

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5514716号  
(P5514716)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07D 401/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/06	
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A61P 3/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A61P 25/24</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A61P 25/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22	

請求項の数 17 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-508296 (P2010-508296)
(86) (22) 出願日	平成20年5月13日 (2008.5.13)
(65) 公表番号	特表2011-502957 (P2011-502957A)
(43) 公表日	平成23年1月27日 (2011.1.27)
(86) 国際出願番号	PCT/KR2008/002653
(87) 国際公開番号	W02008/140239
(87) 国際公開日	平成20年11月20日 (2008.11.20)
審査請求日	平成23年4月15日 (2011.4.15)
(31) 優先権主張番号	10-2007-0046077
(32) 優先日	平成19年5月11日 (2007.5.11)
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)
(31) 優先権主張番号	10-2007-0046073
(32) 優先日	平成19年5月11日 (2007.5.11)
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)

(73) 特許権者	594007788
	コリア・リサーチ・インスティテュート・
	オブ・ケミカル・テクノロジー
	KOREA RESEARCH INST
	ITUTE OF CHEMICAL T
	ECHNOLOGY
	大韓民国305-343デジョン、ユソン
	グ、ジャンドン・ナンバー100番
(74) 代理人	100068526
	弁理士 田村 恭生
(74) 代理人	100100158
	弁理士 鮫島 睦
(74) 代理人	100126778
	弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

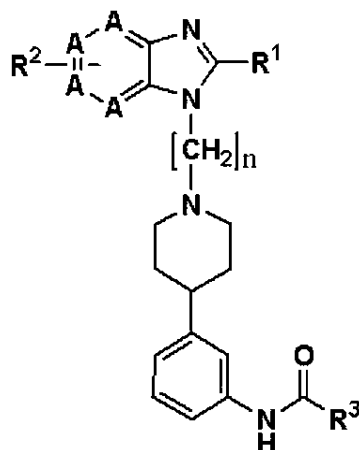
(54) 【発明の名称】 アリアルピペリジン置換基を有するイミダゾール誘導体、その製造方法及びこれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

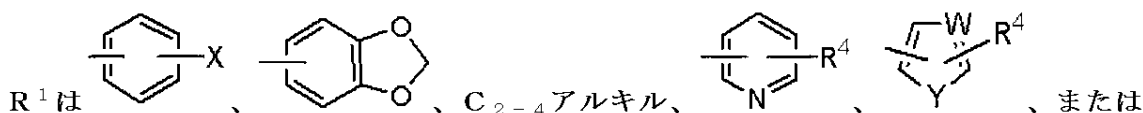
下記式(1)：

## 【化1】

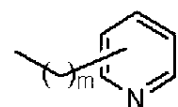


10

【式中、



20



であり、ここで、XはH、ハロゲン、OR<sup>5</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、フェニル、CN、NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、または-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立的にH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはフェニルであり；

R<sup>4</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、フェニル、または少なくとも1つのハロゲンもしくはメチル置換基を有するフェニルであり；

WはCHまたはNであり；

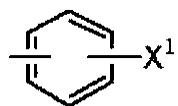
YはO、S、またはNR<sup>9</sup>であり、ここで、R<sup>9</sup>はHまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；

mは1または2であり；

R<sup>2</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、

30

## 【化2】



フェニル、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、CHO、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、ここで、X<sup>1</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、OR<sup>5</sup>、またはNO<sub>2</sub>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>は前記の定義と同じであり；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキル、フェニル、または少なくとも1つのハロゲンもしくはメチル置換基を有するフェニルであり；

40

AはCHまたはNであるが、但し、Aに入るNの数は2個を超えず；

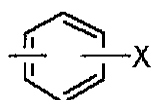
nは2～5の整数である]

で表されるイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

## 【請求項2】

R<sup>1</sup>が

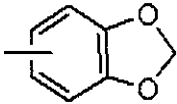
## 【化3】



または

50

## 【化4】



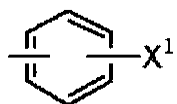
であり、ここで、XはH、ハロゲン、OR<sup>5</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、フェニル、CN、NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、または-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立的にH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはフェニルであり；  
R<sup>2</sup>がH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、フェニル、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ばれる少なくとも1つである、請求項1に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

10

## 【請求項3】

R<sup>1</sup>がC<sub>1-4</sub>アルキルであり；  
R<sup>2</sup>がH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、

## 【化5】



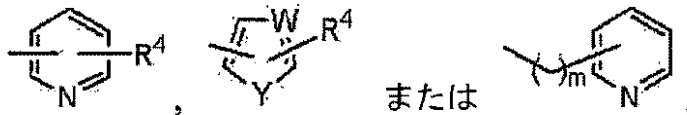
、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、CHO、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、ここで、X<sup>1</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、OR<sup>5</sup>、またはNO<sub>2</sub>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立的にH、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはフェニルである、請求項1に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

20

## 【請求項4】

R<sup>1</sup>が

## 【化6】



であり、ここで、R<sup>4</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、フェニル、または少なくとも1つのハロゲンもしくはメチル置換基を有するフェニルであり；  
WはCHまたはNであり；  
YはO、S、またはNR<sup>9</sup>であり、ここで、R<sup>9</sup>はH、またはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；  
mは1または2であり；  
R<sup>2</sup>がH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、フェニル、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立的にH、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはフェニルである、請求項1に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

30

## 【請求項5】

R<sup>5</sup>がH、メチル、またはフェニルであり；  
R<sup>6</sup>がHまたはメチルであり；  
R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>がそれぞれHであり；  
Aに入るNの数が1個である、  
請求項2に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

40

## 【請求項6】

下記化合物：

- 1) 2-フェニル-1-{2-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]エチル}-1H-ベンゾイミダゾール；
- 2) 2-(4-クロロフェニル)-1-{2-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピ

50



- イル]プロピル} - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 28) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 29) 2 - フェニル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1  
 - イル]プロピル} - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 30) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ) - ピペリジン - 1 - イル] - プロピル} - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 31) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 32) 2 - フェニル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1  
 - イル]プロピル} - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 10
- 33) 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 34) 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 35) 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 36) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 37) 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 20
- 38) 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 39) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 40) 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 41) 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 42) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 30
- 43) 2 - フェニル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1  
 - イル]プロピル} - 6 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 44) 2 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセ  
 チルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 45) 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミ  
 ノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 46) 2 - (4 - ビフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピ  
 ペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 47) 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニ  
 ル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 40
- 48) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 49) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 7 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 50) 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノ  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 51) 2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 52) 2 - (3 - シアノフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) 50

- ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 53) 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルア  
 ミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 54) 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルア  
 ミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 55) 2 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 56) 2 - ( 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルア  
 ミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 57) 2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - アセトアミド  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 10  
 58) 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 59) 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルア  
 ミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイ  
 ミダゾール ;  
 60) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 61) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 20  
 62) 2 - ( 3 - カルバモイルフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 63) 2 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 64) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 65) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ベンゾイルアミノフェニル  
 ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 66) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ( 3 - クロロベンゾイルア  
 ミノ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 30  
 67) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ( 4 - メチルベンゾイルア  
 ミノ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 68) 6 - プロモ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノ  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン  
 ;  
 69) 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピ  
 ペリジン - 1 - イル]プロピル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 70) 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ア  
 セチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール  
 ; 40  
 71) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル]エチル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 72) 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1  
 - イル]プロピル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン ;  
 73) 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1  
 - イル]プロピル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリジン ;  
 74) 5 - プロモ - 6 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノ  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] ピリジン  
 ;  
 75) 6 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピ 50

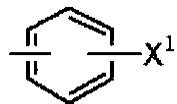
- ペリジン - 1 - イル]プロピル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] ピリジン ;  
 76) 2 - ( 3 - メトキシカルボニルフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 77) 2 - ( 4 - エチルフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 78) 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 79) 2 - ( m - トリル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 80) 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 81) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 82) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 6 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 83) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 84) 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 85) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 86) 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 及び  
 87) 2 - ( 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

からなる群から選ばれる、請求項 2 に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

- R<sup>5</sup> が H、メチル、またはフェニルであり ;  
 R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> がそれぞれ H であり ;  
 R<sup>2</sup> が H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキル、

【化 7】



OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、及び - CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> からなる群から選ばれる少なくとも 1 つであり、X<sup>1</sup> は H、ハロゲン、メチル、または NO<sub>2</sub> であり ;

前記 A に入る N の数が 1 個である、請求項 3 に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

下記化合物:

- 1) 2 - メチル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 2) 2 - メチル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 3) 2 - メチル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル]プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

- 4) 2, 5 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 5) 6 - ブロモ - 2, 5 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 6) 6 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 7) 6 - ブロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 8) 2 - ブチル - 5, 7 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 9) 2 - ブチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 10) 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 11) 6 - ブロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 12) 2 - ブチル - 5, 7 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 13) 2 - ブチル - 5, 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 14) 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;
- 15) 2 - ブチル - 5 - ホルミル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ; 及び
- 16) 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン

からなる群から選ばれる、請求項 3 に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

R<sup>4</sup> がハロゲン、OCH<sub>3</sub>、またはメチルであり；

R<sup>5</sup> が H、メチル、またはフェニルであり；

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> がそれぞれ H であり；

R<sup>9</sup> が H またはメチルであり；

R<sup>3</sup> が C<sub>1-3</sub> アルキルであり；

A が CH である、

請求項 4 に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

下記化合物：

128) 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール；

129) 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール；

130) 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル )



- ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 131) 2 - (フラン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 132) 2 - ( 5 - プロモフラン - 2 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノ  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 133) 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 134) 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルア  
 ミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 135) 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセ  
 チルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 136) 2 - ( 5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミ  
 ノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 137) 2 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミド  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 138) 2 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミド  
 フェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 139) 2 - ( 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミ  
 ドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 140) 5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミ  
 ドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 141) 5 - ニトロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミ  
 ドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 142) 5 - クロロ - 2 - ( 5 - プロモフラン - 2 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ア  
 セトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 143) 2 - (フラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミ  
 ドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 144) 5 - メチル - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトア  
 ミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 145) 5 , 6 - ジメチル - 2 - ( 1 - メチルピロール - 2 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 -  
 ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダ  
 ザール ;  
 146) 2 - (チアゾール - 4 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル )  
 ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 147) 2 - ( 4 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトア  
 ミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 148) 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 -  
 アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール  
 ;  
 149) 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ;  
 150) 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェ  
 ニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 及び  
 151) 2 - [ 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトア  
 ミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール  
 からなる群から選ばれる、請求項 4 に記載のイミダゾール誘導体または薬剤学的に許容さ  
 れるその塩。

【請求項 11】

式(II)のイミダゾール誘導体を溶媒中、塩基の存在下で式(III)の化合物と反応させることを含む、請求項 1 に記載の式(I) のイミダゾール誘導体の製造方法:

10

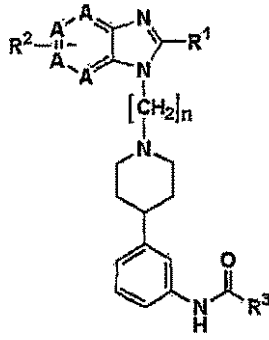
20

30

40

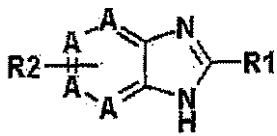
50

## 【化 8】

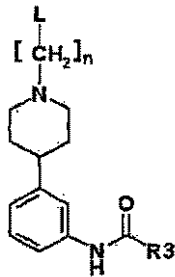


(I)

10



(II)



(III)

20

式中、

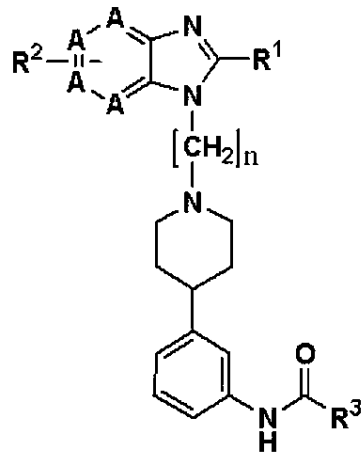
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、及び  $n$  は請求項 1 の定義と同じであり、 $L$  はハロゲン、 $OMs$  または  $OTs$  である。

## 【請求項 1 2】

30

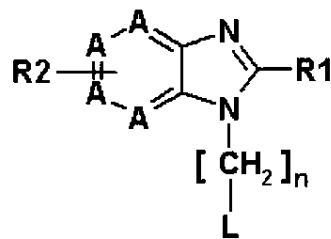
式(IV)のイミダゾール誘導体を溶媒中、塩基の存在下で式(V)の化合物と反応させることを含む、請求項 1 に記載の式(I)のイミダゾール誘導体の製造方法：

【化 9】



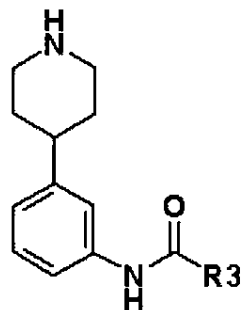
(I)

10



(IV)

20



(V)

30

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、及び  $n$  は請求項 1 の定義と同じであり、 $L$  はハロゲン、 $OMs$  または  $OTs$  である。

【請求項 13】

前記塩基がピリジン、トリエチルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ-[5.4.0]ウンデカ-7-エン( $DBU$ )、もしくはこれらの混合物から選ばれた有機塩基；または  $NaOH$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、もしくはこれらの混合物から選ばれた無機塩基である、請求項 11 または 12 に記載のイミダゾール誘導体の製造方法。

【請求項 14】

前記溶媒が、エーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド( $DMF$ )、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、またはこれらの混合物である、請求項 11 または 12 に記載のイミダゾール誘導体の製造方法。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のイミダゾール誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含む、メラニン凝集ホルモン( $MCH$ )受容体の拮抗剤。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のイミダゾール誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を含む、肥満、うつ病、不安症、糖尿病、代謝障害、及び統合失調症からなる群から選ばれる  $MCH$  関連疾患の予防または治療用組成物。

50

## 【請求項 17】

前記疾患が肥満、うつ病、不安症、糖尿病、代謝障害、及び統合失調症からなる群から選ばれる、請求項 16 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アリアルピペリジン置換基を有する新規のイミダゾール誘導体、その製造方法、及びこれを含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

成人と子供における肥満の発生頻度が最近 10 年間で急激に増加し、これにより 2 型糖尿病、心臓疾患、癌、高血圧を含む健康問題に関連するリスクが上昇している。よって、肥満治療のための研究が盛んに行われている。

## 【0003】

メラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone; MCH) は、19 個のアミノ酸からなる環状ペプチドであり、哺乳動物の摂食行動に関与するものと知られている。MCH を投与したラットでは食物摂取量が増加し、MCH 欠損マウスでは摂食低下と代謝速度の増加による体重減少現象が現れると報告された (非特許文献 1 参照)。また、摂食行動に対する MCH の効果は、MCH 受容体 - 1 に起因すると知られており、MCH 受容体 - 1 の効力を失ったマウスに MCH を投与すると摂食を刺激するかまたは肥満を起こすことはないと報告された (非特許文献 2 参照)。

## 【0004】

一方、MCH の効果は、G タンパク質結合受容体の 1 つである MCH 受容体 - 1 拮抗剤によって媒介される。このような MCH 受容体 - 1 拮抗剤は、うつ病及び不安症を治療するに有用であり (非特許文献 3 参照)、その他に糖尿病及び代謝障害にも効果があるとも報告された (非特許文献 4 参照)。

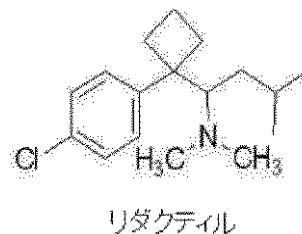
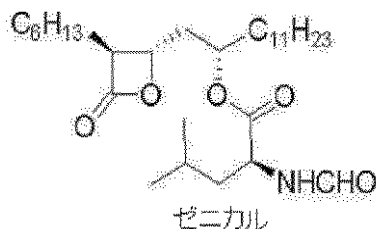
## 【0005】

具体的な MCH 受容体 - 1 拮抗剤である、アムジェン社 (Amgen) とグラクソ・スミスクライン社 (Glaxo SmithKline) により開発された GW3430 が、現在、肥満治療に対して臨床試験中である (非特許文献 5 参照)。

## 【0006】

また、下記に示すような構造を有するゼニカル (Xenical (登録商標)) とリダクティル (Reductil (登録商標)) とが肥満治療剤として市販されている。しかし、薬効が劣り、副作用があるという短所がある (非特許文献 6 参照)。

## 【化 1】



## 【0007】

そこで、本発明者らは、新規の MCH 受容体 - 1 拮抗剤を開発するために鋭意努力を重ねた結果、特定構造のイミダゾール誘導体が効果的な MCH 受容体 - 1 の拮抗剤として作用することによって、肥満のような MCH 関連疾患の予防または治療剤として有用であることを明らかにした。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0008】

10

20

30

40

50

【非特許文献1】D. Qu., et al., Nature, 380(6571), 243-247, 1996

【非特許文献2】A. L. Handlon and H. Zhou, J. Med. Chem. 49, 4017-4022, 2006

【非特許文献3】B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-830, 2002

【非特許文献4】D. S. Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386, 2001

【非特許文献5】Dyck et al, Bioorg. Med. Chem, Lett. 2006, 16, 4237-4242

【非特許文献6】Trisha Gura, Science 2003, 299, 849-852

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的はアリアルピペリジン置換基を有する新規のイミダゾール誘導体及びその製造方法を提供することである。

【0010】

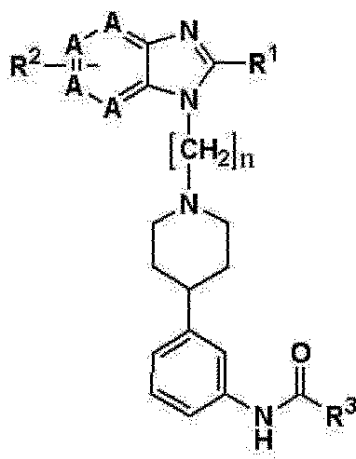
本発明の他の目的は前記アリアルピペリジン置換基を有するイミダゾール誘導体を有効成分として含有するMCH関連疾患の予防または治療用医薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

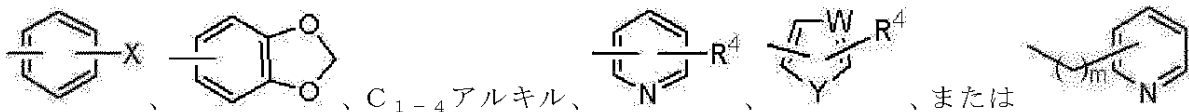
本発明の一態様によると、下記式(I)で表されるアリアルピペリジン置換基を有するイミダゾール誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を提供する。

【化2】



前記式中、

R<sup>1</sup>は



であり、ここで、XはH、ハロゲン、OR<sup>5</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、フェニル、CN、NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、または-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立的にH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはフェニルであり；

R<sup>4</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、フェニル、または少なくとも1つのハロゲンもしくはメチル置換基を有するフェニルであり；

WはCHまたはNであり；

10

20

30

40

50

YはO、SまたはNR<sup>9</sup>であり、ここでR<sup>9</sup>はHまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；  
 mは1または2であり；  
 R<sup>2</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、  
 【化3】



フェニル、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、CHO、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、ここで、X<sup>1</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、OR<sup>5</sup>、またはNO<sub>2</sub>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>は前記の定義と同じであり；  
 R<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキル、フェニル、または少なくとも1つのハロゲンもしくはメチル置換基を有するフェニルであり；  
 AはCHまたはNであり、ただし、Aに入るNの数は2個を超えず；  
 nは2～5の整数である。

10

【発明の効果】

【0012】

本発明のアリールピペリジン置換基を有するイミダゾール誘導体は、MCH受容体に対する拮抗剤として効果的であり、前記イミダゾール誘導体を有効成分として含有する組成物はMCH関連の疾患予防及び治療に有用である。

【発明を実施するための形態】

20

【0013】

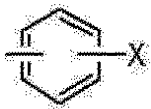
本発明はMCH受容体-1拮抗剤として作用する式(I)の新規化合物またはその薬剤学的に許容される塩を提供する。

【0014】

本発明の式(I)の化合物のうち、好ましい一例において、

R<sup>1</sup>は

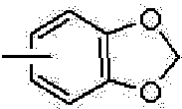
【化4】



30

または

【化5】



であり、ここで、XはH、ハロゲン、OR<sup>5</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、フェニル、CN、NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、または-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立的にH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはフェニルであり；  
 R<sup>2</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、フェニル、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、A及びnは前記の定義と同じである。

40

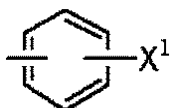
【0015】

式(I)の化合物の他の好ましい一例において、

R<sup>1</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>2</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、

【化6】



、OR<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、ピリジル、CHO、及び-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選ば

50

れる少なくとも1つであり、ここで、 $X^1$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $OR^5$ 、または $NO_2$ であり、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立的にH、 $C_{1-3}$ アルキル、またはフェニルであり；

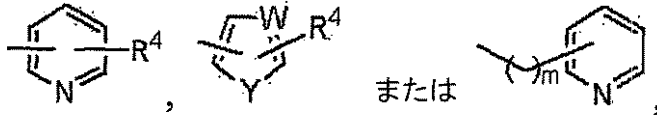
$R^3$ 、A及びnは前記の定義と同じである。

【0016】

式(1)の化合物のまた他の好ましい例において、

$R^1$ は

【化7】



10

であり、ここで、 $R^4$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、フェニル、またはハロゲン、メチル基の少なくとも1つで置換されたフェニルであり；

WはCHまたはNであり；

YはO、S、または $NR^9$ であり、ここで、 $R^9$ はH、または $C_{1-3}$ アルキルであり；

mは1または2であり；

$R^2$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、フェニル、 $OR^5$ 、 $NO_2$ 、CN、ピリジル、及び $-CONR^7R^8$ からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立的にH、 $C_{1-3}$ アルキル、またはフェニルであり；

20

$R^3$ 、A及びnが前記の定義と同じである。

【0017】

本発明の式(1)の化合物は、有機酸または無機酸のような遊離酸(free acid)によって形成された薬剤学的に許容される酸付加塩の形態のものを用いることができる。このような無機酸の例としては、塩酸、臭素酸、硫酸、亜硫酸、及びリン酸が挙げられ、好ましくは塩酸であり、一方、有機酸はクエン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、4-トルエンスルホン酸、ガラクトロン酸、エンボン酸、グルタミン酸、及びアスパラギン酸であってもよく、好ましくはメタンスルホン酸である。

30

【0018】

本発明による付加塩は従来の方法、例えば、式(1)の化合物を水混和性有機溶媒(例えば：アセトン、メタノール、エタノール及びアセトニトリル)に溶かして、前記有機酸または無機酸を当量または過量で加えた後、変換して析出した塩を分離して製造することができる。

【0019】

本発明は、式(1)の化合物の溶媒和物、水和物及び立体異性体もまた含む。

【0020】

本発明による式(1)の化合物の例は次の通りであり、それらの各構造式を下記の表1に示す。

40

- 1) 2-フェニル-1-{2-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]エチル}-1H-ベンゾイミダゾール；
- 2) 2-(4-クロロフェニル)-1-{2-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]エチル}-1H-ベンゾイミダゾール；
- 3) 2-フェニル-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール；
- 4) 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール；
- 5) 2-フェニル-1-{4-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]ブチル}-1H-ベンゾイミダゾール；

50







- 56) 2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 57) 2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 58) 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 59) 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 60) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 10
- 61) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 6 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 62) 2 - ( 3 - カルバモイルフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 63) 2 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 64) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 65) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ベンゾイルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 20
- 66) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ( 3 - クロロベンゾイルアミノ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 67) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ( 4 - メチルベンゾイルアミノ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 68) 6 - プロモ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 69) 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ; 30
- 70) 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 71) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 72) 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン ;
- 73) 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリジン ;
- 74) 5 - プロモ - 6 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] ピリジン ; 40
- 75) 6 - メチル - 2 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] ピリジン ;
- 76) 2 - ( 3 - メトキシカルボニルフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 77) 2 - ( 4 - エチルフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 78) 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 50

- 79) 2 - (m-トリル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 80) 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 81) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 82) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 6 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 83) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 84) 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 85) 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 86) 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ; 及び
- 87) 2 - ( 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 88) 2 - メチル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 89) 2 - メチル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 90) 2 - メチル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;
- 91) 2 , 5 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 92) 6 - プロモ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 93) 6 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 94) 6 - プロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 95) 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 96) 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 97) 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 98) 6 - プロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 99) 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 100) 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 -

b ] ピリジン ;

101) 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

102) 2 - ブチル - 5 - ホルミル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

103) 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;

104) 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

105) 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

106) 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

107) 2 - ( フラン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

108) 2 - ( 5 - プロモフラン - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

109) 2 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

110) 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

111) 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

112) 2 - ( 5 - プロモピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

113) 2 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

114) 2 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

115) 2 - ( 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

116) 5 - クロロ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

117) 5 - ニトロ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

118) 5 - クロロ - 2 - ( 5 - プロモフラン - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

119) 2 - ( フラン - 2 - イル ) - 5 - メトキシ - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

120) 5 - メチル - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

121) 5 , 6 - ジメチル - 2 - ( 1 - メチルピロール - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

122) 2 - ( チアゾール - 4 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ;

123) 2 - ( 4 - メチルオキサゾール - 5 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトア

10

20

30

40

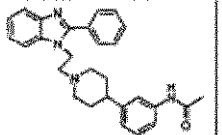
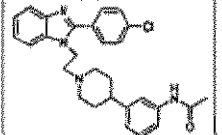
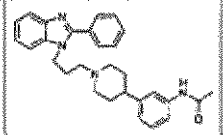
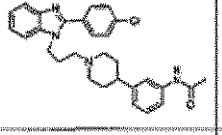
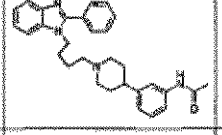
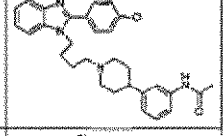
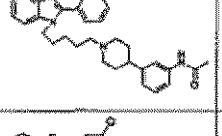
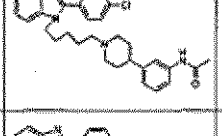
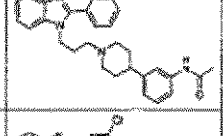
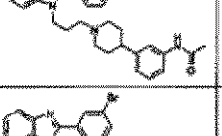
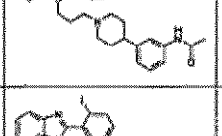
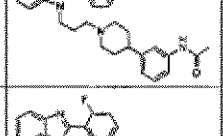
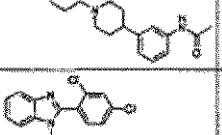
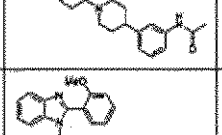
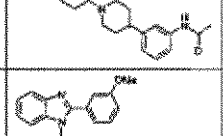
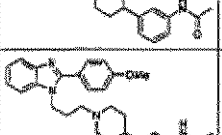
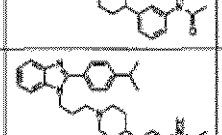
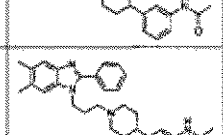
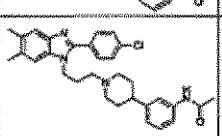
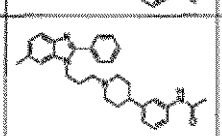
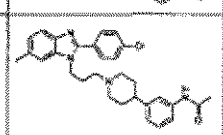



50

ミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール;  
 124) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール;  
 ;  
 125) 2-(ピリジン-2-イルメチル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール;  
 126) 2-(ピリジン-3-イルメチル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール;及び  
 127) 2-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール。

10

表1

【表1】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

20

30

40

【表 2】

25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	

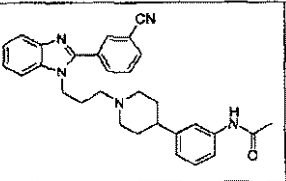
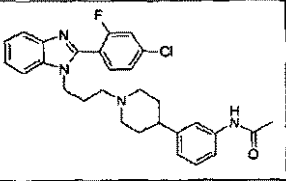
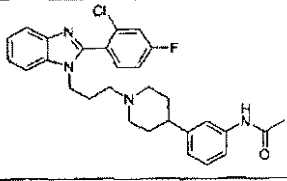
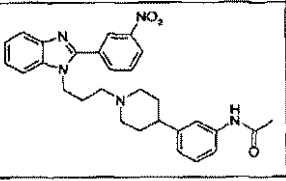
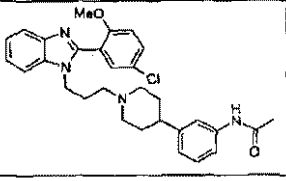
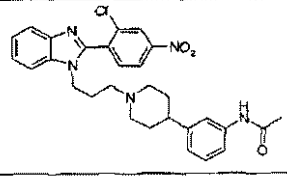
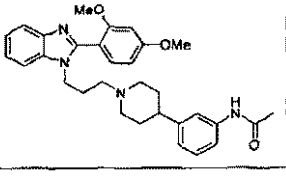
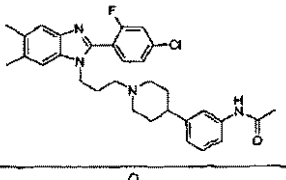
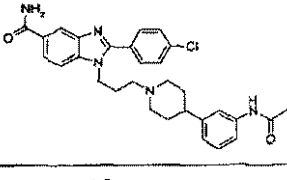
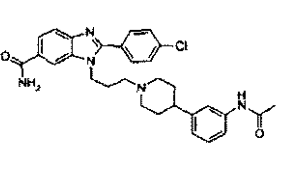
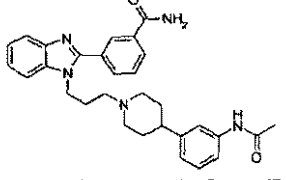
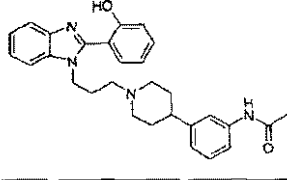
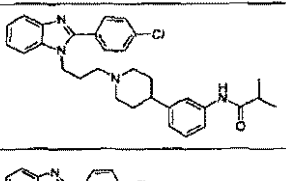
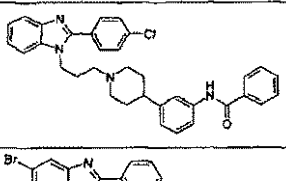
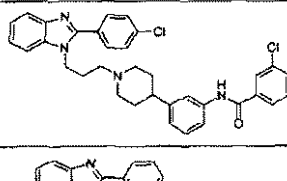
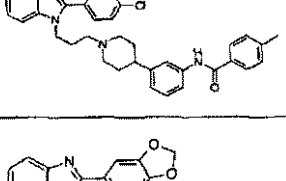
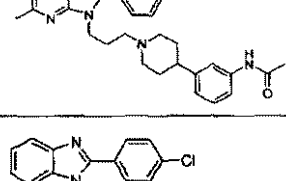
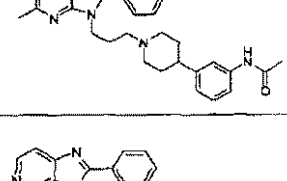
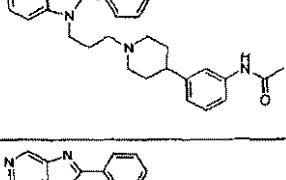
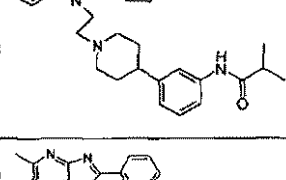
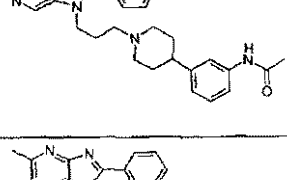
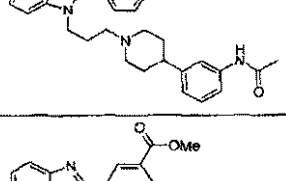
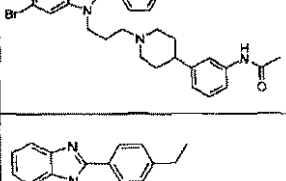
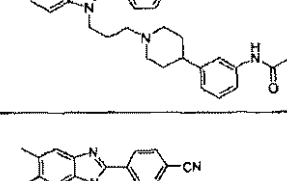
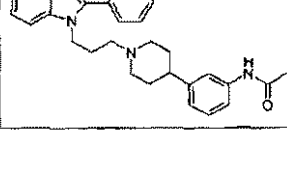
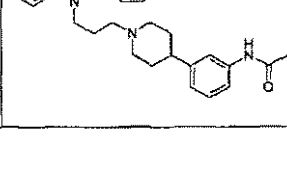
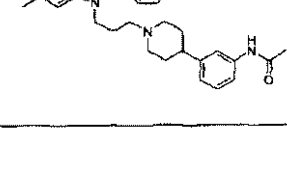
10

20

30

40

【表 3】

52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	

10

20

30

40

【表 4】

79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	

10

【表 5】

88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103					

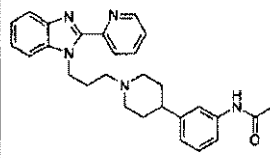
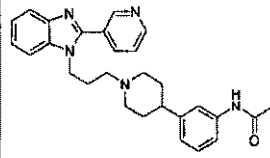
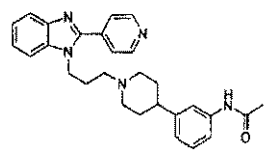
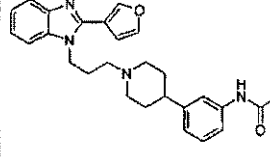
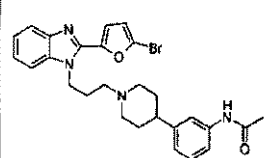
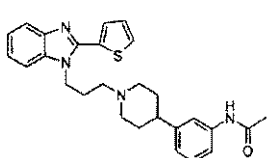
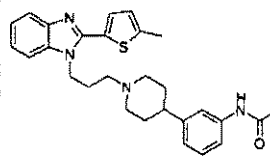
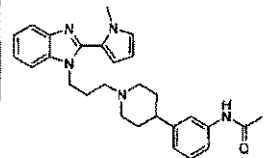
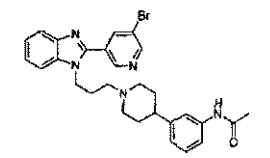
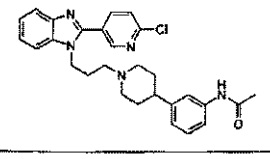
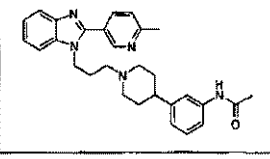
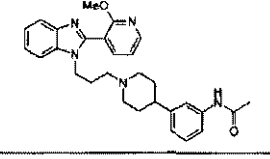
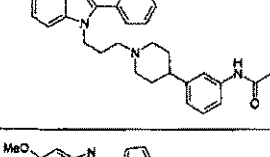
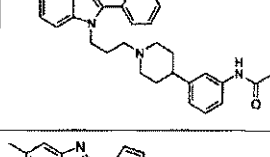
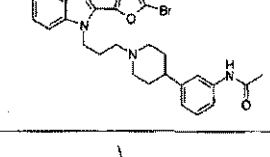
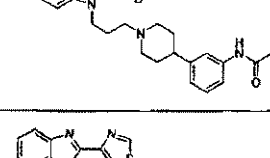
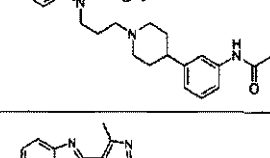
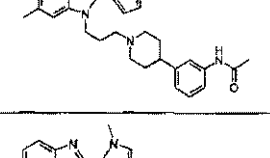
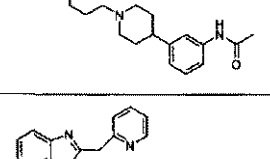
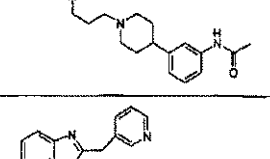
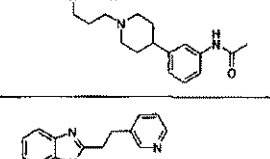
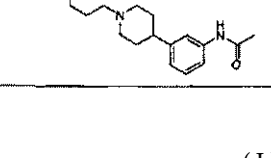
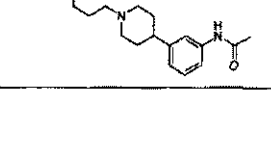
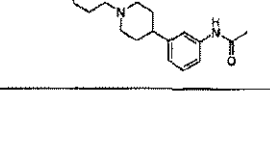
20

30

40



【表 6】

104		105		106	
107		108		109	
110		111		112	
113		114		115	
116		117		118	
119		120		121	
122		123		124	
125		126		127	

【 0 0 2 1 】

また、本発明は前記式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

本発明の式(I)の化合物は、溶媒中で塩基の存在下で式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させることによって製造することができる：

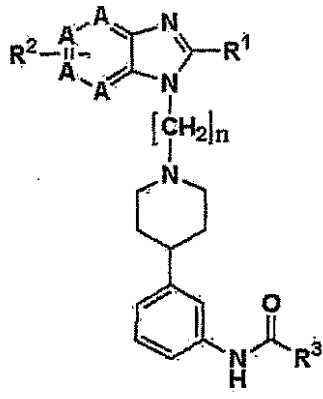
10

20

30

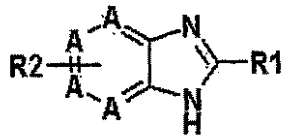
40

## 【化 8】



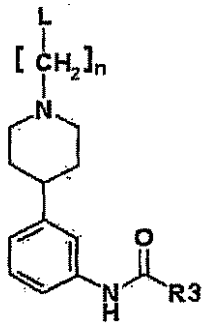
(I)

10



(II)

20



(III)

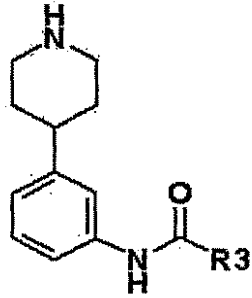
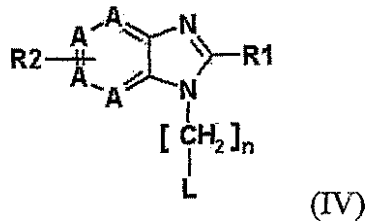
前記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 及び $n$ は前記式(I)の定義と同じであり、 $L$ はメタンスルホニルオキシ(OMs)、トルエンスルホニルオキシ(OTs)及びハロゲンのような脱離基である。

30

## 【0023】

また、前記式(I)の化合物は、溶媒中で塩基の存在下で式(IV)の化合物を式(V)の化合物と反応させることによって製造することができる：

【化9】



10

前記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A及びnは前記式(I)の定義と同じであり、LはOMs、OTs及びハロゲンのような脱離基である。

20

【0024】

本発明に用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ-[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、及びこれらの混合物のような有機塩基；及びNaOH、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、及びこれらの混合物のような無機塩基が挙げられる。これらの塩基は当量または過量で用いることができる。

【0025】

本発明に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、及び1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド(DMF)；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；及びこれらの混合物が挙げられる。反応は室温から使用溶媒の沸点までの温度範囲内で行うことができる。

30

【0026】

本発明による方法において出発物質として用いられる前記式(III)の化合物は、下記反応式1で表されるように、前記式(V)の化合物を

【化10】



とアルキル化反応させて式(V-1)の化合物を得た後、メタンサルホニルクロリド(MsCl)またはトルエンスルホニルクロリド(TsCl)と反応させて製造するか；式(V)の化合物を

40

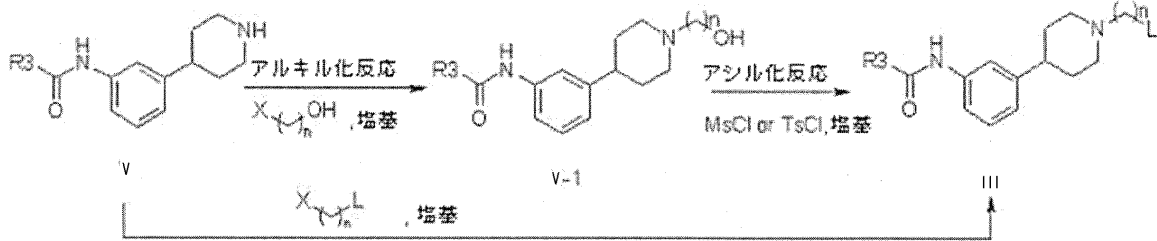
【化11】



とアルキル化反応させて製造することができる。この時、式(V)のアリールピペリジン化合物は、公知の方法(国際公開特許第WO03/004027号)で製造することができる。

反応式1

## 【化12】



前記式中の  $R^3$  及び  $n$  は、前記式(I)の定義と同じであり、 $X$  はハロゲンであり、 $L$  は  $OMs$ 、 $OTs$ 、及びハロゲンのような脱離基である。

10

## 【0027】

前記反応式1において、アルキル化反応段階は、適切な溶媒中で塩基の存在下で行われることができ、

## 【化13】



は当量または過量で用いることができる。

## 【0028】

アルキル化反応に用いられる塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ-[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、及びこれらの混合物のような有機塩基；及び $NaOH$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、及びこれらの混合物のような無機塩基が挙げられる。これらの塩基は当量または過量で用いることができる。

20

## 【0029】

アルキル化反応に用いることができる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、及び1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル；ジメチルホルムアミド(DMF)；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；及びこれらの混合物が挙げられる。反応は0 から使用溶媒の沸点までの温度範囲内で行われることができる。

30

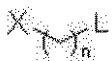
## 【0030】

前記反応式1において、アシル化反応段階は、適切な溶媒中で塩基の存在下で行われることができ、 $MsCl$  または  $TsCl$  は当量または過量で用いることができる。溶媒及び塩基は前記アルキル化反応段階で用いられたものと同様であってもよい。反応は0 から使用溶媒の沸点までの温度範囲内で行われることができる。

## 【0031】

また、本発明による方法において出発物質として用いられる前記式(IV)の化合物は、下記反応式2で表されるように、イミダゾール化合物と

## 【化14】

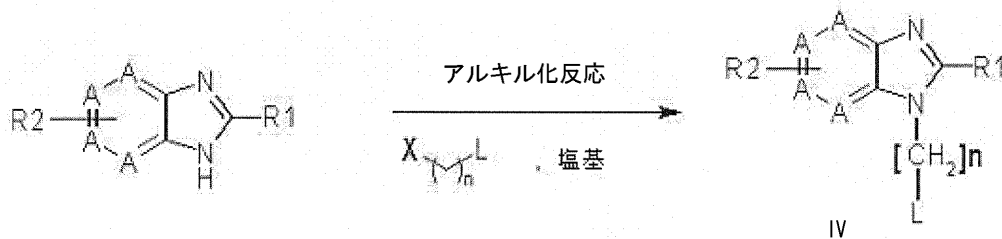


40

とをアルキル化反応させて製造することができる。イミダゾール化合物は市販されているが、公知の方法(国際公開特許第WO07/43943号、韓国特許第303944号、及び論文[Oguchi et al., J. Med. Chem., 43(16), 3052, 2000])により製造してもよい。

## 反応式2

## 【化15】



前記式中の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A 及び n は、前記式(1)の定義と同じであり、X はハロゲン、L は OMs、OTs、及びハロゲンのような脱離基である。

10

## 【0032】

前記反応式2において、アルキル化反応は、適切な溶媒中で塩基の存在下で行われることができる。溶媒と塩基は、反応式1のアルキル化反応で用いられたものと同様のものを使用してもよい。反応は室温から使用溶媒の沸点までの温度範囲内で行われることができる。

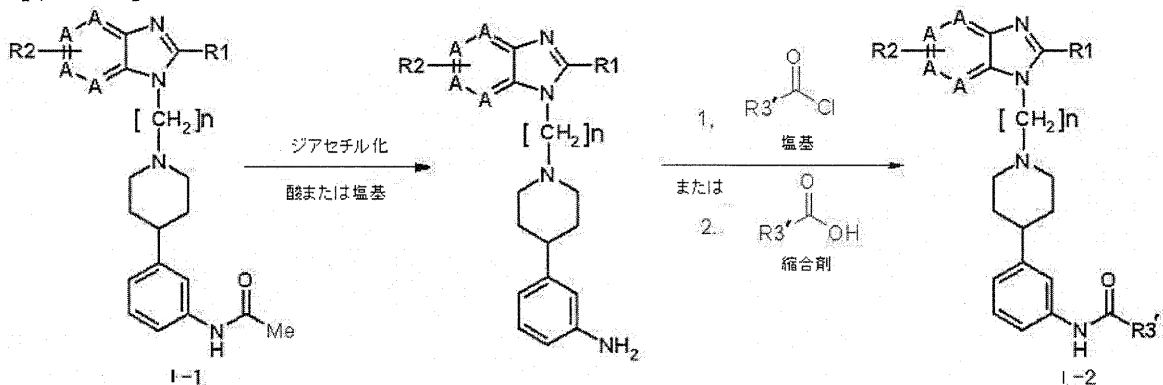
## 【0033】

多様な R<sup>3</sup> を有する式(1)の化合物は、下記反応式3で表されるように、式(1)の化合物を酸または塩基の存在下でジアセチル化させてアニリン誘導体を得た後、これを多様なアシルクロリドまたはカルボン酸化合物のいずれか一つと反応させて製造することができる。

20

## 反応式3

## 【化16】



30

前記式中の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A 及び n は、前記式(1)の定義と同じであり、R<sup>3'</sup> はメチルを除いた式(1)の R<sup>3</sup> を示す。

## 【0034】

前記反応式3において、ジアセチル化反応段階は、適切な溶媒内で酸または塩基の存在下で行われることができる。前記酸の例としては、水溶液形態の塩酸及び硫酸のような無機酸、及びトリフルオロ酢酸及びメタンスルホン酸のような有機酸が挙げられ、これら塩基は当量または過量で用いることができる。前記塩基の例としては、NaOH、KOH、NaOMe、及びNaOEtが挙げられる。溶媒の例としては水、メタノールのようなアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、及びこれらの混合物が挙げられる。適宜、溶媒を用いない。反応は室温から使用溶媒の沸点までの温度範囲内で行われることができる。

40

## 【0035】

前記反応式3において、アミド形成反応段階は、前記アニリン化合物を適切な溶媒中で塩基の存在下でアシルクロリド誘導体と反応させるか、またはカルボン酸誘導体と適切な溶媒内で縮合剤の存在下で反応させて行われることができる。塩基の例としてはピリジン、トリエチルアミン及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。縮合剤の例としては1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,3-ジイソプロピル

50

カルボジイミド(DIC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)が挙げられる。また、縮合剤は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及び1,8-ジアザビシクロ-[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基との混合物形態を用いることができる。溶媒の例としては、ジクロロメタンやクロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)及びこれらの混合物が挙げられる。反応は室温で行うことが好ましい。

【0036】

また、本発明は本発明の式(I)の化合物またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有するMCH関連疾患の予防または治療用医薬組成物を提供する。

【0037】

MCH関連疾患の例としては、肥満、うつ病、不安症、糖尿病、代謝障害、及び統合失調症が挙げられる。

【0038】

本発明の医薬組成物は、臨床投与時に経口または非経口で投与することができ、充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤及び界面活性剤のような通常薬剤学的に許容される希釈剤または賦形剤を用いてもよい。

【0039】

経口投与用の固形剤は、澱粉、炭酸カルシウム、スクロース(sucrose)、ラクトース(lactose)及びゼラチンのような少なくとも1つの賦形剤、及びステアリン酸マグネシウム及びタルクのような潤滑剤を含むことができる。経口投与用の液状剤は、懸濁剤、溶剤、乳剤及びシロップ剤のような多様な形態を有することができ、水や流動パラフィンのような希釈剤、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、及び防腐剤のような多様な賦形剤を含むことができる。

【0040】

非経口投与用製剤としては、滅菌水溶液、非水溶液、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤及び坐剤の形態であってもよい。前記非水溶液または懸濁剤は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物性オイル、オレイン酸エチルのような注射可能なエステルなどを含むことができ、前記坐剤はウイテップゾール(witepsol)、マクロゴール、トゥイーン(Tween)61、カカオ脂、ラウリン脂、及びグリセリンゼラチンのような塩基を用いて製造することができる。

【0041】

また、本発明の式(I)の化合物またはその薬剤学的に許容される塩の実際の投与量は、患者の年齢、体重、性別、状態及び選択された投与経路を含む多様な因子によって決められる。式(I)の化合物の一般的な1日投与量は、平均体重70kgの成人患者を基準に0.1~1000mg、好ましくは1~500mgであり、これを1回投与または分割投与することができる。

【実施例】

【0042】

以下に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。ただし、下記の実施例は本発明を例示するものであって、本発明の内容が実施例により限定されるものではない。

【0043】

本発明では赤外線分光法、NMR分光法、質量分光法、液体クロマトグラフィー法、X線結晶法、旋光度測定法、または代表的な化合物の元素分析値と実測値との比較により化合物の分子構造を確認した。

【0044】

式(V-1)の化合物の製造(製造例1~3)

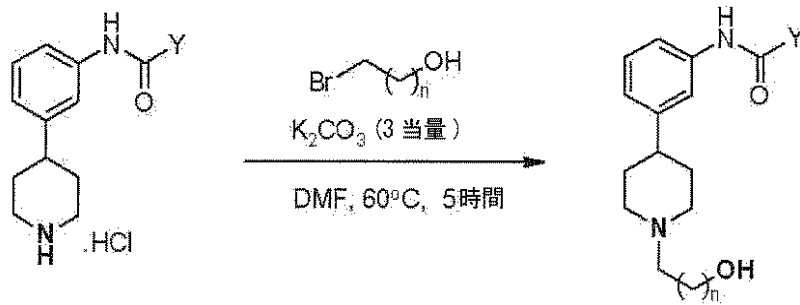
10

20

30

40

## 【化17】



10

## 【0045】

<製造例1> 3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オール(式(V-1)の化合物;  $n=2$ ,  $Y=Me$ )の製造

4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン塩酸塩 5.3 g (20.8 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解した後、ここに 3-ブロモ-1-プロパノール 3.8 g (27.0 mmol) と  $\text{K}_2\text{CO}_3$  8.6 g (62 mmol) とを加えて 60 で 5 時間加熱処理した。反応混合液を水 150 ml と合わせて酢酸エチルで抽出 (100 ml  $\times$  5) した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%メタノール/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製して 4.8 g (収率 85%) の標題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.76 - 1.86 (m, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 3.25 (brd, 2H), 3.84 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.19 - 7.31 (m, 3H), 7.43 (s, 1H, NH); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 276

## 【0046】

<製造例2> 3-[4-(3-イソブチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オール(式(V-1)の化合物;  $n=2$ ,  $Y=i-Pr$ )の製造

3-[4-(3-イソブチルアミノフェニル)ピペリジン]塩酸塩 3.5 g (12.4 mmol) を用いたことを除いては、製造例1と同様にして 3.05 g (収率 81%) の標題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.25 (d, 6H), 1.69 - 1.78 (m, 4H), 1.83 (brd, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.66 (t, 2H), 3.17 (brd, 2H), 3.83 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 1H, NH); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 304

## 【0047】

<製造例3> 2-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]エタノール(式(V-1)の化合物;  $n=1$ ,  $Y=Me$ )の製造

4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン塩酸塩 2.0 g (7.8 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した後、ここに 2-ブロモエタノール 1.3 g (10.2 mmol) と  $\text{K}_2\text{CO}_3$  3.2 g (23.4 mmol) とを加えて 60 で 5 時間加熱処理した。反応混合液を水 100 ml と合わせて酢酸エチルで抽出 (70 ml  $\times$  5) した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%メタノール/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製して 1.14 g (収率 56%) の標題化合物を得た。

40

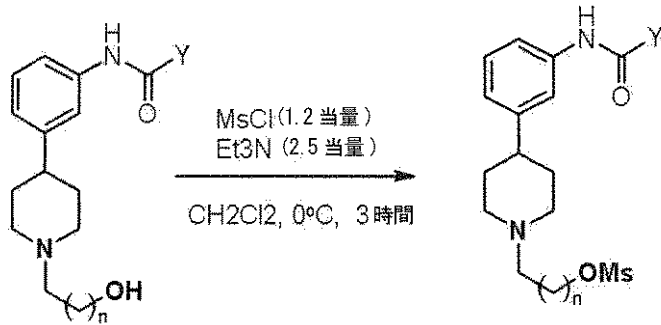
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.73 - 1.82 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 3.05 (brd, 2H), 3.63 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.96 - 7.40 (m, 4H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 262

50

## 【0048】

式(III)の化合物の製造(製造例4~6)

## 【化18】



10

## 【0049】

<製造例4> 3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピルメタンスルホネート(式(III)の化合物;  $n = 2$ ,  $Y = Me$ )の製造

製造例1から得られた化合物4.5g(16.3mmol)をジクロロメタン70mlに溶解し、0℃に冷却させてトリエチルアミン6.7ml(48.0mmol)を加えた後、メタンスルホニルクロリド1.15ml(19.5mmol)を10mlの $CH_2Cl_2$ に希釈して徐々に加えてから0℃で3時間攪拌した。反応混合液を水100mlと $NaHCO_3$ の飽和溶液30mlと合わせ、 $CH_2Cl_2$ で抽出(100ml $\times$ 2)した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過してから溶媒を減圧下で留去し、5.2g(収率90%)の標題化合物を得た。得られた化合物は更なる精製工程なしに次の反応に用いられた。

20

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.90-2.03(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.39(m, 1H), 2.43(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.82(m, 2H), 3.07(m, 2H), 3.58(m, 2H), 4.40(t, 2H), 6.93(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.42(brs, 1H, NH), 7.58(d, 1H), 8.48(s, 1H, NH); MS(m/e,  $M^+$ ): 354

## 【0050】

<製造例5> 3-[4-(3-イソブチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピルメタンスルホネート(式(II)の化合物;  $n = 2$ ,  $Y = i-Pr$ )の製造

30

製造例2から得られた化合物3.0g(9.87mmol)を用いたことを除いては、製造例4と同様にして3.5g(収率93%)の標題化合物を得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.23(d, 6H), 1.77-1.94(m, 4H), 2.62(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.79(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.83(brd, 2H), 4.32(t, 2H), 4.40(t, 2H), 6.74(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.51(s, 1H), 7.86(d, 1H), 9.34(s, 1H, NH); MS(m/e,  $M^+$ ): 382

## 【0051】

40

<製造例6> 2-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]メタンスルホン酸エチル(式(III)の化合物;  $n = 1$ ,  $Y = Me$ )の製造

製造例3から得られた化合物0.8g(3.05mmol)を用いたことを除いては、製造例4と同様にして0.78g(収率75%)の標題化合物を得た。得られた化合物は更なる精製工程なしに次の反応に用いられた。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.75-1.86(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.76(s, 3H), 3.01(m, 2H), 3.14(t, 2H), 3.40(t, 2H), 3.48(t, 2H), 6.88(d, 1H), 7.17-7.49(m, 4H); MS(m/e,  $M^+$ ): 340

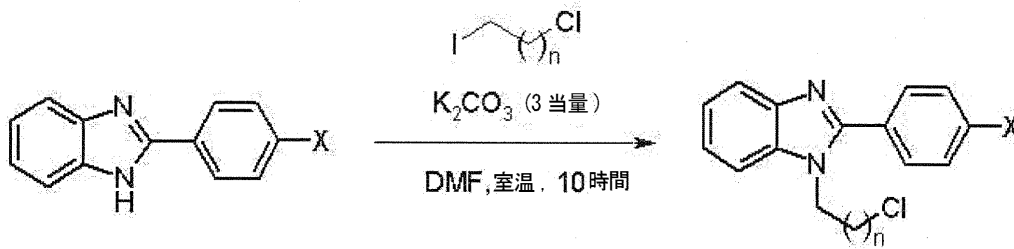
## 【0052】

50



式(IV)の化合物の製造(製造例7~10)

【化19】



【0053】

<製造例7> 1-(4-クロロブチル)-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール(式(IV)の化合物; n=3, X=H)の製造

2-フェニル-ベンゾイミダゾール2.5g(12.88mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、 $K_2CO_3$  5.3g(38.6mmol)と1-クロロ-4-ヨードブタン2.0ml(16.7mmol)とを加えた後、室温で10時間攪拌した。反応混合液を100mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(70ml×5)し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過してから溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して3.5g(収率96%)の標題化合物を得た。

$^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.69(m, 2H), 2.00(m, 2H), 3.43(t, 2H), 4.29(t, 2H), 7.30-7.50(m, 3H), 7.55(m, 3H), 7.72(m, 2H), 7.83(m, 1H); MS(m/e,  $M^+$ ): 285

【0054】

<製造例8> 1-(4-クロロブチル)-2-(4-クロロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(式(IV)の化合物; n=3, X=Cl)の製造

2-(4-クロロフェニル)ベンゾイミダゾール2.0g(8.73mmol)を用いたことを除いては、製造例7と同様にして2.6g(収率93%)の標題化合物を得た。

$^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.69(m, 2H), 2.00(m, 2H), 3.46(t, 2H), 4.27(t, 2H), 7.34(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.51(d, 2H), 7.66(d, 2H), 7.81(m, 1H); MS(m/e,  $M^+$ ): 319, 283, 255, 206

【0055】

<製造例9> 1-(5-クロロペンチル)-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール(式(IV)の化合物; n=4, X=H)の製造

2-フェニル-ベンゾイミダゾール2.5g(12.88mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解した後、ここに $K_2CO_3$  5.3g(38.6mmol)と1-クロロ-5-ヨードペンタン2.3ml(16.7mmol)とを加えて室温で10時間攪拌した。反応混合液を100mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(70ml×2)し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製して3.16g(収率82%)の標題化合物を得た。

$^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.35(m, 2H), 1.67-1.87(m, 4H), 3.41(t, 2H), 4.25(t, 2H), 7.31(m, 2H), 7.39(m, 1H), 7.51-7.55(m, 3H), 7.70(m, 2H), 7.81(m, 1H); MS(m/e,  $M^+$ ): 298

【0056】

<製造例10> 1-(5-クロロペンチル)-2-(4-クロロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(式(IV)の化合物; n=4, X=Cl)の製造

10

20

30

40

50

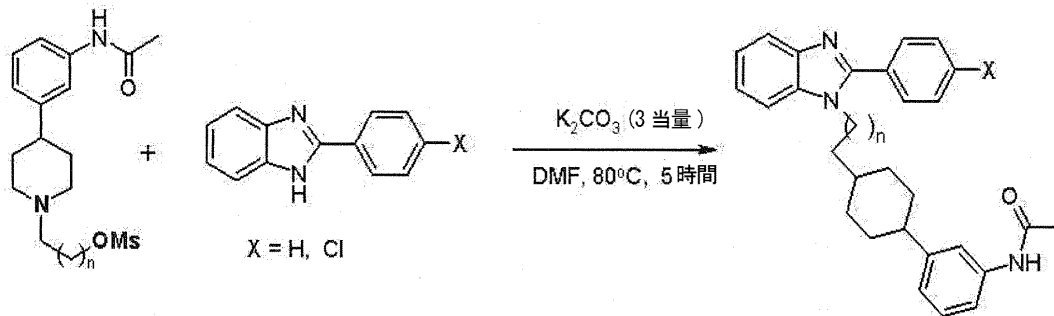
2 - (4 - クロロフェニル) ベンゾイミダゾール 2.5 g (10.92 mmol) を用いたことを除いては、製造例 8 と同様にして 2.9 g (収率 80%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 (m, 2H), 1.68 - 1.87 (m, 4H), 3.43 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.29 - 7.41 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.82 (m, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 333

【0057】

イミダゾール誘導体の製造 (実施例 1 ~ 4)

【化 20】



【0058】

<実施例 1> 2 - フェニル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - フェニルベンゾイミダゾール 70 mg (0.36 mmol) を 5 ml の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、製造例 6 から得られた 2 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メタンсульホン酸エチル 122 mg (0.36 mmol) と  $\text{K}_2\text{CO}_3$  150 mg (1.08 mmol) とを添加した後、80 で 5 時間攪拌処理した。反応混合液を 50 ml の水と合わせ、酢酸エチルで抽出 (50 ml  $\times$  2) し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製して 56 mg (収率 36%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.55 ( - 1.77 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.85 (br - d, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 5H), 7.50 - 7.54 (m, 4H), 7.79 - 7.83 (m, 3H); MS (m/e,  $M^+$ ): 438, 231, 207, 188, 160, 146

【0059】

<実施例 2> 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - ( 4 - クロロフェニル ) ベンゾイミダゾール 70 mg (0.31 mmol) を用いたことを除いては、実施例 1 と同様にして 45 mg (収率 31%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.50 ( - 1.79 (m, 6H), 2.08 (m, 2H), 2.17 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.85 (br - d, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (d, 2H,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.78 (d, 2H,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (m, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 472, 231, 188, 160, 146

【0060】

<実施例 3> 2 - フェニル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - フェニルベンゾイミダゾール 70 mg (0.36 mmol) を 5 ml の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、製造例 4 から得られた 3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピルメタンスルホネート 127 mg (0.36 mmol) と  $K_2CO_3$  150 mg (1.08 mmol) とを添加した後、80 で 5 時間攪拌した。反応混合液を 50 ml の水と合わせ、酢酸エチルで抽出 (50 ml × 2) し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH /  $CH_2Cl_2$ ) で精製して 75 mg (収率 46%) の標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.61 - 1.77 (m, 4H), 1.89 - 2.01 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (brd, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.24 - 7.32 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 452, 424, 367, 257, 231

【0061】

<実施例 4> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

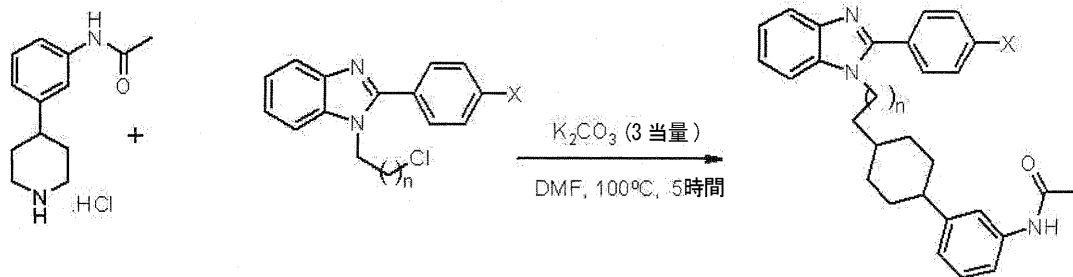
2 - (4 - クロロフェニル) ベンゾイミダゾール 70 mg (0.31 mmol) を用いたことを除いては、実施例 3 と同様にして 77 mg (収率 51%) の標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.59 - 1.79 (m, 4H), 1.90 - 2.01 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.82 (brd, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.95 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.24 - 7.37 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.80 (m, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 486, 458, 311, 270, 257, 231

【0062】

イミダゾール誘導体の製造 (実施例 5 ~ 8)

【化 2 1】



【0063】

<実施例 5> 2 - フェニル - 1 - {4 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プチル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン塩酸塩 100 mg (0.39 mmol) を 5 ml の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに、製造例 7 から得られた 1 - (4 - クロロプチル) - 2 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール 112 mg (0.39 mmol)、 $K_2CO_3$  163 mg (1.17 mmol) 及び KI 20 mg (0.12 mmol) を添加した後、100 で 5 時間攪拌した。反応混合液を 50 ml の水と合わせ、酢酸エチルで抽出 (50 ml × 2) し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% MeOH /  $CH_2Cl_2$ ) で精製して 104 mg (収率 57%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.48 (m, 2H), 1.69 - 1.99 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.90 (br, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.23 - 7.38 (m, 6H), 7.45 - 7.53 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.81 (m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 467

## 【0064】

<実施例6> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] ブチル} - 1H - ベンゾイミダゾール

4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン塩酸塩 100 mg (0.39 mmol) 及び製造例8から得られた1 - (4 - クロロブチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 90 mg (0.39 mmol) を用いたことを除いては、実施例5と同様にして127 mg (収率65%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.48 (m, 2H), 1.71 - 2.00 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.91 (br, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 6H), 7.45 - 7.52 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 500, 458, 324, 284,

## 【0065】

<実施例7> 2 - フェニル - 1 - {5 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] ペンチル} - 1H - ベンゾイミダゾール

4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン塩酸塩 100 mg (0.39 mmol) 及び製造例9から得られた1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - フェニル - 1H - ベンゾイミダゾール 103 mg (0.39 mmol) を用いたことを除いては、実施例5と同様にして120 mg (収率55%)の標題化合物を得た。

5 g:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.73 - 1.96 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.93 (brd, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.26 - 7.41 (m, 7H), 7.51 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 480

## 【0066】

<実施例8> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {5 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] ペンチル} - 1H - ベンゾイミダゾール

4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン塩酸塩 100 mg (0.39 mmol) 及び製造例10から得られた1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 130 mg (0.39 mmol) を用いたことを除いては、実施例5と同様にして118 mg (収率59%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.72 - 1.86 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.94 (brd, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.23 - 7.41 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.68 (m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 515

## 【0067】

イミダゾール誘導体の製造 (実施例9 ~ 63)

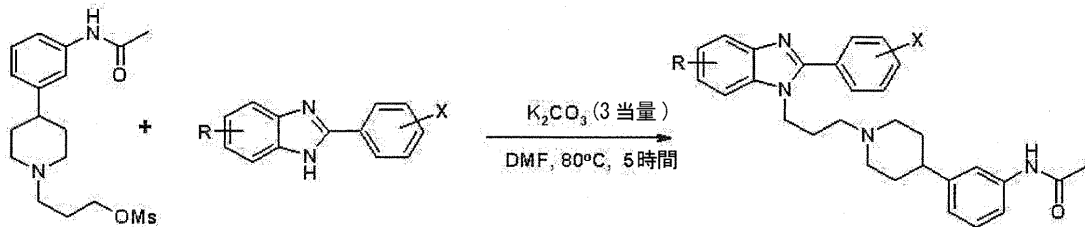
10

20

30

40

## 【化22】



## 【0068】

<実施例9> 2-(2-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール 10

2-(2-クロロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.31mmol)を5mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに、製造例4から得られた3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピルメタンスルホネート110mg(0.31mmol)と $K_2CO_3$  130mg(0.93mmol)とを添加した後、80で5時間攪拌した。反応混合液を50mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(50ml×2)し、水と水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して87mg(収率58%)の標題化合物を得た。 20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.59-1.75(m, 4H), 1.85-1.90(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.23(t, 2H), 2.38(m, 1H), 2.78(brd, 2H), 4.17(t, 2H), 6.93(d, 1H, J=7.5Hz), 7.24-7.56(m, 11H), 7.83(m, 1H); MS(m/e, M<sup>+</sup>): 486, 451, 375, 346, 269, 257

## 【0069】

<実施例10> 2-(3-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール 30

2-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.31mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして83mg(収率55%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.59(-1.78(m, 4H), 1.89-1.99(m, 4H), 2.16(m, 3H), 2.27(t, 2H), 2.46(m, 1H), 2.82(br-d, 2H), 4.38(t, 2H), 6.94(d, 1H), 7.24-7.50(m, 9H), 7.65(d, 1H), 7.78(s, 1H, NH), 7.83(d, 1H); MS(m/e, M<sup>+</sup>): 487

## 【0070】

<実施例11> 2-(4-ブロモフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール 40

2-(4-ブロモフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.25mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして70mg(収率51%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.93(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.26(t, 2H), 2.43(m, 1H), 2.79(brd, 2H), 4.36(t, 2H), 6.94(d, 1H), 7.25-7.37(m, 6H), 7.46(m, 1H), 7.66(m, 4H), 7.81(m, 1H); MS(m/e, M<sup>+</sup>): 531

## 【0071】

<実施例12> 2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール 50

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 70 mg (0.27 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 67 mg (収率 48%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.55 - 1.64 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.89 - 1.99 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.80 (br-d, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 521, 479, 345, 304, 289, 257, 231

【0072】

<実施例 13> 2 - (3 - プロモフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 70 mg (0.25 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 67 mg (収率 50%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 - 1.78 (m, 4H), 1.89 - 1.99 (m, 4H), 2.16 (m, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.83 (br-d, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.24 - 7.47 (m, 8H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.94 (s, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 531, 451, 357, 316, 257, 231

【0073】

<実施例 14> 2 - (2 - ヨードフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (2 - ヨードフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.31 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 88 mg (収率 49%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.65 - 1.82 (m, 4H), 1.92 - 2.05 (m, 4H), 2.15 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.92 (br-d, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.91 (d, 1H,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 7.20 - 7.53 (m, 10H), 7.83 (d, 1H,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 7.98 (d, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 578, 451, 347, 256, 231

【0074】

<実施例 15> 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.47 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 103 mg (収率 47%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.81 (br-d, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 7H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (dd, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 470

【0075】

<実施例 16> 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.38 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 110 mg (収率 56%) の標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.57 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.84 (brd, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 8H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.82 (d, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 521

## 【0076】

<実施例17> 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (2 - メトキシフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.44 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして98 mg (収率46%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.66 - 1.83 (m, 4H), 1.84 - 2.04 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.89 (br, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.23 - 7.37 (m, 4H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 482

## 【0077】

<実施例18> 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.44 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして102 mg (収率48%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.78 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.21 - 7.45 (m, 9H), 7.79 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 482

## 【0078】

<実施例19> 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.44 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして98 mg (収率46%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.61 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.79 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.36 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.23 - 7.43 (m, 6H), 7.68 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 482

## 【0079】

<実施例20> 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.42 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして114 mg (収率55%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (brd, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.36 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 6H), 7.44 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (

10

20

30

40

50

d, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 492

【0080】

<実施例 21> 2 - フェニル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - フェニル - 5, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0.45 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 123 mg ( 収率 57% ) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.65 ( m, 2 H ), 1.70 ( m, 2 H ), 1.91 ( m, 4 H ), 2.10 ( s, 3 H ), 2.26 ( t, 2 H ), 2.38 ( s, 3 H ), 2.40 ( s, 3 H ), 2.45 ( m, 1 H ), 2.80 ( brd, 2 H ), 4.29 ( t, 2 H ), 6.92 ( d, 1 H ), 7.19 ( dd, 2 H ), 7.32 ( d, 1 H ), 7.41 ( s, 1 H ), 7.47 ( m, 3 H ), 7.56 ( s, 1 H ), 7.71 ( dd, 2 H ), 7.95 ( s, 1 H ); MS ( m/e, M<sup>+</sup> ) : 480

10

【0081】

<実施例 22> 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0.39 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 118 mg ( 収率 59% ) の標題化合物を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.58 ( m, 2 H ), 1.74 ( m, 2 H ), 1.92 ( m, 4 H ), 2.13 ( s, 3 H ), 2.24 ( t, 2 H ), 2.38 ( s, 3 H ), 2.40 ( s, 3 H ), 2.46 ( m, 1 H ), 2.79 ( brd, 2 H ), 4.30 ( t, 2 H ), 6.93 ( d, 1 H ), 7.22 ( d, 2 H ), 7.33 ( s, 1 H ), 7.35 ( d, 1 H ), 7.46 ( s, 2 H ), 7.55 ( s, 1 H ), 7.66 ( d, 3 H ); MS ( m/e, M<sup>+</sup> ) : 515

【0082】

<実施例 23> 2 - フェニル - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - フェニル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0.48 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 103 mg ( 収率 46% ) の標題化合物を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.60 - 1.74 ( m, 4 H ), 1.89 - 1.98 ( m, 4 H ), 2.14 ( m, 3 H ), 2.27 ( t, 2 H ), 2.42 ( m, 1 H ), 2.49 ( s, 3 H ), 2.84 ( br-d, 2 H ), 4.32 ( t, 2 H ), 6.95 ( d, 1 H ), 7.13 ( m, 1 H ), 7.23 - 7.40 ( m, 5 H ), 7.49 - 7.59 ( m, 4 H ), 7.70 - 7.74 ( m, 3 H ); MS ( m/e, M<sup>+</sup> ) : 466, 438, 360, 291, 250, 231

【0083】

<実施例 24> 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0.41 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 101 mg ( 収率 49% ) の標題化合物を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.61 ( m, 2 H ), 1.73 ( m, 2 H ), 1.92 ( m, 4 H ), 2.14 ( s, 3 H ), 2.23 ( t, 2 H ), 2.45 ( m, 1 H ), 2.49 ( s, 3 H ), 2.51 ( s, 3 H ), 2.81 ( brd, 2 H ), 4.31 ( t, 2 H ), 6.92 ( brd, 1 H ), 7.13 ( dd, 1 H ), 7.23 ( d, 2 H ), 7.35 ( dd, 2 H ), 7.48 ( d, 2 H ), 7.59 ( s, 1 H ), 7.67 ( d, 3 H ); MS ( m/e, M<sup>+</sup> ) : 501

50



## 【0084】

<実施例25> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(4-クロロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.38 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして109 mg (収率55%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.76 (d, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.24 - 7.41 (m, 6H), 7.50 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.77 (d, 1H): MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 521

10

## 【0085】

<実施例26> 2-フェニル-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-フェニル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.47 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして121 mg (収率55%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.62 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.42 (d, 2H), 4.34 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.21 - 7.53 (m, 9H), 7.70 - 7.74 (m, 2H): MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 470

20

## 【0086】

<実施例27> 2-フェニル-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール 2-フェニル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.45 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして114 mg (収率53%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.62 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.82 (brd, 2H), 3.88 (d, 3H), 4.33 (t, 2H), 6.90 - 6.94 (m, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 4H), 7.49 (m, 3H), 7.67 - 7.73 (m, 3H): MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 482

30

## 【0087】

<実施例28> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(4-クロロフェニル)-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.38 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして108 mg (収率54%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.76 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.82 (brd, 2H), 3.89 (d, 3H), 4.33 (t, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 5H), 7.51 (d, 2H), 7.71 (m, 2H): MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 517

40

## 【0088】

<実施例29> 2-フェニル-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-フェニル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.43 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして106 mg (収率51%)の標題化合物を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 ) 1.65 - 1.81 (m, 4H), 1.90 - 2.00 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.82 (br-d, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.92 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 7.24 - 7.53 (m, 9H), 7.69 - 7.79 (m, 3H); MS (m/e,  $M^+$ ): 487

## 【0089】

<実施例30> 2-(4-フルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(4-フルオロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして70 mg (収率35%) の標題化合物を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.61 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (br-d, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.21 - 7.38 (m, 7H), 7.69 - 7.78 (m, 3H); MS (m/e,  $M^+$ ): 504

## 【0090】

<実施例31> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(4-クロロフェニル)-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして67 mg (収率33%) の標題化合物を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.80 (br-d, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 - 7.40 (m, 5H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (d, 2H); MS (m/e,  $M^+$ ): 505

## 【0091】

<実施例32> 2-フェニル-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-フェニル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.42 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして86 mg (収率43%) の標題化合物を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.76 (br-d, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 7.38 (s, 1H, NH), 7.57 - 7.59 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 483

## 【0092】

40

<実施例33> 2-(2-フルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(2-フルオロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして110 mg (収率56%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.62 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.76 (br, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.24 - 7.80 (m, 11H); MS (m/e,  $M^+$ ): 504, 288, 257, 231

50

## 【0093】

<実施例34> 2-(3-フルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして108 mg (収率54%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.64 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.87 - 1.95 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.82 (br, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.25 - 7.79 (m, 11H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 504, 476, 380, 329, 288, 257, 231

10

## 【0094】

<実施例35> 2-(3-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(3-クロロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.38 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして100 mg (収率51%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.61 - 1.75 (m, 4H), 1.88 - 1.96 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.81 (brd, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.25 - 7.79 (m, 11H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 520, 492, 409, 380, 302, 257, 231

20

## 【0095】

<実施例36> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール 2-(4-クロロフェニル)-5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.32 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして92 mg (収率50%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.60 - 1.77 (m, 4H), 1.88 - 1.98 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.80 (brd, 2H), 4.34 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.23 - 7.43 (m, 6H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.69 (d, 2H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 566, 536, 485, 348, 257, 231

30

## 【0096】

<実施例37> 2-(2-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

2-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.39 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして106 mg (収率53%)の標題化合物を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.58 - 1.75 (m, 4H), 1.82 - 1.91 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.76 (br, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 3H), 7.39 - 7.58 (m, 7H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 514, 499, 479, 374, 339, 283, 231

## 【0097】

<実施例38> 2-(3-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

50

ール

2 - (3 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.39 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 110 mg (収率 55%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62 - 1.78 (m, 4H), 1.90 - 1.98 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.84 (br, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.23 - 7.46 (m, 7H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.76 (s, 1H); MS (m/e, M+): 514

【0098】

<実施例 39> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 4, 5 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (3 - クロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.39 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 90 mg (収率 45%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.58 - 1.78 (m, 4H), 1.88 - 1.96 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.82 (br, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.11 - 7.35 (m, 6H), 7.48 (d, 2H), 7.68 (d, 2H); MS (m/e, M+): 514, 486, 403, 339, 298, 257, 231

【0099】

<実施例 40> 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 6 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.36 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 83 mg (収率 43%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.60 - 1.80 (m, 4H), 1.83 - 1.92 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.74 (brd, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.23 - 7.63 (m, 8H), 7.63 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H); MS (m/e, M+): 532

【0100】

<実施例 41> 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 6 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.36 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 80 mg (収率 41%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.63 ~ 7.23 (m, 8H), 7.15 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.27 (t, 2H), 2.74 (brd, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 ~ 1.96 (m, 4H), 1.57 ~ 1.80 (m, 4H); MS (m/e, M+): 532

【0101】

<実施例 42> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 5 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.36 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 57 mg (収率 30%)

10

20

30

40

50

)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.73~7.51 (m, 4H), 7.34~7.20 (m, 4H), 6.94 (dd, 1H), 4.27 (t, 2H), 2.74 (br d, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89~1.96 (m, 4H), 1.57~1.80 (m, 4H); MS (m/e,  $M^+$ ): 532

【0102】

<実施例43> 2-フェニル-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール

10

2-フェニル-5-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール100mg (0.36mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして97mg (収率50%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.75 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 7.22~7.43 (m, 6H), 6.96 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 2.81 (br d, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89~1.96 (m, 4H), 1.66~1.80 (m, 4H); MS (m/e,  $M^+$ ): 531

【0103】

<実施例44> 2-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

20

2-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg (0.37mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして92mg (収率47%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.85 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.19~7.51 (m, 7H), 6.94 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 2.80 (br d, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89~1.96 (m, 4H), 1.57~1.80 (m, 4H); MS (m/e,  $M^+$ ): 524

30

【0104】

<実施例45> 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg (0.38mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして103mg (収率52%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.53-1.64 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (br t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.41 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.39 (br t, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.92 (m, 1H), 7.22 (t, 1H,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.79 (d, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (m, 1H), 7.91 (d, 2H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ); MS (m/e,  $M^+$ ): 520 ( $M^+$ ), 231

40

【0105】

<実施例46> 2-(4-ピフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-ピフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg (0.37mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして105mg (収率54%)の標題化合物を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 - 1.75 (m, 4H), 1.89 - 2.03 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.26 - 7.47 (m, 8H), 7.57 (br s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.83 (m, 3H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 528 ( $\text{M}^+$ ), 297, 231, 70

## 【0106】

<実施例47> 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.35 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして95 mg (収率50%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.67 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.90 - 2.03 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.28 (br t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 2.43 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.38 (br t, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 6.95 (m, 1H), 7.04 - 7.40 (m, 12H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.81 (m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 544 ( $\text{M}^+$ ), 327, 231, 70

## 【0107】

<実施例48> 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.47 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして98 mg (収率44%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.73 ~ 7.83 (m, 2H), 7.20 ~ 7.73 (m, 10H), 6.96 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 2.81 (br d, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.88 ~ 1.96 (m, 4H), 1.55 ~ 1.78 (m, 4H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 470

## 【0108】

<実施例49> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 5, 7 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (3 - クロロフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.45 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして100 mg (収率43%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.58 - 1.79 (m, 4H), 1.87 - 1.96 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.80 (br, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 4H), 7.47 (d, 2H), 7.47 (d, 2H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 514

## 【0109】

<実施例50> 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.43 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして107 mg (収率51%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.64 (m, 2H), 1.76 (br d, 2H), 1.90 - 2.04 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (t

10

20

30

40

50

, 2 H), 2.44 (m, 1 H), 2.82 (br, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 7 H), 7.45 - 7.59 (m, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 488

【0110】

<実施例51> 2-(4-シアノフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-シアノフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.45 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして103 mg (収率48%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (m, 2 H), 1.71 (br d, 2 H), 1.85 - 2.01 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.16 (t, 2 H), 2.41 (m, 1 H), 2.72 (br, 2 H), 4.44 (t, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 4 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.83 (m, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.94 (d, 2 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 477

10

【0111】

<実施例52> 2-(3-シアノフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(3-シアノフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.45 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして96 mg (収率45%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.55 (m, 2 H), 1.71 (br d, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (t, 2 H), 2.41 (m, 1 H), 2.72 (br, 2 H), 4.43 (t, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 7.24 - 7.49 (m, 7 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.80 (m, 2 H), 8.05 - 8.11 (m, 2 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 477

20

【0112】

<実施例53> 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして93 mg (収率46%)の標題化合物を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (m, 2 H), 1.74 (br d, 2 H), 1.85 - 1.96 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.21 (t, 2 H), 2.41 (m, 1 H), 2.77 (br, 2 H), 4.24 (t, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 8 H), 7.49 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 505

【0113】

<実施例54> 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして86 mg (収率43%)の標題化合物を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (m, 2 H), 1.74 (br d, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (t, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.78 (br, 2 H), 4.16 (t, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.16 - 7.37 (m, 8 H), 7.52 (m, 2 H), 7.82 (d, 1 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 505

【0114】

<実施例55> 2-(3-ニトロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフ

50

エニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(3-ニトロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.42mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして97mg(収率47%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.48(m, 2H), 1.72(brd, 2H), 1.88-2.04(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.27(t, 2H), 2.41(m, 1H), 2.78(br, 2H), 4.45(t, 2H), 6.89(d, 1H), 7.24-7.39(m, 5H), 7.51(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.84(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.66(s, 1H); MS(m/e,  $\text{M}^+$ ): 497

【0115】

<実施例56>2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.38mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして62mg(収率31%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.68-1.82(m, 4H), 1.84-2.03(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.35(t, 2H), 2.38(m, 1H), 2.88(br, 2H), 3.70(s, 3H), 4.06(t, 2H), 6.95(d, 1H), 6.99(d, 1H), 7.23-7.47(m, 7H), 7.58(s, 1H), 7.80(d, 1H); MS(m/e,  $\text{M}^+$ ): 517

【0116】

<実施例57>2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.36mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして96mg(収率50%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.46(m, 2H), 1.72(brd, 2H), 1.84-1.94(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.18(t, 2H), 2.41(m, 1H), 2.88(br, 2H), 4.20(t, 2H), 6.87(d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.35-7.42(m, 4H), 7.52(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.85(d, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.47(s, 1H); MS(m/e,  $\text{M}^+$ ): 532

【0117】

<実施例58>2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.39mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして54mg(収率27%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.66-1.82(m, 4H), 1.84-1.99(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.34(t, 2H), 2.36(m, 1H), 2.89(br, 2H), 3.67(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.04(t, 2H), 6.60(d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 6.64(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 6.97(d, 1H), 7.21-7.42(m, 6H), 7.50(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(m, 1H); MS(m/e,  $\text{M}^+$ ): 512

【0118】

<実施例59>2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50



2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 36 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 92 mg ( 収率 48% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 59 ( m , 2 H ) , 1 . 75 ( brd , 2 H ) , 1 . 86 - 1 . 94 ( m , 4 H ) , 2 . 16 ( s , 3 H ) , 2 . 20 ( t , 2 H ) , 2 . 39 ( s , 3 H ) , 2 . 41 ( m , 1 H ) , 2 . 42 ( s , 3 H ) , 2 . 80 ( br , 2 H ) , 4 . 18 ( t , 2 H ) , 6 . 92 ( d , 1 H ) , 7 . 16 - 7 . 34 ( m , 4 H ) , 7 . 37 ( s , 1 H ) , 7 . 46 ( s , 1 H ) , 7 . 57 - 7 . 63 ( m , 2 H ) ; MS ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 533

【 0119 】

<実施例 60> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 37 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 46 mg ( 収率 24% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 28 ( m , 2 H ) , 1 . 62 ( brd , 2 H ) , 1 . 72 - 1 . 91 ( m , 4 H ) , 2 . 21 ( s , 3 H ) , 2 . 22 ( t , 2 H ) , 2 . 33 ( m , 1 H ) , 2 . 65 ( brd , 2 H ) 4 . 43 ( t , 2 H ) , 4 . 84 ( brs , 1 H ,  $\text{NH}_2$  ) , 5 . 70 ( brs , 1 H ,  $\text{NH}_2$  ) , 6 . 88 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 24 ( m , 2 H ) , 7 . 48 ( d , 1 H ) , 7 . 53 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 57 ( m , 1 H ) , 7 . 71 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 80 ( s , 1 H ) , 7 . 90 ( dd , 1 H ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  ,  $1 . 5 \text{ Hz}$  ) , 8 . 32 ( d , 1 H ,  $J = 1 . 5 \text{ Hz}$  ) ; MS ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 530

【 0120 】

<実施例 61> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 6 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 37 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 49 mg ( 収率 25% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 61 ( m , 2 H ) , 1 . 72 ( brd , 2 H ) , 1 . 86 - 2 . 04 ( m , 4 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 2 . 22 ( t , 2 H ) , 2 . 41 ( m , 1 H ) , 2 . 74 ( br , 2 H ) 4 . 44 ( t , 2 H ) , 4 . 83 ( brs , 1 H ,  $\text{NH}_2$  ) , 5 . 85 ( brs , 1 H ,  $\text{NH}_2$  ) , 6 . 92 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 23 ( dd , 1 H ) , 7 . 36 ( s , 1 H ) , 7 . 43 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 54 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 69 ( m , 2 H ) , 7 . 49 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 80 ( d , 1 H ,  $J = 8 . 6 \text{ Hz}$  ) , 8 . 30 ( s , 1 H ) ; MS ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 530

【 0121 】

<実施例 62> 2 - ( 3 - カルバモイルフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - ( 3 - カルバモイルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 42 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 95 mg ( 収率 46% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 05 ( m , 2 H ) , 1 . 51 ( brd , 2 H ) , 1 . 68 - 1 . 82 ( m , 4 H ) , 1 . 97 ( m , 2 H ) , 2 . 23 ( m , 1 H ) , 2 . 25 ( s , 3 H ) , 2 . 51 ( brd , 2 H ) 4 . 05 ( t , 2 H ) , 5 . 98 ( brs , 1 H ,  $\text{NH}_2$  ) , 6 . 79 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 87 ( s , 1 H ) , 7 . 18 ( dd , 1 H ) , 7 . 35 - 7 . 37 ( m , 3 H ) , 7 . 55 ( d

10

20

30

40

50

d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.78 (s, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 495

【0122】

<実施例63> 2-(2-ヒドロキシフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

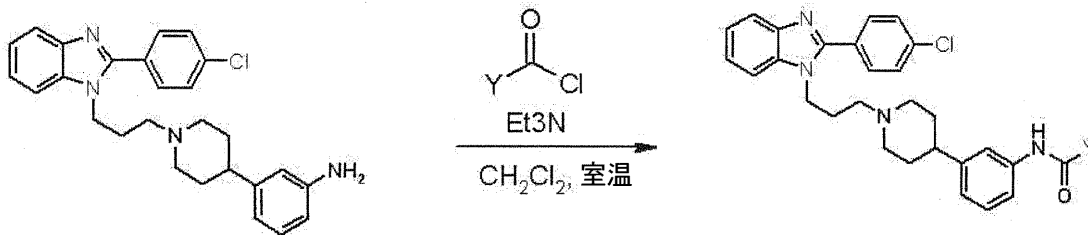
2-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.47 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして 50 mg (収率 23%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.72 - 1.84 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 3.13 (brd, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.07 - 7.29 (m, 7H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 8.55 (d, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 468

【0123】

イミダゾール誘導体の製造 (実施例64~67)

【化23】



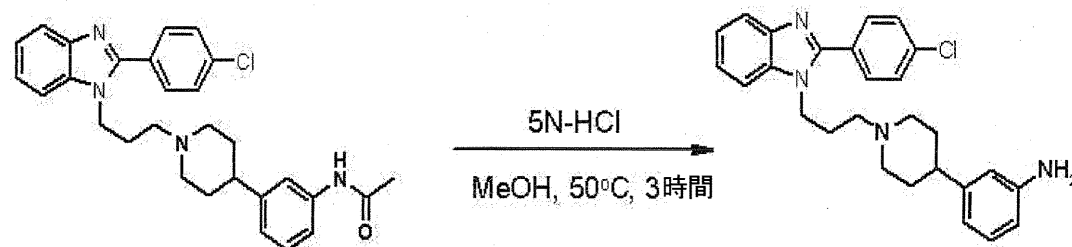
【0124】

<実施例64> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-イソブチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

【0125】

段階1) 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

【化24】



実施例4から得られた2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール 1.5 g (3.08 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解した後、ここに 5 N - HCl 水溶液 10 ml を加えてから 50 で 3 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮させ、さらに水 (60 ml) を加えて溶解した後、pH を 8 以上に調整した。その後、酢酸エチルで抽出 (80 ml × 2) し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した後、抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒は減圧下で留去し、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製して 1.19 g (収率 87%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (m, 2H), 1.74 (m

10

20

30

40

50

, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 4 H), 2.25 (t, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.82 (br s, 2 H), 3.63 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.36 (t, 2 H), 6.53 (m, 2 H), 6.60 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.81 (m, 1 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 445

【0126】

段階2) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - イソブチリルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

前記段階1から得られた2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール70 g (0.157 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、ここにトリエチルアミン0.044 ml (0.31 mmol) とイソブチリルクロリド0.02 ml (0.19 mmol) とを徐々に加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合液に水 (30 ml) を添加し、ジクロロメタンで抽出 (30 ml × 2) した後、抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% - MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製して70 mg (収率86%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.71 - 1.85 (m, 4 H), 1.97 - 2.06 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.34 (t, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.95 (br d, 2 H), 4.22 (t, 2 H), 6.97 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.20 - 7.38 (m, 6 H), 7.43 (br s, 1 H, NH), 7.67 (m, 1 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 515

【0127】

<実施例65> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - ベンゾイルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

前記実施例64の段階1から得られた2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール70 mg (0.157 mmol) 及びベンゾイルクロリド0.022 ml (0.19 mmol) を用いたことを除いては、実施例64と同様にして77 mg (収率90%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.71 (t, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.27 (t, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.84 (br - d, 2 H), 4.37 (t, J = 14.4, 2 H), 7.01 (d, J = 7.5, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.51 (m, 7 H), 7.72 (d, 2 H), 7.86 (m, 4 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 549, 490, 443, 408

【0128】

<実施例66> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - (3 - クロロベンゾイルアミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

前記実施例64の段階1から得られた2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール70 mg (0.157 mmol) を4 - クロロベンゾイルクロリド0.024 ml (0.19 mmol) を用いたことを除いては、実施例64と同様にして84 mg (収率92%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (m, 2 H), 1.78 (d, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 2.26 (t, 2 H), 2.47 (m, 1 H), 2.85 (br - d, 2 H), 4.37 (t, J = 14.7, 2 H), 7.00 (d, J = 37.8 Hz, 1 H), 7.33 (m, 5 H), 7.52 (m, 5 H), 7.85 (m, 6 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 584, 529

, 475, 441

【0129】

<実施例67> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

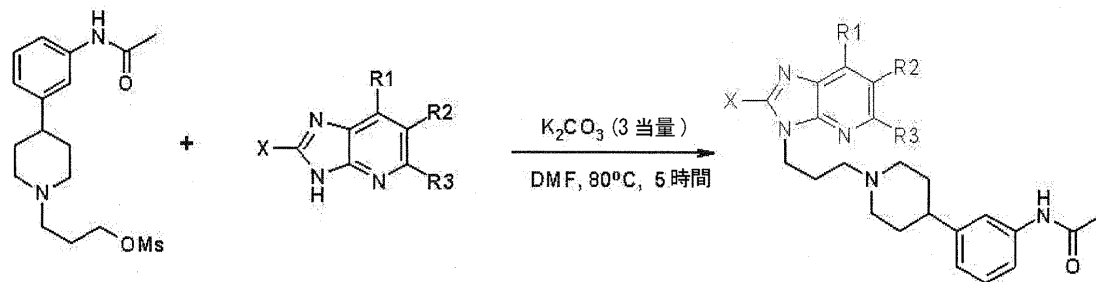
前記実施例64の段階1から得られた2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.157mmol)及びp-トルオイルクロリド0.025ml(0.19mmol)を用いたことを除いては、実施例64と同様にして77mg(収率87%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.71(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.98(m, 2H), 2.03(m, 2H), 2.31(t, 2H), 2.42(s, 3H) 2.47(m, 1H) 2.89(br-d, 2H), 4.37(t, J = 14.7, 2H), 7.00(d, 1H) 7.32(m, 5H), 7.50(m, 5H), 7.80(m, 6H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 563, 532, 499, 458

【0130】

イミダゾール誘導体の製造(実施例68~70)

【化25】



【0131】

<実施例68> 6-ブロモ-5-メチル-2-フェニル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6-ブロモ-5-メチル-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100mg(0.35mmol)を5mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに製造例4から得られた3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピルメタンスルホネート240mg(0.68mmol)と $\text{K}_2\text{CO}_3$  282mg(2.04mmol)とを添加した後、80で5時間攪拌した。反応混合液を50mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(50ml×2)し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%-MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )で精製して90mg(収率47%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.57(m, 2H), 1.72(m, 2H), 2.01(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.35(t, 2H), 2.37(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.84(br-d, 2H), 4.47(t, 2H), 6.92(d, 1H), 7.21-7.36(m, 3H), 7.54(t, 3H), 7.77(t, 2H), 8.17(s, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 546

【0132】

<実施例69> 5-メチル-2-フェニル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5-メチル-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100mg(0.47mmol)を用いたことを除いては、実施例68と同様にして98mg(収率45%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 - 1.75 (m, 4 H), 1.90 (br t, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.32 (t, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.84 (br, 2 H), 4.50 (t, 2 H), 6.92 (d, 1 H,  $J = 7.2$  Hz), 7.10 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.23 - 7.39 (m, 3 H), 7.50 - 7.54 (m, 3 H), 7.78 (m, 2 H), 7.93 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz); MS (m/e,  $M^+$ ): 467

## 【0133】

<実施例70> 2-(ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

10

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 26.1 mg (0.11 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして46 mg (収率84%)の標題化合物を得た。

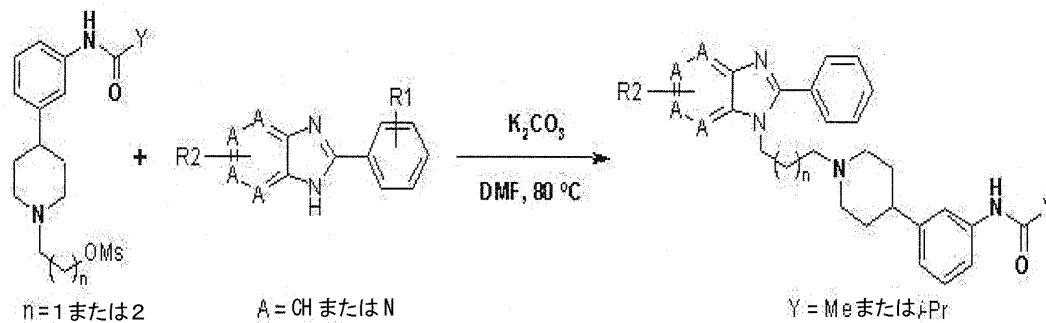
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.61 - 1.78 (m, 4 H), 1.89 - 2.01 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.28 (br t, 2 H,  $J = 6.6$  Hz), 2.42 (m, 1 H), 2.83 (m, 2 H), 4.36 (br t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 6.02 (s, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 7.20 - 7.38 (m, 7 H), 7.45 (m, 1 H), 7.71 (br s, 1 H), 7.79 (m, 1 H); MS (m/e,  $M^+$ ): 496 ( $M^+$ ), 265, 231, 70.

20

## 【0134】

イミダゾール誘導体の製造(実施例71~87)

## 【化26】



30

## 【0135】

<実施例71> 2-(4-クロロフェニル)-1-{2-[4-(3-イソブチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]エチル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-クロロフェニル)ベンゾイミダゾール 70 mg (0.31 mmol) 及び製造例5と同様に製造された3-[4-(3-イソブチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]エチルメタンスルホネート 115 mg (0.31 mmol) を用いたことを除いては、実施例1と同様にして45 mg (収率31%)の標題化合物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.25 (d, 6 H), 1.52 - 1.86 (m, 4 H), 2.12 (m, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.79 (t, 2 H), 2.86 (br d, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 6.92 (d, 1 H,  $J = 7.2$  Hz), 7.10 (s, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 3 H), 7.47 (m, 2 H), 7.52 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.79 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.84 (m, 1 H); MS (m/e,  $M^+$ ): 500

## 【0136】

<実施例72> 2-フェニル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 100 mg (0.51 mmol)

50

)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして74 mg (収率32%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.64 (m, 2H), 1.78 (br d, 2H), 1.99 (br t, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.37 - 2.48 (m, 4H), 2.94 (br d, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.94 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 - 7.50 (m, 5H), 7.74 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 8.18 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 8.50 (d, 2H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 453

【0137】

<実施例73> 2-フェニル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-d]ピリジン

2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン100 mg (0.51 mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして30 mg (収率13%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.57 - 1.75 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.83 (br d, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.95 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.21 - 7.35 (m, 4H), 7.55 (m, 4H), 7.80 (m, 2H), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.40 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.50 (d, 2H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 453

【0138】

<実施例74> 5-ブロモ-6-メチル-2-フェニル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-e]ピリジン

6-ブロモ-5-メチル-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100 mg (0.35 mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして15 mg (収率8%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.61 (m, 2H), 1.73 (br d, 2H), 1.86 - 2.03 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.83 (br d, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.93 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.21 - 7.37 (m, 3H), 7.51 - 7.55 (m, 4H), 7.78 (m, 2H), 8.02 (s, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 546

【0139】

<実施例75> 6-メチル-2-フェニル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-e]ピリジン

5-メチル-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100 mg (0.47 mmol)を用いたことを除いては、実施例9と同様にして13 mg (収率6%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 - 1.75 (m, 4H), 1.90 (br t, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.84 (br, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.92 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.23 - 7.39 (m, 3H), 7.50 - 7.54 (m, 4H), 7.70 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.78 (m, 2H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 467

【0140】

<実施例76> 2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール100 mg (0

10

20

30

40

50

. 39 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 85 mg (収率 43%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.41 (m, 2H), 1.66 (brd, 2H), 1.82 - 2.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.72 (brd, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.44 (t, 2H), 6.89 (d, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.10 (s, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $7.8 \text{ Hz}$ ), 7.78 (brs, 1H, NH), 7.82 (m, 1H), 8.00 (d, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 8.20 (d, 1H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 8.44 (d, 1H,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ ); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 510

10

## 【0141】

<実施例 77> 2 - (4 - エチルフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - エチルフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.45 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 117 mg (収率 54%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (t, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.72 (q, 2H), 2.83 (brd, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.95 (d, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.24 - 7.39 (m, 7H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.80 (m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 480

20

## 【0142】

<実施例 78> 2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - シアノフェニル) - 5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.40 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 113 mg (収率 56%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.40 - 1.45 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.85 - 2.04 (m, 4H), 2.14 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.74 (brd, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.91 (d, 1H,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 7.47 (d, 1H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J = 10.9 \text{ Hz}$ ), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 7.92 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 505

30

## 【0143】

<実施例 79> 2 - (m - トリル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1H - ベンゾイミダゾール

2 - (m - トリル) - 1H - ベンゾイミダゾール 100 mg (0.48 mmol) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 132 mg (収率 59%) の標題化合物を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.67 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (brd, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.94 (d, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.24 (m, 2H), 7.29 - 7.51 (m, 7H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ ); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 505

## 【0144】

<実施例 80> 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 5, 6 - ジメチル - 1H -

50

## ベンゾイミダゾール

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 36 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 86 mg ( 収率 45% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 66 - 1 . 80 ( m , 4 H ) , 1 . 89 - 1 . 95 ( m , 4 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 2 . 23 ( t , 2 H ) , 2 . 40 ( s , 3 H ) , 2 . 43 ( s , 3 H ) , 2 . 47 ( m , 1 H ) , 2 . 82 ( brd , 2 H ) , 4 . 10 ( t , 2 H ) , 6 . 96 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 16 ( m , 1 H ) , 7 . 24 - 7 . 32 ( m , 4 H ) , 7 . 37 ( s , 1 H ) , 7 . 51 - 7 . 58 ( m , 2 H ) ;  $\text{MS}$  ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 533

【 0145】

<実施例 81> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 39 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 30 mg ( 収率 15% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 57 - 1 . 73 ( m , 4 H ) , 1 . 80 - 2 . 03 ( m , 4 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 2 . 20 ( t , 2 H ) , 2 . 44 ( m , 1 H ) , 2 . 78 ( brd , 2 H ) , 4 . 44 ( t , 2 H ) , 6 . 94 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  ) , 7 . 24 ( m , 1 H ) , 7 . 33 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( m , 4 H ) , 7 . 74 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 87 ( d , 1 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 8 . 04 ( s , 1 H ) ;  $\text{MS}$  ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 512

【 0146】

<実施例 82> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 6 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 39 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 60 mg ( 収率 30% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 57 ( m , 2 H ) , 1 . 75 ( m , 2 H ) , 1 . 88 - 1 . 95 ( m , 4 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 2 . 21 ( t , 2 H ) , 2 . 41 ( m , 1 H ) , 2 . 78 ( brd , 2 H ) , 4 . 43 ( t , 2 H ) , 6 . 94 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  ) , 7 . 24 ( m , 1 H ) , 7 . 29 ( m , 1 H ) , 7 . 40 ( s , 1 H ) , 7 . 56 ( m , 4 H ) , 7 . 72 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 8 . 14 ( s , 1 H ) ;  $\text{MS}$  ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 512

【 0147】

<実施例 83> 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 40 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 32 mg ( 収率 16% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 60 - 1 . 80 ( m , 4 H ) , 1 . 90 - 1 . 98 ( m , 4 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 2 . 24 ( t , 2 H ) , 2 . 45 ( m , 1 H ) , 2 . 81 ( brd , 2 H ) , 4 . 33 ( t , 2 H ) , 6 . 96 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 06 ( m , 1 H ) , 7 . 19 - 7 . 36 ( m , 4 H ) , 7 . 53 ( m , 2 H ) , 7 . 69 - 7 . 77 ( m , 3 H ) ;  $\text{MS}$  ( m/e ,  $\text{M}^+$  ) : 505

【 0148】

<実施例 84> 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - { 3 - [ 4 - (3 - アセチルアミノフェニル) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール 100 mg ( 0 . 40 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 9 と同様にして 28 mg ( 収率 14

10

20

30

40

50



% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.65 - 1.81 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.83 (brd, 2H), 4.33 (t, 2H), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 7.21 - 7.28 (m, 5H), 7.36 (d, 1H, 7.8 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.69 - 7.77 (m, 3H); MS (m/e,  $M^+$ ): 505

【0149】

<実施例85> 2-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール 10  
2-(4-クロロフェニル)-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.36 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして21 mg (収率11%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.64 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.96 - 2.04 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.78 (brd, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.42 (d, 1H,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (d, 2H,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (d, 1H,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (dd, 1H,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2.1 Hz), 8.54 (d, 1H,  $J = 2.1\text{ Hz}$ ); MS (m/e,  $M^+$ ): 532 20

【0150】

<実施例86> 2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール  
2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.34 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして52 mg (収率28%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.58 - 1.67 (m, 2H), 1.74 (brd, 2H), 1.82 - 1.88 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.19 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.78 (brd, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 6.94 (d, 1H,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (d, 1H,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 7.07 (dd, 1H,  $J = 8.1$ , 1.8 Hz), 7.21 - 7.30 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.55 (s, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 545 30

【0151】

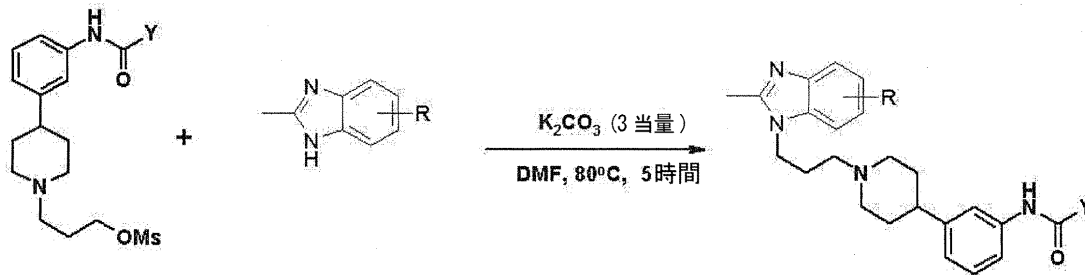
<実施例87> 2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール 40  
2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール 100 mg (0.34 mmol) を用いたことを除いては、実施例9と同様にして59 mg (収率32%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.64 (m, 2H), 1.76 (brd, 2H), 1.84 - 1.90 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.80 (brd, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.49 (d, 1H,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.55 (s, 1H); MS (m/e,  $M^+$ ): 545 50

## 【0152】

イミダゾール誘導体の製造（実施例88～90）

## 【化27】



10

## 【0153】

<実施例88> 2-メチル-1-〔3-〔4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル〕プロピル〕-1H-ベンゾイミダゾール

2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.75mmol)を5mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに製造例4から得られた3-〔4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル〕プロピルメタンスルホネート265mg(0.75mmol)と $K_2CO_3$  310mg(2.25mmol)とを添加した後、80で5時間攪拌処理した。反応混合液を50mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(50ml×2)し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%-MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して160mg(収率55%)の標題化合物を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.71-1.85(m, 4H), 1.97-2.06(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.34(t, 2H), 2.48(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.95(brd, 2H), 4.22(t, 2H), 6.97(d, 1H, J=7.5Hz), 7.20-7.38(m, 6H), 7.43(brs, 1H, NH), 7.67(m, 1H); MS(m/e, M<sup>+</sup>): 390, 375, 348, 257, 245, 231, 159

## 【0154】

<実施例89> 2-メチル-1-〔3-〔4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル〕プロピル〕-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.62mmol)を用いたことを除いては、実施例88と同様にして145mg(収率56%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-1.85(m, 4H), 1.96-2.04(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.33(t, 2H), 2.35(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.48(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.94(brd, 2H), 4.16(t, 2H), 6.91(d, 1H, J=7.5Hz), 7.12(s, 1H), 7.21-7.37(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.62(brs, 1H, NH); MS(m/e, M<sup>+</sup>): 418, 403, 376, 257, 245, 231, 187, 174

40

## 【0155】

<実施例90> 2-メチル-1-〔3-〔4-(3-イソブチリルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル〕プロピル〕-1H-ベンゾイミダゾール

2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール100mg(0.75mmol)を5mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに3-〔4-(3-イソブチリルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル〕プロピルメタンスルホネート286mg(0.75mmol)と $K_2CO_3$  310mg(2.25mmol)とを添加した後、80で5時間攪拌処理した。反応混合液を50mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(50ml×2)し、水と

50

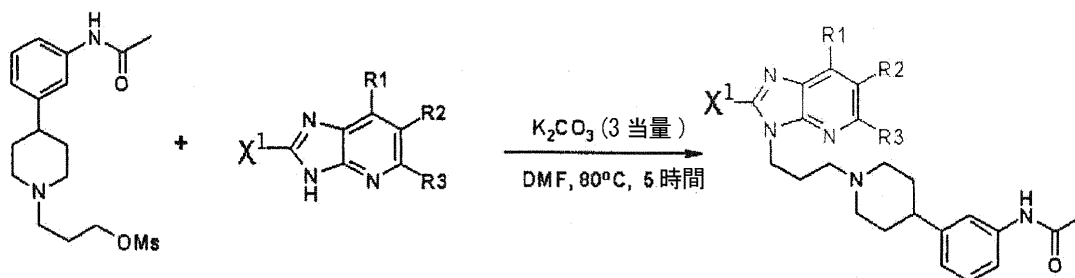
水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5% - MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）で精製して159 mg（収率51%）の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.25 (d, 6H), 1.74 - 1.83 (m, 4H), 1.97 - 2.05 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.95 (br d, 2H), 4.22 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 5H), 7.53 (br s, 1H, NH), 7.70 (m, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 418

【0156】

イミダゾール誘導体の製造（実施例91～97）

【化28】



【0157】

<実施例91> 2,5-ジメチル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,5-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100 mg (0.68 mmol)を5 mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに製造例4から得られた3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピルメタンスルホネート240 mg (0.68 mmol)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 282 mg (2.04 mmol)とを添加した後、80℃で5時間攪拌処理した。反応混合液を50 mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(50 ml × 2)し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5% - MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）で精製して124 mg（収率45%）の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.67 - 1.81 (m, 4H), 1.96 - 2.05 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 2.38 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.96 (br-d, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (m, 3H), 7.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 405

【0158】

<実施例92> 6-ブロモ-2,5-ジメチル-3-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6-ブロモ-2,5-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100 mg (0.44 mmol)を用いたことを除いては、実施例91と同様にして100 mg（収率47%）の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.67 - 1.83 (m, 4H), 1.96 - 2.06 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 2.36 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.94 (br-d, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.95 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.21 - 7.42 (m, 4H), 8.02 (s, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 484, 469,

10

20

30

40

50

2 6 7 , 2 4 5 , 2 3 1

【 0 1 5 9 】

<実施例 9 3 > 6 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチル  
アミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピ  
リジン

6 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 1 0 0  
m g ( 0 . 4 1 m m o l ) を用いたことを除いては、実施例 9 1 と同様にして 9 4 m g (  
収率 4 6 % ) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 4 7 ( t , 3 H ) , 1 . 6 8 - 1  
. 8 3 ( m , 4 H ) , 1 . 9 6 - 2 . 0 7 ( m , 4 H ) , 2 . 1 6 ( m , 3 H ) , 2 . 3  
8 ( t , 2 H ) , 2 . 4 6 ( m , 1 H ) , 2 . 7 2 ( s , 3 H ) , 2 . 9 4 ( b r - d ,  
2 H ) , 2 . 9 9 ( q , 2 H ) , 4 . 2 7 ( t , 2 H ) , 6 . 9 5 ( d , 1 H , J = 6  
. 9 H z ) , 7 . 2 1 - 7 . 4 3 ( m , 4 H ) , 8 . 0 6 ( s , 1 H ) ; M S ( m / e ,  
M <sup>+</sup> ) : 4 9 9 , 4 9 7 , 4 6 8 , 2 8 0 , 2 4 5 , 2 3 1

10

【 0 1 6 0 】

<実施例 9 4 > 6 - ブロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチル  
アミノフェニル ) - ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ]  
ピリジン

6 - ブロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 1 0 0  
m g ( 0 . 3 7 m m o l ) を用いたことを除いては、実施例 9 1 と同様にして 8 7 m g (  
収率 4 5 % ) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 0 . 9 8 ( m , 3 H ) , 1 . 2 5 ( m  
, 3 H ) , 1 . 8 4 ( m , 6 H ) , 1 . 9 7 ( m , 3 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 2 .  
3 7 ( m , 2 H ) , 2 . 9 6 ( m , 5 H ) , 4 . 2 5 ( t , 2 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H  
) , 7 . 3 2 ( m , 2 H ) , 7 . 6 2 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( s , 1 H ) : M S ( m /  
e , M <sup>+</sup> ) : 5 2 6 , 4 6 8 , 4 4 7

20

【 0 1 6 1 】

<実施例 9 5 > 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノ  
フェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 1 0 0 m g ( 0 . 4 9 m m o l ) を用いたことを除いては、実施例 9 1 と同様にして 1 0 6 m g ( 収率 4 7 % ) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 0 . 9 8 ( m , 3 H ) , 1 . 4 5 ( m  
, 2 H ) , 1 . 8 2 ( m , 6 H ) , 2 . 0 4 ( m , 4 H ) , 2 . 1 2 ( s , 3 H ) , 2 .  
4 2 ( m , 3 H ) , 2 . 5 9 ( s , 6 H ) , 2 . 9 6 ( m , 4 H ) , 4 . 3 1 ( t , 2 H  
) , 6 . 9 7 ( d , 1 H ) , 7 . 2 3 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 ( m , 2 H ) , 7 . 5 5 ( s , 1 H ) : M S ( m / e , M <sup>+</sup> ) : 4 6 1 , 4 3 2 , 4 0 4

30

【 0 1 6 2 】

<実施例 9 6 > 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 -  
アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5  
- b ] ピリジン

2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジ  
ン 1 0 0 m g ( 0 . 3 5 m m o l ) を用いたことを除いては、実施例 9 1 と同様にして 8  
3 m g ( 収率 4 4 % ) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 0 . 9 7 ( m , 3 H ) , 1 . 4 6 ( m  
, 2 H ) , 1 . 8 6 ( m , 6 H ) , 2 . 0 4 ( m , 4 H ) , 2 . 1 1 ( s , 3 H ) , 2 .  
3 2 ( s , 6 H ) , 2 . 4 8 ( m , 3 H ) , 2 . 9 9 ( m , 6 H ) , 4 . 3 5 ( t , 2 H  
) , 6 . 9 5 ( d , 1 H ) , 7 . 1 5 ( m , 2 H ) , 7 . 3 8 ( m , 5 H ) , 7 . 4 4 ( s , 1 H ) : M S ( m / e , M <sup>+</sup> ) : 5 3 7 , 5 0 8 , 4 8 2

40

【 0 1 6 3 】

50

<実施例 97> 2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセチルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

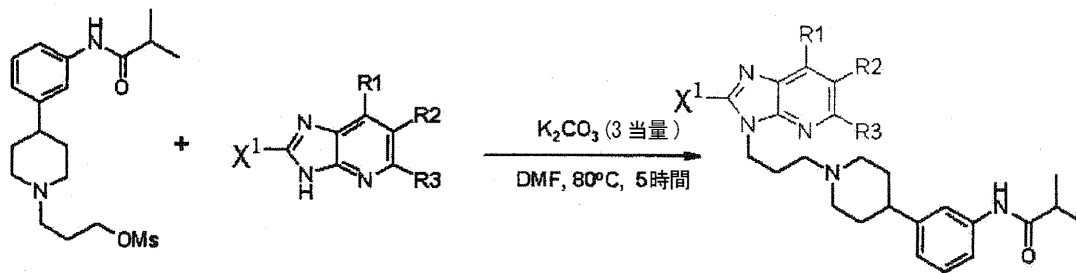
2 - ブチル - 5 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 100 mg ( 0.37 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 91 と同様にして 83 mg ( 収率 43% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.98 ( m, 3 H ), 1.46 ( m, 2 H ), 1.78 ( m, 4 H ), 1.95 ( m, 3 H ), 2.10 ( m, 5 H ), 2.44 ( m, 3 H ), 2.63 ( s, 2 H ), 3.03 ( m, 4 H ), 4.35 ( t, 2 H ), 6.96 ( d, 1 H ), 7.22 ( m, 4 H ), 7.75 ( m, 4 H ), 7.92 ( s, 1 H ) : MS ( m/e,  $\text{M}^+$  ) : 524, 509, 495

【 0164 】

イミダゾール誘導体の製造 ( 実施例 98 ~ 103 )

【 化 29 】



【 0165 】

<実施例 98> 6 - ブロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

6 - ブロモ - 2 - ブチル - 5 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 100 mg ( 0.37 mmol ) を 5 ml の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに製造例 5 から得られた 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピルメタンスルホネート 140 mg ( 0.37 mmol ) と  $\text{K}_2\text{CO}_3$  155 mg ( 1.11 mmol ) とを添加した後、80 で 5 時間攪拌処理した。反応混合液を 50 ml の水と合わせ、酢酸エチルで抽出 ( 50 ml  $\times$  2 ) し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 5% - MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) で精製して 94 mg ( 収率 46% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.97 ( t, 3 H ), 1.24 ( m, 9 H ), 1.50 ( m, 3 H ), 1.82 ( m, 10 H ), 2.50 ( m, 5 H ), 2.89 ( m, 4 H ), 3.01 ( m, 5 H ), 4.30 ( t, 2 H ), 6.97 ( d, 1 H ), 7.30 ( m, 2 H ), 7.53 ( d, 1 H ), 8.05 ( s, 1 H ) : MS ( m/e,  $\text{M}^+$  ) : 554

【 0166 】

<実施例 99> 2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 - { 3 - [ 4 - ( 3 - イソブチリルアミノフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

2 - ブチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 100 mg ( 0.49 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 98 と同様にして 108 mg ( 収率 45% ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 0.98 ( m, 3 H ), 1.23 ( m, 7 H ), 1.50 ( m, 2 H ), 1.84 ( m, 7 H ), 2.06 ( m, 5 H ), 2.57 ( m, 7 H ), 3.03 ( m, 4 H ), 4.31 ( t, 2 H ), 6.83 ( s, 1

H), 6.96 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.46 (s, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 489, 460, 432

【0167】

<実施例100> 2-ブチル-5,7-ジメチル-6-フェニル-3-{3-[4-(3-イソブチリルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2-ブチル-5,7-ジメチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100mg(0.35mmol)を用いたことを除いては、実施例98と同様にして91mg(収率46%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (t, 3H), 1.23 (m, 7H), 1.54 (m, 2H), 1.86 (m, 6H), 2.04 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.43 (m, 4H), 2.99 (m, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.38 (m, 6H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 565, 536, 508

10

【0168】

<実施例101> 2-ブチル-5-メチル-6-ピリジン-2-イル-3-{3-[4-(3-イソブチリルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2-ブチル-5-メチル-6-ピリジン-2-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン100mg(0.37mmol)を用いたことを除いては、実施例98と同様にして84mg(収率41%)の標題化合物を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (m, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.93 (m, 8H), 2.45 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.96 (m, 5H), 4.36 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.71 (m, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 552, 523, 509

【0169】

<実施例102> 2-ブチル-5-ホルミル-6-フェニル-3-{3-[4-(3-イソブチリルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

30

2-ブチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド100mg(0.36mmol)を用いたことを除いては、実施例98と同様にして95mg(収率47%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.02 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 8H), 2.16 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.21-7.48 (m, 8H), 7.95 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 565

【0170】

40

<実施例103> 2-ブチル-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3-{3-[4-(3-イソブチリルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2-ブチル-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド100mg(0.32mmol)を用いたことを除いては、実施例98と同様にして82mg(収率43%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.70-2.04 (m, 8H), 2.12 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.49 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.36 (t, 2H)

50

, 6.95 (d, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 2H), 7.35 (br s, 1H, NH), 7.50 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.28 (d, 2H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 596

【0171】

イミダゾール誘導体の製造 (実施例104 ~ 127)

<実施例104> 2-(ピリジン-2-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.36mmol)を5mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、ここに製造例4から得られた3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピルメタンスルホネート128mg(0.31mmol)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 150mg(1.08mmol)とを添加した後、80℃で5時間攪拌処理した。反応混合液を50mlの水と合わせ、酢酸エチルで抽出(50ml×2)し、水と水酸化ナトリウム溶液とで洗浄した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒は減圧下で留去し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%-MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して87mg(収率53%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.65 - 1.80 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.93 - 2.24 (m, 4H), 2.43 (br t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.48 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 4.90 (br t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 6H), 7.52 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.40 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.86 (br d, 1H, J = 4.1 Hz); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 453 (M<sup>+</sup>), 258, 209, 196

【0172】

<実施例105> 2-(ピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.36mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして83mg(収率51%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.58 - 1.77 (m, 4H), 1.89 - 2.04 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (br t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.42 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.41 (br t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.21 - 7.40 (m, 5H), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (dt, 1H, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.76 (dd, 1H, J = 4.9, 1.5 Hz), 9.03 (m, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 453 (M<sup>+</sup>), 257, 231, 70.

【0173】

<実施例106> 2-(ピリジン-4-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール70mg(0.36mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして92mg(収率56%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.90 - 2.02 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.79 (br - d, 2H), 4.47 (t, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.21 - 7.50 (m, 6H), 7.76 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, 2H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 453 (M<sup>+</sup>), 257, 231, 70.

【0174】

10

20

30

40

50

<実施例107> 2-(フラン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール25.8mg(0.14mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして38mg(収率61%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.80(m, 4H), 2.03(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.39(br t, 2H,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.48(m, 1H), 2.94(m, 2H), 4.41(br t, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.99(m, 1H), 7.06(m, 1H), 7.25-7.36(m, 4H), 7.45(m, 2H), 7.59(m, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.74(m, 1H), 8.21(br s, 1H);  $\text{MS}$  (m/e,  $\text{M}^+$ ): 442( $\text{M}^+$ ), 413, 231, 70.

【0175】

<実施例108> 2-(5-ブロモフラン-2-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(5-ブロモフラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール60.5mg(0.23mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして70mg(収率58%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.71-1.78(m, 4H), 1.97-2.12(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.44(m, 3H), 2.96(m, 2H), 4.55(br t, 2H,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.55(br d, 1H,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 6.97(br d, 1H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.20-7.54(m, 8H), 7.77(m, 1H);  $\text{MS}$  (m/e,  $\text{M}^+$ ): 521( $\text{M}^+$ ), 441, 231.

【0176】

<実施例109> 2-(チオフェン-2-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール28.1mg(0.14mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして54mg(収率84%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70-1.83(m, 4H), 1.97-2.09(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.40(br t, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.47(m, 1H), 2.93(m, 2H), 4.51(br t, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.97(br, d, 1H,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.19(dd, 1H,  $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$ ), 7.22-7.35(m, 4H), 7.45(m, 2H), 7.51(dd, 1H,  $J=5.0, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.64(br s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.77-7.80(m, 1H);  $\text{MS}$  (m/e,  $\text{M}^+$ ): 458( $\text{M}^+$ ), 425, 231, 70.

【0177】

<実施例110> 2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール49.3mg(0.23mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして70mg(収率64%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.72-1.80(m, 4H), 1.97-2.04(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.38(br t, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.47(m, 1H), 2.94(m, 2H), 3.88(s, 3H), 4.37(br t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.26(m, 1H), 6.55(m, 1H), 6.84(br s, 1H), 6.97(m, 1H), 7.21-7.50(m, 6H), 7.78(m, 1H),  $\text{MS}$  (m/e,  $\text{M}^+$ ): 457( $\text{M}^+ - 15$ ), 2

10

20

30

40

50



31, 209.

【0178】

<実施例111> 2-(1-メチルピロール-2-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
2-(1-メチルピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール45.4mg(0.23mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして70mg(収率67%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.71-1.83(m, 4H), 1.97-2.11(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.41(t, 2H,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.47(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.95(m, 2H), 4.48(br t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.84(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.22-7.36(m, 5H), 7.41-7.47(m, 3H), 7.68(br s, 1H), 7.75(m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 455 ( $\text{M}^+$ ), 257, 231.

10

【0179】

<実施例112> 2-(5-プロモピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
2-(5-プロモピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール30.2mg(0.11mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして47mg(収率80%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.63(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.91-2.05(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.28(br t, 2H,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.43(m, 1H), 2.82(m, 2H), 4.42(br t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.97(m, 1H), 7.22-7.40(m, 6H), 7.52(m, 1H), 7.84(m, 1H), 8.35(t, 1H,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.82(d, 1H,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.96(d, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ ); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 532 ( $\text{M}^+$ ), 257, 231, 70.

20

【0180】

<実施例113> 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
2-(6-クロロピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール25.3mg(0.11mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして40mg(収率75%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.65(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.92-2.06(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.27(br t, 2H,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.44(m, 1H), 2.82(m, 2H), 4.41(br t, 2H,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.99(m, 1H), 7.23-7.40(m, 6H), 7.51(m, 2H), 7.83(m, 1H), 8.16(dd, 1H,  $J=8.3, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.90(m, 1H); MS (m/e,  $\text{M}^+$ ): 488 ( $\text{M}^+$ ), 257, 231, 70.

30

40

【0181】

<実施例114> 2-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
2-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール23.0mg(0.11mmol)を用いたことを除いては、実施例104と同様にして46mg(収率89%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.56-1.68(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.90-2.03(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.27(br t, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.43(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.82(m, 2H), 4.39(br t, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.96(m

50

, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 4 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 8.02 (dd, 1 H, J = 8.0, 2.3 Hz), 8.90 (d, 1 H, J = 2.1 Hz); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 467 (M<sup>+</sup>), 250, 231, 70.

【0182】

<実施例115> 2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 31.5 mg (0.14 mmol) を用いたことを除いては、実施例104と同様にして53 mg (収率78%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.90 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (br t, 2 H, J = 6.8 Hz), 2.47 (m, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.19 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 6.94 (m, 1 H), 7.06 (dd, 1 H, J = 7.2, 5.1 Hz), 7.21 - 7.39 (m, 6 H), 7.50 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.88 (dd, 1 H, J = 7.3, 1.8 Hz), 8.34 (dd, 1 H, J = 5.0, 1.8 Hz); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 483 (M<sup>+</sup>), 468, 252, 231, 70.

【0183】

<実施例116> 5-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
5-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 32.2 mg (0.14 mmol) を用いたことを除いては、実施例104と同様にして40 mg (収率59%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.57 - 1.77 (m, 4 H), 1.91 - 2.00 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.26 (br t, 2 H, J = 6.3 Hz), 2.43 (m, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 4.39 (m, 2 H), 6.97 (m, 1 H), 7.22 - 7.41 (m, 5 H), 7.50 (dd, 1 H, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.74 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 8.13 (dt, 1 H, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.78 (m, 1 H), 9.03 (m, 1 H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 488 (M<sup>+</sup>), 257, 231, 70.

【0184】

<実施例117> 5-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール  
5-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 76.9 mg (0.32 mmol) を用いたことを除いては、実施例104と同様にして70 mg (収率44%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 - 1.76 (m, 4 H), 1.89 - 1.99 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.27 (m, 2 H), 2.43 (m, 1 H), 2.77 (m, 2 H), 4.51 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 7.22 - 7.40 (m, 4 H), 7.56 (dd, 1 H, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.63 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 8.16 (m, 1 H), 8.30 (dd, 1 H, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.75 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 8.83 (m, 1 H), 9.06 (d, 1 H, J = 1.9 Hz); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 498 (M<sup>+</sup>), 481, 231, 70.

【0185】

<実施例118> 5-クロロ-2-(5-プロモフラン-2-イル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

5 - クロロ - 2 - ( 5 - プロモフラン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール 20 . 8 mg ( 0 . 07 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 25 mg ( 収率 64 % ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz , MeOH -  $d_4$  ) 1 . 66 - 1 . 81 ( m , 4 H ) , 2 . 03 - 2 . 13 ( m , 4 H ) , 2 . 14 ( s , 3 H ) , 2 . 45 ( m , 2 H ) , 2 . 96 ( m , 2 H ) , 4 . 63 ( m , 2 H ) , 6 . 58 ( m , 1 H ) , 6 . 78 ( m . 1 H ) , 7 . 00 ( m , 1 H ) , 7 . 24 ( t , 1 H , J = 7 . 8 Hz ) , 7 . 30 - 7 . 44 ( m , 3 H ) , 7 . 63 - 7 . 81 ( m , 3 H ) ; MS ( m / e ,  $M^+$  ) : 475 (  $M^+$  - Br ) , 257 , 231 .

【 0186 】

< 実施例 119 > 2 - ( フラン - 2 - イル ) - 5 - メトキシ - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール 2 - ( フラン - 2 - イル ) - 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール 19 . 9 mg ( 0 . 09 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 30 mg ( 収率 68 % ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 77 - 1 . 84 ( m , 4 H ) , 1 . 99 - 2 . 12 ( m , 4 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 2 . 45 ( m , 3 H ) , 3 . 00 ( m , 2 H ) , 3 . 89 ( s , 3 H ) , 4 . 54 ( q , 2 H , J = 7 . 1 Hz ) , 6 . 60 ( m , 1 H ) , 6 . 94 ( m , 2 H ) , 7 . 17 - 7 . 41 ( m , 7 H ) , 7 . 60 ( m , 1 H ) ; MS ( m / e ,  $M^+$  ) : 472 (  $M^+$  ) , 257 , 231 , 120 .

【 0187 】

< 実施例 120 > 5 - メチル - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール 5 - メチル - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール 19 . 9 mg ( 0 . 09 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 27 mg ( 収率 61 % ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 80 ( m , 4 H ) , 2 . 04 ( m , 4 H ) , 2 . 16 ( s , 3 H ) , 2 . 38 ( m , 2 H ) , 2 . 46 ( m , 1 H ) , 2 . 49 ( s , 3 H ) , 2 . 94 ( m , 2 H ) , 4 . 41 ( br t , 2 H , J = 6 . 8 Hz ) , 6 . 98 ( m , 1 H ) , 7 . 12 ( m , 1 H ) , 7 . 22 - 7 . 34 ( m , 3 H ) , 7 . 43 - 7 . 48 ( m , 2 H ) , 7 . 56 - 7 . 67 ( m , 3 H ) , 7 . 91 ( br s , 1 H ) ; MS ( m / e ,  $M^+$  ) : 472 (  $M^+$  ) , 256 , 231 , 70 .

【 0188 】

< 実施例 121 > 5 , 6 - ジメチル - 2 - ( 1 - メチルピロール - 2 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 , 6 - ジメチル - 2 - ( 1 - メチルピロール - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール 31 . 5 mg ( 0 . 14 mmol ) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 42 mg ( 収率 62 % ) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 81 ( m , 4 H ) , 2 . 00 ( m , 4 H ) , 2 . 14 ( s , 3 H ) , 2 . 37 ( m , 2 H ) , 2 . 39 ( s , 3 H ) , 2 . 40 ( s , 3 H ) , 2 . 48 ( m , 1 H ) , 2 . 97 ( m , 2 H ) , 3 . 85 ( s , 3 H ) , 4 . 31 ( br t , 2 H , J = 7 . 4 Hz ) , 6 . 24 ( br t , 1 H , J = 2 . 9 Hz ) , 6 . 50 ( m , 1 H ) , 6 . 81 ( br s , 1 H ) , 6 . 97 ( m , 1 H ) , 7 . 20 - 7 . 27 ( m , 2 H ) , 7 . 35 ( m , 1 H ) , 7 . 43 ( m , 2 H ) , 7 . 55 ( br s , 1 H ) ; MS ( m / e ,  $M^+$  ) : 483 (  $M^+$  ) , 252 , 231 , 70 .

【 0189 】

< 実施例 122 > 2 - ( チアゾール - 4 - イル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - アセトアミドフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] プロピル } - 1 H - ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

2 - (4 - チアゾリル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 18.7 mg (0.09 mmol) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 34 mg (収率 80%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) 1.74 - 1.90 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 2.24 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.76 (br t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 3.22 (m, 2 H), 4.86 (m, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.21 (br t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.30 - 7.40 (m, 3 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.69 (br t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 8.38 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 9.21 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz); MS (m/e,  $M^+$ ): 459 ( $M^+$ ), 257, 231, 70.

10

## 【0190】

<実施例 123> 2 - (4 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセトアミドフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール 2 - (4 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 27.9 mg (0.14 mmol) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 45 mg (収率 70%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.68 - 1.83 (m, 4 H), 1.94 - 2.10 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.36 (br t, 2 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.47 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 4.50 (br t, 2 H,  $J = 7.1$  Hz), 6.97 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 4 H), 7.42 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H); MS (m/e,  $M^+$ ): 457 ( $M^+$ ), 257, 231, 120.

20

## 【0191】

<実施例 124> 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセトアミドフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 33.7 mg (0.17 mmol) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 66 mg (収率 85%) の標題化合物を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.72 - 1.84 (m, 4 H), 2.04 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.40 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz), 2.48 (m, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.42 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 6.97 (d, 1 H,  $J = 7.6$  Hz), 7.24 (m, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.80 (m, 1 H); MS (m/e,  $M^+$ ): 456 ( $M^+$ ), 231.

## 【0192】

<実施例 125> 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 - {3 - [4 - (3 - アセトアミドフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 121.4 mg (0.58 mmol) を用いたことを除いては、実施例 104 と同様にして 140 mg (収率 52%) の標題化合物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70 - 1.99 (m, 8 H), 2.16 (s, 3 H), 2.30 (t, 2 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.46 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 4.27 (t, 2 H,  $J = 7.1$  Hz), 4.58 (s, 2 H), 6.98 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.21 - 7.40 (m, 8 H), 7.59 (dt, 1 H,  $J = 7.7, 1.8$  Hz), 7.75 (m, 1 H), 8.54

50

(m, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 467 (M<sup>+</sup>), 375, 223.

【0193】

<実施例126> 2-(ピリジン-3-イルメチル)-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール 37.7 mg (0.18 mmol) を用いたことを除いては、実施例104と同様にして60 mg (収率71%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.72 - 2.04 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (br d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.51 (dd, 1H, J = 4.7, 1.4 Hz), 8.68 (m, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 467 (M<sup>+</sup>), 375, 245.

10

【0194】

<実施例127> 2-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1-{3-[4-(3-アセトアミドフェニル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-1H-ベンゾイミダゾール

2-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール 40.2 mg (0.18 mmol) を用いたことを除いては、実施例104と同様にして75 mg (収率87%) の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.91 - 2.03 (m, 4H), 2.18 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.87 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.71 (dt, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.77 (m, 1H), 7.89 (br dd, 1H, J = 8.2, 1.2 Hz), 8.51 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.37 (br s, 1H); MS (m/e, M<sup>+</sup>): 481 (M<sup>+</sup>), 245, 159, 70.

20

【0195】

本発明の式(1)のイミダゾール誘導体のうち、実施例に記載された化合物の置換基を下記の表2に示した。

表2

30

【表 7】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n
1	Ph	H	Me	CH	2
2	4-Cl-Ph	H	Me	CH	2
3	Ph	H	Me	CH	3
4	4-Cl-Ph	H	Me	CH	3
5	Ph	H	Me	CH	4
6	4-Cl-Ph	H	Me	CH	4
7	Ph	H	Me	CH	5
8	4-Cl-Ph	H	Me	CH	5
9	2-Cl-Ph	H	Me	CH	3
10	3-Cl-Ph	H	Me	CH	3
11	4-Br-Ph	H	Me	CH	3
12	3,4-di-Cl-Ph	H	Me	CH	3
13	3-Br-Ph	H	Me	CH	3
14	2-I-Ph	H	Me	CH	3
15	2-F-Ph	H	Me	CH	3
16	2,4-di-Cl-Ph	H	Me	CH	3
17	2-OMe-Ph	H	Me	CH	3
18	3-OMe-Ph	H	Me	CH	3
19	4-OMe-Ph	H	Me	CH	3
20	4- <i>i</i> Pr-Ph	H	Me	CH	3
21	Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
22	4-Cl-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
23	Ph	6-Me	Me	CH	3
24	4-Cl-Ph	6-Me	Me	CH	3
25	4-Cl-Ph	6-Cl	Me	CH	3
26	Ph	6-F	Me	CH	3
27	Ph	6-OMe	Me	CH	3
28	4-Cl-Ph	6-OMe	Me	CH	3
29	Ph	6-Cl	Me	CH	3
30	4-F-Ph	6-Cl	Me	CH	3
31	4-Cl-Ph	6-F	Me	CH	3
32	Ph	6-NO <sub>2</sub>	Me	CH	3
33	2-F-Ph	6-Cl	Me	CH	3
34	3-F-Ph	6-Cl	Me	CH	3
35	3-Cl-Ph	6-Cl	Me	CH	3
36	4-Cl-Ph	6-Br	Me	CH	3
37	2-Cl-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
38	3-Cl-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
39	4-Cl-Ph	4,5-di-Me	Me	CH	3
40	2-Cl-Ph	6-NO <sub>2</sub>	Me	CH	3
41	3-Cl-Ph	6-NO <sub>2</sub>	Me	CH	3
42	4-Cl-Ph	6-NO <sub>2</sub>	Me	CH	3
43	Ph	6-Br	Me	CH	3
44	2,3,4,5-tet-F-Ph	H	Me	CH	3
45	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	CH	3
46	4-Ph-Ph	H	Me	CH	3
47	4-OPh-Ph	H	Me	CH	3
48	4-F-Ph	H	Me	CH	3
49	4-Cl-Ph	5,7-di-Me	Me	CH	3
50	3,4-di-F-Ph	H	Me	CH	3

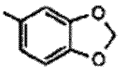
10

20

30

40

【表 8】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n
51	4-CN-Ph	H	Me	CH	3
52	3-CN-Ph	H	Me	CH	3
53	2-F,4-Cl-Ph	H	Me	CH	3
54	2-Cl,4-F-Ph	H	Me	CH	3
55	3-NO <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH	3
56	2-OMe,5-Cl-Ph	H	Me	CH	3
57	2-Cl,4-NO <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH	3
58	2,4-di-OMe-Ph	H	Me	CH	3
59	2-F,4-Cl-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
60	Ph	6-Me	Me	CH	3
61	4-Cl-Ph	6-CONH <sub>2</sub>	Me	CH	3
62	3-CONH <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH	3
63	2-OH-Ph	H	Me	CH	3
64	4-Cl-Ph	H	<i>i</i> -Pr	CH	3
65	4-Cl-Ph	H	Ph	CH	3
66	4-Cl-Ph	H	3-Cl-Ph	CH	3
67	4-Cl-Ph	H	4-Me-Ph	CH	3
68	Ph	5-Br,6-Me	Me	7-N	3
69	Ph	6-Me	Me	7-N	3
70		H	Me	CH	3
71	4-Cl-Ph	H	<i>i</i> -Pr	CH	2
72	Ph	H	Me	6-N	3
73	Ph	H	Me	5-N	3
74	Ph	6-Br,5-Me	Me	4-N	3
75	Ph	5-Me	Me	4-N	3
76	3-CO <sub>2</sub> Me-Ph	H	Me	CH	3
77	4-Et-Ph	H	Me	CH	3
78	4-CN-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
79	3-Me-Ph	H	Me	CH	3
80	2-Cl,4-F-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
81	4-Cl-Ph	5-CN	Me	CH	3
82	4-Cl-Ph	6-CN	Me	CH	3
83	4-Cl-Ph	5-F	Me	CH	3
84	4-F-Ph	5-Cl	Me	CH	3
85	4-Cl-Ph	5-NO <sub>2</sub>	Me	CH	3
86	2-OMe,4-Cl-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3
87	2-OMe,5-Cl-Ph	5,6-di-Me	Me	CH	3

10

20

30

【表 9】


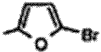

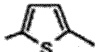


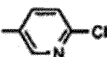
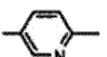
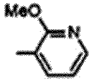
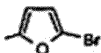




実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n
88	Me	H	Me	CH	3
89	Me	5,6-di-Me	Me	CH	3
90	Me	H	<i>i</i> -Pr	CH	3
91	Me	6-Me	Me	7-N	3
92	Me	5-Br,6-Me	Me	7-N	3
93	Et	5-Br,6-Me	Me	7-N	3
94	<i>n</i> -Bu	5-Br,6-Me	Me	7-N	3
95	<i>n</i> -Bu	4,6-di-Me	Me	7-N	3
96	<i>n</i> -Bu	4,6-di-Me,5-Ph	Me	7-N	3
97	<i>n</i> -Bu	5-(2-ピリジル), 6-Me	Me	7-N	3
98	<i>n</i> -Bu	5-Br,6-Me	<i>i</i> -Pr	7-N	3
99	<i>n</i> -Bu	4,6-di-Me	<i>i</i> -Pr	7-N	3
100	<i>n</i> -Bu	4,6-di-Me,5-Ph	<i>i</i> -Pr	7-N	3
101	<i>n</i> -Bu	5-(2-ピリジル), 6-Me	<i>i</i> -Pr	7-N	3
102	<i>n</i> -Bu	5-Ph,6-CHO	<i>i</i> -Pr	7-N	3
103	<i>n</i> -Bu	5-(4-NO <sub>2</sub> -Ph), 6-Me	<i>i</i> -Pr	7-N	3

10

20



【表 10】





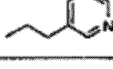
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n
104	2-ピリジル	H	Me	CH	3
105	3-ピリジル	H	Me	CH	3
106	4-ピリジル	H	Me	CH	3
107		H	Me	CH	3
108		H	Me	CH	3
109		H	Me	CH	3
110		H	Me	CH	3
111		H	Me	CH	3
112		H	Me	CH	3
113		H	Me	CH	3
114		H	Me	CH	3
115		H	Me	CH	3
116	2-ピリジル	6-Cl	Me	CH	3
117	2-ピリジル	6-NO <sub>2</sub>	Me	CH	3
118		6-Cl	Me	CH	3
119		6-OMe	Me	CH	3
120		5-Me	Me	CH	3
121		5,6-di-Me	Me	CH	3
122		H	Me	CH	3

10

20

30

【表 1 1】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n
123		H	Me	CH	3
124		H	Me	CH	3
125		H	Me	CH	3
126		H	Me	CH	3
127		H	Me	CH	3

## 【0196】

<実験例 1> アリールピペリジン基を有するイミダゾール誘導体の MCH R1 結合阻害効果

まず、MCH R1 (Melanin-concentrating Hormone receptor-1; Euroscreen社製、Gosselies, Belgium)、1 μM のユーロピウムで標識されたメラニン凝集ホルモン (Eu-MCH, PerkinElmer社製、Turku, Finland) 及び 1 mM のメラニン凝集ホルモン (MCH, Phoenix社製、#070-47, Belmont, CA, USA) を 4 で用意した。1 μM の Eu-MCH と 1 mM の MCH とを実験溶液 (25 mM HEPES pH 7.4、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub> 及び 0.5% (w/w) BSA) で希釈して、それぞれ 8 nM (最終反応濃度: 2 nM) 及び 2 μM (最終反応濃度: 0.5 μM) になるようにした。前記実施例から製造された化合物 (「試験化合物」) を実験溶液に 4 nM ~ 40 μM の濃度 (最終反応濃度: 1 nM ~ 10 μM) で溶解した。MCH R1 (200 アッセイ/バイアル) を前記実験溶液に均質に分散させた。

## 【0197】

次いで、濾過紙が付着されたマイクロプレート (Multiwell 96 well filter plates PN5020, Pall社製、Ann Arbor, MI, USA) のウェルに 8 チャンネルピペット (multi 8-channel, Eppendorf社製、Hamburg, Germany) を用いて、下記反応混合物を各ウェル当り 100 μl 添加した。具体的に非特異的結合 (non-specific binding) 対照群のウェルには、25 μl の Eu-MCH、50 μl の MCH R1 及び 25 μl の MCH を添加した。また、10% (w/w) の DMSO を添加した実験溶液 25 μl、25 μl の Eu-MCH 及び 50 μl の MCH R1 を、全体結合 (total binding) 対照群のウェルに添加し、一方、25 μl の試験化合物、25 μl の Eu-MCH 及び 50 μl の MCH R1 を実験群のウェルに添加した。その後、マイクロプレートを 15 秒間弱く振り、室温で 90 分間維持して反応が起きるようにした。その後、マイクロプレートをマイクロプレートウォッシャー (microplate washer, EMBLA, Molecular Devices社製) を用いて洗浄液 (25 mM HEPES pH 7.4、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub>) で 300 μl ずつ、3 回洗浄して反応せずに残っている Eu-MCH を除去した。ウェルの底部の水気を除去し、150 μl の解離溶液 (DELFLIA Enhancement solution, PerkinElmer社製、Turku, Finland) を各ウェルに添加した後、室温でそのまま 2 ~ 4 時間放置させた。その後、時間分解蛍光測定 (Time-resolved fluorescence; TRF) 値を多機能蛍光測定器 (multilabel counter, Victor 2, PerkinElmer社製、Tu

10

20

30

40

50

rku, Finland) を用いて測定した (放出波長: 615 nm、励起波長: 340 nm)。下記の数式(I)に従って時間分解蛍光に基づく抑制率を計算した。

【数1】

$$\text{時間分解蛍光測定阻害率 (\%)} = \left[ \frac{\text{全体結合群のTRF平均値} - \text{試験化合物の時間分解蛍光測定値}}{\text{全体結合群のTRF平均値} - \text{非特異的結合群のTRF平均値}} \right] \times 100 \quad (I)$$

【0198】

表3は、試験化合物のIC<sub>50</sub>値を示すが、これはin vitroでMCHのMCHR1に対する結合を50%阻害した試験化合物の濃度を意味する。

【表12】

10

表3

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例1	>10,000	実施例30	13
実施例2	6,000	実施例31	11
実施例3	2	実施例32	10
実施例4	1	実施例33	148
実施例5	29	実施例34	8
実施例6	1	実施例35	7
実施例7	74	実施例36	17
実施例8	32	実施例37	39
実施例9	10	実施例38	3
実施例10	5	実施例39	7
実施例11	5	実施例40	82
実施例12	24	実施例41	635
実施例13	1	実施例42	111
実施例14	>10,000	実施例43	3
実施例15	10	実施例44	77
実施例16	3	実施例45	3
実施例17	747	実施例46	8
実施例18	7	実施例47	42
実施例19	9	実施例48	56
実施例20	19	実施例49	197
実施例21	5	実施例50	4
実施例22	200	実施例51	16
実施例23	16	実施例52	15
実施例24	10	実施例53	1
実施例25	13	実施例54	4
実施例26	7	実施例55	8
実施例27	11	実施例56	66
実施例28	55	実施例57	37
実施例29	10	実施例58	22

20

30

40

【表 1 3】

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 5 9	2 3 9	実施例 8 8	> 1 0, 0 0 0
実施例 6 0	8	実施例 8 9	6 0
実施例 6 1	1 9 9	実施例 9 0	8 0
実施例 6 2	1 1	実施例 9 1	2 8 0 0
実施例 6 3	9 4	実施例 9 2	1 8 8
実施例 6 4	5	実施例 9 3	9 8
実施例 6 5	1 9	実施例 9 4	3
実施例 6 6	2 1 3	実施例 9 5	9 0
実施例 6 7	> 1 0, 0 0 0	実施例 9 6	6 0
実施例 6 8	1 1 0	実施例 9 7	7 0
実施例 6 9	2 2	実施例 9 8	1
実施例 7 0	1 2	実施例 9 9	4 0
実施例 7 1	> 1 0, 0 0 0	実施例 1 0 0	3 2 0
実施例 7 2	2 6 0	実施例 1 0 1	4 0
実施例 7 3	5	実施例 1 0 2	2 6 0
実施例 7 4	6 8 0	実施例 1 0 3	2 0
実施例 7 5	2 3	実施例 1 0 4	3 3
実施例 7 6	6 0	実施例 1 0 5	6 0
実施例 7 7	6 0	実施例 1 0 6	1 5 0
実施例 7 8	1 0 0	実施例 1 0 7	2 5
実施例 7 9	2 0	実施例 1 0 8	3
実施例 8 0	8 0	実施例 1 0 9	1 5
実施例 8 1	7 0	実施例 1 1 0	1 4
実施例 8 2	7 0	実施例 1 1 1	9
実施例 8 3	7 0	実施例 1 1 2	5
実施例 8 4	5 0	実施例 1 1 3	1
実施例 8 5	7 0	実施例 1 1 4	4 2
実施例 8 6	1 1 0	実施例 1 1 5	6 7
実施例 8 7	7 0	実施例 1 1 6	4 8

【表 1 4】

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1 1 7	3	実施例 1 2 3	3
実施例 1 1 8	2 0	実施例 1 2 4	4 4
実施例 1 1 9	2 4 9	実施例 1 2 5	2
実施例 1 2 0	1	実施例 1 2 6	4 7
実施例 1 2 1	5	実施例 1 2 7	1
実施例 1 2 2	3 0 6		

【 0 1 9 9 】

前記表 3 に示したように、本発明の化合物は、MCH 受容体に対する優れた拮抗作用を示している。かかる結果から、本発明のイミダゾール誘導体が MCH 受容体に対する拮抗

10

20

30

40

50

剤として有効であり、M C H 関連疾患に対する治療剤として有用であることが分かる。

【 0 2 0 0 】

上述の通り、本発明のアリールピペリジン置換基を有するイミダゾール誘導体は、M C H 受容体に対する拮抗剤として効果的であり、前記イミダゾール誘導体を有効成分として含有する組成物はM C H 関連の疾患予防及び治療に有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 7 K
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 7 E
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
		C 0 7 D 417/14
		C 0 7 D 413/14

(31)優先権主張番号 10-2007-0046064

(32)優先日 平成19年5月11日(2007.5.11)

(33)優先権主張国 韓国(KR)

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 スー・ジヘ

大韓民国305-755デジョン、ユソング、オウンドン、ハンビト・アパートメント116-802

(72)発明者 イ・キュヤン

大韓民国305-755デジョン、ユソング、オウンドン、ハンビト・アパートメント132-605

(72)発明者 キム・ナックジョン

大韓民国305-707デジョン、ユソング、シンソンドン、ハヌル・アパートメント101-601

(72)発明者 ヨ・スンウン

大韓民国314-911チュンチョンナムド、ゴンジュシ、ジャンギミョン、グマムリ・ナンバー314-16番

(72)発明者 オー・クワンソク

大韓民国305-756デジョン、ユソング、ソンガンドン・ナンバー200-4番、ハンマウル・アパートメント110-1003

(72)発明者 チョン・ヒェギョン

大韓民国305-325デジョン、ユソング、ジジョクドン、バンソクマウル・アパートメント207-802

(72)発明者 アーン・ミジャ

大韓民国305-755デジョン、ユソング、オウンドン、ハンビト・アパートメント123-602

(72)発明者 リ・ピュンホ

大韓民国305-755デジョン、ユソング、オウンドン、ハンビト・アパートメント135-1303

(72)発明者 ジュン・ウォンホン

大韓民国305-720デジョン、ユソング、シンソンドン、デリム・ドゥレ・アパートメント1  
10-501

(72)発明者 リー・サンダル

大韓民国302-772デジョン、ソグ、ドゥンサンドン、クロバ・アパートメント109-12  
06

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特表2004-536104(JP,A)  
特表2005-532991(JP,A)  
国際公開第2005/103029(WO,A1)  
特表2005-505530(JP,A)  
特表2006-522812(JP,A)  
特表2004-516314(JP,A)  
国際公開第2006/066174(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D401/00-421/14  
C07D471/00-471/22  
A61K 31/00-31/74  
A61P 1/00-43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)