

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-539151

(P2010-539151A)

(43) 公表日 平成22年12月16日 (2010. 12. 16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 4 0 1 / 1 4</b> (2006. 01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4	4 C 0 6 3
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5</b> (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 5 4</b> (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4	
<b>A 6 1 P 4 3 / 0 0</b> (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	
<b>A 6 1 P 2 5 / 0 0</b> (2006. 01)	A 6 1 P 2 5 / 0 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-524582 (P2010-524582)  
 (86) (22) 出願日 平成20年9月9日 (2008. 9. 9)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/050802  
 (87) 国際公開番号 W02009/034380  
 (87) 国際公開日 平成21年3月19日 (2009. 3. 19)  
 (31) 優先権主張番号 60/971, 288  
 (32) 優先日 平成19年9月11日 (2007. 9. 11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸

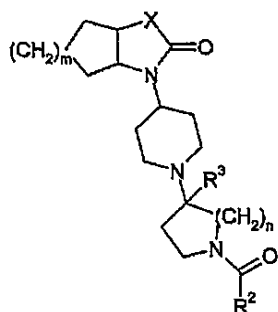
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ムスカリン受容体のアゴニストとしてのピペリジン誘導体

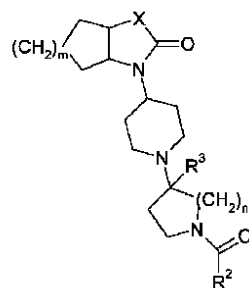
(57) 【要約】

式 ( I )

【化 1】



(II)



(II)

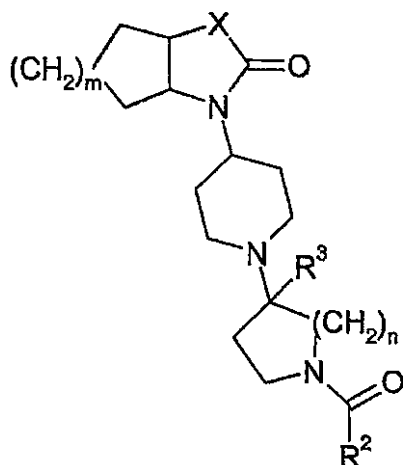
の化合物、又はその薬学的に許容される塩（ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $m$ および $n$ は、明細書中で定義されている通りである）及び塩並びにこの化合物を含む医薬組成物が調製されている。これらは、治療、特に疼痛の管理に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



!

{ 式中、

$R^2$  は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び  $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ [ ここで、該  $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び  $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシは、場合により、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-5}$ ヘテロアリール、- CN、- SR、- OR、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR、R、- C(=O)-R、- CO<sub>2</sub>R、- SO<sub>2</sub>R、- SO<sub>2</sub>NRR'、ハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- NRR'、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR'、及び - C(=O)-NRR' から選択される一つ又はそれより多い基で置換される ] から選択され；

$R^3$  は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化  $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

p は、1、2、3又は4であり；m及びnは、独立して、1、2、3又は4であり；

X は、独立して、NH、N-R、CH<sub>2</sub>、CHR、及びCRR' から選択され；そして

R、R' は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化  $C_{1-6}$ アルキルである、

但し、上記化合物は、

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

( 3 a S , 7 a S ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - プロピル - 4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ -

3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

tert - ブチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

tert - ブチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ; 及び

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートから選択されない}

の化合物、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物。

#### 【請求項 2】

$R^2$  が、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル、及びハロゲン化  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$R^2$  が、エトキシ及びイソプロピルオキシである請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

X が、NH 及び  $CH_2$  から選択される請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

$R^2$  が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、4 - ヘブチル、2 - メチル - 1 - プロピル、ベンジル、ジヒドロベンゾフラニル、2 - オキソピロリジニル - エチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、ベンジルオキシ、イソプロペノキシ、イソブトキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルコキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、メチルアミノ、及びエチルアミノ [ これらは、場合により、アミノ、ハロゲン、フェニル、モルホリニル、 $CF_3$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ及び CN から選択される一つ又はそれより多い基によって置換される ] から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

$R^3$  が、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 7】

$R^3$  がメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 8】

n が 1 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

n が 2 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 10】

m が 2 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

X が、NH 及び N - R ( ここで、R は  $C_{2-3}$  アルケニル又は  $C_{1-3}$  アルキルである ) から

10

20

30

40

50

選択される、請求項 1 ~ 3 および 5 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

X が NH である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

X が、 $\text{CH}_2$  である。請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a S , 7 a S ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル - 4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a R , 7 a R ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル - 4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

2 - フルオロエチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

メチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

エチル 4 - [ 4 - [ ( シス ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( シス ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a R , 7 a S ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル - 4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3

10

20

30

40

50

H - インドール - 2 - オン ;

ブタ - 2 - イニル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパ - 2 - イニル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a S , 7 a S ) - 3 - [ 1 - ( 4 - メチル - 1 - プロパノイル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

10

ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 1 ;

ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 2 ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 1 ;

20

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 2 ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

から選択される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、その薬学的に許容される塩及びその混合物。

【請求項 15】

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 16】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

疼痛の治療のための医薬の製造における請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

アルツハイマー病の処置のための医薬の製造における請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

40

【請求項 19】

統合失調症の処置のための医薬の製造における請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物と薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 21】

温血動物の疼痛を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物をこうした治療を必要とする上記動物に投与する工程を含む方法。

【請求項 22】

温血動物のアルツハイマー病を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~

50

15のいずれか1項に記載の化合物をこうした治療を必要とする上記動物に投与する工程を含む方法。

【請求項23】

温血動物の統合失調症を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物をこうした治療を必要とする上記動物に投与する工程を含む方法。

【請求項24】

温血動物の不安症を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物をこうした治療を必要とする上記動物に投与する工程を含む方法。

10

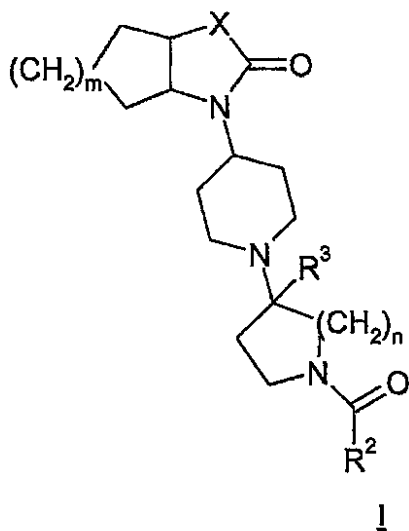
【請求項25】

温血動物のうつ病を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物をこうした治療を必要とする上記動物に投与する工程を含む方法。

【請求項26】

式I：

【化2】



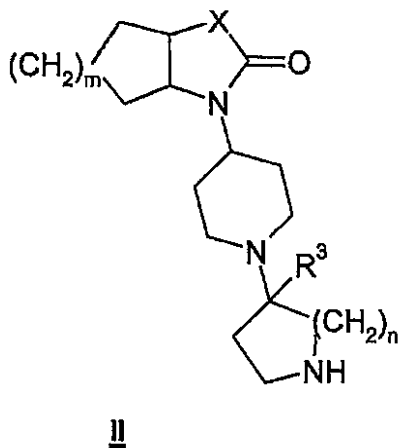
20

30

の化合物を製造する方法であって、

式II：

【化3】



40

の化合物を、 $Q - C(=O) - R^2$

{ 式中、

50

$R^2$ は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ[ここで、該 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシは、場合により、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-5}$ ヘテロアリール、-CN、-SR、-OR、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR、R、-C(=O)-R、-CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NRR'、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-NRR'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR'、及び-C(=O)-NRR'から選択される一つ又はそれより多い基で置換される]から選択され；

10

$R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

20

pは、1、2、3又は4であり；m及びnは、独立して、1、2、3又は4であり；

Xは、独立して、NH、N-R、CH<sub>2</sub>、CHR、及びCRR'から選択され；

R、R'は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルであり、そして

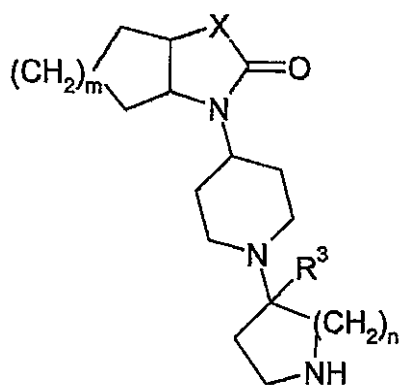
Qは、ハロゲン又はOHである}

の化合物と反応させることを含む、方法。

【請求項27】

式II：

【化4】



30

II

40

[式中、

nは、1、2、3又は4であり；mは、1、2、3又は4であり；

$R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

Xは、独立して、NH、N-R、CH<sub>2</sub>CHR、及びCRR'から選択され；そして

R、R'は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルである]

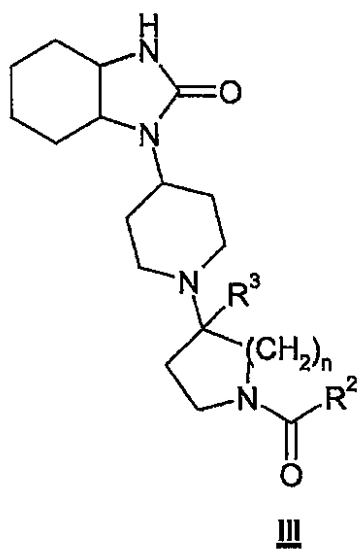
の化合物、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー又はその混合物。

50

【請求項 28】

式 III :

【化 5】



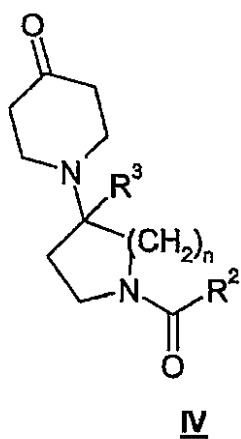
10

の化合物の製造方法であって、

a) 式 IV :

20

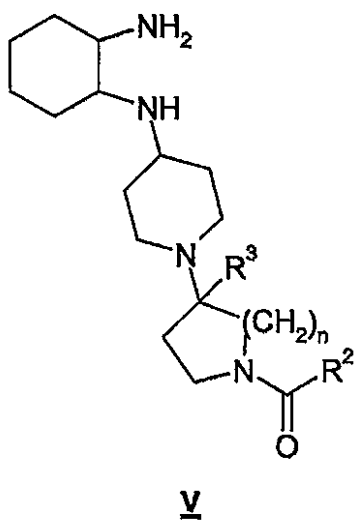
【化 6】



30

の化合物を、シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンと反応させ、式 V :

【化 7】



40

50



{ 式中、

$R^2$ は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ[ここで、該 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシは、場合により、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-5}$ ヘテロアリール、-CN、-SR、-OR、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR、R、-C(=O)-R、-CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NRR'、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-NRR'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR'、及び-C(=O)-NRR'から選択される一つ又はそれより多い基で置換される]から選択される；

10

20

$R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルから選択される；

pは、1、2、3又は4であり；nは、1、2、3又は4であり；そして

R、R'は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルである}

の化合物を生成させ、

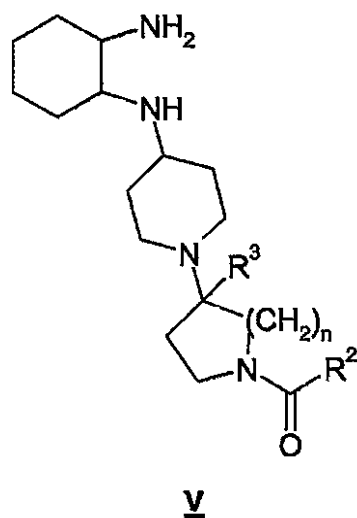
b) 式Vの化合物をホスゲン系化合物と反応させ、式IIIの化合物とすることを含む、方法。

【請求項29】

式V：

【化8】

30



40

{ 式中、

$R^2$ は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$

50

ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ [ここで、該 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシは、場合により、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-5}$ ヘテロアリール、-CN、-SR、-OR、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR、R、-C(=O)-R、-CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NR R'、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-NRR'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR'、及び-C(=O)-NRR'から選択される一つ又はそれより多い基で置換される]から選択される；

$R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルから選択される；

pは、1、2、3又は4であり；nは、1、2、3又は4であり；そして

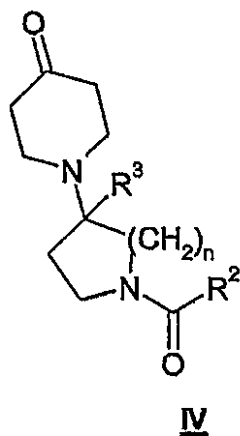
R、R'は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルである}

の化合物、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物。

【請求項30】

式IV：

【化9】



{ 式中、

$R^2$ は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ [ここで、該 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシ]から選択される一つ又はそれより多い基で置換される]

キル -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル -  $C_{1-3}$ アルコキシは、場合により、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-5}$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 $R$ 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR R'$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NRR'$ 、 $(CH_2)_pNRR'$ 、及び $-C(=O)-NR R'$ から選択される一つ又はそれより多い基で置換される]から選択される；

$R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$p$ は、1、2、3又は4であり； $n$ は、1、3又は4であり；そして

$R$ 、 $R'$ は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルである}

10

の化合物、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、ムスカリン受容体のアゴニストに関する。この発明は、また、こうしたアゴニストを含んでなる組成物、及びそれを共にムスカリン受容体介在性疾患を処置するための方法を提供する。特に、この発明は、疼痛、アルツハイマー病、及びノ又は統合失調症を処置する際に有効でありうる化合物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

2. 関連技術の考察

神経伝達物質アセチルコリンは、二種のコリン作動性受容体：イオンチャネル型ファミリーのニコチン受容体及び代謝調節型ファミリーのムスカリン受容体に結合する。ムスカリン受容体は、大スーパーファミリーの細胞質膜結合Gタンパク質共役型受容体(GPCR)に属し、そして種及び受容体サブタイプを越えて著しく高い割合の相同性を示す。こうしたM1-M5ムスカリン受容体は、中枢及び末梢組織に亘る興奮性及び抑制的制御に影響を及ぼし、そして心拍数、覚醒、認知、感覚プロセッシング、及び運動制御を含む多くの生理学的機能に関与している副交感神経系内で大部分は発現される。

30

【0003】

ムスカリン及びピロカルピンのようなムスカリンアゴニスト、並びにアトロピンのようなアンタゴニストは、1世紀を超える期間知られているが、受容体サブタイプ選択的化合物の発見においてはほとんど進展がなされておらず、その結果特定の機能を個々の受容体に割り当てることを困難にしている。例えば、非特許文献1~4参照。

【0004】

受容体のムスカリンファミリーは、COPD、喘息、尿失禁、緑内障、統合失調症、アルツハイマー病(AchE阻害剤)、及び疼痛のリード薬物を含む、様々な疾患に用いられる多くの薬理学的薬剤の標的である。

40

【0005】

例えば、直接作用ムスカリン受容体アゴニストは、急性疼痛の種々の動物モデルにおいて抗侵害受容性であることが示されている(非特許文献5、6)。

【0006】

慢性又は神経障害性疼痛状態におけるムスカリン受容体活性の役割を検討している二、三の研究がある。こうした研究では、コリン作動性状態の直接及び間接上昇は、ラットにおける神経障害性疼痛の脊髄結紮モデルでの脊髄内投与の後、接触性アロディニアを軽減し、こうした作用が再びムスカリンアンタゴニストによって逆転されることが示されている(非特許文献7、8)。従って、ムスカリン受容体の直接又は間接活性化は、両者が急性鎮痛活性を引き出し、そして神経障害性疼痛を軽減することが示されている。ムスカリ

50

ンアゴニスト及び A C H E - I s は、ヒトに投与したときに、こうしたものの過度の有害事象を誘発する傾向のために臨床的には、広く用いられてはいない。この望ましくない副作用には、種々の有害事象の中でも、唾液分泌過多及び発汗過多、過度の消化管運動、及び徐脈が含まれる。こうした副作用は、体中の受容体のムスカリンファミリーの偏在する発現に関連している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353 (2000) 10

【非特許文献2】Hulme, E. C. et al., "Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633-673 (1990)

【非特許文献3】Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, pp. 319-379 (1993)

【非特許文献4】Caulfield, M. P. et al., International Union of Pharmacology. XV II. "Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," Pharmacol. Rev., 50, pp. 279-290 (1998)

【非特許文献5】Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg -Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. Br. J. Pharmacol. 105:77-82, 1992. 20

【非特許文献6】Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. Brain Res. 830:292-300, 1999.

【非特許文献7】Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 90:492-494, 1999

【非特許文献8】Lee E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. Can J Anaesth 49:178-84, 2002 30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

実施態様の説明

今日まで、体内の特異的分布を有する、ムスカリン受容体の5個のサブタイプ(M1 - M5)がクローニングされており、そして様々な種から配列決定されている。

【0009】

それ故、例えば中枢神経機能を制御するムスカリン受容体の選択的モジュレーションを可能にし、心臓、消化管又は腺性機能を制御するムスカリン受容体を更に活性化することのない分子を提供することが望まれた。 40

【0010】

ムスカリン受容体介在性疾患を処置する方法のニーズもまた存在する。

【0011】

サブタイプM1 - M5に関して選択的であるムスカリン受容体のモジュレーターのニーズもまた存在する。

【0012】

"C<sub>m-n</sub>"又は"C<sub>m-n</sub>基"という用語は、m~n個の炭素原子を有する任意の基を意味する。

【0013】

"アルキル"という用語は、1~約12個の炭素原子を含む飽和の一価の直線状又は分 50

枝状鎖の炭化水素ラジカルを意味する。アルキルの例示的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、*t* - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルのような $C_{1-6}$ アルキル基、及びヘブチル及びオクチルのようなそれより長鎖のアルキル基が含まれるが、これらに限定されない。アルキルは、非置換であってもよいし、又は1個又は2個の適切な置換基で置換されていてもよい。

10

## 【0014】

“アルケニル”という用語は、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有し、少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む、一価の直線状又は分枝状鎖の炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルの二重結合は、別の不飽和基と非共役であってもよいし、又は共役していてもよい。適切なアルケニル基には、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2 - エチルヘキセニル、2 - プロピル - 2 - ブテニル、4 - (2 - メチル - 3 - ブテン) - ペンテニルのような $C_{2-6}$ アルケニル基が含まれるが、それらに限定されない。アルケニルは、非置換であってもよいし、又は1個又は2個の適切な置換基で置換されていてもよい。

20

## 【0015】

“シクロアルキル”という用語は、少なくとも3個から約12個までの炭素原子を含む、飽和の一価の環を含んでいる炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘブチルのような $C_{3-7}$ シクロアルキル基、そして飽和の環式及び二環式テルペンが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキルは、非置換であってもよいし、又は1個又は2個の適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、このシクロアルキルは、単環式環又は二環式環である。

## 【0016】

“アリール”という用語は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有し、そして5から約14個までの炭素原子を含む、一つ又はそれより多い、多不飽和炭素環（polyunsaturated carbon rings）を有する一価の炭化水素ラジカルを意味する。

30

## 【0017】

“ヘテロ環”という用語は、一つ又はそれより多い、環構造の一部として、多価ヘテロ原子（N、O、P及びSから独立して選択される）を有し、環内に少なくとも3から約20個までの原子を含んでいる、環を含んでいる構造又は分子を意味する。ヘテロ環は、飽和していてもよいし、又は不飽和であってもよく、一つ又はそれ以上の二重結合を含み、そしてヘテロ環は、一つより多い環を含んでいてもよい。ヘテロ環が一つより多い環を含む場合は、この環は縮合していてもよいし、又は縮合していなくてもよい。縮合環は、一般に、その間に2個の原子を共有している少なくとも二つの環を意味する。ヘテロ環は、芳香族特性を有していてもよいし、芳香族特性を有していなくてもよい。

40

## 【0018】

“ヘテロシクリル”という用語は、ヘテロ環から一つの水素を除去することによって、ヘテロ環から誘導される一価のラジカルを意味する。

## 【0019】

ヘテロシクリルには、例えば次のような単環式ヘテロシクリルが含まれる：例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキソラニル、スルフォラニル、2 , 3 - ジヒドロフラニル、2 , 5 - ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル（thiophanyl）、ピペリジニル、1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チ

50

オピラニル、2, 3 - ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピニル、ホモピペラジニル、1, 3 - ジオキセパニル、4, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキセピニル、及びヘキサメチレンオキシジニルなど。

#### 【0020】

それに加えて、ヘテロシクリルには、芳香族式ヘテロシクリル又はヘテロアリール、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、及び1, 3, 4 - オキサジアゾリルが含まれる。

10

#### 【0021】

更に、ヘテロシクリルは、多環式ヘテロシクリル（芳香族式又は非芳香族式の両方を含む）、例えば、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、フェナントリジニル、ピリミジニル（perimidinyl）、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキササンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、及びキノリジジニルを包含する。

20

#### 【0022】

上述の多環式ヘテロシクリルに加えて、ヘテロシクリルは、2個又はそれより多い環の間の環縮合が、両方の環に共通の一つより多い結合を含み、そして両方の環に共通の二つより多い原子を含む多環式ヘテロシクリルを含む。こうした架橋ヘテロ環の例には、キヌクリジニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル；及び7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチルが含まれる。

30

#### 【0023】

“ヘテロアリール”という用語は、芳香族特性を有するヘテロシクリルを意味する。

#### 【0024】

“ヘテロシクロアルキル”という用語は、炭素及び水素原子及び少なくとも一つのヘテロ原子、好ましくは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、そして不飽和ではない単環式又は多環式環を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、及びピラニルが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、非置換でもよいし、又は一つまたは二つの適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、このヘテロシクロアルキル基は、単環式又は二環式の環であり、より好ましくは単環式の環であり[ここでこの環は、3～6個の炭素原子及び1～3個のヘテロ原子を含む]、本明細書では、C<sub>3-6</sub>ヘテロシクロアルキルと称する。

40

#### 【0025】

“6員の”という用語は、6個の環原子を含んでいる環を有している基を意味する。

#### 【0026】

“5員の”という用語は、5個の環原子を含んでいる環を有している基を意味する。

#### 【0027】

50

5 員環のヘテロアリアルは、5 個の環原子を有する環を持つヘテロアリアルであり、ここで 1、2 又は 3 個の環原子は、独立して N、O 及び S から選択される。

【0028】

代表的な 5 員環ヘテロアリアルには、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、及び 1, 3, 4 - オキサジアゾリルがある。

【0029】

10

6 員環のヘテロアリアルは、6 個の環原子を有する環を持つヘテロアリアルであり、ここで 1、2 又は 3 個の環原子は、独立して N、O 及び S から選択される。

【0030】

代表的な 6 員環ヘテロアリアルには、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル及びピリダジニルがある。

【0031】

“アルコキシ”という用語は、一般式 - O - R のラジカルを意味し、ここで R は、炭化水素ラジカルから選択される。代表的なアルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシ、及びプロパルギルオキシが含まれる。

20

【0032】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

【0033】

“RT”又は“rt”は、室温を意味する。

【0034】

“分取 LC / MS (高 pH)”は、分取スケールの質量検出付高性能液体クロマトグラフィを意味する。条件 - 使用カラム: Waters X-Bridge Prep C18 OBD, 30 × 50 mm, 粒径 5 µm, 移動相: A = 水 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) 及び B: MeCN。

【0035】

“分取 LC / MS (低 pH)”は、分取スケールの質量検出付高性能液体クロマトグラフィを意味する。条件 - 使用カラム: Waters Synergy Polar Prep C18 OBD, 30 × 50 mm, 粒径 4 µm, 移動相: A = 0.05% TFA (水中) 及び B: MeCN。

30

【0036】

“HATU”は、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスファートを意味する。

【0037】

“DCC”は、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドを意味する。

【0038】

“EDC”は、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩を意味する。

40

【0039】

“CDI”は、1, 1' - カルボニルジイミダゾールを意味する。

【0040】

“DIEA”は、ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

【0041】

この出願に述べられている化合物は、IUPAC 命名ソフトウェア Lexichem (version 1.4 / version 1.6) を用いて命名されうる。

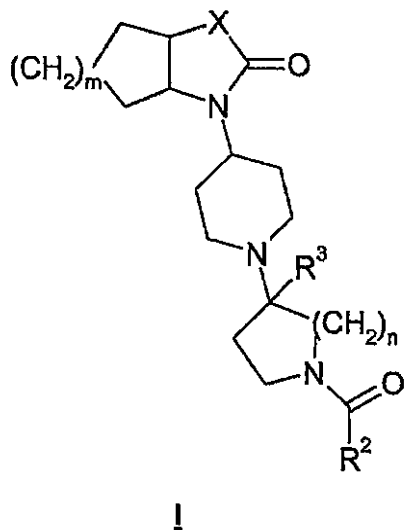
【課題を解決するための手段】

【0042】

一つの局面では、本発明の実施態様は、式 I:

50

## 【化 1】



10

{ 式中、

$R^2$ は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ[ここで、該 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル、及び $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルコキシは、場合により、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-5}$ ヘテロアリール、-CN、-SR、-OR、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR、R、-C(=O)-R、-CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NRR'、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-NRR'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR'、及び-C(=O)-NRR'から選択される一つ又はそれより多い基で置換される]から選択され；

20

30

$R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

pは、1、2、3又は4であり；m及びnは、独立して、1、2、3又は4であり；

Xは、独立して、NH、N-R、CH<sub>2</sub>、CHR、及びCRR'から選択され；そして

R、R'は、それぞれ、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又はハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルである、

40

## 【0043】

但し、前記化合物は、

エチル 4-[4-[(3aS, 7aS)-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジル]-4-エチル-ピペリジン-1-カルボキシレート；

(3aS, 7aS)-1-[1-[1-(シクロプロパンカルボニル)-4-プロピル-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

tert-ブチル 4-[4-[(3aS, 7aS)-2-オキソ-3a, 4, 5, 6

50



, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル]  
- 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート;

tert - ブチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6  
, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル]  
- 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル]  
- 4 - エチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル]  
- 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート; 及び

10

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7, 7a  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 4 - プロ  
ピル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートから選択されない}

の化合物、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物を提供する。

#### 【0044】

別の実施態様では、 $R^2$ は、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル、及びハロゲン化 $C_{3-6}$ シクロアルキルから選択される。

20

#### 【0045】

別の実施態様では、 $R^2$ は、エトキシおよびイソプロピルオキシである。

#### 【0046】

更なる実施態様では、Xは、NHおよび $CH_2$ から選択される。

#### 【0047】

別の実施態様では、 $R^2$ は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、4 - ヘブチル、2 - メチル - 1 - プロピル、ベンジル、ジヒドロベンゾフラニル、2 - オキソピロリジニル - エチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、ベンジルオキシ、イソプロペノキシ、イソブトキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルコキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、メチルアミノ、及びエチルアミノから選択され、これらは、場合によりアミノ、ハロゲン、フェニル、モルホリニル、 $CF_3$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $-CN$ から選択される一つまたはそれより多い基によって置換される。

30

#### 【0048】

別の実施態様では、 $R^3$ は、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルから選択される。

#### 【0049】

格別な実施態様では、 $R^3$ はメチルである。

40

#### 【0050】

更なる実施態様では、nは1である。

#### 【0051】

別の実施態様では、nは2である。

#### 【0052】

別の実施態様では、mは2である。

#### 【0053】

別の実施態様では、Xは、NH及びN - Rから選択され、ここでRは、 $C_{2-3}$ アルケニル又は $C_{1-3}$ アルキルである。

#### 【0054】

50

別の実施態様では、Xは、NHである。

【0055】

別の実施態様では、XはCH<sub>2</sub>である。

【0056】

更なる実施態様では、本発明は、

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチ  
ル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル  
] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a S , 7 a S ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル -  
4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3  
H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチ  
ル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル  
] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a R , 7 a R ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル -  
4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3  
H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

2 - フルオロエチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル  
] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル  
] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

メチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチ  
ル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

エチル 4 - [ 4 - [ ( シス ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒ  
ドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリ  
ジン - 1 - カルボキシラート ;

【0057】

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( シス ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7  
a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メ  
チル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 ,  
6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 -  
メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a R , 7 a S ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル -  
4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3

10

20

30

40

50

H - インドール - 2 - オン ;

ブタ - 2 - イニル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

プロパ - 2 - イニル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート ;

( 3 a S , 7 a S ) - 3 - [ 1 - ( 4 - メチル - 1 - プロパノイル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

10

ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 1 ;

ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 2 ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 1 ;

20

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 2 ;

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

から選択される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、その薬学的に許容される塩及びその混合物を提供する。

#### 【 0 0 5 8 】

別の実施態様では、本発明は、プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

#### 【 0 0 5 9 】

この発明の化合物が一つ又はそれより多いキラル中心を含む場合は、本発明の化合物は、エナンチオマー又はジアステレオマーの形、又はラセミ混合物として存在しえ、そしてそれぞれとして単離されることが理解されることになる。この発明は、式 I の化合物のあらゆる可能性のあるエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、又はその混合物を含む。本発明の化合物の光学活性形態は、例えば、ラセミ体のキラルクロマトグラフィー分離によるか、光学的に活性な出発物質から合成するか、又は後で述べる手法に基づいて不斉合成することによって製造することができる。

40

#### 【 0 0 6 0 】

また、この発明の化合物のあるものは、幾何異性体、例えば、アルケンの E 及び Z 異性体として存在することもありうることが理解される。この発明は、式 I の化合物のあらゆる幾何異性体を含む。更に、この発明は、式 I の化合物の互変異性体を包含することが理解されるようになる。

#### 【 0 0 6 1 】

また、この発明の化合物のあるものは、溶媒和、例えば水和、及び非溶媒和形態で存在しうることが理解されるようになる。更に、この発明は、式 I の化合物のこうした溶媒和形態をすべて包含することが理解されるようになる。

#### 【 0 0 6 2 】

50

式 I の化合物の塩もまた本発明の範囲内にある。一般に、この発明の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、十分塩基性の化合物、例えば、アルキルアミンを、適切な酸、例えば、HCl 又は酢酸と反応させることによって生理学的に許容されるアニオンを生じさせることによる当技術分野でよく知られている標準的な手法を用いて得ることができる。また、カルボン酸又はフェノールのような相応に酸性プロトンを持っているこの発明の化合物を、水溶性媒体中で、一当量のアルカリ金属又はアルカリ土類金属ヒドロキシド又はアルコキシド（例えば、エトキシド又はメトキシド）、又は相応に塩基性の有機アミン（例えば、コリン又はメグルミン）で処理し、引き続いて従来の精製手法によって、対応するアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）又はアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム）を製造することもできる。

10

#### 【0063】

一つの実施態様では、上記の式 I の化合物は、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物、特に塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、又は p - トルエンスルホン酸塩のような酸付加塩に変換することができる。

#### 【0064】

我々は、今や、本発明の化合物が医薬として、特に M1 受容体のアゴニストとして活性を有していることを見出した。より詳細には、本発明の化合物は、M1 受容体のアゴニストとして選択的に活性を示し、そして治療、特に慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、がん性疼痛、関節リウマチによって引き起こされる疼痛、偏頭痛、内臓痛などのような様々な疼痛状態の軽減に有用である。しかしながら、こうして挙げたものは、網羅的なものとして解釈すべきではない。加えて、この発明の化合物は、M1 受容体の機能障害が存在するか、又は関与している他の疾患状態に有用である。更に、本発明の化合物は、がん、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、統合失調症、アルツハイマー病、不安疾患、うつ病、肥満、消化管障害および心臓血管障害を処置するのに使用することができる。

20

#### 【0065】

格別な実施態様では、この化合物は、統合失調症又はアルツハイマー病を処置するのに使用することができる。

#### 【0066】

別の実施態様では、この化合物は、疼痛を処置するのに使用することができる。

30

#### 【0067】

別の格別な実施態様では、この化合物は、神経障害性疼痛を処置するのに使用することができる。

#### 【0068】

本発明の化合物は、特に関節炎のような自己免疫疾患のための、皮膚移植、器官移植及び類似の外科的ニーズのための、膠原病、様々なアレルギーのための、抗がん剤及び抗ウイルス剤としての使用するための免疫調節剤として有用である。

#### 【0069】

本発明の化合物は、M1 受容体の変性又は機能不全がこのパラダイムに存在するか又は関与している疾患状態に有用である。これには、診断手法及び陽電子放射断層法（PET）のような画像利用における本発明化合物の同位体標識バージョンの使用を伴ってもよい。

40

#### 【0070】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、心的外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖、及び強迫性障害のような不安及びストレス関連障害、尿失禁、早漏症、種々の精神病、咳、肺浮腫、種々の消化管障害、例えば便秘、過敏性腸症候群及び機能的消化不良のような機能性消化管障害、パーキンソン病及び他の運動障害、外傷性脳損傷、卒中、心筋梗塞後の心保護、肥満、脊髄損傷、及びアルコール、ニコチン、オピオイド及び他の薬物乱用の処置を含む薬物中毒、及び交感神経系の障害、例えば高血圧症の処置

50

のために有用である。

【0071】

本発明の化合物は、全身麻酔及び監視下鎮静管理の間に使用する鎮痛剤として有用である。種々の特性を有する薬剤と組み合わせ、しばしば麻酔状態（例えば、記憶消失、痛覚脱失、筋弛緩及び鎮静）を維持するのに必要な作用のバランスを実現するのに使用される。この組み合わせには、吸入麻酔薬、催眠薬、抗不安薬、神経筋遮断剤及びオピオイドが含まれる。

【0072】

また、上述の状態のいずれかを処置する医薬を製造するための上記の式 I による化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内にある。

10

【0073】

本発明の更なる局面は、上述のいずれかの状態に罹患している対象（subject）を処置する方法であって、それによって有効な量の上記の式 I による化合物がこうした処置を必要とする患者に投与される。

【0074】

従って、本発明は、治療における使用の場合に前記に定義されている式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

【0075】

更なる局面では、この発明は治療における使用のための医薬の製造において、前記で定義されている式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩または溶媒和物の使用を提供する。

20

【0076】

この明細書の文脈では、“治療(therapy)”という用語は、また、これに反する特段の指示がない限り“予防(prophylaxis)”を含む。“治療的(therapeutic)”及び“治療的に(therapeutically)”という用語は、それに応じて解釈されるべきである。この発明の文脈内の“治療”という用語は、更に、有効な量のこの発明の化合物を投与し、すでに罹患している疾患状態（急性又は慢性）であれ、再発状態であれ、緩和することを包含している。またこの定義は、再発状態の防止のための予防的治療及び慢性障害の場合の連続した治療を包含するものである。

【0077】

30

この発明の化合物は、治療、殊に下記を含む様々な疼痛状態（但し、これらに限定されない）の治療に有用である：急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、背部痛、がん疼痛、及び内臓痛。格別の実施態様では、この化合物は、神経障害性疼痛の場合の治療に有用である。更なるより格別の実施態様では、この化合物は、慢性の神経障害性疼痛の場合の治療に有用である。

【0078】

ヒトのような温血動物における治療のための使用では、本発明の化合物は、経口、筋肉内、皮下、局所、鼻腔内、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、鞘内、経皮、脳室内及び関節内への注射を含むあらゆるルートによって、従来からある医薬組成物の形で投与することができる。

40

【0079】

本発明の一つの実施態様では、投与ルートは、経口、静脈内又は筋肉内であることができる。

【0080】

投与用量は、特定の患者に最もふさわしい個々の投与計画及び投与レベルを決定する場合、投与ルート、疾患の重症度、患者の年齢及び体重並びに担当する医師によって通例考慮される他のファクターに左右されることになる。

【0081】

この発明の化合物から医薬組成物を調製する場合、不活性の薬学的に許容される担体は、固体でも、又は液体でもよい。固体形態製剤は、散剤、錠剤、分散顆粒剤、カプセル剤

50

、カシェ剤、及び坐剤を含む。

【0082】

固体担体は、一つ又はそれより多い物質であることができ、これは、また希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、又は錠剤崩壊剤として作用し得る；これは、またカプセル化材料であってもよい。

【0083】

散剤では、この担体は、微粉化した固体であり、これを微粉化した本発明の化合物又は活性成分と混和する。錠剤では、活性成分は必要な結合特性を有する担体と適切な割合で混和し、所望の形及び大きさに圧縮する。

【0084】

坐剤組成物を調製する場合は、脂肪酸グリセリド及びカカオ脂の混合物のような低融点ワックスを、最初に溶融し、そして活性成分を例えば、攪拌によってその中に分散させる。次いでこの溶融した均一の混合物を、便利な大きさの型に注ぎ、冷却して固化する。

【0085】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、ショ糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂などである。

【0086】

組成物という用語は、またカプセルを提供する担体としてのカプセル化材料を伴う活性成分の製剤を含む意図であり、カプセル内では、活性成分（他の担体を加えるか又は加えない）が活性成分と一緒にいる担体によって取り囲まれている。同様にカシェ剤も含まれる。

【0087】

錠剤、散剤、カシェ剤、及びカプセルは、経口投与に適した固体投与形態として使用することができる。

【0088】

液体形態の組成物には、液剤、懸濁剤、及び乳剤が含まれる。例えば、活性化合物の滅菌水又は水・プロピレングリコール液剤が非経口投与に適した液体製剤でありうる。液体組成物は、またポリエチレングリコール水溶液中の液剤に製剤化することができる。

【0089】

経口投与のための水性液剤は、活性成分を水に溶解し、そして所望により適切な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤、及び増粘剤を加えることによって調製することができる。経口用水性懸濁剤は、微粉化した活性成分を天然、合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び医薬製剤分野で知られている他の懸濁化剤のような粘性物質と一緒に水中に分散することによって製造することができる。

【0090】

投与形式に左右されるが、この医薬組成物は、好ましくは、0.05%～99%w（質量パーセント）、より好ましくは0.10～50%wの本発明化合物を含み、質量パーセントは、すべて組成物全体に基づく。

【0091】

本発明を実施する場合、治療的に有効な量は、当技術分野の当業者によって、年齢、体重及び個々の患者の反応を含む公知のクライテリアを使用することによって決定され、処置されているか又は予防されている疾患の文脈内で読み取ることができる。

【0092】

医薬の製造のための上で定義された式Ⅰのあらゆる化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0093】

疼痛を治療する医薬の製造のための、上で定義された式Ⅰのあらゆる化合物の使用もまた、本発明の範囲内にある。

【0094】

加えて、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、背部痛、がん性疼痛、及び内臓痛を含む（しかし、これらには限定されない）種々の疼痛状態を治療する医薬の製造のための、式 I のあらゆる化合物の使用が提供される。

【0095】

本発明の更なる局面は、上記に説明されている状態のいずれかに罹患している患者の治療方法であって、有効な量の上記の式 I による化合物がこうした治療を必要とする患者に投与される方法である。

【0096】

加えて、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含んでなる医薬組成物が提供される。

10

【0097】

特に、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療のため、より詳細には、疼痛の治療のために薬学的に許容される担体と共に含んでなる医薬組成物が提供される。

【0098】

更に、上で論じた状態のいずれかに使用する、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含んでなる医薬組成物が提供される。

【0099】

更なる実施態様では、この発明の化合物、又はこの発明の化合物を含む医薬組成物又は製剤は、次のものから選択される一つ又はそれより多い医薬的に活性な化合物と、並行して、同時に、順に又は別々に投与することができる：

20

【0100】

(i) 抗うつ剤、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、デュロキセチン、エルザソナン、エスタロプラム、フルボキサミン、フルオキセチン、ゲピロン、イミプラミン、イブサピロン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ネファゾドン、パロキセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、レボキセチン、ロバルゾタン、セルトラリン、シブトラミン、チオニソキセチン、トラニルシプロミン(tranylcypromaine)、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファキシン及び等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物；

【0101】

(ii) 例えば、クエチアピン及びその医薬的に活性な異性体および代謝物を含む非定型抗精神病薬；アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ベンジソキシジル、ピフェプルノックス、カルバマゼピン、クロザピン、クロルプロマジン、デベンザピン、ジバルプロエクス、デュロキセチン、エスゾピクロン、ハロペリドール、イロペリドン、ラモトリジン、リチウム、ロキサピン、メソリダジン、オランザピン、パリペリドン、ペルラピン、ペルフェナジン、フェノチアジン、フェニルブチルピペリジン(phenylbutylpiperidine)、ピモジド、プロクロルペラジン、リスペリドン、クエチアピン、セルチンドール、スルピリド、スプロクロン、スリクロン、チオリダジン、トリフルオペラジン、トリメトジン、バルプロエート(valproate)、バルプロン酸、ゾピクロン、ゾテピン、ジブラシドン及びその等価物；

30

【0102】

(iii) 抗精神病薬、例えばアミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ベンジソキシジル、ピフェプルノックス、カルバマゼピン、クロザピン、クロルプロマジン、デベンザピン、ジバルプロエクス、デュロキセチン、エスゾピクロン、ハロペリドール、イロペリドン、ラモトリジン、ロキサピン、メソリダジン、オランザピン、パリペリドン、ペルラピン、ペルフェナジン、フェノチアジン、フェニルブチルピペリジン、ピモジド、プロクロルペラジン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スプロクロン、スリクロン、チオリダジン、トリフルオペラジン、トリメトジン、バルプロエート(valproate)、バルプロン酸、ゾピクロン、ゾテピン、ジブラシドン及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

40

【0103】

50

( i v ) 不安緩解剤、例えばアルネスピロン、アザピロン類、ベンゾジアゼピン類、バルピツール剤、例えば、アジナゾラム、アルプラゾラム、バレゼパム、ベンタゼパム、プロマゼパム、プロチゾラム、ブスピロン、クロナゼパム、クロラゼパート(clorazepate)、クロルジアゼポキシド、シブラゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、フェノバム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フォサゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メプロバメート、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、レクラゼパム、トラカゾレート(tracazolate)、トレビパム、テマゼパム、トリアゾラム、ウルダゼパム、ゾラゼパム、及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 0 4 】

( v ) 鎮痙剤、例えばカルバマゼピン、バルプロエート、ラモトロジン、ガバペンチン及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 0 5 】

( v i ) アルツハイマー病の治療薬、例えばドネベジル、メマンチン、タクリン及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 0 6 】

( v i i ) パーキンソン病の治療薬、例えばデプレニル、L - ドーパ、レキップ、ミラペクス、M A O B 阻害剤、例えばセレジン及びラサジリン、c o m P 阻害剤、例えばタスマール、A - 2 阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、N M D A アンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト及び神経型一酸化窒素合成酵素阻害剤及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 0 7 】

( v i i i ) 偏頭痛治療薬、例えばアルモトリプタン、アマンタジン、プロモクリプチン、ブタルピタール、カベルゴリン、ジクロラルフェナゾン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、リスリド、ナラトリプタン、ペルゴリド、プラミペキソール、リザトリプタン、ロピニロール、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ゾミトリプタン、及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 0 8 】

( i x ) 卒中治療薬、例えばアブシキシマブ、アクチベース、N X Y - 0 5 9、シチコリン、クロベネチン、デスモテプラゼ、レピノタン、トラキソプロジル及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 0 9 】

( x ) 過活動膀胱尿失禁治療薬、例えばダラフェナシン、ファルボキサート(falvoxate)、オキシブチニン、プロピベリン、ロバルゾタン、ソリフェナシン、トルテロジン及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 1 0 】

( x i ) 神経障害性疼痛治療薬、例えばガバペンチン、リドデルム、ブレガブリン及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む；

【 0 1 1 1 】

( x i i ) 侵害受容性疼痛治療薬、例えばセレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、パラセタモール及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物；

【 0 1 1 2 】

( x i i i ) 不眠症治療薬、例えばアロバルピタール、アロニミド、アモバルピタール、ベンゾクタミン、ブタバルピタール、カブリド、クロラル、クロペリドン、クロレタート(clorethate)、デクスクラモール、エトクロルピノール、エトミデート(ethomidate)、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、メクロクアロン、メラトニン、メフォバルピタール、メタクアロン、ミダフルル、ニソバメート(nisobamate)、ペントバルピタール、フェノバルピタール、プロボフォール、ロレタミド、トリクロフォス、セコバルピタール、ザレブロン、ゾルピデム及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物

10

20

30

40

50



を含む；及び

【0113】

(xiv) 感情安定剤、例えばカルバマゼピン、ジバルプロエックス、ガバペンチン、ラモトリジン、リチウム、オランザピン、クエチアピン、バルプロアート(valproate)、バルプロン酸、ベラパミル、及びその等価物並びにその医薬的に活性な異性体及び代謝物を含む。

【0114】

こうした組み合わせは、本明細書中で述べられている投与量範囲内の本発明化合物、並びに認可された投与量範囲及び／又は参考文献中で述べられている投与量内の他の医薬的に活性な一つ又は複数の化合物を使用する。

10

【0115】

一層更なる実施態様では、この発明の化合物、又はこの発明の化合物を含んでいる医薬組成物又は製剤は、ブプレノルフィン；デゾシン；ジアセチルモルフィン；フェンタニル；酢酸レボメタジル；メプタジノール；モルフィン；オキシコドン；オキシモルホン；レミフェンタニル；スフェンタニル；及びトラマドールから選択される一つ又はそれより多い医薬的に活性な化合物と一緒に、並行して、同時に、順に又は別々に投与することができる。

【0116】

格別な実施態様では、慢性侵害受容性疼痛を処置するには、これは、本発明の化合物と、ブプレノルフィン；デゾシン；ジアセチルモルフィン；フェンタニル；酢酸レボメタジル；メプタジノール；モルフィン；オキシコドン；オキシモルホン；レミフェンタニル；スフェンタニル；及びトラマドールから選択される二番目の活性化合物を含む組み合わせ物(combination)を投与することが特に効果的でありうる。この治療の有効性は、下記に述べられているラットSNL熱痛覚過敏アッセイを用いて決定することができる。

20

【0117】

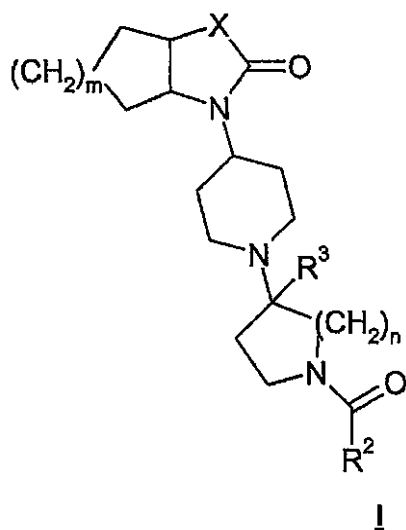
更なる局面では、この発明は、この発明の化合物を製造する方法を提供する。

【0118】

一つの実施態様では、本発明は、式I；

【化2】

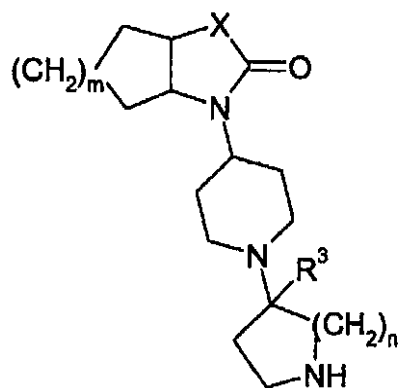
30



40

の化合物の製造方法であって、式II：

## 【化 3】



II

10

[ 式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $X$  は、上記に定義されており；そして  $Q$  は、ハロゲン又は  $OH$  である ]

の化合物を、 $Q - C(=O) - R^2$  の化合物と反応させることを含んでなる方法を提供する。

## 【0119】

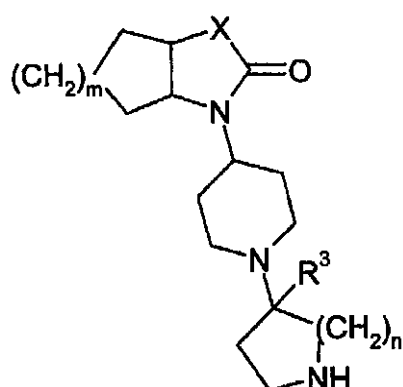
場合により、式 II の化合物を  $Q - C(=O) - R^2$  の化合物と反応させる工程は、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン又はその等価物の存在下で行われる。 $Q$  が  $OH$  である場合は、式 II の化合物を  $Q - C(=O) - R^2$  の化合物と反応させる工程は、カップリング剤（例えば、HATU、DCC、EDC 又は等価物）と塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン又はその等価物）の存在下で行われる。

20

## 【0120】

更なる実施態様では、この発明は、式 III：

## 【化 4】



III

30

40

[ 式中、

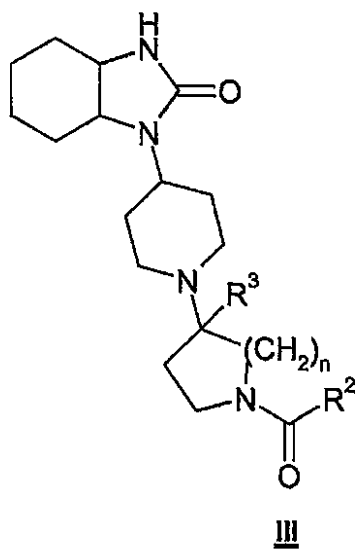
$n$ 、 $m$ 、 $X$  及び  $R^3$  は、上記と同様に定義される ]

の中間体、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物を提供する。

## 【0121】

別の実施態様では、この発明は、式 IIII：

【化 5】

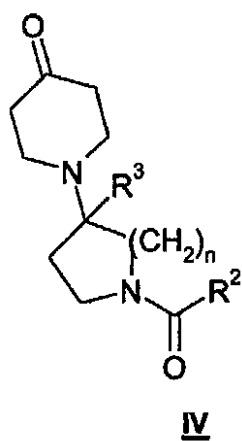


10

の化合物の製造方法であって、

a) 式 I V :

【化 6】

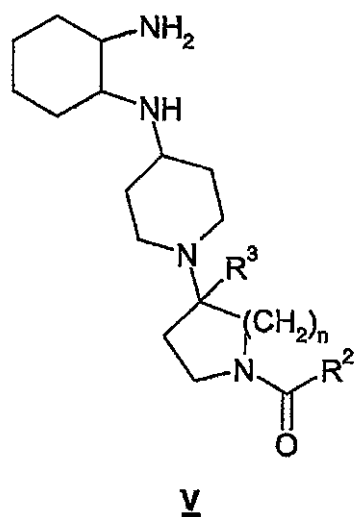


20

30

の化合物を、シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンと反応させ、式 V :

【化 7】



40

[ 式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは、上記に定義されている ]

50

の化合物を形成し、

b) 式 V の化合物をホスゲン系化合物と反応させ、式 I I I の化合物にすることを含んでなる方法を提供する。

【 0 1 2 2 】

場合により、工程 a ) は、還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、 $\text{NaH}(\text{OAc})_3$  又はその等価物の存在下で行われる。

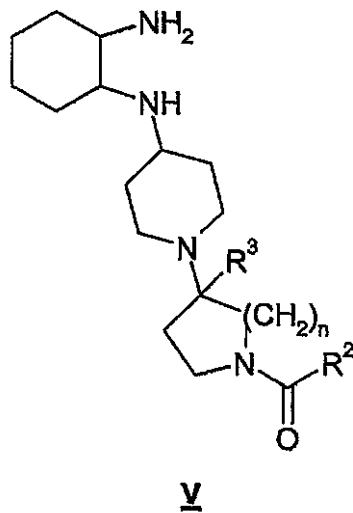
【 0 1 2 3 】

場合により、ホスゲン系化合物は、ホスゲン、トリホスゲン、1, 1' - カルボニルジイミダゾール及びその等価物から選択される。

【 0 1 2 4 】

別の実施態様では、本発明は、式 V :

【化 8 】



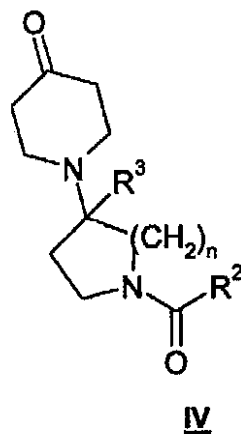
[ 式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $n$  は、上記に定義されている通りである ]

の中間体、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物を提供する。

【 0 1 2 5 】

更なる実施態様では、本発明は、式 I V :

【化 9 】



[ 式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $n$  は、上記に定義されている通りである ]

の中間体、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物を提供する。

【 0 1 2 6 】

特別の実施態様では、式 I V の  $n$  は、1 である。

【 0 1 2 7 】

更なる特別の実施態様では、式 I V の  $n$  は、1、3 又は 4 である。

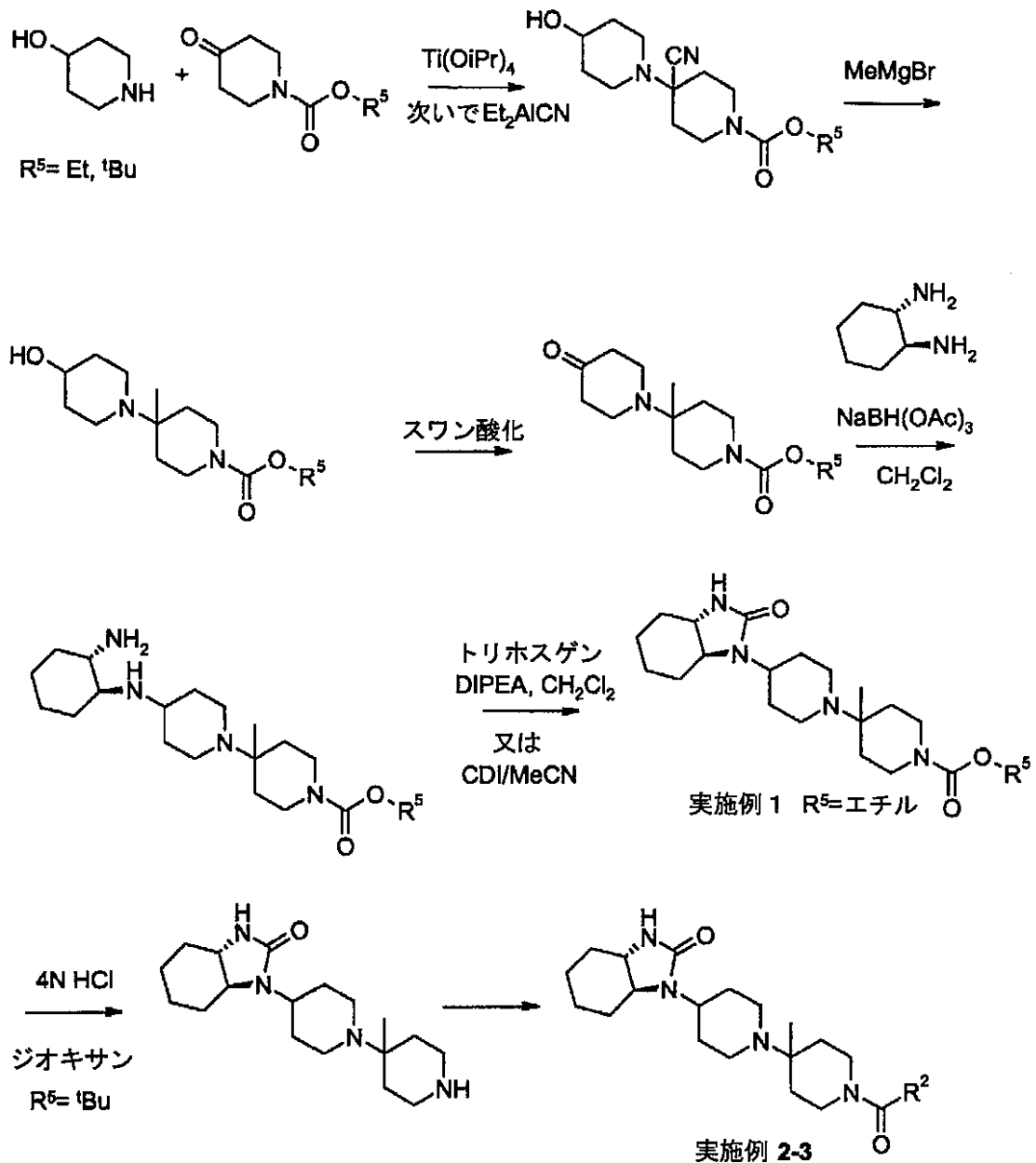
【 0 1 2 8 】

この発明の化合物は、またスキーム 1 ~ 4 中に示されている合成ルートによって製造することができる。

【 0 1 2 9 】

【 化 1 0 】

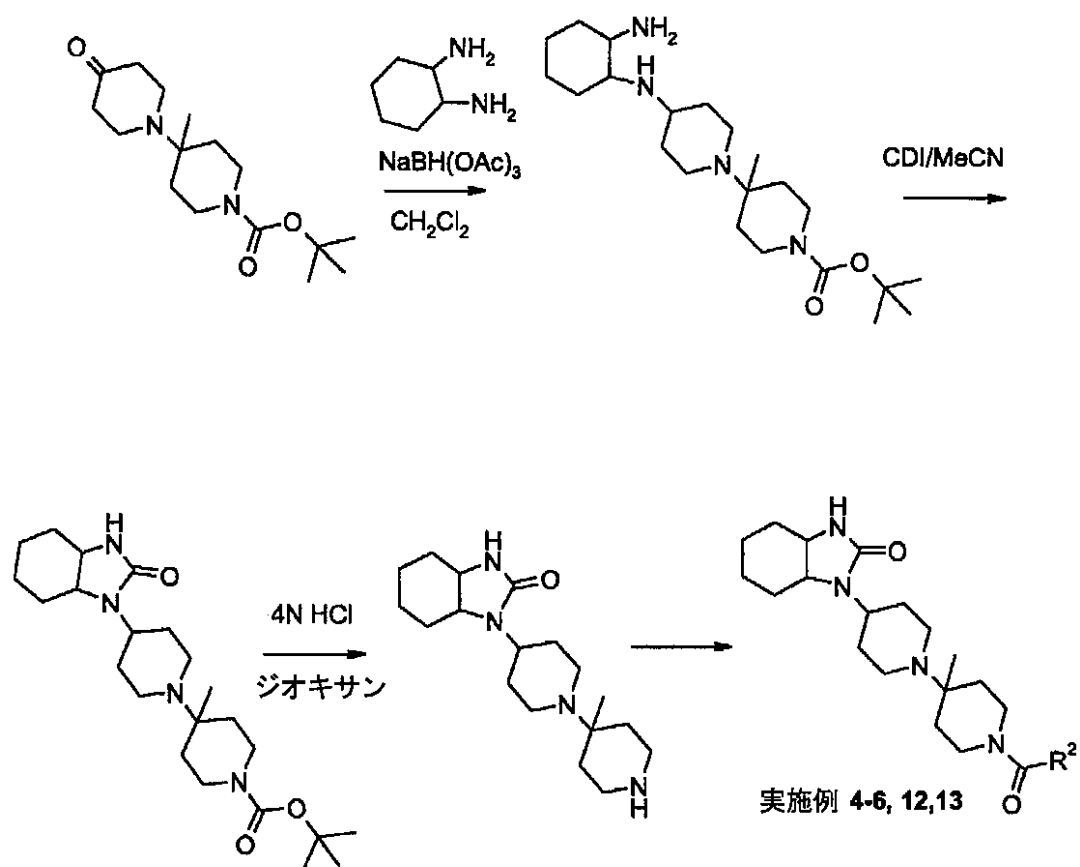
### スキーム 1 (実施例 1 - 3, 16 - 18)



【 0 1 3 0 】

【化 1 1】

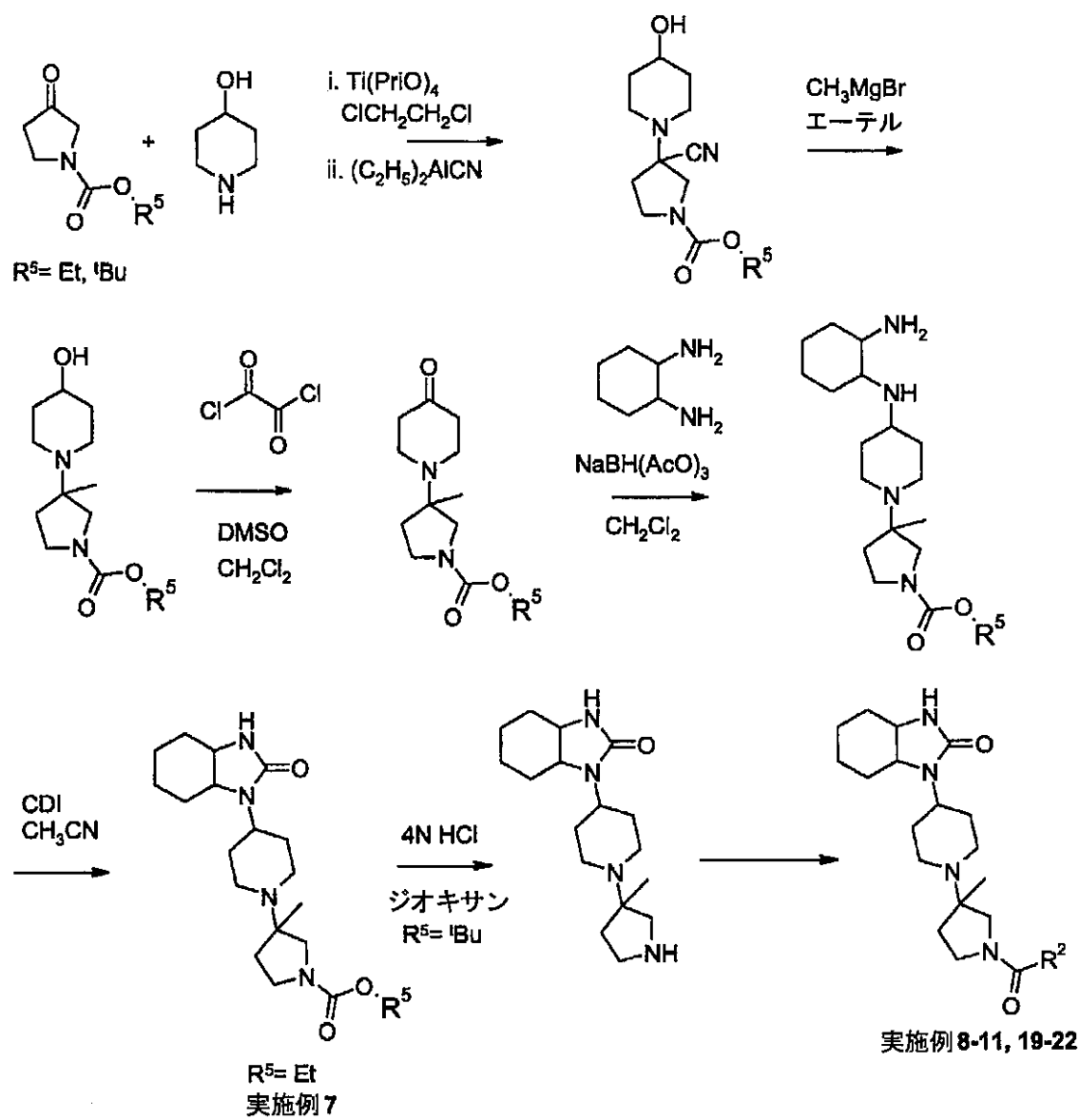
スキーム 2 (実施例 4-6, 12, 13)



【 0 1 3 1】

【化 1 2】

スキーム 3 (実施例 7-11, 19-22)



10

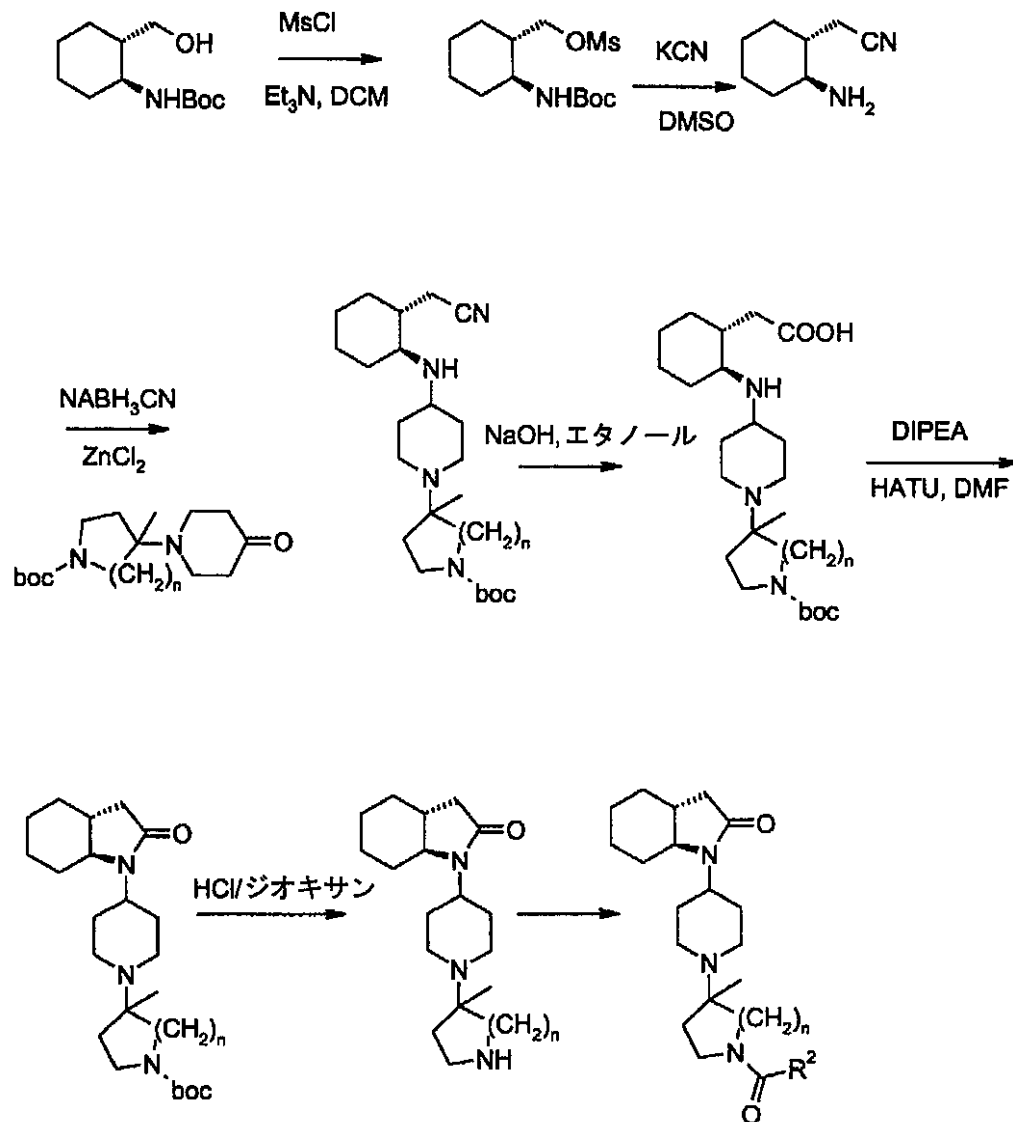
20

30

【 0 1 3 2】

## 【化 1 3】

スキーム 4 (実施例 1 4 - 1 5, 2 3)



## 【発明の効果】

## 【0133】

## 生物学的評価

ヒト M 1、ラット M 1、ヒト M 3 及びヒト M 5 カルシウム動員 F L I P R <sup>TM</sup> アッセイ

この発明の化合物の活性 (E C 5 0 又は I C 5 0) は、全細胞における薬物誘発細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  放出をモニターする 3 8 4 プレートベースイメージングアッセイを用いて測定される。C H O 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞, A T C C) 内で発現した受容体、h M 1 (ヒトムスカリン受容体サブタイプ 1, ジーンバンク アクセス NM\_000738)、r M 1 (ラットムスカリン受容体サブタイプ 1, ジーンバンク アクセス NM\_080773)、h M 3 (ヒトムスカリン受容体サブタイプ 3, ジーンバンク アクセス NM\_000740NM\_000740) 及び h M 5 (ヒトムスカリン受容体サブタイプ 5, ジーンバンク アクセス NM\_0121258) の活性化は、モレキュラーデバイス社の F L I P R I I T M 機器において蛍光シグナルの増加として定量化される。化合物による h M 3 及び h M 5 の阻害は、2 n M のアセチルコリン活性化に応答した蛍光シグナルの低下によって判定される。

## 【0134】

C H O 細胞を、加湿インキュベーター (5 %  $\text{CO}_2$ , 3 7 ) 中、8 0 0 0 細胞 / ウェル / 5 0  $\mu\text{l}$  で、3 8 4 - ウェルのブラック / 透明底 ポリ - D - リシンコートプレート (



Becton Dickinson, 4663)内に、選択剤を加えずにD M E M / F 1 2 培地(Wisent 319-075-CL)で24時間プレATINGした。実験前に、倒置して1細胞培養培地をプレートから取り除いた。2  $\mu$  M カルシウム指示色素(FLUO-4AM, Molecular Probes F14202)及びブルニックF - 1 2 7 (Pluronic acid F-127) 0 . 0 0 2 % (Invitrogen P3000MP)と共に、ハンクス平衡塩溶液 1X(Wisent 311-506-CL)、10 mM Hepes(Wisent 330-050-EL)及びpH 7 . 4 の2 . 5 mM プロベニシド(Probenicid)(Sigma Aldrich Canada P8761-100g)の添加液25  $\mu$  lを、各ウェルに加えた。プレートを、実験開始前の60分間37 でインキュベートした。このインキュベーションは、アッセイバッファー中で細胞を4回洗浄し、ウェル当たり25  $\mu$  lのバッファーを残存させることによって終了した。次いで化合物添加の準備のため、セルプレートをF L I P Rに移した。

10

#### 【0135】

実験の日、F L I P R機器によって添加するため、アセチルコリン及び化合物を3倍濃度範囲(10ポイントでの段階希釈)でアッセイバッファーで希釈する。カルシウムアッセイのすべての場合、ベースライン読み取り(baseline reading)は、10秒間で行い、引き続いて12 . 5  $\mu$  lの化合物を加え、その結果全ウェル量は37 . 5  $\mu$  lになる。データは、アゴニストを添加する前、1秒ごとに60画面、次いで6秒ごとに20画面を収集した。h M 3 及びh M 5 の場合は、アゴニスト添加前、二回目のベースライン読み取りを10秒間に行い、引き続いて12 . 5  $\mu$  lのアゴニスト又はバッファーを添加し、最終容量50  $\mu$  lを作成した。アゴニスト刺激の後、このF L I P Rは、1秒毎に60画面、次いで6秒毎に20画面をデータ収集することを継続した。蛍光発光は、C C Dカメラを搭載しているF L I P Rによるフィルター1(発光510 - 570 nm)を用いて読み取られた。

20

#### 【0136】

カルシウム動員出力データは、最大相対的蛍光単位(R F U)から、化合物とアゴニストの両方のリーディングフレーム(reading frame)(但し、最大R F Uのみを用いているh M 1 及びr M 1 の場合は除く)の場合の最小値を差し引いたものとして計算された。データを非線形曲線フィッティングプログラム(XLfit version 4.2.2 Excel add-in version 4.2.2 build 18 math 1Q version 2.1.2 build 18)のシグモイダルフィット(sigmoidal fits)を用いて解析された。p E C 5 0 及びp I C 5 0 値は、すべて、' n ' 個の独立実験平均の相加平均  $\pm$  標準誤差として報告された。

30

#### 【0137】

##### h M 2 受容体 G T P S 結合

クローン化したヒトM2受容体(ヒトムスカリン受容体サブタイプ2, ジーンバンクアクセスNM\_000739)を発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞(C H O)から生産された膜を、Perkin-Elmerから得た(R B H M 2 M)。この膜を、37 で解凍し、23ゲージの先端の尖っていない針を3回通し、G T P S 結合バッファー(50 mM Hepes, 20 mM N a O H, 100 mM N a C l, 1 mM E D T A, 5 mM M g C l<sub>2</sub>, pH 7 . 4, 100  $\mu$  M D T T)で希釈した。本発明化合物のE C<sub>50</sub>、I C<sub>50</sub>及びE<sub>max</sub>を、384ウェル非特異的結合表面プレート(Corning)中の60  $\mu$  l中なされた10ポイントでの用量反応曲線(3倍濃度範囲)から評価した。用量反応曲線プレート(5  $\times$  濃度)から10マイクロリッターを、次のもの: 5  $\mu$  gのh M 2 膜、500  $\mu$  gのフラッシュブルービーズ(Flashblue beads)(Perkin-Elmer)及びG D P 25  $\mu$  M: を25  $\mu$  l含んでいる別の384ウェルプレートに移した。更に、3 . 3  $\times$  (60, 000 d p m)のG T P <sup>35</sup> S (最終 0 . 4 n M)を含んでいる15  $\mu$  lをウェルに加え、ウェルの総量を50  $\mu$  lにした。基底及び最大(basal and maximal)刺激した[<sup>35</sup>S] G T P S 結合が30  $\mu$  M (最終)のアセチルコリンアゴニストの不存在及び存在下で決定された。この膜/ビーズ混合物を、プレート(12 . 5  $\mu$  M 最終)中に分配する前に25  $\mu$  M G D Pを加えて室温で15分間プリインキュベートした。[<sup>35</sup>S] G T P S 結合のアセチルコリン誘発刺激(2  $\mu$  M 最終)のリバーサル(reversal)が、化合物のアンタゴニスト特性(I C<sub>50</sub>)をアッセイするのに用いられた。このプレートは、室温で60分間インキュベートされ、

40

50

次いで400rpmで5分間遠心分離した。放射能(cpm)がTrilux(Perkin-Elmer)でカウントされた。

【0138】

$EC_{50}$ 、 $IC_{50}$ 及び $E_{max}$ の値は、 $\log$ (モル当たりのリガンド(molar ligand))に対する%刺激 [ $^{35}S$ ] GTP S結合の非線形曲線フィッティングプログラム(XLfit version 4.2.2 Excel add-in version 4.2.2 build 18 math 1Q version 2.1.2 build 18)のシグモイダルフィット(sigmoidal fits)を用いて得られた。 $pEC_{50}$ 及び $pIC_{50}$ 値は、すべて、'n'個の独立実験平均の相加平均 $\pm$ 標準誤差として報告された。

【0139】

hM4受容体GTP S結合

クローン化したヒトM4受容体(ヒトムスカリン受容体サブタイプ4, ジーンバンクアクセスNM\_000741)を発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)から生産された膜を、Perkin-Elmerから得た(RBHM4M)。この膜を、37℃で解凍し、23ゲージの先端の尖っていない針を3回通し、GTP S結合バッファー(50mM Hepes, 20mM NaOH, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 5mM  $MgCl_2$ , pH 7.4, 100 $\mu$ M DTT)で希釈した。本発明化合物の $EC_{50}$ 、 $IC_{50}$ 及び $E_{max}$ を、384ウェル非特異的結合表面プレート(Corning)中の60 $\mu$ l中なされた10ポイントでの用量反応曲線(3倍濃度範囲)から評価した。用量反応曲線プレート(5 $\times$ 濃度)から10マイクロリッターを、次のもの: 10 $\mu$ gのhM4膜、500 $\mu$ gのフラッシュブルービーズ(Flashblue beads)(Perkin-Elmer)及びGDP 40 $\mu$ M:を25 $\mu$ l含んでいる別の384ウェルプレートに移した。更に、3.3 $\times$ (60,000dpm)のGTP  $^{35}S$ (最終0.4nM)を含んでいる15 $\mu$ lをウェルに加え、ウェルの総量を50 $\mu$ lにした。基底及び最大(basal and maximal)刺激した[ $^{35}S$ ] GTP S結合が30 $\mu$ M(最終)のアセチルコリンアゴニストの不存在及び存在下で決定された。この膜/ビーズ混合物を、プレート(20 $\mu$ M 最終)中に分配する前に40 $\mu$ M GDPを加えて室温で15分間プリインキュベートした。[ $^{35}S$ ] GTP S結合のアセチルコリン誘発刺激(10 $\mu$ M 最終)のリバーサル(reversal)が、化合物のアンタゴニスト特性( $IC_{50}$ )をアッセイするのに用いられた。このプレートは、室温で60分間インキュベートされ、次いで400rpmで5分間遠心分離した。放射能(cpm)がTrilux(Perkin-Elmer)でカウントされた。

【0140】

$EC_{50}$ 、 $IC_{50}$ 及び $E_{max}$ の値は、 $\log$ (モル当たりのリガンド(molar ligand))に対する%刺激 [ $^{35}S$ ] GTP S結合の非線形曲線フィッティングプログラム(XLfit version 4.2.2 Excel add-in version 4.2.2 build 18 math 1Q version 2.1.2 build 18)のシグモイダルフィット(sigmoidal fits)を用いて得られた。 $pEC_{50}$ 及び $pIC_{50}$ 値は、すべて、'n'個の独立実験平均の相加平均 $\pm$ 標準誤差として報告された。

【0141】

上述の一つ又はそれより多いアッセイを用いて測定された本発明の特定の化合物の特定の生物学的特性を下表1に列挙する。

【0142】

10

20

30

40

【表 1】

表 1 本発明の特定の化合物の特定の生物学的特性

実施例 番号	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
実施例 1	1.9	45	1400	>1200	49.9
実施例 2	4.4	>200	>40000	>30000	>40000
実施例 3	<7.1	>1600	>40000	>6500	>40000
実施例 4	3.3	480	>4200	>6100	586
実施例 5	25	>14000	>49000	>30000	>49200
実施例 6	51	>30000	>49000	>30000	>49200
実施例 7	14	2300	>40000	>21000	1100
実施例 8	69	>15000		>30000	
実施例 9	<3.6	>1000	>40000	>13000	313
実施例 10	69	>4000		>30000	
実施例 11	55	2900		>30000	
実施例 12	11	130	>40000	>4000	919
実施例 13	54	>30000	>40000	>30000	>40000
実施例 14	19	>30000	>40000	>30000	>40000
実施例 15	36	>15000	>40000	>30000	>40000
実施例 16	3.6	121	>40000	>90000	>40000
実施例 17	1.5	48		>30000	
実施例 18	66.6	2336	>40000	>30000	>40000
実施例 19	4.9	204		919	
実施例 20	257				
実施例 21	18.4	4871	>22110	>90000	>8413
実施例 22	6	1171	>25610	3468	412
実施例 23	22	2675	>120000	16950	>120000

10

20

30

40

## 【0143】

## ラットSNL熱痛覚過敏アッセイ

ラットにKim及びChung(1992) (引例1)中に述べられている脊髄神経結紮手術を行なった。手短かにいえば、ラットを、イソフルランを用いて麻酔し、左L5及びL6を切り離し、4-0絹糸でしっかりと結紮した。傷を縫合し、そして組織接着剤を塗りつけることによって閉じた。化合物試験を術後9日目～36日目に行った。

## 【0144】

行動試験のために、動物を最低でも30分間試験室環境に順応させた。痛覚過敏の程度

50

を推定するために、動物をガラス表面（30 に保つ）に置き、そして熱源を左足蹠の裏の表面に焦点を合わせた。熱の開始から動物が足蹠を引っ込めるまでの時間を記録した。各動物は、2回試験した（2回の試験の間10分の間隔を持った）。実験を受けたことがない動物と比較して足蹠引っ込め潜時（PWL, 2回の試験の平均）の減少は、痛覚過敏状態を示す。実験を受けたことがない群の平均PWLと比較して少なくとも2秒少ないPWLを有するラットが、化合物試験のために選択された。

#### 【0145】

それぞれの個々の実験は、SNLラットの数群から成り、一つの群は、ビヒクルを与えられており、一方他の群は、異なった用量の試験物を与えられている。すべての実験では、動物は、薬物又はビヒクル投与前に、足底試験を用いて、熱痛覚過敏を試験して安定な熱痛覚過敏のベースラインを確実にし、そしてラットは化合物試験のために群に均等に分割した。ビヒクル又は薬物投与の後の適切な時間間隔で、PWLを測定するために別の試験を行った。一般的に、2回の個々の実験からの結果と一緒にストックしておき、そしてデータは、平均の足蹠引っ込め潜時（PWL）±平均の標準誤差（SEM）として提供された。

10

#### 【0146】

ラットSNL熱痛覚過敏アッセイにおける組み合わせ療法（モルヒネ及びこの発明によるM1アゴニスト）

所定の比率で（例えば、0.64 : 1）、この発明の化合物及びモルヒネを含んでいる組み合わせを、このモデルを用いて試験することができる。この組み合わせ薬剤は、皮下的、経口的又はその組み合わせで、同時に又は順にラットに投与することができる。この組み合わせの結果（ED<sub>50</sub>として表わされている）を、同一または類似の投与量範囲で本発明の化合物及びモルヒネの場合に単独で得られる結果と比較することができる。組み合わせのED<sub>50</sub>が、本発明の化合物及びモルヒネを単独で使用して測定されたED<sub>50</sub>に基づいて計算された理論的なED<sub>50</sub>と比較して有意に低い場合は、組み合わせの相乗効果が示されている。

20

#### 【0147】

より詳細には、モルヒネと実施例2によるM1アゴニストの組み合わせが、上記に開示されているラットのSNL熱痛覚過敏アッセイを用いて神経因性疼痛の処置のために検討された。体重200 - 250 gの雄性スプラーグドーリーラット(Harlan)にKim及びChung (1992)に述べられている脊髄神経結紮手術を行なった。イソフルラン麻酔のもとで、切開は、腰仙骨神経叢の背面で行った。傍脊柱筋群（左側）を棘突起から分離し、L5及びL6脊椎神経を切り離し、後根神経節から遠位で、且つ坐骨部への入り口前に（4 - 0）絹糸でしっかりと結紮した。左L4脊椎神経は、そのままにした。切開部を閉じ、そして皮膚をシールした。ラットを回復させ、次いで柔らかい寝わらを有しているケージに置いた。実験はすべて術後7 - 25日の間に行った。実験を受けたことがないラットをコントロールとして選択した。すべての場合に、実験者は、処置にブラインドであった。投与量は、6.5と7.5の間でpH調整し、そして4 ml / kgの容量で投与した。モルヒネは、試験の30分前に生理食塩水中で皮下的に投与した。実施例2の化合物は、試験の60分前に生理食塩水中で経口的に投与した。モルヒネと実施例2の化合物の組み合わせは、所定の比率、実施例2の化合物：モルヒネを1 : 1.56で投与した。

30

40

#### 【0148】

熱痛覚過敏の程度を評価するために、このラットを個々に、プレキシグラスボックス(Plexiglas boxes)中、足蹠熱刺激システム(Model 390, series 8, IITC Life Science, Woodland Hills, USA)のガラス表面（30 に保つ）に置き、そして30分間慣れさせた。熱刺激は、放射熱ビームの形で影響を受ける足蹠の足底表面に焦点を当てた。それぞれの試験セッションでは、ラットをおよそ5分離して2回試験した。足蹠引っ込め潜時（PWLs）を、2回の値の平均として計算した。得られた結果は、下記の表2にまとめられている。

#### 【0149】

50

## 【表 2】

表 2：モルヒネ、実施例 2 の化合物及び実施例 2 の化合物 1 部と  
モルヒネ 1.56 部の組み合わせ療法の ED<sub>50</sub>

薬 物	ED <sub>50</sub> μmol/kg
モルヒネ	3.8
実施例 2 の化合物	2.4
実施例 2 の化合物 1 部とモルヒネ 1.56 部の 組み合わせ	0.47

10

## 【0150】

組み合わせの ED<sub>50</sub> は、構成成分単独の対応する値と比較して有意に低いので、モルヒネと実施例 2 の化合物の組み合わせは相乗効果を有していることが結論付けられる。

## 【実施例】

## 【0151】

## 実施例

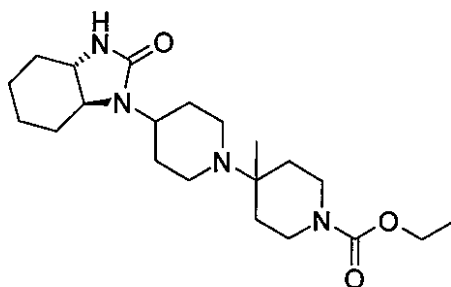
20

本発明を、更に次の実施例によってより詳細に述べ、この実施例は、この発明の化合物を製造し、精製し、分析し及び生物学的に試験することができる方法を開示しているが、本発明を限定するものとして解釈してはならない。

## 【0152】

実施例 1 エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【化 1 4】



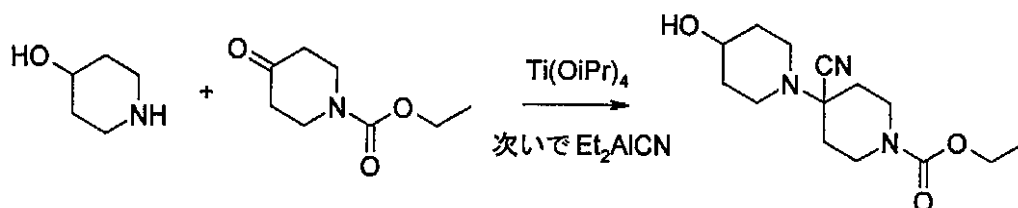
30

## 【0153】

工程 A エチル 4 - シアノ - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

40

## 【化 1 5】



1,2 - ジクロロエタン ( 25 mL ) 中の、4 - ヒドロキシピペリジン ( 1.01 g , 10.0 mmol ) 及びエチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 1.7

50

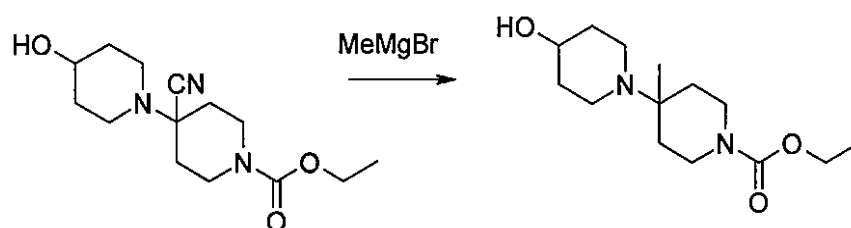
1 g, 10.0 mmol) の攪拌溶液に、チタン イソプロポキシド (2.3 mL, 11.0 mmol) を加え、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いでジエチルアルミニウムシアニドの 1.0 M 溶液 (24.0 mL, 24.0 mmol) を室温で加え、24 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。反応を 0 で飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) を加えてクエンチし、そしてこの混合物を更に 2 時間攪拌した。次いで混合物をセライトろ過し、ろ液を真空で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) によって精製すると、表題化合物を油状物として与えた (2.45 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.19 (t, J=7.08 Hz, 3 H), 1.45 - 1.67 (m, 4 H), 1.85 (d, J=10.16 Hz, 2 H), 2.00 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 2 H), 3.04 - 3.23 (m, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 1 H), 3.81 - 3.98 (m, 2 H), 4.06 (q, J=7.08 Hz, 2 H)。

10

## 【0154】

工程 B エチル 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

## 【化16】



20

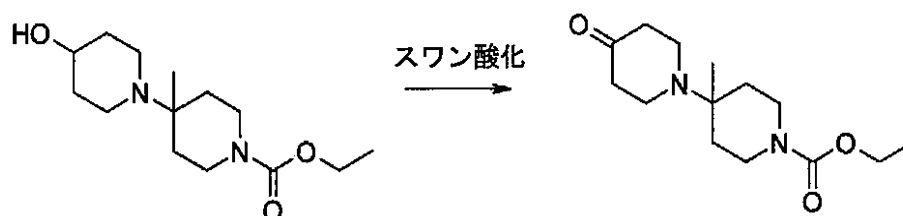
THF (20 mL) 中のエチル 4 - シアノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.45 g, 8.69 mmol) の攪拌溶液に、トルエン / THF 中の MeMgBr 1.4 M の溶液 (18.6 mL, 26.1 mmol) を 0 で加え、この混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで反応を飽和塩化アンモニウム水でクエンチし、そしてこの混合物をジクロロメタン (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた抽出物を真空で濃縮すると、表題化合物を与え (1.54 g, 65%)、これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS(M+1): 271.26。

30

## 【0155】

工程 C エチル 4 - メチル - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

## 【化17】



40

ジクロロメタン中の塩化オキサリルの溶液 (2 M, 2.05 mL, 4.1 mmol) を窒素雰囲気下、-78 に冷却し、カニューレを介してジクロロメタン (6 mL) 中のジメチルスルホキシド溶液 (0.58 mL, 8.1 mmol) に窒素雰囲気下、-78 で加えた。10 分後、カニューレを介してこの反応混合物に、窒素雰囲気下、-78 でジクロロメタン (3 mL) 中のエチル 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.7 mmol) の溶液を加えた。この混合物を -78 で 10 分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (1.51 mL, 10.8 mmol) を滴下して加えた。反応液を窒素雰囲気下 -78 で更に 20 分間攪拌し、次いで 1 時間かけて 0 に温めた。反応を水 (10 mL) でクエンチし、そしてジクロロメタン (30 mL) で希釈した。相分離し、そして水層をジクロロメタン (2 x 25 mL) で抽

50

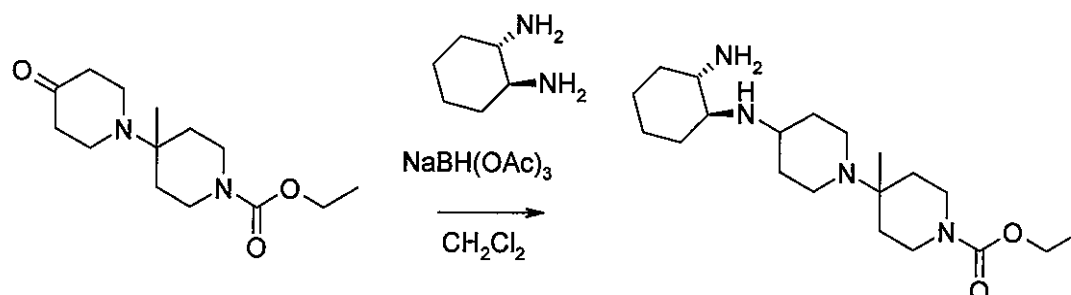
出した。合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、そして真空で濃縮すると、表題化合物を黄色油状物として与え(672 mg, 93%)、これは更に精製することなく次の工程に使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.96 (s, 3 H), 1.24 - 1.30 (m, 3 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H), 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 2.11 - 2.30 (m, 1 H), 2.42 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H), 2.51 (t,  $J=6.05$  Hz, 1 H), 2.81 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H), 2.97 (t,  $J=6.05$  Hz, 1 H), 3.22 (t,  $J=12.01$  Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.53 - 3.72 (m, 2 H), 4.14 (q,  $J=7.10$  Hz, 2 H)。MS ( $M+1$ ): 269.24。

【0156】

工程D エチル 4 - [ 4 - [ [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

10

【化18】



20

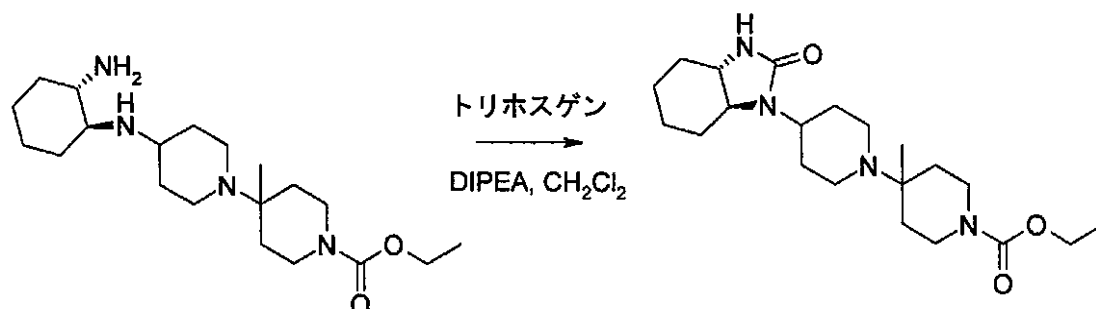
ジクロロメタン(10 mL)中のエチル 4 - メチル - 4 - ( 4 - オキソ - 1 - ピペリジル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 336 mg , 1 . 25 mmol ) 及び ( 1 S , 2 S ) - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン ( 286 mg , 0 . 5 mmol ) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 398 mg , 1 . 88 mmol ) を加え、そして室温で12時間撹拌した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( 5 mL ) を加え、相分離し、水相をジクロロメタン ( 2 x 10 mL ) で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、そして真空で濃縮した。残留物を、シリカゲル小パッド ( 5 - 10 % MeOH (ジクロロメタン中) ) に通すことによって精製すると、表題化合物を与えた ( 87 mg , 19 % )。MS( $M+1$ ):367.31。

30

【0157】

工程E エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

【化19】



40

ジクロロメタン(5 mL)中のエチル 4 - [ 4 - [ [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 87 mg , 0 . 24 mmol ) の溶液に、0 で、トリホスゲン ( 0 . 1 mmol )、引き続いてジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 mmol ) を加え、そして室温で12時間撹拌した。水 ( 2 mL )、引き続いてジクロロメタン ( 20 mL ) を加え、相分

50

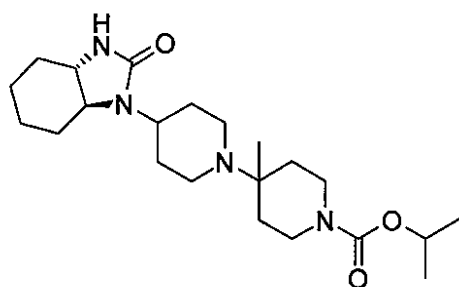
離し、水相をジクロロメタンで抽出した(2 × 10 mL)。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして真空で濃縮すると、粗生成物を与え、そしてこれを分取LC/MS (high pH(高pH))で精製すると、表題化合物を白色固形物として与えた(24 mg (25%))。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) ppm 0.96 (s, 3 H), 1.22 (t, J=7.08 Hz, 3 H), 1.31 - 1.49 (m, 6 H), 1.55 - 1.63 (m, 1 H), 1.66 - 1.87 (m, 7 H), 1.91 - 1.99 (m, 2H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 4 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.08 Hz, 2 H)。MS (M+1): 393.3。

【0158】

実施例2 プロパン-2-イル 4-[4-[(3aS, 7aS)-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシラート

10

【化20】

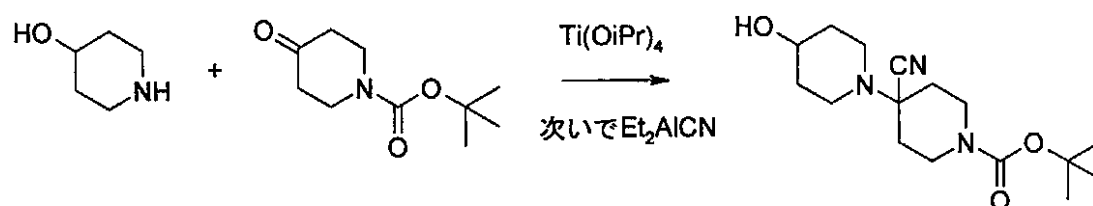


20

【0159】

工程A tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボキシラートの製造

【化21】



30

1, 2-ジクロロエタン(50 mL)中の4-ヒドロキシピペリジン(2.02 g, 20.0 mmol)及びtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(3.99 g, 20.0 mmol)の攪拌溶液に、チタン イソプロポキシド(4.6 mL, 22.0 mmol)を加え、そしてこの混合物を室温で18時間攪拌した。トルエン中のジエチルアルミニウムシアニドの溶液(1 M, 48.0 mL, 48.0 mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。EtOAcで希釈し、そして反応を0 で、飽和NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)でクエンチした。混合物を更に2時間攪拌し、セライトろ過し、この結果生じるろ液を真空で濃縮すると、表題化合物を白色固形物として与え(5.89 g, 95%)、これは、更に精製することなく次の工程に使用した。

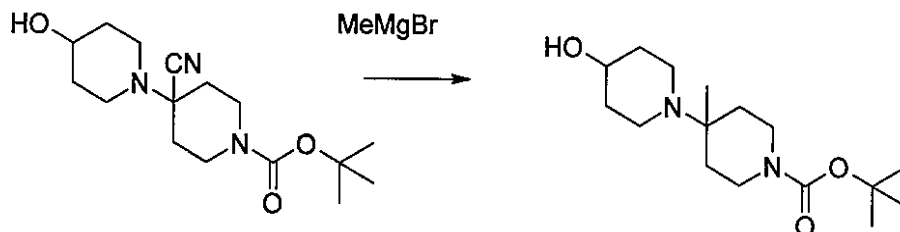
40

【0160】

工程B tert-ブチル 4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシラートの製造



## 【化 2 2】



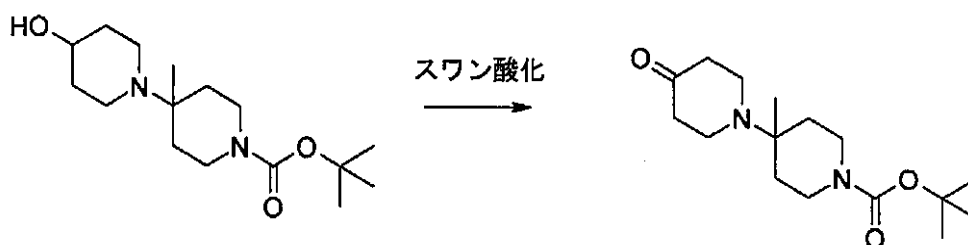
THF (40 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.8 g, 18.74 mmol) の攪拌溶液に、0 で、トルエン/THF 中の MeMgBr の 1.4 M 溶液 (26.8 mL, 37.48 mmol) を加え、そしてこの混合物を室温で 12 時間を攪拌した。次いで反応を飽和塩化アンモニウム水でクエンチし、そして混合物をジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮すると、表題化合物を与え (5.42 g, 97%)、これは、更に精製することなく次の工程に使用した。MS(M+1):299.24。

10

## 【0161】

工程 C *tert*-ブチル 4-メチル-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

## 【化 2 3】



20

ジクロロメタン中の塩化オキサリルの溶液 (2 M, 13.67 mL, 27.33 mmol) を、窒素雰囲気下、-78 に冷却し、そして窒素雰囲気下、-78 でカニューレを介してジクロロメタン (40 mL) 中のジメチルスルホキシド (3.87 mL, 54.0 mmol) の溶液に加えた。10 分後、ジクロロメタン (20 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (18.0 mmol) の溶液を窒素雰囲気下、-78 でカニューレを介してこの反応混合物に加えた。この混合物を -78 で 10 分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (10.07 mL, 72.0 mmol) を滴下して加えた。反応液を窒素雰囲気下、-78 で更に 20 分間攪拌し、次いで 1 時間かけて 0 まで温めた。反応を水 (50 mL) でクエンチし、そしてジクロロメタン (100 mL) で希釈した。相分離し、そして水層をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、表題化合物を黄色油状物として与え (5.02 g, 94%)、これは更に精製することなく次の工程に使用した。MS(M+1):297.24。

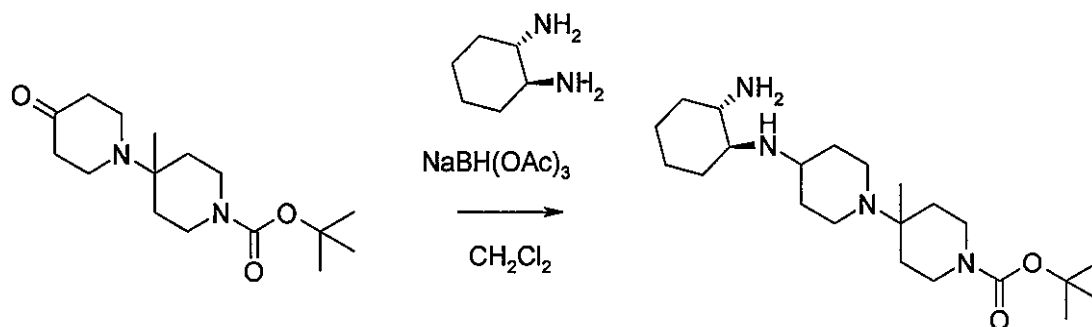
30

40

## 【0162】

工程 D *tert*-ブチル 4-[4-[[(1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

## 【化 2 4】



10

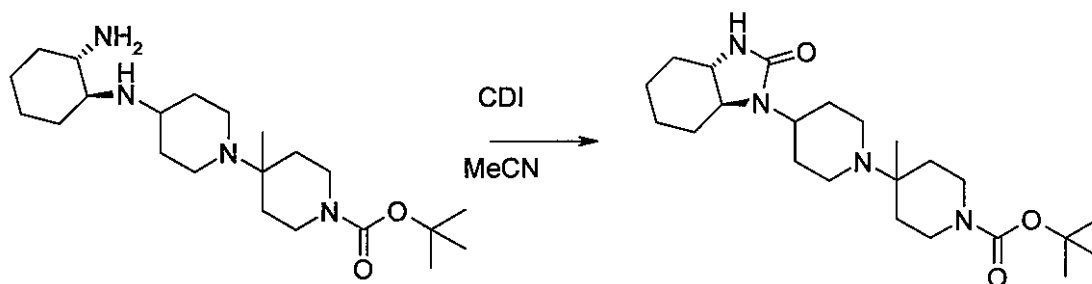
ジクロロメタン (80 mL) 中の *tert*-ブチル 4-メチル-4-(4-オキシ-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.96 g, 10.0 mmol) 及び (1*S*, 2*S*)-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (2.29 g, 20.0 mmol) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.18 g, 15.0 mmol) を加え、そして室温で 12 時間撹拌した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) を加え、相分離し、水層をジクロロメタン (2 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、表題化合物を与え、これは更に精製することなく次の工程に使用した。

20

## 【0163】

工程 E *tert*-ブチル 4-[4-[(3*aS*, 7*aS*)-2-オキシ-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-ヘキサヒドロ-3*H*-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

## 【化 2 5】



30

アセトニトリル (30 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-[[ (1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 mmol) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.95 g, 12.0 mmol) を加え、そして室温で 12 時間撹拌した。真空中で濃縮し、そして水 (20 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) を加え、相分離し、そして水相をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。この残留物を、分取 LC/MS (高 pH) を用いて精製すると、表題化合物を白色固形物として与えた (1.18 g, 28% (二工程にわたって))。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $\text{D}_4$ ) ppm 0.95 (s, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44 - 1.48 (m, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.89 (m, 8 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 1 H)。MS (M+1): 421.3。

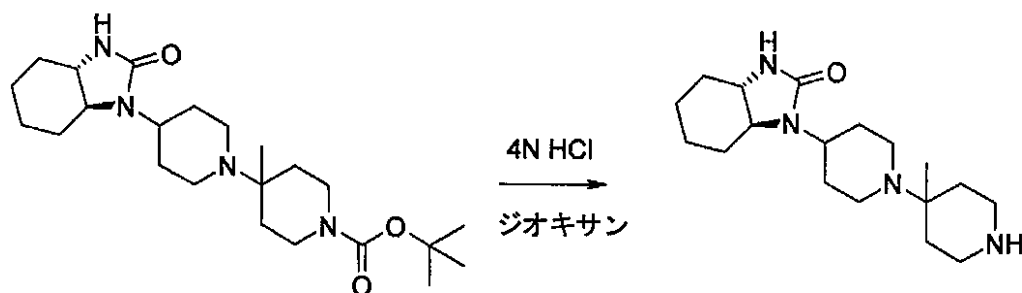
40

## 【0164】

工程 F (3*aS*, 7*aS*)-1-[1-(4-メチル-4-ピペリジル)-4-ピペリジル]-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-ヘキサヒドロ-3*H*-ベンゾイミダゾール-2-オンの製造

50

## 【化 2 6】



10

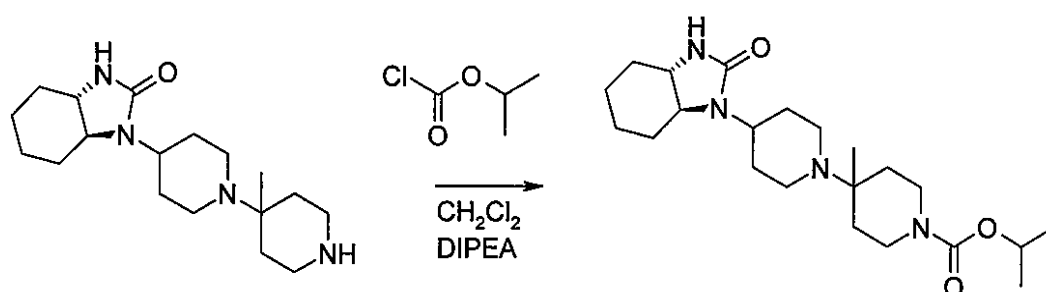
ジオキサン中の 4 N H C l 溶液 ( 1 0 m L , 4 0 . 0 m m o l ) を、tert - ブチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 1 8 g , 2 . 8 m m o l ) に加え、そしてこの混合物を室温で 5 時間撹拌した。溶媒を真空で除去すると、表題化合物の H C l 塩を白色粉末として与えた ( 1 . 0 5 g , 9 5 % )。MS(M+1):321.25。

## 【 0 1 6 5】

工程 G プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

20

## 【化 2 7】



30

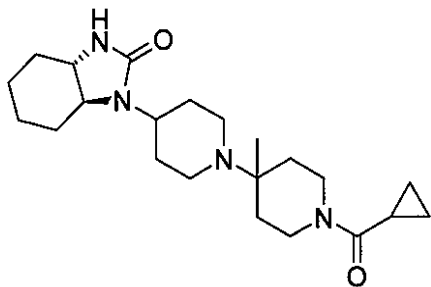
無水ジクロロメタン ( 5 m L ) 中の ( 3 a S , 7 a S ) - 1 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( H C l 塩 , 9 9 m g , 0 . 2 5 m m o l ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 1 2 9 . 3 m g , 1 . 0 m m o l ) の溶液に、0 で、トルエン中の 1 . 0 N イソプロピル クロロホルマーの溶液 ( 0 . 3 m L , 0 . 3 m m o l ) を滴下して加え、そして室温で 3 時間撹拌した。飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 m L )、引き続きジクロロメタン ( 2 0 m L ) を加えた。相分離し、そして水相をジクロロメタンで抽出した ( 2 × 1 0 m L )。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、そして真空で濃縮した。この残留物を分取 L C / M S ( 高 p H ) を用いて精製すると、表題化合物を与えた ( 4 9 m g , 4 8 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) ppm 0.95 (s, 3 H), 1.21 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.31 - 1.49 (m, 6 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.88 (m, 7 H), 1.95 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.26 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 2.89 - 3.15 (m, 4 H), 3.31 - 3.44 (m, 2 H), 3.42 - 3.51 (m, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 4.78 - 4.90 (m, 1 H)。MS (M+1): 407.2。

40

## 【 0 1 6 6】

実施例 3 ( 3 a S , 7 a S ) - 1 - [ 1 - [ 1 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 4 - メチル - 4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン

## 【化 2 8】



10

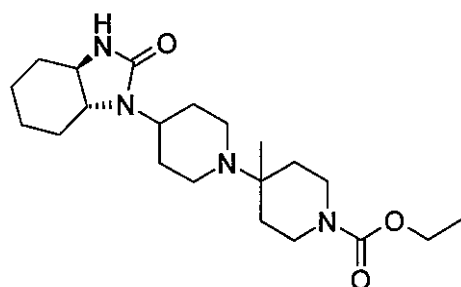
無水DMF (3 mL) 中の (3aS, 7aS) - 1 - [1 - (4 - メチル - 4 - ピペリジル) - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (99 mg, 0.25 mmol) の溶液に、シクロプロパンカルボン酸 (26 mg, 0.3 mmol)、引き続いて HATU (114 mg, 0.3 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL, 0.5 mmol) を加え、そして室温で1時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、ジクロロメタン (15 mL) を加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 及び塩水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、そして真空で濃縮した。残留物を分取LC/MS (高pH) を用いて精製すると、表題化合物が白色粉末として生じた (59 mg, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) ppm 0.71 - 0.89 (m, 4 H), 1.00 (s, 3 H), 1.28 - 1.46 (m, 5 H), 1.50 - 1.68 (m, 2 H), 1.68 - 1.89 (m, 8 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.11 - 2.31 (m, 2 H), 2.86 - 3.02 (m, 2 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 3.47 - 3.70 (m, 4 H), 3.75 - 3.91 (m, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

20

## 【0167】

実施例 4 エチル 4 - [4 - [(3aR, 7aR) - 2 - オキソ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 2 9】



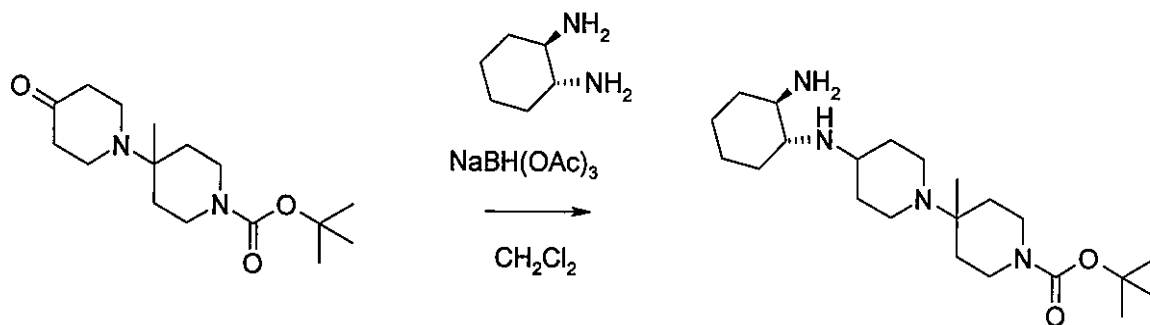
30

## 【0168】

工程 A tert - ブチル 4 - [4 - [[(1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

40

## 【化 3 0】



10

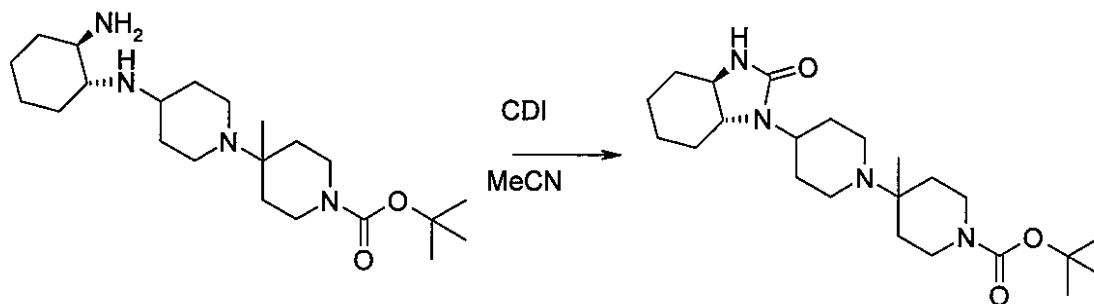
ジクロロメタン (60 mL) 中の *tert*-ブチル 4-メチル-4-(4-オキソ-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g, 6.76 mmol) 及び (1*R*, 2*R*)-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (1.55 g, 13.5 mmol) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.12 g, 10.0 mmol) を加え、室温で12時間撹拌した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) を加え、相分離し、水相をジクロロメタンで抽出した (2 × 60 mL)。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。この粗生成物は、更に精製することなく次の工程で使用した。

20

## 【0169】

工程 B *tert*-ブチル 4-[4-[(3*aS*, 7*aS*)-2-オキソ-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-ヘキサヒドロ-3*H*-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

## 【化 3 1】



30

アセトニトリル (20 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-[[ (1*R*, 2*R*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.30 g, 8.0 mmol) を加え、そしてこの反応混合物を室温で12時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、そしてこの残留物を水 (20 mL) 及びジクロロメタン (80 mL) に溶解した。相分離し、そして水相をジクロロメタンで抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮すると、粗生成物を与え、これを分取 LC / MS (高 pH) で精製すると、表題化合物を白色固形物として与えた (849 mg, 30% (二工程にわたって))。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $\text{D}_4$ ) ppm 0.95 (s, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44 - 1.48 (m, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.89 (m, 8 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 1 H)。MS ( $\text{M}+1$ ): 421.3。

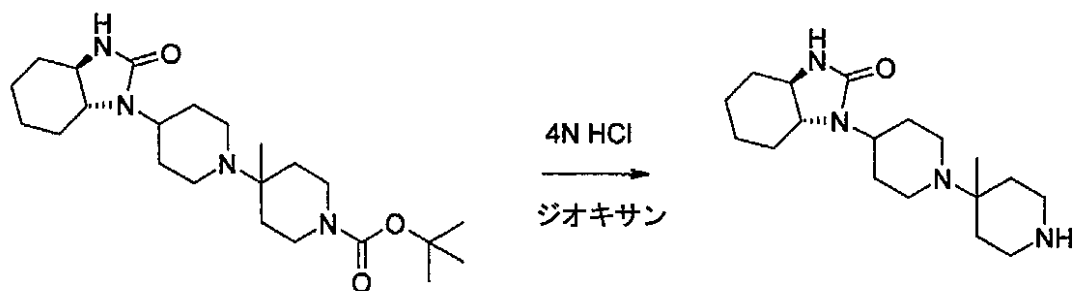
40

## 【0170】

工程 C (3*aR*, 7*aR*)-1-[1-(4-メチル-4-ピペリジル)-4-ピペリジル]-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-ヘキサヒドロ-3*H*-ベンゾイミダゾール-2-オンの製造

50

## 【化 3 2】



10

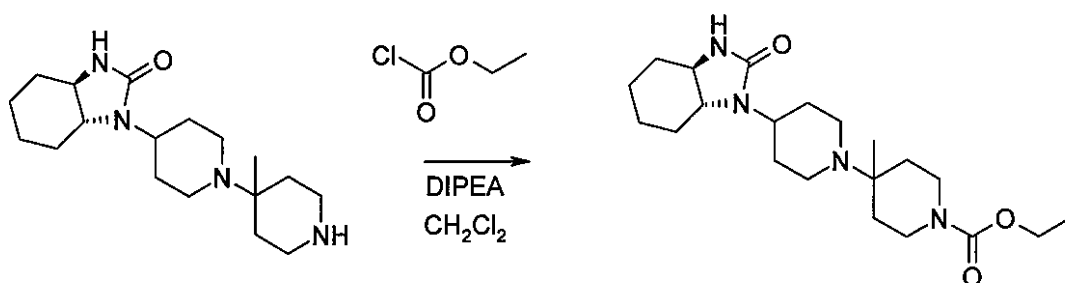
ジオキサン中の 4 N HCl の溶液 ( 8 m L , 3 2 . 0 m m o l ) を、tert - ブチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 8 4 9 m g , 2 . 0 2 m m o l ) に加え、そして混合物を室温で 5 時間撹拌した。溶媒を真空で除去すると、表題化合物の HCl 塩を白色固形物として与えた ( 7 8 9 m g , 9 9 % )。MS(M+1):321.25。

## 【 0 1 7 1】

工程 D エチル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

20

## 【化 3 3】



30

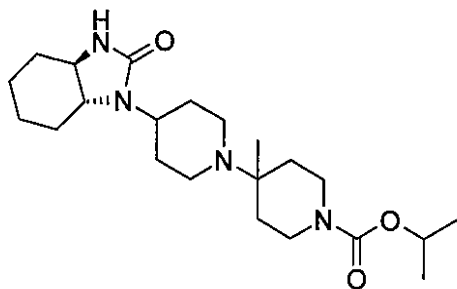
無水ジクロロメタン ( 5 m L ) 中の ( 3 a R , 7 a R ) - 1 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( HCl 塩 , 9 9 m g , 0 . 2 5 m m o l ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 1 2 9 . 3 m g , 1 . 0 m m o l ) の溶液に、0 で、ジクロロメタン中の 1 . 0 N エチル クロロホルマーの溶液 ( 0 . 3 m L , 0 . 3 m m o l ) を滴下して加え、そしてこれを室温で 3 時間撹拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 5 m L )、引き続きジクロロメタン ( 2 0 m L ) を加えた。相分離し、そして水相をジクロロメタン ( 2 × 1 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして真空で濃縮した。この残留物を分取 LC / MS ( 高 pH ) を用いて精製すると、表題化合物を与えた ( 4 8 m g , 4 9 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) ppm 0 . 99 ( s , 3 H ) , 1 . 21 ( t , J = 7 . 03 Hz , 3 H ) , 1 . 31 - 1 . 54 ( m , 6 H ) , 1 . 58 - 2 . 00 ( m , 9 H ) , 2 . 06 - 2 . 35 ( m , 3 H ) , 2 . 88 - 3 . 04 ( m , 2 H ) , 3 . 04 - 3 . 18 ( m , 2 H ) , 3 . 29 - 3 . 4 4 ( m , 2 H ) , 3 . 48 - 3 . 69 ( m , 3 H ) , 4 . 08 ( q , J = 7 . 03 Hz , 2 H )。MS ( M + 1 ) : 393.2。

40

## 【 0 1 7 2】

実施例 5 プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 3 4】



10

無水ジクロロメタン (5 mL) 中の (3aR, 7aR)-1-[1-(4-メチル-4-  
-ピペリジル)-4-ピペリジル]-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H  
-ベンゾイミダゾール-2-オン (HCl 塩, 99 mg, 0.25 mmol) 及びジソ  
プロピルエチルアミン (129.3 mg, 1.0 mmol) の溶液にジクロロメタン中の

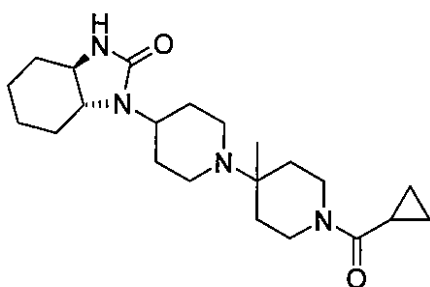
1.0 N イソプロピルクロロホルマーの溶液 (0.3 mL, 0.3 mmol) を、0  
で、滴下して加え、室温で3時間撹拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)、引き続いて  
ジクロロメタン (20 mL) を加えた。相分離し、そしてこの水相をジクロロメタン (2  
× 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そ  
して真空中で濃縮した。この残留物を分取 LC / MS (高 pH) を用いて精製すると、表題  
化合物を与えた (52 mg, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) ppm 0.98  
(s, 3 H), 1.21 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.30 - 1.51 (m, 6 H), 1.61 (d, J=11.33 Hz, 1  
H), 1.67 - 1.89 (m, 7 H), 1.95 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 2.85  
- 3.16 (m, 4 H), 3.28 - 3.41 (m, 2 H), 3.47 - 3.68 (m, 3 H), 4.77 - 4.85 (m, 1 H  
)。MS (M+1): 407.3。

20

## 【0173】

実施例 6 (3aR, 7aR)-1-[1-[1-(シクロプロパンカルボニル)-4-  
メチル-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒ  
ドロ-3H-ベンゾイミダゾール-2-オン

## 【化 3 5】



30

無水 DMF (3 mL) 中の (3aR, 7aR)-1-[1-(4-メチル-4-ピペリ  
ジル)-4-ピペリジル]-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ  
イミダゾール-2-オン (HCl 塩, 99 mg, 0.25 mmol) の溶液に、シクロブ  
ロパンカルボン酸 (26 mg, 0.3 mmol) 引き続いて HATU (114 mg, 0.  
3 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL, 0.5 mmol) を加え  
、そしてこの混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、この残留物をジクロ  
ロメタン (15 mL) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 及び塩水 (10 mL) で  
洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。この残留物を分取 LC / MS (高  
pH) を用いて精製すると、表題化合物を白色粉末として与えた (27 mg, 28%)  
。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) ppm 0.63 - 0.81 (m, 4 H), 0.97 (s, 3 H), 1.  
23 - 1.43 (m, 5 H), 1.51 - 1.82 (m, 9 H), 1.83 - 1.95 (m, 3 H), 2.06 - 2.29 (m,  
2 H), 2.81 - 3.00 (m, 2 H), 2.98 - 3.14 (m, 2 H), 3.33 - 3.64 (m, 4 H), 3.70 - 3

40

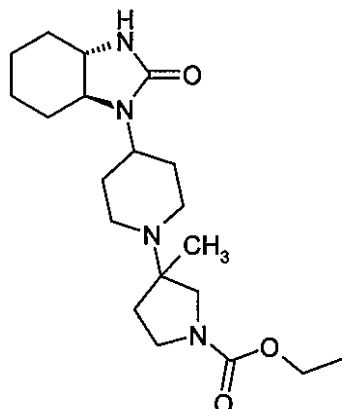
50

.88 (m, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

【 0 1 7 4 】

実施例 7 エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( ジアステレオマーの混合物 )

【 化 3 6 】



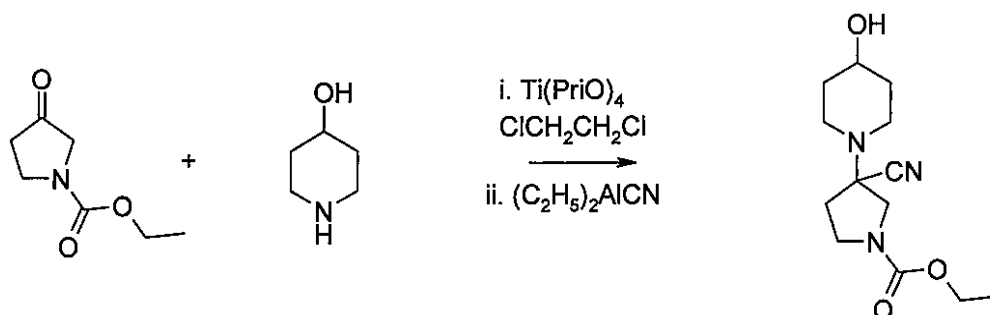
10

【 0 1 7 5 】

工程 A エチル 3 - シアノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル ) ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造

20

【 化 3 7 】



30

1, 2 - ジクロロエタン ( 2 5 m L ) 中の 4 - ヒドロキシピペリジン ( 4 6 4 m g , 4 . 5 8 m m o l ) 及びエチル 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 6 1 0 m g , 3 . 8 2 m m o l ) の攪拌溶液に、チタン イソプロポキシド ( 1 . 0 9 g , 3 . 8 2 m m o l ) を加え、そして混合物を室温で終夜攪拌した。次いで 1 . 0 M 溶液のジエチルアルミニウムシアニド ( 1 . 0 2 g , 9 . 1 7 m m o l ) を室温で加え、そして混合物を 2 4 時間攪拌した。ジクロロメタン ( 2 5 m L ) で希釈し、0 で飽和塩化アンモニウム溶液 ( 1 0 m L ) を用いてクエンチした。次いで混合物を小さなセライトパッドに通してろ過し、そしてこの結果生じるろ液を真空で濃縮すると、表題化合物を黄色ゴム状物質として与えた ( 1 . 0 g )。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz): 4.22 (q, 2H), 4.21-4.1 (dd, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.38 (dd, 1H), 2.9 (brs, 1H), 2.7 (brs, 1H), 2.54-2.35 (m, 3H), 2.18-1.85 (brm, 3H), 1.68-1.45 (m, 3H), 1.25 (t, 3H)。MS (M+1): 268.14。

40

【 0 1 7 6 】

工程 B エチル 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル ) - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造



## 【化 3 8】



10

テトラヒドロフラン (25 mL) 中のエチル 3 - シアノ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g, 3.74 mmol) の攪拌溶液に、0 でトルエン / THF 中のメチルマグネシウムブロミド 1.4 M 溶液 (5.35 mL, 7.48 mmol) を加え、この混合物を室温に温まるにまかせた。混合物を更に室温で 12 時間攪拌し、反応を 0 で、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) でクエンチし、そして酢酸エチル (25 mL) で希釈した。層分離し、そしてこの有機層を塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、表題化合物を淡い色の固形物として与え (830 mg)、これは更に精製することなく次の工程に使用した。

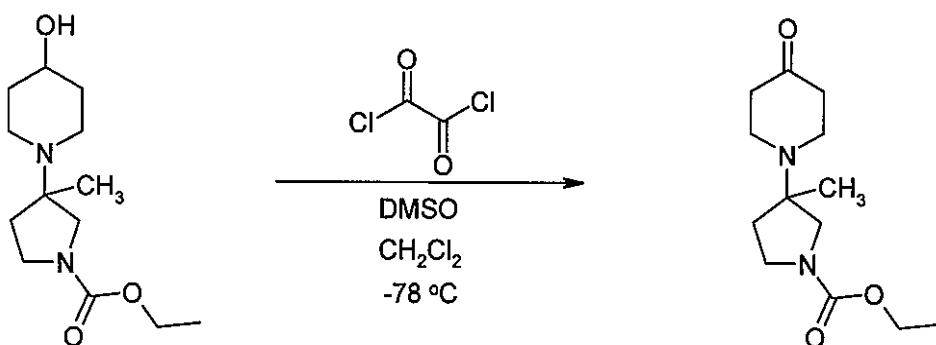
MS(M+1): 257.16。

20

## 【0177】

工程 C エチル 3 - メチル - 3 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの製造

## 【化 3 9】



30

ジクロロメタン中の塩化オキサリルの 2 M 溶液 (617 mg, 4.86 mmol) を、オープン乾燥した丸底スラスコの中に入れ、そして窒素雰囲気下で -78 に冷却した。次いで無水ジクロロメタン (5 mL) 中のジメチルスルホキシド (767 mg, 9.72 mmol) を滴下して加えた。10 分後、ジクロロメタン (10 mL) 中のエチル 3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレートの溶液 (830 mg, 3.24 mmol) を、フラスコ中にカニューレ挿入し、そして更に 10 分間 -78 で攪拌した。次いでトリエチルアミン (1.31 g, 12.96 mmol) を加え、そして -78 で 30 分間攪拌し、30 分かけて 0 に温まるにまかせ、そして塩化アンモニウム飽和溶液 (10 mL) でクエンチした。生成物をジクロロメタン中に抽出し (2 x 50 mL)、そして合わせた有機層を、塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、表題化合物を黄色油状物として与えた (810 mg, 90%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 4.18 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (brs, 2H), 2.75 (brs, 1H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.08 (s, 3H)。MS (M+1): 255.12。

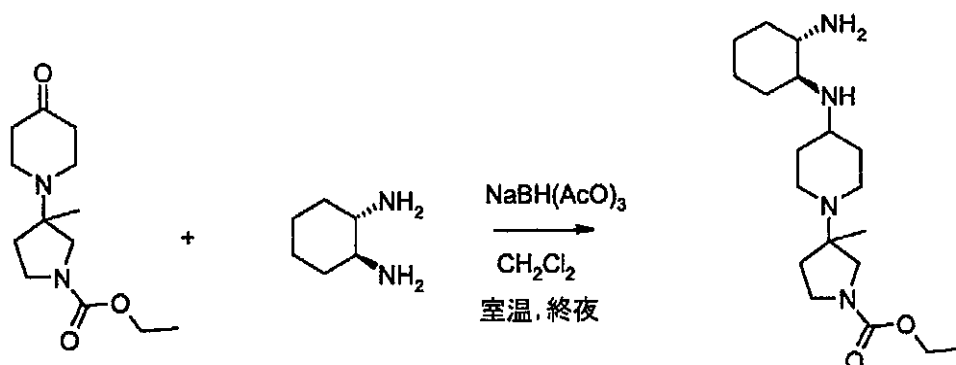
40

## 【0178】

工程 D エチル 3 - [4 - [ (1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ]

50

- 1 - ピペリジル] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物) の製造  
【化 4 0】



10

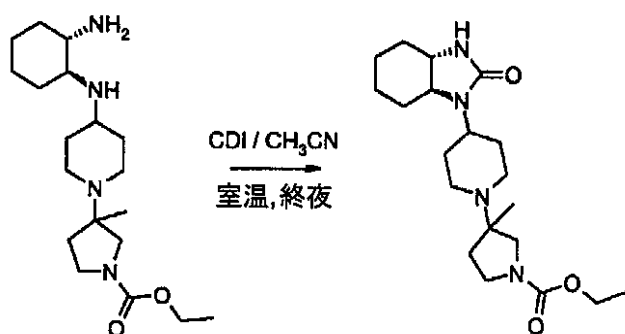
無水ジクロロメタン (20 mL) 中のエチル 3 - メチル - 3 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (810 mg, 3.19 mmol) 及び 1S, 2S - ジアミノシクロヘキサン (733.2 mg, 6.638 mmol) 溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (946.5 mg, 4.47 mmol) を加え、そして室温で終夜撹拌した。次いで反応を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、30 分間撹拌し、そして生成物をジクロロメタン (2 x 50 mL) 中に抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、表題化合物を白色泡状物として与え (600 mg)、これは更に精製することなく次の工程に使用した。MS(M+1): 353.39。

20

【0179】

工程 E エチル 3 - メチル - 3 - {4 - [(3aS, 7aS) - 2 - オキソオクタヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル} ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物) の製造

【化 4 1】



30

無水アセトニトリル (30 mL) 中のエチル 3 - [4 - [(1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ] - 1 - ピペリジル] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (600 mg, 1.70 mmol) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール - (551.92 mg, 3.40 mmol) を加え、室温で 12 時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、水及び塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥した。真空中で濃縮し、そしてこの残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製すると、表題化合物を白色固形物として与えた (45 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 4.15 (q, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.19 (brd, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.76 (brs, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.74 (brd, 1H), 1.65 (brd, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.12 (s, 3H)。MS (M+1): 379.18。

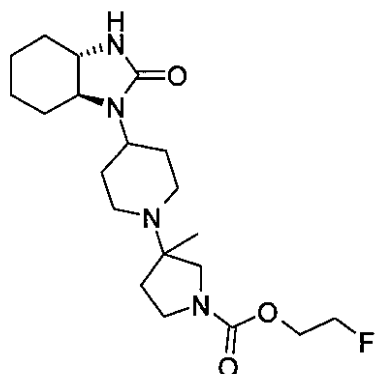
40

【0180】

50

実施例 8 2 - フルオロエチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( ジアステレオマーの混合物 )

【化 4 2】

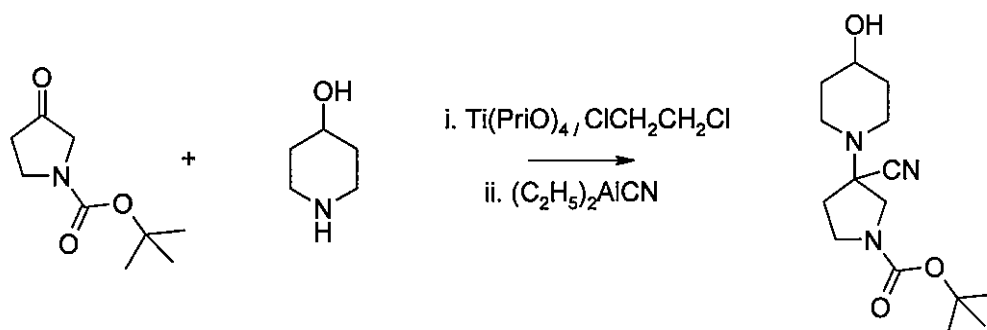


10

【 0 1 8 1】

工程 A tert - ブチル 3 - シアノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル ) ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造

【化 4 3】



20

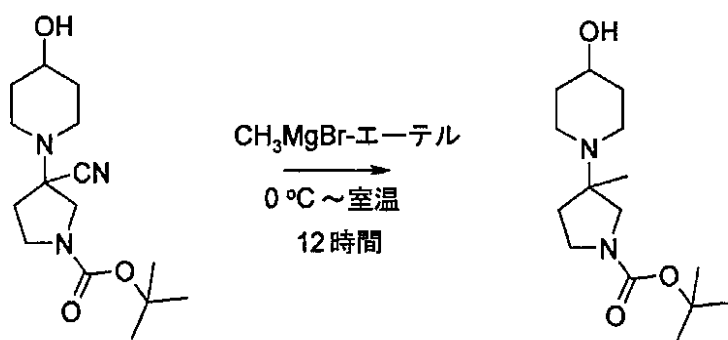
30

実施例 7 の工程 A で使用されている手順に従い、4 - ヒドロキシピペリジン ( 5 . 0 g , 49 . 43 mmol ) 及び tert - ブチル 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 9 . 16 g , 49 . 43 mmol ) から出発して、表題化合物を白色固形物として得た ( 5 g ) 。 MS(M+1) : 296.19。

【 0 1 8 2】

工程 B tert - ブチル 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル ) - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造

【化 4 4】



40

実施例 7 の工程 B で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - シアノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 5 . 0 g , 1

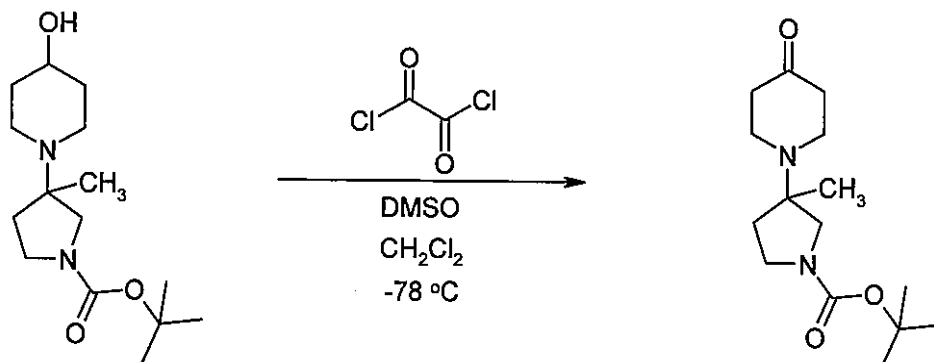
50

6.93 mmol) から出発して、表題化合物を白色固形物として得た (3.5 g)。MS (M+1): 285.19。

【0183】

工程 C tert - ブチル 3 - メチル - 3 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造

【化45】



10

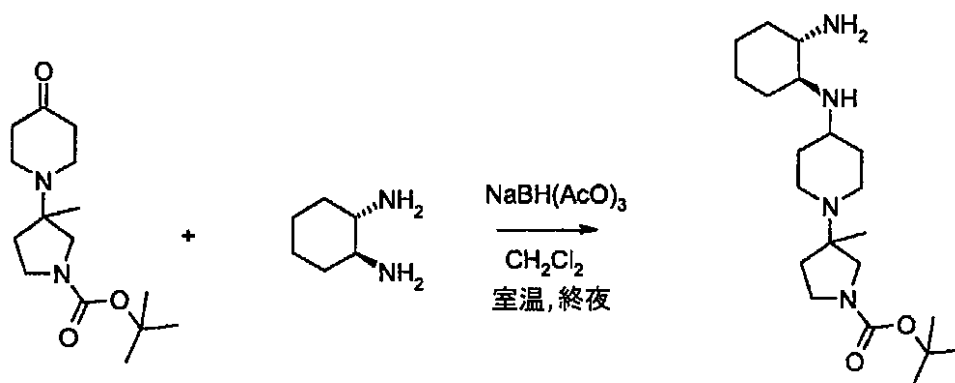
実施例 7 の工程 C で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3.5 g, 12.31 mmol) から出発して、表題化合物を黄色固形物として得た (2.5 g)。MS (M+1): 283.21。

20

【0184】

工程 D tert - ブチル 3 - [4 - [[(1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ] - 1 - ピペリジル] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物) の製造

【化46】



30

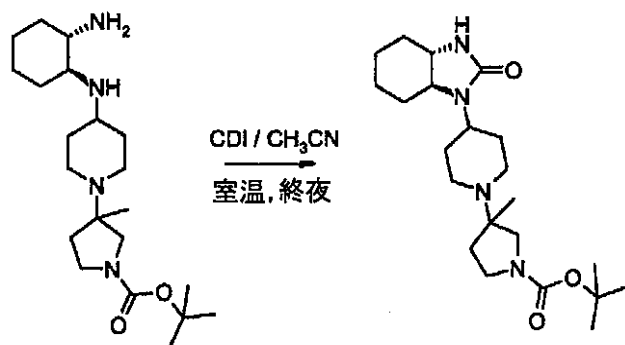
実施例 7 の工程 D で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - メチル - 3 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.7 g, 9.56 mmol) から出発して、表題化合物を白色固形物として得た (2.5 g)。MS (M+1): 381.30。

40

【0185】

工程 E tert - ブチル 3 - [4 - [(3aS, 7aS) - 2 - オキソ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物) の製造

## 【化 4 7】



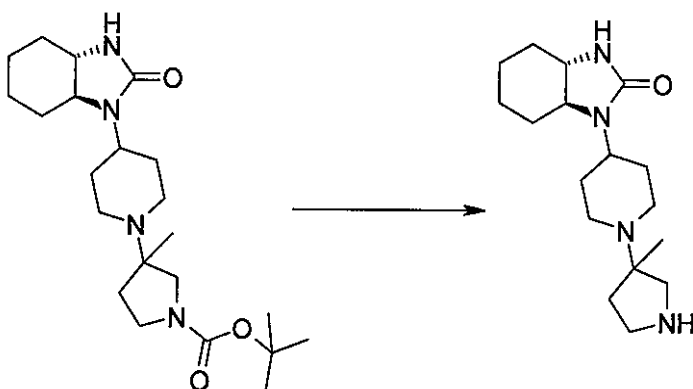
10

実施例 7 の工程 E で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - [ 4 - [ [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 . 5 g , 6 . 5 8 m m o l ) から出発して、表題化合物を白色固形物として得た ( 1 . 8 5 g ) 。 MS ( M + 1 ) : 407.32。

## 【 0 1 8 6 】

工程 F ( 3 a S , 7 a S ) - 1 - [ 1 - ( 3 - メチル - ピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造

## 【化 4 8】



20

30

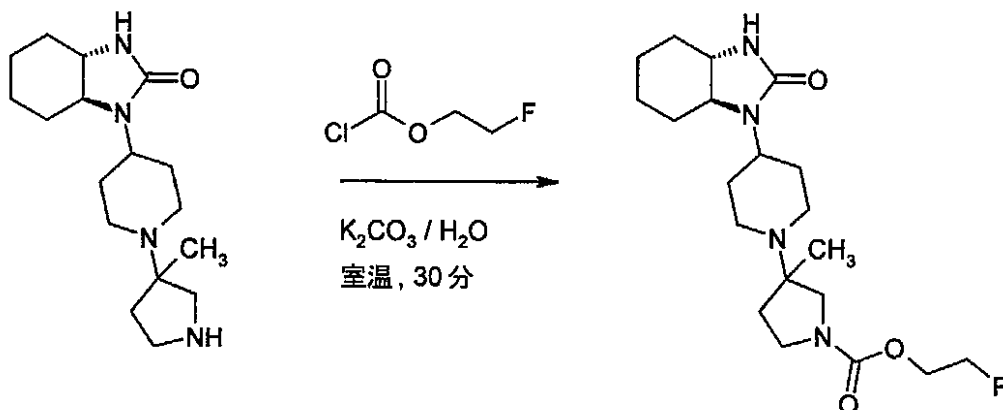
ジオキサン中の tert - ブチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 8 5 g , 4 . 5 5 m m o l ) に、ジオキサン中の 4 N H C l 溶液 ( 1 1 . 4 m L , 4 5 . 5 m m o l ) を加え、そして窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。次いで溶媒を減圧下で除去すると、表題化合物を白色固形物として与え ( 1 . 3 g ) 、これは更に精製することなく次の工程に使用した。 MS ( M + 1 ) : 307.28。

## 【 0 1 8 7 】

工程 G 2 - フルオロエチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造

40

## 【化 4 9】



10

水 (10 mL) 中の (3aS, 7aS) - 1 - [1 - (3 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (1 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (4.0 当量)、引き続いて 2 - フルオロエチルクロロホルマート (1.2 当量) を、室温で加え、そして室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し (2 × 10 mL)、合わせた有機層を、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。この粗生成物を酢酸エチル中メタノール (0 ~ 5 %) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物を与えた (93 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 4.65 (t, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.77 (br t, 1H), 2.47 (m, 3H), 1.98-1.60 (br m, 9H), 1.43 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (M+1): 397.30。

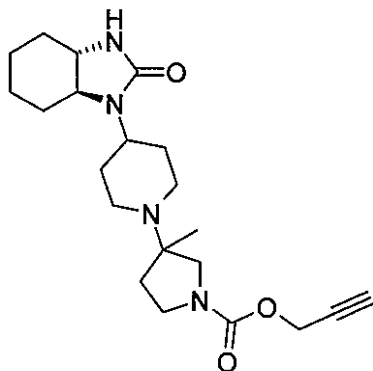
20

## 【0188】

実施例 9 プロパ - 2 - イニル 3 - [4 - [(3aS, 7aS) - 2 - オキソ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート (ジアステレオマーの混合物)

## 【化 5 0】

30



40

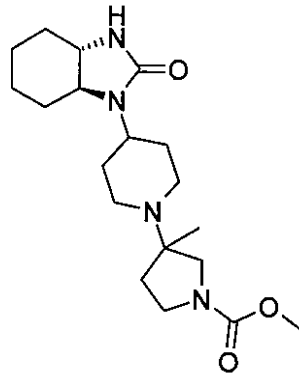
実施例 8 の工程 G で使用されている手順に従い、プロパ - 2 - イニル (ynly) クロロホルマートを用いて、表題化合物を白色固形物として得た (107.2 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 4.76 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.24 (t, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 3H), 1.99-1.60 (br m, 9H), 1.43 (m, 4H), 1.11 (s, 3H)。MS (M+1): 389.30。

## 【0189】

実施例 10 メチル 3 - [4 - [(3aS, 7aS) - 2 - オキソ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル]

50

- 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート (ジアステレオマーの混合物)  
【化 5 1】



10

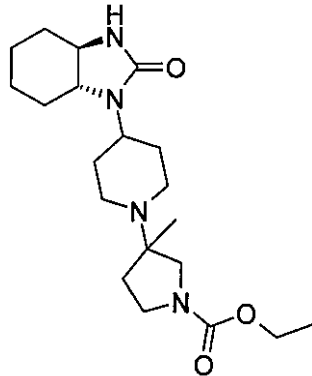
実施例 8 の工程 G で使用されている手順に従い、メチルクロロホルムを用い、表題化合物を白色固形物として得た (100 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): d 4.63 (br s, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 3H), 1.98-1.63 (m, 9H), 1.49 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (M+1): 365.30。

【0190】

実施例 11 エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート (ジアステレオマーの混合物)

20

【化 5 2】

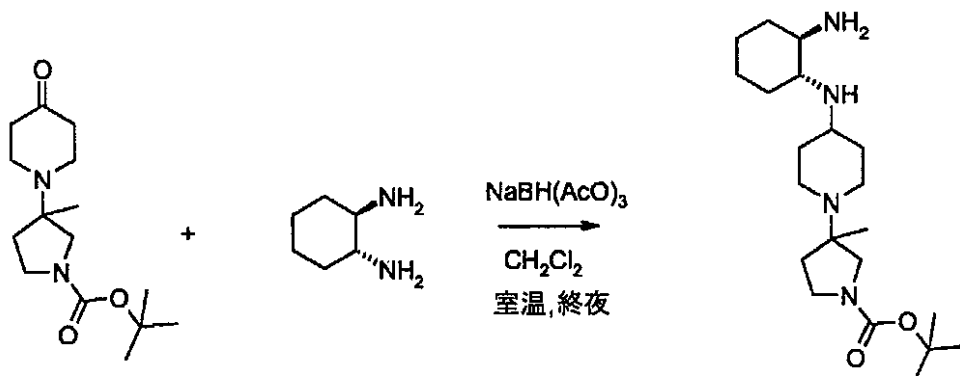


30

【0191】

工程 A tert - ブチル 3 - [ 4 - [ [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート (ジアステレオマーの混合物) の製造

【化 5 3】



40

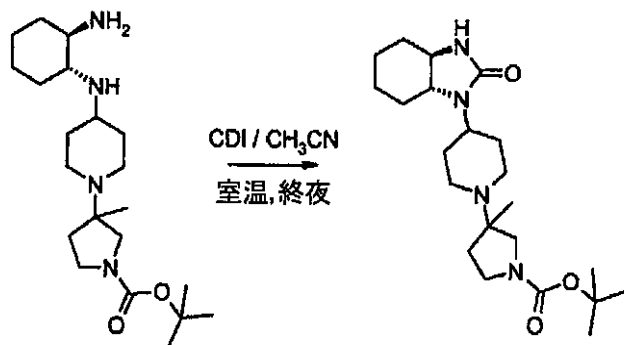
50

実施例 7 の工程 D で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - メチル - 3 - ( 4 - オキソ - 1 - ピペリジル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 300 mg , 1 . 06 mmol ) 及び 1 R , 2 R - ジアミノシクロヘキサン ( 244 . 2 mg , 2 . 12 mmol ) から出発して、表題化合物を得た ( 300 mg ) 。 MS ( M+1 ) : 381.30。

【 0192 】

工程 B tert - ブチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造

【 化 5 4 】



10

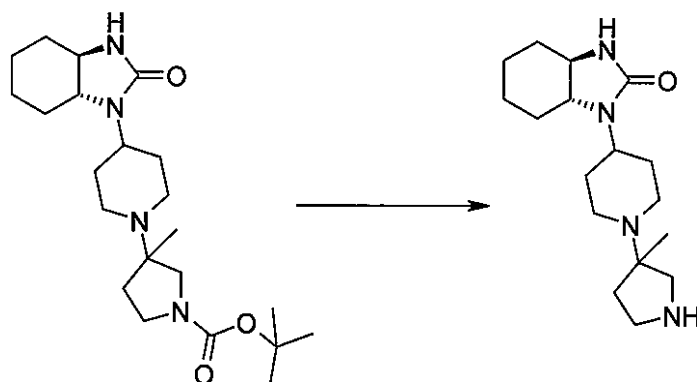
20

実施例 7 の工程 E で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - [ 4 - [ [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 300 mg , 0 . 79 mmol ) から出発して、表題化合物を得た ( 200 mg ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 4.40 ( s , 1H ) , 3.78-3.66 ( m , 2H ) , 3.55-3.27 ( m , 3H ) , 3.13 ( t , 1H ) , 3.00 ( br s , 2H ) , 2.82 ( br m , 1H ) , 2.66 ( br m , 1H ) , 2.40-2.29 ( m , 3H ) , 1.97 ( br d , 1H ) , 1.82-1.68 ( br m , 9H ) , 1.45 ( s , 9H ) , 1.45-1.25 ( m , 2H ) , 1.04 ( s , 3H ) 。

【 0193 】

工程 C ( 3 a R , 7 a R ) - 1 - [ 1 - ( 3 - メチルピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造

【 化 5 5 】



40

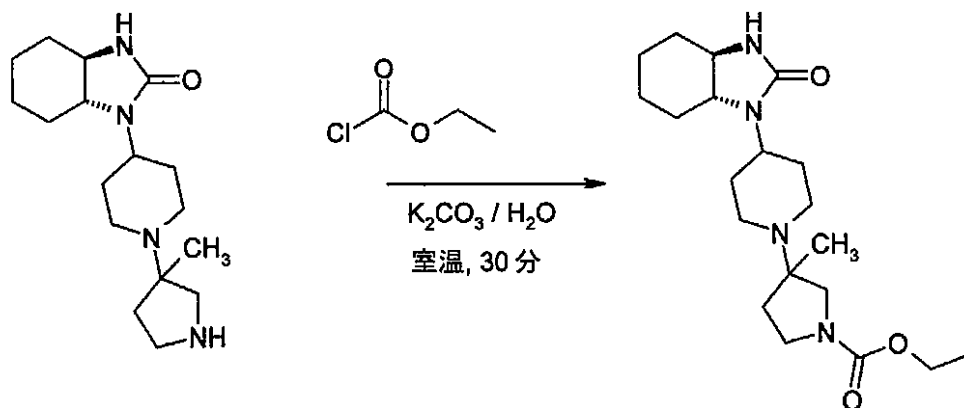
実施例 8 の工程 F で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 200 mg , 0 . 492 mmol ) から出発して、表題化合物を白色固形物として ( 160 mg ) 得、これは更に精製することなく次の工程に使用された。 MS ( M+1 ) : 307.28。

50



## 【 0 1 9 4 】

工程 D エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造  
【 化 5 6 】



10

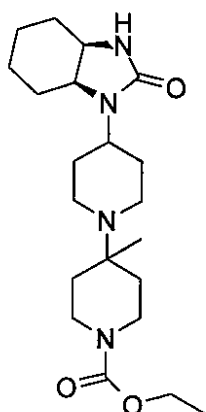
実施例 8 の工程 G で使用されている手順に従い、( 3 a R , 7 a R ) - 1 - [ 1 - ( 3 - メチルピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( 1 6 0 m g , 0 . 5 2 2 m m o l ) 及びエチルクロロホルマート ( 8 5 m g , 0 . 7 8 3 m m o l ) から出発して、表題化合物をガム状物質として得た ( 1 2 0 m g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( メタノール- $\text{D}_4$  ) 4.60 ( brs, 1H ) , 4.13-4.08 ( q, 2H ) , 3.74-3.51 ( m, 4H ) , 3.43-3.34 ( m, 2H ) , 3.20 ( br d, 1H ) , 3.04-2.90 ( m, 3H ) , 2.73 ( br s, 1H ) , 2.4-2.31 ( m, 3H ) , 1.98-1.60 ( br m, 8H ) , 1.43 ( m, 3H ) , 1.25 ( t, 3H ) , 1.10 ( s, 3H ) 。 MS ( M+1 ) : 379.34。

20

## 【 0 1 9 5 】

実施例 1 2 エチル 4 - [ 4 - [ ( シス ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 化 5 7 】



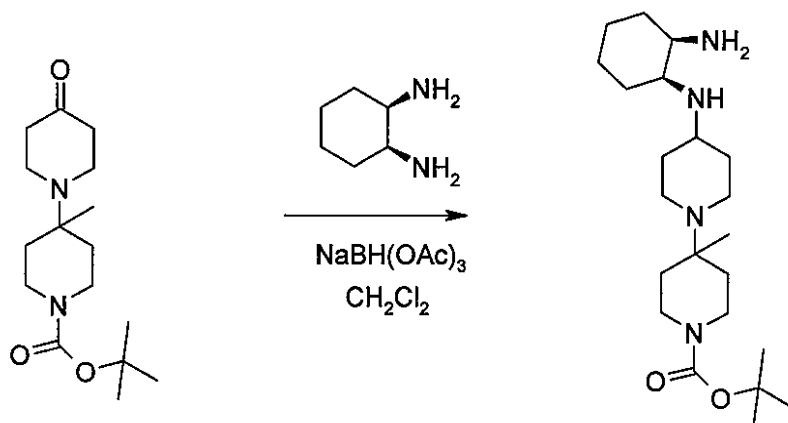
30

40

## 【 0 1 9 6 】

工程 A tert - ブチル 4 - [ 4 - [ [ ( シス ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

## 【化 5 8】



10

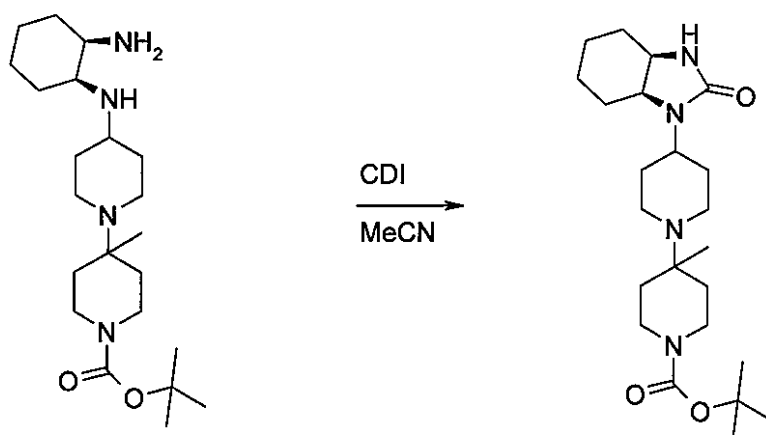
ジクロロメタン (10 mL) 中のシス - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0.850 mL, 7.22 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - メチル - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.39 g, 3.61 mmol)、引き続きナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.918 g, 4.33 mmol) を加え、そしてこの混合物を室温で終夜撹拌した。次いで混合物を 1 N NaOH でクエンチし、そしてジクロロメタンを加えた。相分離し、そして水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、乾燥し、そして真空中で濃縮すると表題化合物を与え、これは更に精製することなく次の工程に使用した。MS (M+1): 395.37。

20

## 【0197】

工程 B tert - ブチル 4 - [4 - [(シス) - 2 - オキソ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

## 【化 5 9】



30

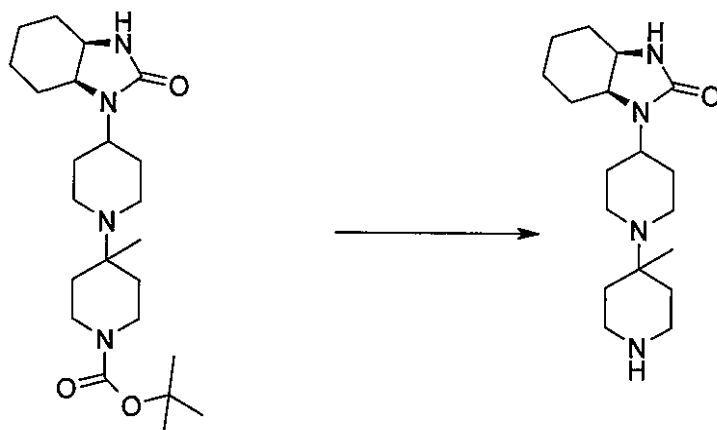
40

アセトニトリル (30 mL) 中の tert - ブチル 4 - [4 - [(シス) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.4 g, 3.55 mmol) の溶液に、1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.575 g, 3.55 mmol) を加え、そしてこの混合物を室温で終夜撹拌した。真空中で濃縮し、そして残留物をジクロロメタンで希釈した。次いで 1 N NaOH の溶液を加え、水相を分離し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、乾燥し、そして真空中で濃縮した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / ジクロロメタングラジエント) によって精製すると、表題化合物を与え (1.4 g)、これは更に精製することなく次の工程に使用した。MS (M+1): 421.38。

## 【0198】

50

工程 C (シス) - 1 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンの製造  
【化 6 0】



10

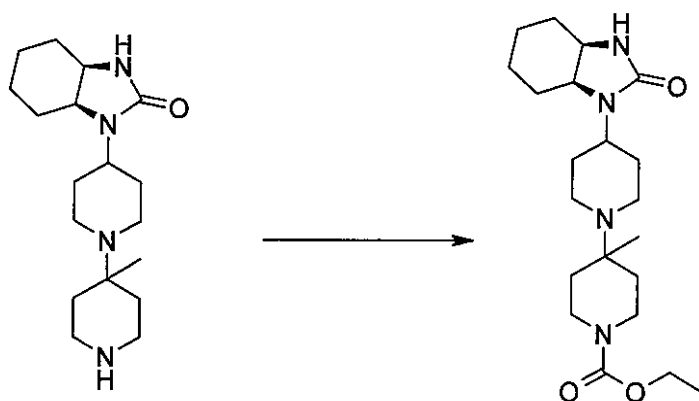
メタノール ( 2 5 m L ) 中の (シス) - 1 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( 1 . 4 g , 3 . 3 3 m m o l ) の溶液に、ジオキサン中の塩酸の 4 M 溶液 ( 1 0 m L , 4 0 . 0 0 m m o l ) を加え、そしてこの混合物を室温で終夜撹拌した。真空で濃縮すると、表題化合物を白色固形物として与え ( 1 . 4 g )、これは更に精製することなく次の工程に使用した。MS (M+1): 321.31。

20

【 0 1 9 9 】

工程 D エチル 4 - [ 4 - [ (シス) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造

【化 6 1】



30

ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の粗製 (シス) - 1 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( H C l 塩 , 0 . 3 g ) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 3 3 7 g , 2 . 6 1 m m o l )、引き続いてジクロロメタン ( 1 m L ) 中のエチルクロロホルマート ( 0 . 1 1 9 g , 1 . 0 9 m m o l ) の溶液を 0 で 3 0 分かけて滴下して加え、そしてこの混合物をこの温度で 2 時間撹拌した。次いで混合物を、氷でクエンチし、そしてジクロロメタンで希釈し、そしてこの水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、乾燥し、そして真空で濃縮した。次いで残留物を分取 LC / MS ( 高 p H ) によって精製すると、表題化合物をオフホワイト色の固形物として与えた ( 6 0 m g , 1 8 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - D ) ppm 0.88 ( s , 3 H ), 1.07 - 1.21 ( m , 1 H ), 1.23 ( t , J = 7.03 Hz , 3 H ), 1.29 - 1.43 ( m , 3 H ), 1.45 - 1.92 ( m , 13 H ),

40

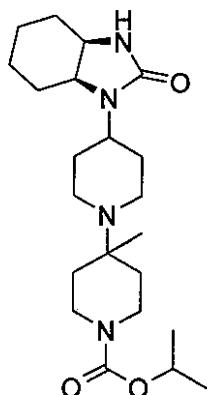
50

2.02 - 2.24 (m, 2 H), 2.81 - 3.01 (m, 2 H), 3.23 - 3.40 (m, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 5 H), 4.10 (q, J=7.29 Hz, 2 H)。MS (M+1): 393.28。

【 0 2 0 0 】

実施例 13 プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ (シス) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 6 2 】



10

ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の (シス) - 1 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( H C l 塩 , 0 . 3 g , 0 . 7 6 m m o l ) の溶液に、0 で、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 3 1 5 g , 2 . 4 4 m m o l ) 引き続いてイソプロピルクロロホルマート ( 0 . 1 1 2 g , 0 . 9 2 m m o l ) を 3 0 分かけて滴下して加え、そして 0 で 2 時間撹拌した。反応を 1 N N a O H でクエンチし、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、乾燥し、そして真空中で濃縮した。次いで残留物を分取 L C / M S ( 高 p H ) を用いて精製すると、表題化合物を与え ( 1 2 7 m g , 4 1 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム-D ) ppm 0.86 ( s , 3 H ) , 1.06 - 1.18 ( m , 1 H ) , 1.20 ( d , J=6.25 Hz , 6 H ) , 1.27 - 1.42 ( m , 3 H ) , 1.44 - 1.90 ( m , 12 H ) , 1.98 - 2.26 ( m , 2 H ) , 2.77 - 2.99 ( m , 2 H ) , 3.20 - 3.39 ( m , 2 H ) , 3.40 - 3.72 ( m , 5 H ) , 4.16 - 4.36 ( m , 1 H ) , 4.72 - 4.92 ( m , 1 H ) 。 MS ( M+1 ) : 407.30。

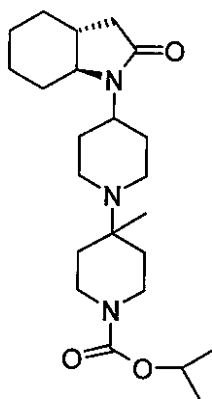
20

30

【 0 2 0 1 】

実施例 14 プロパン - 2 - イル 4 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 6 3 】



40

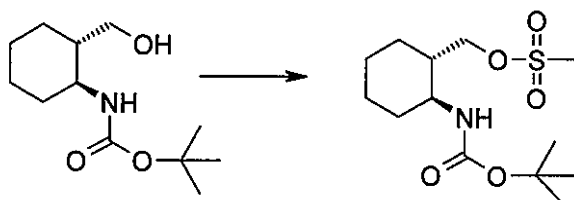
【 0 2 0 2 】

工程 A tert - ブチル N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( メチルスルホニルオキシメチ

50

ル)シクロヘキシル]カルバマートの製造

【化64】



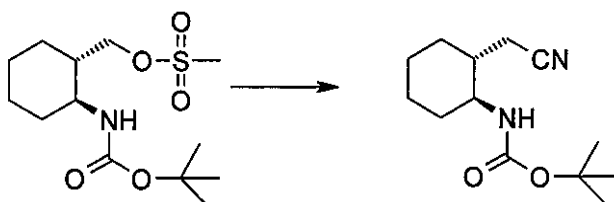
ジクロロメタン(10 mL)中のtert-ブチル N-[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カルバマート(1.3 g, 5.68 mmol)の溶液に、0 でメタンスルホニルクロリド(0.52 mL, 6.75 mmol)を滴下して加えた。次いでトリエチルアミン(1 mL)を加え、そしてこの混合物を2時間撹拌した。反応混合物を氷でクエンチし、そしてジクロロメタンに希釈した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液及び塩水で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮すると、表題化合物を褐色固形物として与えた(1.8 g)。MS(M+1):308.16。

10

【0203】

工程B tert-ブチル N-[(1S, 2R)-2-(シアノメチル)シクロヘキシル]カルバマートの製造

【化65】



20

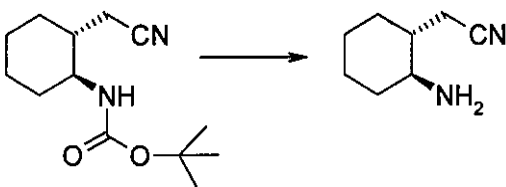
無水DMSO中のtert-ブチル N-[(1S, 2S)-2-(メチルスルホニルオキシメチル)シクロヘキシル]カルバマート(1.8 g)の溶液に、シアニ化カリウム(0.52 g, 7.76 mL)を加え、次いでこの混合物をN<sub>2</sub>のもとで、90 で4時間加熱した。混合物を冷却し、次いで水(50 mL)に注ぎ、そしてエーテル(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、真空中で濃縮すると表題化合物を与えた。

30

【0204】

工程C 2-[(1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル]アセトニトリルの製造

【化66】



40

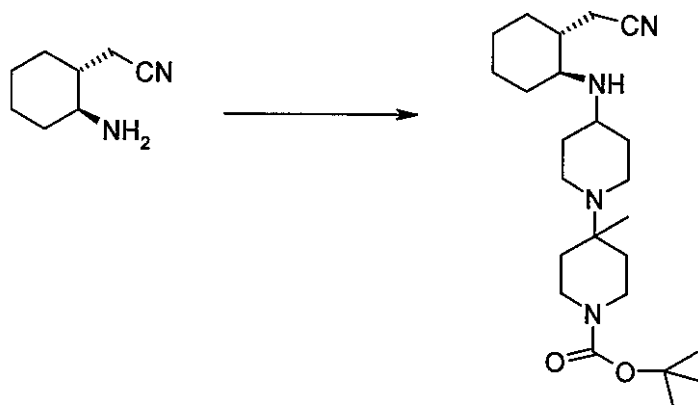
MeOH(40 mL)中のtert-ブチル N-[(1S, 2R)-2-(シアノメチル)シクロヘキシル]カルバマート(2 g)及びジオキサン中の4M HCl(20 mL)の溶液を室温で2時間撹拌し、真空中で濃縮すると、表題化合物を黄色油状物として与え、これは更に精製することなく次の工程に使用した。

【0205】

工程D tert-ブチル 4-[4-[[[(1S, 2R)-2-(シアノメチル)シクロヘキシル]アミノ]-1-ピペリジル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシラートの製造

50

## 【化 6 7】



10

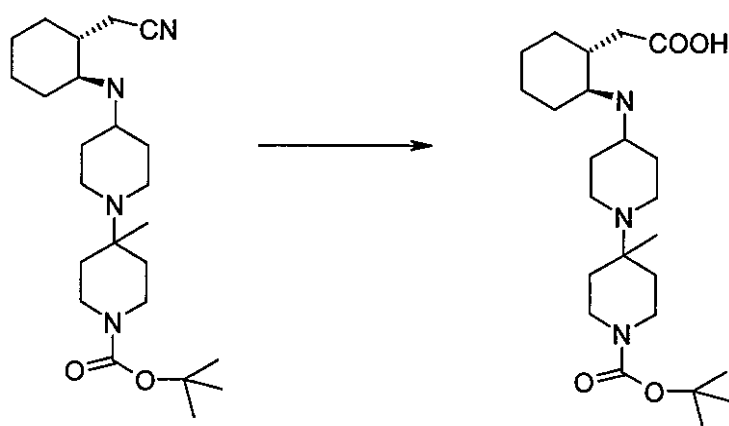
MeOH (10 mL) 中の 2 - [ (1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アセトニトリル (HCl 塩, 0.7 g, 3.32 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.48 mL, 3.47 mmol)、引き続いて tert - ブチル 4 - メチル - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g, 3.38 mmol) を室温で加えた。次いで MeOH (2 mL) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.34 g, 4.93 mmol) 及び塩化亜鉛 (II) (0.22 g, 1.62 mmol) を含む溶液を滴下して加え、そしてこの混合物を室温で終夜撹拌した。真空で濃縮し、残留物をジクロロメタン (100 mL) に希釈し、そして 1 N NaOH (10 mL) で洗浄した。水相を分離し、そしてジクロロメタンで抽出した (2 × 20 mL)。合わせた有機相を、塩水で洗浄しそして真空で濃縮すると、表題化合物を与え、これは精製することなく次の工程で使用された。MS (M+1): 419.37。

20

## 【0206】

工程 E 2 - [ (1R, 2S) - 2 - [ [1 - [4 - メチル - 1 - [ (2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル ] - 4 - ピペリジル ] - 4 - ピペリジル ] アミノ ] シクロヘキシル ] 酢酸の製造

## 【化 6 8】



30

40

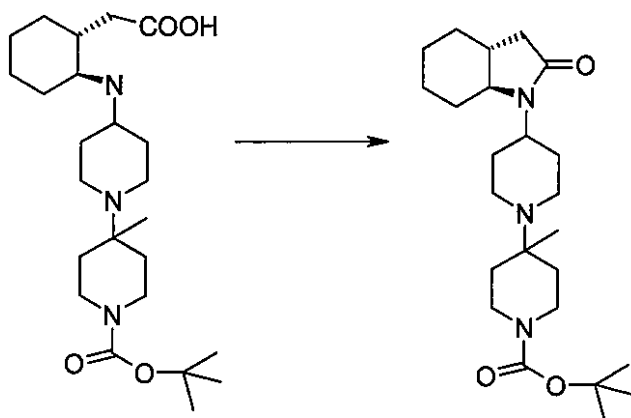
EtOH (30 mL) 中の tert - ブチル 4 - [4 - [ [ (1S, 2R) - 2 - (シアノメチル) シクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの溶液及び 2 N NaOH 水溶液 (10 mL) を、終夜加熱・還流した。次いで 2 N NaOH (12 mL) を追加して加え、真空で濃縮した。残留物を、1 N HCl を用いて酸性にし (pH 3 - 4) そして真空で濃縮した。固体残留物を MeOH で洗浄し、ろ過し、そしてろ液を、真空で濃縮すると、表題化合物を与え、これは更に精製することなく次の工程に使用した。MS (M+1): 438.42。

## 【0207】

工程 F tert - ブチル 4 - [4 - [ (3aR, 7aS) - 2 - オキソ - 3a, 4,

50

5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラートの製造  
【化69】



10

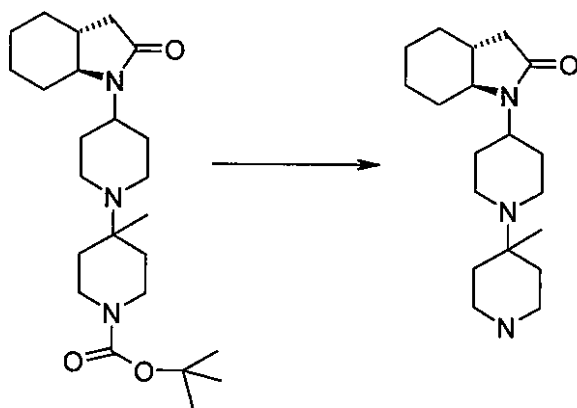
DMF (10 mL) 中の 2 - [(1R, 2S) - 2 - [[1 - [4 - メチル - 1 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] - 4 - ピペリジル] - 4 - ピペリジル] アミノ] シクロヘキシル] 酢酸、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 3.36 mmol) 及び HATU (0.7 g, 1.84 mmol) の溶液を室温で終夜撹拌した。反応を水でクエンチし、真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル (100 mL) に希釈し、1 N NaOH (10 mL) で洗浄した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を、乾燥し、そして真空で濃縮すると、表題化合物を与えた。MS(M+1): 420.38。

20

【0208】

工程 G (3aR, 7aS) - 1 - [1 - (4 - メチル - 4 - ピペリジル) - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 2 - オンの製造

【化70】



30

40

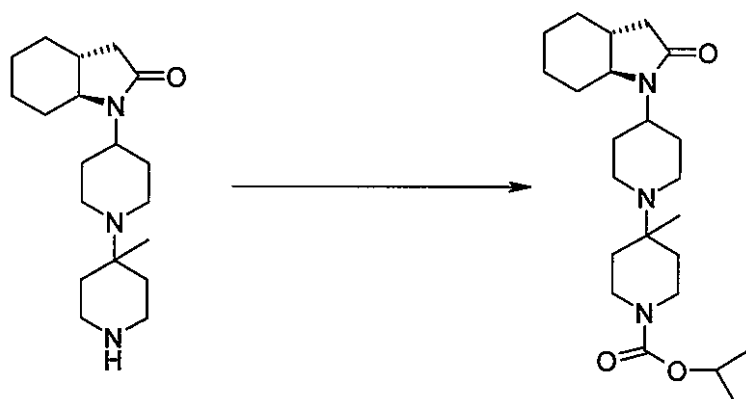
MeOH (14 mL) 中の tert - ブチル 4 - [4 - [(3aR, 7aS) - 2 - オキシ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート及びジオキサン中の 4 M HCl (5 mL) の溶液を室温で終夜撹拌した。真空で濃縮し、そしてこの残留物を分取 LC / MS (高 pH) で精製すると、表題化合物を無色油状物として与えた (0.41 g)。MS(M+1): 320.30。

【0209】

工程 H tert - ブチル 4 - [4 - [(3aR, 7aS) - 2 - オキシ - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

## 【化 7 1】



10

ジクロロメタン (5 mL) 中の (3aR, 7aS) - 1 - [1 - (4 - メチル - 4 - ピペリジル) - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 2 - オン (100 mg, 0.31 mmol) 及びトリエチルアミン (0.044 mL, 0.31 mmol) の溶液に、イソプロピルクロロホルマート (0.313 mL, 1 M 溶液 (トルエン中), 0.31 mmol) を 0 で滴下して加え、そして 2 時間撹拌した。ジクロロメタン (60 mL) で希釈し、そして 1 N NaOH (10 mL) を加えた。相分離し、そして水相をジクロロメタンで抽出した (2 × 15 mL)。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、真空で濃縮し、そして残留物を分取 LC / MS (高 pH) によって精製すると、表題化合物を与えた (63 mg, 49.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.85 (s, 3 H), 1.19 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.21 - 1.43 (m, 6 H), 1.48 - 1.87 (m, 10 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.28 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 2.32 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 2.88 (t, J=12.70 Hz, 2 H), 2.97 (t, J=8.59 Hz, 1 H), 3.20 - 3.35 (m, 2 H), 3.39 - 3.58 (m, 2 H), 3.90 (t, J=12.30 Hz, 1 H), 4.76 - 4.93 (m, 1 H)。MS (M+1): 406.2。

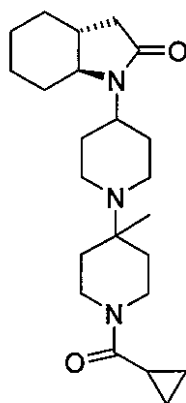
20

## 【0210】

実施例 15 (3aR, 7aS) - 1 - [1 - [1 - (シクロプロパンカルボニル) - 4 - メチル - 4 - ピペリジル] - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 2 - オン

30

## 【化 7 2】



40

DMF (3 mL) 中の (3aR, 7aS) - 1 - [1 - (4 - メチル - 4 - ピペリジル) - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 2 - オン (70 mg, 0.22 mmol) の溶液に、シクロプロパンカルボン酸 (18.86 mg, 0.22 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.046 mL, 0.26 mmol) を室温で加えた。5 - 10 分後、HATU (83 mg, 0.22 mmol) を加え、そしてこの混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物をジ

50



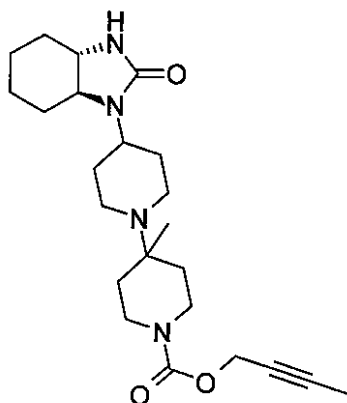
クロロメタン (60 mL) に溶解し、そして 1 N NaOH (7 mL) 及び塩水で洗浄し、そして真空で濃縮した。残留物を分取 LC / MS (高 pH) によって精製すると、表題化合物を与えた (58 mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.54 - 0.74 (m, 2 H), 0.77 - 0.95 (m, 2 H), 0.84 (s, 3 H), 1.01 - 1.44 (m, 6 H), 1.45 - 1.84 (m, 11 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.40 (m, 2 H), 2.73 - 3.06 (m, 3 H), 3.17 - 3.32 (m, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.44 - 3.68 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.81 - 3.97 (m, 1 H)。MS (M+1): 388.3。

【0211】

実施例 16: ブタ - 2 - イニル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート

10

【化73】



20

水 (3.00 mL) 中の ( 3 a S , 7 a S ) - 3 - [ 1 - ( 4 - メチル - 4 - ピペリジル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( HCl 塩 , 0.4105 g , 1.15 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 0.170 g , 1.23 mmol ) の溶液に、ジクロロメタン ( 3 mL ) 中のブタ - 2 - イニル クロロホルマー ( 0.156 mL , 1.38 mmol ) の溶液を加えた。この反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をバリアン社の hydrometrix varian column chem elut cartridge column 中に注ぎ、そしてジクロロメタン ( 3 カラム量 ) でリンスした。真空で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 0 ~ 50 % MeOH / 酢酸エチル ) 、引き続いて分取 LC / MS ( 高 pH ) によって精製すると、表題化合物を与えた ( 0.036 g , 7.59 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム-D ) ppm 1H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ppm 1.30 - 1.47 ( m , 6H ) , 1.49 ( s , 2H ) , 1.62 - 1.76 ( m , 1H ) , 1.76 - 2.00 ( m , 9H ) , 2.34 ( s , 2H ) , 2.72 - 2.98 ( m , 6H ) , 2.99 - 3.09 ( m , 2H ) , 3.49 - 3.85 ( m , 2H ) , 4.11 ( s , 1H ) , 4.27 ( s , 2H ) , 4.49 ( s , 1H ) , 4.61 - 4.72 ( m , 2H ) 。 MS ( M+1 ) : 417.3。

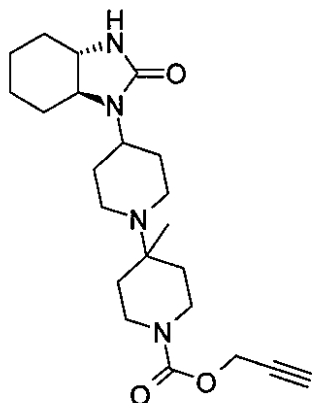
30

【0212】

実施例 17: プロパ - 2 - イニル 4 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシラート

40

## 【化 7 4】



10

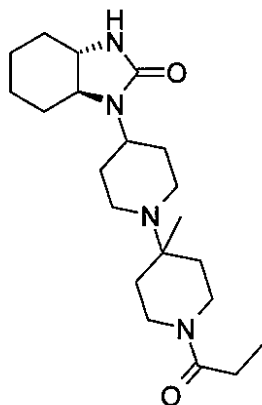
実施例 16 で使用されている手順に従って、(3aS, 7aS)-3-[1-(4-メチル-4-ピペリジル)-4-ピペリジル]-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (HCl 塩, 181mg, 0.51mmol) 及びプロパ-2-イニル クロロホルムート (0.050mL, 0.51mmol) から出発して、表題化合物を分取 LC/MS (高 pH) による精製後得た (19.40mg, 9.50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.29 - 1.47 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.76 - 2.01 (m, 8H), 2.29 - 2.44 (m, 2H), 2.82 (t, J=9.96 Hz, 5H), 2.90 (d, J=10.55 Hz, 2H), 3.03 (d, J=6.64 Hz, 1H), 3.68 (t, J=9.57 Hz, 2H), 4.06 - 4.17 (m, 1H), 4.27 (d, J=19.53 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.76 (s, 1H)。MS (M+1): 403.3。

20

## 【0213】

実施例 18 : (3aS, 7aS)-3-[1-(4-メチル-1-プロパノイル-4-ピペリジル)-4-ピペリジル]-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン

## 【化 7 5】



30

40

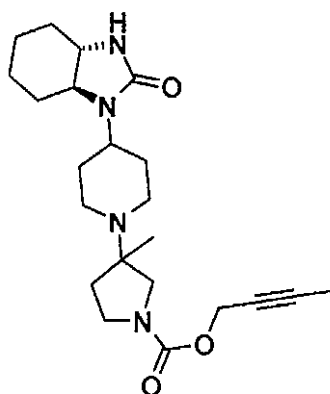
実施例 14 の工程 H で使用されている手順に従い、(3aS, 7aS)-3-[1-(4-メチル-4-ピペリジル)-4-ピペリジル]-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (HCl 塩, 1.5g, 3.8mmol) 及びプロパノイルクロリド (0.43mL, 4.89mmol) から出発して、表題化合物をフラッシュクロマトグラフィー (4% MeOH (ジクロロメタン中)) による精製後、得た (740mg, 51.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.96 (s, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.3 - 1.5 (m, 6H), 1.4 - 1.9 (m, 8H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 3H), 2.32 - 2.4 (m, 2H), 2.84 - 3.08 (m, 4H), 3.23 - 3.4 (m, 2H), 3.42 - 3.5 (m, 1H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 3.7 - 3.8 (m, 1H), 4.43 (s, 1H)。MS (M+1): 377.16。

50

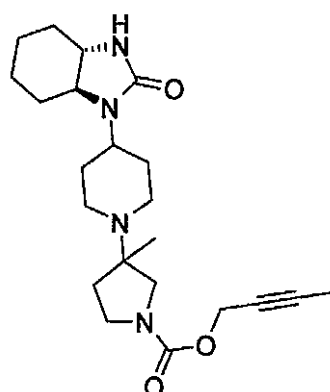
## 【 0 2 1 4 】

実施例 19 (ジアステレオマー 1) 及び実施例 20 (ジアステレオマー 2) : ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 化 7 6 】



ジアステレオマー 1



ジアステレオマー 2

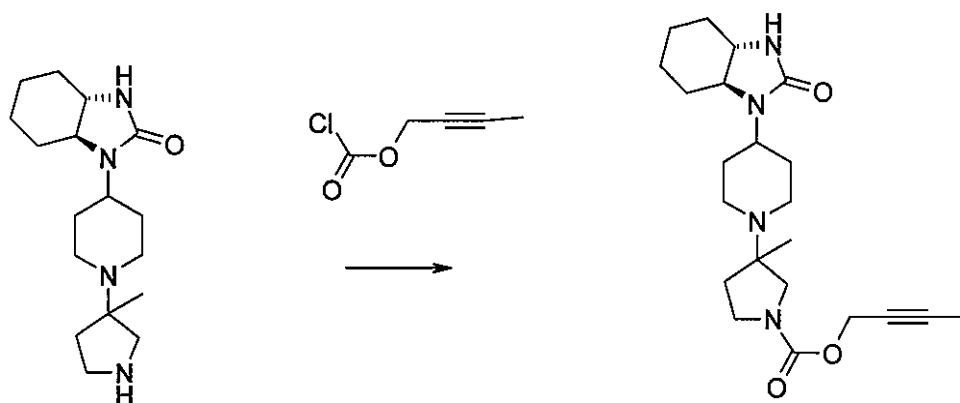
10

20

## 【 0 2 1 5 】

工程 A : ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物) の製造

## 【 化 7 7 】



30

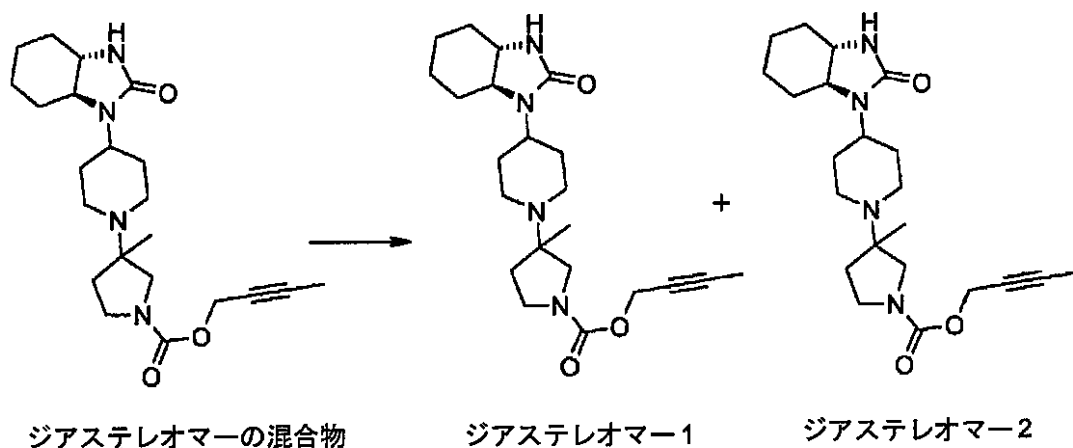
実施例 16 で使用されている手順に従って、( 3 a S , 7 a S ) - 3 - [ 1 - ( 3 - メチル - ピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( H C l 塩 , 0 . 6 g , 1 . 7 5 m m o l ) 及びブタ - 2 - イニル クロロホルマート ( 0 . 2 1 8 m L , 1 . 9 2 m m o l ) から出発して、表題化合物を分取 L C / M S ( 高 p H ) による精製後、ジアステレオマーの混合物として得た ( 0 . 2 3 9 g , 3 3 . 9 % ) 。 MS ( M + 1 ) : 403.3。

40

## 【 0 2 1 6 】

工程 B : ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレートのジアステレオマーの分離

## 【化 7 8】



10

ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 0 . 2 2 0 g , 0 . 5 5 m m o l ) のジアステレオマーの混合物を超臨界液体クロマトグラフィー (Supercritical fluid chromatography) ( O J キラルカラム , 溶離剤 : 主たる溶離剤として 1 0 % E t O H + 0 . 1 % ジメチルエチルアミン及び C O <sub>2</sub> ) 分離すると、ブタ - 2 - イニル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 1 及びジアステレオマー 2 を与えた。

20

## 【 0 2 1 7 】

ジアステレオマー 1 ( 実施例 1 9 ) : ( 0 . 0 8 3 g ) 、保持時間 : 2 . 2 1 分 (Supercritical fluid chromatography, Chiral OJ Column , 溶離剤 : 主たる溶離剤として 2 0 % E t O H + ジメチルエチルアミン及び C O <sub>2</sub> , 室温 ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - D ) ppm 1.37 ( s , 7H ) , 1.71 - 1.83 ( m , 3H ) , 1.84 ( d , J=1.95 Hz , 3H ) , 1.88 - 2.01 ( m , 3H ) , 2.19 - 2.45 ( m , 1H ) , 2.66 ( d , J=12.50 Hz , 1H ) , 2.70 - 2.89 ( m , 2H ) , 2.89 - 3.13 ( m , 5H ) , 3.26 - 3.35 ( m , 1H ) , 3.45 ( dd , J=7.03 Hz , 2H ) , 3.59 ( dd , J=30 . 47 , 9.37 Hz , 1H ) , 3.67 - 3.84 ( m , 1H ) , 4.01 - 4.19 ( m , 1H ) , 4.50 ( s , 1H ) , 4.65 ( s , 2H ) 。 MS ( M+1 ) : 403.3。

30

## 【 0 2 1 8 】

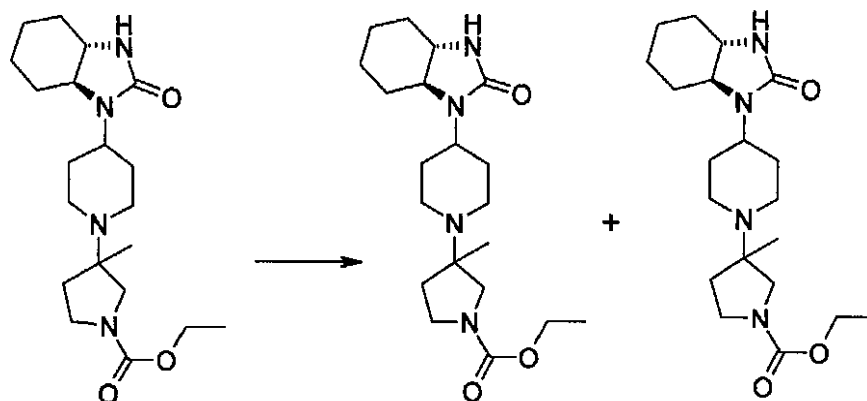
ジアステレオマー 2 ( 実施例 2 0 ) : ( 0 . 0 9 3 g ) 、保持時間 : 2 . 5 5 分 (Supercritical fluid chromatography, Chiral OJ Column , 溶離剤 : 主たる溶離剤として 2 0 % E t O H + ジメチルエチルアミン及び C O <sub>2</sub> , 室温 ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - D ) ppm 1.27 - 1.44 ( m , 7H ) , 1.68 - 1.91 ( m , 6H ) , 1.90 - 1.98 ( m , 3H ) , 2.39 - 2.70 ( m , 3H ) , 2.78 ( d , J=3.91 Hz , 1H ) , 2.81 - 2.96 ( m , 1H ) , 3.00 ( d , J=6.64 Hz , 3H ) , 3.04 - 3.18 ( m , 1H ) , 3.22 - 3.35 ( m , 1H ) , 3.40 - 3.51 ( m , 2H ) , 3.52 - 3.66 ( m , 1H ) , 3.72 ( t , J=9.57 Hz , 1H ) , 3.90 - 4.24 ( m , 1H ) , 4.51 ( s , 1H ) , 4.65 ( s , 2H ) 。 MS ( M+1 ) : 403.3。

40

## 【 0 2 1 9 】

実施例 2 1 ( ジアステレオマー 1 ) 及び実施例 2 2 ( ジアステレオマー 2 ) : エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート

## 【化 7 9】



ジアステレオマーの混合物    ジアステレオマー1    ジアステレオマー2

10

エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマーを、超臨界液体クロマトグラフィー ( A D キラルカラム , カラム温度 3 5 , 溶離剤 : 主たる溶離剤として 4 0 % E t O H + 0 . 1 % ジメチルエチルアミン及び C O <sub>2</sub> ) によって分離すると、エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラートのジアステレオマー 1 及びジアステレオマー 2 を与えた。

20

## 【 0 2 2 0 】

ジアステレオマー 1 ( 実施例 2 1 ) を、更に分取 L C / M S ( 低 p H ) によって精製した ( 0 . 3 0 0 g , 5 3 . 1 % ) 。 保持時間 : 3 . 3 7 分 ( Supercritical fluid chromatography , A D キラルカラム , カラム温度 3 5 , 溶離剤 : 主たる溶離剤として 4 0 % E t O H + 0 . 1 % ジメチルエチルアミン及び C O <sub>2</sub> ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - D ) ppm 1.04 ( s , 3 H ) 1.24 ( t , 3 H ) 1.30 - 1.50 ( m , 4 H ) 1.65 ( d , J=11.72 Hz , 1 H ) 1.70 - 1.90 ( m , 5 H ) 1.96 ( d , J=9.37 Hz , 1 H ) 2.30 ( d , J=8.20 Hz , 2 H ) 2.40 ( t , J=11.33 Hz , 1 H ) 2.68 ( br. s. , 1 H ) 2.81 ( d , J=9.37 Hz , 1 H ) 2.93 - 3.08 ( m , 2 H ) 3.18 ( t , J=9.77 Hz , 1 H ) 3.27 - 3.42 ( m , 2 H ) 3.45 ( d , J=10.16 Hz , 1 H ) 3 . 52 ( t , J=9.77 Hz , 1 H ) 3.55 - 3.64 ( m , 1 H ) 3.73 ( br , s , 1 H ) 4.12 ( q , J=6.51 Hz , 2 H ) 4.55 ( br , s , 1 H ) 。 HRMS 計算値 ( C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として ) [ M+H ] <sup>+</sup> 379.27037 , 実測値 379.27102。

30

## 【 0 2 2 1 】

ジアステレオマー 2 ( 実施例 2 2 ) ( 0 . 4 8 5 g , 8 6 % ) , 保持時間 : 3 . 9 4 分 ( Supercritical fluid chromatography , A D キラルカラム , カラム温度 3 5 , 溶離剤 : 主たる溶離剤として 4 0 % E t O H + 0 . 1 % ジメチルエチルアミン及び C O <sub>2</sub> ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - D ) ppm 1.04 ( s , 3 H ) 1.25 ( t , 3 H ) 1.30 - 1.50 ( m , 4 H ) 1.61 - 1.69 ( m , 1 H ) 1.69 - 1.77 ( m , 2 H ) 1.77 - 1.87 ( m , 4 H ) 1.96 ( d , J=10.16 Hz , 1 H ) 2.26 - 2.33 ( m , 1 H ) 2.36 ( dt , J=8.30 , 2.88 Hz , 1 H ) 2.39 ( d , J=3 . 52 Hz , 1 H ) 2.59 - 2.71 ( m , 1 H ) 2.80 - 2.89 ( m , 1 H ) 2.94 - 3.07 ( m , 1 H ) 3.17 ( t , J=9.96 Hz , 1 H ) 3.28 - 3.42 ( m , 1 H ) 3.45 ( d , J=10.16 Hz , 1 H ) 3.49 ( s , 1 H ) 3.51 - 3.55 ( m , 1 H ) 3.55 - 3.63 ( m , 1 H ) 3.67 - 3.80 ( m , 1 H ) 4.12 ( q , J=7.29 Hz , 2 H ) 4.48 ( s , 1 H ) 。 HRMS 計算値 ( C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として ) [ M+H ] <sup>+</sup> 379.27037 , 実測値 379.27026。

40

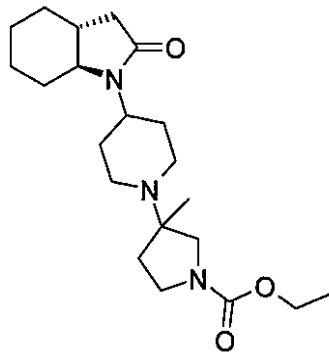
## 【 0 2 2 2 】

実施例 2 3 : エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a S , 7 a R ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メ

50

チル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物)

【化 8 0】

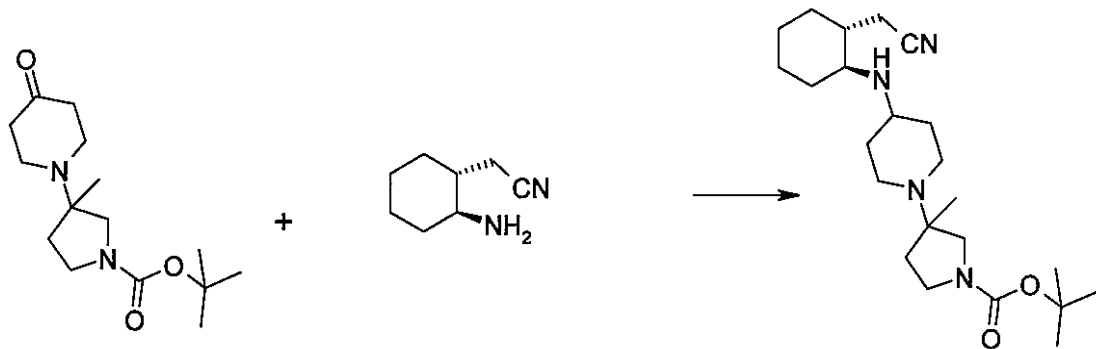


10

【0223】

工程 A: tert - ブチル 3 - [ 4 - [ [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( シアノメチル ) シクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマーの混合物) の製造

【化 8 1】



20

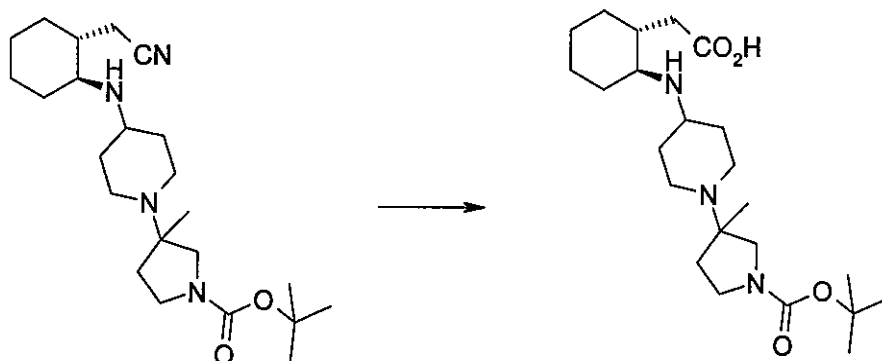
実施例 14 の工程 D で使用されている手順に従い、2 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ] アセトニトリル ( 0 . 3 4 2 g , 2 . 4 7 m m o l ) 及び tert - ブチル 3 - メチル - 3 - ( 4 - オキソ - 1 - ピペリジル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 6 9 9 g , 2 . 4 7 m m o l ) から出発して、表題化合物を分取 LC / MS ( 高 pH ) による精製後得た ( 0 . 0 9 0 g , 8 . 9 9 % ) 。 MS ( M + 1 ) : 405.23。

30

【0224】

工程 B: 2 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - [ [ 1 - ( 1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - ピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] アミノ ] シクロヘキシル ] 酢酸 (ジアステレオマーの混合物) の製造

【化 8 2】

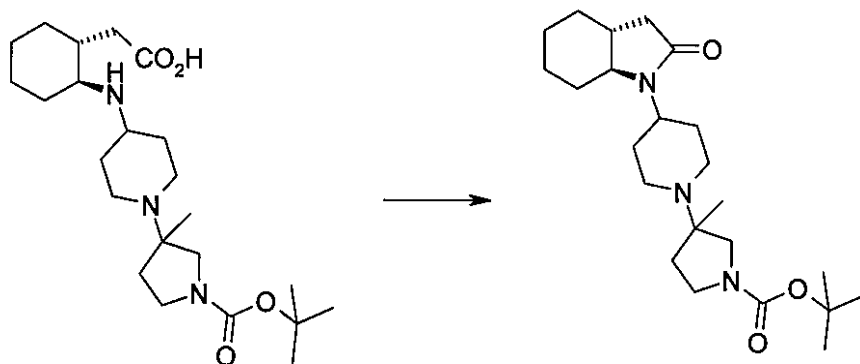


40

50

実施例 14 の工程 E で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - [ 4 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( シアノメチル ) シクロヘキシル ] アミノ ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 0 . 0 9 0 g , 0 . 2 2 m m o l ) から出発して、表題化合物を得た。この粗生成物を、精製せずに引き続く工程で使用了。  
【 0 2 2 5 】

工程 C : tert - ブチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造  
【 化 8 3 】



10

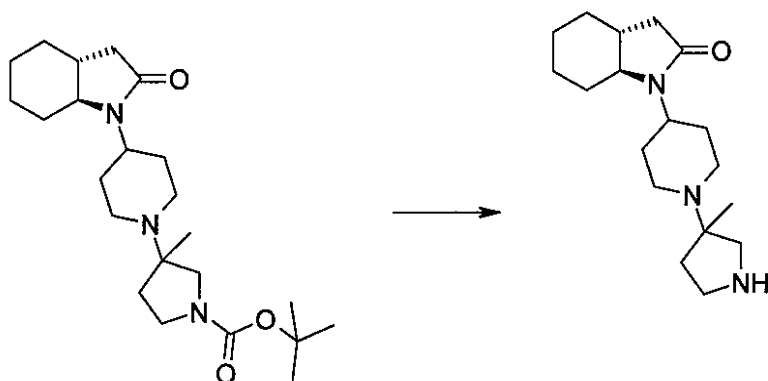
20

実施例 14 の工程 F で使用されている手順に従い、2 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - [ [ 1 - ( 1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - ピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] アミノ ] シクロヘキシル ] 酢酸 ( 上記反応からの粗製物 , 0 . 0 9 4 g , 0 . 2 2 m m o l ) から出発して、表題化合物を得た。この粗生成物を、精製せずに引き続く工程で使用了。MS (M+1): 406.18。

【 0 2 2 6 】

工程 D : ( 3 a R , 7 a S ) - 1 - [ 1 - ( 3 - メチルピロリジン - 3 - イル ) - 4 - ピペリジル ] - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 2 - オン ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造

【 化 8 4 】



30

40

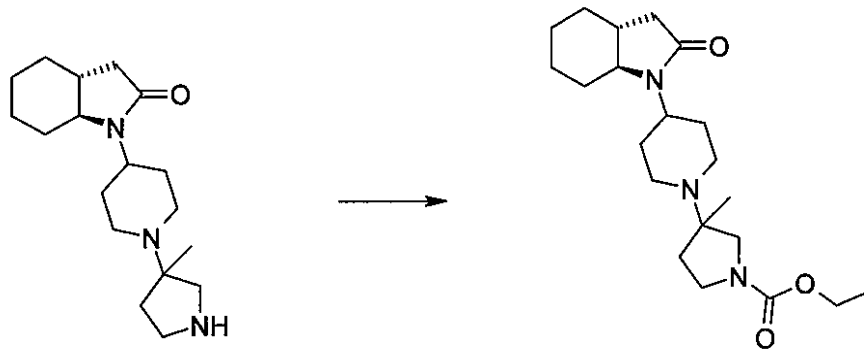
実施例 14 の工程 H で使用されている手順に従い、tert - ブチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 0 . 0 9 0 g , 0 . 2 2 m m o l ) から出発して、表題化合物を得た。この粗生成物を、精製せずに引き続く工程で使用了。MS (M+1): 306.16。

【 0 2 2 7 】

工程 E : エチル 3 - [ 4 - [ ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 3 H - インドール - 1 - イル ] - 1 - ピペリジル ] - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( ジアステレオマーの混合物 ) の製造

50

## 【化 8 5】



10

実施例 12 の工程 D で使用されている手順に従い、(3aR, 7aS) - 1 - [1 - (3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ピペリジル] - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 3H - インドール - 2 - オン (HCl 塩, 0.076 g, 0.22 mmol) から出発して、表題化合物を分取 LC / MS (高 pH) による精製後得た (0.025 g, 29.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.15 - 1.25 (m, 5 H) 1.26 - 1.34 (m, 3 H) 1.37 (br, s, 3 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.72 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 4 H) 1.89 - 2.05 (m, 2 H) 2.27 (br, s, 1 H) 2.37 (dd, J=16.02, 7.03 Hz, 1 H) 2.46 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.54 - 2.79 (m, 1 H) 2.87 - 3.08 (m, 2 H) 3.26 - 3.46 (m, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 3.58 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 2 H) 4.31 (t, J=11.91 Hz, 2 H)。HRMS 計算値 (C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として) [M+H]<sup>+</sup> 378.27512, 実測値 378.27474。

20



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2008/050802		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/74 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/454 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/042517 A (SCHERING CORP [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT JACK D [US]) 12 May 2005 (2005-05-12) page 41; compound 3	30
A	WO 97/16192 A (MERCK & CO INC [US]; THOMPSON WAYNE J [US]; RANSOM RICHARD W [US]; MAL) 9 May 1997 (1997-05-09) page 4, line 15 - page 5, line 18	1-30
A	WO 2007/036711 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BUDZIK BRIAN [US]; COOPER DAVID GWYN [GB]; FORBE) 5 April 2007 (2007-04-05) page 28, line 13 - page 29, line 7; claim 1	1-30
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  25 November 2008		Date of mailing of the international search report  02/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Uselli, Ambrogio

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2008/050802

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/142583 A (ASTRAZENECA AB [SE]; CHENG YUN-XING [CA]; POURASHRAF MEHRNAZ [CA]; TOM) 13 December 2007 (2007-12-13) page 1, line 5 - page 1, line 10 page 6, line 20 - page 9, line 24 -----	1-30

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050802

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005042517	A	12-05-2005	AR 046923 A1	04-01-2006
			AU 2004285051 A1	12-05-2005
			CA 2544377 A1	12-05-2005
			CN 1898231 A	17-01-2007
			EP 1687295 A2	09-08-2006
			JP 2007510653 T	26-04-2007
			JP 2008031180 A	14-02-2008
			KR 20060100409 A	20-09-2006
WO 9716192	A	09-05-1997	AU 7528696 A	22-05-1997
WO 2007036711	A	05-04-2007	EP 1937670 A1	02-07-2008
WO 2007142583	A	13-12-2007	AR 061305 A1	20-08-2008
			US 2007287695 A1	13-12-2007
			UY 30397 A1	31-01-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 25/22 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/22	
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/28	

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

- (72)発明者 ユン・シン・チェン  
カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . ビルサンローラン . フレデリック・バンティ  
ング7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール
- (72)発明者 シュエフォン・ルオ  
カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . ビルサンローラン . フレデリック・バンティ  
ング7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール
- (72)発明者 ヴィジャヤラトナム・サンタクマール  
カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . ビルサンローラン . フレデリック・バンティ  
ング7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール
- (72)発明者 ミロスラウ・イエジー・トーマセウスキ  
カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . ビルサンローラン . フレデリック・バンティ  
ング7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB02 CC10 CC26 DD03 DD06 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02  
ZA05 ZA08 ZA12 ZA16 ZC41