

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4563800号
(P4563800)

(45) 発行日 平成22年10月13日(2010.10.13)

(24) 登録日 平成22年8月6日(2010.8.6)

(51) Int. Cl.

F I

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	CSP
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K 31/4545	
A61K 31/501	(2006.01)	A61K 31/501	
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/517	

請求項の数 11 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-510788 (P2004-510788)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月16日 (2003.4.16)
 (65) 公表番号 特表2005-529161 (P2005-529161A)
 (43) 公表日 平成17年9月29日 (2005.9.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/011696
 (87) 国際公開番号 W02003/103669
 (87) 国際公開日 平成15年12月18日 (2003.12.18)
 審査請求日 平成18年3月22日 (2006.3.22)
 (31) 優先権主張番号 60/373,467
 (32) 優先日 平成14年4月18日 (2002.4.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

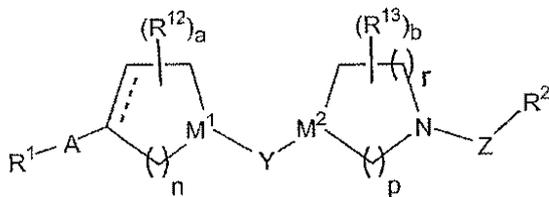
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3アンタゴニストとしての1-(4-ピペリジニル)ベンズイミダゾロン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式により表わされる化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化1】



ここで：

該点線は、任意の二重結合を表わす；

a は、0 ~ 3 である；

b は、0 ~ 3 である；

n は、2 である；

p は、2 である；

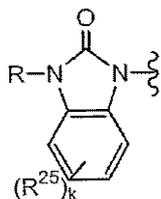
r は、1 である；

A は、結合である；

M¹ は、N である；

M² は、C(R³)である；
 Yは、-C(=O)-である；
 Zは、メチレンである；
 R¹は、

【化2】



10

である；

kは、0、1、2、3または4である；

Rは、H、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-(C₂~C₆)アルキル-、ハロ-(C₁~C₆)アルキル-、ハロ-(C₁~C₆)-アルコキシ-(C₁~C₆)アルキル-、R²⁹-O-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-、(C₁~C₆)アルコキシ-(C₁~C₆)アルキル-、N(R³⁰)(R³¹)-(C₁~C₆)アルキル-、(C₁~C₆)アルコキシ-(C₁~C₆)アルコキシ-(C₁~C₆)アルキル-、R³²-アリール、R³²-アリール(C₁~C₆)アルキル-、R³²-アリールオキシ(C₁~C₆)アルキル-、R³²-ヘテロアリール、R³²-ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル-、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル-、N(R³⁰)(R³¹)-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-またはヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル-である；

20

R²は、ピリジンであり、必要に応じて、R⁶で置換されている；

30

R³は、Hである；

R⁴は、別個に、水素、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、R³³-アリール、R³³-アリール(C₁~C₆)アルキルおよびR³²-ヘテロアリールからなる群から選択される；

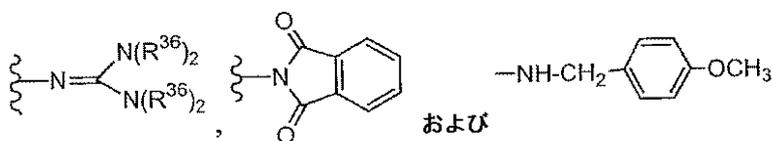
R⁵は、水素、C₁~C₆アルキル、-C(O)R²⁰、-C(O)₂R²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂または(C₁~C₆)アルキル-SO₂-である；または

R⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環を形成する；

R⁶は、1個~3個の置換基であり、該置換基は、-OH、ハロゲン、C₁~C₆アルキル-、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルキルチオ、-CF₃、-NR⁴R⁵、NO₂、-CO₂R⁴、-CON(R⁴)₂、-CH₂-NR⁴R⁵、-CN、

40

【化4】



からなる群から選択されるか、または2個のR⁶置換基は、同一炭素上で一緒になって、=Oである；

50

R^{12} は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたはフルオロからなる群から選択されるが、但し、 R^{12} がヒドロキシまたはフルオロであるとき、 R^{12} は、窒素に隣接した炭素へ結合されない；または2個の R^{12} 置換基は、一緒になって、ある環炭素から他の非隣接環炭素への $C_1 \sim C_2$ アルキル架橋を形成する；または R^{12} は、 $=O$ である；

R^{13} は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたはフルオロからなる群から選択されるが、但し、 R^{13} がヒドロキシまたはフルオロであるとき、 R^{13} は、窒素に隣接した炭素へ結合されない；または2個の R^{13} 置換基は、一緒になって、ある環炭素から他の非隣接環炭素への $C_1 \sim C_2$ アルキル架橋を形成する；または R^{13} は、 $=O$ である；

R^{20} は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールからなる群から選択され、ここで、該アリール基は、必要に応じて、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシルまたはメトキシから別個に選択される1個～3個の基で置換されている；または2個の R^{20} 基が存在しているとき、該2個の R^{20} 基は、それらが結合する窒素と一緒にあって、5員または6員複素環を形成し得る；

R^{22} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{34} -アリールまたはヘテロシクロアルキルである；

R^{24} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2R^{22}$ または R^{34} -アリールである；

R^{25} は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1-2}-$ 、ハロ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはハロ- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-からなる群から選択される；

R^{29} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{35} -アリールまたは R^{35} -アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル-である；

R^{30} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 R^{35} -アリールまたは R^{35} -アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル-である；

R^{31} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 R^{35} -アリール、 R^{35} -アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル-、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-$ 、 R^{35} -アリール- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)_2$ -または R^{35} -アリール- $S(O)_2$ -である；または

R^{30} および R^{31} は、一緒になって、 $-(CH_2)_{4-5}-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_2-N(R^{29})-(CH_2)_2-$ であり、それらが結合する窒素と共に、環を形成する；

R^{32} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-SR^{22}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^{37}R^{38}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{37}$ 、 $-CON(R^{37})_2$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-および $-OCH_2CH_2OR^{22}$ からなる群から選択される；

R^{33} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCHF_2$ および $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択される；

R^{34} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、 H 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ および $-OCH_3$ からなる群から選択される；

R^{35} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{36})_2$ 、 $-COOR^{20}$ および $-NO_2$ からなる群から選択される；

R^{36} は、別個に、 H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{37} は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim$

10

20

30

40

50

C_6) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^{33} -アリーール、 R^{33} -アリーール ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび R^{32} -ヘテロアリーールからなる群から選択される；そして R^{38} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ または ($C_1 \sim C_6$) アルキル- SO_2 - である；または R^{37} および R^{38} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環を形成する、化合物。

【請求項 2】

前記任意の二重結合が、存在しない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

b が、0 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R が、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^{32} -アリーール、 R^{32} -ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{25} が、ハロゲンまたは $-CF_3$ であり、そして k が、0 または 1 である、請求項 4 に記載の化合物。

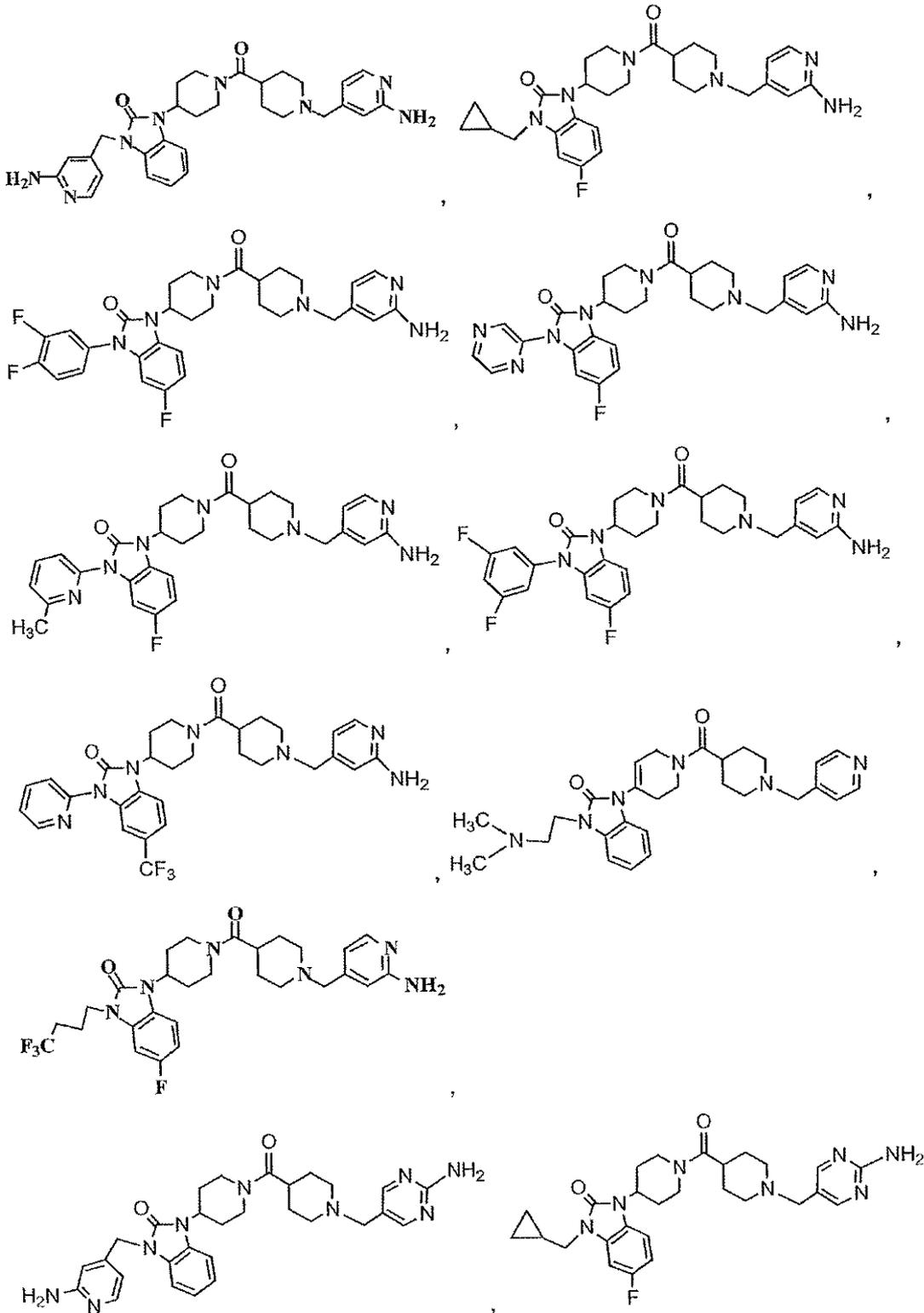
【請求項 6】

以下からなる群から選択される、化合物：

10

20

【化5】



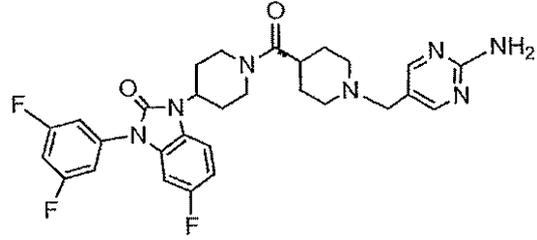
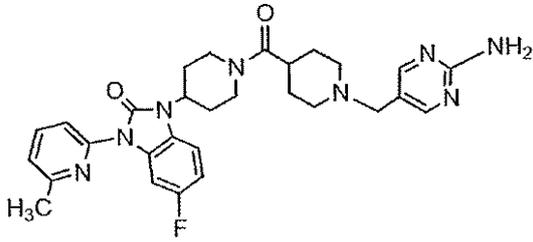
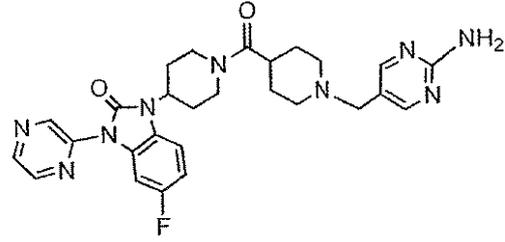
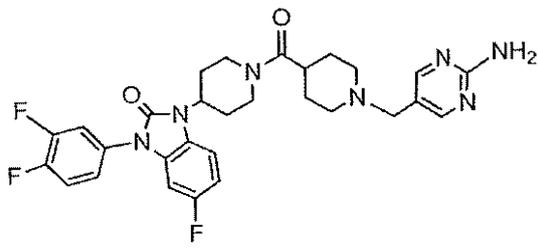
10

20

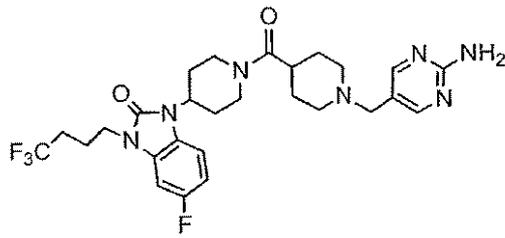
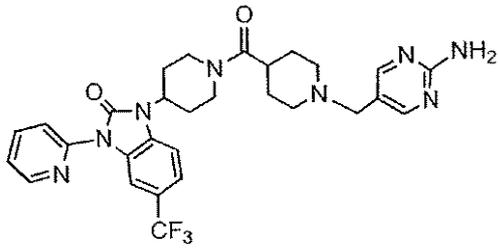
30

40

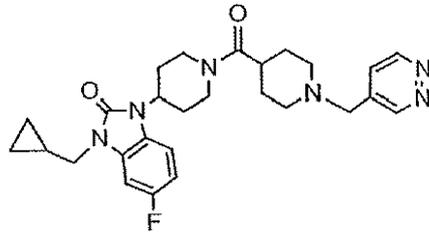
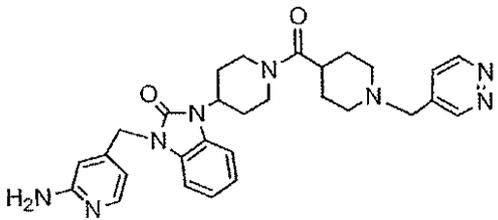
【化 6】



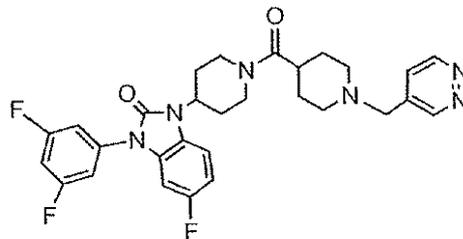
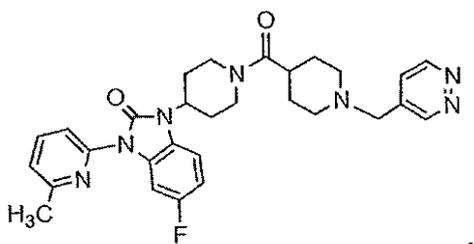
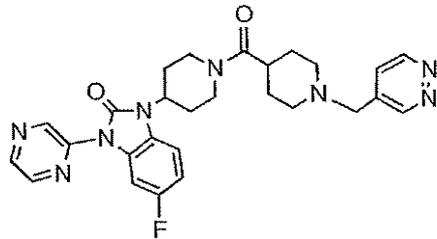
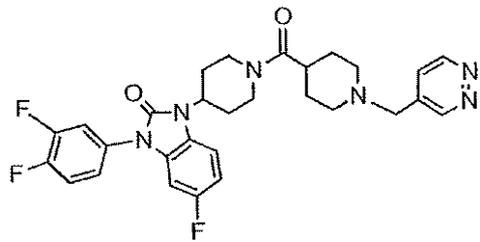
10



20

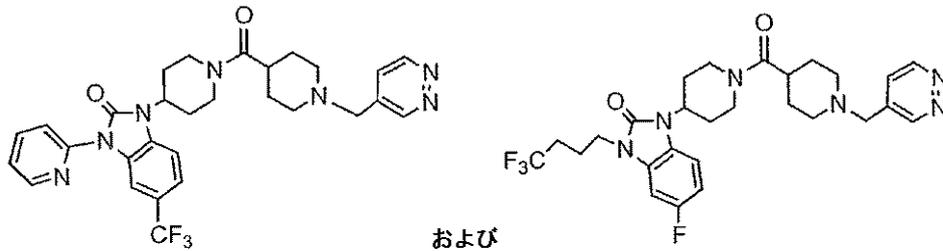


30



40

【化 7】



【請求項 7】

有効量の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能な担体を含有する、医薬組成物。

10

【請求項 8】

アレルギー誘発気道応答、アレルギーまたは鼻づまりが治療される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

有効量の請求項 1 に記載の化合物、有効量の H_1 レセプタアンタゴニスト、および薬学的に受容可能な担体を含有する、医薬組成物。

【請求項 10】

アレルギー、アレルギー誘発気道応答またはうっ血を処置するための、 H_1 レセプタアンタゴニストと併用する医薬を調製するための請求項 1 に記載の化合物の使用。

20

【請求項 11】

前記 H_1 レセプタアンタゴニストが、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロムフェニルアミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、メクリジン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、ノラステミゾール、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジンおよびトリプロリジンからなる群から選択される、請求項 10 に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ヒスタミン H_3 アンタゴニストとして有用な新規な置換ベンズイミダゾロンおよびそれらのアザ-およびジアザ誘導体に関する。本発明はまた、該化合物を含有する医薬組成物、および炎症疾患、アレルギー状態および中枢神経系障害を治療する際のそれらの使用に関する。本発明はまた、炎症疾患およびアレルギー状態を治療するための本発明の新規ヒスタミン H_3 アンタゴニストとヒスタミン H_1 化合物との組合せの使用、なら

40

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ヒスタミンレセプタ H_1 、 H_2 および H_3 は、よく同定された形態である。これらの H_1 レセプタは、通常の抗ヒスタミン剤でアンタゴナイズされる応答を媒介するものである。 H_1 レセプタは、例えば、ヒトおよび他の哺乳動物の回腸、皮膚および気管支平滑筋に存在している。 H_2 レセプタが媒介する応答によって、ヒスタミンは、哺乳動物における胃酸の分泌および孤立した哺乳動物の心房での変時効果を刺激する。

50

【 0 0 0 3 】

H₃レセプタ部位は、交感神経で見られ、ここでは、それらは、交感神経伝達を変調させ、そして交感神経系の制御下での種々の最終臓器応答を減弱する。具体的には、ヒスタミンによるH₃レセプタの活性化は、抵抗血管およびキャパシタンス血管への非エピネフリンの流出を減らして、血管拡張を引き起こす。

【 0 0 0 4 】

イミダゾールH₃レセプタアンタゴニストは、当該技術分野で周知である。さらに最近では、WO 02 / 3 2 8 9 3およびWO 02 / 0 7 2 , 5 7 0にて、非イミダゾールH₃レセプタアンタゴニストが開示されている。

【 0 0 0 5 】

米国特許第5, 8 6 9 , 4 7 9号は、少なくとも1種のヒスタミンH₁レセプタアンタゴニストと少なくとも1種のヒスタミンH₃レセプタアンタゴニストとの組合せを使用してアレルギー性鼻炎の症状を治療する組成物を開示している。

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

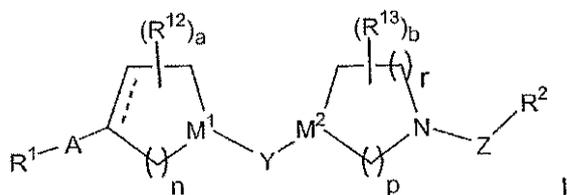
【 0 0 0 6 】

(発明の要旨)

本発明は、式 I の新規化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する：

【 0 0 0 7 】

【 化 8 】



ここで：

該点線は、任意の二重結合を表わす；

a は、0 ~ 3 である；

b は、0 ~ 3 である；

n は、1、2 または 3 である；

p は、1、2 または 3 であるが、但し、M² が N のとき、p は、1 ではない；

r は、1、2 または 3 であるが、r が 2 または 3 のとき、M² は、C (R³) であり、そして p は、2 または 3 である；

A は、結合または C₁ ~ C₆ アルキレンである；

M¹ は、C (R³) または N である；

M² は、C (R³) または N である；

Y は、- C (= O) -、- C (= S) -、- (C H₂)_q -、- N R⁴ C (= O) -、- C (= O) N R⁴ -、- C (= O) C H₂ -、- C H₂ (C = O) -、- S O_{1 ~ 2} -、- N H - C (= N - C N) - または - C (= N - C N) - N H - である；但し、M¹ が N のとき、Y は、- N R⁴ C (= O) - または - N H - C (= N - C N) - ではない；そして M² が N のとき、Y は、- C (= O) N R⁴ - または - C (= N - C N) - N H - ではない；

q は、1 ~ 5 であるが、但し、M¹ および M² が共に N のとき、q は、1 ではない；

Z は、結合、C₁ ~ C₆ アルキレン、C₁ ~ C₆ アルケニレン、- C (= O) -、- C H (C N) - または - C H₂ C (= O) N R⁴ - である；

R¹ は、

【 0 0 0 8 】

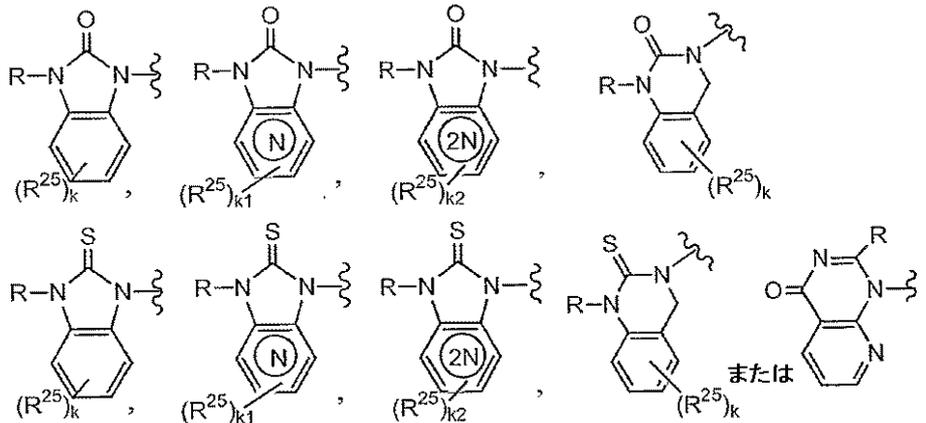
10

20

30

40

【化9】



10

である；

k は、0、1、2、3または4である；

k 1 は、0、1、2または3である；

k 2 は、0、1または2である；

R は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ - (C₂ ~ C₆) アルキル -、ハロ - (C₁ ~ C₆) アルキル -、ハロ - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキル -、R^{2 9} - O - C(O) - (C₁ ~ C₆) アルキル -、(C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキル -、N(R^{3 0}) (R^{3 1}) - (C₁ ~ C₆) アルキル -、(C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキル -、R^{3 2} - アリール、R^{3 2} - アリール (C₁ ~ C₆) アルキル -、R^{3 2} - アリールオキシ (C₁ ~ C₆) アルキル -、R^{3 2} - ヘテロアリール、R^{3 2} - ヘテロアリール (C₁ ~ C₆) アルキル -、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキル -、N(R^{3 0}) (R^{3 1}) - C(O) - (C₁ ~ C₆) アルキル - またはヘテロシクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキル - である；

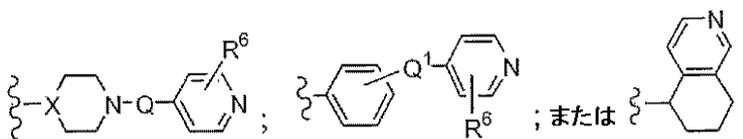
20

R² は、以下である：6員ヘテロアリール環であって、該6員ヘテロアリール環は、1個または2個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、NまたはN-Oから選択され、残りの環原子は、炭素である；5員ヘテロアリール環であって、該5員ヘテロアリール環は、1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OまたはSから選択され、残りの環原子は、炭素である；R^{3 2} - キノリル；R^{3 2} - アリール；ヘテロシクロアルキル；(C₃ ~ C₆) シクロアルキル；(C₁ ~ C₆) アルキル；水素；

30

【0009】

【化10】



40

ここで、該6員ヘテロアリール環または該5員ヘテロアリール環は、必要に応じて、R⁶で置換されている；

X は、CHまたはNである；

Q は、結合またはC₁ ~ C₆ アルキレンである；

Q¹ は、結合、C₁ ~ C₆ アルキレンまたは - N(R⁴) - である；

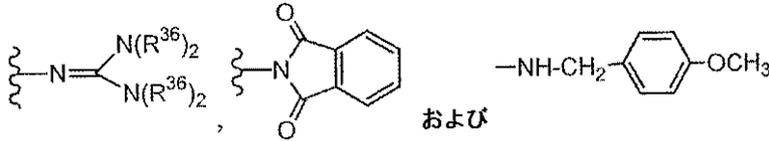
R³ は、H、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、-OHまたは(C₁ ~ C₆) アルコキシである；

R⁴ は、別個に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 3} - アリール、R^{3 3} - アリール (C

50

$C_1 \sim C_6$) アルキルおよび $R^{3,2}$ - ヘテロアリールからなる群から選択される ;
 R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^{2,0}$ 、 $-C(O)_2R^{2,0}$ 、 $-C(O)N(R^{2,0})_2$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - SO_2 - である ; または
 R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、
 ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環を形成する ;
 R^6 は、1個 ~ 3個の置換基であり、該置換基は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アル
 キル -、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $-CF_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 NO_2 、 $-CO_2R^4$ 、
 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CH_2-NR^4R^5$ 、 $-CN$ 、
 【0010】
 【化11】

10



からなる群から選択されるか、または2個の R^6 置換基は、同一炭素上で一緒になって、
 $=O$ である ;

$R^{1,2}$ は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたはフル
 オロからなる群から選択されるが、但し、 $R^{1,2}$ がヒドロキシまたはフルオロであるとき、
 $R^{1,2}$ は、窒素に隣接した炭素へ結合されない ; または2個の $R^{1,2}$ 置換基は、一緒
 になって、ある環炭素から他の非隣接環炭素への $C_1 \sim C_2$ アルキル架橋を形成する ; ま
 たは $R^{1,2}$ は、 $=O$ である ;

20

$R^{1,3}$ は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたはフル
 オロからなる群から選択されるが、但し、 $R^{1,3}$ がヒドロキシまたはフルオロであるとき、
 $R^{1,3}$ は、窒素に隣接した炭素へ結合されない ; または2個の $R^{1,3}$ 置換基は、一緒
 になって、ある環炭素から他の非隣接環炭素への $C_1 \sim C_2$ アルキル架橋を形成する ; ま
 たは $R^{1,3}$ は、 $=O$ である ;

$R^{2,0}$ は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールからなる群から選択され
 、ここで、該アリール基は、必要に応じて、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシ
 シルまたはメトキシから別個に選択される1個 ~ 3個の基で置換されている ; または2個
 の $R^{2,0}$ 基が存在しているとき、該2個の $R^{2,0}$ 基は、それらが結合する窒素と一緒にな
 って、5員または6員複素環を形成し得る ;

30

$R^{2,2}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{3,4}$ - アリールまたはヘテロシクロアルキルである ;

$R^{2,4}$ は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2R^{2,2}$ または $R^{3,4}$ - アリールである ;

$R^{2,5}$ は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - $C(O)$ -、アリール - $C(O)$ -、
 $N(R^4)(R^5) - C(O)$ -、 $N(R^4)(R^5) - S(O)_{1-2}$ -、ハロ - $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - またはハロ - $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ - $(C_1 \sim C_6)$ アル
 キル - からなる群から選択される ;

40

$R^{2,9}$ は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{3,5}$ - アリールまたは $R^{3,5}$ - アリール ($C_1 \sim C_6$)
 アルキル - である ;

$R^{3,0}$ は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 $R^{3,5}$ - アリールまたは $R^{3,5}$ - アリール ($C_1 \sim C_6$)
 アルキル - である ;

$R^{3,1}$ は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 $R^{3,5}$ - アリール、 $R^{3,5}$ - アリール ($C_1 \sim C_6$)
 アルキル -、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - $C(O)$ -、 $R^{3,5}$ - アリール - $C(O)$ -、
 $N(R^4)(R^5) - C(O)$ -、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - $S(O)_2$ - または $R^{3,5}$ - アリール - $S(O)_2$ -
 である ; または

$R^{3,0}$ および $R^{3,1}$ は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$
 $(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_2-N(R^{2,9})-(CH_2)_2-$ であり、それらが

50

結合する窒素と共に、環を形成する；

R^{32} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、H、-OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-SR^{22}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^{37}R^{38}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{37}$ 、 $-CON(R^{37})_2$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-および $-OCH_2CH_2OR^{22}$ からなる群から選択される；

R^{33} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCHF_2$ および $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択される；

R^{34} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、H、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ および $-OCH_3$ からなる群から選択される；

R^{35} は、1個～3個の置換基であり、該置換基は、別個に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{36})_2$ 、 $-COOR^{20}$ および $-NO_2$ からなる群から選択される；

R^{36} は、別個に、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{37} は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{33} -アリール、 R^{33} -アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび R^{32} -ヘテロアリールからなる群から選択される；そして

R^{38} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2 -である；または

R^{37} および R^{38} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環を形成する。

【0011】

本発明はまた、有効量の式Iの少なくとも1種の化合物および薬学的に受容可能な担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明は、さらに、アレルギー、アレルギー誘発気道（例えば、上気道）応答、鬱血（例えば、鼻づまり）、低血圧、循環器病、GI路の疾患、消化管の過剰運動性および低運動性ならびに酸性分泌、肥満、睡眠障害（例えば、過眠症、傾眠および睡眠発作）、中枢神経系の乱れ、多動症候群（ADHD）、中枢神経系の機能低下または機能亢進（例えば、動揺および鬱病）および/または他のCNS障害（例えば、アルツハイマー病、精神分裂病および片頭痛）を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療が必要な患者に、有効量の少なくとも1種の式Iの化合物を投与する工程を包含する。

【0013】

本発明の化合物は、アレルギー、アレルギー誘発気道応答および/または鬱血を治療するのに特に有用である。

【0014】

本発明は、さらに、薬学的に受容可能な担体と組み合わせて、式Iの少なくとも1種の化合物と少なくとも1種の H_1 レセプタアンタゴニストとの組合せの有効量を含有する医薬組成物を提供する。

【0015】

本発明は、さらに、アレルギー、アレルギー誘発気道（例えば、上気道）応答および/または鬱血（例えば、鼻づまり）を治療する方法を提供し、該方法は、そのような治療が必要な患者（例えば、哺乳動物（例えば、ヒト））に、式Iの少なくとも1種の化合物と少なくとも1種の H_1 レセプタアンタゴニストとの組合せの有効量を投与する工程を包含する。

【0016】

医薬組成物中の式Iの化合物と医薬組成物中の別個の H_1 レセプタアンタゴニストとを単一パッケージで含有するキットもまた、考慮される。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

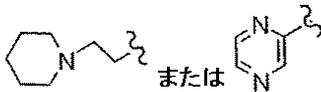
(発明の詳細な説明)

式 I の構造内の変数の好ましい定義は、以下のとおりである：

R^1 は、好ましくは、 R -置換ベンズイミダゾロンであり、ここで、 R は、好ましくは、 H 、アルキル、アルコキシアルキル、 $R^{3,2}$ -アリール、 $R^{3,2}$ -ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルアルキルである。さらに好ましくは、 R は、 $-CH_3$ 、フェニル、4-フルオロフェニル、 $CH_3-O-(CH_2)_2-$ 、

【 0 0 1 8 】

【 化 1 2 】



である。

【 0 0 1 9 】

$R^{2,5}$ は、好ましくは、ハロゲンまたは $-CF_3$ であり、そして k は、0 または 1 である。 R^1 がベンズイミダゾロンのアザ-またはジアザ誘導体であるとき、 R は、好ましくは、ベンズイミダゾロンについて定義したとおりであり、そして k_1 および k_2 は、好ましくは、0 である。

【 0 0 2 0 】

R^2 は、好ましくは、6員ヘテロアリール環であり、これは、必要に応じて、1個の置換基で置換されている。さらに好ましくは、 R^2 は、ピリジル、ピリジニルまたはピリダジニルであり、各々は、必要に応じて、ハロゲンまたは $-NR^4R^5$ で置換されており、ここで、 R^4 および R^5 は、別個に、 H および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択されるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素と一緒に、ピロリジニル、ペリジニルまたはモルホリニル環を形成する。

【 0 0 2 1 】

A は、好ましくは、結合である。

【 0 0 2 2 】

Y は、好ましくは、 $-C(O)-$ である。

【 0 0 2 3 】

Z は、好ましくは、直鎖または分枝 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【 0 0 2 4 】

M^1 は、好ましくは、 N である； a は、好ましくは、0 である；そして n は、好ましくは、2 である；前記任意の二重結合は、好ましくは、存在しない（すなわち、単結合が存在している）。

【 0 0 2 5 】

M^2 は、好ましくは、 $C(R^3)$ であり、ここで、 R^3 は、水素またはハロゲン、特に、フッ素である； b は、好ましくは、0 である； r は、好ましくは、1 である；そして p は、好ましくは、2 である。

【 0 0 2 6 】

本明細書中で使用する以下の用語は、特に明記しない限り、以下の意味を有する：

アルキル（例えば、アリールアルキルおよびアルコキシのアルキル部分を含めて）は、直鎖および分枝の炭素鎖を意味し、これは、1個～6個の炭素原子を含有する；

アルキレンは、二価の直鎖または分枝アルキル鎖、例えば、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）を意味する；

ハロアルキルまたはハロアルコキシは、1個またはそれ以上の水素原子をハロゲン原子で置き換えたアルキルまたはアルコキシ鎖（これは、上で定義した）を意味する（例えば、 $-CF_3$ 、 $CF_3CH_2CH_2-$ 、 CF_3CF_2- または CF_3O- ）；

アリール（アリールアルキルのアリール部分を含めて）は、6個～14個の炭素原子を含有し少なくとも1個の芳香環を有する炭素環式基を意味し（例えば、アリールは、フェ

10

20

30

40

50

ニルまたはナフチル環である)、その炭素環式基の全ての利用可能な置換可能炭素原子は、可能な結合点と見なされる;

アリールアルキルは、アルキル基(これは、上で定義した)に結合したアリール基(これは、上で定義した)を意味し、ここで、該アルキル基は、この化合物に結合している;

シクロアルキルは、3個~6個の炭素原子を有する飽和炭素環を意味する;

ハロゲン(ハロ)は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する;

ヘテロアリールは、少なくとも1個のヘテロ原子(これは、O、SまたはNから選択される)を有する環状基を意味し、該ヘテロ原子は、炭素環構造に割り込んでおり、そして芳香族特性を与えるのに十分な数の非局在化電子を有し、その芳香族複素環基は、好ましくは、2個~14個の炭素原子を有する;例には、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラザニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル、チエニル、フラニル(フリル)、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル(例えば、2-、3-または4-ピリジル)、ピリジルN-オキシド(例えば、2-、3-または4-ピリジルN-オキシド)、トリアジニル、プテリジニル、インドリル(ベンゾピロリル)、ピリドピラジニル、イソキノリニル、キノリニル、ナフチリジニルが挙げられるが、これらに限定されない; R^2 の定義に含まれる5員および6員ヘテロアリール基は、上で列挙したヘテロアリール基により、例示される; 全ての利用可能で置換可能な炭素原子および窒素原子は、規定したようにして置換できる。

【0027】

ヘテロシクロアルキルは、3個~15個の炭素原子、好ましくは、4個~6個の炭素原子を含有する飽和炭素環を意味し、この炭素環は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂または-NR⁴⁰-から選択される1個~3個のヘテロ基で中断されており、ここで、R⁴⁰は、H、C₁~C₆アルキル、アリールアルキル、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰またはC(O)N(R²⁰)₂を表わす(ここで、各R²⁰は、別個に、選択される);例には、2-または3-テトラヒドロフラニル、2-または3-テトラヒドロチエニル、2-、3-または4-ピペリジニル、2-または3-ピロリジニル、2-または3-ピペラジニル、2-または4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,3,5-トリチアニル、ペンタメチレンスルフィド、パーヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、トリメチレンオキシド、アゼチジニル、1-アザシクロヘプタニル、1,3-ジチアニル、1,3,5-トリオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-チオキサニル、および1,3,5-ヘキサヒドロトリアジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

R¹²またはR¹³が=Oであると言われるとき、このことは、その環の同じ炭素上の2個の水素原子が=Oで置き換えることができることを意味する。2個のR¹²またはR¹³基が非隣接炭素原子間で架橋を形成すると言われるとき、この架橋は、M¹またはM²で炭素原子を含まず、「A」に結合した炭素を含まない。架橋した環の例には、

【0029】

【化13】



があり、例えば、構造

【0030】

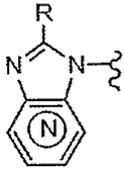
10

20

30

40

【化 1 4】



の

【 0 0 3 1】

【化 1 5】

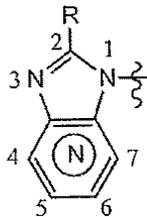


10

は、その環の 4 個の非縮合位置のうち 1 個（すなわち、以下で示した 4、5、6 または 7 位置）に位置している窒素原子を意味する：

【 0 0 3 2】

【化 1 6】



20

同様に、

【 0 0 3 3】

【化 1 7】



は、2 つの窒素原子がその環の 4 個の非縮合位置うちの任意の 2 個（すなわち、4 位および 6 位、4 位および 7 位、または 5 位および 6 位）に位置していることを意味する。

【 0 0 3 4】

「患者」とは、哺乳動物、典型的には、ヒトを意味するが、獣医学用途もまた、考慮される。

30

【 0 0 3 5】

また、本明細書中で使用する「上気道」とは、通常、上部呼吸器系、すなわち、鼻、喉、および関連した構造を意味する。

【 0 0 3 6】

また、本明細書中で使用する「有効量」とは、一般に、治療有効量を意味する。

【 0 0 3 7】

環に引かれた線は、指定した結合が置換可能な環炭素原子のいずれかに結合し得ることを意味する。

【 0 0 3 8】

40

本発明のある化合物は、異なる異性体形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体）で存在し得る。本発明は、純粋形態および混合物の両方で、全てのこのような異性体を考慮し、これには、ラセミ混合物が挙げられる。エノール形態および互変異性体もまた、含まれる。

【 0 0 3 9】

本発明の化合物は、ヒスタミン H_3 レセプタの配位子である。本発明の化合物はまた、この H_3 レセプタのアンタゴニストとして、すなわち、 H_3 アンタゴニストとして、記述できる。

【 0 0 4 0】

本発明の化合物は、塩基性であり、そして有機酸および無機酸と薬学的に受容可能な塩

50

を形成する。このような塩形成に適当な酸の例には、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、および当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸がある。これらの塩は、通常の様式で、その遊離塩基形態を、塩を生成するのに十分な量の所望の酸と接触させることにより、調製される。これらの遊離塩基形態は、その塩を適当な希塩基水溶液（例えば、希水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアおよび炭酸水素ナトリウム水溶液）で処理することにより、再生され得る。これらの遊離塩基形態は、特定の物理的特性（例えば、極性溶媒中の溶解性）について、ある程度、それらの対応する塩形態とは異なり得るが、これらの塩は、それ以外は、本発明の目的のために、それらの対応する遊離塩基形態と同じである。

10

【0041】

本発明の化合物上の置換基に依存して、塩基で塩を形成し得る。それゆえ、例えば、もし、その分子内にカルボン酸置換基が存在しているなら、有機塩基ならびに無機塩基（例えば、NaOH、KOH、NH₄OH、水酸化テトラアルキルアンモニウムなど）と塩が形成され得る。

【0042】

式Iの化合物は、非溶媒和形態ならびに溶媒和形態（水和形態（例えば、半水和物）を含めて）で存在できる。一般に、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水、エタノールなど）との溶媒和形態は、本発明の目的のために、その非溶媒和形態と同じである。

【0043】

本発明の化合物は、H₁レセプタアンタゴニストと組み合わせることができる（すなわち、本発明の化合物は、医薬組成物中にて、H₁レセプタアンタゴニストと組み合わせることができるか、または本発明の化合物は、H₁レセプタアンタゴニストと共に投与できる）。

20

【0044】

多数の化学物質は、ヒスタミンH₁レセプタアンタゴニスト活性を有することが知られており、従って、本発明の方法で使用できる。本発明の方法で有用な多くのH₁レセプタアンタゴニストは、エタノールアミン類、エチレンジアミン類、アルキルアミン類、フェノチアジン類またはピペリジン類として、分類できる。代表的なH₁レセプタアンタゴニストには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェニルアミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、メクリジン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、ノラステミゾール、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジンおよびトリプロリジン。他の化合物は、公知方法により容易に評価されてH₁レセプタでの活性が決定され、これらの方法には、単離したモルモットの回腸のヒスタミンに対する収縮応答の特異的な遮断が挙げられる。例えば、1998年2月19日に出願されたWO98/06394を参照。

30

40

【0045】

当業者は、このH₁レセプタアンタゴニストがその公知の治療有効用量で使用されること、またはH₁レセプタアンタゴニストがその通常の所定投薬量で使用されることを理解する。

【0046】

好ましくは、該H₁レセプタアンタゴニストは、以下から選択される：アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェニルアミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ジ

50

メチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、メクリジン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、ノラステミゾール、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジンまたはトリプロリジン。

【0047】

さらに好ましくは、該H₁レセプタアンタゴニストは、以下から選択される：アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、プロムフェニルアミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、カレバスチン、デスカルボエトキシロラタジン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、エバスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、ノラステミゾールまたはテルフェナジン。

10

【0048】

最も好ましくは、該H₁レセプタアンタゴニストは、以下から選択される：アザタジン、プロムフェニルアミン、セチリジン、クロルフェニラミン、カレバスチン、デスカルボエトキシロラタジン、ジフェンヒドラミン、エバスチン、フェキソフェナジン、ロラタジンまたはノラステミゾール。

【0049】

さらにより好ましくは、該H₁アンタゴニストは、ロラタジン、デスカルボエトキシロラタジン、フェキソフェナジンまたはセチリジンから選択される。最も好ましくは、該H₁アンタゴニストは、ロラタジンまたはデスカルボエトキシロラタジンである。

20

【0050】

好ましい1実施態様では、該H₁レセプタアンタゴニストは、ロラタジンである。

【0051】

他の好ましい実施態様では、該H₁レセプタアンタゴニストは、デスカルボエトキシロラタジンである。

【0052】

さらに他の好ましい実施態様では、該H₁レセプタアンタゴニストは、フェキソフェナジンである。

【0053】

さらに他の好ましい実施態様では、該H₁レセプタアンタゴニストは、セチリジンである。

30

【0054】

好ましくは、上記方法では、アレルギー誘発気道応答が治療される。

【0055】

また、好ましくは、上記方法では、アレルギーが治療される。

【0056】

また、好ましくは、上記方法では、鼻づまりが治療される。

【0057】

本発明のH₃アンタゴニスト(式Iの化合物)の組合せをH₁アンタゴニストと共に投与する本発明の方法では、これらのアンタゴニストは、同時または順次に投与され得る(第一のものについて、一定期間にわたって、他のものを投与する)。一般に、これらのアンタゴニストが順次に投与されるとき、本発明のH₃アンタゴニスト(式Iの化合物)は、最初に投与される。

40

【0058】

本発明の化合物は、当業者に明らかな多数の様式で調製できる。好ましい方法には、本明細書中で記述した一般合成手順が挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、付加した置換基の選択に依存して、ある経路が最適であることを認識する。さらに、当業者は、ある場合には、官能基の不適合を回避するために、工程の順序を制御しなければならないことを認識する。R¹がベンズイミダゾロンである式Iの化合物を調製するこのような方法の1つは、以下のスキーム1で示す。アザ-ベンズイミダゾロン(すなわち、R¹

50

が上で定義したベンズイミダゾロン以外の化合物)、 $R^{2,5}$ -置換ベンズイミダゾロンおよびアザ-ベンズイミダゾロンを調製するには、類似の手順が使用できる。このスキームでは、Protは、保護基であり、そして変数は、上で定義されているか、または以下で記載されている。

【0059】

記述した化合物を調製する際に使用される出発物質および試薬は、業者(例えば、Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, USA)およびAcros Organics Co. (New Jersey, USA)から入手できるか、または当業者に公知の文献方法により調製したか、いずれかである。

【0060】

Hennigらは、J. Med. Chem. 30、(1987) 814において、以下のスキームIにおける化合物XIV(ここで、式Iの M^1 は、窒素原子である)の合成を報告した。

【0061】

当業者は、式XVIの化合物の合成には特定の官能基の保護(すなわち、特定の反応条件と化学的に適合させるための誘導体化)が必要であり得ることを認識する。アミンに適切な保護基には、メチル、ベンジル、エトキシエチル、*t*-ブトキシカルボニル、フタロイルなどがあり、これらは、当業者に公知の文献方法により、付加または除去できる。

【0062】

当業者は、式XVIの化合物の合成にはアミド結合の構築が必要であり得ることを認識する。方法には、0 ~ 100にて、反応性カルボキシ誘導体(例えば、酸ハロゲン化物)の使用または酸とカップリング剤(例えば、DECI、DCC)とアミンとの使用が挙げられるが、これらに限定されない。この反応に適切な溶媒には、ハロゲン化炭化水素、含エーテル溶媒、ジメチルホルムアミドなどがある。

【0063】

当業者は、式XVIの化合物の合成にはアミン結合の構築が必要であり得ることを認識する。方法には、反応性アミノ化条件下でのアミンと反応性カルボニル(例えば、アルデヒドまたはケトン)との反応が挙げられるが、これらに限定されない。この反応に適切な還元剤には、0 ~ 100での $NaBH_3CN$ 、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどが挙げられる。この反応に適切な溶媒には、ハロゲン化炭化水素、含エーテル溶媒、ジメチルホルムアミドなどがある。

【0064】

当業者は、式XVIの化合物の合成には還元性官能基の還元が必要であり得ることを認識する。適切な還元剤には、-20 ~ 100での $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、ジボランなどが挙げられる。この反応に適切な溶媒には、ハロゲン化炭化水素、含エーテル溶媒、ジメチルホルムアミド、アルコールなどがある。

【0065】

当業者は、式XVIの化合物の合成には官能基の酸化が必要であり得ることを認識する。適切な酸化剤には、-20 ~ 100での酸素、過酸化水素、*m*-クロロ過安息香酸などが挙げられる。この反応に適切な溶媒には、ハロゲン化炭化水素、含エーテル溶媒、水などがある。

【0066】

これらの出発物質および反応中間体は、もし望ましいなら、通常の技術(これには、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらに限定されない)を使用して、単離され精製され得る。このような物質は、通常的手段(物理定数およびスペクトルデータを含めて)を使用して、特徴付けられ得る。

【0067】

(スキーム1. 式XVIの化合物を調製する一般方法)

【0068】

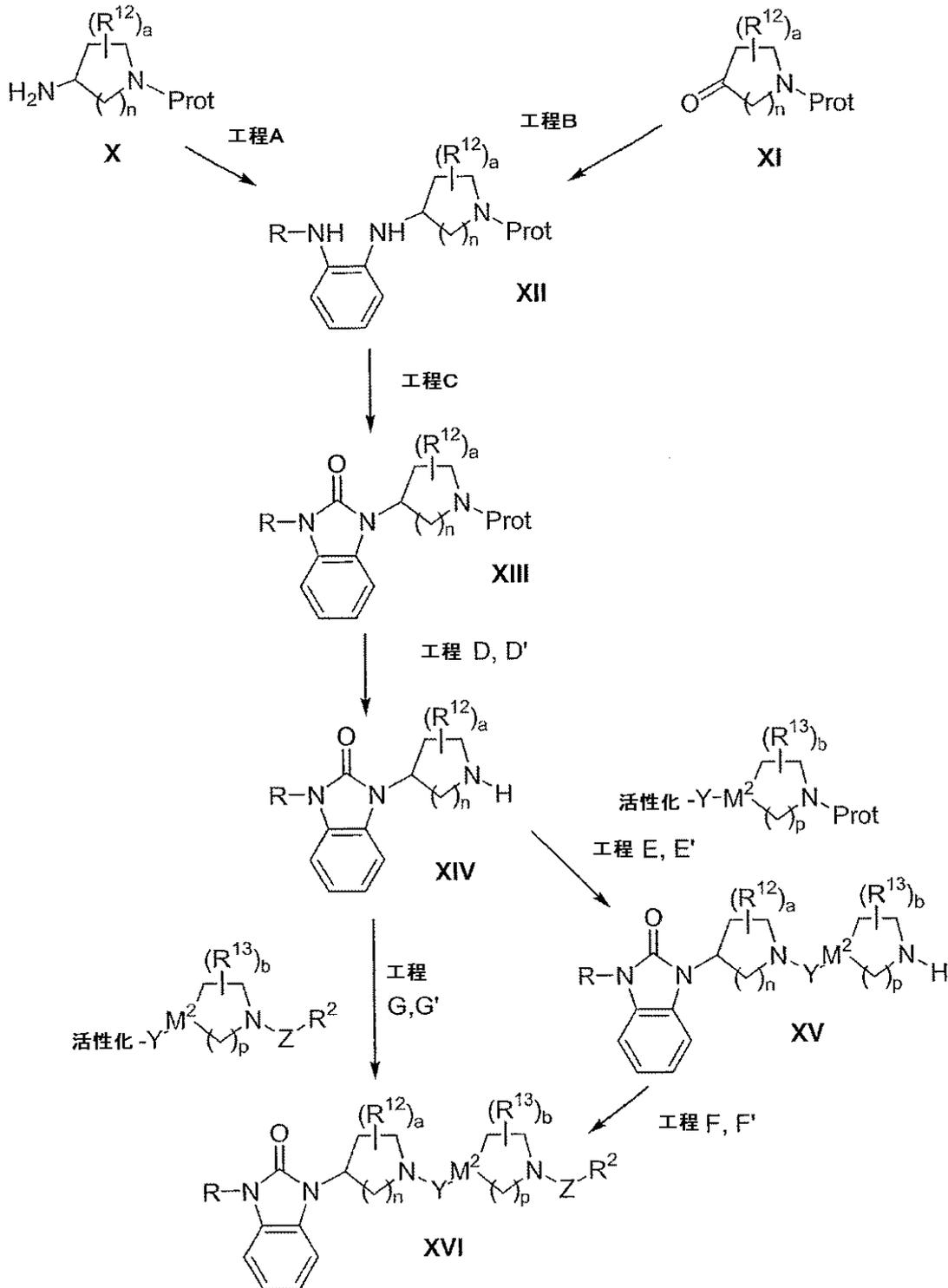
10

20

30

40

【化 1 8】



(工程 D'、E'、F'、G' は、任意である)

工程 A : 式 X の適当にモノ保護したアミンは、ハロゲン化物でアルキル化されて、式 X I I の化合物を形成する。アルキル化に適当なハロゲン化物には、H e n n i n g r a、J . M e d . C h e m . 3 0 , (1 9 8 7) 8 1 4 で記述されているように、2 - プロモニトロベンゼンがある。適当なアミン保護基には、メチル、ベンジル、エトキシカルボニルなどがある。

【 0 0 6 9 】

工程 B : 式 X I の適当に保護したケトンは、アミンで還元アルキル化されて、式 X I I の化合物を形成する。適当なアミン保護基には、メチル、ベンジル、エトキシカルボニルなどがある。

【0070】

工程C：式X I I Iの中間体は、次いで、適当なカルボニル等価物（例えば、ホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジアミンジイミダゾール（C D I））で環化されて、式X I I I Iの化合物を形成する。環化方法は、H e n n i n g ら、J . M e d . C h e m . 3 0 , (1 9 8 7) 8 1 4で記述されている。

【0071】

工程DおよびD'：式X I I I Iの保護アミンは、当業者に公知の方法により、脱保護される。例えば、G r e e n ら、P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i sを参照。メチル脱保護に適当な方法は、ハロホルメートなどとの反応がある。ベンジル脱保護に適当な方法は、大気圧またはそれ以上の水素および触媒（例えば、パラジウム）を使った開裂がある。カーバメート脱保護に適当な方法は、酸（例えば、H C l）での処理がある。

10

【0072】

必要に応じて、式X I I I IのRがHであるとき、誘導体化は、当業者に公知の方法により、他の工程の前に達成できる。好ましい方法には、相転移条件（例えば、二相塩基性条件）下でのハロゲン化物とのアルキル化、または金属触媒化条件下でのアリアルまたはヘテロアリアルボロン酸とのアリアル化が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

工程EおよびE'：式X I Vのアミンは、活性化官能基と反応されて、式X Vにて、窒素と官能基Yとの間で結合を形成する、Yがカルボニル基であり、そしてM²が炭素であるとき、活性化は、ハロゲン化物（すなわち、酸塩化物中間体）を経由し得、適当な反応条件には、塩基（例えば、トリエチルアミン）が必要であり得る。Yがメチレンであり、そしてM²が炭素であるとき、活性化は、ハロゲン化物（すなわち、ヨードメチル中間体）または上記酸塩化物を経由し得、続いて、還元剤（例えば、L A H）で処理できる。Yがスルホニルであり、そしてM²が炭素であるとき、活性化は、ハロゲン化スルホニル（すなわち、塩化スルホニル中間体）を経由し得る。

20

【0074】

必要に応じて、式X I VのRがHであるとき、誘導体化は、当業者に公知の方法により、他の工程の前に達成できる。

【0075】

工程FおよびF'：式X Vの保護アミンは、当業者に公知の方法により、脱保護される。メチル脱保護の適当な方法は、ハロホルメートなどとの反応がある。ベンジル脱保護に適当な方法は、大気圧またはそれ以上の水素および触媒（例えば、パラジウム）を使った開裂がある。カーバメート脱保護に適当な方法は、酸（例えば、塩酸）での処理がある。次いで、上で形成された脱保護アミン中間体は、適当な試薬（例えば、ハライド-Z-R²）を用いてアルキル化されて、化合物X V Iにおいて窒素とZとの間に結合を形成する。

30

【0076】

必要に応じて、式X VのRがHであるとき、誘導体化は、当業者に公知の方法により、他の工程の前に達成できる。

40

【0077】

工程GおよびG'：式X I Vのアミンは、活性化官能基と反応されて、式X Vにて、窒素と官能基Yとの間で結合を形成する、Yがカルボニル基であり、そしてM²が炭素であるとき、活性化は、ハロゲン化物（すなわち、酸塩化物中間体）を経由し得、適当な反応条件には、塩基（例えば、トリエチルアミン）が必要であり得る。Yがメチレンであり、そしてM²が炭素であるとき、活性化は、ハロゲン化物（すなわち、ヨードメチル中間体）または上記酸塩化物を経由し得、続いて、還元剤（例えば、L A H）で処理できる。Yがスルホニルであり、そしてM²が炭素であるとき、活性化は、塩化スルホニル（すなわち、塩化スルホニル中間体）を経由し得る。

【0078】

50

必要に応じて、式XIVのRがHであるとき、誘導体化は、当業者に公知の方法により、他の工程の前に達成できる。

【0079】

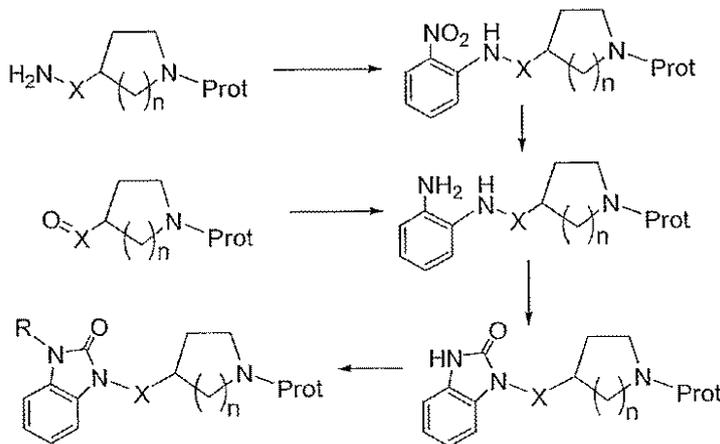
式XIIIの中間体の調製は、以下のスキーム2および3で、さらに精巧にされる。ベンズイミダゾロンの調製が示されているが、アザおよびジアザ誘導体も同様に調製できる。

【0080】

(スキーム2)

【0081】

【化19】



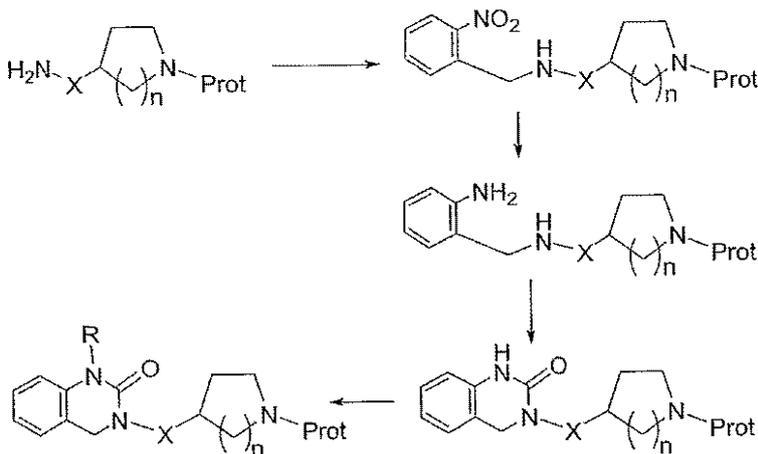
これらの手順は、Henningら、およびJ. Med. Chem., 41 (1998), p. 74で記述されている。

【0082】

(スキーム3)

【0083】

【化20】



この手順は、J. Heterocyclic Chem., 20 (1983), p. 565で記述されている。

【0084】

式Iの化合物は、スキーム1～3で概説した一般方法により、調製できる。具体的には、例示した化合物は、当該技術分野で公知の出発物質から以下の実施例で記述したように調製したか、または下記のようにして調製した。これらの実施例は、本発明をさらに説明するために、提供されている。それらは、例示の目的のみである；本発明の範囲は、いずれの様式でも、これらによって限定されるところは見なされない。

【0085】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、下記の実施例では、以下の略語は、以下で述べた意味を有する：
 Me = メチル； Et = エチル； Bu = ブチル； Pr = プロピル； Ph = フェニル； t -
 BOC = 第三級ブトキシカルボニル；
 CBZ = カルボベンジルオキシ； および Ac = アセチル
 DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド
 DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン
 DMF = ジメチルホルムアミド
 EDCI = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド
 HATU = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テ
 トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 10
 HOBt = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 LAH = 水素化リチウムアルミニウム
 NaBH(OAc)₃ = トリアセトキシホウ水素化ナトリウム
 NBS = N - ブロモスクシンイミド
 TBAF = フッ化テトラブチルアンモニウム
 TBDMS = t - ブチルジメチルシリル
 TMEDA = N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン
 TEMPO = 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ、遊離ラジカル
 TLC = 薄層クロマトグラフィー
 HRMS = 高分解能質量分析法 20
 LRMS = 低分解能質量分析法
 nM = ナノモル濃度
 Ki = 基質 / レセプタ複合体の解離定数
 pA₂ = - log EC₅₀ (これは、J . Hey , Eur . J . Pharmacol .
 , (1995) , Vol . 294 , 329 - 335 で定義されている)
 Ci / mmol = キュリー / mmol (比活性の尺度) 。

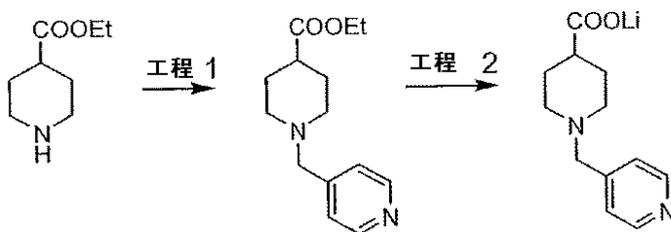
【 0086 】

(調製 1)

【 0087 】

【 化 21 】

30



工程 1 : イソニペコチン酸エチル (147 g、0.93 mol) のジクロロエタン (1
 300 mL) 溶液に、4 - ピリジンカルボキシアリデヒド (50.0 g、0.47 mol)
 および粉砕した 3 モレキュラーシーブ (35 g) を加えた。10 分後、NaBH(O
 Ac)₃ (198 g、0.93 mol) を少しずつ加え、その反応物を 23 で攪拌した
 。16 時間後、水 (300 mL) をゆっくりと加え、その有機層を分離し、その水層を C
 H₂Cl₂ で抽出した。組合せた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃
 縮した。その粗生成物を真空下にて蒸留して、オイル (3 mmHg での沸点 148 ~ 15
 0) として、101.5 g (0.409 mol、91%) の所望化合物を得た。MS (
 ES) m / e 249 (MH⁺) 。

40

【 0088 】

工程 2 : 工程 1 の生成物 (101.5 g、0.409 mol) の CH₃OH (1000
 mL) 溶液に、H₂O 中の LiOH - 水和物 (1.0 M、860 mL、0.86 mol)

50

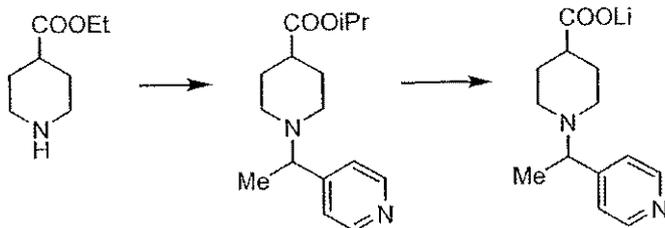
を加えた。その反応物を、還流状態で、16時間加熱し、次いで、濃縮した。残留している水をEtOH(3×300mL)と共に共沸的に除去して、白色固形物として、LiOHと共に、調製1の化合物104.5g(0.384mol、94%)を得た。MS(ES): m/e 221(MH⁺)。

【0089】

(調製2)

【0090】

【化22】



10

イソニコチン酸エチル(15.0g、95.4mmol)の溶液に、4-アセチルピリジン(9.25g、76.3mmol)およびチタニウムイソプロポキシド(27.12g、95.4mmol)を加えた。その反応物を、23で、16時間攪拌し、次いで、EtOH(300mL)およびNaCNBH₃(6.00g、95.4mmol)を加えた。さらに24時間後、水(300mL)およびCH₂Cl₂(300mL)を加えた。この反応物をセライトで濾過し、そして水(300mL)およびCH₂Cl₂(300mL)で洗浄した。その濾液を分液漏斗に移し、1N NaOHを加え、その有機層を分離した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 3%CH₃OH-CH₂Cl₂に次いで、6%CH₃OH-CH₂Cl₂)でさらに精製すると、黄色オイルとして、8g(28.9mol、収率38%)の所望化合物が得られた。MS(M+1についてのFAB): m/e 277。この化合物を、調製1と同様に、LiOH-水合物で加水分解して、調製2の化合物を得た。

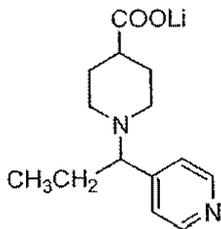
20

【0091】

上記手順と同じ手順に従って、以下の化合物を調製した:

【0092】

【化23】



40

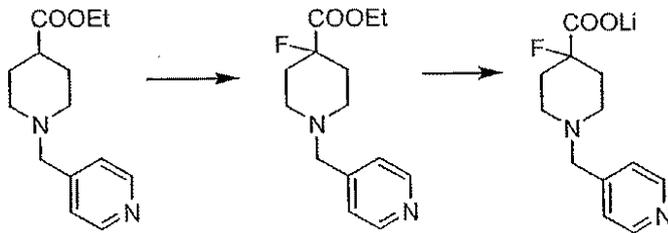
調製2A: MS(ES): m/e 291(MH⁺)。

【0093】

(調製3)

【0094】

【化24】



ジイソプロピルアミン (2.28 g、3.2 ml、22.55 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液に、0 で、 N_2 下にて、注射器を經由して、*n*-ブチルリチウム (2.5 M、8.4 ml、20.94 mmol) を加えた。10 分後、その反応物を -78 まで冷却し、そして滴下漏斗を經由して、無水 THF (10 mL) 中の調製 1 工程 1 の生成物 (4.00 g、16.11 mmol) を加えた。-78 で 3 時間後、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (6.60 g、20.94 mmol) を加え、次いで、その反応物を、一晩にわたって、23 までゆっくりと温めた。その反応物を、0.5 N NaOH (100 mL) を加えることによりクエンチし、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 2% $CH_3OH - CH_2Cl_2$ に次いで、3% $CH_3OH - CH_2Cl_2$) で精製すると、黄色オイルとして、0.63 g (2.37 mmol、15%) の所望化合物が得られた。MS ($M+1$ についての FAB): m/e 267。この化合物を、調製 1 と同様に、LiOH-水和物で加水分解して、調製 3 の化合物を得た。

10

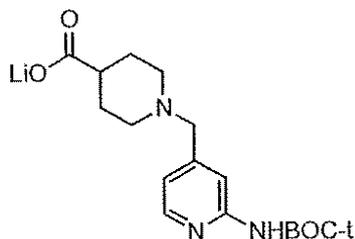
20

【0095】

(調製 4)

【0096】

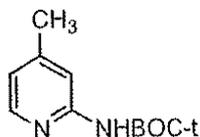
【化25】



工程 1 :

【0097】

【化26】



2-アミノ-4-メチルピリジン (10.81 g、100 mmol) の第三級ブタノール (250 mL) 溶液に、*t*-BOC 無水物 (26.19 g、120 mmol) を加えた。その反応混合物を、23 で、一晩攪拌し、次いで、オイルまで濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムに乾燥装填し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: 30% ヘキサン - CH_2Cl_2 から 0 ~ 2% アセトン - CH_2Cl_2) にかけて、白色固形物として、所望生成物 15.25 g (73.32 mmol; 73%) を得た。

30

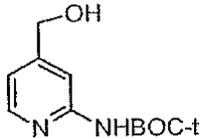
40

【0098】

工程 2 :

【0099】

【化 27】



工程 1 の生成物 (35.96 g、173 mmol) の THF (1.4 l) 溶液に、
 -78 で、30 分間にわたって、ヘキサン中の n-BuLi (1.4 M、272 ml、3
 81 mmol) を少しずつ加えた。次いで、その反応混合物をゆっくりと温め、そして 2
 3 で、2 時間攪拌すると、橙色沈殿物が形成された。次いで、その混合物を -78 ま
 で再冷却し、その温度を -78 で維持しつつ、6 時間にわたって、その懸濁液に、予め
 乾燥した酸素 (Drierite カラムに通した) を泡立たせた。この反応混合物の色は
 、この時間の間に、橙色から黄色に変わった。その反応を、-78 で、(CH₃)₂S
 (51.4 ml、700 mmol) に続いて AcOH (22 ml、384 mmol) でク
 エンチし、そして室温までゆっくりと温めた。48 時間後、水を加え、その生成物を Et
 OAc で抽出した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 15 % アセ
 トン / CH₂Cl₂) で精製すると、淡黄色固形物として、20.15 g (90 mmol
 ; 52 %) の上記アルコールが得られた。

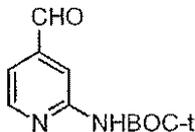
10

【 0100】

工程 3 :

【 0101】

【化 28】



工程 2 の生成物 (19.15 g、85.5 mmol) の CH₂Cl₂ (640 mL) 溶
 液に、NaHCO₃ (8.62 g、103 mmol) および NaBr (444 mg、4.
 3 mmol) の飽和水溶液を加えた。その反応混合物を 0 まで冷却し、そして TEMP
 O (140 mg、0.90 mmol) を導入した。激しく攪拌すると、40 分間にわた
 って、市販の漂白溶液 (122 ml、0.7 M、85.4 mmol) (NaOCl 中の 5.
 25 %) を少しずつ加えた。0 でさらに 20 分後、この反応混合物を Na₂S₂O₃ 飽
 和水溶液でクエンチし、そして 23 まで温めた。水で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽
 出したのに続いて、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : 30 % ヘキ
 サン - CH₂Cl₂ から 0 ~ 2 % アセトン - CH₂Cl₂) にかけると、灰白色固形物と
 して、15.97 g (71.9 mmol ; 収率 84 %) の上記アルデヒドが得られた。

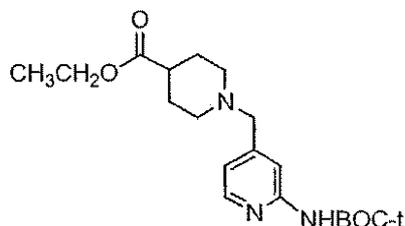
30

【 0102】

工程 4 :

【 0103】

【化 29】



40

工程 3 の生成物 (11.87 g、53.5 mmol) の CH₂Cl₂ (370 mL) 溶
 液に、イソニコチン酸エチル (9.07 mL、58.8 mmol) を加え、続いて、A
 cOH (4 滴) を加えた。次いで、その反応混合物を、23 で、40 分間攪拌し、その
 後、NaB(OAc)₃H (22.68 g、107 mmol) を加えた。この反応混合物
 を、23 で、一晩攪拌し、NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、水で希釈し、そして CH

50

CH_2Cl_2 で抽出した。それらの有機抽出物を濃縮したのに続いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離液： $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の 0 ~ 4 % 飽和 NH_3 ）にかけると、灰白色固形物として、19.09 g (52.6 mmol; 98%) の上記エステルが得られた。

【0104】

工程 5 :

工程 4 の生成物 (1.57 g, 4.33 mmol) の $\text{THF} - \text{水} - \text{CH}_3\text{OH}$ (3 : 1 : 1 の混合物 10 ml) に、 LiOH -水和物 (0.125 g, 5.21 mmol) を加えた。その反応混合物を、23 で、一晩攪拌し、濃縮し、そして高真空下にて乾燥して、黄色がかった固形物として、1.59 g の粗表題化合物を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

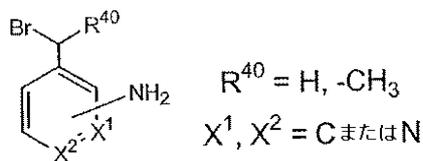
10

【0105】

(調製 5)

【0106】

【化 30】

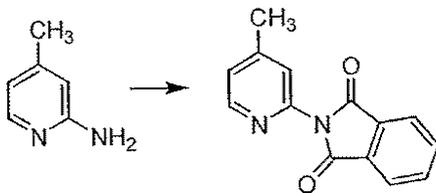


20

工程 1 :

【0107】

【化 31】



置換ピリジン (30 g, 277 mmol) および DMAP (100 mg, 0.82 mmol) の CH_2Cl_2 (800 mL) 溶液に、滴下漏斗を經由して、二塩化フタロイル (56.3 g, 277 mmol) の CH_2Cl_2 (70 ml) 溶液を加えた。その反応混合物を、23 で、2 時間攪拌し、次いで、 NaHCO_3 水溶液をゆっくりと加えた。その有機層を分離し、その水層を CH_2Cl_2 でさらに抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、灰白色固形物 (61.2 g, 92%) として、所望化合物を得た。MS (CI) : 239 (MH^+)。

30

【0108】

類似の手順および適当な出発物質を使用して、以下の化合物を調製した :

【0109】

【化 32】

40

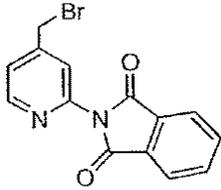
	化合物	MS (CI)
5-1A		253 (MH^+)
5-1B		239 (MH^+)

50

工程 2 :

【 0 1 1 0 】

【 化 3 3 】



工程 1 の化合物 (1 0 . 9 4 g 、 4 5 . 9 2 m m o l) 、 N B S (2 5 g 、 1 4 0 . 5 m m o l) および過酸化ベンゾイル (1 . 1 5 g 、 4 . 7 5 m m o l) の C C l ₄ (3 0 0 m L) 懸濁液を 2 0 時間還流し、23 まで冷却し、そして濾過した。その濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : 4 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、黄褐色固形物 (5 . 2 0 g) を得た。¹H NMR により、これが 1 : 4 の比での出発物質と生成物との混合物であることが明らかとなった。算出した収率は、15 % である。MS (CI) : 3 1 7 (M + 1) 。

【 0 1 1 1 】

類似の手順および適当な出発物質を使用して、以下の化合物を調製した :

【 0 1 1 2 】

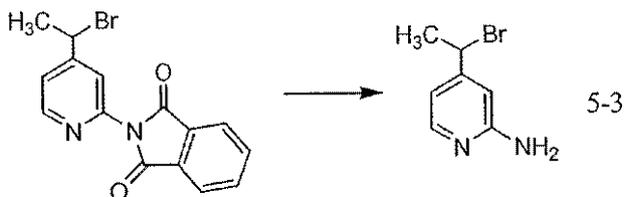
【 化 3 4 】

	化合物	MS (CI)
5-2A		--
5-2B		317 (MH ⁺)
5-2C		250 (MH ⁺)

工程 3 :

【 0 1 1 3 】

【 化 3 5 】



調製 5 - 2 A (4 . 5 g 、 1 3 . 6 m m o l) の E t O H (5 5 m L) の溶液に、ヒドラジン (0 . 4 8 g 、 1 4 . 9 m m o l) を加えた。その反応混合物を、23 で、2 時間攪拌し、濃縮し、水および C H ₂ C l ₂ で処理した。その有機層を分離し、乾燥し、そして濃縮した。その粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : 2 % C H ₃ O H - C H ₂ C l ₂) にかけると、白色固形物 (1 . 0 g 、 3 7 %) として、所望化合物が得られた。

【 0 1 1 4 】

10

20

30

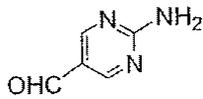
40

50

(調製6)

【0115】

【化36】



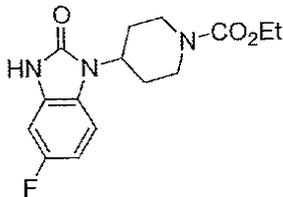
この化合物は、日本特許63227573(1988年)に記載された手順に従って、調製する。

【0116】

(中間体1)

【0117】

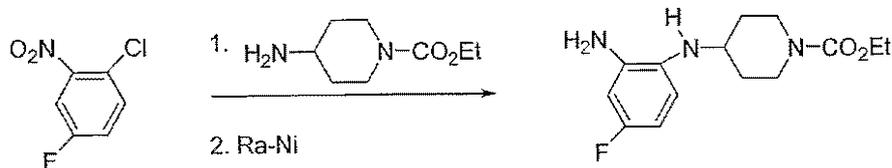
【化37】



(スキーム1の工程AおよびC)

【0118】

【化38】



工程A:

2-クロロ-5-フルオロニトロベンゼン(40g、225mmol)、4-アミノ-1-ピペリジincarボン酸エチル(39g、226mmol)、 K_2CO_3 (65g、470mmol)を混ぜ合わせ、そして150℃まで加熱した。16時間後、その反応物を冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄し、その有機層を褐色半固形物まで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(20:80のEtOAc:ヘキサン)でさらに精製すると、ニトロ-芳香族中間体(42g、収率60%、m/e 311)が得られた。

【0119】

このニトロ-芳香族中間体(10g、32mmol)を、Parr圧力容器にて、エタノール(36ml)およびTHF(72ml)の混合物に溶解した。ラネーニッケル(約3.3g、湿潤)を加え、その反応物を、 H_2 下にて、40psiで、2時間振盪した。TLC(1:1のEtOAc:ヘキサン)により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物をセライトで濾過し、その濾液を濃縮して、所望生成物(8.6g、収率96%、m/e 281)を得た。

【0120】

工程C:

工程A(18g、64mmol)の生成物を CH_2Cl_2 (700mL)に溶解し、そして0℃まで冷却した。トリホスゲン(16g、54mmol)に続いて Et_3N (18ml、245mmol)をゆっくりと加えた。その反応物を、3時間にわたって、23℃までゆっくりと温めた。この反応物を1N HClで洗浄し、次いで、水で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、灰白色固形物(11.2g、収率60%、m/e 307)として、生成物を得た。

【0121】

(中間体2)

10

20

30

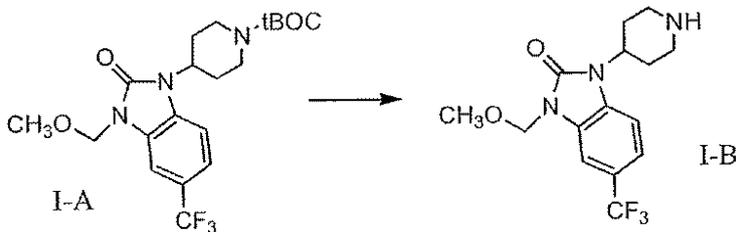
40

50

(スキーム1の工程D)

【0122】

【化39】



10

無水 $ZnBr_2$ (1.0 g、4.4 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 懸濁液に、化合物 I-A (432 mg、1.0 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液を加え、その反応物を、23 で、16時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ および 1N $NaOH$ 溶液を加え、その生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 1:1 の CH_2Cl_2 : CH_3OH 中の 4% NH_3) で精製すると、白色固形物として、0.22 g (0.67 mmol、67%) の I-B が得られた。MS: m/e 330 (MH^+)。

【0123】

20

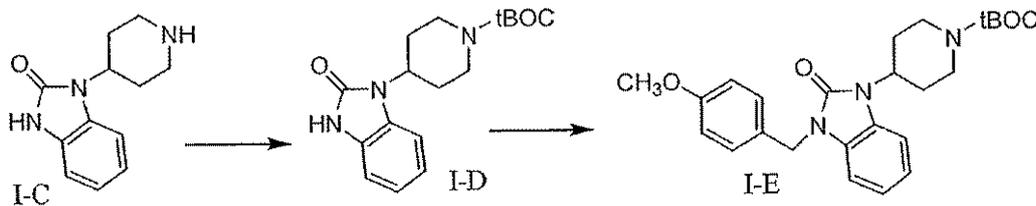
(中間体3)

(スキーム1の工程DおよびD')

工程D':

【0124】

【化40】



30

I-C (10.19 g、46.9 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (200 mL) 溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル (10.24 g、47 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、20分間加熱し、次いで、23 で、1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、白色発泡体として、14.89 g (46.9 mmol、収率100%) の上記 N-Boc 保護中間体 I-D を得た。MS ($M+1$ についての FAB): m/e 318。

【0125】

I-D (1.0 g、3.15 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、 $NaOH$ (0.44 g、11.0 mmol)、 K_2CO_3 (0.87 g、6.30 mmol)、硫酸テトラ-n-ブチルアンモニウム (0.21 g、0.63 mmol) および塩化4-メトキシベンジル (0.74 g、4.73 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、16時間加熱し、次いで、23 まで冷却した。水 (30 mL) を加え、その粗生成物を、 $EtOAc$ で抽出することにより、単離した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 3% CH_3OH - CH_2Cl_2) で精製すると、白色発泡体として、1.26 g (2.88 mmol、91%) の I-E が得られた。MS ($M+1$ についての FAB): m/e 438。

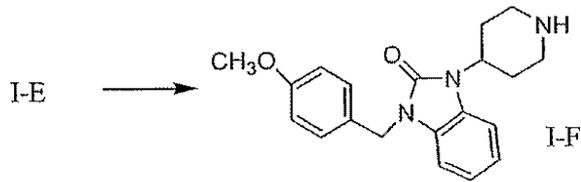
40

【0126】

工程D:

【0127】

【化41】



化合物 I - E (1 . 2 5 g 、 2 . 8 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 0 m L) 溶液に、ジオキサン中の HCl (4 N 、 2 . 9 m l 、 1 1 . 4 m m o l) を加えた。その反応物を、23 で、16時間攪拌し、濃縮し、1 N NaOH (3 0 m L) を加え、その生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、そして濃縮して、無色オイルとして、0.96 g (2 . 8 6 m m o l 、 1 0 0 %) の I - F を得た。MS ($\text{M} + 1$ についての FAB) : m/e 338。

10

【0128】

類似の様式で、他の R - 置換ベンズイミダゾロン誘導体を調製した。

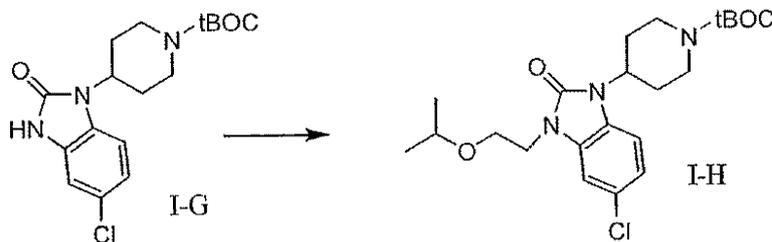
【0129】

(中間体 4)

(スキーム 1 の工程 D ')

【0130】

【化42】



20

I - G (1 . 0 g 、 2 . 8 4 m m o l) の DMF (2 0 m L) 溶液に、 NaH (6 0 重量%、0.082 g、3.41 mmol) を加えた。23 で1時間後、過剰なメチルスルホニルオキシエチルイソプロピルエーテルを加え、次いで、その反応物を100 まで加熱した。16時間後、この反応物を冷却し、水 (5 0 m L) を加え、その生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 2 0 % $\text{EtOAc} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製すると、発泡体として、1.20 g (2 . 7 4 m m o l 、 収率 1 0 0 %) の I - H が得られた。MS ($\text{M} + 1$ についての FAB) : m/e 438。

30

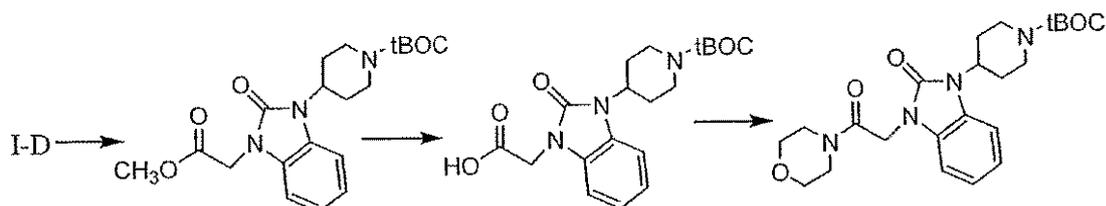
【0131】

(中間体 5)

(スキーム 1 の工程 D ')

【0132】

【化43】



I - D (4 . 0 g 、 1 2 . 7 m m o l) の無水 DMF (4 0 m L) 溶液に、-78 で、注射器を経由して、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中で 1 . 0 M 、

50

16.5 mL、16.5 mmol)を滴下した。その反応物を、-78 で、60分間攪拌し、次いで、プロモ酢酸メチル(2.90 g、1.8 mL、19.0 mmol)を加え、その反応物を23 までゆっくりと温めた。16時間後、溶媒を蒸発させ、飽和NH₄Cl(60 mL)を加え、その生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:40%EtOAc-ヘキサン)で精製すると、白色発泡体として、3.37 g(8.66 mmol、69%)のI-Iが得られた。MS(M+1についてのCl):m/e 390。

【0133】

I-I(3.36 g、8.66 mmol)のCH₃OH:H₂O(1:1の容量比)(50 mL)溶液に、LiOH·H₂O(0.76 g、17.3 mmol)を加え、その反応物を、3時間にわたって、還流状態まで加熱した。この反応物を冷却し、溶媒を蒸発させて、白色固形物として、3.49 g(8.62 mmol、99%)のI-J(1当量のLiOHと共に)を得た。MS(M+1についてのFAB):m/e 382。

【0134】

化合物I-J(1.64 g、4.30 mmol)のCH₂Cl₂:DMF(1:1の容量比)(40 mL)溶液に、HOBT(0.88 g、6.50 mmol)、EDCI(1.25 g、6.50 mmol)およびモルホリン(0.49 g、5.60 mmol)を加えた。0.5時間後、その反応物を、16時間にわたって、還流状態まで加熱した。その反応物を冷却し、濃縮し、次いで、0.5N NaOH(30 mL)を加え、その生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5%CH₃OH-CH₂Cl₂)で精製すると、オイルとして、1.91 g(4.30 mmol、100%)のI-Kが得られた。MS(M+1についてのES):m/e 445。

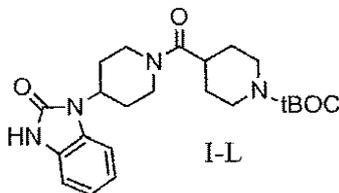
【0135】

(中間体6)

(スキーム1の工程E)

【0136】

【化44】



I-C(4.52 g、20.8 mmol)のCH₂Cl₂(100 mL)溶液に、t-BOC-イソニペコチン酸(5.25 g、22.9 mmol)、DCC(5.37 g、26.0 mmol)およびHOBT(3.51 g、26.0 mmol)を加え、その反応物を、23 で、16時間攪拌した。固形物を濾過し、その濾液を分液漏斗に移した。0.5N NaOH(200 mL)を加え、その生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5%CH₃OH-CH₂Cl₂に次いで、8%CH₃OH-CH₂Cl₂)で精製すると、白色発泡体として、8.51 g(19.9 mmol、収率95%)のI-Lが得られた。MS(M+1についてのES):m/e 429。

【0137】

類似の手順および適当な出発物質を使用して、以下の化合物を調製した:

【0138】

【化45】

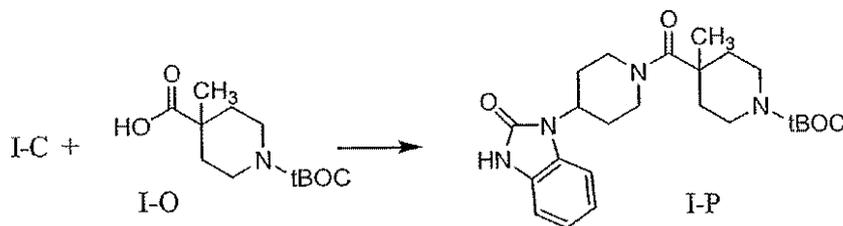
	化合物	MS (CI, FAB, または ES)
I-M		443 (MH ⁺)
I-N		497 (MH ⁺)

(中間体7)

(スキーム1の工程E)

【0139】

【化46】



DMF (200 mL) 中の中間体 I - C (4.45 g、20.48 mmol)、I - O (5.00 g、20.55 mmol) および DMAP (5.10 g、41.75 mmol) の混合物に、HATU (7.90 g、20.78 mmol) を加えた。得られた溶液を、23 で、16 時間攪拌し、そして冷水 (250 mL) でクエンチした。その反応混合物を分液漏斗に移し、その生成物をエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (2 × 200 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮した。シリカクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ 中の 10% CH₃OH) で精製すると、黄色ゲルが得られ、これをエーテルから結晶化して、白色固形物 (6.93 g) を得た。母液を濃縮し、そしてエーテル 100 mL から再結晶して、他の部分の白色固形物 (0.20 g) を送達した。I - P の合わせた収率は、79% であった。

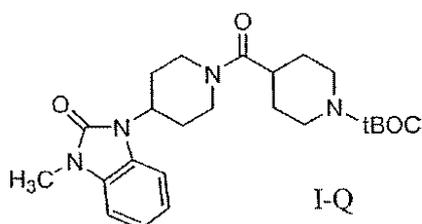
【0140】

(中間体8)

(スキーム1の工程E)

【0141】

【化47】



I - L (1.00 g、2.33 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、NaOH (0.33 g、8.17 mmol)、K₂CO₃ (0.64 g、4.67 mmol)、硫酸

10

20

30

40

50

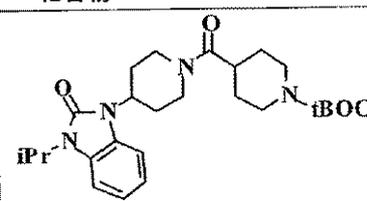
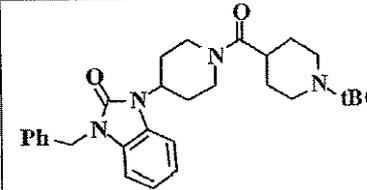
水素テトラブチルアンモニウム (0.16 g、0.467 mmol) および硫酸ジメチル (0.44 g、0.33 ml、3.50 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、16時間加熱し、次いで、冷却した。水 (40 mL) を加え、その生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% CH₃OH - CH₂Cl₂) で精製すると、白色発泡体として、0.99 g (2.24 mmol、96%) の I-Q が得られた。MS (M+1 についての ES): m/e 443。

【0142】

上記手順と同じ手順に従って、以下の化合物を調製した:

【0143】

【化48】

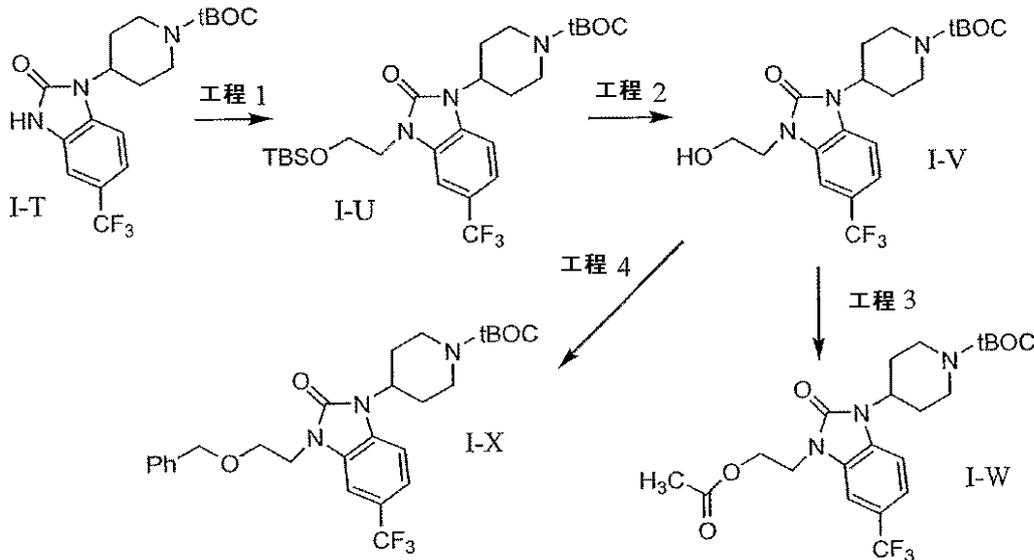
	化合物	MS (CI, FAB, または ES)
I-R		485 (MH ⁺)
I-S		519 (MH ⁺)

(中間体9)

(スキーム1の工程F')

【0144】

【化49】



工程 1: I-T (1.42 g、2.86 mmol) の無水 DMF (7.2 mL) 溶液に、60% NaH (458 mg、11.4 mmol) を少しずつ加えた。10分後、2-ブロモエチル t-ブチルジメチルシリルエーテル (1.23 mL、5.7 mmol) を加え、その反応物を、23 で、15時間攪拌し、次いで、45 で、7時間加熱した。この反応を、冷 NH₄Cl 溶液をゆっくりと加えることによりクエンチし、その生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、

10

20

30

40

50

濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc）で精製すると、白色固形物として、1.0 g（1.53 mmol、53%）の生成物 I-U が得られた。MS: m/e 655 (MH⁺)。

【0145】

工程2: I-U (1.0 g、1.53 mmol) の THF (7.6 ml) 溶液に、TBAF (3.1 mL、3.1 mmol、THF 中で 1 M) を加え、その反応物を、23 で、攪拌した。2.5 時間後、EtOAc を加え、その有機層をブラインで洗浄した。この有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して、白色固形物として、0.67 g (1.25 mmol、82%) の生成物 I-V を得た。MS: m/e 541 (MH⁺)。

10

【0146】

工程3: I-V (250 mg、0.46 mmol) の CH₂Cl₂ (3.2 mL) 溶液に、0 で、Et₃N (97 μl、0.69 mmol)、DMAP (68 mg、0.55 mmol) および Ac₂O (65 μl、0.69 mmol) を加えた。その反応物を 23 まで温めた。2 時間後、飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、その生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc）で精製すると、白色固形物として、0.173 g (0.30 mmol、収率 64%) の I-W が得られた。MS: m/e 583 (MH⁺)。

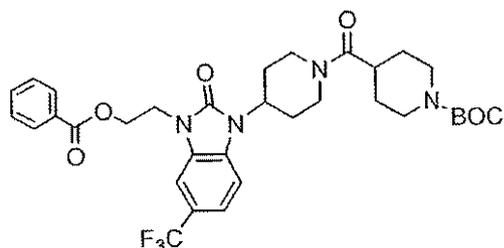
20

【0147】

上記手順と同じ手順に従って、以下の化合物を調製した:

【0148】

【化50】

I-Y: MS: m/e 645 (MH⁺)

30

工程4: I-V (173 mg、0.32 mmol) の無水 THF (3.2 ml) 溶液に、23 で、60 重量% NaH (38 mg、0.96 mmol) を少しずつ加えた。10 分後、臭化ベンジル (144 μl、0.96 mmol) を加えた。3.5 時間後、その反応物を冷 NH₄Cl 溶液にゆっくりと注ぎ、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc）で精製すると、白色固形物として、0.166 g (0.26 mmol、収率 82%) の I-X が得られた。MS: m/e 631 (MH⁺)。

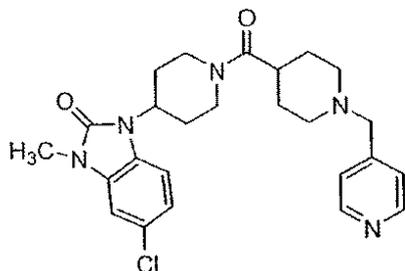
【0149】

(実施例 1)

40

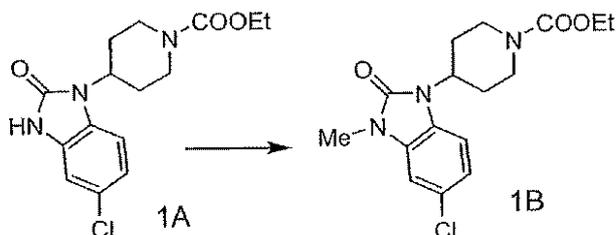
【0150】

【化51】



50

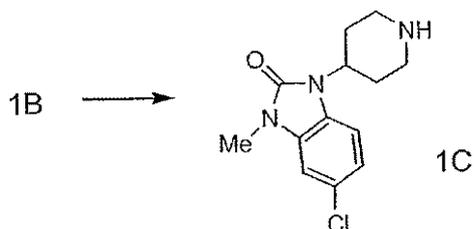
工程 D' :
【0151】
【化52】



化合物 1A (0.3 g、4.02 mmol) の無水トルエン (30 ml) 懸濁液に、NaOH (0.56 g、14.05 mmol)、 K_2CO_3 (1.11 g、8.00 mmol)、硫酸テトラ-n-ブチルアンモニウム (0.27 g、0.80 mmol) および硫酸ジメチル (0.76 g、0.57 ml、6.02 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、16時間加熱し、次いで、23℃まで冷却した。溶媒を蒸発させ、水 (50 mL) を加え、その生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮して、クリーム色固形物として、1.0 g (2.96 mmol、収率 71%) の生成物 1B を得た (融点 138 ~ 139℃)。MS (CI) m/e 338 (MH^+)。

【0152】

工程 D :
【0153】
【化53】



1B (1.0 g、2.96 mmol) のエタノール (75 ml) 溶液に、水 (12 mL) 中の 25% NaOH を加えた。その反応物を、還流状態で、16時間加熱し、次いで、23℃まで冷却した。溶媒を蒸発させ、その生成物を飽和 NaCl と CH_2Cl_2 との間で分配した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮して、白色固形物として、0.77 g (2.90 mmol、97%) の 1C を得た (融点 194 ~ 195℃)。MS (CI) m/e 266 (MH^+)。

【0154】

工程 G :

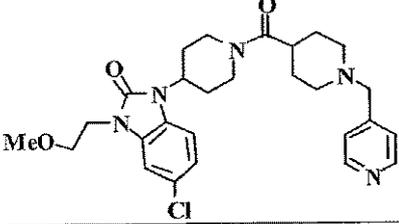
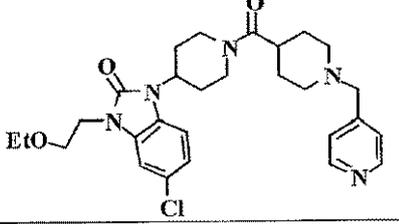
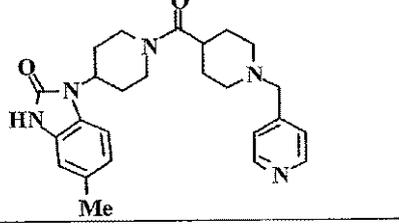
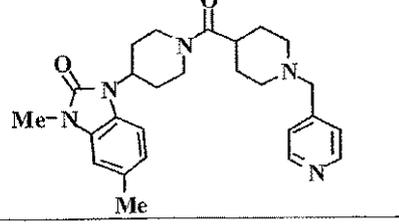
化合物 1C (0.50 g、1.88 mmol) を 1 : 1 の CH_2Cl_2 : DMF (20 ml) 混合物に溶解し、そして HOBt (0.38 g、2.82 mmol)、EDCI (0.54 g、2.82 mmol) および調製 1 の生成物 (0.53 g、2.35 mmol) を加えた。0.5時間後、その反応物を、16時間にわたって、還流状態まで加熱した。次いで、この反応物を冷却し、0.5 N NaOH (30 ml) でクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : $NH_3 - CH_2Cl_2$ と共に 5% CH_3OH) で精製すると、発泡体として、0.70 g (1.50 mmol、収率 80%) の実施例 1 が得られた。MS (CI) m/e 468 (MH^+)。

【0155】

類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0156】

【化 5 4】

	化合物	MS (CI, FAB, ES)
1A		512 (MH ⁺)
1B		526 (MH ⁺)
1C		434 (MH ⁺)
1D		448 (MH ⁺)

10

20

【 0 1 5 7 】

30

【化 5 5】

1E		488 (MH ⁺)	
1F		502 (MH ⁺)	10
1G		578 (MH ⁺)	20
1H		532 (MH ⁺)	
1I		546 (MH ⁺)	30
1J		532 (M-SiMe ₂ tBu+1)	
1K		454 (MH ⁺)	40

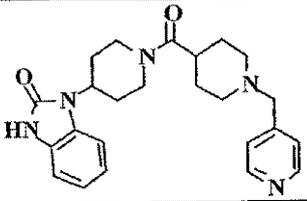
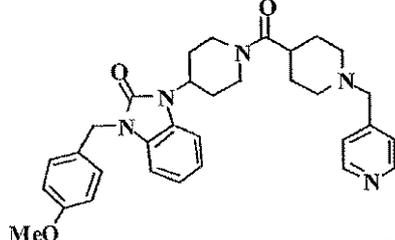
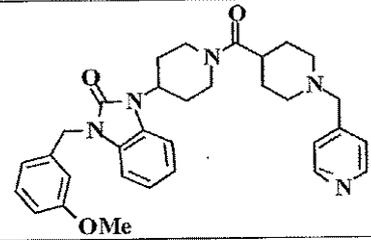
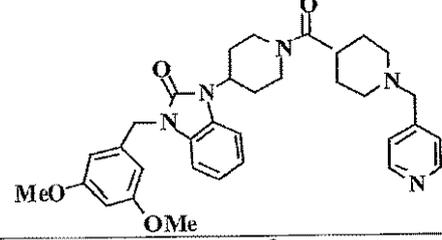
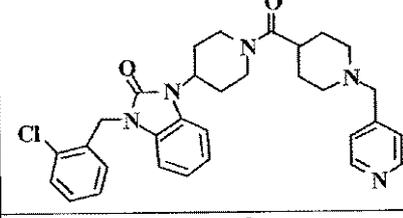
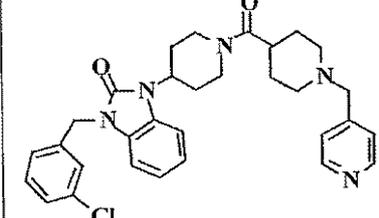
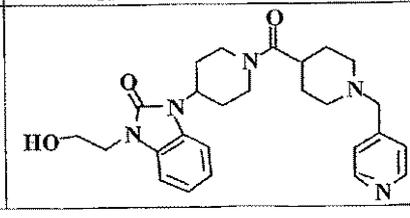
【 0 1 5 8 】

【化56】

1L		468 (MH ⁺)	
1M		544 (MH ⁺)	10
1N		488 (MH ⁺)	
1O		502 (MH ⁺)	20
1P		578 (MH ⁺)	30
1Q		546 (MH ⁺)	
1R		601 (MH ⁺)	40

【0159】

【化 5 7】

1S		420 (MH ⁺)	
1T		540 (MH ⁺)	10
1U		540 (MH ⁺)	20
1V		570 (MH ⁺)	
1W		544 (MH ⁺)	30
1X		544 (MH ⁺)	
1Y		464 (MH ⁺)	40

【 0 1 6 0 】

【化 5 8】

1Z		544 (MH ⁺)
1AA		478 (MH ⁺)
1AB		492 (MH ⁺)
1AC		506 (MH ⁺)
1AD		506 (MH ⁺)
1AE		540 (MH ⁺)
1AF		522 (MH ⁺)

10

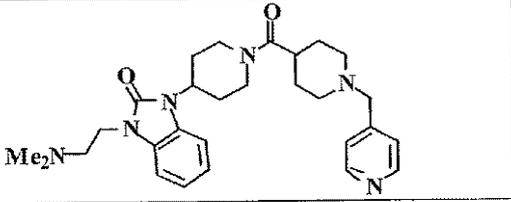
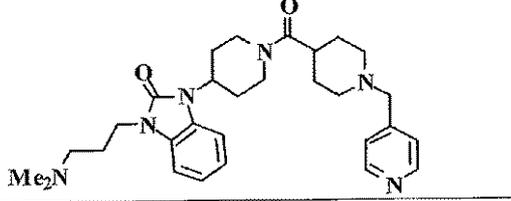
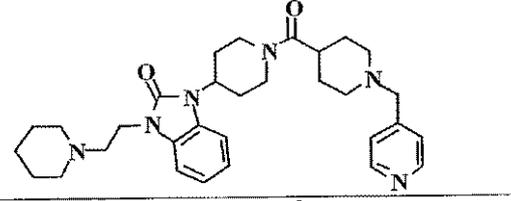
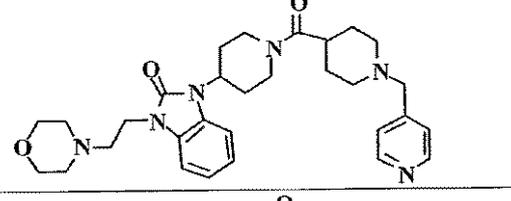
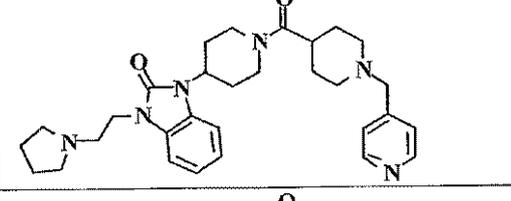
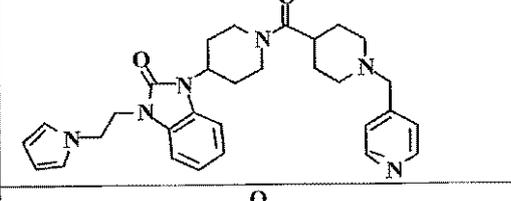
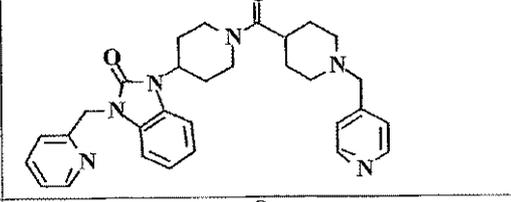
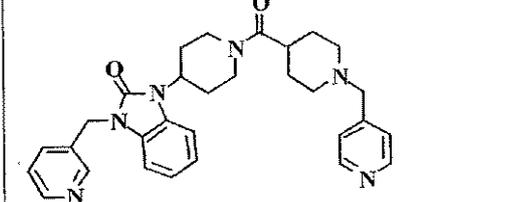
20

30

40

【 0 1 6 1 】

【化59】

1AG		491 (MH ⁺)
1AH		505 (MH ⁺)
1AI		531 (MH ⁺)
1AJ		533 (MH ⁺)
1AK		517 (MH ⁺)
1AL		513 (MH ⁺)
1AM		511 (MH ⁺)
1AN		511 (MH ⁺)

10

20

30

40

【0162】

【化60】

1AO		492 (MH ⁺)
1AP		547 (MH ⁺)
1AQ		540 (MH ⁺)
1AR		540 (MH ⁺)
1AS		544 (MH ⁺)
1AT		560 (MH ⁺)
1AU		574 (MH ⁺)

10

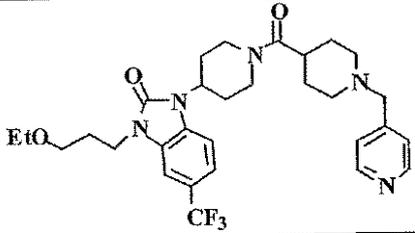
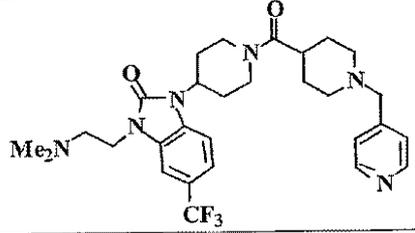
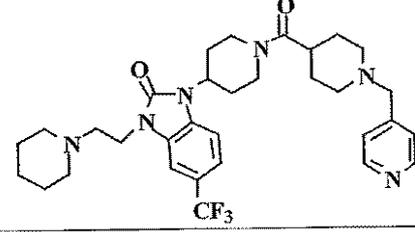
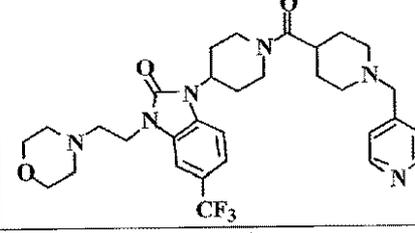
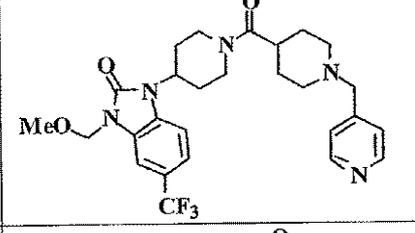
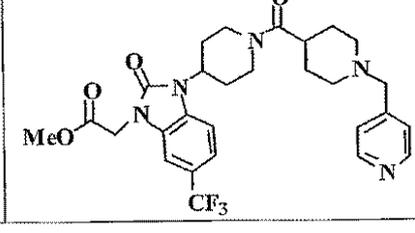
20

30

40

【0163】

【化 6 1】

1AV		574 (MH ⁺)
1AW		559 (MH ⁺)
1AX		599 (MH ⁺)
1AY		601 (MH ⁺)
1AZ		532 (MH ⁺)
1AAA		560 (MH ⁺)

10

20

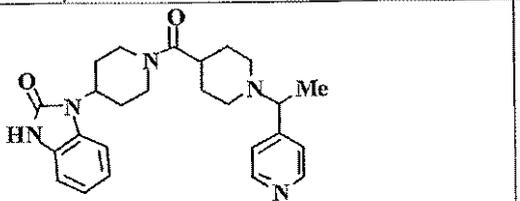
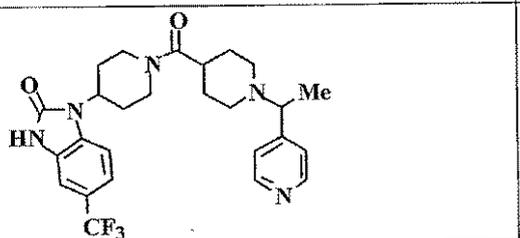
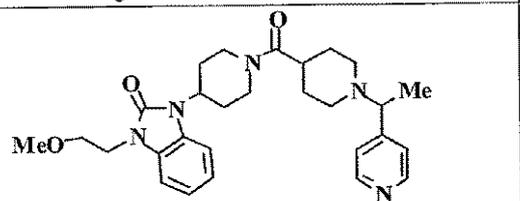
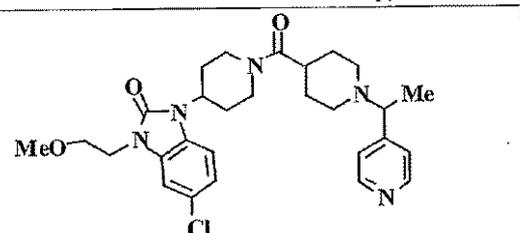
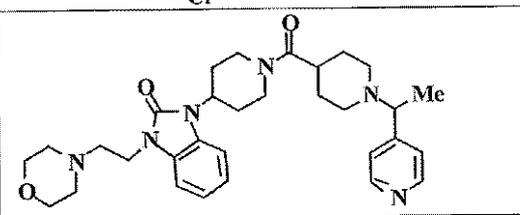
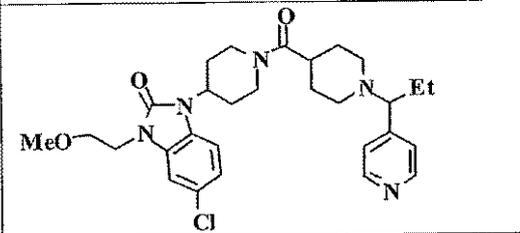
30

40

出発物質として調製 2 を使用すること以外は、上記手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を調製した。これらの鏡像異性体を Chiralcel OD カラム (溶離液: ジエチルアミンと共に イソプロパノール - ヘキサン) で分離した。

【 0 1 6 4 】

【化62】

化合物	MS (CI, FAB, ES)
1BA 	434 (MH ⁺)
1BB 	502 (MH ⁺)
1BC 	492 (MH ⁺)
1BD 	526 (MH ⁺)
1BE 	581 (MH ⁺)
1BF 	540 (MH ⁺)

出発物質として調製3を使用したこと以外は、上記手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を調製した。

【0165】

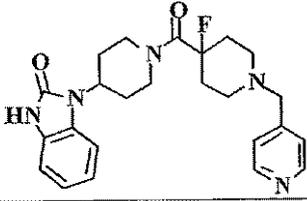
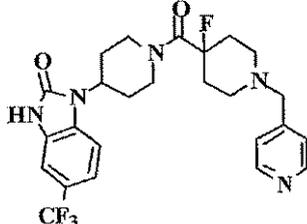
10

20

30

40

【化63】

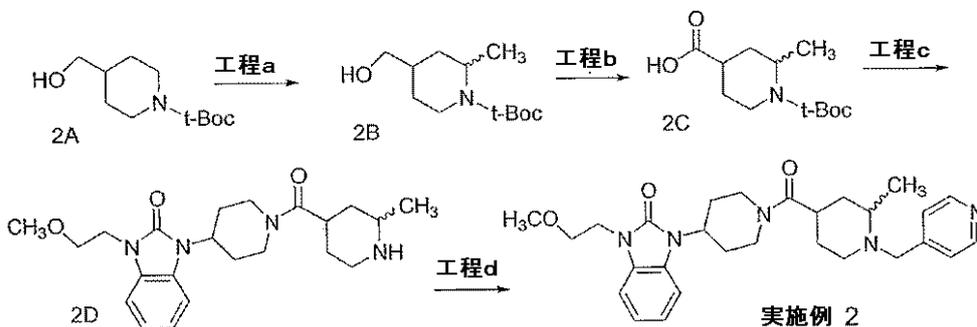
	化合物	MS (CI, FAB, ES)
1CA		438 (MH ⁺)
1CB		506 (MH ⁺)

10

(実施例2)

【0166】

【化64】



20

工程 a : フラスコに、アルコール 2A (5.40 g、25.08 mmol) および DMF (50 ml) を充填した。23 で、イミダゾール (1.88 g、27.59 mmol) および塩化 TBDMS (3.40 g、22.57 mmol) を加えた。16 時間後、飽和 NH₄Cl (500 mL) を加え、その生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサンに次いで、8 : 1 のヘキサン : EtOAc) で精製すると、6.54 g (19.85 mmol、79%) の上記 TBDMS 保護アルコールを得た。MS (M + 1 についての FAB) : m/e 230。

30

【0167】

この TBDMS 保護アルコール (5.54 g、16.8 mmol) を Et₂O (50 mL) に溶解し、そして N₂ 下にて、-78 まで冷却した。注射器を経由して、TMEDA (2.44 g、3.2 ml、21.0 mmol) および第二級 BuLi (1.3 M、16.2 ml、21.0 mmol) を加え、その反応物を、-78 で、攪拌した。3 時間後、注射器を経由して、硫酸ジメチル (3.18 g、2.4 ml、25.2 mmol) を加え、この反応物を、2 時間にわたって、23 までゆっくりと温め、さらに 2 時間攪拌した。この反応を、水 (100 ml) を加えることによりクエンチし、その生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 5% EtOAc - ヘキサンに次いで、10% EtOAc - ヘキサン) で精製すると、無色オイルとして、4.59 g (13.36 mmol、79%) の上記 2-メチル化生成物が得られた。MS (M + 1 についての FAB) : m/e 344。

40

【0168】

50

この2-メチル化生成物(4.58g、13.3mmol)をTHF(30mL)に溶解し、そしてn-Bu₄NF(THF中で1.0M、20.0mL、20.0mmol)を加えた。23で16時間後、水(100mL)を加え、その生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5%CH₃OH-CH₂Cl₂に次いで、10%CH₃OH-CH₂Cl₂)で精製すると、無色オイルとして、3.06g(13.3mmol、100%)の2Bが得られた。MS(M+1についてのFAB):m/e 230。

【0169】

工程b:塩化オキサリル(2.57g、1.8ml、20.3mmol)および無水CH₂Cl₂(60ml)を、N₂下にて、-78まで冷却した。滴下漏斗を經由して、CH₂Cl₂(5ml)中のDMSO(3.16g、2.9ml、40.5mmol)を滴下した。-78で15分後、化合物2Bを、CH₂Cl₂(20ml)溶液として、滴下した。-78で1時間後、Et₃N(5.46g、7.5ml、54.0mmol)を加え、その反応物を23まで温めた。2時間後、水(100mL)を加え、その生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、黄色オイルとして、3.07g(13.5mmol、100%)の対応するアルデヒドを得た。MS(M+1についてのES):m/e 228。

【0170】

t-BuOH(60ml)に溶解したアルデヒド(3.07g、13.5mmol)に、H₂O(60ml)中の2-メチル-2-ブテン(6ml)、塩化ナトリウム(7.33g、81.0mmol)およびリン酸カリウム(9.19g、67.5mmol)を加えた。その反応物を、23で、攪拌した。2時間後、溶媒を除去し、0.5N HClを加え、その生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、黄色オイルとして、3.29g(13.5mmol、100%)の酸2Cを得た。MS(M+1についてのFAB):m/e 244。

【0171】

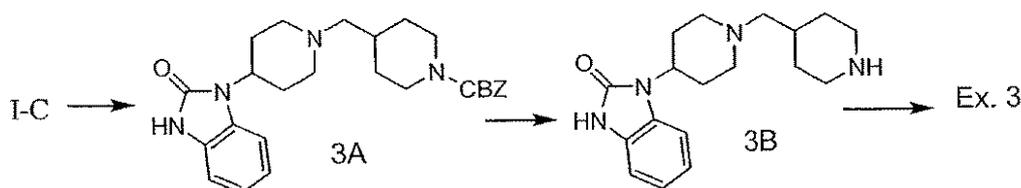
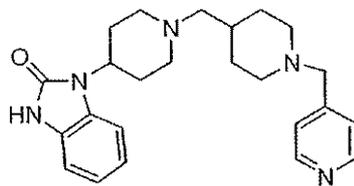
工程c:2Cを適当なピペリジンとカップリングして、中間体2Dを得、これを、実施例1、工程Gの手順を使用して、表題化合物に変換した。(M+1についてのES):m/e 492。

【0172】

(実施例3)

【0173】

【化65】



化合物I-C(2.64g、12.13mmol)、N-CBZ-4-ピペリジんカルボキシアレヒド(2.00g、8.09mmol)、粉碎した3モレキュラーシーブ

10

20

30

40

50

(2.5 g) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.57 g, 12.13 mmol) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1 : 1, 50 mL) 中にて、23 で、混ぜ合わせた。この反応物を16時間攪拌し、次いで、1N NaOH (50 mL) でクエンチした。次いで、その反応混合物を濾過し、その固形物を CH_2Cl_2 で洗浄し、その濾液を分液漏斗に移した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ に次いで、10% $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) でさらに精製すると、白色発泡体として、3.34 g (7.45 mmol, 収率92%) の生成物3Aが得られた。MS (M+1 についての FAB) : m/e 449。

【0174】

化合物3A (3.33 g, 7.42 mmol) をDMF (50 mL) に溶解し、そして Parr 水素化装置にて、50 psi の水素圧で、10% Pd/C 触媒 (0.75 g) と共に、振盪した。20時間後、その反応物をセライトで濾過し、そして CH_3OH で洗浄した。その濾液を濃縮して、白色固形物として、2.16 g (6.87 mmol, 収率93%) の3Bを得た。MS (M+1 についての CI) : m/e 315。

【0175】

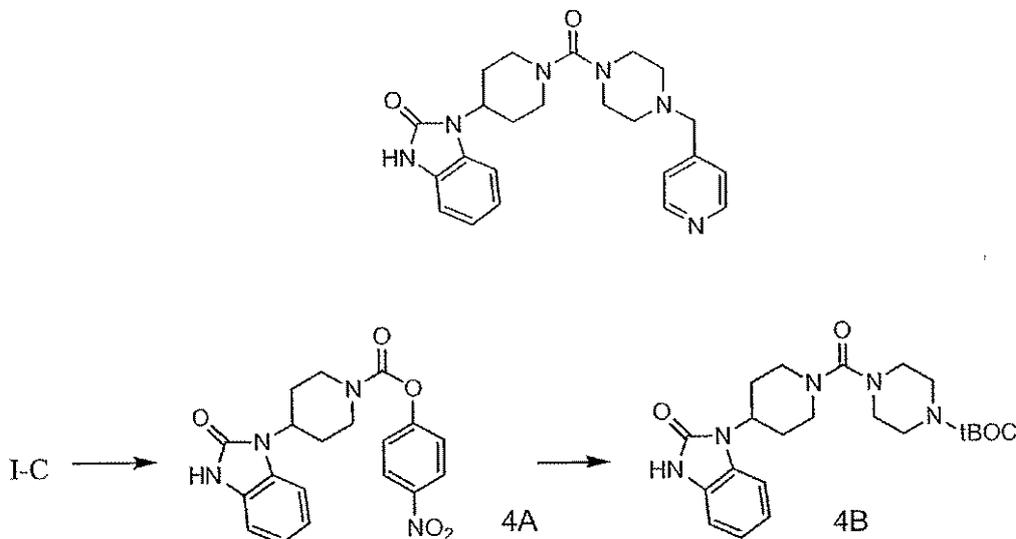
3B (1.00 g, 3.18 mmol) を、23 で、トリフルオロエタノール (25 mL)、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.31 g, 2.89 mmol)、粉碎した3 モレキュラーシーブ (1.0 g) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.92 g, 4.34 mmol) に加えた。16時間後、1N NaOH (50 mL) を加え、その反応混合物を濾過し、その濾液を分液漏斗に移した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: $\text{NH}_3 - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ と共に5% CH_3OH に次いで、 $\text{NH}_3 - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ と共に7% CH_3OH) で精製すると、白色発泡体として、0.54 g (1.33 mmol, 46%) の表題化合物が得られた。MS (M+1 についての ES) : m/e 406。

【0176】

(実施例4)

【0177】

【化66】



化合物I-C (4.00 g, 18.4 mmol) をジクロロエタン (100 mL) に溶解し、そして Et_3N (2.79 g, 3.8 mL, 27.6 mmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (3.71 g, 18.4 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、1時間加熱し、冷却し、そして0.5N NaOH (100 mL) を加えた。その生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮して、黄色発泡体として、7.04 g (18.4 mmol, 100%) の4Aを

50

得た。

【0178】

化合物4A(3.5g、9.2mmol)をDMF(50ml)に溶解し、そしてモノ-N-tBOC-ピペラジン(1.7g、9.2mmol)を加えた。その反応物を、120で、16時間加熱し、濃縮し、その残留物を水に溶解した。その生成物をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5%CH₃OH-CH₂Cl₂)で精製すると、黄色発泡体として、1.6g(3.73mmol、41%収率)の4Bが得られた。MS(M+1についてのFAB):m/e 430。

【0179】

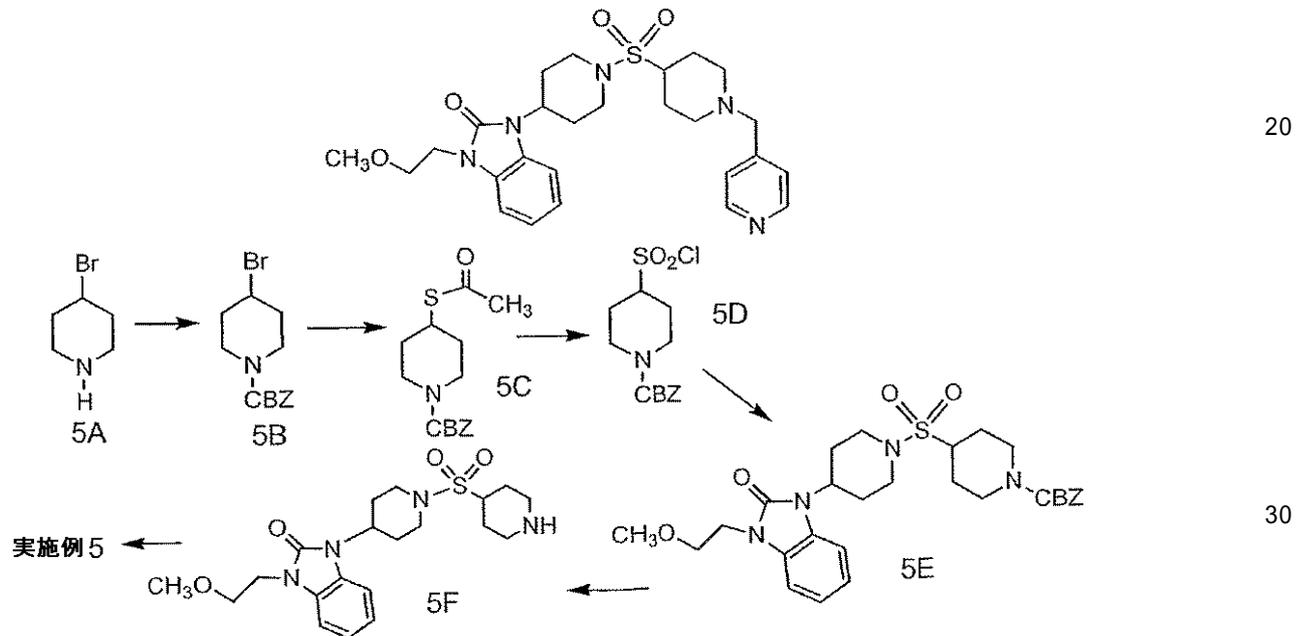
化合物4Bを、中間体3、工程Dと同様に脱保護し、そして実施例3のようにピリジンカルボキシアルデヒドと反応されて、表題化合物を得た。

【0180】

(実施例5)

【0181】

【化67】



フラスコに、23で、化合物5A(HBr塩)(5.0g、20.4mmol)、CH₂Cl₂(80ml)、飽和NaHCO₃(160ml)およびクロロギ酸ベンジル(3.7ml、24.5mmol)を充填した。22時間後、その二相反応混合物を分液漏斗に移し、その生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:8:1のヘキサン:EtOAc)で精製すると、無色オイルとして、3.02g(10.1mmol、収率50%)の5Bが得られた。MS:m/e 298。

【0182】

5B(2.13g、7.14mmol)の無水DMSO(12ml)溶液に、チオ酢酸カリウム(1.23g、10.7mmol)を加えた。21.5時間後、水を加え、その生成物をEtOAcに抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5:1のヘキサン:EtOAc)で精製すると、黄色オイルとして、1.36g(4.7mmol、収率66%)の5Cが得られた。MS:m/e 294。

【0183】

5C(1.05g、3.58mmol)の水(30ml)懸濁液に、0で、Cl₂(

10

20

30

40

50

気体)を泡立たせた。35分後、追加の水を加え、その生成物をEt₂Oで抽出した。合わせた有機抽出物を、5%Na₂S₂O₅(100ml)、飽和NaHCO₃(50ml)およびブラインで連続的に洗浄した。その有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5:1のヘキサン:EtOAcに続いて、3.5:1のヘキサン:EtOAc)で精製すると、黄色固形物として、0.909g(2.86mmol、収率80%)の5Dが得られた。MS:m/e 318。

【0184】

5D(227mg、0.714mmol)のCH₂Cl₂(8ml)溶液に、0 で、Et₃N(0.30ml、2.14mmol)および4-(2-ケト-3-メトキシエチル-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン(289mg、0.93mmol)を加えた。0 で1時間後、水を加え、その生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を1N HCl、ブラインで洗浄し、次いで、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。粗生成物5E(0.54mmol、収率76%)を、さらに精製することなく、使用した。MS:m/e 557。

10

【0185】

5E(300mg、53.9mmol)のCH₃OH(10ml)溶液に、圧力容器にて、木炭上パラジウム(50mg)を加えた。その反応混合物を、水素(50psi)下にて、14時間振盪した。この触媒を濾過により除去し、その濾液を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:18:1のCH₂Cl₂:CH₃OH中の4%NH₃)で精製して、白色固形物として、0.198g(0.47mmol、収率87%)の5Fを得た。MS:m/e 423(M+1)。

20

【0186】

5F(180mg、0.426mmol)のCH₂Cl₂(4ml)溶液に、3 モレキュラーシーブ(400mg)、4-ピリジンカルボキシアリデヒド(137mg、1.28mmol)およびNaB(OAc)₃H(271mg、1.28mmol)を加えた。23 で24時間後、その反応物を濾過し、追加CH₂Cl₂を加え、その有機相を1N NaOHおよびブラインで洗浄した。この有機相を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:18:1のCH₂Cl₂:CH₃OH中の4%NH₃)で精製すると、白色固形物として、0.064g(0.124mmol、収率30%)の表題化合物が得られた。MS:m/e 514(M+1)。

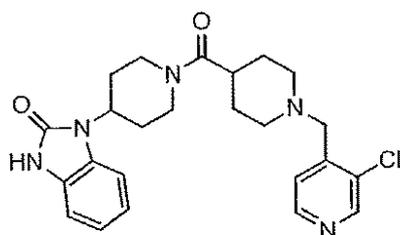
30

【0187】

(実施例6)

【0188】

【化68】



40

中間体6(I-L)を、中間体3、工程Dの手順を使用して脱保護した。得られた化合物(1.50g、4.11mmol)の塩酸塩のトリフルオロエタノール(20ml)溶液に、カリウムt-ブトキシド(0.37g、3.29mmol)、粉碎した3 モレキュラーシーブ(1.5g)、3-クロロ-4-ピリジンカルボキシアリデヒド(0.39g、2.74mmol)およびNaBH(OAc)₃(0.87g、4.11mmol)を加えた。16時間後、その反応物を濾過し、溶媒を蒸発させ、その残留物をCH₂Cl₂に再溶解した。0.5N NaOH(30ml)を加え、その生成物をCH₂Cl₂で

50

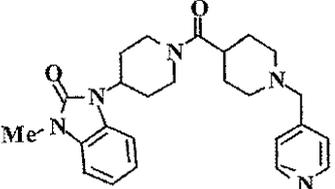
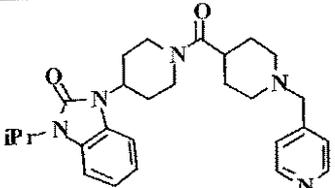
抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製すると、淡黄色発泡体として、0.85 g (1.87 mmol、収率 65%) の表題化合物が得られた。MS ($M+1$ についての FAB): m/e 454。

【0189】

適当なピリジンカルボキシアルデヒドアナログを使って、類似の上記手順を使用して、以下の化合物を調製した。

【0190】

【化69】

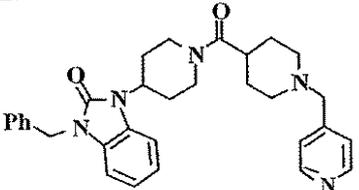
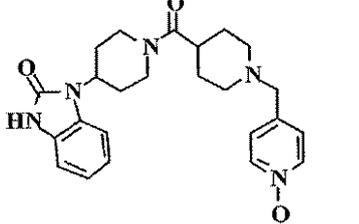
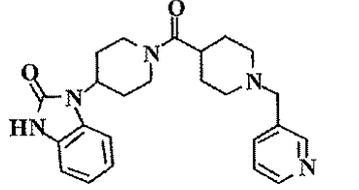
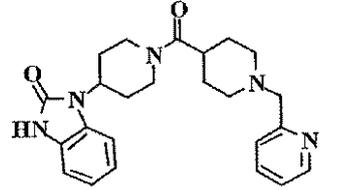
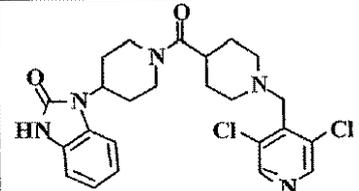
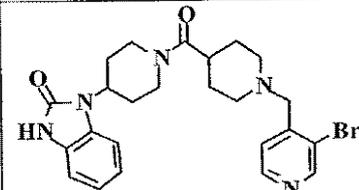
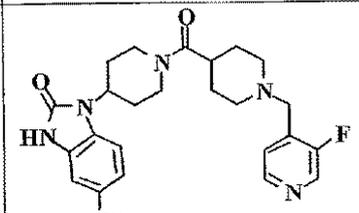
	化合物	MS (CI, FAB,またはES)
6A		434 (MH^+)
6B		476 (MH^+)

10

20

【0191】

【化70】

6C		510 (MH ⁺)
6D		436 (MH ⁺)
6E		420 (MH ⁺)
6F		420 (MH ⁺)
6G		488 (MH ⁺)
6H		498 (MH ⁺)
6I		505 (MH ⁺)

10

20

30

40

【0192】

【化71】

6J		574 (MH ⁺)
6K		636 (MH ⁺)
6L		622 (MH ⁺)
6M		434 (MH ⁺)

10

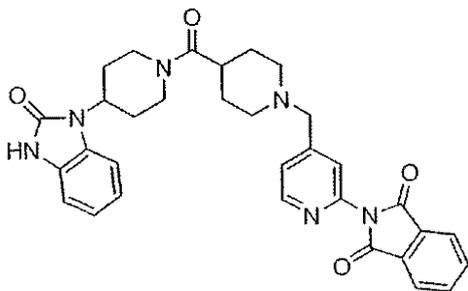
20

(実施例7)

【0193】

30

【化72】



脱保護した I - L (100 mg、0.271 mmol) および調製物 5 - 2 B (混合物 250 mg、約 0.33 mmol) の DMF 溶液に、Et₃N (0.5 ml、約 3.6 mmol) を加えた。その反応混合物を、23 で、15 時間攪拌し、水を加え、その混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 10% CH₃OH - CH₂Cl₂) で精製すると、僅かに黄色の固形物として、表題化合物が得られた。(62 mg、収率 41%)。MS (CI): 597 (MH⁺ + CH₃OH)。

40

【0194】

類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0195】

【化73】

	化合物	MS (CI)
7A		579 (MH ⁺)
7B		655 (MH ⁺ +CH ₃ OH)
7C		710 (MH ⁺ +CH ₃ OH)
7D		735 (MH ⁺ +CH ₃ OH)
7E		641 (MH ⁺)
7F		696 (MH ⁺)
7G		673 (MH ⁺)

10

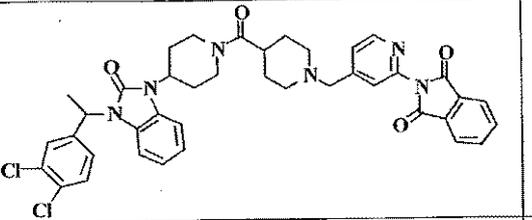
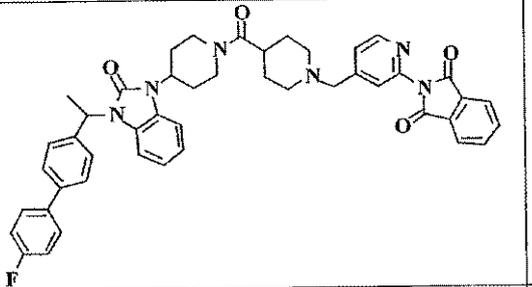
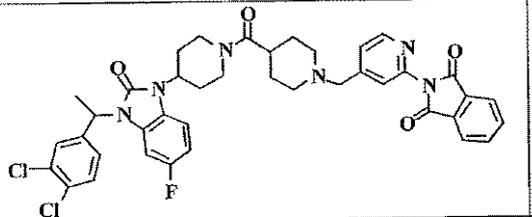
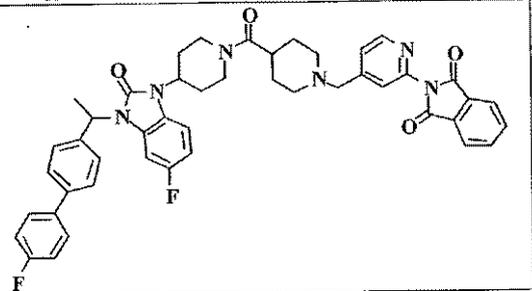
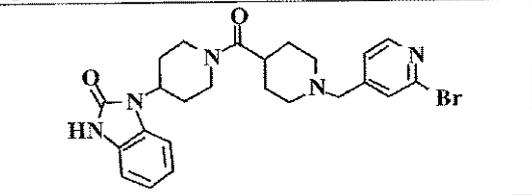
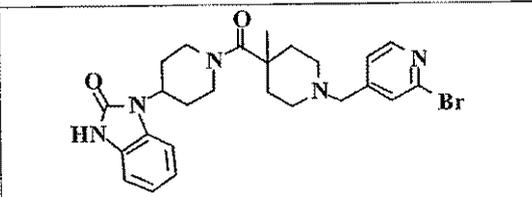
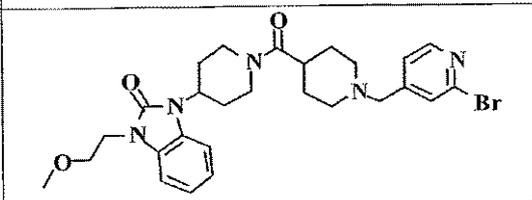
20

30

40

【0196】

【化74】

7H		719 (MH ⁺)
7I		--
7J		--
7K		--
7L		500 (MH ⁺)
7M		512 (MH ⁺)
7N		556 (MH ⁺)

10

20

30

40

【0197】

【化 7 5】

7O		--
7P		--
7Q		--
7R		--
7S		--
7T		--
7U		--

10

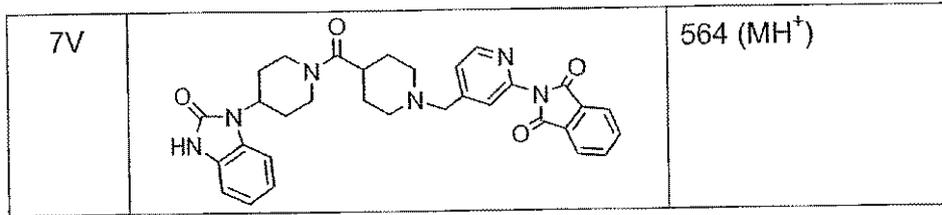
20

30

40

【 0 1 9 8 】

【化76】

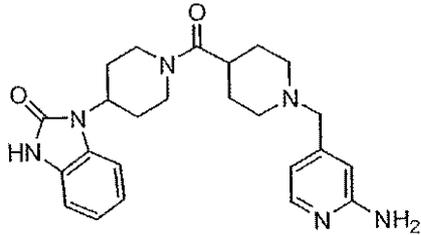


(実施例8)

【0199】

10

【化77】



ヒドラジン(0.5Mを1ml、0.50mmol)のエタノール溶液に、実施例7の化合物(51mg、0.090mmol)を加えた。その反応混合物を、23℃で、1.5時間攪拌し、NaHCO₃水溶液で希釈し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:10:90:1のCH₃OH:CH₂Cl₂:NH₄OH)で精製すると、白色固形物として、表題化合物(20.4mg、収率52%)が得られた。MS(CI)435(MH⁺)。

20

【0200】

実施例7の化合物を使用して、類似の手順に従って、以下の化合物を調製した。

【0201】

【化78】

	化合物	MS (CI)
8A		449 (MH ⁺)
8B		493 (MH ⁺)
8C		548 (MH ⁺)

30

40

【0202】

【化79】

8D		573 (MH ⁺)
8E		511 (MH ⁺)
8F		566 (MH ⁺)
8G		543 (MH ⁺)
8H		607 (MH ⁺)
8I		633 (MH ⁺)

10

20

30

40

【0203】

【化 8 0】

8J		625 (MH ⁺)
8K		651 (MH ⁺)
8L		449 (MH ⁺)
8M		493 (MH ⁺)
8N		548 (MH ⁺)
8O		607 (M-NH ₃)
8P		573 (MH ⁺)

10

20

30

40

【 0 2 0 4】

【化 8 1】

8Q		511 (MH ⁺)
8R		633 (MH ⁺)
8S		435 (MH ⁺)

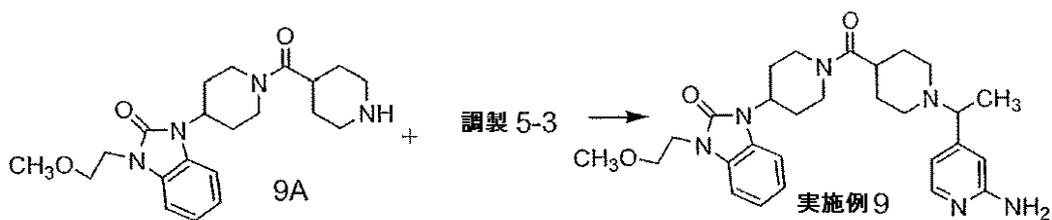
10

20

(実施例 9)

【 0 2 0 5 】

【 化 8 2 】



30

9 A (1 1 5 m g 、 0 . 2 5 0 m m o l) および調製 5 - 3 の生成物 (5 0 m g 、 0 . 2 4 9 m m o l) の DMF (2 m L) 溶液に、 E t ₃ N を加えた。その反応混合物を、 2 3 で、 1 2 時間攪拌し、 C H ₂ C l ₂ で希釈し、水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物を分取 T L C (1 0 % C H ₃ O H - C H ₂ C l ₂) で精製すると、白色固形物が得られた。(3 4 m g 、 収率 2 7 %)。 M S (C I) 5 0 7 (M H +)。

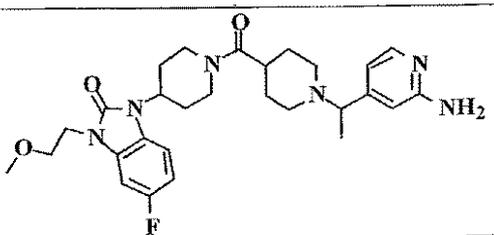
【 0 2 0 6 】

類似の手順を使用して、以下の化合物を合成した。

40

【 0 2 0 7 】

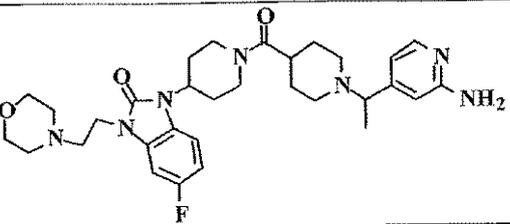
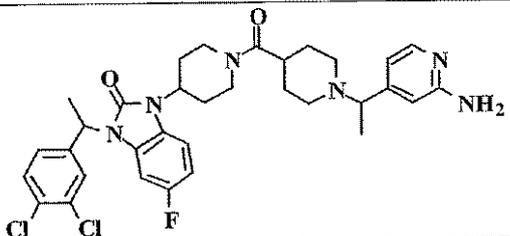
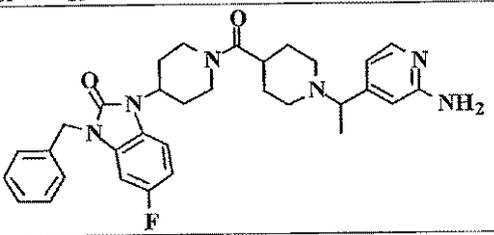
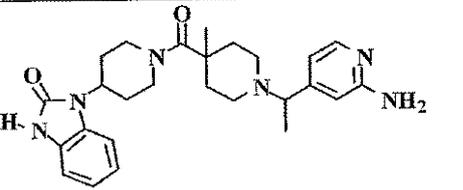
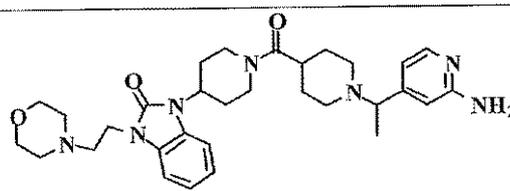
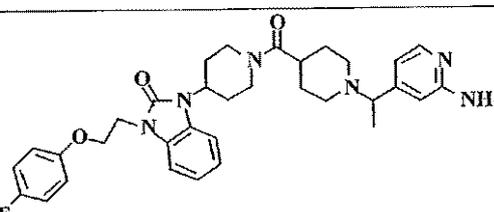
【化 8 3】

	化合物	MS (CI)
9B		525 (MH ⁺)

10

【 0 2 0 8】

【化 8 4】

9C		580 (MH ⁺)
9D		639 (MH ⁺)
9E		557 (MH ⁺)
9F		463 (MH ⁺)
9G		561 (M)
9H		587 (MH ⁺)

20

30

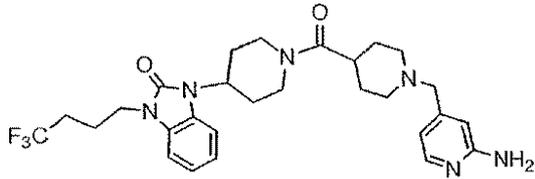
40

(実施例 1 0)

【 0 2 0 9】

50

【化85】

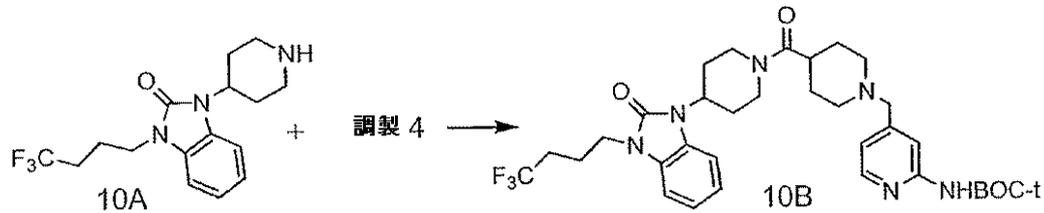


工程 G :

【0210】

【化86】

10



フラスコに、アミン10A (222 mg、0.68 mmol)、調製物4 (232 mg、0.68 mmol)、EDCI (163 mg、0.85 mmol)、HOBT (115 mg、0.85 mmol)、ヒューニツヒ塩基 (176 mg、1.36 mmol) および DMF-CH₂Cl₂ (1:1、4.5 ml) を充填した。反応物を70 で15時間攪拌し、冷却し、CH₂Cl₂ で希釈して、そして1N NaHCO₃ で、次いで、水で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥し、そして濃縮した。その粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: 5% CH₃OH-CH₂Cl₂) で精製すると、白色固形物 (243 mg、収率55%) として、10B が得られた。

20

【0211】

そのベンズイミダゾロン部分上に異なる置換基を有する化合物も、同様に調製した。

【0212】

工程 G' :

10B (230 mg、0.36 mmol) のCH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に、TFA (2 mL) を加えた。得られた混合物を、23 で、2日間攪拌し、CH₂Cl₂ で希釈し、そして1N NaOHで洗浄した。その有機層を乾燥し、そして濃縮して、粗生成物を得た。その残留物を分取TLCプレート (10% CH₃OH-CH₂Cl₂) で精製すると、白色固形物 (177 mg、収率90%) として、表題化合物が得られた。

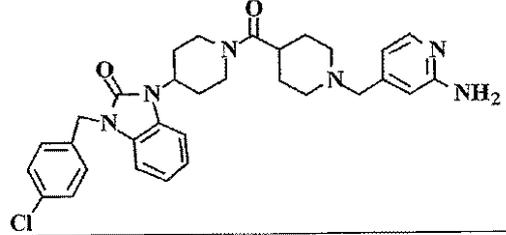
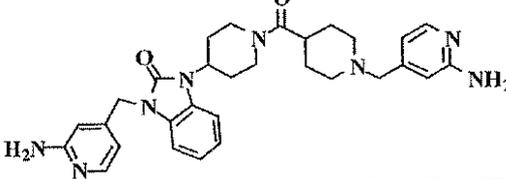
30

【0213】

同じ反応により、以下の化合物を合成した:

【0214】

【化 8 7】

	化合物	MS (CI)
10C		560 (MH ⁺)
10D		541 (MH ⁺)

10

【 0 2 1 5 】

【化 8 8】

10E		564 (MH ⁺)
10F		549 (MH ⁺)
10G		563 (MH ⁺)
10H		549 (MH ⁺)
10I		521 (MH ⁺)
10J		509 (MH ⁺)

上記手順と類似の手順を使用して、適当な出発物質を使って、以下の化合物を調製した

:

【 0 2 1 6 】

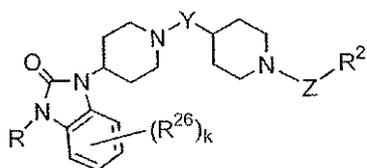
10

20

30

40

【化 8 9】



実施例	R	(R ²⁶) _k	Y	Z	R ²	物理的データ
11	H	H	-C(O)-	-CH ₂ -		470 (MH ⁺)
12		H	-C(O)-	-CH ₂ -		478 (MH ⁺)
13	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		490 (MH ⁺) 異性体 1
14	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		490 (MH ⁺) 異性体 2
15	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-CH(CN)-		503 (MH ⁺)
16	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-C(CH ₃) ₂ -		506 (MH ⁺)
17	H	H	-C(O)-	bond		420 (MH ⁺)
18	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		496 (MH ⁺)
19	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	5-F	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		510 (MH ⁺)
20		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		551 (MH ⁺)
21		5-F	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		565 (MH ⁺)
22	H	5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		438 (MH ⁺)
23	H	5-F	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		452 (MH ⁺)
24	H	5-Cl	-C(O)-	-CH ₂ -		454 (MH ⁺)
25	CH ₃ -	5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		469 (MH ⁺)
26	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	5-Cl	-C(O)-	-CH ₂ -		545 (MH ⁺)
27		5-Cl	-C(O)-	-CH ₂ -		568 (MH ⁺)

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

【化90】

28		5-Cl	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		582 (MH ⁺) 異性体 1
29		5-Cl	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		582 (MH ⁺) 異性体 2
30	H	5-CF ₃	-C(O)-	-CH ₂ -		488 (MH ⁺)
31	H	H	-C(O)CH ₂ -	-CH ₂ -		434 (MH ⁺)
32	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)CH ₂ -	結合		478 (MH ⁺)
33	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)CH ₂ -	結合		478 (MH ⁺)
34	H	5-CF ₃	-C(O)NH-	-CH ₂ -		503 (MH ⁺)
35	H	5-CF ₃	-SO ₂ -	-CH ₂ -		523 (MH ⁺)
36	H	5-CF ₃	(=N-CN)-NH-	-CH ₂ -		527 (MH ⁺)
37	H	H	-C(O)-	結合		406 (MH ⁺)
38	H	H	-C(O)-	-C(O)-		434 (MH ⁺)
39	H	H	-C(O)-	-(CH ₂) ₂ -		434 (MH ⁺)
40	H	H	-C(O)-	-C(O)CH ₂ -		448 (MH ⁺)
41	H	5-CF ₃	-C(O)-	結合		474 (MH ⁺)
42	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-C(=NH)-		491 (MH ⁺)
43	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-C(O)-		492 (MH ⁺)
44	H	5-CF ₃	-C(O)-	-C(O)-		502 (MH ⁺)
45	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-C(O)NH-		507 (MH ⁺)
46	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-C(O)-		508 (MH ⁺)
47	H	5-CF ₃	-C(O)-	-NH-C(O)-		517 (MH ⁺)
48	H	5-CF ₃	-C(O)-	-NH-C(O)-		517 (MH ⁺)

10

20

30

40

【0218】

【化 9 1】

49	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	$-\text{C}(\text{O})-$	結合		518 (MH^+)
50	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$		521 (MH^+)
51	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$		521 (MH^+)
52	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	$-\text{C}(\text{O})-$	結合		540 (MH^+)
53	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\overset{\text{CN}}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$		507 (MH^+)
54	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	5- CF_3	$-\text{C}(\text{O})-$	$-(\text{CH}_2)_3-$		574 (MH^+)
55	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	5- CF_3	$-\text{C}(\text{O})-$	$-(\text{CH}_2)_3-$		574 (MH^+)
56	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	5- CF_3	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-$		588 (MH^+)
57	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	5- CF_3	$-\text{C}(\text{O})-$	$-(\text{CH}_2)_4-$		588 (MH^+)
58	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		496 (MH^+)
59	H	5- CF_3	$-\text{C}(\text{O})-$	$-(\text{CH}_2)_4-$		502 (MH^+)
60		H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		551 (MH^+)
61	H	H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$		449 (MH^+)
62		5-F	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		507 (MH^+)
63		5-F	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		537 (MH^+)
64		H	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		546 (MH^+)
65		5-Cl	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		547 (MH^+)
66		5-Cl	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$		564 (MH^+)

10

20

30

40

【 0 2 1 9 】

【化92】

67	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-NH-C(O)-		517 (MH ⁺)
68	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	5-CF ₃ -	-C(O)-	結合		650 (MH ⁺)
69	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-CH ₂ -		494 (MH ⁺)
70	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-CH ₂ -		494 (MH ⁺)
71	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-CH ₂ -		493 (MH ⁺)
72		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		530 (MH ⁺)
73		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		598 (MH ⁺)
74		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		565 (MH ⁺)
75		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		531 (MH ⁺)
76		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		531 (MH ⁺)
77		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		547 (MH ⁺)
78		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		544 (MH ⁺)
79		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		544 (MH ⁺)
80		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		587 (MH ⁺)
81	H	5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		453 (MH ⁺)
82	CF ₃ CH ₂ -	5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		535 (MH ⁺)

10

20

30

40

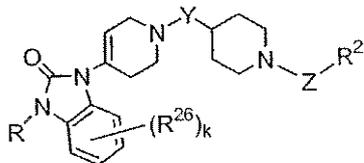
【0220】

【化93】

83		5-F	-C(O)-	-CH ₂ -		565 (MH ⁺)
84		5-Cl	-C(O)-	-CH ₂ -		567 (MH ⁺)
85		5-Cl	-C(O)-	-CH ₂ -		582 (MH ⁺)
86		5-Cl	-C(O)-	-CH ₂ -		614 (MH ⁺)
87		5-Cl	-C(O)-	-CH(CH ₃)-		596 (MH ⁺)
88		5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		580 (MH ⁺)
89		5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		615 (MH ⁺)
90		5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		579 (MH ⁺)
91	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		503

10

20



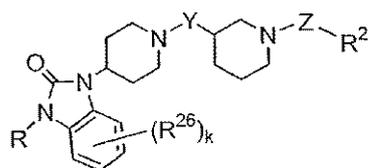
30

実施例	R	(R ²⁶) _k	Y	Z	R ²	物理的データ
92	H	H	-C(O)-	-CH ₂ -		418 (MH ⁺)
93	N(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	-CH ₂ -		489 (MH ⁺)
94	H	H	-C(O)-	-C(O)-		543 (MH ⁺)

40

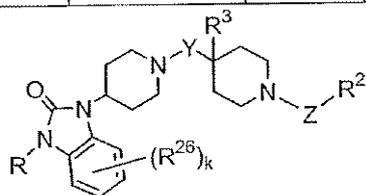
【0221】

【化94】



実施例	R	(R ²⁶) _k	Y	Z	R ²	物理的データ
94	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		488 (MH ⁺)
96	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		488 (MH ⁺)
97	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-C(O)-		502 (MH ⁺)
98	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₂ -		500 (MH ⁺)

10



実施例	R	(R ²⁶) _k	Y	R ³	Z	R ²	物理的データ
99	H	H	-C(O)-	-CH ₃	-CH(CH ₃)-		448 (MH ⁺)
100	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₃	-CH ₂ -		502 (MH ⁺)
101	H	5-CF ₃ -	-C(O)-	-OH	-CH ₂ -		504 (MH ⁺)
102	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	F	-CH(CH ₃)-		510 (MH ⁺)
103	H	H	-C(O)-	-CH ₃	-CH ₂ -		512 (MH ⁺)
104	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	5-Cl	-C(O)-	F	-CH(CH ₃)-		544 (MH ⁺)
105	CH ₃ C(O)(CH ₂) ₂ -	5-CF ₃ -	-C(O)-	-CH ₃	-CH ₂ -		572 (MH ⁺)
106	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	F	-CH ₂ -		512 (MH ⁺)
107	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	F	-CH ₂ -		511 (MH ⁺)
108	H	5-F	-C(O)-	F	-CH ₂ -		472 (MH ⁺)

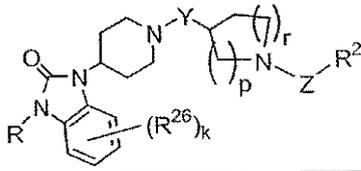
20

30

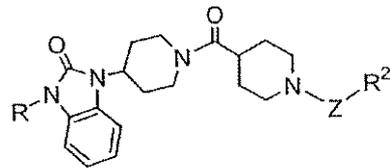
40

【0222】

【化95】



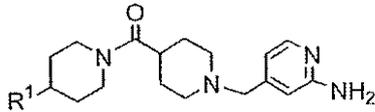
実施例	R	(R ²⁶) _k	Y	r	p	Z	R ²	物理的データ
109	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	0	1	-CH ₂ -		450 (MH ⁺)
110	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	1	1	-CH ₂ -		464 (MH ⁺)
111	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	-C(O)-	1	3	-CH ₂ -		492 (MH ⁺)



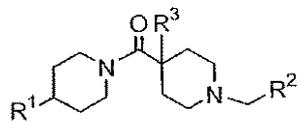
実施例	R	Z	R ²	物理的データ
112	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	-C(O)-		575 (MH ⁺)
113	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	-C(O)-		589 (MH ⁺)
114	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	-C(O)-		590 (MH ⁺)
115	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	-C(O)-		597 (MH ⁺)
116	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -			611 (MH ⁺)
117	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	-C(O)-NH-		604 (MH ⁺)
118		-C(O)-		652 (MH ⁺)
119	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	-C(O)-		604 (MH ⁺)
120	H	-CH ₂ -		555 (MH ⁺)

【0223】

【化 9 6】



実施例	R ¹	物理的データ
121		546 (MH ⁺)
122		548 (MH ⁺)
123		536 (MH ⁺)
124		549 (MH ⁺)
125		549 (MH ⁺)
126		586 (MH ⁺)



実施例	R ¹	R ³	R ²	物理的データ
127		F		559 (MH ⁺)
128		H		541 (MH ⁺)

【 0 2 2 4 】

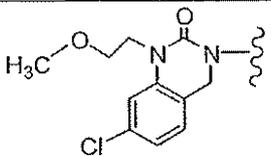
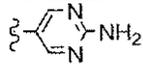
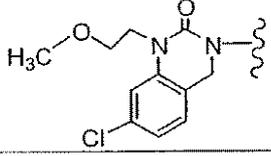
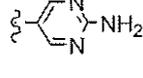
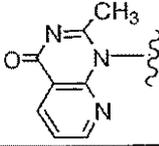
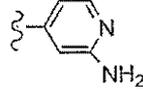
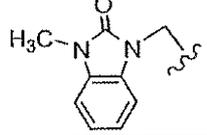
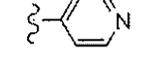
10

20

30

40

【化97】

129		H		542 (MH ⁺)
130		F		560 (MH ⁺)
131		H		462 (MH ⁺)
132		H		448 (MH ⁺)

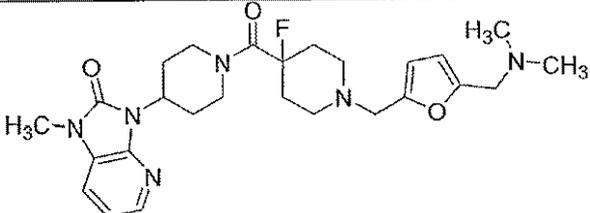
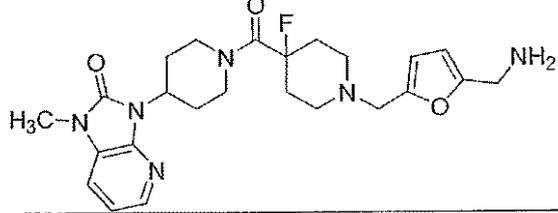
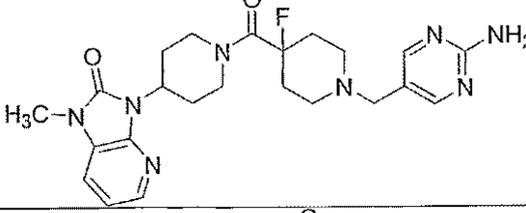
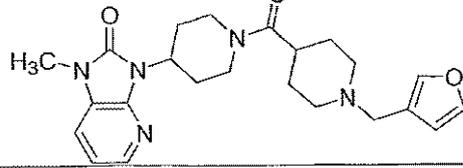
10

次式の化合物：

20

【0225】

【化98】

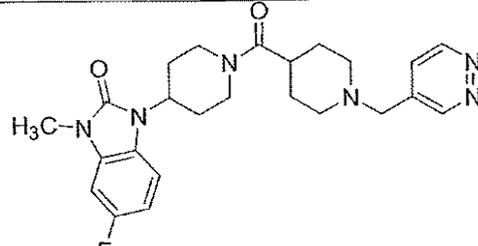
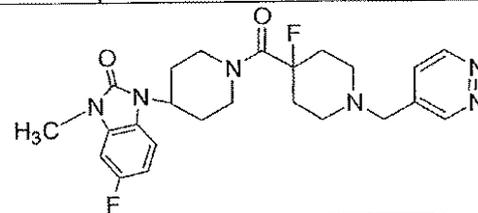
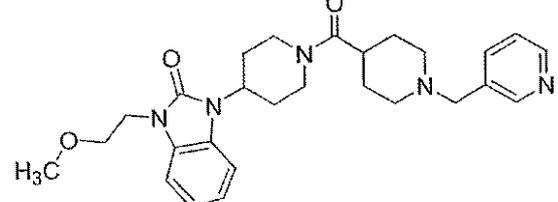
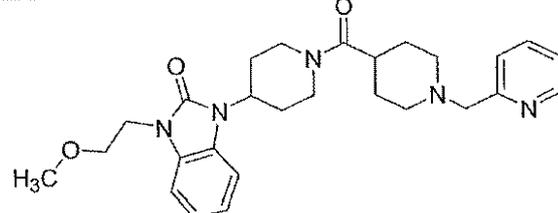
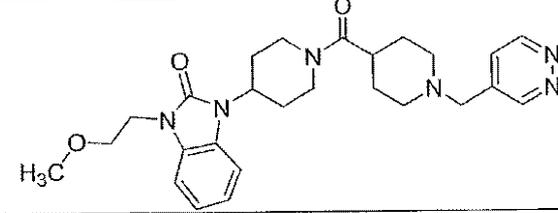
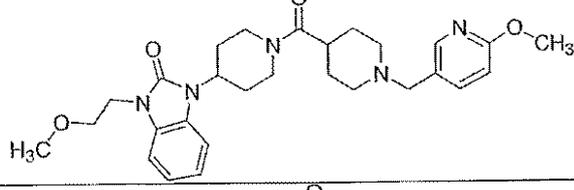
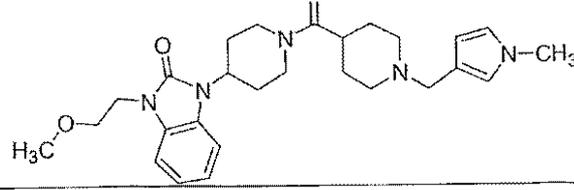
実施例	化合物	MS (M+H)
133		499
134		471
135		469
136		424

30

40

【0226】

【化99】

137		453
138		471
139		478
140		478
141		479
142		507
143		479

10

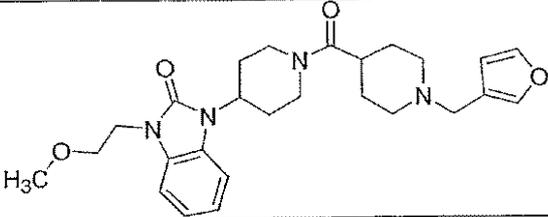
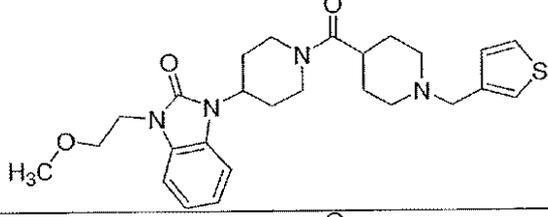
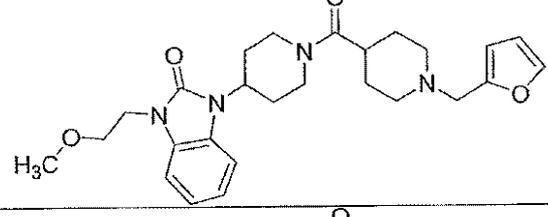
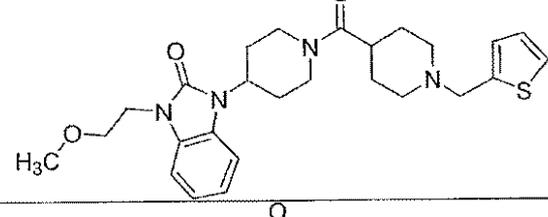
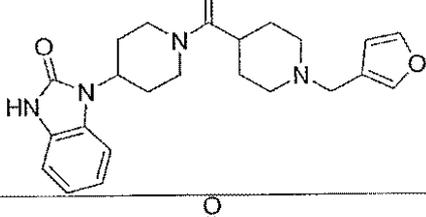
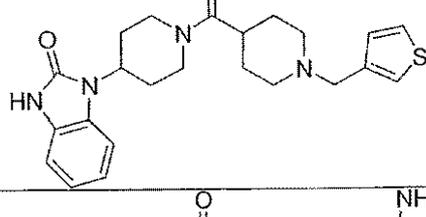
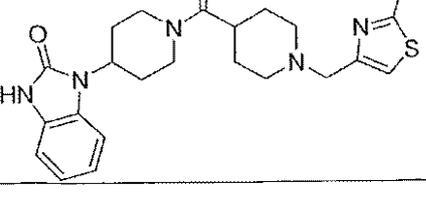
20

30

40

【0227】

【化100】

144		467
145		483
146		467
147		483
148		409
149		425
150		441

10

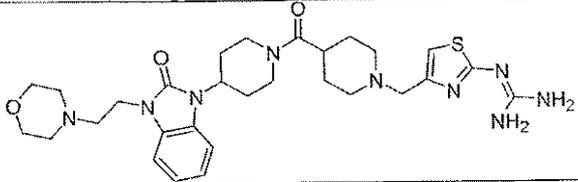
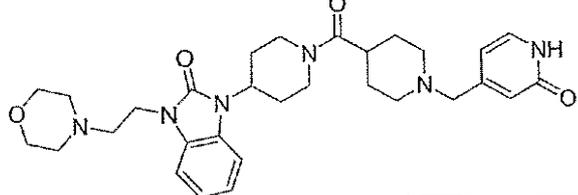
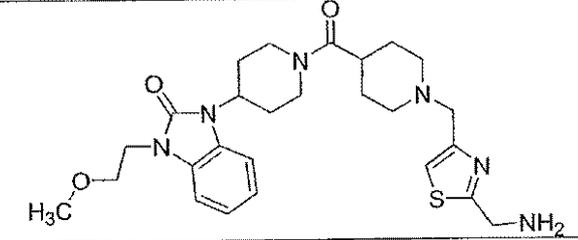
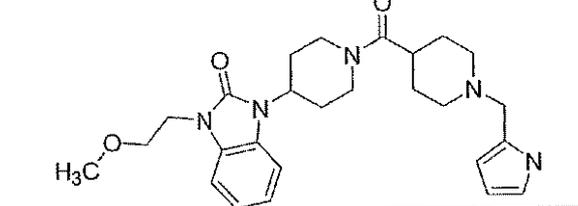
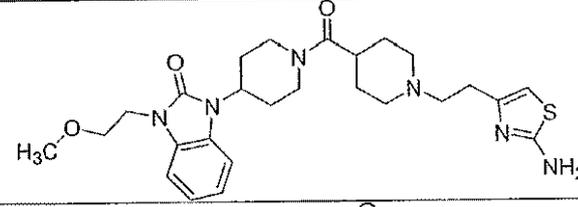
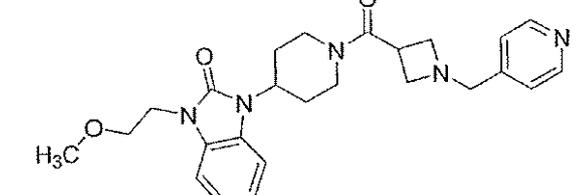
20

30

40

【0228】

【化101】

151		596
152		549
153		513
154		466
155		513
156		450

10

20

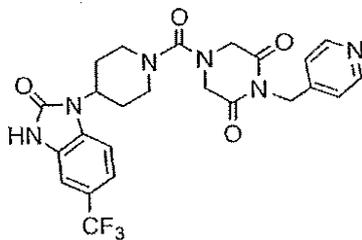
30

および

(実施例157)

【0229】

【化102】

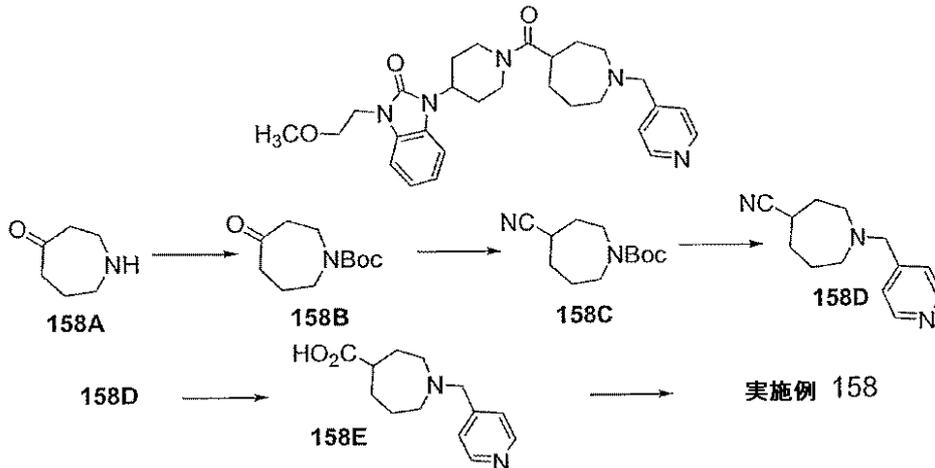


40

(実施例158)

【0230】

【化103】



10

中間体3、工程D'について記述した様式と類似の様式で、化合物158Aを化合物158Bに変換した。

【0231】

158B (1.7 g, 8.0 mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (12 ml) 溶液をトシルメチルイソシアニド (1.6 g, 8.0 mmol) および EtOH (1 ml) で処理し、0 °C まで冷却し、そして t-BuOK (2.2 g, 16.0 mmol) で処理した。その反応混合物を、20 °C で、一晚攪拌し、EtOAc と共にセライトで濾過し、そして濃縮した。EtOAc と共に SiO₂ のプラグで濾過すると、黄色オイルとして、158C が得られた。

20

【0232】

中間体3、工程D、次いで、調製4、工程4について記述した様式と類似の様式で、化合物158Cを化合物158Dに変換した。

【0233】

158D (100 mg, 0.47 mmol) の EtOH (12 mL) 溶液を NaOH (310 mg, 8.0 mmol) および H₂O (1 mL) で処理し、そして4日間還流した。その反応混合物を濃縮し、EtOAc (20 mL) でスラリー化し、4 M HCl - ジオキサンおよび CH₃OH に吸収し、そして濃縮して、158E を得た。

30

【0234】

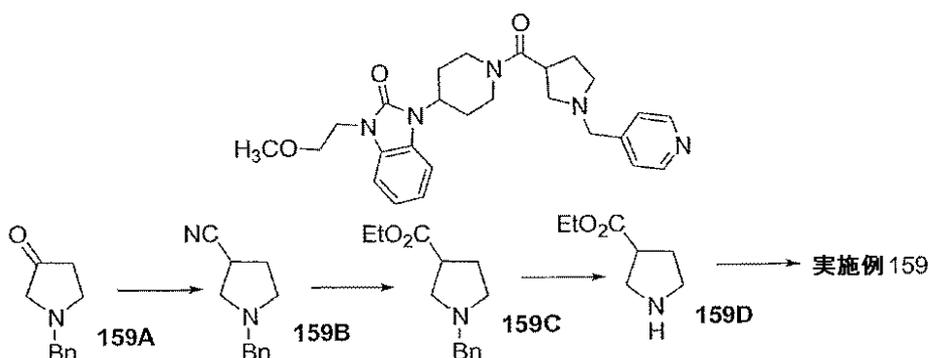
実施例1、工程Gについて記述した様式と類似の様式で、化合物158Eを実施例158に変換した。

【0235】

(実施例159)

【0236】

【化104】



40

実施例158について記述した様式と類似の様式で、化合物159Aを実施例159B

50

に変換した。

【0237】

159B (1.5 g、7.9 mmol) の EtOH (40 mL) 溶液を 4 M HCl - ジオキサン (20 mL) で処理し、そして一晩攪拌した。その反応混合物を 0 °C まで冷却し、中和するまで NaHCO₃ 飽和水溶液で処理し、そして EtOAc で抽出した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 - 50 % EtOAc / ヘキサン) にかけて、159C (1.1 g、58 %) が得られた。

【0238】

159C (210 mg、0.85 mmol) の AcOH (10 mL) 溶液を Pd(OH)₂ (100 mg) で処理し、そして H₂ 下にて、一晩攪拌した。その反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮して、159D を得た。

【0239】

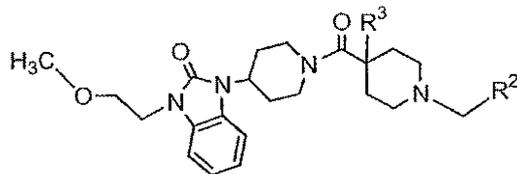
調製 4、工程 4 ~ 5 および実施例 1、工程 G について記述した様式と類似の様式で、化合物 159D を化合物実施例 159 に変換した。

【0240】

実施例 1 ~ 159 について記述した手順を使用して、以下構造の化合物を調製した：

【0241】

【化105】



実施例	R ³	R ²	物理的データ
160	H		477 (MH ⁺)
161	F		495 (MH ⁺)
162	F		496 (MH ⁺)
163	F		485 (MH ⁺)
164	F		501 (MH ⁺)
165	F		497 (MH ⁺)
166	F		485 (MH ⁺)
167	F		501 (MH ⁺)

168	F		501 (MH ⁺)
169	F		496 (MH ⁺)

実施例 1 ~ 159 について記述した手順を使用して、以下構造の化合物が調製できる：

10

20

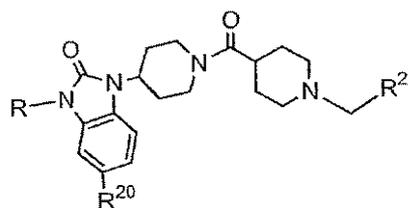
30

40

50

【 0 2 4 2 】

【 化 1 0 6 】



実施例	R	R ²⁰	R ²
170		H	
171		F	
172		F	
173		F	
174		F	
175		F	
176		-CF ₃	
177	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	F	
178		H	
179		F	
180		F	
181		F	

10

20

30

【 0 2 4 3 】

【 化 1 0 7 】

182		F	
183		F	
184		-CF ₃	
185	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	F	

40

50

(H₃ レセプタ結合アッセイの一般手順)

この実験のH₃ レセプタ源は、モルモットの脳であった。これらの動物は、体重が400～600gであった。その脳組織を50mM Tris (pH7.5)の溶液でホモジナイズした。その均質化緩衝液中の組織の最終濃度は、10% w/vであった。これらのホモジネートを、組織および細片の凝集塊を除去するために、1,000×gで、10分間遠心分離した。次いで、得られた上澄み液を、それらの膜を沈降するために、50,000×gで、20分間遠心分離し、これを、次に、均質化緩衝液で3回洗浄した(それぞれ、50,000×gで20分間)。これらの膜を凍結し、そして必要になるまで、-70で保存した。

【0244】

試験する全ての化合物をDMSOに溶解し、次いで、その最終濃度が0.1% DMSOで2μg/mlになるように、結合緩衝液(50mM Tris, pH7.5)で希釈した。次いで、反応チューブに、膜を加えた(400μgのタンパク質)。この反応は、3nM [³H] R - -メチルヒスタミン(8.8Ci/mmol)または3nM [³H] N -メチルヒスタミン(80Ci/mmol)を加えることにより開始し、そしてインキュベーション下にて、30で、30分間継続した。濾過により未結合配位子から結合配位子を分離し、これらの膜に結合した放射活性配位子の量を、液体シンチレーション分光測定により、決定した。全てのインキュベーションは、2回実行し、その標準誤差は、常に、10%未満であった。そのレセプタへの放射活性配位子の特異的な結合を70%より多く阻止する化合物は、連続希釈して、K_i (nM)を決定した。

【0245】

式Iの化合物は、約0.1～約1000nMの範囲のK_iを有する。式Iの好ましい化合物は、約0.1～約100nMの範囲のK_iを有する。式Iのさらに好ましい化合物は、約0.1～約20nMの範囲のK_iを有する。実施例1A Iは、0.2nMのK_iを有する。実施例83は、1.0nMのK_iを有し、そして実施例10Gは、3.9nMのK_iを有する。

【0246】

(rHu H₃ 結合アッセイの一般手順)

[³H] N -メチルヒスタミン(82Ci/mmol)は、Dupont NENから得た。チオペラミドは、the Chemical Research Department, Schering-Plough Research Instituteから得た。

【0247】

HEK-293ヒト胚性腎細胞(これは、ヒトヒスタミンH₃ レセプタを安定に発現する)を、ダルベッコ改変イーグル培地/10%ウシ胎仔血清/ペニシリン(100U/ml)/ストレプトマイシン(100μg/ml)/ジェネテシン(0.5mg/ml)にて、37で、湿潤5%CO₂雰囲気にて、培養した。37で、5mM EDTA/ハックス平衡塩溶液にて、37で、5継代と20継代の間で、細胞を収穫し、そして膜調製物に処理した。1000×gで10分間の低速遠心分離後、それらを、10容量の氷冷緩衝液に入れ、そしてPolytron(PTA 35/2チップ、セッティング6で30秒間)で妨害した。引き続いた低速遠心分離後、上澄み液を、50,000×gで、10分間遠心分離した。この高速ペレットを初期容量の緩衝液に再懸濁し、タンパク質アッセイ(ニシンクロニン(bicinchoninic)酸、Pierce)のために取り出し、その懸濁液を、50,000×gで、再度遠心分離した。膜を、1mgのタンパク質/緩衝液1mlで再懸濁し、そして使用するまで、-80で凍結した。

【0248】

膜(15μgのタンパク質)を、200μlの全容量の緩衝液中にて、阻害剤化合物と共にまたはそれなしで、1.2nM [³H] N -メチル -ヒスチジンでインキュベートした。10⁻⁵Mチオペラミドの存在下にて、非特異的結合を決定した。アッセイ混合物を、30で、プロピレン96ウェルディーブウェルプレートにて、30分間インキュベ

10

20

30

40

50

ートし、次いで、0.3%ポリエチレンイミン浸漬GF/Bフィルターで濾過した。これらを、1.2mlの4緩衝液で3回洗浄し、電子レンジで乾燥し、Meltilexワックスシンチラントに含浸し、そして40%効率で、Betaplate scintillation counter (Wallac)にて、数えた。

【0249】

IC₅₀値は、そのデータから内挿するか、またはPrism非線形最小二乗曲線適合プログラム(GraphPad Software, San Diego, CA)を使って、そのデータに曲線を当てはめて決定した。K_i値は、the Cheng and Prusoff等式に従って、IC₅₀値から決定した。

【0250】

本明細書中では、「式Iの少なくとも1種の化合物」との用語は、1種~3種の異なる式Iの化合物が医薬組成物または治療方法で使用され得ることを意味する。好ましくは、1種の式Iの化合物が使用される。同様に、「少なくとも1種のH₁レセプタアンタゴニスト」とは、1種~3種の異なるH₁アンタゴニストが医薬組成物または治療方法で使用され得ることを意味する。好ましくは、1種のH₁アンタゴニストが使用される。

【0251】

本発明で記述した化合物から医薬組成物を調製するためには、不活性で薬学的に受容可能な担体は、固体または液体のいずれかであり得る。固形製剤には、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシュ剤および座剤が挙げられる。これらの粉末および錠剤は、約5%~約95%の活性成分から構成され得る。適当な固体担体は、当該技術分野で公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、ラクトースがある。錠剤、粉末、カシュ剤およびカプセル剤は、経口投与に適当な固体投薬形態として使用できる。種々の組成物のための薬学的に受容可能な担体および製造方法の例は、A. Gennaro (編)、The Science and Practice of Pharmacy, 20版(2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MDで見られ得る。

【0252】

液状製剤には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。一例としては、非経口注入用に、水または水-プロピレングリコール溶液が言及され得、また、経口溶液、懸濁液および乳濁液用に、甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液状製剤には、また、鼻腔内投与用の溶液が挙げられ得る。

【0253】

吸入に適当なエアロゾル製剤には、溶液および粉末形態固体が挙げられ得、これは、薬学的に受容可能な担体(例えば、不活性圧縮気体(例えば、窒素))と組み合わせられ得る。

【0254】

また、使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれか用の液状製剤に転化するように向けられた固形製剤も含まれる。このような液体形態には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

【0255】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。これらの経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/または乳濁液の形態をとり得、この目的のために当該技術分野で通常のマトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【0256】

好ましくは、この化合物は、経口投与される。

【0257】

好ましくは、この製薬製剤は、単位投薬形態である。このような形態では、この製剤は、適当な量(例えば、所望の目的を達成する有効量)の活性成分を含有する適当なサイズの単位用量に細分される。

【0258】

10

20

30

40

50

単位用量の製剤中の活性化化合物の量は、特定の用途に従って、約 1 mg ~ 約 350 mg、好ましくは、約 1 mg ~ 約 150 mg、さらに好ましくは、約 1 mg ~ 約 50 mg で変えられるか調整され得る。

【0259】

使用する実際の投薬量は、患者の要件および治療する病気の重症度に依存して、変わり得る。特定の状況に適切な投薬量の決定は、当該技術の範囲内である。便宜上、全毎日投薬量は、必要に応じて、その日に、分割して少しずつ投与され得る。

【0260】

本発明の化合物および/またはその薬学的に受容可能な塩の投与の量および頻度は、患者の年齢、状態および体格ならびに治療する症状の重症度のような要因を考慮して、担当医の判断に従って、調節される。経口投与に典型的な推奨毎日投薬レジメンは、2回~4回の分割用量で、約 1 mg / 日 ~ 約 300 mg / 日、好ましくは、約 1 mg / 日 ~ 約 75 mg / 日の範囲であり得る。

10

【0261】

本発明が H₃ アンタゴニスト化合物と H₁ アンタゴニスト化合物との組合せを包含するとき、これらの2種の活性成分は、同時または順次に投与されるか、薬学的に受容可能な担体中の H₃ アンタゴニストおよび H₁ アンタゴニストを含有する単一医薬組成物が投与できる。この組合せの成分は、任意の便利な剤形（例えば、カプセル剤、錠剤、粉剤、カシュ剤、懸濁液、溶液、座剤、鼻内スプレーなど）で、個々にまたは一緒に投与できる。この H₁ アンタゴニストの投薬量は、公開された資料から決定でき、そして1用量あたり、1 ~ 1000 mg の範囲であり得る。

20

【0262】

別個の H₃ アンタゴニスト医薬組成物および H₁ アンタゴニスト医薬組成物を投与するとき、それらは、単一パッケージを含むキットとして提供でき、一方の容器は、薬学的に受容可能な担体中に H₃ アンタゴニストを含有し、他の容器は、薬学的に受容可能な担体中に H₁ アンタゴニストを含有し、これらの H₃ アンタゴニストおよび H₁ アンタゴニストは、その組合せが治療に有効である量で、存在している。キットは、例えば、これらの成分を異なる時間間隔で投与しなければならないとき、またはそれらが異なる剤形であるとき、組合せを投与するのに有利である。

【0263】

本発明は、上で述べた特定の実施態様に関連して記述されているものの、その多くの代替、改変および変更は、当業者に明らかである。このような全ての代替、改変および変更は、本発明の精神および範囲内に入ると解釈される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/02
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 7 A
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 4

- (72)発明者 チン, ポーリン シー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 7 4, ニュー プロビデンス, デルウイック レ
ーン 7 4
- (72)発明者 アスラニアン, ロバート ジー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 8 6 6, ロカウェイ, フィリップ ドライブ 1 4
4
- (72)発明者 ベルリン, マイケル ワイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 2, フレミントン, ヘンドリック ロード 1
4
- (72)発明者 ボイス, クリストファー ダブリュー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 2, フレミントン, ボンネル ストリート 7
1
- (72)発明者 カオ, ジャンファ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エディソン, ウエスト ロカスト アベニュー
ー 2 5 2
- (72)発明者 マンジアラチナ, ピエトロ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 5 2, モンジー, モントクレア アベニュー 4
- (72)発明者 マック コーミック, ケビン ディー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 0, バスキング リッジ, ブルックフィールド
ロード 1 5
- (72)発明者 ムタヒ, ムワンギ ダブリュー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 0, オレンジ, バークレー アベニュー 5 3
2
- (72)発明者 ローゼンブラム, スチュアート ビー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 2, ウエスト オレンジ, スティーブン テラ
ス 1 6
- (72)発明者 シー, ネン - ヤン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 0 6, ノース カルドウェル, メープル ドライ

ブ 1

- (72)発明者 ソロモン, ダニエル エム.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08817, エディソン, マーシャル ドライブ 9
- (72)発明者 トム, ウィング シー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07009, セダー グローブ, セダー グローブ パークウェイ 133
- (72)発明者 ゼン, チンベイ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エディソン, シダー ロード 509

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第96/013262(WO, A1)
国際公開第01/032649(WO, A1)
国際公開第02/085890(WO, A1)
特開2006-206603(JP, A)
特開平07-041465(JP, A)
特開平04-235161(JP, A)
特開平08-225570(JP, A)
特表平11-513991(JP, A)
特表2004-509871(JP, A)
米国特許第05807865(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 417/14
C07D 471/04
C07D 487/04
A61K 31/4545-554
CA/REGISTRY(STN)