

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5053092号
(P5053092)

(45) 発行日 平成24年10月17日(2012.10.17)

(24) 登録日 平成24年8月3日(2012.8.3)

(51) Int. Cl.	F I	
C O 7 D 235/08 (2006.01)	C O 7 D 235/08	C S P
C O 7 D 405/06 (2006.01)	C O 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 O 3
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
請求項の数 1 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-533433 (P2007-533433)	(73) 特許権者	391008951
(86) (22) 出願日	平成17年9月22日 (2005.9.22)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(65) 公表番号	特表2008-514593 (P2008-514593A)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
(43) 公表日	平成20年5月8日 (2008.5.8)		L A G
(86) 国際出願番号	PCT/SE2005/001403		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開番号	W02006/033631		ーデルテイエ
(87) 国際公開日	平成18年3月30日 (2006.3.30)	(74) 代理人	100091731
審査請求日	平成20年9月18日 (2008.9.18)		弁理士 高木 千嘉
(31) 優先権主張番号	PCT/GB2004/004124	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成16年9月24日 (2004.9.24)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100105290
(31) 優先権主張番号	60/640,306		弁理士 三輪 昭次
(32) 優先日	平成16年12月30日 (2004.12.30)	(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 竹林 則幸
最終頁に続く			

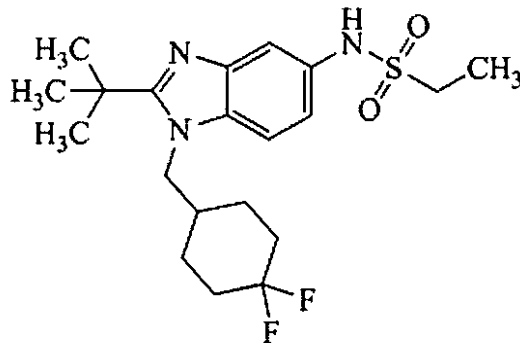
(54) 【発明の名称】 ベンゾイミダゾール誘導体、それを含む組成物、その製造方法及びその使用 I

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



で表わされる化合物または薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療用の化合物、それらの化合物を含有する医薬組成物、その製造方法及びその使用に関する。特に、本発明は、疼痛、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチ

ントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害及び/又は心臓血管障害の治療に有効であり得る化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛の管理は長年に亘って研究されている。作動薬、拮抗薬及び反作用薬を含むカンナビノイド受容体（例えば、 CB_1 受容体、 CB_2 受容体）リガンドが、 CB_1 及び/又は CB_2 受容体と相互作用することによって、各種動物モデルにおける疼痛を緩和させることが知られている。一般に、 CB_1 受容体は大部分が中枢神経系（CNS）に局在しているのに対し、 CB_2 受容体は主として末梢に存在し、その存在は主として免疫系から誘導される細胞及び組織に限られている。

10

【0003】

Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^9 -THC）及びアナダミドなどの CB_1 受容体作動薬は、動物の抗侵害性モデルにおいて有用であるが、例えば、精神活性副作用、中毒の可能性、薬物依存性及び薬物耐性などの好ましくないCNS副作用を引き起す傾向がある。これらの好ましくない副作用は、CNSに存在する CB_1 受容体によって仲介されることが知られている。しかし、末梢部位で作用するか又はCNSへの曝露が限られている CB_1 作動薬が、ヒト又は動物の疼痛管理において全体的なインビボプロファイルを非常に改善出来ることを示唆する一通りの証拠がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0004】

従って、疼痛の管理又は他の関連する症状若しくは疾患の治療に有用で、好ましくないCNS副作用を軽減又は最小化することができる作動薬など、新しい CB_1 受容体リガンドが求められている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、疼痛及び/又は他の関連する症状若しくは疾患の治療に有用となり得る CB_1 受容体リガンドを提供する。

【0006】

単独で、又は接頭辞として使われる用語「 C_{m-n} 」若しくは「 C_{m-n} 基」は、 m から n 個の炭素原子を有する基をいう。

30

【0007】

単独で、又は接尾辞若しくは接頭辞として使われる用語「アルキル」は、1から約12個の炭素原子を含む、飽和で一価の直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素基をいう。アルキルの实例には、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、ブチル、イソブチル、*t*-ブチルなどの C_{1-4} アルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0008】

単独で、又は接尾辞若しくは接頭辞として使われる用語「シクロアルキル」は、少なくとも3から約12個までの炭素原子を含む、飽和で一価の環含有炭化水素基をいう。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキル基、並びに飽和の環式及び二環式テルペン類が挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルは、無置換か又は1個若しくは2個の好適な置換基で置換されても良い。好ましくは、シクロアルキルは単環式の環又は二環式の環である。

40

【0009】

単独で、又は接尾辞若しくは接頭辞として使われる用語「アルコキシ」は、 R がアルキルである一般式 -O-R の基をいう。典型的なアルコキシとして、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*-ブトキシ及びイソブトキシが挙げられる。

【0010】

50

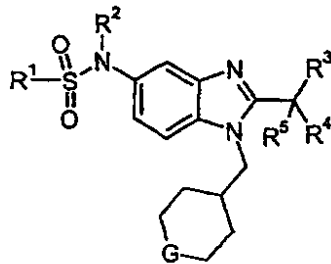
ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

「RT」又は「rt」は室温を意味する。

【0011】

1つの側面において、本発明の1つの実施態様は、式I：

【化1】



I

10

(式中、

Gは、-O-、-CHF-及び-CF₂-から選択され；

R¹は、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

R²は、-H及びメチルから選択され；そして

R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択される)

20

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

【0012】

別の実施態様において、化合物は、式Iの化合物であって、ここで、

Gは、-O-及び-CF₂-から選択され；

R¹は、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

R²は、-H及びメチルから選択され；そして

R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択される；

化合物であって良い。

【0013】

30

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物であって、ここで、

Gは、-O-及び-CF₂-から選択され；

R¹は、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₄シクロアルキルから選択され；

R²は、-H及びメチルから選択され；そして

R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択される；

化合物を提供する。

【0014】

本発明の更なる実施態様は、式Iの化合物であって、ここで、

Gは、-O-であり；

R¹は、エチル、プロピル及びシクロプロピルから選択され；

40

R²は、-H及びメチルから選択され；そして

R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択され、且つ、R³、R⁴及びR⁵は同一である；

化合物を提供する。

【0015】

本発明のなお更なる実施態様は、式Iの化合物であって、ここで、

Gは、-CF₂-であり；

R¹は、エチル、プロピル及びシクロプロピルから選択され；

R²は、-H及びメチルから選択され；そして

R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択され、且つ、R³、R⁴及びR⁵

50

は同一である；
化合物を提供する。

【 0 0 1 6 】

本発明のなお更なる実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

G は、 - C H F - であり；

R¹ は、エチル、プロピル、t - ブチル及びシクロプロピルから選択され；

R² は、- H 及びメチルから選択され；そして

R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択され、且つ、R³、R⁴及びR⁵は同一である；

化合物を提供する。

10

【 0 0 1 7 】

別の実施態様において、式 I の R¹ は、エチル、プロピル、t - ブチル及びシクロプロピルから選択される。

【 0 0 1 8 】

別の実施態様において、式 I の G は、- C H F - 又は - C F₂ - である。

【 0 0 1 9 】

別の実施態様において、式 I の R³、R⁴及びR⁵は、フルオロ及びメチルから独立に選択され、且つ、R³、R⁴及びR⁵は同一である。

【 0 0 2 0 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、

20

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド；

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド；

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルブタン - 1 - スルホンアミド；

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルブタン - 1 - スルホンアミド；

N - メチル - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] プロパン - 1 - スルホンアミド；

30

N - メチル - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] シクロプロパンスルホンアミド；

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルペンタン - 1 - スルホンアミド；

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルエタンスルホンアミド；

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N , 2 - ジメチルプロパン - 2 - スルホンアミド；

40

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド；

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルエタンスルホンアミド；

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } メタンスルホンアミド；

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル]

50

- 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } エタンスルホンアミド ;
N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル]
 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } シクロプロパンスルホンアミド ;
N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル]
 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド ;
N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル]
 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド ;
N - [1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 2 - (1 , 1 - ジフル
オロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] シクロプロパンスルホンアミド ;
 - N - [1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 2 - (1 , 1 - ジフル
オロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] エタンスルホンアミド ;
 - N - [1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 2 - (1 , 1 - ジフル
オロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スル
ホンアミド ;
 - N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルエタンスルホンアミ
ド ;
 - N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルプロパン - 1 - スル
ホンアミド ;
 - N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルシクロプロパンスル
ホンアミド ;
 - N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H
- ベンゾイミダゾール - 5 - イル } エタンスルホンアミド ;
 - N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H
- ベンゾイミダゾール - 5 - イル } シクロプロパンスルホンアミド ;
 - N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H
- ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド ;
- 及び薬学的に許容されるそれらの塩から選択される。

10

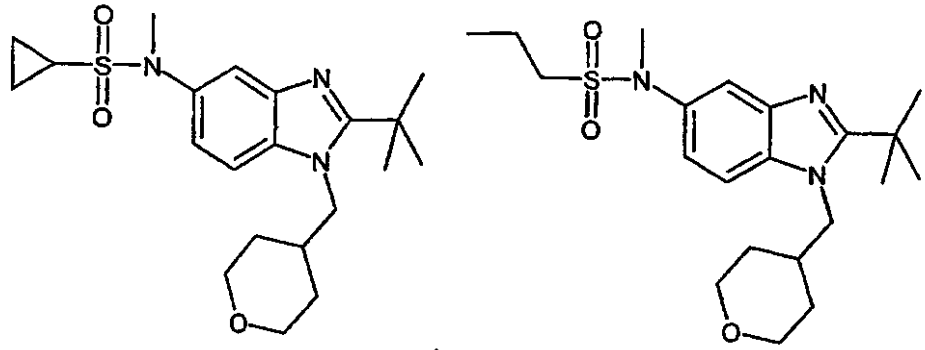
20

30

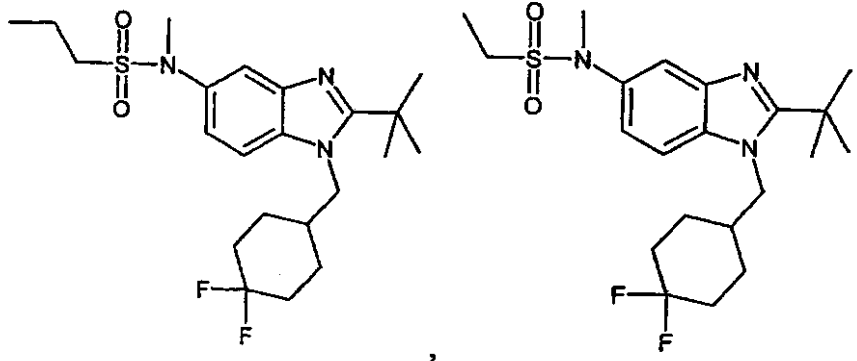
【 0 0 2 1 】

本発明の更なる実施態様は、以下の式：

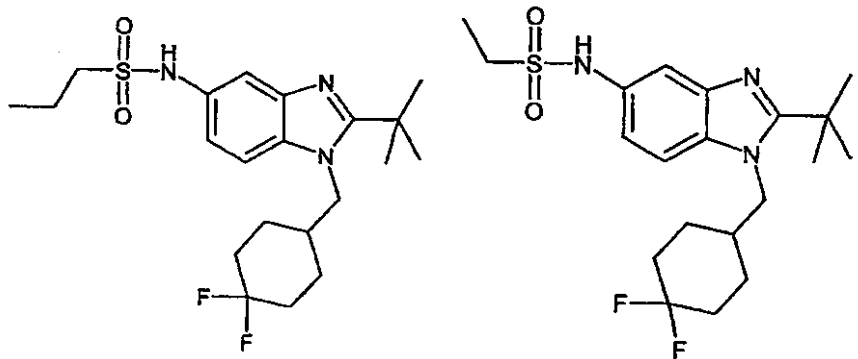
【化 2】



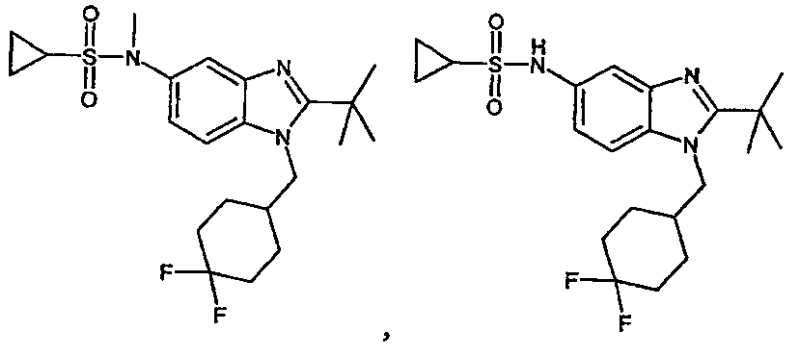
10



20



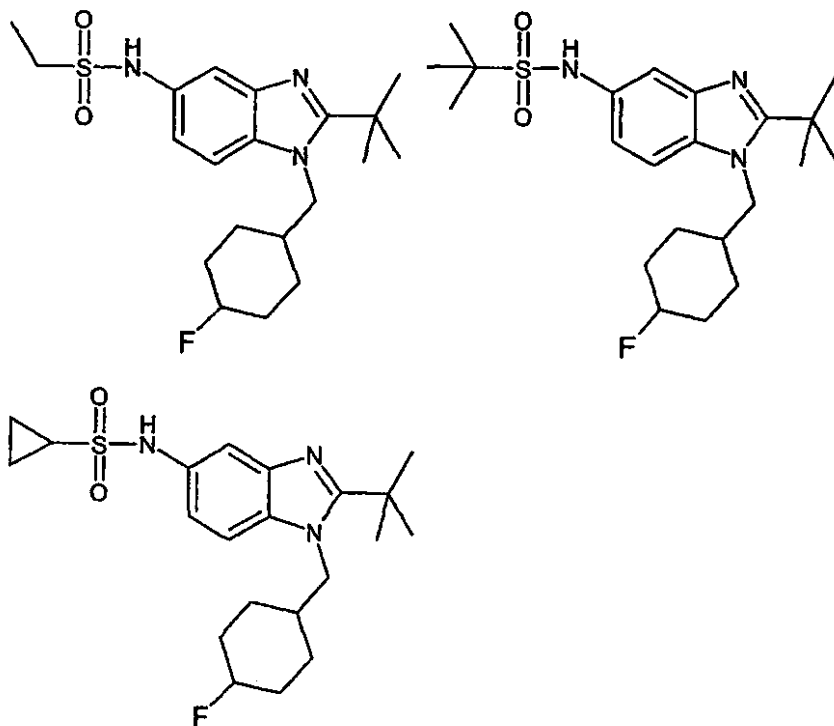
30



40

【 0 0 2 2 】

【化3】



10

20

を有する化合物から選択される化合物、及び薬学的に許容されるそれらの塩を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本発明の化合物が1つ又はそれ以上の不斉中心を含む場合、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態で存在し、そしてエナンチオマー若しくはジアステレオマーの形態として、又はラセミ混合物として単離できることは勿論である。本発明には、式Iの化合物の可能なあらゆるエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物又はそれらの混合物が包含される。本発明の化合物の光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ化合物のキラル・クロマトグラフィー分離によって、光学的に活性な出発物質からの合成によって、又は後に説明する手順に基づく不斉合成によって製造することができる。

30

【0024】

本発明の或る化合物が、例えばアルケン類のE及びZ異性体のような幾何異性体として存在し得ることも十分理解されるであろう。本発明には、式Iの化合物の可能なあらゆる幾何異性体が包含される。本発明が、更に、式Iの化合物の互変異性体を包含することは理解されるであろう。

【0025】

本発明の或る化合物が、また、例えば水和物などの溶媒和の形態並びに非溶媒和の形態で存在し得ることは勿論である。本発明が、更に式Iの化合物の全てのこのような溶媒和の形態を包含することは理解されるであろう。

40

【0026】

式Iの化合物の塩類も、また、本発明の範囲に入る。一般に、本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、当該技術分野でよく知られた標準的な手順を用いて、例えば、十分に塩基性の化合物、例えばアルキルアミンを、生理学的に許容されるアニオンを与える好適な酸、例えばHCl又は酢酸と反応させることによって得ることができる。また、カルボン酸又はフェノールなどの好適に酸を形成するプロトンをも有する本発明の化合物を、1当量のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物又はアルコキシド（エトキシド若しくはメトキシドなど）又は好適な塩基性有機アミン（コリン若しくはメグルミンなど）と水性溶媒中で処理し、続いて従来の精製法によって、対応するアルカリ金属（ナトリウム、カリウム若しくはリチウムなど）又はアルカリ土類金属（カルシウムなど）の塩を作るこ

50

とが可能である。

【0027】

1つの実施態様において、上記の式Iの化合物は、薬学的に許容されるその塩又は溶媒和物に、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に、変換することができる。

【0028】

本発明者らは、今や、本発明の化合物が、医薬、特にCB₁受容体の作動薬、部分作動薬、反作用薬又は拮抗薬のような調節剤又はリガンドとしての活性を有することを見出した。より詳しくは、本発明の化合物は、CB₁受容体の作動薬としての選択的な活性を示し、治療、特に慢性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、癌性疼痛、関節リュウマチ起因の疼痛、片頭痛、内臓痛などの多様な疼痛状態を軽減する治療に有用である。しかし、このリストは、網羅的であると解釈すべきではない。更に、本発明の化合物は、B₁受容体の機能不全が存在する又は関係する他の疾病状態にも有用である。更にまた、本発明の化合物は、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害及び心臓血管障害の治療に使うことができる。

10

【0029】

本発明の化合物は、特に、関節炎等の自己免疫疾患のための、皮膚移植、臓器移植及び類似の外科的必要性のための、膠原病及び各種アレルギーのための、免疫調節剤として有用であり、抗癌剤及び抗ウイルス剤として使用するのに、有用である。

20

【0030】

本発明の化合物は、カンナビノイド受容体の変性又は機能不全がそのパラダイムに存在するか又はこれが関係する疾病状態に有用である。これは、診断技術、及び陽電子放射断層撮影(PET)などの撮像応用において、本発明の化合物の同位体標識物の使用を含んでいてもよい。

【0031】

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、社会恐怖症及び強迫性障害などの不安障害及びストレス関連障害；尿失禁；早漏；種々の精神障害；咳；肺水腫；種々の胃腸障害、例えば便秘、機能性胃腸障害(例えば過敏性腸症候群及び機能性消化不良など)など；パーキンソン病及び他の運動障害；外傷性脳損傷；発作；心筋梗塞後の心臓保護；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治療を含めた薬物中毒の治療に有用であり、並びに例えば高血圧などの交感神経系の障害の治療に有用である。

30

【0032】

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う鎮痛剤として有用である。特性の異なる薬剤の併用は、しばしば麻酔状態(例えば、記憶消失、痛覚脱失、筋肉弛緩及び鎮静)の維持に必要な、効果の均衡を得るために使われる。この併用には、吸入麻酔薬、睡眠薬、抗不安薬、神経筋遮断薬及びオピオイドが含まれる。

【0033】

同様に、本発明の範囲には、上記で考察した状態のいずれかを治療する医薬を製造するための、上記式Iに記載した化合物のいずれかの使用が含まれる。

40

【0034】

本発明の更なる側面は、上記の式Iに記載の化合物の有効量を、その治療を必要とする患者に投与することによる、上記で考察した状態のいずれかに罹患する対象の治療方法である。

【0035】

従って、本発明は、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の、上記で定義した治療への使用を提供する。

【0036】

更なる態様において、本発明は、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは

50

溶媒和物の、上記で定義した治療に使用する医薬を製造するための使用を提供する。

【0037】

本明細書との関連において、用語「治療」には、特に異なる記載がない限り、「予防」も含まれる。用語「治療の」及び「治療的に」は、それに従って解釈すべきである。本発明に関連する用語の「治療」は、更に、前から存在する疾病状態、急性若しくは慢性の状態、又は再発状態のいずれかを軽減するために、本発明の化合物の有効量を投与することを包含する。この定義には、また、再発性の状態を防止するための予防的な治療及び慢性疾患のための継続した治療が包含される。

【0038】

本発明の化合物は、治療、特に、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛及び内臓痛を含むが、これらに限定されない、様々な疼痛状態の治療に有用である。

10

【0039】

ヒトなどの温血動物の治療のための使用において、本発明の化合物は、従来の医薬組成物の形態で、経口的、筋肉内の、皮下的、局所的、鼻腔内の、腹腔内の、胸腔内の、静脈内の、硬膜外的、髄腔内の、経皮的、脳室内的を含むいずれの経路によって、及び関節内への注射によって投与することができる。

【0040】

本発明の1つの実施態様において、投与の経路は、経口、静脈内又は筋肉内である。

【0041】

特定の患者の個別の投薬計画及び最も適切な投与量レベルを決める場合、投薬量は、投与経路、疾患の重篤度、患者の年齢及び体重並びに主治医が通常考慮する他の因子によって決まる。

20

【0042】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するための、不活性で薬学的に許容される担体は固体でも液体でも良い。固形の製剤としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤及び坐剤が挙げられる。

【0043】

固体の担体は、稀釈剤、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も働く1種又はそれ以上の物質であって良く；それはまた、カプセル化材料であって良い。

30

【0044】

散剤では、担体は、微粉化した固体であり、微粉化した本発明化合物又はその活性成分との混合物内に存在する。錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と好適な割合で混合され、望ましい形状及び大きさに圧縮される。

【0045】

坐剤組成物の製造には、最初に脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物のような低融点ワックスを融解し、例えば、攪拌によって活性成分をその中に分散させる。次に、融解した均質の混合物を都合の良い大きさの鑄型に流し込み、冷却させて凝固させる。

【0046】

好適な担体は、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、糖質、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、カカオ脂等である。

40

【0047】

用語「組成物」は、カプセルを提供する担体としてカプセル化材料を用いた活性成分の製剤であって、活性成分（他の担体を含む又は含まない）が担体によってその中に囲まれ、その結果、担体がそれと関係づけられる製剤も包含することを意図している。同様に、カシェ剤も含まれる。

【0048】

錠剤、散剤、カシェ剤及びカプセル剤は、経口投与に好適な固形の剤形として使うことができる。

50

【0049】

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溶液又は滅菌水性プロピレングリコール溶液は、非経口投与に好適な液体製剤であり得る。液体の組成物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の液剤にも処方され得る。

【0050】

経口投与のための水性液剤は、活性成分を水に溶解し、必要に応じて、好適な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤及び増粘剤を添加して製造することが出来る。経口使用の水性懸濁剤は、微粉化した活性成分を、天然又は合成ゴム、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などの粘性物質及び製剤技術で公知の他の懸濁化剤と共に、水中に分散させて作ることが出来る。

10

【0051】

医薬組成物は、投与方法に依存するが、好ましくは0.05～99質量%、より好ましくは0.10～50質量%（全ての質量パーセントは、組成物全量を基準にしている）の本発明の化合物を含む。

【0052】

本発明を実施するための治療的有効量は、個々の患者の年齢、体重及び反応性を含めた既知の診断基準を用い、当業者によって、治療しようとする又は予防しようとする疾患の状況から判断して決められる。

【0053】

本発明の範囲内には、医薬を製造するための、上記で定義した式Iの化合物のいずれかの使用がある。

20

【0054】

同様に、本発明の範囲内には、疼痛を治療する医薬を製造するための、式Iの化合物のいずれかの使用がある。

【0055】

更に、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛及び内臓痛を含むがこれらに限定されない、種々の疼痛状態を治療する医薬を製造するための、式Iに記載の化合物のいずれかの使用が提供される。

【0056】

本発明の更なる側面は、上記の式Iに記載の化合物の有効量を、その治療を必要とする患者に投与することによる、上記で考察したいずれかの状態に罹患する対象の治療方法である。

30

【0057】

更に、薬学的に許容される担体と一緒に、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物が提供される。

【0058】

特に、治療、より詳しくは疼痛の治療のための薬学的に許容される担体と一緒に、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物が提供される。

【0059】

更に、上記で考察した状態のいずれかにおいて使われる、薬学的に許容される担体と一緒に式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物が提供される。

40

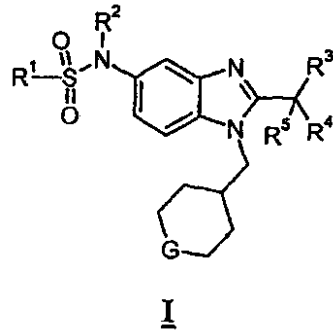
【0060】

更なる側面において、本発明は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【0061】

1つの実施態様において、本発明は、式I：

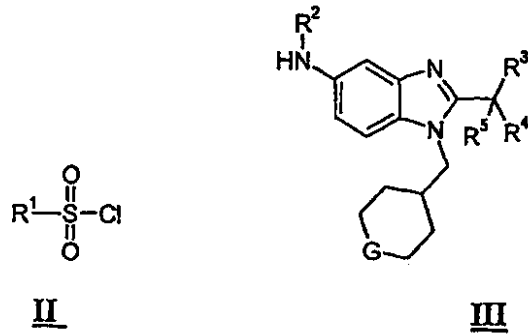
【化4】



10

の化合物の製造方法であって、式 I I :

【化5】



20

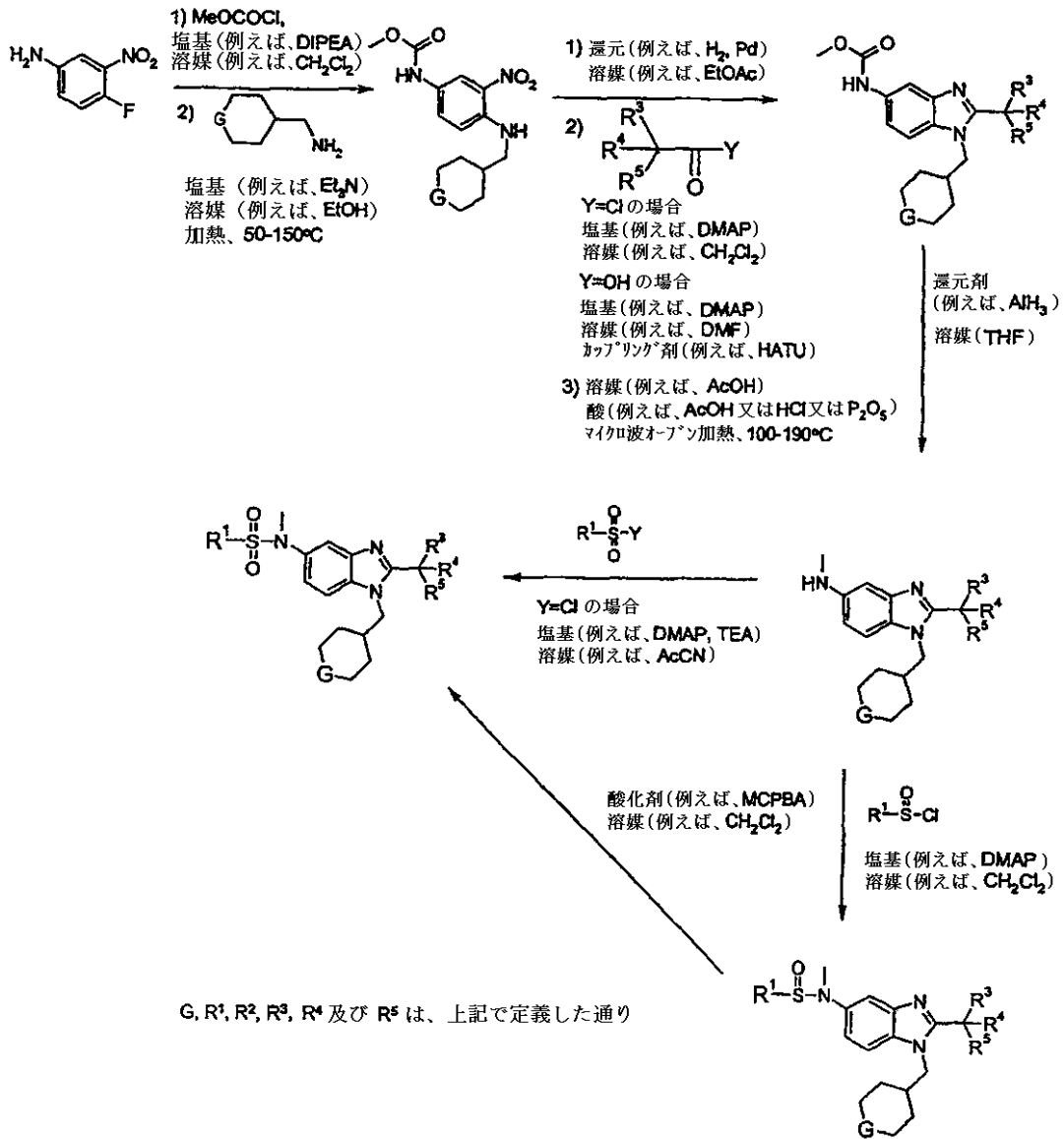
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びGは上記に定義した通りである)
 の化合物を式 I I I の化合物と反応させることを含む方法を提供する。

【0062】

本発明の化合物はまた、スキーム1、2及び3に描いた合成経路に従って合成することができる。

【化6】

スキーム1



10

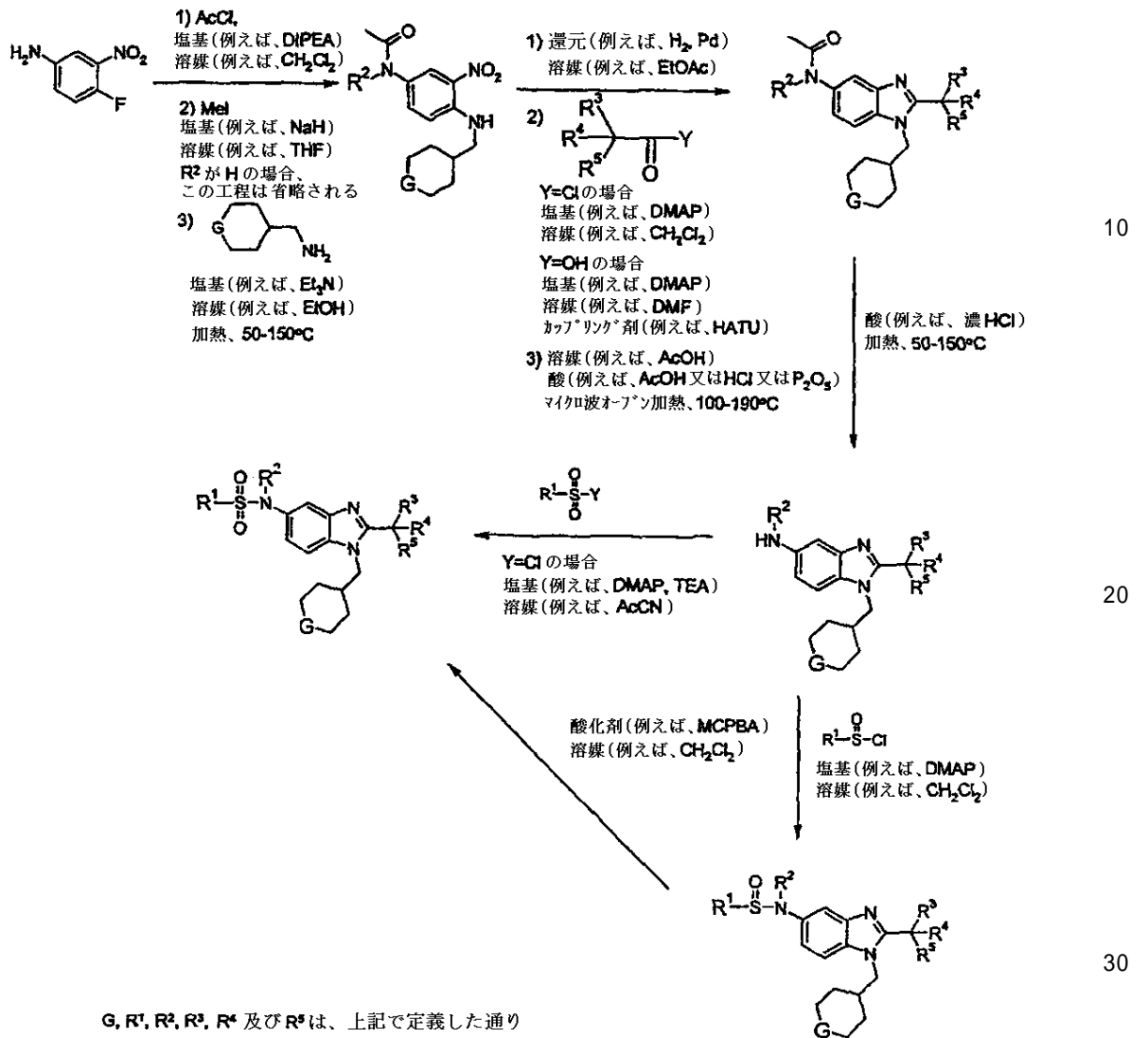
20

30

【0063】

【化7】

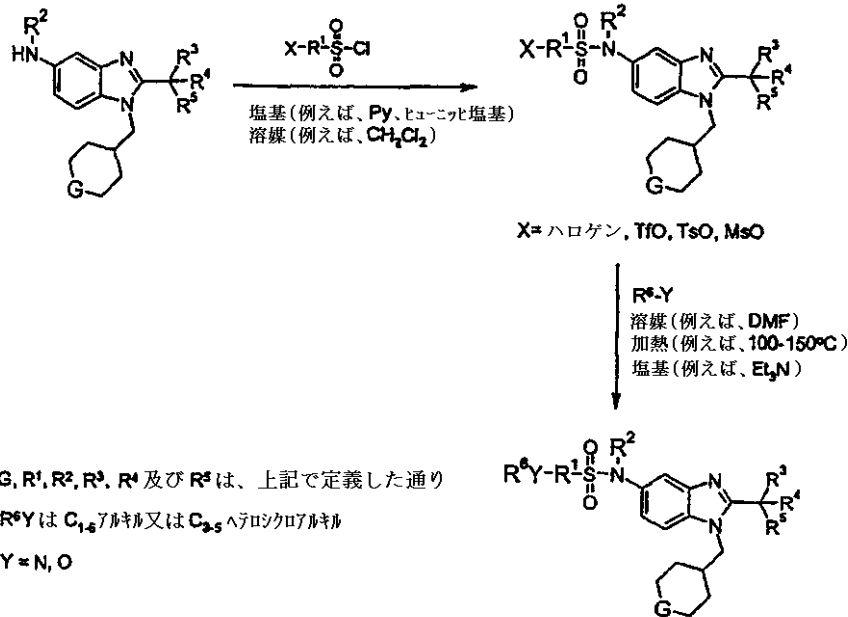
スキーム2



【0064】

【化8】

スキーム3



10

20

【0065】

生物学的評価

hCB₁及びhCB₂受容体結合

Receptor Biology社から入手したヒトCB₁受容体 (hCB₁) 又はBioSignal社から入手したヒトCB₂受容体 (hCB₂) の膜を37℃で解凍し、25ゲージの先の尖っていないニードルを3回通し、カンナビノイド結合バッファー (Tris (50 mM)、EDTA (2.5 mM)、MgCl₂ (5 mM) 及び脂肪酸不含BSA (0.5 mg/mL)、pH 7.4) 中に希釈し、適切な量のタンパク質を含むアリコートに96ウェルプレートに分配した。hCB₁及びhCB₂における本発明の化合物のIC₅₀は、³H-CP55,940を用いて、最終容量300 µLでウェル当たり20,000から25,000 dpm (0.17 ~ 0.21 nM) で行った10点の用量反応曲線から評価した。全結合及び非特異的結合は、それぞれ、0.2 µMのHU210の非存在下及び存在下で測定した。プレートをボルテックスし、室温で60分間インキュベートし、Tomtec社又はPackard社製ハーベスターに付けたUnifilters GF/B (予め0.1%ポリエチレンイミンに浸した) で3 mLの洗浄バッファー (Tris (50 mM)、MgCl₂ (5 mM) 及びBSA (0.5 mg)、pH 7.0) を用いて過した。フィルターは、55℃で1時間乾燥させた。65 µL/ウェルのMS-20シンチレーション液を添加した後、放射活性 (cpm) を、TopCount (Packard社製) で計数した。

30

【0066】

hCB₁及びhCB₂のGTP[S]結合

Receptor Biology社から入手したヒトCB₁受容体 (hCB₁) 又はBioSignal社製のヒトCB₂受容体の膜を37℃で解凍し、25ゲージの先の尖っていないニードルに3回通し、GTP[S]結合バッファー (Hepes (50 mM)、NaOH (20 mM)、NaCl (100 mM)、EDTA (1 mM)、MgCl₂ (5 mM)、pH 7.4、BSA (0.1%)) 中に希釈した。本発明の化合物のEC₅₀及びE_{max}は、適切な量の膜タンパク質及びウェル当たり100,000 ~ 130,000 dpm (0.11 ~ 0.14 nM) のGTPg³⁵Sを用いて300 µL中で行った10点の用量反応曲線から評価した。基底及び最大刺激での結合は、それぞれ1 µM (hCB₂) 又は10 µM (hCB₁) のWin55,212-2の非存在下及び存在下で測定した。膜は、プレートに分配 (最終15 µM (hCB₂) 又は30 µM (hCB₁) GDP) する前に、56.25 µM (hCB₂) 又は11

40

50

2.5 μ M (hCB₁) のGDPと5分間プレ・インキュベートした。プレートをボルテックスし、室温で60分間インキュベートし、Tomtec社又はPackard社製ハーベスターに付けたUnifilters GF/B(予め水に浸した)で3mLの洗浄バッファー(Tris(50mM)、MgCl₂(5mM)及びNaCl(50mM)、pH7.0)を用いてろ過した。フィルターは、55℃で1時間乾燥させた。65 μ L/ウェルのMS-20シンチレーション液を添加した後、放射活性(cpm)を、TopCount(Packard社製)で計数した。拮抗薬の逆方向の検討(antagonist reversal study)は、(a)作動薬用量反応曲線を一定濃度の拮抗薬存在下で行う、又は(b)拮抗薬用量反応曲線を一定濃度の作動薬存在下で行うこと以外は、同じ方法で行った。

【0067】

上記のアッセイに基づいて、特定の受容体に対する本発明の特定の化合物の解離定数(K_i)を、下記の式：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d)、$$

ここで、

IC₅₀は、50%の置換が観測される本発明の化合物の濃度であり；

[rad]は、その時点における標準又は対照の放射活性リガンドの濃度であり；そして

K_dは、放射活性リガンドの特定の受容体に対する解離定数である；を用いて決定した。

【0068】

上記のアッセイを用いた場合、いくつかの本発明の化合物のヒトCB₁受容体に対するK_iは、3nMと195nMの間の範囲にあった。それらの化合物のEC₅₀は、2.3nMと300nMの間の範囲にあった。それらの化合物のE_{max}は、109%と144%の間の範囲にあった。

【0069】

溶解性測定のためのアッセイ条件

30mMの試料のDMSO保存液を調製し、次にその20 μ Lアリコートをして96ウェルプレートに分注し、40℃で4時間遠心エバポレート(genevac)した。遠心エバポレート化合物に250 μ Lのリン酸ナトリウム・バッファー(pH7.4)を加え、Eppendorf Thermomixerを用いて25℃、1,200rpmで24時間混合した。混合した後、溶液を96ウェルWhatman GF/Bフィルタープレートに移し、減圧下でろ過した。上清を分析用LC/MSに注入し、1点検定を用いて対象とする化合物を計量した。

【0070】

ラット及びヒト肝臓ミクロソームにおける代謝安定性のアッセイ

DMSOに溶解した100 μ Mの化合物の溶液500 μ Lを、96ウェル深底プレート内で、ヒト又はラットの肝臓ミクロソーム(30mLの0.1MのKH₂PO₄バッファーpH7.4に、0.5618mg/mLで溶解したミクロソームの843 μ L)と37℃で10分間インキュベートした。反応を開始させるために、100mMのKH₂PO₄バッファー、pH7.4、に溶解した8.33mg/mLの濃度のNADPH(46 μ L)を添加した。反応混合物をアセトニトリルの入った384ウェルプレートに移し、反応を0、10、20、30分でクエンチした。384ウェルプレートをして4℃で、9000 \times gで30分間遠心し、そこからの試料をLC/MS(型式：XDB Eclipse C18)で分析した。ポジティブコントロールとして、3つの対照をLC/MSで分析した。データは、標準的な方法で処理した。アッセイした化合物の代謝安定性は、 μ L/min/mgとして表した。

【0071】

更に、本発明の選択された化合物の代謝安定性(hClint及びrClint)及び溶解性(水性の)は、1回又はそれ以上の上記のアッセイによって測定した。選択された化合物は、改善された代謝安定性及び/又は水溶解性を有することが明らかになった。これらの選択された化合物の代謝安定性及び水溶解性を、下の表1に示す。

10

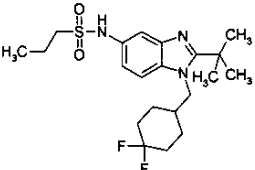
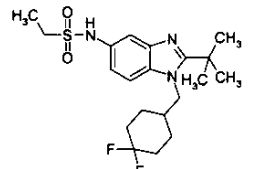
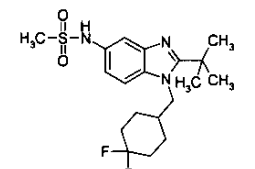
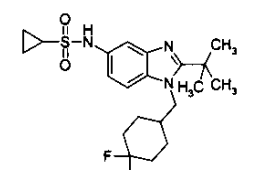
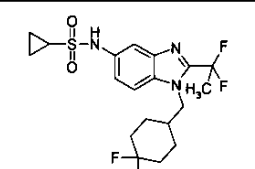
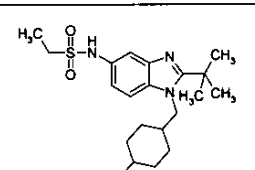
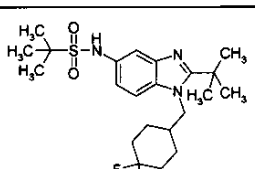
20

30

40

【表 1】

表 1. 代謝安定性 (hClint 及び rClint) 及び溶解性

	溶解性 (M)	hClint (ul/min/mg)	rClint (ul/min/mg)
	3.78945E-06	10.69	8.04
	7.35806E-06	5.76	11.74
	4.3035E-06	7.41	23.38
	0.00000593	7.77	10.24
	0.000051855	5.27	< 4.0
	0.000353337	5.72	62.60
	0.00000061	8.03	15.36

10

20

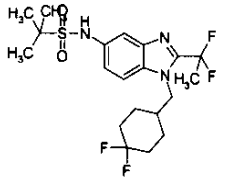
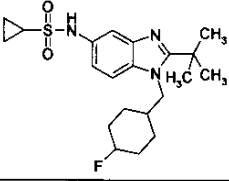
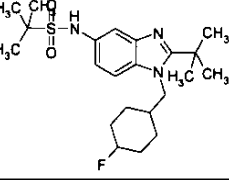
30

40

【 0 0 7 2 】

【表 2】

(表 1 続き)

	0.00000051	< 4.000	6.87
	0.00023307	< 4.00	N/A
	0.00015418	11.51	N/A

10

【実施例】

20

【0073】

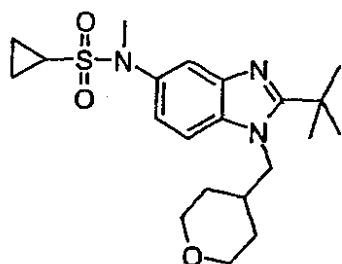
本発明は、更に、本発明の化合物を製造し、精製し、分析し、そして生物学的テストを行う方法を記載する以下の実施例により、より詳細に説明されるが、それらは、本発明を限定するものと解釈すべきではない。

【0074】

〔実施例 1〕

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド

【化 9】



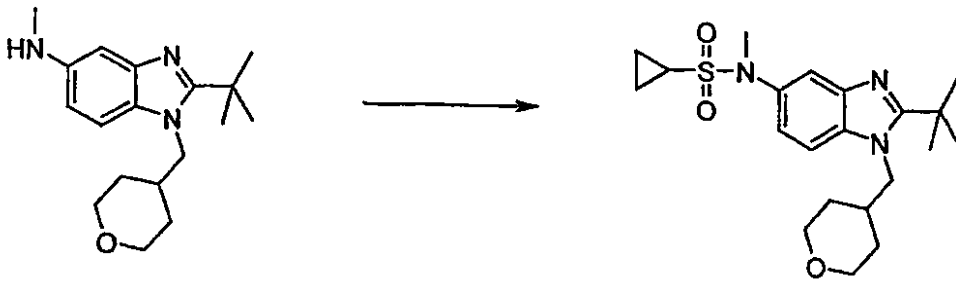
30

【0075】

工程 A : N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド

40

【化10】



10

2-tert-ブチル-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(製造は、以下の工程B~Fを参照)(50mg、0.166mmol)及び触媒量のDMA PをDCM(5mL)に溶解した。シクロプロパンスルホニルクロリド(30mg、0.216mmol)を滴下しながら加え、溶液を終夜室温で撹拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水のMgSO₄で乾燥した。生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量:56mg(65%);¹HNMR(400MHz,メタノール-D₄):0.90-0.94(m,2H),0.97-1.02(m,2H),1.53-1.59(m,2H),1.59-1.65(m,2H),1.69(s,9H),2.36-2.42(m,1H),2.60-2.65(m,1H),3.36(m,2H),3.43(s,3H),3.94(d,J=3.58Hz,1H),3.96(d,J=3.07Hz,1H),4.55(d,J=7.68Hz,2H),7.74(dd,J=8.96,2.05Hz,1H),7.81(d,J=1.54Hz,1H),7.98(d,J=8.96Hz,1H);MS(ESI)(M+H)⁺=406.0。

20

【0076】

工程B:(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル

【化11】



30

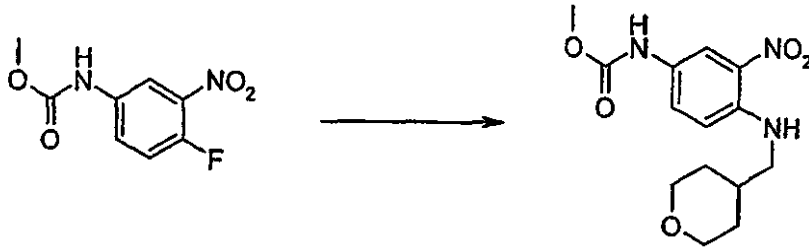
クロロギ酸メチル(13.2mL、170.2mmol)を、4-フルオロ-3-ニトロアニリン(24.15g、154.7mmol)及びDIPEA(35mL、201mmol)の冷(0)ジクロロメタン溶液(200mL)に、滴下しながら加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、溶液をジクロロメタン(200mL)で希釈し、2MのHCl、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を濃縮し、生成物を更なる精製をせずに、直接次の工程で用いた。収量:35.5g(99%);¹HNMR(400MHz,クロロホルム-D):3.81(s,3H),7.02(s,1H),7.23(m,1H),7.72(d,J=8.59Hz,1H),8.17(dd,J=6.35,2.64Hz,1H)。

40

【0077】

工程C:{3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸メチル

【化12】



(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル(2.0 g、9.32 mmol)及び4-アミノメチルテトラヒドロピラン(1.28 g、11.2 mmol)を、TEA(2.0 mL、14.0 mmol)を含むEtOH(50 mL)中、75℃で48時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解し、5% KHSO₄水溶液、飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン/EtOAc = 1/1を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量：2.53 g(88%)；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) : 1.42 (m, 2H), 1.73 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 1.88 - 2.01 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 6.74, 5.57 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (d, J = 4.30 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 6.48 (br. s, 1H), 6.85 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 2H)。

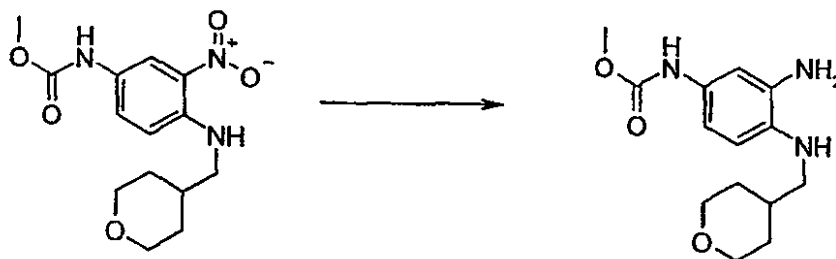
10

20

【0078】

工程D：{3-アミノ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸メチル

【化13】



{3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸メチル(2.53 g、8.18 mmol)を、触媒量の10% Pd/Cを含むEtOAc(50 mL)に溶解した。溶液を水素雰囲気(40 psi)下、Parr水素化装置を用いて、終夜室温で振盪した。溶液をCeliteを通して濾過し、そして、溶媒を蒸発させた。収量：2.29 g(99%)；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) : 1.40 (m, 2H), 1.70 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.99 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 3.34 (br. s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.99 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.55 - 6.60 (m, 1H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 6.95 (br. s, 1H)。

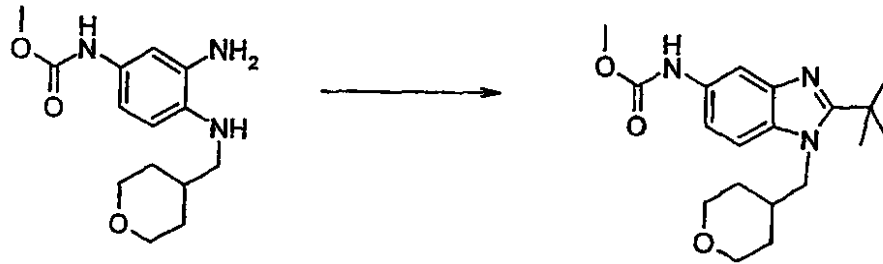
30

40

【0079】

工程E：[2-tert-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバミン酸メチル

【化14】



{ 3 - アミノ - 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } カルバミン酸メチル (2.29 g, 8.20 mmol) 及び DMAP (0.20 g, 1.64 mmol) を DCM (75 mL) に溶解した。トリメチルアセチルクロリド (1.10 mL, 9.02 mmol) を滴下しながら加え、溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。残留物を AcOH (25 mL) に溶解し、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) を用いて、125 で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン / アセトン = 4 / 3 を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 1.81 g (64%) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) : 1.48 - 1.54 (m, 4 H), 1.56 (s, 9 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 3.27 - 3.35 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.96 (t, J = 2.93 Hz, 1 H), 3.99 (t, J = 3.03 Hz, 1 H), 4.18 (d, J = 7.42 Hz, 2 H), 6.63 (br. s, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.41 (br. s, 1 H), 7.61 (d, J = 1.95 Hz, 1 H)。

【0080】

工程 F : 2 - tert - ブチル - N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン

【化15】



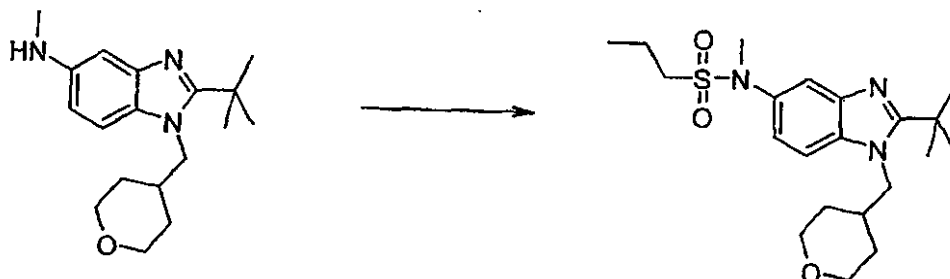
[2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルバミン酸メチル (1.80 g, 5.21 mmol) を、THF (75 mL) に 0 で溶解した。1 M の HCl / エーテル (7.3 mL, 7.29 mmol) を滴下しながら加え、溶液を 0 で 15 分間攪拌した。LiAlH₄ (988 mg, 26.1 mmol) をゆっくり加え、溶液を終夜、室温で攪拌した。MeOH (5 mL) を加え、次いで水 (10 mL) を加えることにより、反応液をクエンチし、溶液を室温で 30 分間攪拌を続けた。無水 Na₂SO₄ (10 g) を加え、そして、溶液を室温で、更に 30 分間攪拌した。溶液を濾過し、溶媒を蒸発した。残留物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた。収量 : 1.54 g (98%) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) : 1.49 - 1.53 (m, 4 H), 1.53 - 1.57 (m, 9 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 3.95 (t, J = 3.03 Hz, 1 H), 3.97 - 4.00 (m, 1 H), 4.13 (d, J = 7.42 Hz, 2 H), 6.61 (dd, J = 8.59, 2.15 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 1.95

Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.59 Hz, 1H)。

【0081】

〔実施例2〕

N-[2-tert-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド
【化16】



10

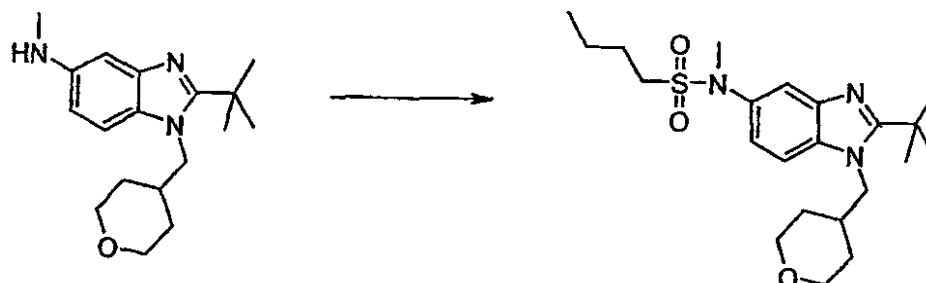
2-tert-ブチル-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(製造は、実施例1の工程B~Fを参照)(50mg、0.166mmol)及び触媒量のDMAPをDCM(5mL)に溶解した。1-プロパンスルホニルクロリド(0.024mL、0.216mmol)を滴下しながら加え、溶液を室温で3時間撹拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。生成物を10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量:60mg(69%);¹HNMR(400MHz,メタノール-D₄):1.02(t, J=7.42Hz, 3H), 1.54-1.59(m, 2H), 1.60-1.66(m, 2H), 1.69(s, 9H), 1.76-1.83(m, 2H), 2.36-2.42(m, 1H), 3.09-3.13(m, 2H), 3.36(m, 2H), 3.40(s, 3H), 3.94(d, J=3.58Hz, 1H), 3.95(d, J=3.58Hz, 1H), 4.55(d, J=7.68Hz, 2H), 7.70(dd, J=8.96, 2.05Hz, 1H), 7.81(d, J=1.79Hz, 1H), 7.98(d, J=8.96Hz, 1H); MS(ESI)(M+H)⁺408.0。

20

【0082】

〔実施例3〕

N-[2-tert-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-N-メチルブタン-1-スルホンアミド
【化17】



40

2-tert-ブチル-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(製造は、実施例1の工程B、C、D、E及びFを参照)(38mg、0.126mmol)及び1-ブタンスルホニルクロリド(0.025mL、0.189mmol)を、触媒量のDMAPを含むDCM(3mL)において、室温で終夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして、生成物を10~60%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量:39mg(58%);¹HNMR(400MHz,メタノール

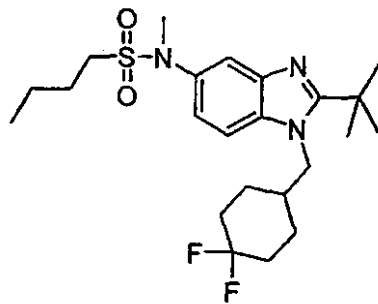
50

- D₄) : 0.88 - 0.94 (m, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.53 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.66 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.71 - 1.77 (m, 2H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.93 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.71 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.98, 2.15 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 422.2; 元素分析: 計算値: C₂₂H₃₅N₃O₃S + 1.3 TFA + 1.2 H₂O: C, 49.96; H, 6.60; N, 7.10; 実測値: C, 49.98; H, 6.67; N, 6.83。

【0083】

〔実施例4〕

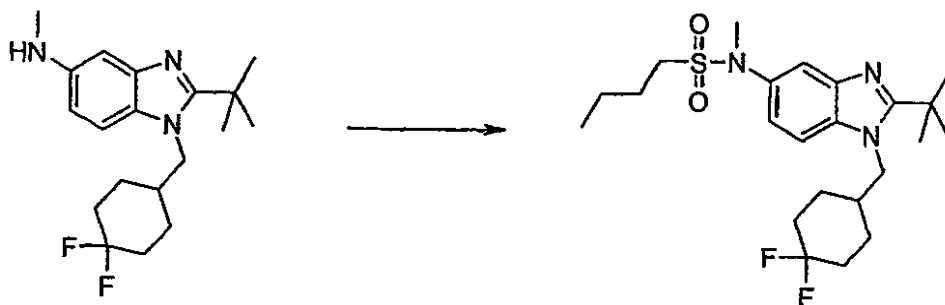
N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルプタン - 1 - スルホンアミド
【化18】



【0084】

工程A: N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルプタン - 1 - スルホンアミド

【化19】



2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (製造は、以下の工程 B、C、D、E、F 及び G を参照) (46 mg、0.137 mmol) 及び 1 - ブタンスルホニルクロリド (0.063 mL、0.411 mmol) を、触媒量の DMAP を含む DCM (3 mL) 中、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして、生成物を 10 ~ 75 % CH₃CN / H₂O を用いた逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、標題の化合物を対応する TFA 塩として得た。収量: 48 mg (62 %); ¹H NMR (400 MHz, メタノール - D₄) d: 0.92 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.52 - 1.63 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.70 - 1.76 (m, 4H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 2.02 - 2.12 (m, 2H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.56 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.98, 2.15 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.18 Hz, 1H); MS (ESI) (M + H) ⁺ =

10

20

30

40

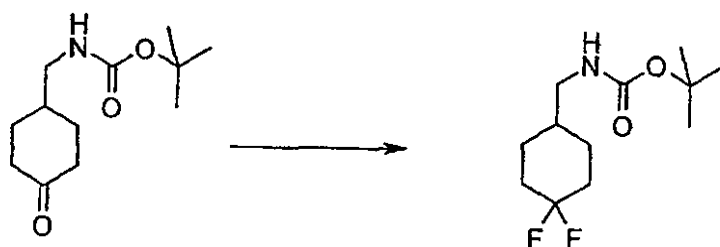
50

456。

【0085】

工程B：[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

【化20】



10

4-N-Boc-アミノメチルシクロヘキサノン(1.00g、4.4mmol)を、DCM(30mL)に0で溶解した。DAST(1.45mL、11.0mmol)を滴下しながら加え、溶液を室温で終夜撹拌した。溶液を、5%KHSO₄溶液、飽和のNaHCO₃水溶液、プラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン/EtOAc=3/1を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量：508mg(46%)；¹HNMR(400MHz,クロロホルム-D)

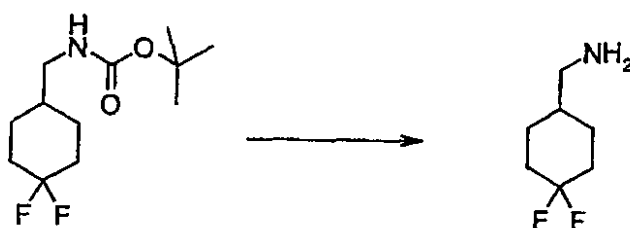
20

。

【0086】

工程C：[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミン・塩酸塩

【化21】



30

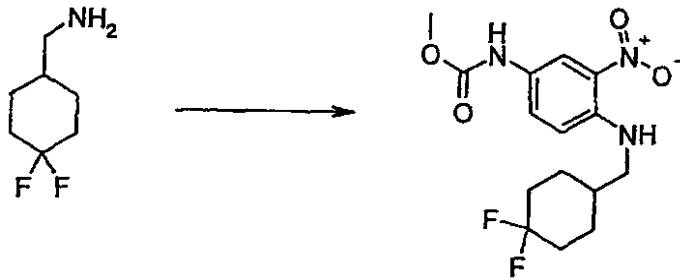
[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(505mg、2.03mmol)を1MのHCl/AcOH(5mL)中、室温で2時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をエーテルで洗浄し、濾過し、乾燥した。収量：330mg(88%)；¹HNMR(400MHz,メタノール-D₄)：1.28-1.40(m,2H),1.71-1.82(m,2H),1.84(d,J=3.12Hz,2H),1.86-1.89(m,1H),2.03-2.15(m,2H),2.85(d,J=7.03Hz,2H)。

40

【0087】

工程D：(4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル

【化22】



EtOH (10 mL) 中の [(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミン・塩酸塩 (210 mg、1.12 mmol)、(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル (200 mg、0.934 mmol) 及び TEA (0.390 mL、2.80 mmol) を用いて、実施例 1 における工程 C と同様の手順に従った。粗生成物を、溶離液として 5% エーテル / DCM を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量：200 mg (62%)；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) : 1.34 - 1.47 (m, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 2H), 1.78 - 1.85 (m, 1H), 1.90 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 1.97 (m, 1H), 2.10 - 2.21 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 6.64, 5.66 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.48 (br. s, 1H), 6.83 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 2.54 Hz, 1H)。

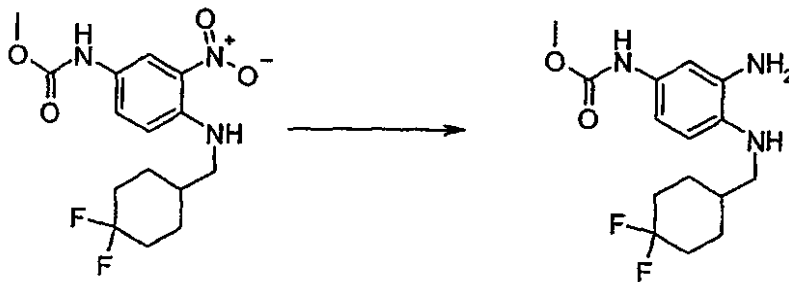
10

20

【0088】

工程 E : (3-アミノ-4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルバミン酸メチル

【化23】



EtOAc (20 mL) 中の (4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル (200 mg、0.583 mmol) 及び触媒量の 10% Pd/C を用いて、実施例 1 における工程 D と同様の手順に従った。収量：185 mg (99%)；MS (ESI) (M+H)⁺ = 314.29。

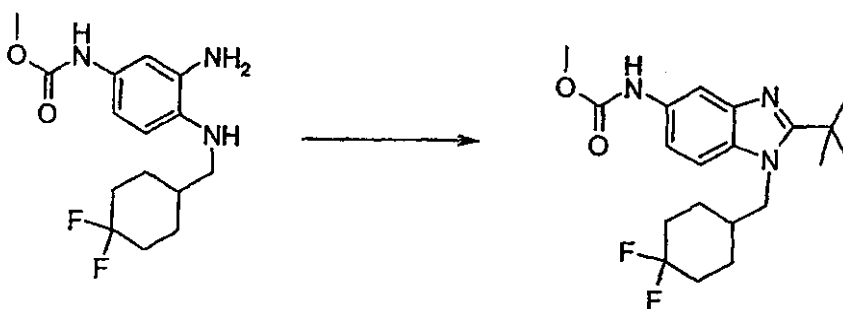
30

【0089】

工程 F : {2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルバミン酸メチル

40

【化24】



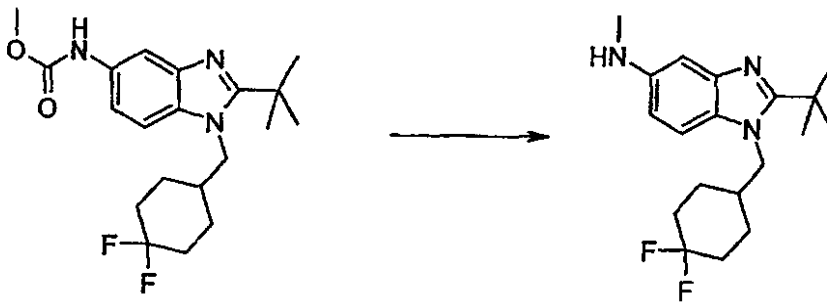
50

(3-アミノ-4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)カルバミン酸メチル(185mg、0.590mmol)及びDMA P(15mg、0.118mmol)を、DCM(10mL)に溶解した。トリメチルアセチルクロリド(0.080mL、0.649mmol)を滴下しながら加え、溶液を室温で2時間撹拌した。溶液をNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を濃縮した。残留物をDCE(4mL)に溶解し、P₂O₅(触媒量)を加え、溶液をマイクロ波装置(Personal Chemistry製)を用いて、125℃で1時間加熱した。溶液をNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。粗生成物を、50~75%EtOAc/ヘキサンを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量:122mg(54%);¹H NMR(400MHz,クロロホルム-D) : 1.43-1.52(m,2H),1.55(s,9H),1.57-1.66(m,2H),1.67-1.74(m,2H),2.08-2.18(m,3H),3.79(s,3H),4.19(d,J=7.42Hz,2H),6.63(br.s,1H),7.23(d,J=8.79Hz,1H),7.37-7.46(m,1H),7.62(d,J=1.76Hz,1H)。

10

【0090】

工程G:2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン
【化25】



20

{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルバミン酸メチル(115mg、0.303mmol)を、THF(10mL)に0℃で溶解した。1MのHCl/エーテル(0.425mL、0.424mmol)を加え、溶液を0℃で15分間撹拌した。LiAlH₄(57mg、1.52mmol)をゆっくり加え、そして、溶液を室温で終夜撹拌した。反応をMeOH(1mL)及び水(2mL)を加えることによりクエンチした。無水Na₂SO₄(5.0g)を加え、溶液を室温で30分間撹拌した。溶液を濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解し、飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。収量:95mg(93%);¹H NMR(400MHz,クロロホルム-D) : 1.41-1.51(m,2H),1.54(s,9H),1.57-1.67(m,2H),1.68-1.76(m,3H),2.07-2.17(m,3H),2.87(s,3H),4.15(d,J=7.42Hz,2H),6.61(dd,J=8.59,2.34Hz,1H),7.01(d,J=1.95Hz,1H),7.09(d,J=8.59Hz,1H)。

30

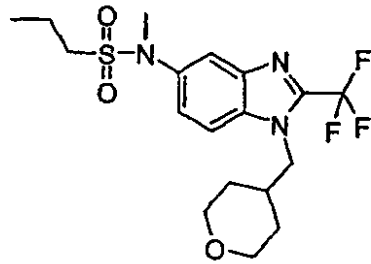
40

【0091】

【実施例5】

N-メチル-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]プロパン-1-スルホンアミド

【化26】

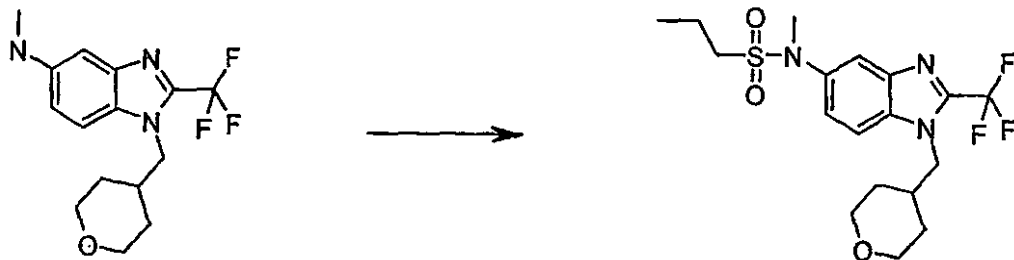


【0092】

10

工程A：N-メチル-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]プロパン-1-スルホンアミド

【化27】



20

プロパン-1-スルホニルクロリド(27 μ L、34 mg、0.24 mmol)を、N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(63 mg、0.20 mmol)(製造は、以下の工程B、C、D、E、F及びGを参照)、DIPEA(49 μ L、36 mg、0.28 mmol)及びDMAP(5 mg、0.04 mmol)のDCM(6 mL)溶液に0 で加えた。反応混合物を終夜室温で撹拌し、DCM(50 mL)で希釈し、飽和のNaHCO₃水溶液(2 \times 10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。粗生成物を、シリカゲル上で、ヘキサン/EtOAc = 1/1を用いたMPLCにより精製し、標題の化合物を白色固体(40 mg、47%)として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-D₄) : 1.00 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.38 - 1.53 (m, 4H), 1.70 - 1.88 (m, 2H), 2.15 - 2.30 (m, 1H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.88 - 3.91 (m, 2H), 4.30 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.79, 1.76 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.56 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 420.0; 元素分析: 計算値: C₁₈H₂₄F₃N₃O₃S + 0.20 H₂O + 0.30 CH₃OH (432.68): C, 50.80; H, 5.96; N, 9.71; 実測値: C, 50.79; H, 5.91; N, 9.69。

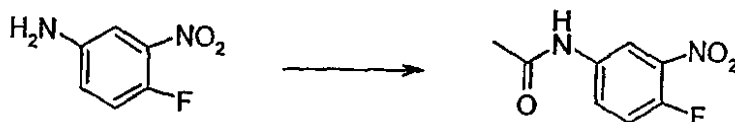
30

【0093】

40

工程B：N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトアミド

【化28】



4-フルオロ-3-ニトロ-アニリン(45.0 g、0.288 mol)を、無水酢酸(150 mL)に室温で少しずつ加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。白色固体を集め、減圧下で標題の化合物(42.0 g、70%)を得た。¹H NMR(400 MHz,

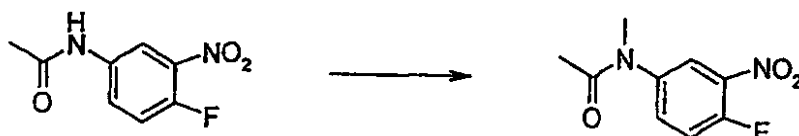
50

クロロホルム - D) : 2.23 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.50 (s, broad, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 6.44, 2.73 Hz, 1H)。

【0094】

工程C: N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-N-メチルアセトアミド

【化29】



10

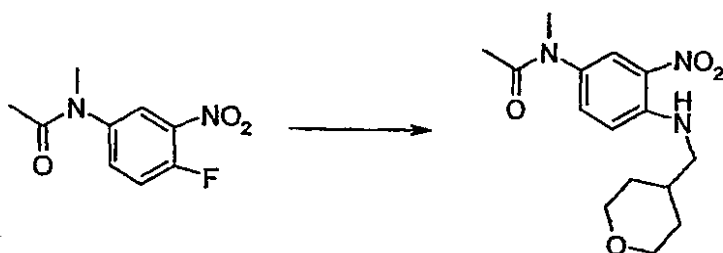
水素化ナトリウム(42.2g、60%、106mmol)を、N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトアミド(13.9g、70mmol)のTHF(200mL)溶液に、0 で小分けして加えた。攪拌を20分間続けた後、ヨードメタン(18.5g、130mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和のNaHCO₃(30mL)でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。集めた有機相を飽和のNaCl(2×50mL)で洗浄した。濾過し、濃縮した後、標題化合物(13.1g、88%)を黄色の固体として得た。¹HNMR(400MHz, クロロホルム - D) : 1.92 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

20

【0095】

工程D: N-メチル-N-{3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]}フェニル}アセトアミド

【化30】



30

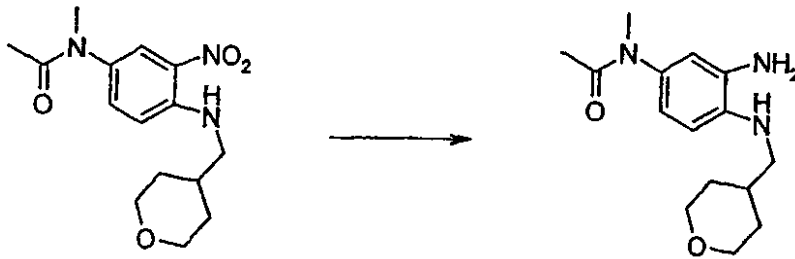
4-アミノメチルテトラヒドロピラン(10.0g、86.5mmol)を、EtOH(300mL)中N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-N-メチルアセトアミド(15.6g、73.3mmol)及びTEA(15.3mL、11.1g、110mmol)の混合物に室温で加えた。反応混合物を6時間還流下で加熱した。エタノールの蒸発後、残留物をEtOAc(400mL)に溶解し、水(3×50mL)、飽和NaCl(3×50mL)で洗浄し、そして、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した後、標題化合物(21.7g、96%)を橙赤色の固体として得た。¹HNMR(400MHz, クロロホルム - D) : 1.38 - 1.52 (m, 2H), 1.72 - 1.81 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 3.36 - 3.49 (m, 2H), 4.01 - 4.07 (m, 2H), 6.91 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.08, 2.64 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.37 Hz, 1H); MS(ESI)(M+H)⁺ = 309.12。

40

【0096】

工程E: N-{3-アミノ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]}フェニル}-N-メチルアセトアミド

【化31】

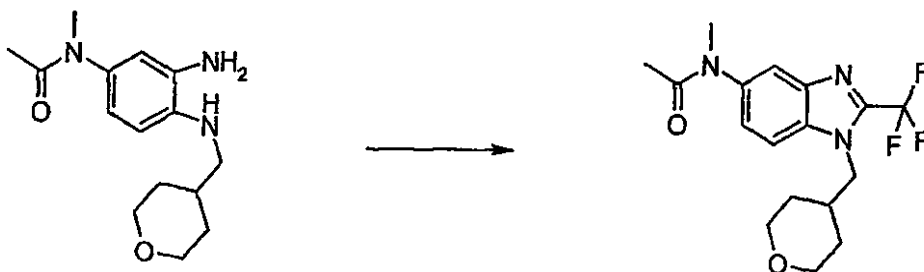


N - メチル - N - { 3 - ニトロ - 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } アセトアミド (21.7 g、70.5 mmol) を、酢酸エチル (500 mL) 中、10% Pd / C (1.0 g) を触媒に用いて、水素圧 (30 ~ 40 psi) 下、Parr 振盪器内で、室温で18時間水素化した。Celiteを通して濾過し、濃縮した後、紫色固体 (19.6 g、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) : 1.35 - 1.50 (m, 2 H), 1.67 (s, 1 H), 1.73 - 1.81 (m, 2 H), 1.88 (s, 3 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 3.04 (d, J = 6.64 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.33 - 3.48 (m, 4 H), 3.97 - 4.08 (m, 2 H), 6.54 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 6.60 - 6.63 (m, 2 H); MS (ESI) (M + H)⁺ = 278.7。

【0097】

工程 F : N - メチル - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] アセトアミド

【化32】

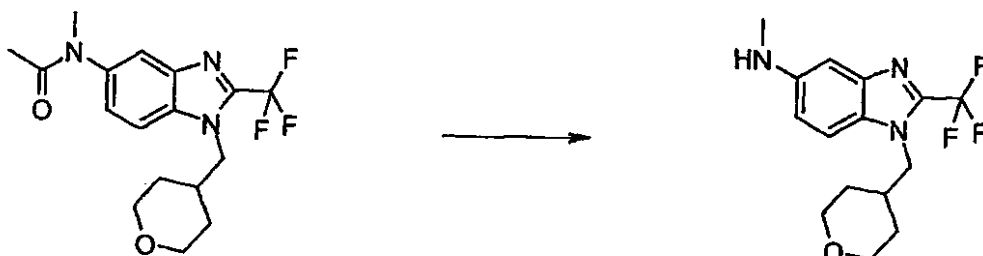


N - { 3 - アミノ - 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } - N - メチルアセトアミド・塩酸塩 (2.77 g、10 mmol) のトリフルオロ酢酸 (60 mL) 溶液を、還流下18時間加熱した。溶媒を蒸発させた後、残留物を EtOAc (200 mL) に溶解し、2 N の NaOH (2 x 10 mL) で洗浄し、そして、Na₂SO₄で乾燥した。粗生成物を、シリカゲル上の EtOAc を用いた MPLC により精製し、標題の化合物を白色固体 (3.18 g、90%) として得た。MS (ESI) (M + H)⁺ = 356.02。

【0098】

工程 G : N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン

【化33】



10

20

30

40

50

N - メチル - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] アセトアミド (3 . 1 8 g 、 8 . 9 5 m m o l) を、塩酸 (3 7 % 、 6 0 m L) に溶解し、次いで、95 で終夜加熱した。濃縮した後、残留物を 2 N の NaOH (2 0 m L) で処理し、EtOAc (4 x 5 0 m L) で以って抽出した。集めた有機相をブライン (2 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発後、標題化合物を、パープルホワイトの固体 (2 . 8 0 g 、 1 0 0 %) として得、それを直接工程 H に用いた。MS (ESI) (M + H) ⁺ = 3 1 4 . 2 0 。

【 0 0 9 9 】

〔実施例 6〕

N - メチル - N - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] シクロプロパンスルホンアミド

【化 3 4】



シクロプロパンスルホニルクロリド (3 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、 N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (6 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) (製造は、実施例 1 の工程 G を参照) 、 DIPEA (4 9 μ L 、 3 6 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 及び DMA P (5 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の DCM (6 m L) 溶液を 0 で用いて、実施例 5 における手順に従った。粗生成物を、シリカゲル上で、ヘキサン / EtOAc = 1 / 1 を用いた MPLC により精製し、標題の化合物を白色固体 (8 1 m g 、 9 7 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - D₄) : 0 . 8 5 - 0 . 9 2 (m , 2 H) , 0 . 9 3 - 1 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 3 7 - 1 . 5 2 (m , 4 H) , 2 . 1 8 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 5 5 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 3 8 (s , 3 H) , 3 . 8 6 - 3 . 9 5 (m , 2 H) , 4 . 3 2 (d , J = 7 . 6 2 H z , 2 H) , 7 . 5 8 (d d , J = 8 . 8 9 , 2 . 0 5 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 7 9 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 1 . 9 5 H z , 1 H) ; MS (ESI) (M + H) ⁺ = 4 1 8 . 0 ; 元素分析 : 計算値 : C₁₈H₂₂F₃N₃O₃S + 0 . 1 0 H₂O + 0 . 2 0 C H₃O H (4 2 5 . 6 6) : C , 5 1 . 3 6 ; H , 5 . 4 5 ; N , 9 . 8 7 ; 実測値 : C , 5 1 . 3 9 ; H , 5 . 4 9 ; N , 9 . 9 2 。

【 0 1 0 0 】

〔実施例 7〕

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルペンタン - 1 - スルホンアミド

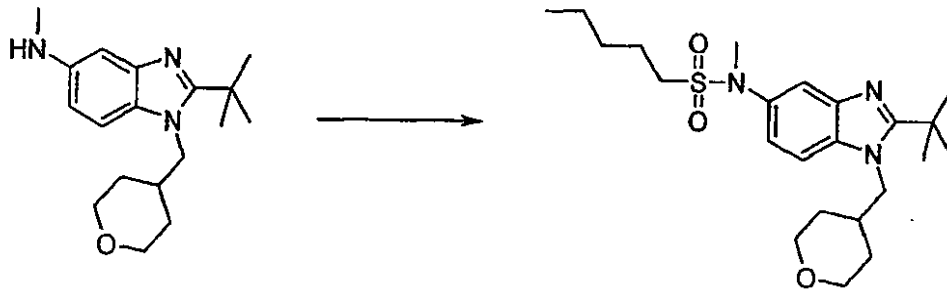
10

20

30

40

【化35】



10

2-tert-ブチル-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(65mg、0.216mmol)及び触媒量のDMA Pを、DCE(3mL)に溶解した。n-ペンチルスルホニルクロリド(44mg、0.259mmol)を加え、溶液を室温で4時間撹拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、そして凍結乾燥して、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：89mg(75%)；¹H NMR(400MHz,メタノール-D₄)：0.89(t,J=7.13Hz,3H),1.26-1.34(m,2H),1.34-1.43(m,2H),1.52-1.58(m,2H),1.58-1.66(m,2H),1.69(s,9H),1.71-1.80(m,2H),2.34-2.43(m,1H),3.09-3.16(m,2H),3.36(td,J=11.47,2.64Hz,2H),3.40(s,3H),3.93(d,J=3.12Hz,1H),3.95-3.97(m,1H),4.55(d,J=7.62Hz,2H),7.69(dd,J=9.08,2.05Hz,1H),7.81(d,J=1.56Hz,1H),7.97(d,J=8.59Hz,1H)；MS(ESI)(M+H)⁺=436.0；元素分析：計算値(%)：C₂₃H₃₇N₃O₃S+1.1TFA+0.9H₂O；C,52.43；H,6.97；N,7.28；実測値：C,52.39；H,6.96；N,7.43。

20

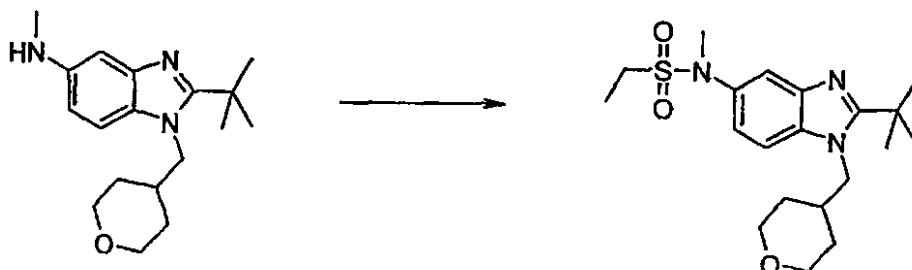
【0101】

〔実施例8〕

N-[2-tert-ブチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-N-メチルエタンスルホンアミド

30

【化36】



40

2-tert-ブチル-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(50mg、0.166mmol)及び触媒量のDMA Pを、DCE(3mL)に溶解した。エタンスルホニルクロリド(0.020mL、0.215mmol)を加え、溶液を12時間室温で撹拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、そして凍結乾燥して、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：70mg(83%)；¹H NMR(600MHz,CD₃OD)：1.31(t,J=7.30Hz,3H),1.

50

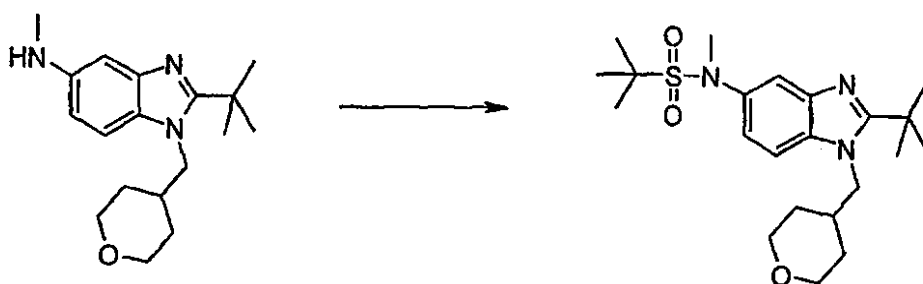
5.3 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.65 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.94 (d, J = 3.84 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 3.84 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.68 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 9.09, 1.92 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.79 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 394.0; 元素分析: 計算値(%): C₂₀H₃₁N₃O₃S + 1.4 TFA: C, 49.50; H, 5.90; N, 7.60; 実測値: C, 49.51; H, 6.00; N, 7.24。

【0102】

〔実施例9〕

N - [2 - tert - ブチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N , 2 - ジメチルプロパン - 2 - スルホンアミド

【化37】



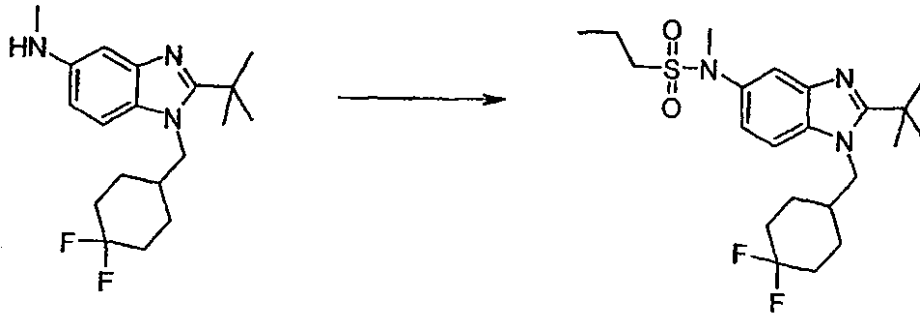
2 - tert - ブチル - N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (50 mg、0.166 mmol) 及び DMAP (20 mg、0.166 mmol) を、DCM (3 mL) に溶解した。t - ブチルスルフィニルクロリド (0.027 mL、0.215 mmol) を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。3 - クロロ過安息香酸 (37 mg、0.166 mmol) を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。生成物を、10 ~ 70% CH₃CN / H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、そして、凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量: 34 mg (38%); ¹H NMR (400 MHz, メタノール - D₄) : 1.37 (s, 9 H), 1.5 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 2.34 - 2.44 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.93 (d, J = 3.32 Hz, 1 H), 3.95 - 3.97 (m, 1 H), 4.54 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.78 (dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ = 422.0。

【0103】

〔実施例10〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド

【化38】



10

2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(45mg、0.134mmol)及び触媒量のDMA Pを、DCE(3mL)に溶解した。プロパンスルホニルクロリド(0.020mL、0.174mmol)を加え、溶液を室温で4時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、そして、凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量:55mg(74%);¹H NMR(400MHz,メタノール-D₄):1.00(t,J=7.42Hz,3H),1.51-1.60(m,2H),1.66(s,9H),1.68-1.73(m,2H),1.73-1.81(m,4H),2.00-2.11(m,2H),2.18-2.29(m,1H),3.06-3.12(m,2H),3.38(s,3H),4.54(d,J=7.62Hz,2H),7.67(dd,J=9.08,2.05Hz,1H),7.79(d,J=1.56Hz,1H),7.94(d,J=8.98Hz,1H);MS(ESI)(M+H)⁺=442.0;元素分析:計算値(%):C₂₂H₃₃N₃O₂SF₂+1.0TFA+1.6H₂O:C,49.32;H,6.42;N,7.10;実測値:C,49.39;H,6.66;N,6.71。

20

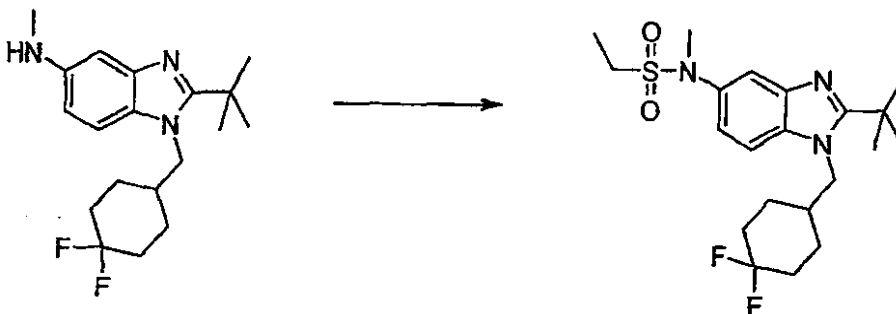
【0104】

【実施例11】

N-{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルエタンスルホンアミド

30

【化39】



40

2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(49mg、0.146mmol)及び触媒量のDMA Pを、DCM(3mL)に溶解した。エタンスルホニルクロリド(0.018mL、0.190mmol)を加え、溶液を室温で12時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、そして、凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量:58mg(73%);¹H NMR(600MHz,MeOD):1.31(t,J=7.42Hz,3H),1.34-1.41(m,2H),1.54-1.62(m,2H),1.69(s,9H),

50

1.72 - 1.80 (m, 2H), 2.03 - 2.11 (m, 2H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 3.17 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.56 (d, J = 7.68 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.96, 2.05 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.96 Hz, 1H); MS (ESI) (M + H)⁺ = 428.0.

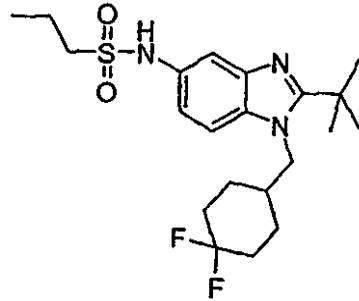
【0105】

〔実施例12〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } プロパン - 1 - スルホンアミド

【化40】

10

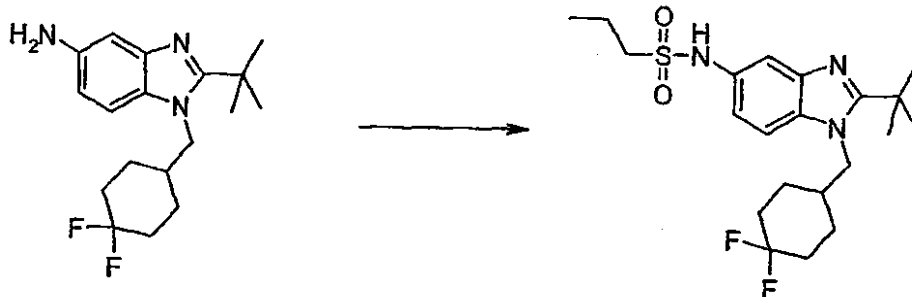


【0106】

20

工程A : N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } プロパン - 1 - スルホンアミド

【化41】



30

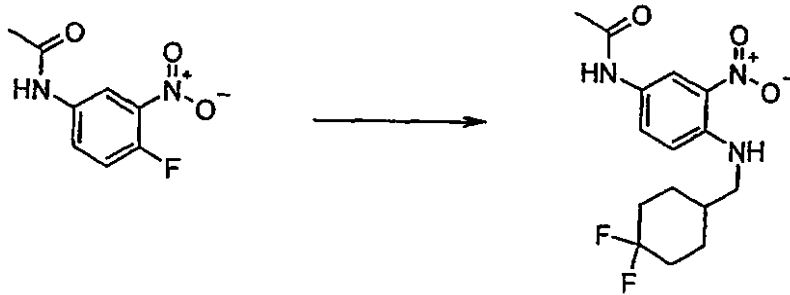
2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (製造は、以下の工程 B ~ E を参照) (45 mg、0.140 mmol) 及び触媒量の DMA P を、DCM (3 mL) に溶解した。プロパンスルホニルクロリド (0.020 mL、0.182 mmol) を加え、溶液を室温で4時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10 ~ 70% CH₃CN / H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、そして、凍結乾燥して標題の化合物を対応する TFA 塩として得た。収量 : 39 mg (51%); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) : 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.53 - 1.61 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.70 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.85 (m, 3H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 2.22 - 2.29 (m, 1H), 3.08 - 3.13 (m, 2H), 4.53 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 9.09, 1.92 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.79 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.22 Hz, 1H); MS (ESI) (M + H)⁺ = 428.0.

40

【0107】

工程 B : N - (4 - { [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) アセトアミド

【化42】



10

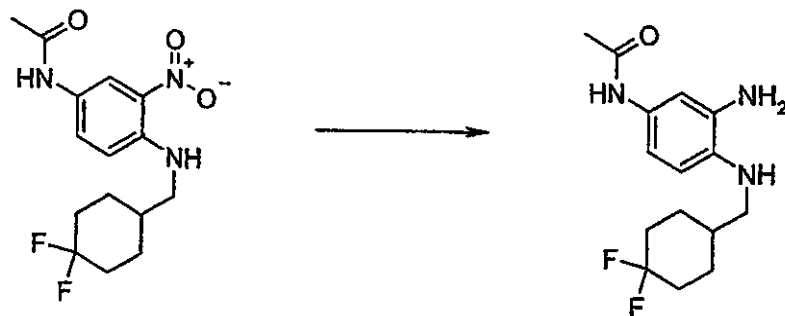
N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトアミド(1.15 g、5.84 mmol)及び[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミン・塩酸塩(1.30 g、7.59 mmol)を、TEA(2.40 mL、17.5 mmol)を含むEtOH(30 mL)中、80℃で48時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解し、5% KHSO₄水溶液、飽和のNaHCO₃水溶液、飽和のNaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。生成物をEtOAcから結晶化した。残った母液を、溶離液としてヘキサン/アセトン=2/1を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量：1.50 g(78%)；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-D) : 1.33 - 1.47 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.86 (m, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.97 (m, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 6.74, 5.76 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.18, 2.54 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.54 Hz, 2H)。

20

【0108】

工程C：N-(3-アミノ-4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)アセトアミド

【化43】



30

N-(4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)アセトアミド(1.48 g、4.52 mmol)を、触媒量の10% Pd/Cを含むEtOAc(50 mL)に溶解した。溶液をParr水素化装置内で、水素雰囲気(45 psi)下、室温で24時間振盪した。溶液をCeliteを通して濾過し、そして、溶媒を蒸発させた。収量：1.32 g(98%)；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-D) : 1.31 - 1.43 (m, 2H), 1.64 - 1.73 (m, 2H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.96 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 5H), 3.00 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 3.27 - 3.46 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.40, 2.34 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.34 Hz, 1H)。

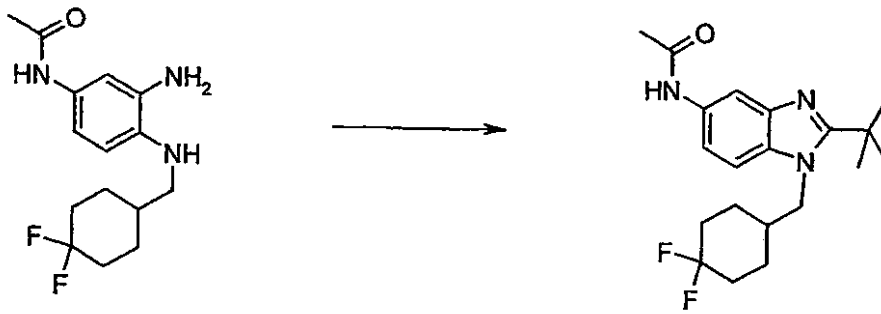
40

【0109】

工程D：N-{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)アセトアミド

50

チル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}アセトアミド
【化44】



10

N - (3 - アミノ - 4 - { [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } フェニル) アセトアミド (1.32 g、4.44 mmol) を、DMA P (108 mg、0.89 mmol) を含む DCM (100 mL) に溶解した。トリメチルアセチルクロリド (0.60 mL、4.88 mmol) を滴下しながら加え、溶液を室温で 2 時間撹拌した。飽和の NaHCO₃ 水溶液、飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。洗浄中に沈殿した生成物の一部を濾過した。有機相を蒸発させ、沈殿物を集めた。生成物を AcOH (30 mL) に溶解し、6 個の密封した管 (5 mL / 管) に入れ、管をそれぞれ、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) 内において、150 で 2.5 時間加熱した。画分を溜め、溶媒を蒸発させた。生成物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 水溶液、飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。生成物を、溶離液としてアセトン / ヘキサン = 2 / 1 を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 1.11 g (68%) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - D₄) : 1.40 - 1.49 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.60 - 1.65 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.96 - 2.06 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 4.28 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 1.76 Hz, 1 H)。

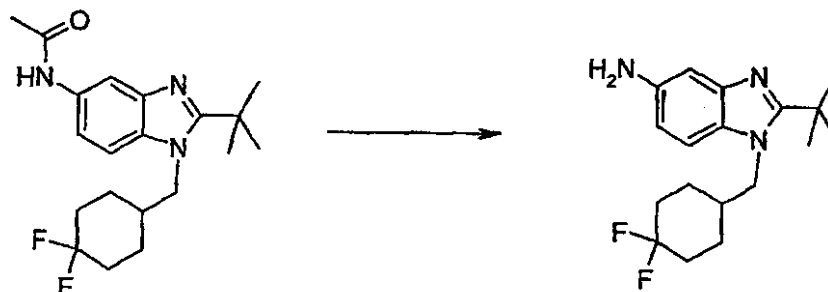
20

【0110】

工程 E : 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン

30

【化45】



40

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } アセトアミド (500 mg、1.37 mmol) を、EtOH / 2 M の HCl = 1 / 1 (10 mL) に溶解した。溶液を 2 本の密封した管 (5 mL / 管) に分けた。管をそれぞれ、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) 内において、120 で 1 時間加熱した。画分を溜め、溶媒を蒸発させた。残留物を 2 M の NaOH で希釈し、EtOAc (3 x) で抽出した。有機相を、飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた。収量 : 440 mg (99%) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) : 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 1.52 - 1.54 (m, 9 H), 1.56 - 1.66 (m, 4 H), 1.68 - 1.75 (m,

50

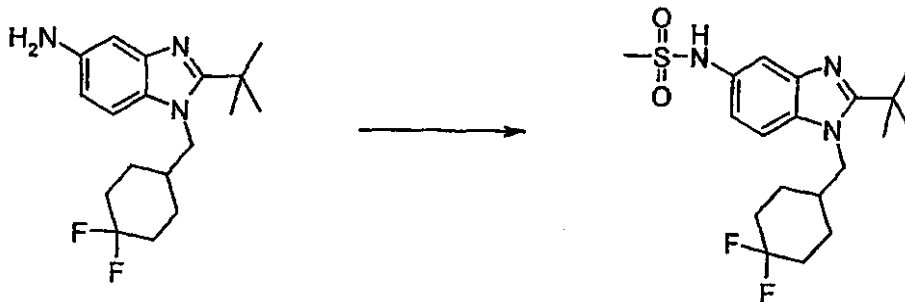
2 H), 2.07 - 2.17 (m, 3 H), 4.14 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 6.65 (dd, J = 8.50, 2.25 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 2 H)。

【0111】

〔実施例13〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } メタンスルホンアミド

【化46】



10

2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (40 mg、0.124 mmol) 及び触媒量の DMAP を、DCM (3 mL) に溶解した。メタンスルホニルクロリド (0.012 mL、0.149 mmol) を加え、溶液を室温で 2 時間撹拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10 ~ 70% CH₃CN / H₂O を用いた逆相クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して標題の化合物を対応する TFA 塩として得た。収量 : 50 mg (79%) ; ¹H NMR (600 MHz, MeOD) : 1.53 - 1.61 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.71 - 1.76 (m, 3 H), 1.76 - 1.82 (m, 1 H), 2.04 - 2.11 (m, 2 H), 2.23 - 2.29 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 4.54 (d, J = 7.68 Hz, 2 H), 7.42 (dd, J = 9.22, 2.05 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.79 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.96 Hz, 1 H) ; MS (ESI) (M + H)⁺ = 400.0 ; 元素分析 : 計算値 (%) : C₁₉H₂₇N₃O₂SF₂ + 1.9 TFA + 0.1 H₂O : C, 44.32 ; H, 4.75 ; N, 6.80 ; 実測値 : C, 44.34 ; H, 4.78 ; N, 6.55。

20

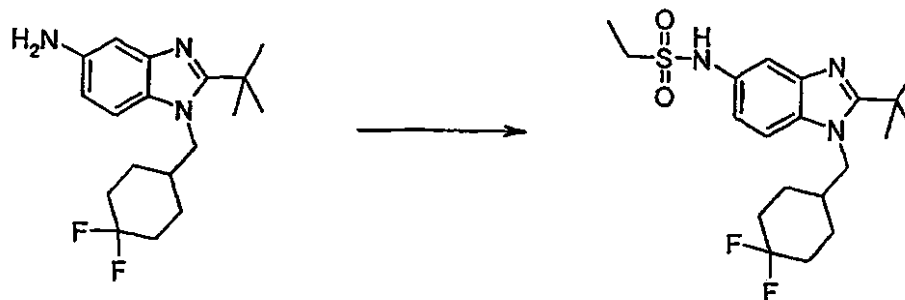
30

【0112】

〔実施例14〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } エタンスルホンアミド

【化47】



40

2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (440 mg、1.37 mmol) 及び DMAP (165 mg、1.37 mmol) を、DCM (50 mL) に溶解した。エタンスルホニルクロリド (0.170 mL、1.78 mmol) を滴下しながら加え、溶液を室温で 2.5 時間撹拌した。溶液を NaHCO₃ 水溶液、飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄

50

4で乾燥した。生成物を、溶離液としてEtOAcを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。画分を濃縮し、残留物をMeOH(25 mL)に溶解した。TFA(0.155 mL、2.06 mmol)を滴下しながら加え、溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル内で沈殿させ、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：565 mg(78%)；¹H NMR(400 MHz, メタノール-D₄) : 1.29(t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.48 - 1.60(m, 2H), 1.64(s, 9H), 1.66 - 1.72(m, 2H), 1.73 - 1.82(m, 2H), 1.99 - 2.09(m, 2H), 2.18 - 2.28(m, 1H), 3.11(m, 2H), 4.50(d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.38(dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1H), 7.72(d, J = 2.15 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.98 Hz, 1H)；MS(ESI)(M+H)⁺ = 414.0。

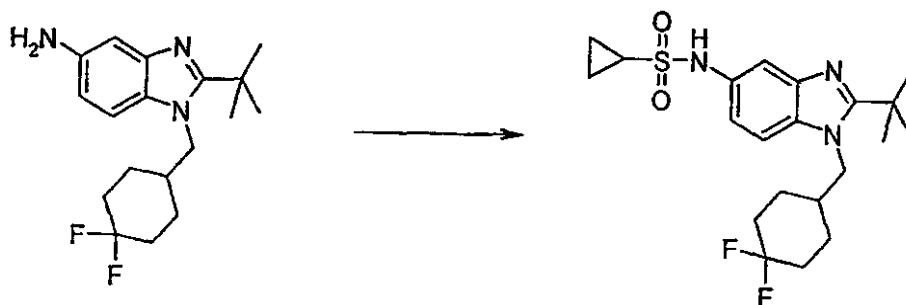
10

【0113】

〔実施例15〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } シクロプロパンスルホンアミド

【化48】



20

2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (300 mg、0.934 mmol) 及び DMA P (115 mg、0.934 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解した。シクロプロパンスルホニルクロリド (170 mg、1.21 mmol) を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。生成物を、溶離液としてEtOAcを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。画分を濃縮し、残留物をMeOH(25 mL)に溶解した。TFA(0.143 mL、1.86 mmol)を滴下しながら加え、溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル内で沈殿させ、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：390 mg(77%)；¹H NMR(400 MHz, メタノール-D₄) : 0.91 - 0.97(m, 2H), 1.02 - 1.08(m, 2H), 1.48 - 1.60(m, 2H), 1.65(s, 9H), 1.67 - 1.75(m, 3H), 1.75 - 1.82(m, 1H), 2.00 - 2.10(m, 2H), 2.18 - 2.28(m, 1H), 2.53 - 2.61(m, 1H), 4.50(d, J = 7.42 Hz, 2H), 7.42(dd, J = 8.98, 2.15 Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.56 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.79 Hz, 1H)；MS(ESI)(M+H)⁺ = 426.0；元素分析：計算値(%)：C₂₁H₂₉N₃O₂SF₂ + 1.0 TFA；C, 51.20；H, 5.60；N, 7.79；実測値：C, 51.38；H, 5.66；N, 7.56。

30

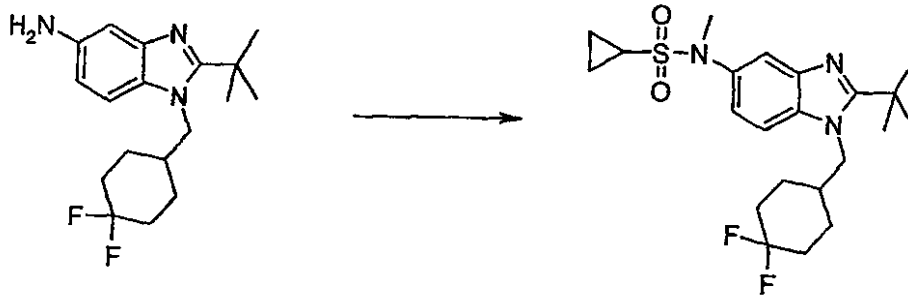
40

【0114】

〔実施例16〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド

【化49】



10

2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(65mg、0.202mmol)及び触媒量のDMAPを、DCM(5mL)に溶解した。シクロプロパンスルホニルクロリド(34mg、0.242mmol)を加え、溶液を室温で6時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた。残留物をDMF(5mL)に0で溶解し、NaH(12mg、0.303mmol)を加えた。溶液を0で15分間攪拌した。メチルヨード(0.025mL、0.404mmol)を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。反応を飽和のNaHCO₃水溶液で以ってクエンチし、溶媒を蒸発させた。生成物をEtOAcに溶解し、NaHCO₃水溶液、飽和のNaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量:60mg(54%);¹HNMR(600MHz,CD₃OD):0.90-0.94(m,2H),0.97-1.01(m,2H),1.54-1.62(m,2H),1.68(s,9H),1.73-1.81(m,4H),2.03-2.11(m,2H),2.23-2.30(m,1H),2.59-2.65(m,1H),3.43(s,3H),4.56(d,J=7.68Hz,2H),7.72(d,J=9.47Hz,1H),7.81(s,1H),7.95(d,J=8.96Hz,1H);MS(ESI)(M+H)⁺=440.0。

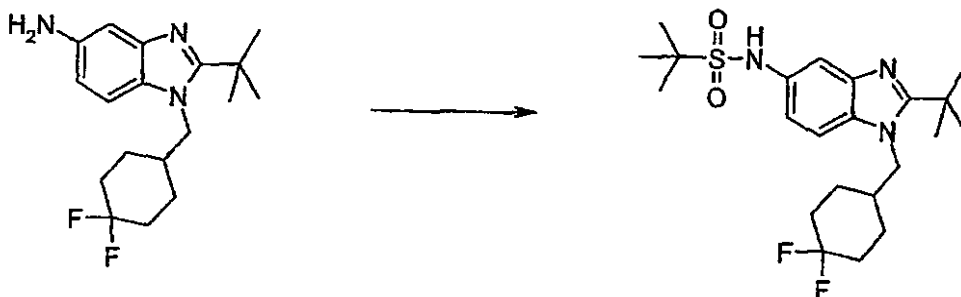
20

【0115】

〔実施例17〕

N-{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド

【化50】



40

2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(66mg、0.205mmol)及びDMAP(25mg、0.205mmol)を、DCM(5mL)に溶解した。t-ブチルスルフィニルクロリド(0.031mL、0.246mmol)を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。3-クロロ過安息香酸(90mg、0.410mmol)を加え、溶液を室温で12時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、そして、

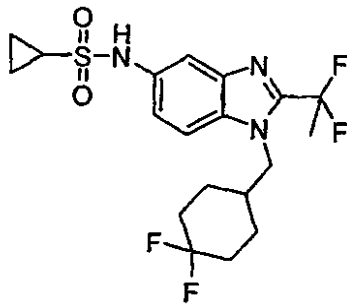
50

凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：55mg(48%)；¹H NMR(400MHz,メタノール-D₄)：1.35(s,9H),1.49-1.60(m,2H),1.64(s,9H),1.68-1.75(m,3H),1.76-1.82(m,1H),2.00-2.09(m,2H),2.19-2.28(m,1H),4.50(d,J=7.42Hz,2H),7.42(dd,J=9.08,2.05Hz,1H),7.81-7.86(m,2H)；MS(ESI)(M+H)⁺=442.0；元素分析：計算値(%)：C₂₂H₃₃N₃O₂SF₂+1.2TFA+0.2H₂O；C,50.35；H,5.99；N,7.22；実測値：C,50.36；H,5.73；N,7.08。

【0116】

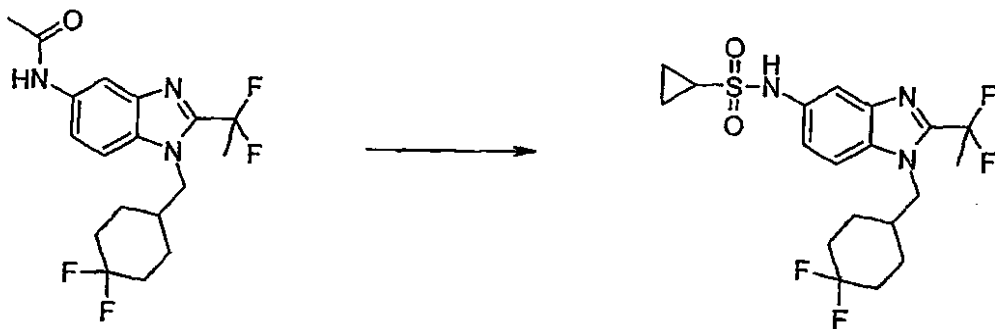
〔実施例18〕

N-[1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]シクロプロパンスルホンアミド
【化51】



【0117】

工程A：N-[1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アセトアミド
【化52】



N-[1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アセトアミド(製造は、以下の工程Bを参照)(95mg、0.256mmol)を、2MのHCl/EtOH=1/1(5mL)中で、マイクロ波装置(Personal Chemistry製)を用いて、120℃で1時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物を2MのNaOHで以って塩基性にし、EtOAc(3×)で抽出した。有機相を飽和のNaCl水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた。生成物をDMAc(31mg、0.256mmol)を含むDCM(5mL)に溶解し、シクロプロパンスルホニルクロリド(53mg、0.384mmol)を加えた。溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を飽和のNaHCO₃水溶液、ラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして、生成物を、10~70%CH₃CN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥して標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：35mg(25%)；¹H NMR(400MHz,

10

20

30

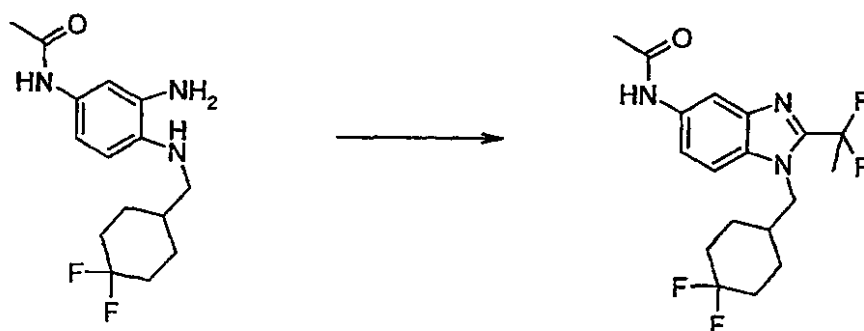
40

50

メタノール - D_4) : 0.88 - 0.95 (m, 2H), 0.98 - 1.03 (m, 2H), 1.39 - 1.51 (m, 2H), 1.61 - 1.68 (m, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.47 - 2.55 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 7.62$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.79, 1.95$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ = 434.0; 元素分析: 計算値 (%): $C_{19}H_{23}N_3O_2SF_4 + 0.7TFA$; C, 47.74; H, 4.65; N, 8.19; 実測値: C, 47.88; H, 4.68; N, 8.19。

【0118】

工程 B: N - [1 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]アセトアミド
【化53】



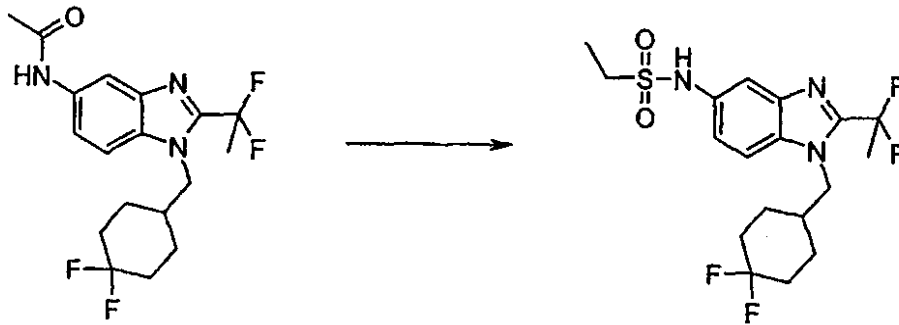
N - (3 - アミノ - 4 - { [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ } フェニル)アセトアミド (99 mg、0.333 mmol)、DIPEA (0.087 mL、0.500 mmol)、HATU (140 mg、0.366 mmol) 及び 2, 2 - ジフルオロプロピオン酸 (40 mg、0.366 mmol) を、DMF (5 mL) 中、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を氷酢酸 (3 mL) に溶解し、80 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させた。生成物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 水溶液、飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。生成物を、溶離液として EtOAc を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量: 100 mg (81%); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) : 1.39 - 1.52 (m, 2H), 1.57 - 1.63 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.29 (m, 3H), 4.25 (d, $J = 7.42$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.89, 1.86$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H)。

【0119】

[実施例 19]

N - [1 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]エタンスルホンアミド

【化54】



10

N - [1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] アセトアミド (8 0 m g , 0 . 2 1 5 m m o l) を、 2 M の H C l / E t O H = 1 / 1 (5 m L) 中、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) を用いて、 1 2 0 で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物を 2 M の N a O H で以って塩基性にし、 E t O A c (3 x) で抽出した。有機相を飽和の N a C l 水溶液で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた。生成物を D M A P (3 1 m g , 0 . 2 5 6 m m o l) を含む D C M (5 m L) に溶解し、エタンスルホニルクロリド (0 . 0 2 6 m L , 0 . 2 8 0 m m o l) を加えた。溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和の N a H C O ₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして、生成物を、 1 0 ~ 7 0 % C H ₃ C N / H ₂ O を用いた逆相 H P L C により精製し、凍結乾燥して標題の化合物を対応する T F A 塩として得た。収量 : 2 2 m g (1 9 %) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - D ₄) : 1 . 2 9 (t , J = 7 . 4 2 H z , 3 H) , 1 . 3 6 - 1 . 4 9 (m , 2 H) , 1 . 5 8 - 1 . 6 6 (m , 3 H) , 1 . 6 7 - 1 . 7 8 (m , 1 H) , 1 . 9 6 - 2 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 1 1 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 2 1 (m , 3 H) , 3 . 0 4 (m , 2 H) , 4 . 3 3 (d , J = 7 . 6 2 H z , 2 H) , 7 . 3 4 (d d , J = 8 . 9 8 , 1 . 9 5 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 5 . 4 7 , 3 . 3 2 H z , 2 H) ; M S (E S I) (M + H) ⁺ = 4 2 1 . 9 ; 元素分析 : 計算値 (%) : C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S F ₄ + 0 . 8 T F A + 0 . 1 H ₂ O : C , 4 5 . 7 6 ; H , 4 . 7 0 ; N , 8 . 1 7 ; 実測値 : C , 4 5 . 7 3 ; H , 4 . 5 2 ; N , 7 . 8 0 。

20

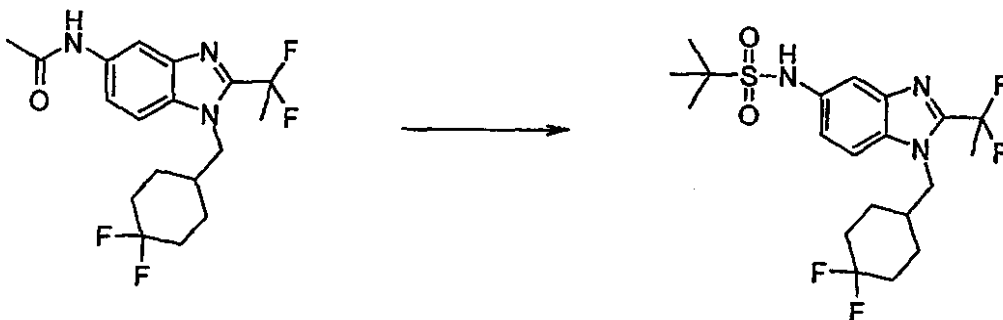
30

【0120】

〔実施例20〕

N - [1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド

【化55】



40

N - [1 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] アセトアミド (1 8 5 m g , 0 . 4 9 8 m m o l) を、 2 M の H C l / E t O H = 1 / 1 (5 m L) 中、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) を用いて、 1 2 0 で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留

50

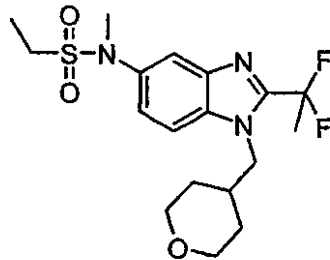
物を 2 M の NaOH で以って塩基性にし、EtOAc (3 ×) で抽出した。有機相を飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた。残留物を DCM (5 mL) に溶解し、t-ブチルスルフィニルクロリド (0.075 mL、0.598 mmol) 及び DMAP (25 mg、0.498 mmol) を加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。3-クロロ過安息香酸 (225 mg、0.996 mmol) を加え、溶液を室温で 4 時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。そして、生成物を、10 ~ 70% CH₃CN / H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥して標題の化合物を対応する TFA 塩として得た。収量：70 mg (25%) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-D₄) : 1.33 (s, 9H), 1.37 - 1.49 (m, 2H), 1.60 - 1.65 (m, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 2.11 - 2.14 (m, 1H), 2.21 (m, 3H), 4.32 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.89, 2.05 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.95 Hz, 1H) ; MS (ESI) (M+H)⁺ = 449.8。

【0121】

〔実施例 21〕

N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルエタンスルホンアミド

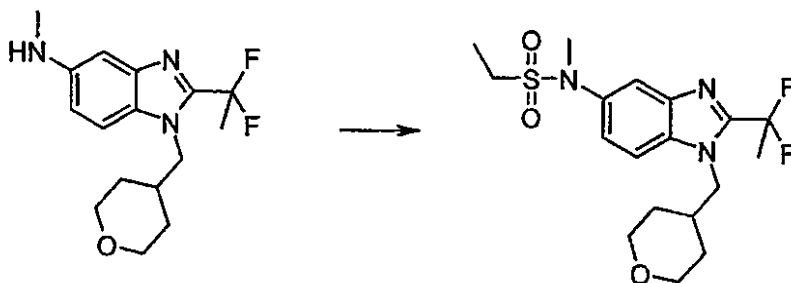
【化 56】



【0122】

工程 A : N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルエタンスルホンアミド

【化 57】



エタンスルホニルクロリド (55 μL、0.58 mmol) を、2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (150 mg、0.48 mmol) 及び DMAP (71 mg、0.58 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、周囲温度で加えた。反応混合物を終夜攪拌し、溶媒を濃縮した。生成物を、10 ~ 90% MeCN / 水の勾配を用いた逆相分取型 HPLC により精製し、標題化合物の TFA 塩を白色固体として得た。収量：70 mg (28%) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 1.24 - 1.37 (m, 3H), 1.36 - 1.53 (m, 4H), 2.12 - 2.32 (m, 3H), 3.0

10

20

30

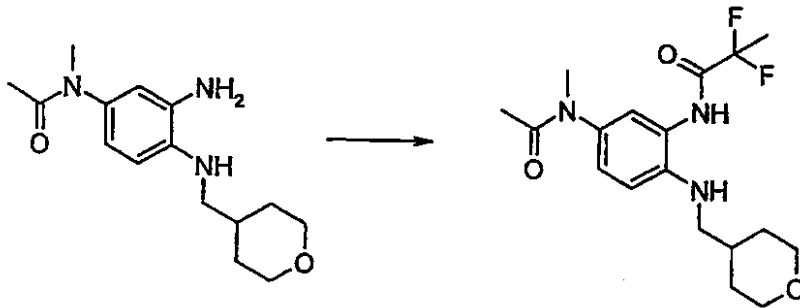
40

50

5 - 3.17 (m, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 3.33 (d, J = 3.71 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.33 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.79, 1.95 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.76 Hz, 1H); MS (ESI) (M + H)⁺ = 402.0.

【0123】

工程B：N - { 5 - [アセチル(メチル)アミノ] - 2 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]フェニル} - 2, 2 - ジフルオロプロパンアミド
【化58】



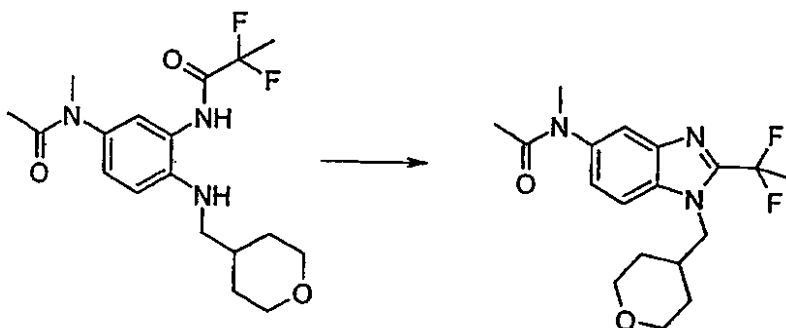
10

HATU (1.44 g, 3.78 mmol) 及び N - { 3 - アミノ - 4 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]フェニル} - N - メチルアセトアミド (1.00 g, 3.60 mmol) (製造は、実施例1の工程B ~ Eを参照) を、2, 2 - ジフルオロプロパン酸 (0.40 g, 3.60 mmol) 及び DIPEA (0.75 mL, 4.32 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に室温で加えた。反応混合物を終夜攪拌した。溶媒を濃縮し、粗生成物を EtOAc 中に回収した。有機相を水、飽和の NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過した。溶媒を濃縮し、標題の化合物を得、それを更に精製することなしに次の工程で用いた。収量：1.00 g (75%); MS (ESI) (M + H)⁺ = 370.2.

20

【0124】

工程C：N - [2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルアセトアミド
【化59】



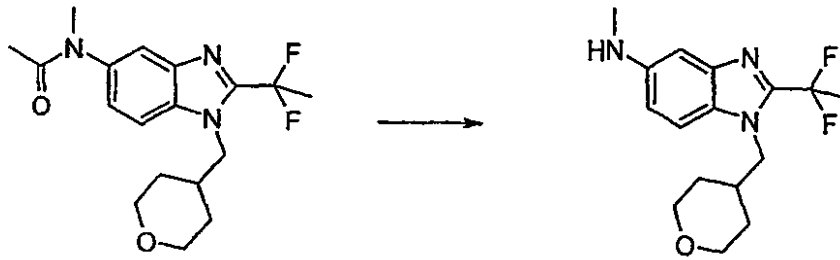
40

N - { 5 - [アセチル(メチル)アミノ] - 2 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]フェニル} - 2, 2 - ジフルオロプロパンアミド (1.00 g, 2.70 mmol) を、酢酸 (20 mL) 中、90 °C で終夜加熱した。溶媒を濃縮した。粗生成物を、MeOH (3.5%)、アセトン (8%) を含む DCM を溶離液として用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物を得た。収量：0.48 g (50%); MS (ESI) (M + H)⁺ = 352.0.

【0125】

工程D：2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン

【化60】



N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
 イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルアセトアミド (0 .
 4 8 g , 1 . 3 7 m m o l) を、濃塩酸 (8 0 m L) 中において、80 で終夜加熱した
 。反応混合物を0 に冷却し、NaOH溶液を用いて若干塩基性のpHにした。化合物を
 EtOAc (3 x) で抽出し、集めた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥
 し、濾過した。溶媒を濃縮して標題の化合物を得、それを更に精製することなしに次の工
 程に使用した。収量：0.42 g (9 8 %) ; MS (ESI) (M + H) ⁺ : 310.2。

10

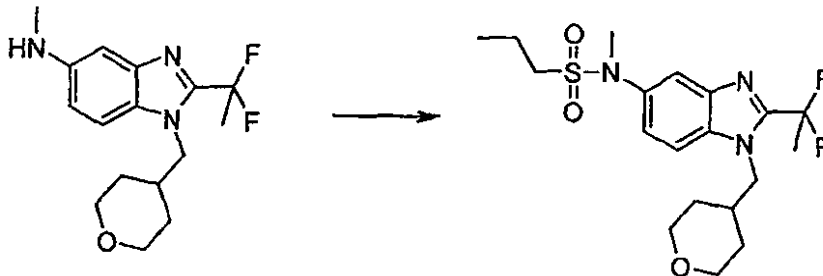
【0126】

〔実施例22〕

N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ
 ルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルプロパン - 1 - スルホ
 ンアミド

20

【化61】



30

プロパンスルホニルクロリド (6 5 μ L , 0 . 5 8 m m o l) を用いて、実施例 2 1 に
 おける工程 A の手順に従い、標題化合物の TFA 塩を白色固体として得た。収量：6.8 m
 g (2 6 %) ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 1 . 0 2 (t , J = 7 . 4 2 H z , 3 H) , 1 . 4 0 - 1 . 5 4 (m , 4 H) , 1 . 7 4 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 1 7
 - 2 . 3 4 (m , 3 H) , 3 . 0 5 - 3 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 7 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (s , 3 H) , 3 . 8 5 - 3 . 9 7 (m , 2 H) , 4 . 3 5 (d , J = 7 . 6 2
 H z , 2 H) , 7 . 5 0 (d d , J = 8 . 8 9 , 2 . 0 5 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J =
 8 . 7 9 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 1 . 9 5 H z , 1 H) ; MS (ESI) (M +
 H) ⁺ = 416.0 ; 元素分析：計算値：C₁₉H₂₇F₂N₃O₃S + 0.1 MeCN : C ,
 54.96 ; H , 6.56 ; N , 10.35 ; 実測値：C , 55.02 ; H , 6.40 ; N ,
 10.24。

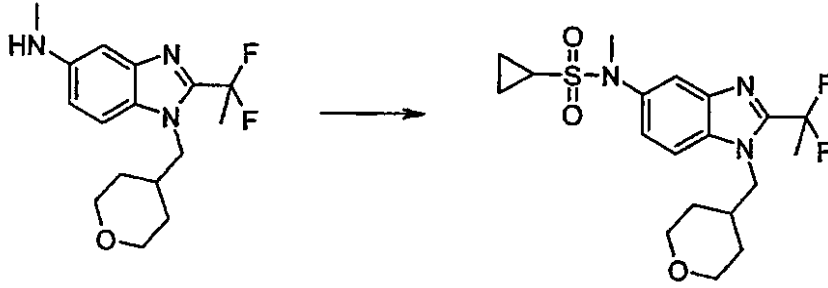
40

【0127】

〔実施例23〕

N - [2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ
 ルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - メチルシクロプロパンスルホ
 ンアミド

【化62】



10

シクロプロパンスルホニルクロリド (81 μ L、0.58 mmol) を用いて、実施例 21 における工程 A の手順に従い、標題化合物の TFA 塩を白色固体として得た。収量：135 mg (52%)； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 0.85 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 1.03 (m, 2H), 1.39 - 1.55 (m, 4H), 2.24 (m, 3H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 3.31 - 3.38 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.86 - 3.97 (m, 2H), 4.36 (d, $J = 7.42$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.79, 2.15$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H)；MS (ESI) ($M + H$) $^+$ = 414.0；元素分析：計算値： $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + 0.1\text{H}_2\text{O}$ ：C, 54.95；H, 6.12；N, 10.12；実測値：C, 54.91；H, 6.09；N, 9.68。

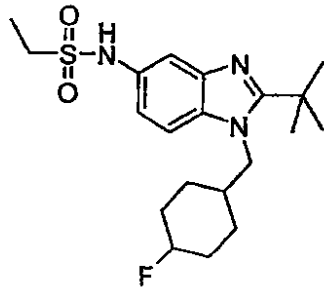
20

【0128】

【実施例24】

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } エタンスルホンアミド

【化63】

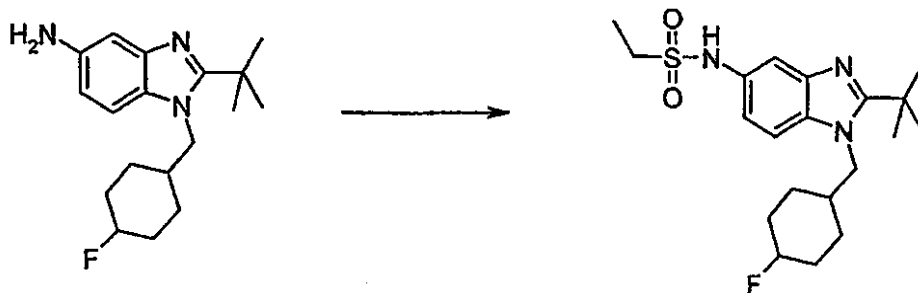


30

【0129】

工程 A：N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } エタンスルホンアミド

【化64】



40

2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (製造は、以下の工程 B ~ E を参照) (60 mg、0.198 mmol) 及び DMA P (24 mg、0.198 mmol) を、DCM (5 mL) に溶

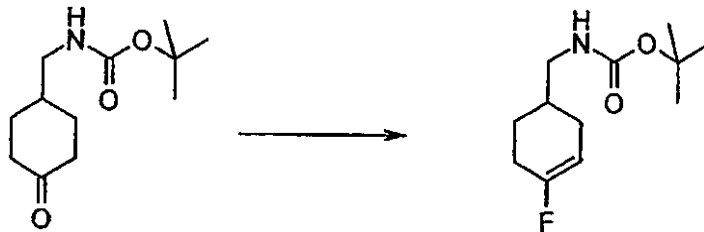
50

解した。エタンスルホニルクロリド (0.025 mL、0.257 mmol) を加え、溶液を2時間室温で撹拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物を、10~70% CH₃CN / H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、そして凍結乾燥して、標題の化合物を対応する TFA 塩として得た。収量：50 mg (50%) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-D₄) : 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.34 - 1.41 (m, 2H), 1.43 - 1.51 (m, 1H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.63 - 1.66 (m, 9H), 1.69 - 1.75 (m, 2H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 2.06 - 2.12 (m, 2H), 3.12 (q, J = 7.42 Hz, 2H), 4.44 - 4.49 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.18 Hz, 0.7H), 7.85 - 7.88 (d, J = 9.18 Hz, 0.3H) ; MS (ESI) (M+H)⁺ = 396.0 ; 元素分析：計算値 (%) : C₂₀H₃₀N₃O₂SF + 1.3 TFA + 0.5 H₂O : C, 49.11 ; H, 5.89 ; N, 7.60 ; 実測値 : C, 49.10 ; H, 5.84 ; N, 7.52。

【0130】

工程 B : [(4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化65】



4-N-Boc-アミノメチルシクロヘキサノン (4.95 g、21.8 mmol) を THF (80 mL) に溶解した。DAST (4.3 mL、32.7 mmol) を滴下しながら加え、溶液を50℃で5時間撹拌した。溶媒を濃縮し、生成物を、溶離液としてヘキサン / EtOAc = 3 / 1 を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量：1.62 g (30%) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) : 1.36 - 1.42 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 3.04 - 3.11 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 5.11 - 5.15 (m, 0.5H), 5.16 - 5.19 (m, 0.5H)。

【0131】

工程 C : [(4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]アミン・塩酸塩

【化66】



[(4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1.62 g、7.06 mmol) を、1Mの HCl / AcOH (25 mL) 中、室温で2時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル中で沈殿させ、濾過し、減圧下で乾燥した。収量：1.13 g (97%) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-D₄) : 1.44 - 1.53 (m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.16 - 2.23 (m, 2H), 2.26 - 2.34 (m, 1H),

2.88 (d, J = 6.25 Hz, 2H), 5.12 - 5.19 (m, 1H)。

【0132】

工程C：N-(4-{[(4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)アセトアミド

【化67】



10

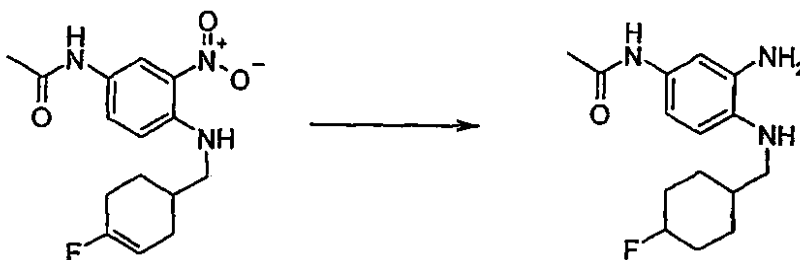
N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトアミド(460mg、2.32mmol)及び[(4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]アミン・塩酸塩(350mg、2.11mmol)を、TEA(0.735mL、5.28mmol)を含むEtOH(20mL)中75℃で48時間撹拌した。溶媒を濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、5%KHSO₄水溶液、飽和のNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン/アセトン=2/1を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量：553mg(85%)；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-D)：1.51 - 1.61(m, 1H), 1.84 - 1.93(m, 1H), 1.96 - 2.03(m, 2H), 2.16 - 2.18(m, 3H), 2.22 - 2.32(m, 3H), 3.26(m, 2H), 5.19(m, 1H), 6.84(d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.79(dd, J = 9.18, 2.54 Hz, 1H), 8.09(d, J = 2.54 Hz, 2H)。

20

【0133】

工程D：N-(3-アミノ-4-{[(4-フルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)アセトアミド

【化68】



30

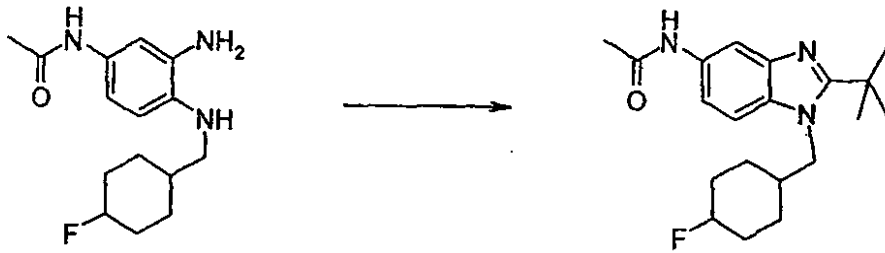
N-(4-{[(4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)アセトアミド(340mg、1.11mmol)を、触媒量の10%Pd/Cを含むEtOAc(25mL)に溶解した。溶液を水素雰囲気(40psi)下、Parr水素化装置を用いて、室温で48時間振盪した。溶液を、Celiteを通して濾過し、そして、溶媒を蒸発させた。収量：308mg(99%)；MS(ESI)(M+H)⁺ = 279.95。

40

【0134】

工程E：N-{2-tert-ブチル-1-[(4-フルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}アセトアミド

【化69】

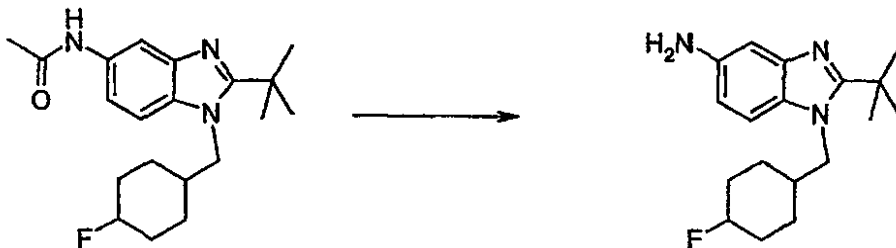


N - (3 - アミノ - 4 - { [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } フェニル) アセトアミド (300 mg、1.07 mmol) 及び DMAP (25 mg、0.214 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解した。トリメチルアセチルクロリド (0.145 mL、1.18 mmol) を滴下しながら加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。残留物を AcOH (5 mL) に溶解し、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) を用いて、150 で2.5時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。粗生成物を、溶離液としてアセトン/ヘキサン = 2 / 1 を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 196 mg (53%) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - D) : 1.14 - 1.25 (m, 2 H), 1.37 - 1.45 (m, 1 H), 1.43 - 1.51 (m, 1 H), 1.54 - 1.57 (m, 9 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 1.70 - 1.77 (m, 1 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 2.10 - 2.17 (m, 1 H), 2.19 - 2.21 (m, 3 H), 4.12 - 4.19 (m, 2 H), 4.53 (m, 0.3 H), 4.73 (m, 0.3 H), 4.78 (m, 0.2 H), 4.90 (m, 0.2 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.64 - 7.67 (m, 1 H)。

【0135】

工程 F : 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン

【化70】



N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } アセトアミド (190 mg、0.550 mmol) を、2 M の HCl / EtOH = 1 / 1 (5 mL) 中で、マイクロ波装置 (Personal Chemistry 製) を用いて、120 で1時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物を 2 M の NaOH で以って塩基性にし、EtOAc で抽出 (3 x) した。有機相を飽和の NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた。収量 : 154 mg (92%) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - D₄) : 1.28 - 1.39 (m, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 1 H), 1.53 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 1.64 (m, 9 H), 1.69 (d, J = 7.81 Hz, 2 H), 1.95 - 2.03 (m, 0.7 H), 2.05 - 2.11 (m, 2 H), 2.13 - 2.22 (m, 0.3 H), 4.37 - 4.44 (m, 2.7 H), 4.47 - 4.56 (m, 0.3 H), 7.11 (t, J = 2.05 Hz, 0.5 H), 7.13 (t, J = 2.05 Hz, 0.5 H), 7.15 - 7.18 (m, 1

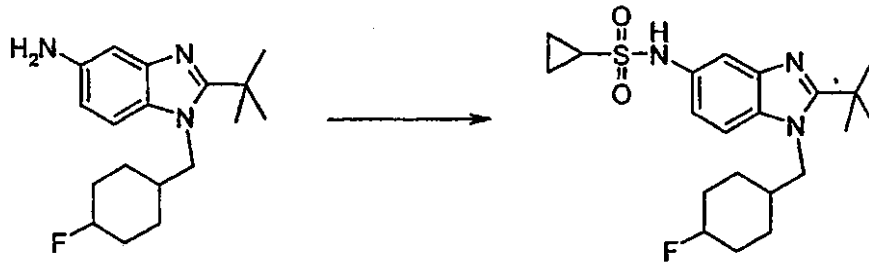
H), 7.67 - 7.73 (m, 1H)。

【0136】

〔実施例25〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } シクロプロパンスルホンアミド

【化71】



10

2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (56 mg、0.199 mmol) 及び DMAP (25 mg、0.199 mmol) を、DCM (5 mL) に溶解した。シクロプロパンスルホニルクロリド (42 mg、0.298 mmol) を加えた。溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして、生成物を、10 ~ 70% CH₃CN / H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥して、標題の化合物を対応する TFA 塩として得た。収量：58 mg (56%) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - D₄) : 0.91 - 0.98 (m, 2 H), 1.03 - 1.09 (m, 2 H), 1.32 - 1.43 (m, 2 H), 1.45 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.64 - 1.67 (m, 9 H), 1.68 - 1.76 (m, 1 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 2.06 - 2.13 (m, 2 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 4.44 - 4.50 (m, 2 H), 4.53 (m, 0.5 H), 4.73 (m, 0.5 H), 7.43 (dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ = 408.0。

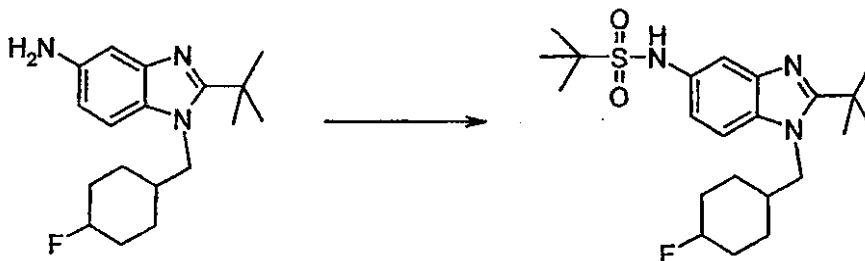
20

【0137】

〔実施例26〕

N - { 2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド

【化72】



40

2 - tert - ブチル - 1 - [(4 - フルオロシクロヘキシル) メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (53 mg、0.175 mmol) 及び DMAP (21 mg、0.175 mmol) を、DCM (5 mL) に溶解した。t - ブチルスルフィニルクロリド (0.026 mL、0.210 mmol) を加え、そして、溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。3 - クロロ過安息香酸 (78 mg、0.350 mmol) を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和の NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。生成物を、10 ~ 70% CH₃CN / H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥

50

して、標題の化合物を対応するTFA塩として得た。収量：47mg(50%)；¹H NMR(400MHz,メタノール-D₄)：1.36(s,9H),1.38-1.44(m,2H),1.44-1.51(m,1H),1.54-1.60(m,1H),1.63-1.66(m,9H),1.69-1.75(m,2H),1.96-2.04(m,1H),2.06-2.14(m,2H),4.42-4.48(m,2H),4.53(m,0.5H),4.72(m,0.5H),7.42(dd,J=8.98,2.15Hz,1H),7.79-7.86(m,2H)；MS(ESI)(M+H)⁺=424.0。

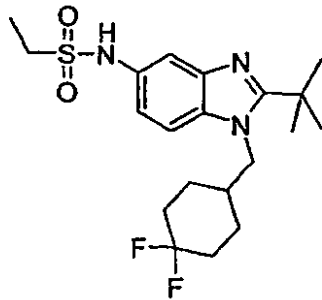
【0138】

【実施例27】

N-{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタンスルホンアミド

10

【化73】

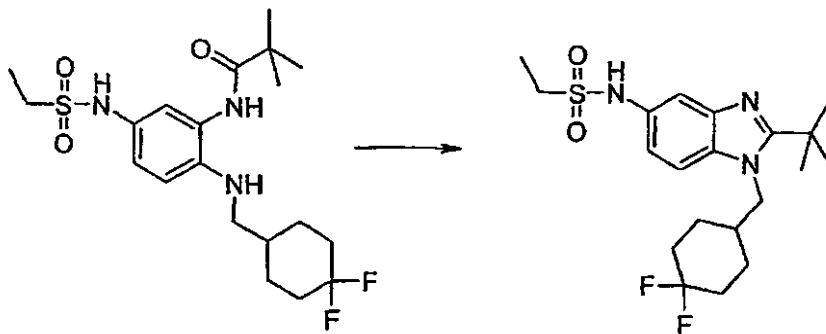


20

【0139】

工程A：N-{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタンスルホンアミド

【化74】



30

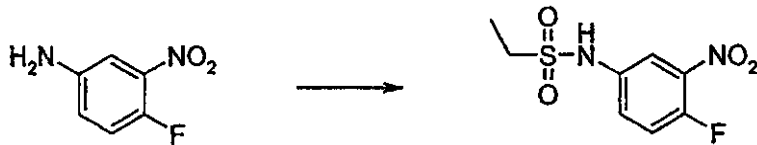
N-{2-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}-5-[(エチルスルホニル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(22.3g、0.051mol)(製造は、以下の工程B~Eを参照)、PTSA・H₂O(10.8g、0.057mol)及びDMSO(100mL)を混合し、120℃で終夜加熱した。室温まで冷却し、反応混合物を冷水(600mL)に注いだ。生成物をDCM(5×200mL)で抽出した。集めた有機相を飽和のNaHCO₃水溶液(4×200mL)、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、粗生成物を、シリカゲル上で、EtOAc/ヘキサン=1/1を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(そして、活性炭で処理し)、N-{2-tert-ブチル-1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタンスルホンアミド(18.4g)を白色固体として得た。

40

【0140】

工程B：N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)エタンスルホンアミド

【化75】



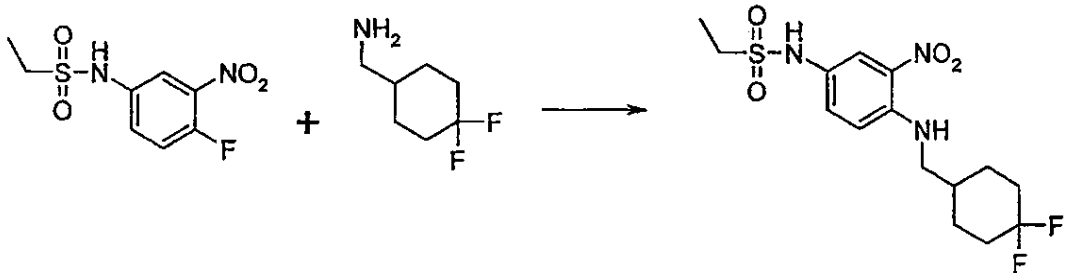
EtSO₂Cl (21.5 mL、0.22 mol) を、4-フルオロ-3-ニトロアニリン (29.6 g、0.19 mol) 及びピリジン (100 mL) の混合物に 0 で滴下しながら加えた。反応混合物を室温まで温め、終夜撹拌した。反応混合物を EtOAc (1 L) で希釈した。得られた溶液を 2 N の HCl (4 × 200 mL)、飽和の NaHCO₃ 水溶液 (4 × 200 mL) 及び水 (4 × 200 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を除去して標題の化合物をベージュ色の固体 (46.3 g) として得た。

10

【0141】

工程 C : N - (4 - { [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) エタンスルホンアミド

【化76】



20

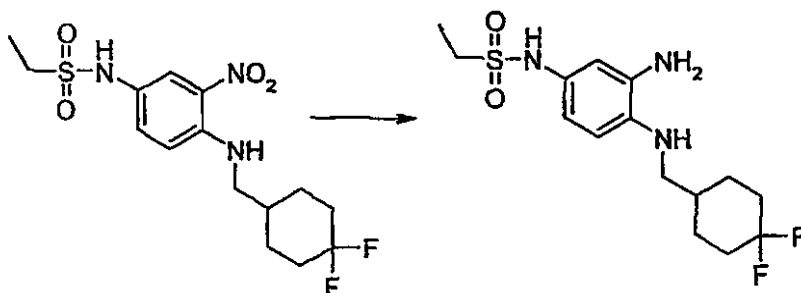
N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) エタンスルホンアミド (26 g、0.107 mol)、[(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミン (約 15 g)、DIPEA (20 mL) 及び DMSO (100 mL) を混合し、65 で終夜加熱した。エタノールアミン (5 g) を加え、反応混合物を、N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) エタンスルホンアミド が完全に無くなるまで (約 4 ~ 5 時間) 撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を冷水 (900 mL) に注いだ。生成物を DCM (5 × 200 mL) で抽出した。集めた有機相を HCl (3 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、粗生成物を、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (この物質は EtOAc 及びヘキサンの混合物を用いて再結晶することができた)、標題の生成物 (24.2 g) をオレンジ色の固体として得た。

30

【0142】

工程 D : N - (3 - アミノ - 4 - { [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } フェニル) エタンスルホンアミド

【化77】



40

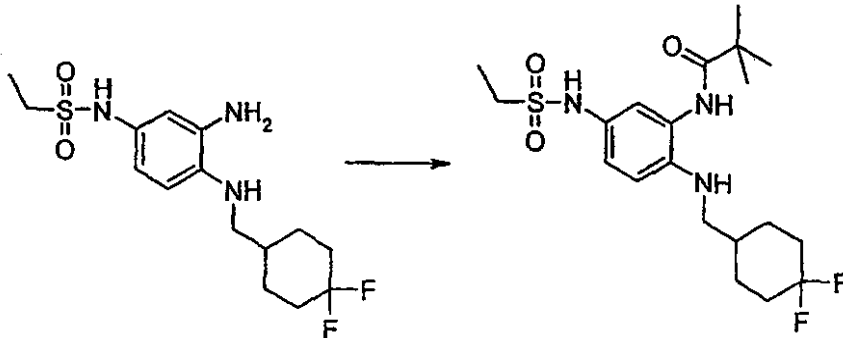
EtOAc (800 mL) 中の、N - (4 - { [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) エタンスルホンアミド (23.4 g) 及び 10 % Pd / C を、終夜水素雰囲気 (50 psi) 下、Parr 水素化装置内において振盪した

50

。反応混合物をMeOH(400mL)で希釈し、Celite床を通して濾過した。溶媒を除去し、所望の標題の生成物(22.2g)をベージュ色の固体として得た。

【0143】

工程E：N-{2-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}-5-[(エチルスルホニル)アミノ]フェニル}-2,2-ジメチルプロパンアミド
【化78】



10

t-BuCOCl(7.6g、0.063mol)のDCM(150mL)溶液を、N-(3-アミノ-4-{[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]アミノ}フェニル)エタンスルホンアミド(22g、0.063mol)及びEt₃N(9.7mL、0.069mol)のDCM(500mL)溶液に、ゆっくりと0で加えた。反応混合物を0で3時間撹拌した。DCM(300mL)及び水(200mL)を加えた。有機相を分離し、水(3×200mL)、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、粗生成物を、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=1/1)により精製し、標題の生成物(23.2g)をベージュ色の固体として得た。

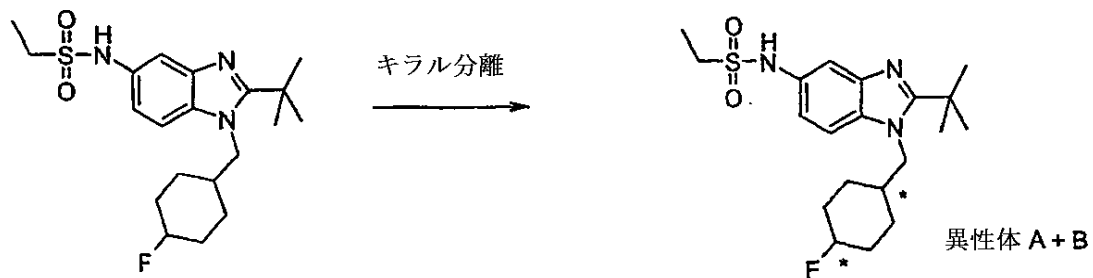
20

【0144】

〔実施例28〕

N-{2-tert-ブチル-1-[(4-フルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタンスルホンアミド(異性体)

【化79】



30

N-{2-tert-ブチル-1-[(4-フルオロシクロヘキシル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタンスルホンアミド(60mg、TFA塩、0.117mmol)を、10%EtOH/ヘキサン(0.1%ジエチルアミン)を用いたキラルADカラム上で分離し、それぞれ異性体A(16mg)及び異性体B(31mg)を得た。

40

異性体A：¹HNMR(400MHz,メタノール-D₄)：1.30(t,J=7.42Hz,3H),1.41-1.52(m,3H),1.54-1.63(m,3H),1.65(s,9H),1.97-2.05(m,2H),2.15-2.24(m,1H),3.13(q,J=7.29Hz,2H),4.47(d,J=7.62Hz,2H),4.72(s,0.5H),4.85(s,0.5H),7.38(dd,J=8.98,2.15Hz,1H),7.73(d,J=1.95Hz,1H),7.85(d,J=8.98Hz,1H);MS(ESI)(M+H)⁺=395.8;ChiralAD:15%Et

50

OH/ヘキサン(0.1% DEA): $k' = 2.97$ 。

異性体B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- D_4) : 1.30 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.34 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.45 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.70 - 1.75 (m, 2H), 2.06 - 2.13 (m, 3H), 3.13 (q, $J = 7.42$ Hz, 2H), 4.37 - 4.43 (m, 0.5H), 4.45 (d, $J = 7.62$ Hz, 2H), 4.49 - 4.56 (m, 0.5H), 7.39 (dd, $J = 9.08, 2.05$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.18$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M} + \text{H})^+ = 395.8$; 元素分析: 計算値: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF} + 1.2\text{TFA} + 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 50.20; H, 5.94; N, 7.84; 実測値: C, 50.13; H, 5.81; N, 7.74; Chiral AD: 15% EtOH/ヘキサン(0.1% DEA) $k' = 3.81$ 。

10

【表3】

異性体	KiCB1 (nM)	EC50hCB1 (nM)	EmaxhCB1 (%)	Sol. pH7.4 (μM)	HClint ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)
A	148	---	---	64	---
B	14.8	4.9	103	381	7.7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00

(74)代理人 100106769

弁理士 新井 信輔

(74)代理人 100128543

弁理士 犬山 広樹

(72)発明者 ダニエル・バージェ

カナダ国ケベックH4S 1Z9 .サンローラン .フレデリック -バンティング7171 .アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モンリオール

(72)発明者 ジーピン・リウー

カナダ国ケベックH4S 1Z9 .サンローラン .フレデリック -バンティング7171 .アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モンリオール

(72)発明者 マクシム・トレンブレイ

カナダ国ケベックH4S 1Z9 .サンローラン .フレデリック -バンティング7171 .アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モンリオール

(72)発明者 クリストファー・ウォールポール

カナダ国ケベックH4S 1Z9 .サンローラン .フレデリック -バンティング7171 .アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モンリオール

(72)発明者 ホワ・ヤン

カナダ国ケベックH4S 1Z9 .サンローラン .フレデリック -バンティング7171 .アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モンリオール

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特表2007-506721(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 235/08
A61K 31/4184
A61P 1/00
A61P 9/00
A61P 25/00
A61P 25/02
A61P 25/04
A61P 25/14
A61P 25/16
A61P 25/22
A61P 25/28
A61P 35/00
C07D 405/06

CAPlus(STN)
REGISTRY(STN)