g 、 176 mmol ) およびギ酸  
 アンモニウム ( 5 . 61 g 、 89 . 0 mmol ) を、激しい攪拌下で添加した。混合物を  
 攪拌下でおよそ 1 時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、残留  
 物をジクロロメタンで抽出した ( 3 × 300 ml )。合わせた有機物を 6 M 水酸化ナトリ  
 ウム水溶液で洗浄し ( 2 × 500 ml )、その後、飽和塩化ナトリウム溶液 ( 400 ml )  
 ) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させて油状物を  
 得、これを次のステップで直接使用した。 ( m = 2 . 4 g 。収率 : 91 % )

20

30

(c) N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
 ) エチル ) アセトアミド

N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) アセトアミド ( 500 mg、2 . 24 mmol ) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラエチルオルト  
 カーボネート ( 1 . 72 g 、 8 . 96 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 0 . 013 g  
 、 0 . 216 mmol ) を添加した。反応物を 80 まで加熱し、この温度で 30 分間維  
 持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 25 ml ) を添加した。沈殿  
 した固体を濾過し、エチルエーテル ( 25 ml ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( C  
 HCl3 : MeOH 9 : 1 )、白色の固体生成物を得た。 ( m = 385 mg 。収率 : 6  
 2 % )

40

## 【 0 2 0 6】

## 【数 1】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.45 (t,  $J=7.08$  Hz, 4 H) 1.92 (s, 3 H) 3.58 (q,  $J=5.89$  Hz, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.06 – 4.15 (m, 3 H) 4.51 (q,  $J=7.08$  Hz, 2 H) 5.77 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.75 – 6.80 (m, 1 H) 7.40 (d,  $J=8.57$  Hz, 1 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 14.71 (s, 1 C) 23.10 (s, 1 C) 38.99 (s, 1 C) 41.23 (s, 1 C) 56.01 (s, 1 C) 66.12 (s, 1 C) 93.51 (s, 1 C) 109.24 (s, 1 C) 118.07 (s, 1 C) 134.05 (s, 1 C) 134.35 (s, 1 C) 155.55 (s, 1 C) 156.78 (s, 1 C) 170.53 (s, 1 C).

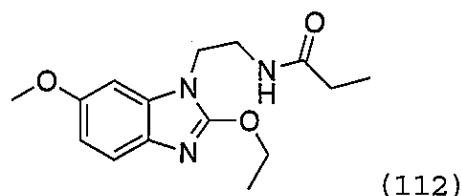
【0207】

実施例 2

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) プロピオンアミド

【0208】

【化67】



【0209】

( A ) N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) プロピオンアミド

磁気攪拌している 100 ml の反応容器に、N 1 - ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 g、4.73 mmol )、ジクロロメタン ( 50 ml )、およびトリエチルアミン ( 0.67 ml、4.81 mmol ) を添加した。反応媒質を攪拌下で維持し、ジクロロメタン ( 10 ml ) 中の塩化プロピオン ( 0.42 ml、4.80 mmol ) 溶液を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を攪拌下で、室温で 2 時間維持した。反応が完了した後、20 ml の 10 % 塩酸水溶液 ( 20 ml ) を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した ( 2 × 20 ml )。有機相を 5 % 重炭酸塩水溶液 ( 100 ml ) および飽和塩化ナトリウム溶液 ( 100 ml ) で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した。 ( m = 1.14 g。収率 : 90 % )

( B ) N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) プロピオンアミド

N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) プロピオンアミド ( 0.56 g、2.10 mmol ) およびメタノール ( 50 ml ) を 100 ml の反応容器に添加した。混合物をおよそ 45 °C の温度まで攪拌下で加熱して、固体を溶解させた。次いで、溶液を室温まで冷却し、亜鉛粉末 ( 2.04 g、31.2 mmol ) およびギ酸アンモニウム ( 0.99 g、15.7 mmol ) を激しい攪拌下で添加した。混合物を

撹拌下でおよそ 1 時間維持し、次いで重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、ジクロロメタン (300 ml) を残留物に添加した。混合物を撹拌下で維持して生成物を抽出し、濾過し、6 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し (2 × 200 ml)、その後、飽和塩化ナトリウム溶液 (300 ml) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接使用した。(m = 0.45 g。収率: 90%)

(C) N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) プロピオンアミド

N - (2 - (2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) エチル) プロピオンアミド (450 mg、1.90 mmol) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート (1.46 g、7.59 mmol) を添加し、その後、酢酸 (0.011 g、0.189 mmol) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル (25 ml) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル (25 ml) で洗浄し、MPLC によって精製し (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)、白色の固体生成物を得た。(m = 309 mg。収率: 56%)

【0210】

【数 2】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 1.46 (t, J=7.10 Hz, 2 H) 2.13 (q, J=7.55 Hz, 1 H) 3.59 (q, J=5.89 Hz, 1 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 4.11 (t, J=5.76 Hz, 1 H) 4.55 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 5.64 (br s, 1 H) 6.77 (dd, J=8.64, 2.48 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.64 Hz, 1 H)

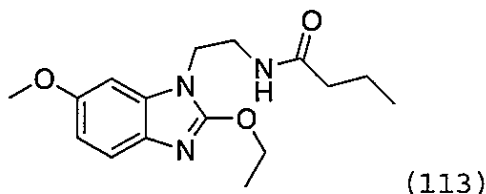
【0211】

実施例 3

N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) プチルアミド

【0212】

【化 68】



【0213】

(A) N - (2 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) エチル) プチルアミド

磁気撹拌している 100 ml の反応容器に、N1 - (5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) エタン - 1, 2 - ジアミン (1 g、4.73 mmol)、ジクロロメタン (50 ml)、およびトリエチルアミン (0.67 ml、4.80 mmol) を添加した。反応媒質を撹拌下で維持し、ジクロロメタン (10 ml) 中の塩化ブタノイル (0.49 ml、4.73 mmol) 溶液を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を撹拌下で、室温で 2 時間維持した。反応が完了した後、10% 塩酸水溶液 (10 ml) を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した (2 × 200 ml)。有機相を 5% 重炭酸塩水溶液 (100 ml) および飽和塩化ナトリウム溶液 (100 ml) で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固

体生成物を得、これを次のステップで直接使用した ( $m = 1.17 \text{ g}$ 。収率: 88%)。

(B) N-(2-(2-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ)エチル)ブチルアミド  
N-(2-(2-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ)エチル)ブチルアミド ( $0.51 \text{ g}$ 、 $1.81 \text{ mmol}$ ) およびメタノール ( $50 \text{ ml}$ ) を、 $100 \text{ ml}$  の反応容器に添加した。混合物をおよそ 45 の温度まで攪拌下で加熱して、固体を溶解させた。次いで、溶液を室温まで冷却し、粉末亜鉛 ( $1.76 \text{ g}$ 、 $26.9 \text{ mmol}$ ) およびギ酸アンモニウム ( $0.86 \text{ g}$ 、 $13.6 \text{ mmol}$ ) を激しい攪拌下で添加した。混合物を攪拌下でおよそ 1 時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、残留物をジクロロメタン ( $300 \text{ ml}$ ) で抽出し、6 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し ( $2 \times 200 \text{ ml}$ )、その後、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( $300 \text{ ml}$ ) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接使用した ( $m = 0.40 \text{ g}$ 。収率: 87.8%)。

(C) N-(2-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)ブチルアミド

N-(2-(2-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ)エチル)ブチルアミド ( $400 \text{ mg}$ 、 $1.59 \text{ mmol}$ ) を含有する  $50 \text{ ml}$  の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート ( $1.22 \text{ g}$ 、 $6.37 \text{ mmol}$ ) を添加し、その後、酢酸 ( $0.010 \text{ g}$ 、 $0.159 \text{ mmol}$ ) を添加した。反応物を 80 まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( $20 \text{ ml}$ ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( $20 \text{ ml}$ ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9 : 1$ )、白色の固体生成物を得た。 ( $m = 258 \text{ mg}$ 。収率: 53%)

【0214】

【数3】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  ppm 0.91 (t,  $J=7.38 \text{ Hz}$ , 3 H) 1.46 (t,  $J=7.08$

Hz, 3 H) 1.57 - 1.67 (m, 3 H) 2.05 - 2.10 (m, 2 H) 3.60 (q,  $J=5.97 \text{ Hz}$ , 2 H) 3.

81 - 3.86 (m, 3 H) 4.08 - 4.14 (m, 2 H) 4.54 (q,  $J=7.13 \text{ Hz}$ , 2 H) 5.64 (br s, 1

H) 6.72 (s, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.40 (d,  $J=8.61 \text{ Hz}$ , 1 H)

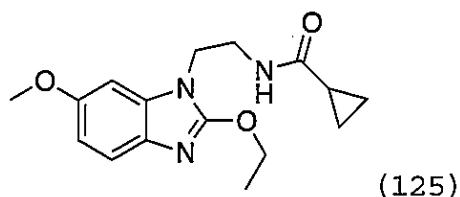
【0215】

実施例 4

N-(2-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド

【0216】

【化69】



【0217】

(A) N-(2-(2-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ)エチル)シクロプロパンカルボキサミド

磁気攪拌している  $100 \text{ ml}$  の反応容器に、N1-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジアミン ( $1 \text{ g}$ 、 $4.73 \text{ mmol}$ )、ジクロロメタン ( $50 \text{ ml}$

)、およびトリエチルアミン(0.67 ml、4.80 mmol)を添加した。反応媒質を攪拌下で維持し、ジクロロメタン(10 ml)中のシクロプロパンカルボニルクロリド(0.43 ml、4.73 mmol)溶液を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を攪拌下で、室温で2時間維持した。反応が完了した後、10%塩酸水溶液(10 ml)を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した(2×20 ml)。有機相を5%重炭酸塩水溶液(100 ml)および飽和塩化ナトリウム溶液(100 ml)で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した。(m=1.17 g。収率:88.5%)

(B) N-(2-((2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ)エチル)シクロプロパンカルボキサミド

10

200 mlの反応容器に、N-(2-((5-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ)エチル)シクロプロパンカルボキサミド(0.79 g、2.83 mmol)およびメタノール(70 ml)を添加した。混合物をおよそ45℃の温度まで攪拌下で加熱して、固体を溶解させた。次いで、溶液を室温まで冷却し、粉末亜鉛(2.78 g、42.5 mmol)およびギ酸アンモニウム(1.34、22.3 mmol)を激しい攪拌下で添加した。混合物を攪拌下でおよそ1時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、ジクロロメタン(300 ml)を残留物に添加した。混合物を攪拌下で維持して生成物を抽出し、濾過し、6 M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し(2×150 ml)、その後、飽和塩化ナトリウム溶液(150 ml)で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接使用した(m=0.64 g。収率:90.8%)。

20

(C) N-(2-((2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(2-((2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ)エチル)シクロプロパンカルボキサミド(500 mg、2.01 mmol)を含有する50 mlの反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート(1.54 g、8.01 mmol)を添加し、その後、酢酸(0.012 g、0.201 mmol)を添加した。反応物を80℃まで加熱し、この温度で30分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル(25 ml)を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル(25 ml)で洗浄し、MPLCによって精製し(CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)、白色の固体生成物を得た。(m=350 mg。収率:57.5%)

30

【0218】

【数4】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.67 - 0.77 (m, 2 H) 0.80 - 1.03 (m, 2 H) 1.19 - 1.34 (m, 1 H) 1.45 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.61 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 (t, J=5.65 Hz, 2 H) 4.51 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 5.96 (br s, 1 H) 6.71 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.70, 2.44 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.54 Hz, 1 H)

40

【0219】

実施例5

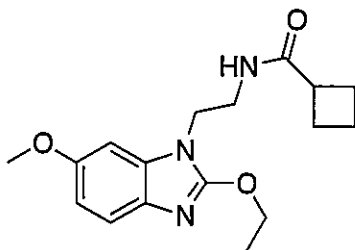
N-(2-((2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロブタンカルボキサミド

【0220】

50



## 【化 70】



(126)

## 【0221】

10

(A) N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド

磁気撹拌している 100 ml の反応容器に、N 1 - ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 g 、 4 . 73 mmol ) 、ジクロロメタン ( 50 ml ) 、およびトリエチルアミン ( 0 . 67 ml 、 4 . 80 mmol ) を添加した。反応媒質を撹拌下で維持し、ジクロロメタン ( 10 ml ) 中のシクロブタンカルボニルクロリド ( 0 . 54 ml 、 4 . 73 mmol ) 溶液を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を撹拌下で、室温で 2 時間維持した。反応が完了した後、10% 塩酸水溶液 ( 10 ml ) を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した ( 2 × 20 ml ) 。有機相を、5% 重炭酸塩水溶液 ( 100 ml ) および飽和塩化ナトリウム溶液 ( 100 ml ) で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した。 ( m = 1 . 25 g 。収率 : 90% )

20

(B) N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド

200 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド ( 0 . 785 g 、 2 . 68 mmol ) およびメタノール ( 60 ml ) を添加した。混合物をおよそ 45 °C の温度まで撹拌下で加熱して、固体を溶解させた。次いで、溶液を室温まで冷却し、2 . 60 g の粉末亜鉛 ( 2 . 60 g 、 39 . 8 mmol ) および 1 . 26 g のギ酸アンモニウム ( 1 . 26 g 、 20 . 0 mmol ) を、激しい撹拌下で添加した。混合物を撹拌下でおよそ 1 時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、ジクロロメタン ( 300 ml ) を残留物に添加した。混合物を撹拌下で維持して生成物を抽出し、濾過し、6 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し ( 2 × 150 ml ) 、その後、飽和塩化ナトリウム溶液 ( 150 ml ) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接使用した。 ( m = 0 . 64 g 。収率 : 90 . 8% )

30

(C) N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド

N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド ( 600 mg 、 2 . 28 mmol ) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート ( 1 . 75 g 、 9 . 11 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 0 . 014 g 、 0 . 23 mmol ) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 30 ml ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 30 ml ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1 ) 、白色の固体生成物を得た。 ( m = 362 mg 。収率 : 50% )

40

## 【0222】

## 【数 5】

50

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.47 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.77 - 1.97 (m, 2 H) 2.04 - 2.11 (m, 2 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 3.60 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.11 (t, J=5.80 Hz, 2 H) 4.55 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 5.54 (br s, 1 H) 6.71 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.70, 2.44 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

10

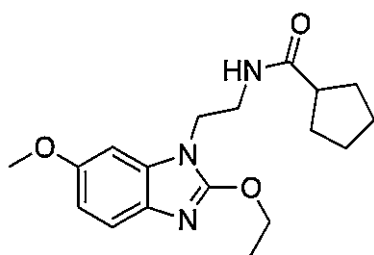
【 0 2 2 3 】

実施例 6

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロペンタンカルボキサミド

【 0 2 2 4 】

【 化 7 1 】



(128)

20

【 0 2 2 5 】

( A ) N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロペンタンカルボキサミド

N1 - ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 g 、 4 . 7 3 m m o l ) 、 ジクロロメタン ( 5 0 m l ) 、 およびトリエチルアミン ( 0 . 6 7 m l 、 4 . 8 0 m m o l ) を、磁気攪拌している 1 0 0 m l の反応容器に添加した。反応媒質を攪拌下で維持し、ジクロロメタン ( 1 0 m l ) 中のシクロペンタンカルボニルクロリド ( 0 . 5 8 5 m l 、 4 . 7 3 m m o l ) 溶液を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を攪拌下で、室温で 2 時間維持した。反応が完了した後、10 % 塩酸水溶液 ( 1 0 m l ) を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した ( 2 × 2 0 m l ) 。有機相を、5 % 重炭酸塩水溶液 ( 1 0 0 m l ) および飽和塩化ナトリウム溶液 ( 1 0 0 m l ) で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した。 ( m = 1 . 2 g 。収率 : 8 3 % )

30

( B ) N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロペンタンカルボキサミド

40

5 0 m l の反応容器に、N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) シクロペンタンカルボキサミド ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 2 5 m m o l ) およびメタノール ( 2 0 m l ) を添加した。混合物をおよそ 4 5 ° の温度まで攪拌下で加熱して、固体を溶解させた。次いで、溶液を室温まで冷却し、亜鉛粉末 ( 0 . 3 1 7 g 、 4 . 8 5 m m o l ) およびギ酸アンモニウム ( 0 . 1 5 3 g 、 2 . 4 3 m m o l ) を、激しい攪拌下で添加した。混合物を攪拌下でおよそ 1 時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、ジクロロメタン ( 1 0 0 m l ) を残留物に添加した。混合物を攪拌下で維持して生成物を抽出し、濾過し、6 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し ( 2 × 5 0 m l ) 、その後、飽和塩化ナトリウム溶液 ( 5 0 m l ) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸

50

マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接使用した。(m = 0.082 g。収率：90.8%)

(C) N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド

N - (2 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル)アミノ)エチル)シクロペンタンカルボキサミド (82 mg、0.296 mmol) を含有する 10 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート (0.227 g、1.18 mmol) を添加し、その後、酢酸 (0.0018 g、0.030 mmol) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル (5 ml) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル (5 ml) で洗浄し、MPLC によって精製し (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1)、白色の固体生成物を得た。(m = 49 mg。収率：50%)

【0226】

【数6】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.41 - 1.60 (m, 6 H) 1.63 - 1.83 (m, 9 H) 2.35 - 2.44 (m, 1 H) 3.60 (q, J=5.85 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.10 (t, J=5.80 Hz, 2 H) 4.54 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 5.62 (br s, 1 H) 6.71 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

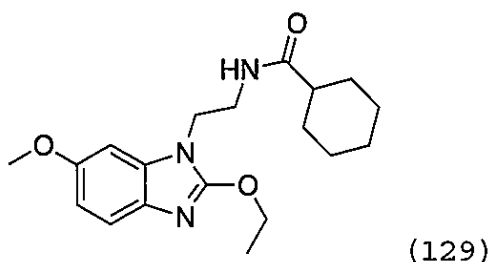
【0227】

実施例 7

N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【0228】

【化72】



【0229】

(A) N - (2 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル)アミノ)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

N1 - (5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル)エタン - 1, 2 - ジアミン (1 g、4.73 mmol)、ジクロロメタン (50 ml)、およびトリエチルアミン (0.67 ml、4.80 mmol) を、磁気撹拌している 100 ml の反応容器に添加した。反応媒質を撹拌下で維持し、ジクロロメタン (10 ml) 中の 0.64 ml のシクロヘキサンカルボニルクロリド (0.64 ml、4.73 mmol) 溶液を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を撹拌下で、室温で 2 時間維持した。反応が完了した後、10% 塩酸水溶液 (10 ml) を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した (2 x 20 ml)。有機相を、5% 重炭酸塩水溶液 (100 ml) および飽和塩化ナトリウム溶液 (100 ml) で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した

。(m = 1.3 g。収率：86%)

(B) N - (2 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド

50 ml の反応容器に、0.100 g の N - (2 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド (0.100 g、0.311 mmol) およびメタノール (20 ml) を添加した。混合物をおよそ 45 の温度まで攪拌下で加熱して、固体を溶解させた。次いで、溶液を室温まで冷却し、粉末亜鉛 (0.030 g、4.65 mmol) およびギ酸アンモニウム (0.147 g、2.33 mmol) を激しい攪拌下で添加した。混合物を攪拌下でおよそ 1 時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、ジクロロメタン (100 ml) を残留物に添加した。混合物を攪拌下で維持して生成物を抽出し、濾過し、6 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し (2 × 50 ml)、その後、飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接用いた。(m = 0.082 g。収率：90%)

10

(C) N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド

N - (2 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド (82 mg、0.281 mmol) を含有する 10 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート (0.216 g、0.113 mmol) を添加し、その後、酢酸 (0.0017 g、0.028 mmol) を添加した。反応物を 80 まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル (5 ml) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル (5 ml) で洗浄し、MPLC によって精製し (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1)、白色の固体生成物を得た。(m = 53.4 mg。収率：55%)

20

【0230】

【数7】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.28 - 1.48 (m, 5 H) 1.57 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.79 (m, 4 H) 1.97 (tt, J=11.73, 3.30 Hz, 1 H) 3.60 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 (t, J=5.72 Hz, 2 H) 4.55 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 6.71 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=8.70, 2.44 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

30

【0231】

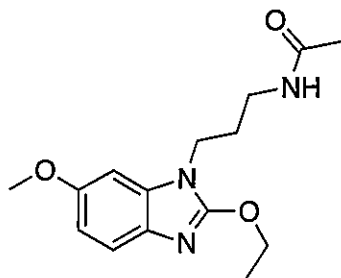
実施例 8

N - (3 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロピル) アセトアミド

【0232】

40

## 【化 7 3】



(120)

## 【0233】

(A) N - ( 3 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) プロピル ) アセトアミド

100 ml の反応容器に、3 - クロロ - 4 - ニトロアニソール ( 7 . 00 g、37 . 3 mmol )、1, 3 - プロピレンジアミン ( 37 ml、439 mmol )、および臭化銅 ( 3 . 5 g、15 . 7 mmol ) を添加した。反応媒質を、60 ~ 65 で4時間加熱しながら、攪拌下で維持した。冷却した後、反応媒質を水 ( 140 ml ) で希釈し、クロロホルムで抽出した ( 3 × 220 ml )。有機相を合わせ、水 ( 300 ml ) で洗浄した。クロロホルムを硫酸マグネシウムで脱水し、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これをエタノール ( 300 ml ) に溶解した。この溶液に、無水酢酸 ( 4 . 2 ml、44 . 1 mmol ) を添加し、反応媒質を60 まで加熱し、攪拌下で1時間維持した。次いで、エタノールを回転蒸発乾固させ、得られた油状物を酢酸エチルに溶解した。この溶液を15%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、酢酸塩相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させて黄色の油状生成物を得、これを次のステップで直接使用した。( m = 8 . 2 g。収率：82% )

(B) N - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) プロピル ) アセトアミド

200 ml の反応容器に、N - ( 3 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) プロピル ) アセトアミド ( 1 . 0 g、3 . 74 mmol ) およびメタノール ( 50 ml ) を添加した。混合物を激しい攪拌下で維持し、粉末亜鉛 ( 3 . 65 g、55 . 8 mmol ) およびギ酸アンモニウム ( 1 . 77 g、28 . 1 mmol ) を添加した。混合物を攪拌下でおよそ1時間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、ジクロロメタン ( 300 ml ) を残留物に添加した。混合物を攪拌下で維持して生成物を抽出し、濾過し、ジクロロメタンを6 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 × 150 ml ) で、その後、飽和塩化ナトリウム溶液 ( 150 ml ) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発乾固させ、油状物を得、これを次の合成ステップで直接使用した。( m = 0 . 87 g。収率：98% )

(C) N - ( 3 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド

N - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) プロピル ) アセトアミド ( 500 mg、2 . 10 mmol ) を含有する50 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート ( 1 . 62 g、8 . 4 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 0 . 013 g、0 . 210 mmol ) を添加した。反応物を80 まで加熱し、この温度で30分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 25 ml ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 25 ml ) で洗浄した。生成物をMPLCによって精製し ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1 )、白色の固体生成物を得た。( m = 356 mg。収率：58% )

【 0 2 3 4 】

【 数 8 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.49 (t,  $J=7.12$  Hz, 3 H) 1.93 – 2.09 (m, 5 H) 3.25 (q,  $J=6.68$  Hz, 2 H) 3.75 – 4.08 (m, 6 H) 4.59 (q,  $J=7.09$  Hz, 2 H) 5.59 (br s, 1 H) 6.68 (d,  $J=2.26$  Hz, 1 H) 6.78 (dd,  $J=8.64, 2.44$  Hz, 1 H) 7.42 (d,  $J=8.64$  Hz, 1 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 14.78 (s, 1 C) 23.28 (s, 1 C) 28.56 (s, 1 C) 36.86 (s, 1 C) 39.50 (s, 1 C) 56.05 (s, 1 C) 66.21 (s, 1 C) 93.90 (s, 1 C) 108.71 (s, 1 C) 118.11 (s, 1 C) 133.86 (s, 1 C) 134.22 (s, 1 C) 155.37 (s, 1 C) 156.74 (s, 1 C) 170.15 (s, 1 C).

10

【 0 2 3 5 】

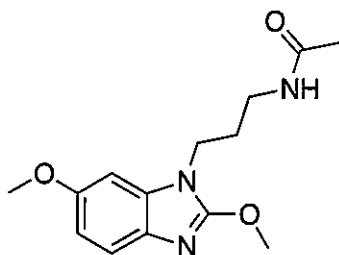
実施例 9

N - ( 3 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド

20

【 0 2 3 6 】

【 化 7 4 】



30

(140)

【 0 2 3 7 】

N - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) プロピル ) アセトアミド ( 実施例 8 ( B ) ) ( 400 mg、1.69 mmol ) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラメチルオルトカーボネート ( 92 g、6.74 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 0.010 g、0.169 mmol ) を添加した。反応物を 80 まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 25 ml ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 25 ml ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1 )、白色の固体生成物を得た。 ( m = 271 mg。収率 : 58% )

40

【 0 2 3 8 】

【 数 9 】

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.92 – 2.08 (m, 5 H) 3.26 (q,  $J=6.72$  Hz, 2 H) 3.75 – 3.86 (m, 3 H) 3.93 – 4.20 (m, 6 H) 5.57 (br s, 1 H) 6.68 (d,  $J=2.3$  2 Hz, 1 H) 6.78 (dd,  $J=8.68$ , 2.44 Hz, 1 H) 7.43 (d,  $J=8.62$  Hz, 1 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 23.26 (s, 1 C) 28.67 (s, 1 C) 37.00 (s, 1 C) 39.68 (s, 1 C) 56.03 (s, 1 C) 57.17 (s, 1 C) 93.91 (s, 1 C) 108.75 (s, 1 C) 118.19 (s, 1 C) 134.06 (s, 1 C) 155.42 (s, 1 C) 157.32 (s, 1 C) 170.21 (s, 1 C

10

).

【 0 2 3 9 】

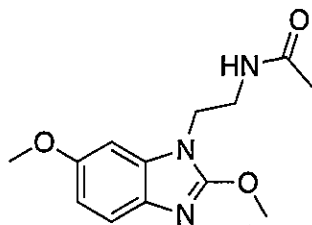
実施例 1 0

N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

【 0 2 4 0 】

【 化 7 5 】

20



(118)

【 0 2 4 1 】

30

N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) アセトアミド ( 実施例 1 ( B ) ) ( 550 mg、2.46 mmol ) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラメチルオルトカーボネート ( 1.34 g、9.85 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 0.015 g、0.250 mmol ) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 25 ml ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 25 ml ) で洗浄し、MPLC によって精製し (  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  9 : 1 )、白色の固体生成物を得た。 ( m = 344 mg。収率 : 53% )

【 0 2 4 2 】

【 数 1 0 】

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.92 (s, 3 H) 3.57 (q,  $J=5.92$  Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.06 - 4.13 (m, 5 H) 5.83 (br s, 1 H) 6.72 (d,  $J=2.68$  Hz, 1 H) 6.75 - 6.81 (m, 1 H) 7.40 (d,  $J=8.62$  Hz, 1 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 23.13 (s, 1 C) 38.96 (s, 1 C) 41.24 (s, 1 C) 55.99 (s, 1 C) 57.02 (s, 1 C) 93.45 (s, 1 C) 109.32 (s, 1 C) 118.16 (s, 1 C) 133.82 (s, 1 C) 134.56 (s, 1 C) 155.61 (s, 1 C) 157.34 (s, 1 C) 170.69 (s, 1 C)

10

【 0 2 4 3 】

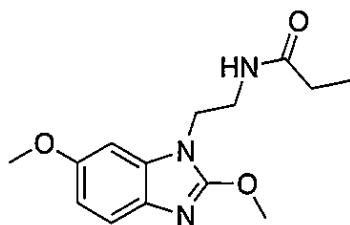
実施例 1 1

N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) プロピオンアミド

【 0 2 4 4 】

【 化 7 6 】

20



(138)

30

【 0 2 4 5 】

N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) プロピオンアミド ( 実施例 2 ( B ) ) ( 200 mg、0.84 mmol ) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラメチルオルトカーボネート ( 0.460 g、3.37 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 0.010 g、0.167 mmol ) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 10 ml ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 10 ml ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1 )、白色の固体生成物を得た。 ( m = 129 mg。収率 : 55% )。

【 0 2 4 6 】

40

【 数 1 1 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.10 (t,  $J=7.63$  Hz, 3 H) 2.13 (q,  $J=7.63$  Hz, 2 H) 3.58 (q,  $J=5.85$  Hz, 2 H) 3.68 - 3.88 (m, 3 H) 3.97 - 4.17 (m, 5 H) 5.66 (br s, 1 H) 6.71 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 6.78 (dd,  $J=8.54, 2.44$  Hz, 1 H) 7.42 (d,  $J=8.70$  Hz, 1 H)

50



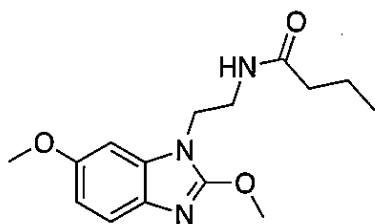
【 0 2 4 7 】

実施例 1 2

N - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) ブチルアミド

【 0 2 4 8 】

【 化 7 7 】



10

(139)

【 0 2 4 9 】

N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) ブチルアミド ( 実施例 3 ( B ) ) ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 9 8 m m o l ) を含有する 1 0 m l の反応容器に、テトラメチルオルトカーボネート ( 0 . 2 1 7 g 、 1 . 5 9 m m o l ) を添加し、その後、酢酸 ( 0 . 0 2 4 g 、 0 . 0 3 9 8 m m o l ) を添加した。反応物を 8 0 まで加熱し、この温度で 3 0 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 5 m l ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 5 m l ) で洗浄し、M P L C によって精製し ( C H C l 3 : M e O H 9 : 1 ) 、白色の固体生成物を得た。 ( m = 5 5 . 6 m g 。収率 : 4 8 % )

20

【 0 2 5 0 】

【 数 1 2 】

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, クロロホルム-d ) δ ppm 0.91 ( t, J=7.40 Hz, 3 H ) 1.68 - 1.75 ( m, 2 H ) 2.08 ( t, J=7.55 Hz, 2 H ) 3.44 - 3.64 ( m, 2 H ) 3.71 - 3.88 ( m, 3 H ) 4.04 - 4.17 ( m, 6 H ) 5.65 ( br s, 1 H ) 6.72 ( d, J=2.44 Hz, 1 H ) 6.78 ( dd, J=8.70, 2.44 Hz, 1 H ) 7.42 ( d, J=8.70 Hz, 1 H )

30

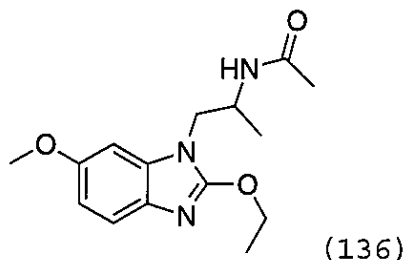
【 0 2 5 1 】

実施例 1 3

N - ( 1 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) アセトアミド

【 0 2 5 2 】

【 化 7 8 】



(136)

40

【 0 2 5 3 】

( A ) N<sup>1</sup> - ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) プロパン - 1 , 2 - ジアミン

50

磁気攪拌している 10 ml の反応容器に、3 - クロロ - 4 - ニトロアニソール (0.5 g、2.67 mmol)、1, 2 - プロパンジアミン (3 ml、35.2 mmol)、および臭化銅 (0.250 g、1.12 mmol) を添加した。反応媒質を、60 ~ 65 で 1 時間加熱しながら、攪拌下で維持した。冷却した後、反応媒質を水で希釈し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄した。クロロホルムを硫酸マグネシウムで脱水し、回転蒸発乾固させ、黄色の固体を得、これを次のステップで直接使用した。(m = 0.60 g、収率：100%)

(B) N - (1 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アセトアミド

50 ml の反応容器に、N1 - (5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) プロパン - 1, 2 - ジアミン (0.60 g、2.67 mmol)、エタノール (40 ml)、および無水酢酸 (0.254 ml、2.67 mmol) を添加した。反応媒質を 60 まで加熱し、攪拌下で 1 時間維持した。次いで、エタノールを蒸発乾固させ、得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、15% 炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接用いた。(m = 0.55 g、収率：77%)

(C) N - (1 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アセトアミド

100 ml の反応容器に、N - (1 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アセトアミド (0.55 g、2.06 mmol) およびメタノール (35 ml) を添加した。系を、固体が完全に溶解するまで、40 から 50 の間で加熱しながら攪拌下で維持した。次いで、反応媒質を室温まで冷却し、粉末亜鉛 (2.0 g、30.6 mmol) およびギ酸アンモニウム (0.97 g、15.4 mmol) を激しい攪拌下で添加した。得られた混合物を攪拌下でおよそ 30 分間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、得られた残留物をジクロロメタンで抽出した (300 ml)。ジクロロメタンを 6 N 水酸化ナトリウム溶液 (2 x 200 ml)、および塩化ナトリウム溶液 (300 ml) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、生成物を油状物として得、これを次のステップで直接使用した。(m = 0.41 g、収率：84%)

(D) N - (1 - ((2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) アセトアミド

N - (1 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アセトアミド (400 mg、1.69 mmol) を含有する 50 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート (1.3 g、6.7 mmol) を添加し、その後、酢酸 (0.010 g、0.169 mmol) を添加した。反応物を 80 まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル (25 ml) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル (25 ml) で洗浄し、MPLC によって精製し (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1)、白色の固体生成物を得た。(m = 240 mg、収率：49%)

【0254】

【数13】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.44 - 1.54 (m, 5 H) 1.94 (s, 3 H) 3.83 - 3.90 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 2 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 4.47 - 4.69 (m, 3 H) 5.51 (br d, J=7.17 Hz, 1 H) 6.74 - 6.79 (m, 1 H) 6.88 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.55 Hz, 1 H)

10

20

30

40

50

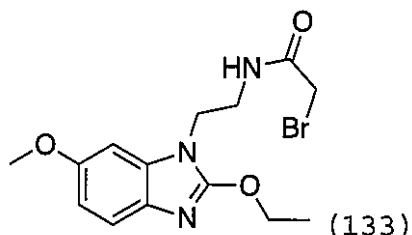
【 0 2 5 5 】

実施例 1 4

2 - ブロモ - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

【 0 2 5 6 】

【 化 7 9 】



10

【 0 2 5 7 】

( A ) 2 - ブロモ - N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) アセトアミド

磁気攪拌している 1 0 0 m l の反応容器に、N 1 - ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 g 、 4 . 7 3 m m o l ) 、ジクロロメタン ( 5 0 m l ) 、およびトリエチルアミン ( 0 . 6 7 m l 、 4 . 8 1 m m o l ) を添加した。反応媒質を攪拌下で維持し、ジクロロメタン ( 1 0 m l ) 中のプロモアセチルプロミド溶液 ( 0 . 4 1 3 m l 、 4 . 7 4 m m o l ) を、滴下漏斗を通して緩やかに添加した。反応媒質を攪拌下で、室温で 2 時間維持した。反応が完了した後、1 0 m l の 1 0 % 塩酸水溶液 ( 1 0 m l ) を添加した。ジクロロメタンを分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した ( 2 × 2 0 m l ) 。有機相を、5 % 重炭酸塩水溶液 ( 1 0 0 m l ) および飽和塩化ナトリウム溶液 ( 1 0 0 m l ) で洗浄した。有機抽出物を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、黄色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した ( m = 1 . 4 5 g 。収率 : 9 2 % ) 。

20

( B ) N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - ブロモアセトアミド

30

1 0 0 m l の反応容器に、2 - ブロモ - N - ( 2 - ( ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ) エチル ) アセトアミド ( 0 . 7 0 g 、 2 . 3 1 m m o l ) およびメタノール ( 5 0 m l ) を添加した。系を、固体が完全に溶解するまで、4 0 から 5 0 の間で加熱しながら攪拌下で維持した。次いで、反応媒質を室温まで冷却し、粉末亜鉛 ( 2 . 0 5 、 3 1 . 4 m m o l ) およびギ酸アンモニウム ( 1 . 0 g 、 1 5 . 9 m m o l ) を激しい攪拌下で添加した。得られた混合物を攪拌下でおよそ 3 0 分間維持し、次いで、重力式濾過を行った。濾液を回転蒸発させ、得られた残留物を 3 5 0 m l のジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを 6 N 水酸化ナトリウム溶液 ( 2 × 2 0 0 m l ) 、および塩化ナトリウム溶液 ( 3 0 0 m l ) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、生成物を油状物として得、これを次のステップで直接使用した。 ( m = 0 . 5 7 g 。収率 : 9 0 % )

40

( C ) 2 - ブロモ - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - ブロモアセトアミド ( 5 7 0 m g 、 1 . 8 9 m m o l ) を含有する 5 0 m l の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート ( 1 . 4 5 g 、 7 . 5 m m o l ) を添加し、その後、酢酸 ( 0 . 1 1 3 g 、 0 . 1 8 9 m m o l ) を添加した。反応物を 8 0 まで加熱し、この温度で 3 0 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 2 5 m l ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 2 5 m l ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( C H C l 3 : M e O H 9 : 1 ) 、白色の固体生成物を得た。 ( m = 3 6 2 m g

50

。収率：54%）

【0258】

【数14】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.40 – 1.50 (m, 3 H) 3.58 – 3.70 (m, 2 H)  
 ) 3.71 – 3.87 (m, 6 H) 3.94 – 4.16 (m, 2 H) 4.55 – 4.62 (m, 2 H) 6.62 – 6.70 (m  
 , 1 H) 6.72 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=8.27 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.70 Hz, 1  
 H)

10

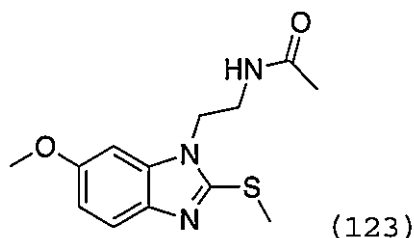
【0259】

実施例15

N - ( 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
 ) エチル ) アセトアミド

【0260】

【化80】



20

【0261】

( A ) N - ( 2 - ( 2 - メルカプト - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
 ル ) エチル ) アセトアミド

10 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ )  
 エチル ) アセトアミド ( 1.340 g、6.00 mmol ) およびチオ尿素 ( 0.457  
 g、6.00 mmol ) を添加した。混合物をまず、強力な蒸気放出で10分間、120  
 まで加熱し、次いで、2度目の蒸気放出で5分間、160 まで加熱した。温度を80  
 まで下げ、エタノール ( 15 ml ) を添加した。得られた混合物を - 10 まで冷却し  
 、固体を濾過し、氷冷したエタノール ( 10 ml ) で洗浄し、1.26 g ( 79% ) の粗  
 生成物を得、これをMPLCによって精製し ( CHCl<sub>3</sub> / MeOH 9 : 1 )、表題化  
 合物をバラ色の固体として得た。 ( m = 1.1 g。収率：69.1% )

30

( B ) N - ( 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1  
 - イル ) エチル ) アセトアミド

0 のアセトン ( 2 ml ) 中のN - ( 2 - ( 2 - メルカプト - 6 - メトキシ - 1 H - ベ  
 ンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ( 50.0 mg、0.188 mmol ) の溶液に、炭酸カリウム ( 13.02 mg、0.094 mmol ) を添加し、その後  
 、ヨードメタン ( 5.89  $\mu$ l、0.094 mmol ) を添加した。反応物を攪拌下で、室  
 温で1時間維持した。その後、第2部の炭酸カリウム ( 13.02 mg、0.094 mmol ) およびヨードメタン ( 5.89  $\mu$ l、0.094 mmol ) を添加し、混合物を攪拌  
 下で一晩、室温で保った。揮発性部分を減圧下で除去し、残留物を、酢酸エチル ( 10 ml ) と水 ( 10 ml ) との間で分配した。有機抽出物を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥  
 させ、減圧下で蒸発させて純粋な生成物を得た。 ( m = 44 mg。収率：84% )

40

【0262】

【数15】

50

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.93 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 3.61 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 3.82 – 3.86 (m, 3 H) 4.24 (t, J=5.80 Hz, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 6.84 (d, J=8.76 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.54 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

【 0 2 6 3 】

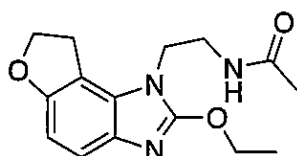
実施例 1 6

N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

10

【 0 2 6 4 】

【 化 8 1 】



(148)

20

【 0 2 6 5 】

( A ) tert - ブチル ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) カルバメート

tert - ブチル ( 2 - ( ( 5 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ( 200 mg、0.682 mmol ) を含有する 25 ml の反応容器に、テトラエチルオルトカーボネート ( 524 mg、2.727 mmol ) を添加し、その後、酢酸 ( 4 mg、0.038 mmol ) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル ( 10 ml ) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル ( 10 ml ) で洗浄し、MPLC によって精製し ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1 )、白色の固体生成物を得た。( m = 181 mg。収率 : 76 % )

30

( B ) 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エタンアミン

25 ml の反応容器に、tert - ブチル ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) カルバメート ( 150 mg、0.432 mmol ) を、6 ml のジクロロメタンに溶解した。次に、トリフルオロ酢酸 ( 0.266 ml、3.451 mmol ) を添加した。反応物を室温で 6 時間撹拌した ( HPLC によってモニタリングした )。反応が完了した後、反応媒質をピーカーに移し、ジクロロメタン ( 50 ml ) で希釈した。15 % 炭酸ナトリウム水溶液を激しい撹拌下で pH = 12 になるまで添加した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、白色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した。( m = 80 mg。収率 : 75 % )

40

( C ) N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

25 ml の反応容器に、エタノール ( 10 mg )、2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エタンアミン ( 70 mg、0.283 mmol )、無水酢酸 ( 0.030 ml、0.311 mmol )、および炭酸ナトリウム ( 33 mg、0.311 mmol ) を添加した。反応混合物を還流下で 1 時間加熱し、次いで、減圧下で蒸発させた。得られた油状物を酢酸エチル ( 30 ml ) に溶解し、10 % 炭酸ナトリウム水溶液 ( 10 ml ) で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグ

50

ネシウムで脱水し、回転蒸発させ、得られた固体をクロマトグラフィー（MPLC）によって精製し（CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1）、白色の固体生成物を得た。（m = 75 mg。収率：92%）

【0266】

【数16】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.44 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 3 H) 3.38 - 3.65 (m, 5 H) 4.11 (t, J=6.11 Hz, 2 H) 4.45 - 4.72 (m, 4 H) 5.92 (br s, 1 H) 6.68 (d, J=8.46 Hz, 1 H);

10

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 14.76 (s, 1 C) 23.12 (s, 1 C) 28.09 (s, 1 C) 39.82 (s, 1 C) 41.98 (s, 1 C) 66.15 (s, 1 C) 71.43 (s, 1 C) 103.82 (s, 1 C) 106.28 (s, 1 C) 116.53 (s, 1 C) 130.54 (s, 1 C) 134.43 (s, 1 C) 156.53 (s, 1 C) 156.68 (s, 1 C) 170.59 (s, 1 C).

【0267】

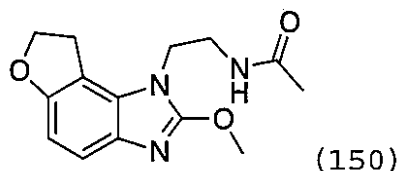
20

実施例 17

N - (2 - (2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [4, 5 - d] イミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド

【0268】

【化82】



30

【0269】

(A) tert - ブチル (2 - (2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [4, 5 - d] イミダゾール - 1 - イル) エチル) カルバメート

tert - ブチル (2 - ((5 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) アミノ) エチル) カルバメート (200 mg、0.682 mmol) を含有する 10 ml の反応容器に、テトラメチルオルトカーボネート (374 mg、2.728 mmol) を添加し、その後、酢酸 (4 mg、0.038 mmol) を添加した。反応物を 80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間維持した。次いで、反応媒質を室温に戻し、エチルエーテル (10 ml) を添加した。沈殿した固体を濾過し、エチルエーテル (10 ml) で洗浄し、MPLC によって精製し（CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1）、白色の固体を生成物として得た（m = 160 mg。収率：70%）。

40

(B) 2 - (2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [4, 5 - d] イミダゾール - 1 - イル) エタンアミン

25 ml の反応容器において、tert - ブチル (2 - (2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [4, 5 - d] イミダゾール - 1 - イル) エチル) カルバメート (113 mg、0.399 mmol) を 5 ml のジクロロメタンに添加した。次いで、トリフルオロ酢酸 (0.209 ml、2.71 mmol) を添加した。反応物を室温で 6 時間撹拌した（HPLC によってモニタリングした）。反応が完了した後、反応媒質をビーカーに移し、ジクロロメタン (50 ml) で希釈した。15% 炭酸ナトリウム水溶液を

50

激しい攪拌下で  $pH = 12$  になるまで添加した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、白色の固体生成物を得、これを次のステップで直接使用した。(  $m = 55 \text{ mg}$ 。収率:  $69.6\%$  )

(C) N - ( 2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

25 ml の反応容器に、エタノール ( 10 ml )、2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エタンアミン ( 55 mg、 $0.236 \text{ mmol}$  )、無水酢酸 ( 0.025 ml、 $0.259 \text{ mmol}$  )、および炭酸ナトリウム ( 27.5 mg、 $0.258 \text{ mmol}$  ) を添加した。反応混合物を還流下で 1 時間加熱し、次いで、減圧下で蒸発させた。得られた油状物を酢酸エチル ( 30 ml ) に溶解し、10% 炭酸ナトリウム水溶液 ( 10 ml ) で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで脱水し、回転蒸発させ、得られた固体をクロマトグラフィー ( MPLC ) によって精製し (  $CHCl_3 : MeOH = 9 : 1$  )、白色の固体生成物を得た。(  $m = 58 \text{ mg}$ 。収率:  $89\%$  )

【 0 2 7 0 】

【 数 1 7 】

$^1H$  NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d )  $\delta$  ppm 1.95 ( s, 3 H ) 3.38 - 3.61 ( m, 5 H ) 4.06 - 4.13 ( m, 6 H ) 4.63 ( t,  $J=8.59 \text{ Hz}$ , 2 H ) 5.95 ( br s, 1 H ) 6.68 ( d,  $J=8.44 \text{ Hz}$ , 1 H ) ;

$^{13}C$  NMR ( 75 MHz, クロロホルム-d )  $\delta$  ppm 23.10 ( s, 1 C ) 28.05 ( s, 1 C ) 39.74 ( s, 1 C ) 42.02 ( s, 1 C ) 57.02 ( s, 1 C ) 71.45 ( s, 1 C ) 103.87 ( s, 1 C ) 106.33 ( s, 1 C ) 116.64 ( s, 1 C ) 130.76 ( s, 1 C ) 134.30 ( s, 1 C ) 156.77 ( s, 1 C ) 157.13 ( s, 1 C ) 170.67 ( s, 1 C ) .

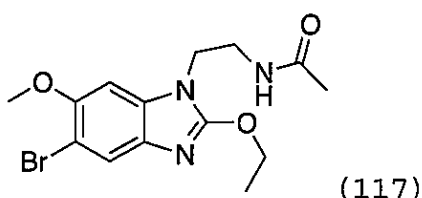
【 0 2 7 1 】

実施例 18

N - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

【 0 2 7 2 】

【 化 8 3 】



【 0 2 7 3 】

10 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ( 実施例 1 ) ( 100 mg、 $0.360 \text{ mmol}$  )、クロロホルム ( 5 ml )、および N - ブロモスクシンイミド ( 64 mg、 $360 \text{ mmol}$  ) を添加した。反応媒質を還流下に置き、攪拌下で 8 時間維持した。反応媒質をクロロホルム ( 50 ml ) で希釈し、有機相を 5% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し (  $3 \times 30 \text{ ml}$  )、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、クロマトグラフィーによって

精製し、白色の固体生成物を得た。(m = 70 mg。収率：54%)

【0274】

【数18】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.89 - 1.93 (m, 3 H) 3.56 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 3.88 - 3.92 (m, 3 H) 4.13 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.51 - 4.59 (m, 2 H) 5.71 (br s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H)

10

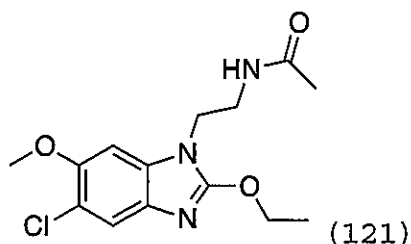
【0275】

実施例19

N - (2 - (5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)エチル)アセトアミド

【0276】

【化84】



20

【0277】

50 ml の反応容器に、N - (2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)エチル)アセトアミド(実施例1)(0.5 g、1.80 mmol)、イソプロパノール(25 ml)、およびN - クロロスクシンイミド(0.241 g、1.80 mmol)を添加した。反応媒質を還流下に置き、加熱および攪拌下で24時間維持した。反応が完了した後、反応媒質を回転蒸発乾固させ、クロロホルム(200 ml)で希釈した。クロロホルムを5%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し(3 × 150 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させた。未精製生成物を含有する残留物をクロマトグラフィーによって精製し、白色の固体生成物を得た。(m = 345 mg。収率：61%)

30

【0278】

【数19】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.44 - 1.50 (m, 3 H) 1.89 - 1.93 (m, 3 H) 3.47 - 3.72 (m, 2 H) 3.89 - 3.93 (m, 3 H) 4.12 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.44 - 4.68 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H);

40

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 14.70 (s, 1 C) 23.17 (s, 1 C) 39.02 (s, 1 C) 41.13 (s, 1 C) 56.95 (s, 1 C) 66.41 (s, 1 C) 93.00 (s, 1 C) 116.67 (s, 1 C) 118.99 (s, 1 C) 133.00 (s, 1 C) 133.82 (s, 1 C) 150.76 (s, 1 C) 157.05 (s, 1 C) 170.76 (s, 1 C).

50



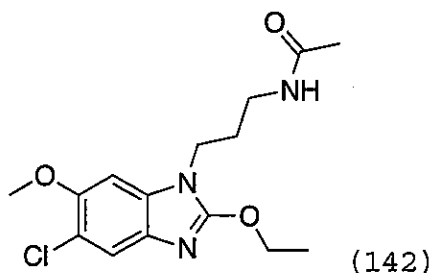
【 0 2 7 9 】

実施例 2 0

N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド

【 0 2 8 0 】

【 化 8 5 】



10

【 0 2 8 1 】

10 ml の反応容器に、N - ( 3 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ( 実施例 8 ) ( 50 mg、0.172 mmol)、N - クロロスクシンイミド ( 23 mg、0.172 mmol)、およびイソプロパノール ( 2 ml ) を添加した。反応媒質を還流下で維持し、18 時間攪拌し、次いで、クロロホルム ( 40 ml ) に注ぎ入れた。有機相を 5 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し ( 3 × 20 ml )、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色の固体を得た。 ( m = 42 mg。収率 : 75 % )。

20

【 0 2 8 2 】

【 数 2 0 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.49 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 1.94 - 2.03 (m, 5 H) 3.26 (q, J=6.68 Hz, 2 H) 3.92 - 4.03 (m, 5 H) 4.59 (q, J=7.12 Hz, 2 H) 5.58 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H);

30

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 14.74 (s, 1 C) 23.30 (s, 1 C) 28.73 (s, 1 C) 36.91 (s, 1 C) 39.70 (s, 1 C) 57.10 (s, 1 C) 66.47 (s, 1 C) 93.23 (s, 1 C) 116.80 (s, 1 C) 119.13 (s, 1 C) 132.36 (s, 1 C) 134.12 (s, 1 C) 150.68 (s, 1 C) 157.06 (s, 1 C) 170.18 (s, 1 C).

【 0 2 8 3 】

実施例 2 1

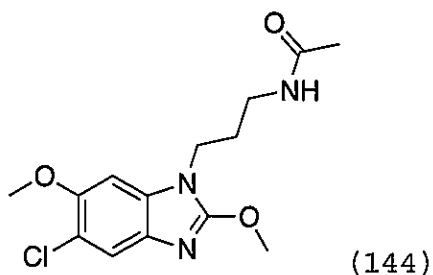
N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド

【 0 2 8 4 】

40

50

## 【化 8 6】



10

## 【 0 2 8 5】

10 ml の反応容器に、N - ( 3 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ( 実施例 9 ) ( 48.5 mg、0.175 mmol )、N - クロロスクシンイミド ( 24.1 mg、0.180 mmol )、およびイソプロパノール ( 2 ml ) を添加した。反応媒質を還流下で維持し、6 時間攪拌し、次いで、クロロホルム ( 40 ml ) に注ぎ入れた。有機相を 5 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し ( 3 × 20 ml )、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、残留物をクロマトグラフィーによって精製し、白色の固体を得た。 ( m = 37 mg。収率 : 68 % )。

## 【 0 2 8 6】

## 【数 2 1】

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.82 - 2.13 (m, 5 H) 3.27 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 3.84 - 3.94 (m, 3 H) 3.99 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 4.11 - 4.19 (m, 3 H) 5.54 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H)

## 【 0 2 8 7】

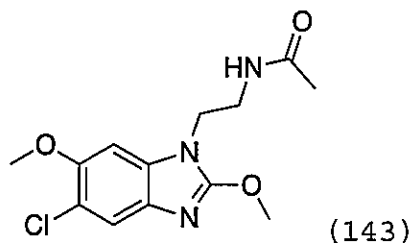
## 実施例 2 2

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

30

## 【 0 2 8 8】

## 【化 8 7】



40

## 【 0 2 8 9】

10 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ( 実施例 10 ) ( 60 mg、0.228 mmol )、N - クロロスクシンイミド ( 30.4 mg、0.228 mmol )、およびイソプロパノール ( 3 ml ) を添加した。反応媒質を還流下で維持し、96 時間攪拌し、次いで、クロロホルム ( 40 ml ) に注ぎ入れた。有機相を 5 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し ( 3 × 20 ml )、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色の固体を得た。 ( m = 18 mg。収率 : 27 % )

## 【 0 2 9 0】

50

## 【数 2 2】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.88 - 1.96 (m, 3 H) 3.52 - 3.68 (m, 2 H)  
 ) 3.92 (s, 3 H) 4.09 - 4.17 (m, 5 H) 6.80 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 23.16 (s, 1 C) 39.02 (s, 1 C) 41.14 (s, 1  
 C) 56.94 (s, 1 C) 57.25 (s, 1 C) 93.02 (s, 1 C) 116.74 (s, 1 C) 119.10 (s, 1 C  
 ) 133.18 (s, 1 C) 133.66 (s, 1 C) 150.85 (s, 1 C) 157.61 (s, 1 C) 170.83 (s, 1  
 C).

10

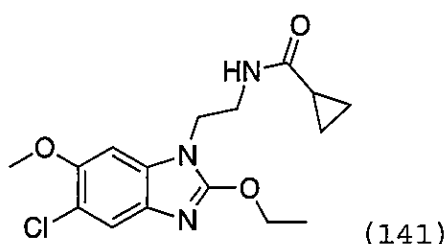
## 【0 2 9 1】

## 実施例 2 3

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1  
 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド

## 【0 2 9 2】

## 【化 8 8】



20

## 【0 2 9 3】

10 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミ  
 ダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 実施例 4 ) ( 92 mg、  
 0.329 mmol )、N - クロロスクシンイミド ( 45 mg、0.337 mmol )、  
 およびイソプロパノール ( 4 ml ) を添加した。反応媒質を還流下で維持し、24 時間攪  
 拌し、次いで、クロロホルム ( 60 ml ) に注ぎ入れた。有機相を 5 % 炭酸ナトリウム水  
 溶液で洗浄し ( 3 × 30 ml )、硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させ、残留物を  
 クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体を得た。 ( m = 61 mg。収率：60 %  
 )。

30

## 【0 2 9 4】

## 【数 2 3】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 0.66 - 0.85 (m, 2 H) 0.87 - 1.02 (m, 2 H  
 ) 1.20 - 1.34 (m, 1 H) 1.46 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.57 - 3.74 (m, 2 H) 3.89 - 3.9  
 8 (m, 3 H) 4.11 (t, J=5.80 Hz, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 7.27 (s,  
 1 H) 7.50 (s, 1 H).

40

## 【0 2 9 5】

## 実施例 2 4

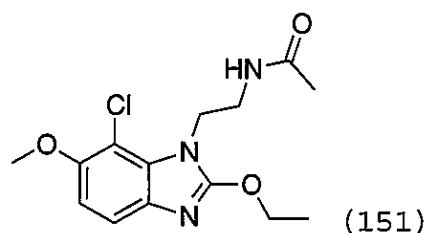
N - ( 2 - ( 7 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1

50

- イル) エチル) アセトアミド

【 0 2 9 6 】

【 化 8 9 】



10

【 0 2 9 7 】

125 ml の反応容器に、N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル) アセトアミド ( 実施例 1 ) ( 0 . 5 g、1 . 8 0 m m o l )、クロロホルム ( 5 0 m l )、および N - クロロスクシンイミド ( 0 . 2 7 0 g、2 . 0 2 m m o l ) を添加した。反応媒質を還流下に置き、加熱および攪拌下で 4 8 時間維持した。この期間の後、反応媒質を回転蒸発乾固させ、クロロホルム ( 2 0 0 m l ) で希釈した。クロロホルムを 5 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し ( 3 × 1 5 0 m l )、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、回転蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーによって分画し、白色の固体生成物を得た。 ( m = 1 2 8 m g。収率 : 2 3 % )。

【 0 2 9 8 】

20

【 数 2 4 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.38 (t, J=6.97 Hz, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 3.33 - 3.40 (m, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.28 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.47 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.99 (br t, J=5.87 Hz, 1 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14.41 (s, 1 C) 22.45 (s, 1 C) 42.15 (s, 1 C) 56.94 (s, 1 C) 66.07 (s, 1 C) 102.83 (s, 1 C) 106.80 (s, 1 C) 115.80 (s, 1 C) 130.18 (s, 1 C) 135.87 (s, 1 C) 149.98 (s, 1 C) 157.30 (s, 1 C) 169.44 (s, 1 C).

30

【 0 2 9 9 】

2 . 行った試験および試験結果

本明細書において記載される実施例は、本発明を実施するための多くの方法の 1 つを例示するためだけのものであり、本発明の範囲を限定はしない。

表の説明

表 1 : 選択された化合物についてのメラトニン作動性受容体 M T 1 および M T 2 での結合アッセイおよび機能アッセイの結果。

40

【 0 3 0 0 】

表 2 : C a c o - 2 細胞での浸透性研究の結果 ( 1 0 - 6 c m / 秒 )。

表 3 : μ M で表される、水溶解度研究の結果。

表 4 : 半減期 ( 分 ) として表される、凍結保存されたヒト肝細胞での固有のクリアランス研究の結果。

【 0 3 0 1 】

表 5 : 阻害パーセント ( % ) として表される、ヒト組換えシトクロム ( C Y P ) における阻害研究の結果。

表 6 : 化合物を経口投与 ( 1 0 m g / k g ) および静脈内投与 ( 1 m g / k g ) した後の、C D - 1 マウスおよび W i s t a r - H a n マウスにおける薬物動態学的プロファイ

50

ル研究の結果。

## 2.1 - MT1およびMT2 - 結合

結合アッセイを、メラトニン作動性MT1受容体およびMT2受容体において、リガンドに対する受容体の親和性、すなわち、分子がそれぞれの受容体に結合する能力を確認するために行った。結果に記載されている $K_i$ は解離定数であり、受容体についての非放射性試験化合物の親和性の尺度である。 $IC_{50}$ は、受容体の50%阻害を達成するために必要な物質の濃度を示す。 $K_d$ は、受容体に対する放射性リガンドの親和性を示す。受容体の阻害は、結合している特異的対照の阻害に対する%によって測定される。組換えヒト細胞（CHO由来）および[125I]2-ヨードメラトニン化合物標識を使用し、その後インキュベーションし、0.01~0.05 nMの濃度で、それぞれ0.04 nMおよび0.085 nMの $K_d$ でシンチレーションカウントによって検出した。インキュベーションは、60~120分間、37℃で行った。

### 【0302】

結果によると、アゴメラチンは、メラトニン作動性受容体MT1 ( $K_i$  0.2 nM) およびMT2 ( $K_i$  0.042 nM) に対して高い親和性を示した。本発明の化合物はまた、表1で実証されるように、MT1受容体およびMT2受容体の両方に対して高い親和性を示した。MT1受容体による親和性定数 ( $K_i$ ) 値として表される、化合物120、121、140、142、および143の親和性は、1.1 nM、0.88 nM、2.2 nM、1.3 nM、および2.1 nMであった。MT2受容体に対する親和性はそれぞれ、4.5 nM、0.93 nM、11 nM、1.6 nM、および0.8 nMであった。

### 【0303】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1

化学構造	化合物コード	MT1の結合	MT2の結合	MT1の機能	MT2の機能
		Ki (nM)	Ki (nM)	EC50 (nM)	EC50 (nM)
	IA2-76 (アゴメラチン)	0.2	0.042	0.15	0.019
	IA2-120	1.1	4.5	0.19	0.38
	IA2-121	0.88	0.93	0.16	0.25
	IA2-140	2.2	11	2.1	1.2
	IA2-142	13	1.6	3.4	0.39
	IA2-143	2.1	0.8	0.25	2.8

## 【 0 3 0 4 】

## 2 . 2 - M T 1 または M T 2 - 機能

機能についての結果は、薬物の固有の活性の判定を可能にするアッセイであり、化合物がアゴニスト、アンタゴニスト、またはインパースアゴニストであるかどうかを示す。EC50は、特異的な曝露時間の後に最大効果の半分を誘発するために必要な薬物濃度を示し、薬物の効力を測定するための方法として通常使用される。例えば、組換え細胞としてのHEK-293の使用を挙げることができ、この細胞において、特異的な刺激をかけ（研究における薬物/化合物に従って）、その後インキュベーションを行う。結果の検出は、インピーダンスについては細胞誘電分光分析によって、または細胞内シグナル伝達に関連するタンパク質であるIP1（ミオ-イノシトール1ホスフェート）を検出するためにはHTRF（ホモジニアス時間分解蛍光測定）によって行った。

## 【 0 3 0 5 】

アッセイの結果によると、アゴメラチンはアゴニストとして挙動し、MT1受容体（EC50 0.15 nM）およびMT2受容体（EC50 0.019 nM）に対して高い効

力を示した。本発明の化合物もまたアゴニストとして挙動し、表 1 に示すように、メラトニン作動性受容体 M T 1 および M T 2 に対する高い効力が実証された。E C 5 0 として表される、M T 1 受容体に対する化合物 1 2 0、1 2 1、1 4 0、1 4 2、および 1 4 3 の効力は、0 . 1 9 n M、0 . 1 6 n M、2 . 1 n M、3 . 4 n M、0 . 2 5 n M であった。また M T 2 受容体に対する同一の化合物の効力はそれぞれ、0 . 3 8 n M、0 . 2 5 n M、1 . 2 n M、0 . 3 9 n M、および 2 . 8 n M であり、このことは、化合物 1 2 0、1 2 1、および 1 4 3 が M T 2 よりも M T 1 に対して高い効力を有すること、ならびに化合物 1 4 0 および 1 4 2 が M T 1 よりも M T 2 に対して高い効力を示すことを実証している。

## 2 . 3 - 浸透性

浸透性試験を、結腸直腸上皮腺癌細胞株である C a c o - 2 細胞を使用して行った。これらの細胞は、極性単層、先端面上の明確に定義された刷子縁、および細胞間結合の形成などの一部の態様では、腸上皮細胞に似ている。

### 【 0 3 0 6 】

試験は、細胞単層を通して両方向 [ 頂端側から基底外側 ( A - B ) および基底外側から頂端側 ( B - A ) ] で行い、化合物が活性に排出されているかどうかの指標をもたらし排出比を得る。粒子の検出は、結果のピーク面積の計算に従う H P L C - M S / M S ( 質量分析 ) で行った。M S / M S は、2 つの質量検出器を単一の機器において組み合わせることによって行った。

### 【 0 3 0 7 】

A - B の浸透性は、p H 6 . 5 / 7 . 4 で、0 分および 6 0 分のインキュベーション時間で、3 7 °C で行い、B - A の浸透性は、p H 6 . 5 / 7 . 4 で、0 分および 4 0 分のインキュベーション時間で、3 7 °C で行った。

### 【 0 3 0 8 】

表 2 の結果は、試験化合物が C a c o - 2 細胞において良好な透過率 ( > 1 0 - 6 c m / 秒 ) を提示したことを示す。

### 【 0 3 0 9 】

10

20

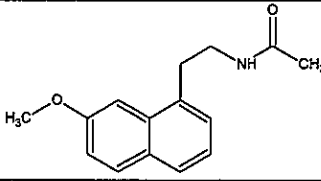
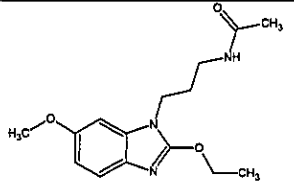
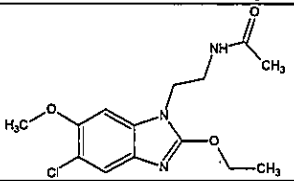
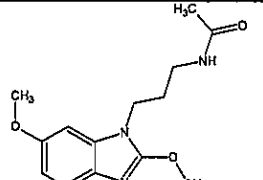
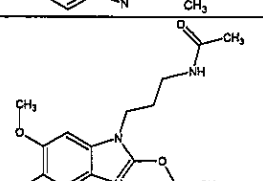
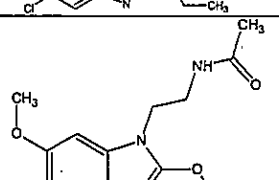
30

40

50

【表 2】

表 2

化学構造	分子コード	透過性 A-B (pH 6.5/7.4)	透過性 B-A (pH 6.5/7.4)
	IA2-76 (アゴメラチン)	83.9	48.5
	IA2-120	32.1	29.5
	IA2-121	58.2	32.1
	IA2-140	27.3	55.1
	IA2-142	34.0	57.8
	IA2-143	21.3	71.8

## 【 0 3 1 0 】

## 2 . 4 - 水溶解度

本発明の水溶解度は、有機溶媒（メタノール／水、60／40、v／v）を含有するキャリブレーション標準（200 μM）におけるピーク面積の計算と、緩衝液試料における対応するピークの領域の計算とを比較することによって決定した。さらに、クロマトグラフィー純度（％）は、標準的なHPLCキャリブレーションクロマトグラムのピーク面積の積分の計算に対する、メインピーク面積の計算として定義された。標準的なキャリブレーションクロマトグラムを次いで、標識した最大吸光度でのUV／VISスペクトルと共に、試験した各化合物について作成した。シェイク－フラッシュ技術を、インキュベーションの間に一定の撹拌を行いながら使用して、均質な媒質を24時間、pH7.4のPBS中で維持した。結果は、表3に示すように、試験化合物の溶解度がアゴメラチンの溶解度に類似していることを示した。

## 【 0 3 1 1 】

10

20

30

40

50



【表 3】

表 3

化学構造	分子コード	PBS, pH 7.4 ( $\mu$ M)
	IA2-76 (アゴメラチン)	196
	IA2-120	200
	IA2-121	200
	IA2-140	197.2
	IA2-142	180.8
	IA2-143	196.7

## 【0312】

## 2.5 - ヒト肝細胞における固有のクリアランス

ヒト、ラット (Sprague - Dawley のオス)、およびマウス (CD - 1 のオス) に由来する凍結保存した肝細胞を、異なる時間で (0 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間)、37 でのインキュベーションに使用し、その後、HPLC - MS / MS 検出を行った。目的は、肝細胞での試験物質のクリアランス時間を検証することであった。実験は 96 ウェルプレート上で行い、凍結保存した肝細胞を解凍し、クレブス - ヘンゼライト緩衝液 (pH 7.3) 中に再懸濁した。反応は、各試験化合物を各細胞懸濁液に添加し、インキュベーションを上記に示した時間で行うことによって開始させた。反応を、アセトニトリルをウェルに添加して停止させ、HPLC - MS / MS (質量分析) によって検出した。MS / MS は、2 つの質量検出器を 1 つの機器に組み合わせることによって行った。

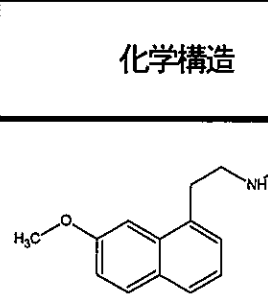
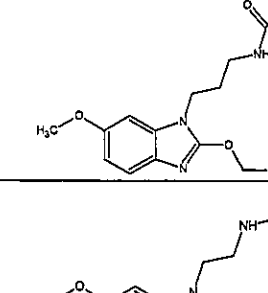
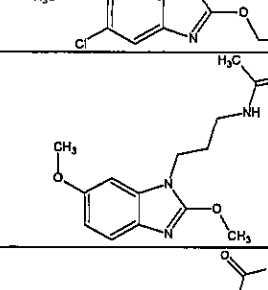
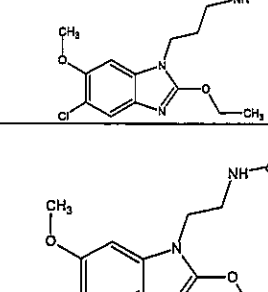
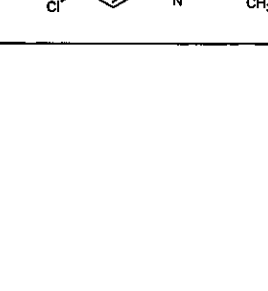

## 【0313】

図 5 に示すように、ヒト肝細胞における固有のクリアランスについての、分で表される半減期は、全ての本発明の化合物で 120 分より長かったが、他方、アゴメラチンは、48 分のクリアランス半減期を有していた。類似の結果が、CD - 1 マウスおよび Spr

【 0 3 1 4 】

【表 4】

表 4.

化学構造	分子コード	ヒト	ラット Sprague- Dawley	マウスCD-1
	IA2-76 (アゴメ ラチン)	48	50	25
	IA2-120	>120	53	>120
	IA2-121	>120	52	>120
	IA2-140	>120	> 120.0	>120
	IA2-142	>120	>120.0	>120
	IA2-143	>120	108	>120

【 0 3 1 5 】

## 2.6 - CYPの阻害

CYP阻害試験では、各CYPに特異的な蛍光発生基質を使用して、蛍光定量的方法を使用する予想される代謝産物の検出によって、CYPの阻害を確認した。各シトクロムファミリー、サブファミリー、およびポリペプチドについての、特定のヒトに由来する組換えCYP(CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)を使用した。以下を基質として使用した：代謝産物としてCHC(3-シアノ-7-ヒドロキシクマリン)を形成するCEC(3-シアノ-7-エトキシクマリン)；代謝産物HFC(7-ヒドロキシトリフルオロメチルクマリン)を形成するEFC(7-エトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン)；DBF(ジベンジ

ルフルオレセイン) およびそのそれぞれのフルオレセイン代謝産物; 代謝産物 H F C ( 7 - ヒドロキシトリフルオロメチルクマリン) を形成する M F C ( 7 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルクマリン) ; B F C ( 7 - ベンジルオキシ - トリフルオロメチルクマリン) およびその代謝産物 H F C ; ならびにレゾフリン ( r e s o f u r i n e ) を形成するための B z R e s ( ベンジルオキシレゾルフィン) 。代謝産物の検出は、蛍光定量的な方法、すなわち、紫外線ビームを使用する励起および放出された蛍光の測定によって物質の量を同定および特徴付けするための分析的技術で行った。検出では、96 ウェルプレートを使用した。各試料を標準条件として2つのウェルで試験した ( n = 2 ) 。少なくとも04個のウェルを、媒体 ( 対照 ) のために分離した。化合物は、このアッセイの標準である 10 μ M の濃度で試験した。これらを、N A D P H 生成装置系で、リン酸緩衝液 ( p H 7 . 4 ) 中で5分間、37 °C でプレインキュベートした。反応は、特異的 C Y P 酵素、基質、およびウシ血清アルブミン ( B S A < 0 . 4 m g / m l ) を添加することによって開始させた。インキュベーションは、20 ~ 50 分の間、37 °C で、評価対象の成分について、各蛍光発生基質の特異的パラメータに従って行った。各ウェルでの蛍光を、インキュベーション期間の前後に検出した。

10

**【 0 3 1 6 】**

結果は、表 5 によると、本発明の化合物が、分析対象の 0 7 つのシトクロムアイソフォーム ( C Y P 2 A 6、C Y P 2 B 6、C Y P 2 C 8、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 9、C Y P 2 D 6、C Y P 3 A 4 ) に対して、特に、アゴメラチンが高い親和性を有する C Y P アイソフォームである C Y P 1 A 2 に対して、高い親和性を示さないことを実証した。

20

**【 0 3 1 7 】**

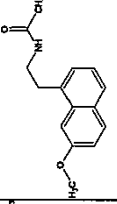
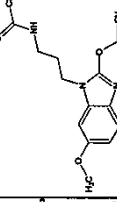
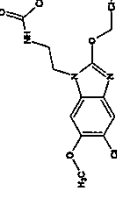
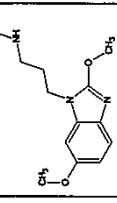
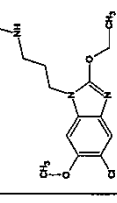
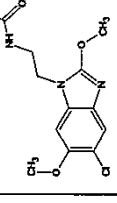
30

40

50

【表 5】

表5

化学構造	コード	CYP1A2の 阻害	CYP2B6の 阻害	CYP2C8の 阻害	CYP2C9の 阻害	CYP2C19の 阻害	CYP2D6の 阻害	CYP3A4の 阻害*	CYP3A4の 阻害**
	IA2-76	79.8	1.8	12.9	-19.3	44.4	7.9	21.6	-0.8
	IA92-120	-8.2	7.9	9.1	26.7	6.4	-0.3	15.7	8.3
	IA2-121	10.5	8.4	7	23.7	33.8	0.9	15.3	-5.4
	IA2-140	-0.7	0.4	-2.2	2.6	7.2	0.3	5.6	21.2
	IA2-142	12.1	0.5	-4.7	13.0	27.7	6.9	-1.6	-17.6
	IA2-143	1.4	-1.1	-13.0	-9.6	10.0	0.8	2.1	15.9

## 【0318】

## 2.7 - マウスにおける薬物動態学 (PK) - I.V. および経口

PK試験を、試験対象の分子当たり4頭の動物を使用して、すなわち、2頭の動物は静脈内 (IV) 投与による薬物動態学的分析に、2頭の動物は経口投与のために使用して、CD-1マウスで行った。治療は単回用量で行った: I.V. 群は1mg/kgの用量であり、経口群は10mg/kgの用量であった。媒体は、5%のDMSO、30%のPEG400、および65%の水からなった。血液の回収を、08つの規定された時点で安楽死させた後、および投与後24時間目に行った。群IVで検出された薬物動態学的分析のパラメータは、半減期 ( $t_{1/2}$ )、時間ゼロでの薬物濃度 ( $C_0$ )、最後の測定可能な

10

20

30

40

50

血漿濃度 (AUC<sub>last</sub>)、血漿濃度曲線下面積の外挿パーセンテージ (AUC%<sub>ext</sub>)、血漿濃度曲線下面積の無限までの外挿 (AUC<sub>inf</sub>)、分布容積 (V<sub>z</sub>)、定常状態の分布容積 (V<sub>ss</sub>)、クリアランス (CL)、および平均滞留時間 (MRT) であった。経口群で評価されたパラメータは、バイオアベイラビリティ (F%)、達した最大濃度 (C<sub>max</sub>)、最大血漿濃度に達するまでの時間 (T<sub>max</sub>)、最後の測定可能な血漿濃度 (AUC<sub>last</sub>)、血漿濃度曲線下面積の外挿パーセンテージ (AUC%<sub>ext</sub>)、血漿濃度曲線下面積の無限までの外挿 (AUC<sub>inf</sub>)、用量に対する血漿濃度曲線下面積の無限までの外挿 (AUC<sub>inf</sub>/用量)、半減期 (t<sub>1/2</sub>)、および平均滞留時間 (MRT) であった。

【0319】

10

化合物をマウスに静脈内投与した後、本発明の分子 120、121、140、142、143、およびアゴメラチンは、アゴメラチンよりも高い C<sub>0</sub> および低いクリアランスを示し、このことは、本発明の分子の向上した薬物動態学を強調する。

【0320】

マウスにおいて経口投与した後の結果によると、化合物およびアゴメラチンは、化合物 140 (0.375 時間) を除いて、0.25 時間の T<sub>max</sub> を示した。さらに、全ての本発明の化合物はアゴメラチンよりも高い C<sub>max</sub> を示し、アゴメラチンの 21.9 ng/ml と比較して、化合物 120、121、140、142、および 143 でそれぞれ 3405 ng/ml、6490 ng/ml、5010 ng/ml、7550 ng/ml、8915 ng/ml であった。さらに、化合物の最後の測定可能な血漿濃度 (AUC<sub>last</sub>) もまた、アゴメラチンと比較して高かった。最後に、本発明の化合物のバイオアベイラビリティは、アゴメラチンと比較して非常に高く、アゴメラチンの 2.42% と比較して、44%、138%、71.3%、51.8%、および 153% (120、121、140、142、および 143) であった (表 6)。

20

【0321】

30

40

50

【表 6】

表6

(A)

静脈内	マウス	T <sub>1/2</sub> (時間)	IA2-76 (アゴメラ チン)	IA2- 120	IA2- 121	IA2-140	IA2- 142	IA2- 143
		C0 (ng/ml)	811	1967	2052	1956	4129	2659
		CL (ml/分 /kg)	116	31.2	29.4	18.8	10.3	25.5
	ラット	T <sub>1/2</sub> (時間)	0.295	0.254	0.14	0.523	0.409	0.289
		CL (ml/分 /kg)	39.1	48.1	53.3	26	16.6	29.8

(B)

経口	マウス	Tmax (時間)	0.25	0.25	0.25	0.375	0.25	0.25
		Cmax (ng/ml)	21.9	3405	6490	5010	7550	8915
		AUClast (h*n g/ml)	30.3	2342	7865	6137	8285	9986
		F (%)	2.42	44	138	71.3	51.8	153
	ラット	AUClast (h*n g/ml)	1025	554	3508	2435	10892	4049
		F (%)	22.6	15.9	112	36.5	108	72.3t.

【 0 3 2 2 】

2 . 8 - ラットにおける薬物動態学 ( P K ) - I . V . および経口

P K 試験を、試験対象の分子当たり 4 頭の動物を使用して、すなわち、2 頭の動物は I . V . 薬物動態学の分析に、2 頭の動物は経口 P K の分析のために使用して、W i s t a r - H a n マウスで行った。研究は 2 週間続け ( 馴化時間および研究を含む )、その中で、投与経路を、尾静脈内への注射および強制経口投与によって形成した。治療は単回用量で行った：I . V . 群は 1 m g / k g の用量であり、経口群は 1 0 m g / k g の用量であった。媒体は、5 % の D M S O、3 0 % の P E G 4 0 0、および 6 5 % の水からなった。臨床的観察を、プロトコルにおいて規定された、投与前の 0 8 つの時点で、1 日に 2 回行った ( 朝および午後 )。血液の回収を、0 8 つの規定された時点で投与前の動物を安楽死させた後、および投与後 2 4 時間目に行った。群 I V で検出された薬物動態学的分析のパラメータは、半減期 ( t 1 / 2 )、時間ゼロでの薬剤濃度 ( C 0 )、最後の測定可能な血漿濃度 ( A U C l a s t )、血漿濃度曲線下面積の外挿パーセンテージ ( A U C % e x t )、血漿濃度曲線下面積の無限までの外挿 ( A U C i n f )、分布容積 ( V z )、定常状態の分布容積 ( V s s )、クリアランス ( C L )、および平均滞留時間 ( M R T ) であった。経口群で評価されたパラメータは、バイオアベイラビリティ ( F % )、達した最大濃度 ( C m a x )、最大血漿濃度に達するまでの時間 ( T m a x )、最後の測定可能な血漿濃度 ( A U C l a s t )、血漿濃度曲線下面積の外挿パーセンテージ ( A U C % e x t )、血漿濃度曲線下面積の無限までの外挿 ( A U C i n f )、用量に対する血漿濃度曲

線下面積の無限までの外挿 (AUC<sub>inf</sub>/用量)、半減期 (t<sub>1/2</sub>)、および平均滞留時間 (MRT) であった。

【0323】

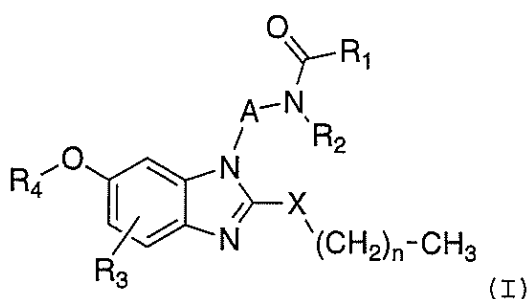
ラットに静脈内投与した後、化合物120、121、140、142、143、およびアゴメラチンの半減期が、0.254時間、0.14時間、0.523時間、0.409時間、0.289時間、および0.295時間であることが観察された。同一の化合物のクリアランスは、それぞれ、48.1ml/分/kg、53.3ml/分/kg、26ml/分/kg、16.6ml/分/kg、29.8ml/分/kg、および39.1ml/分/kgであった。さらに、ラットに経口投与した後、化合物120、121、140、142、143、およびアゴメラチンは、それぞれ、554時間×ng/ml、3508時間×ng/ml、2435時間×ng/ml、10892時間×ng/ml、4049時間×ng/ml、および1025時間×ng/mlの最後の測定可能な血漿濃度 (AUC<sub>last</sub>)、ならびに、それぞれ15、9%、112%、36.5%、108%、72.3%、および22.6%のバイオアベイラビリティを示した (表6)。したがって、本発明の化合物の一部もまた、Wistar-Hanラットにおいて、アゴメラチンよりも高い薬物動態学的パラメータを示した。

本願発明の他の態様は、以下の通りである；

態様1

一般式 (I)：

【化90】



(式中、

Xは、酸素原子または硫黄原子であり、

Aは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の1つまたは複数が置き換えられていてよい、C<sub>2</sub>~4の直鎖状アルキル基を表し、

R<sub>1</sub>は、アルキルC<sub>1</sub>~6基、またはアルケニルC<sub>2</sub>~6基、アルキニルC<sub>2</sub>~6、またはハロアルキルC<sub>1</sub>~6基、シクロアルキルC<sub>3</sub>~6、またはC<sub>1</sub>~2アルキルシクロアルキル-C<sub>3</sub>~6基を表し、

R<sub>2</sub>は、水素またはアルキルC<sub>1</sub>~3基を表し、

R<sub>3</sub>は、水素またはハロゲン原子を表し、

R<sub>4</sub>は、アルキルC<sub>1</sub>~6基を表し、

nは、0または1である)

を有することを特徴とする化合物。

態様2

一般式 (II)：

10

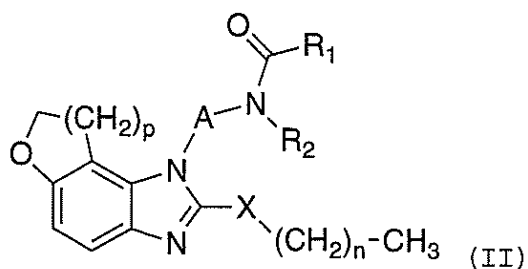
20

30

40

50

## 【化 9 1】



(式中、

Xは、酸素原子または硫黄原子であり、

Aは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の1つまたは複数が置き換えられていてよい、直鎖状アルキルC<sub>2</sub>~4基を表し、

R<sub>1</sub>は、アルキルC<sub>1</sub>~6基、またはアルケニルC<sub>2</sub>~6基、またはアルキニルC<sub>2</sub>~6基、またはハロアルキルC<sub>1</sub>~6基、またはシクロアルキルC<sub>3</sub>~6基、またはC<sub>1</sub>~2アルキルシクロアルキル-C<sub>3</sub>~6を表し、

R<sub>2</sub>は、水素またはアルキルC<sub>1</sub>~3基を表し、

nは、0または1であり、

pは、1または2である)

を有することを特徴とする化合物。

### 態様 3

一般式(I)の化合物が、

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)アセトアミド；

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)プロピオンアミド；

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)ブチルアミド；

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロブタンカルボキサミド；

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド；

N-(2-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド；

N-(3-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピル)アセトアミド；

N-(3-(2,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピル)アセトアミド；

N-(2-(2,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)アセトアミド；

N-(2-(2,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)プロピオンアミド；

N-(2-(2,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)ブチルアミド；

N-(1-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド；

10

20

30

40

50



2 - ブロモ - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

N - ( 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

N - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 7 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

からなる群から選択されることを特徴とする、態様 1 に記載の化合物。

態様 4

一般式 ( I I ) の化合物が

- - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

- - N - ( 2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ] イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

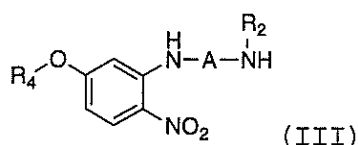
からなる群から選択されることを特徴とする、態様 2 に記載の化合物。

態様 5

一般式 ( I ) の化合物を得るための方法であって、以下 :

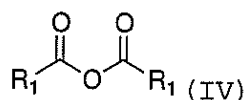
( a ) 式 ( I I I )

【化 9 2】



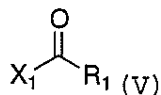
の化合物を、式 ( I V )

【化 9 3】



のカルボン酸無水物または式 ( V )

【化 9 4】



10

20

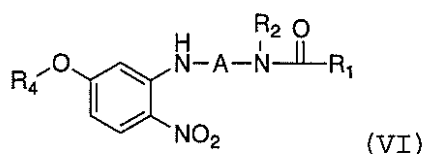
30

40

50

のカルボン酸ハロゲン化物（式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_4$ は、一般式（Ⅰ）の化合物について記載した通りであり、 $X_1$ は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンである）と反応させて、式（ⅤⅠ）

【化 9 5】

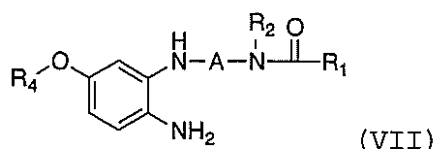


10

の化合物を得るステップ、

（b）ステップ（a）で得られた化合物（ⅤⅠ）を還元剤と反応させて、式（ⅤⅠⅠ）

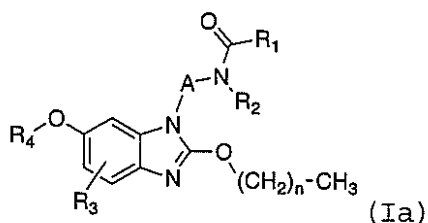
【化 9 6】



の化合物を得るステップ、

（c）ステップ（b）で得られた化合物（ⅤⅠⅠ）を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式（Ⅰa）：

【化 9 7】



30

（式中、 $R_3$ は水素原子に対応し、「 $n$ 」は、0または1に対応する）の化合物を得るステップ、

（d）ステップ（c）で得られた式（Ⅰa）の化合物を、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、およびN-ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、 $R_3$ が、臭素、塩素、およびヨウ素を含む群から選択されるハロゲンである、式（Ⅰa）の化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法。

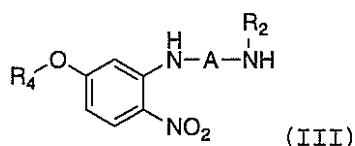
態様 6

40

一般式（Ⅰ）の化合物を得るための方法であって、以下：

（a）一般式（ⅠⅠⅠ）

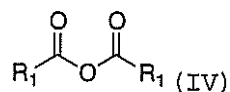
【化 9 8】



の化合物を、式（ⅠⅤ）

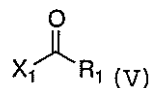
50

【化 9 9】



のカルボン酸無水物または式 (V)

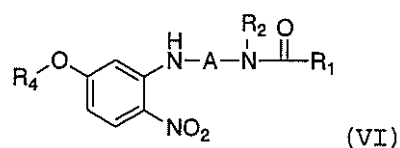
【化 1 0 0】



10

のカルボン酸ハロゲン化物 (式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_4$  は、式 (I) の化合物について記載した通りであり、 $\text{X}_1$  は、塩素および臭素を含む群から選択されるハロゲンを表す) と反応させて、式 (VI)

【化 1 0 1】

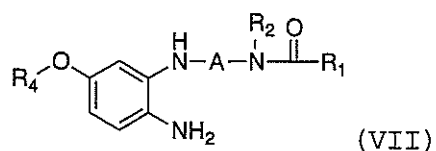


20

の化合物を得るステップ、

(b) ステップ (a) で得られた化合物 (VI) を還元剤と反応させて、式 (VII)

【化 1 0 2】

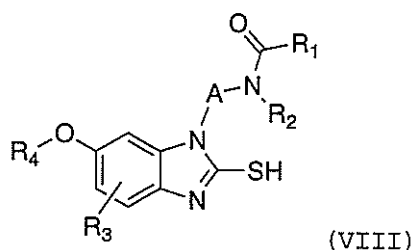


30

の化合物を得るステップ、

(e) ステップ (b) で得られた化合物 (VII) をチオ尿素と反応させて、化合物 (VIII)

【化 1 0 3】



40

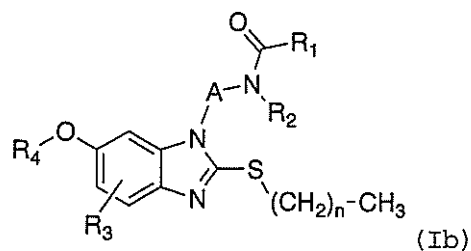
(式中、 $\text{R}_3$  は水素原子を表す)

を得るステップ、

(f) ステップ (e) で得られた化合物 (VIII) をアルキル化剤と反応させて、式 (Ib)

50

## 【化 1 0 4】



10

(式中、 $R_3$  は水素原子を表し、「 $n$ 」は 0 または 1 を表す)

の化合物を得るステップ、

(g) ステップ (f) で得られた式 (Ib) の化合物を、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、および N - ヨードスクシンイミドを含む群から選択されるハロゲン化剤と反応させて、 $R_3$  が、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲンを表す、一般式 (Ib) の化合物を得るステップを含むことを特徴とする方法。

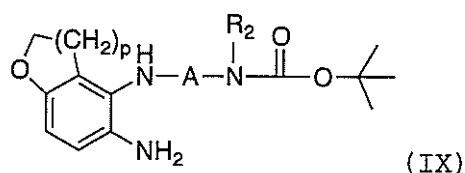
## 態様 7

一般式 (II) の化合物を得るための方法であって、以下：

(a) 式 (IX)

20

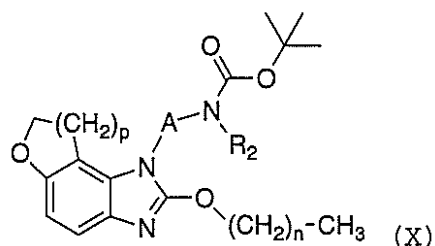
## 【化 1 0 5】



の化合物を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 (X)

## 【化 1 0 6】

30

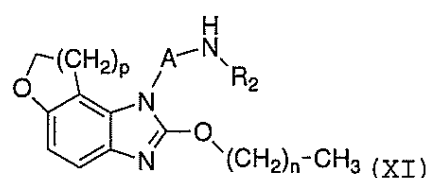


の化合物 (式中、 $R_2$ 、「 $n$ 」、および「 $p$ 」は、一般式 (II) の化合物について記載した通りである) を得るステップ、

40

(b) ステップ (a) で得られた式 (X) の化合物を脱保護剤と反応させて、式 (XI)

## 【化 1 0 7】

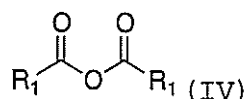


50

の化合物を得るステップ、

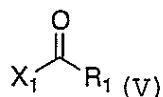
(c) (b) で得られた式 (XI) の化合物を、式 (IV)

【化 108】



のカルボン酸無水物または式 (V)

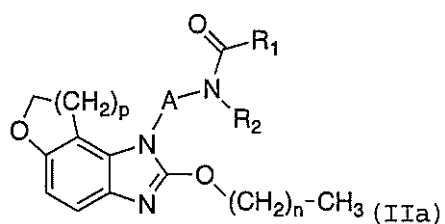
【化 109】



10

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 (IIa)

【化 110】

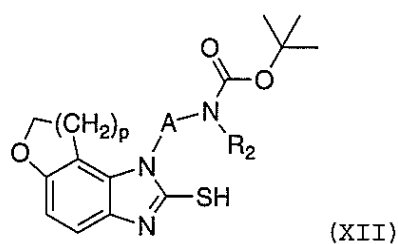


20

の化合物 (式中、 $\text{R}_1$  が、式 (II) の化合物について記載した通りであり、 $\text{X}_1$  が臭素原子または塩素原子を表す) を得るステップ、

(d) 式 (IX) の化合物をチオ尿素と反応させて、式 (XII)

【化 111】

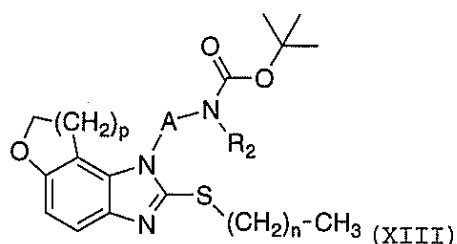


30

の化合物を得るステップ、

(e) ステップ (d) で得られた式 (XII) の化合物をアルキル化剤と反応させて、化合物 (XIII)

【化 112】



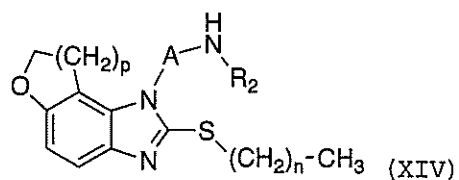
40

(式中、「 $n$ 」は、式 (II) の化合物について記載した通りである) を得るステップ、

50

( f ) ( e ) で得られた化合物を脱保護剤と反応させて、式 ( X I V )

【化 1 1 3】

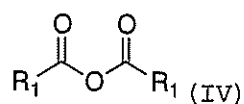


の化合物を得るステップ、

10

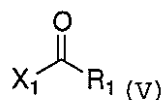
( g ) 式 ( X I V ) の化合物を、式 ( I V )

【化 1 1 4】



のカルボン酸無水物または式 ( V )

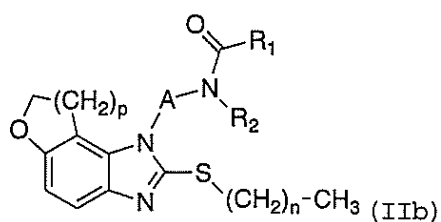
【化 1 1 5】



20

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させて、式 ( I I b )

【化 1 1 6】



30

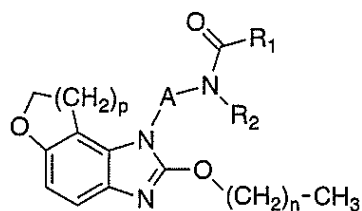
の化合物を得るステップ

を含むことを特徴とする方法。

態様 8

一般式 ( I I a )

【化 1 1 7】



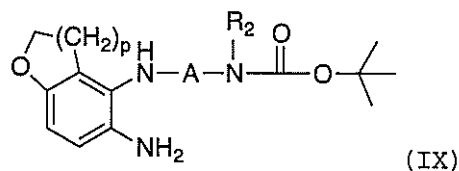
40

の化合物を得るための方法であって、以下：

( a ) 式 ( I X )

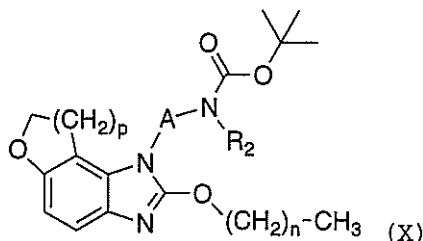
50

【化 1 1 8】



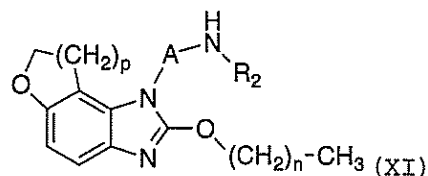
の化合物を、テトラメチルオルトカーボネートおよびテトラエチルオルトカーボネートを含む群から選択されるテトラアルキルオルトカーボネートと反応させて、式 (X)

【化 1 1 9】



の化合物 (式中、 $R_2$ 、 $n$  は 0 または 1 であり、 $p$  は 1 または 2 である) を得るステップ、  
(b) ステップ (a) で得られた式 (X) の化合物を脱保護剤と反応させて、式 (XI)

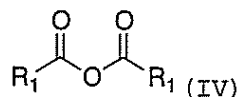
【化 1 2 0】



の化合物を得るステップ、

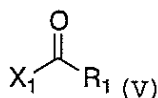
(c) (b) で得られた式 (XI) の化合物を、式 (IV)

【化 1 2 1】



のカルボン酸無水物または式 (V)

【化 1 2 2】



のカルボン酸ハロゲン化物 (式中、 $R_1$  は、式 (II) の化合物について記載した通りであり、 $X_1$  は、臭素原子または塩素原子を表す) と反応させるステップを含むことを特徴とする方法。

態様 9

一般式 (IIb)

10

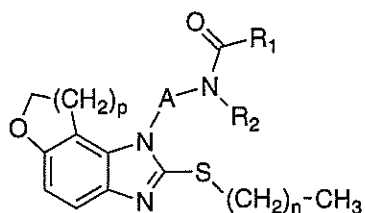
20

30

40

50

【化 1 2 3】

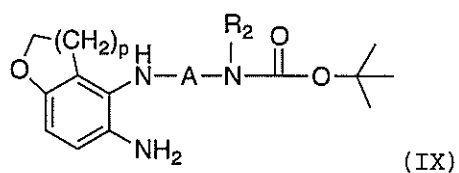


の化合物を得るための方法であって、以下：

10

( d ) 式 ( I X )

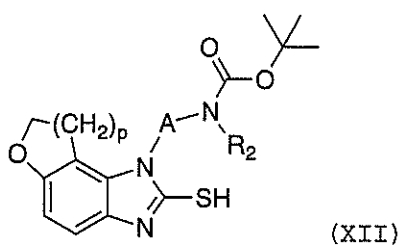
【化 1 2 4】



の化合物をチオ尿素と反応させて、式 ( X I I )

20

【化 1 2 5】

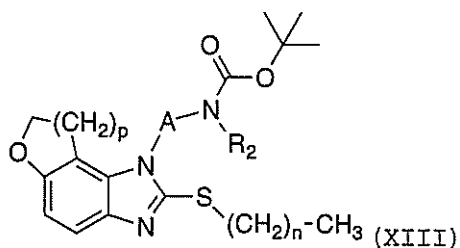


30

の化合物を得るステップ、

( e ) ステップ ( d ) で得られた式 ( X I I ) の化合物をアルキル化剤と反応させて、式 ( X I I I )

【化 1 2 6】



40

( 式中、 n = 0 または 1 である )

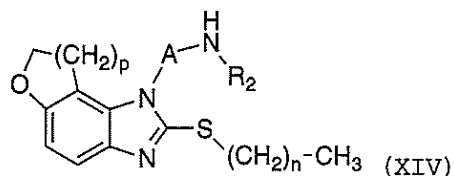
の化合物を得るステップ、

( f ) ( e ) で得られた化合物を脱保護剤と反応させて、式 X I V

50



【化 1 2 7】

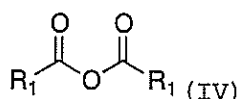


の化合物を得るステップ、

(g) (f) で得られた式 (XIV) の化合物を、式 (IV)

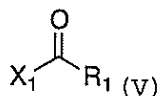
10

【化 1 2 8】



のカルボン酸無水物または式 (V)

【化 1 2 9】



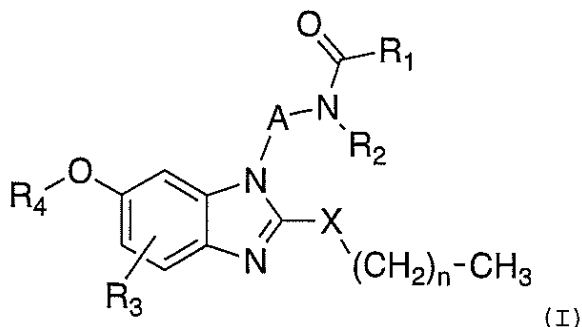
20

のカルボン酸ハロゲン化物と反応させるステップ  
を含むことを特徴とする方法。

態様 1 0

a) 一般式 (I)

【化 1 3 0】



30

(式中、

X は、酸素原子または硫黄原子に対応し、

40

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によつてその水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、直鎖状アルキル C<sub>2</sub> ~ 4 基に対応し、  
R<sub>1</sub> は、アルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはアルケニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはアルキニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはハロアルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはシクロアルキル C<sub>3</sub> ~ 6 基、または C<sub>1</sub> ~ 2 アルキル - C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル基であり、

R<sub>2</sub> は、水素またはアルキル C<sub>1</sub> ~ 3 基であり、R<sub>3</sub> は、水素またはハロゲン原子に対応し、R<sub>4</sub> は、アルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基であり、

n は、0 または 1 である) の少なくとも 1 つの化合物、

b) 薬学的に許容される媒体

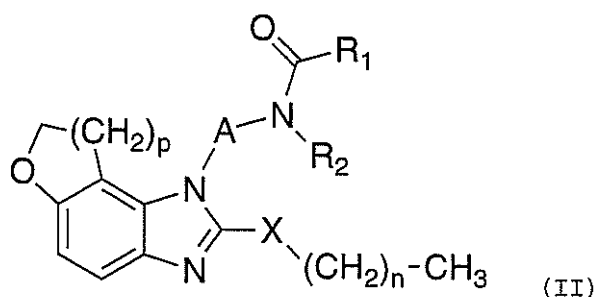
50

を含むことを特徴とする医薬組成物。

態様 1 1

a) 一般式 (II) :

【化 1 3 1】



10

(式中、

X は、酸素原子または硫黄原子に対応し、

A は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルから選択されるアルキル基によってその水素の 1 つまたは複数が置換されていてよい、直鎖状アルキル C<sub>2</sub> ~ 4 基に対応し、

R<sub>1</sub> は、アルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはアルケニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはアルキニル C<sub>2</sub> ~ 6 基、またはハロアルキル C<sub>1</sub> ~ 6 基、またはシクロアルキル C<sub>3</sub> ~ 6 基、または C<sub>1</sub> ~ 2 アルキル - シクロアルキル C<sub>3</sub> ~ 6 基であり、

20

R<sub>2</sub> は、水素またはアルキル C<sub>1</sub> ~ 3 基であり、

n は、0 または 1 であり、

p は、1 または 2 である) の少なくとも 1 つの化合物、および

b) 薬学的に許容される媒体

を含むことを特徴とする医薬組成物。

態様 1 2

式 (I) の化合物が

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

30

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) プロピオンアミド ;

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) ブチルアミド ;

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ;

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロブタンカルボキサミド ;

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロペンタンカルボキサミド ;

40

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロヘキサンカルボキサミド ;

- N - ( 3 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;

- N - ( 3 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;

- N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;

- N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル ) プロピオンアミド ;

50

- N - ( 2 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) エチル )  
ブチルアミド ;
- N - ( 1 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル )  
プロパン - 2 - イル ) アセトアミド ;
- 2 - ブロモ - N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 -  
イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) プロピル ) アセトアミド ;
- N - ( 3 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
ル ) プロピル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
ル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンカルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( 7 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

10

20

からなる群から選択されることを特徴とする、態様 10 に記載の医薬組成物。

#### 態様 13

式 ( I I ) の化合物が

- N - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ]  
イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾフラン [ 4 , 5 - d ]  
イミダゾール - 1 - イル ) エチル ) アセトアミド

からなる群から選択されることを特徴とする、態様 11 に記載の医薬組成物。

30

#### 態様 14

精神医学的障害および / または睡眠障害の治療のための薬物を製造するためのものであることを特徴とする、態様 1 に記載の式 ( I ) の化合物の使用。

#### 態様 15

精神医学的障害および / または睡眠障害の治療のための薬物を製造するためのものであることを特徴とする、態様 2 に記載の式 ( I I ) の化合物の使用。

#### 態様 16

精神医学的障害および / または睡眠の障害を治療するための方法であって、哺乳動物に、治療有効量の態様 1 に記載の式 ( I ) の化合物を投与するステップを含むことを特徴とする方法。

40

#### 態様 17

精神医学的障害および / または睡眠の障害を治療するための方法であって、哺乳動物に、治療有効量の態様 2 に記載の式 ( I I ) の化合物を投与するステップを含むことを特徴とする方法。



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0

(72)発明者 ルーチ・ベルネック・ギマランイシュ, クリスティアーノ  
ブラジル国サンパウロ 0 4 0 8 7 - 0 0 2 , アラメダ・ドス・アナピュラス 8 8 3 , プロコ ベー , アパートメント 1 3 1

(72)発明者 フェリペ・サネッティ・デ・アゼベード, アティラス  
ブラジル国サンパウロ 0 5 0 5 1 - 0 3 0 , ルア・ファビア 1 3 8 , プロコ ベー , アパートメント 8 1

(72)発明者 マスカレッロ, アレッサンドラ  
ブラジル国グアルリョス 0 7 0 2 3 - 0 2 2 , ルア・サンタ・イザベル 4 5 1 , トッレ 1 , アパートメント 1 3 8

(72)発明者 ワタナベ・ダ・コスタ, レナータ  
ブラジル国サンパウロ 0 2 0 4 0 - 1 0 0 , ルア・アメーリア・ベルペートゥア 9 2

(72)発明者 フレイレ・トーレス・ルッソ, バウデル  
ブラジル国イタピラ 1 3 9 7 5 - 0 2 0 , ルア・ベネジト・マルチンス 2 7 0

(72)発明者 マノッチオ・デ・ソウザ・ルッソ, エリーザ  
ブラジル国イタピラ 1 3 9 7 5 - 0 2 0 , ルア・ベネジト・マルチンス 2 7 0

審査官 神野 将志

(56)参考文献 特表平 1 0 - 5 0 1 5 5 0 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 0 3 3 4 ( W O , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 4 5 2 3 1 ( U S , A 1 )  
特表 2 0 1 0 - 5 0 3 6 5 4 ( J P , A )  
特表 2 0 1 0 - 5 0 7 6 6 4 ( J P , A )  
特開平 1 0 - 2 8 7 6 6 5 ( J P , A )  
特開平 0 6 - 1 9 9 7 8 4 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 2 2 2 4 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / C A S R E A C T ( S T N )