

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-502821

(P2007-502821A)

(43) 公表日 平成19年2月15日(2007.2.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 235/04 (2006.01)	C O 7 D 235/04	4 C O 6 3
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 8 4
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く

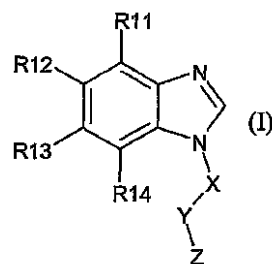
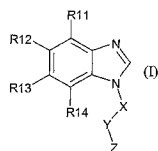
(21) 出願番号	特願2006-523955 (P2006-523955)	(71) 出願人	500501513 オーエスアイ・ファーマスーティカルズ・ インコーポレーテッド アメリカ合衆国、ニューヨーク州 117 47, メルヴィル, スウィート110, サ ウスサービスロード 58
(86) (22) 出願日	平成16年8月16日 (2004. 8. 16)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月17日 (2006. 4. 17)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/026482	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(87) 国際公開番号	W02005/021531	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(87) 国際公開日	平成17年3月10日 (2005. 3. 10)		
(31) 優先権主張番号	60/496, 806		
(32) 優先日	平成15年8月21日 (2003. 8. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-置換ベンズイミダゾリルc-K i t阻害剤

(57) 【要約】

式 (I) によって表される化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくはN - オキシドは、癌の治療に有用である。

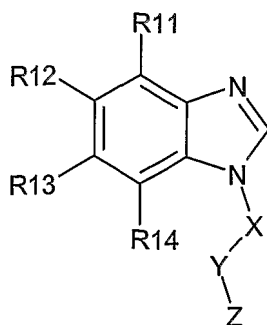


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

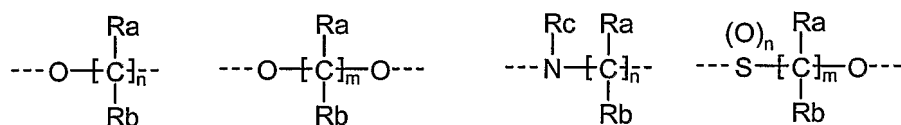
(式中、

R₁₁、R₁₂、R₁₃およびR₁₄のうちの一つは、-NR₃COR₃₁、-NR₃CONR₃R₃₁、-NR₃SO₂R₃₁、-CO₂R₃、-CO₂H、-C₀₋₈アルキルNR₃R₃₁または-CONR₃R₃₁であり、他は、各々独立して、F、Cl、C₀₋₃アルキル、C₀₋₈アルコキシ、または-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)であり；

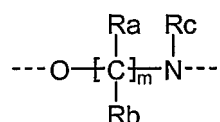
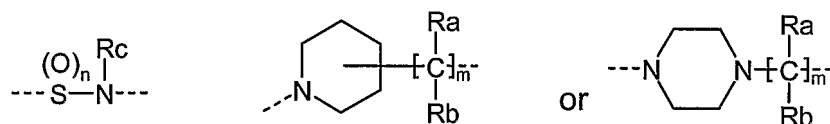
Xは、1から4個のハロゲン、-NR₃₂R₃₃、-NR₃₂COR₃₃、-NR₃₂CO₂R₃₃、-NR₃₂SO₂R₃₃、-OR₃₂、-SR₃₂、-SO₂R₃₂、-SO₂NR₃₂R₃₃、-CO₂R₃₂、-CO₂H、-CONR₃₂R₃₃、-C₀₋₈アルキル、-C₂₋₈アルケニル、-C₂₋₈アルキニル、-CN、CF₃、OCF₃、NO₂、オキソ、シクリルまたはヘテロシクリル置換基で場合により置換されている、シクリルまたはヘテロシクリル基であり；

Yは、不在であるか、

【化 2】



30



40

(これらの場合、Xへの結合点は、示されているようにこの左からであってもよいし、この右からであってもよい。)

であり；

R_aおよびR_bは、各々独立して、C₀₋₈アルキルまたはC₃₋₈シクロアルキルであるか、

R_aおよびR_bは、これらが結合しているCと一緒に、環の接続点に0から4個のN、O、S、SOまたはSO₂を場合により有する飽和または不完全不飽和3から10

50

員環を形成するが、但し、N、OまたはSは、環の接続点において互いに隣接した位置にないことを条件とし；

R_c は、 C_{0-8} アルキルであるが、

R_c は、 R_a または R_b と一緒になって、3 から 7 員飽和または不完全不飽和環を形成し；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であるが、但し、 m が、0 または 1 である場合には、N、O または S 原子は、N - X - Y - Z 架橋において互いに隣接しないことを条件とし；

n は、1、2、3、4 または 5 であるが、但し、 n が、1 である場合には、N、O または S 原子は、N - X - Y - Z 架橋において互いに隣接しないことを条件とし；

Z は、1 から 5 個の独立したハロゲン、 $-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}COR_{35}$ 、 $-NR_{34}C(O)OR_{35}$ 、 $-NR_{34}SO_2R_{35}$ 、 $-OR_{34}$ 、 $-SR_{34}$ 、 $-SO_2R_{34}$ 、 $-SO_2NR_{34}R_{35}$ 、 $-C(O)OR_{34}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{34}R_{35}$ 、 C_{0-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $-OC_{0-8}$ アルキル、 $-SC_{0-8}$ アルキル、 $-SO_2C_{0-8}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-C(O)OC_{0-8}$ アルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、オキソ、シクリルもしくはヘテロシクリル置換基で場合により置換されている、シクリルもしくはヘテロシクリル基であり、または Y が存在する場合には、Z は、 C_{0-8} アルキル - O - C_{0-8} アルキル、 C_{0-8} アルキル - O - C(O) - C_{0-8} アルキル、または C_{0-8} アルキル - C(O) - O - C_{0-8} アルキルであってもよく、

但し、

Y が、 $-OCH_2-$ である場合には、Z は、1 から 5 個の $-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}COR_{35}$ 、 $-NR_{34}C(O)OR_{35}$ 、 $-NR_{34}SO_2R_{35}$ 、 $-OR_{34}$ 、 $-SR_{34}$ 、 $-SO_2R_{34}$ 、 $-SO_2NR_{34}R_{35}$ 、 $-CO_2R_{34}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{34}R_{35}$ 、 C_{0-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 CF_3 、 NO_2 、オキソ、シクリルまたはヘテロシクリル置換基で置換されていなければならないこと、

Y が、 $NHCH_2$ である場合には、Z は、1 から 5 個のハロゲン、 $-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}COR_{35}$ 、 $-NR_{34}C(O)OR_{35}$ 、 $-NR_{34}SO_2R_{35}$ 、 $-OR_{34}$ 、 $-SR_{34}$ 、 $-SO_2R_{34}$ 、 $-SO_2NR_{34}R_{35}$ 、 $-CO_2R_{34}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{34}R_{35}$ 、 C_{0-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 CF_3 、 NO_2 、オキソ、シクリルまたはヘテロシクリル置換基で置換されていなければならないこと、

Y が、不在である場合には、X および Z は、N を含有しなことを条件とし；

R_3 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} および R_{35} は、独立して、ヘテロシクリルもしくはOH置換基で置換されている C_{0-8} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $-C_{0-8}$ アルキル - O - C_{0-8} アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル - N(C_{0-8} アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-C_{0-8}$ アルキル - S(O)₀₋₂ - C_{0-8} アルキルまたは $-C_{0-8}$ アルキル - S(O)₂ N(C_{0-8} アルキル)(C_{0-8} アルキル)₂ であることを条件とする。)

によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN - オキシド。

【請求項 2】

R12 が、 $-NR_3COR_{31}$ 、 $-NR_3CONR_3R_{31}$ 、 $-NR_3SO_2R_{31}$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル NR_3R_{31} または $-CONR_3R_{31}$ である、請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN - オキシド。

【請求項 3】

R12 が、 $-CONR_3R_{31}$ である、請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN - オキシド。

【請求項 4】

10

20

30

40

50

X が、シクリルである、請求項 3 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

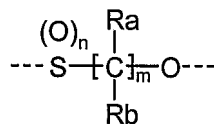
【請求項 5】

Y が、不在である、請求項 4 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 6】

Y が、

【化 3】



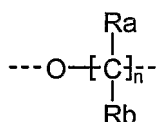
10

である、請求項 4 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 7】

Y が、

【化 4】



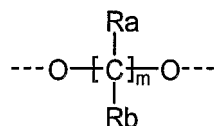
20

である、請求項 4 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 8】

Y が、

【化 5】

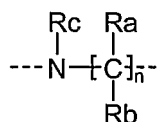


である、請求項 4 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 9】

Y が、

【化 6】



30

である、請求項 4 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドおよび医薬適合性担体を含む組成物。

40

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドおよび抗新生物薬、抗腫瘍薬、抗血管新生薬または化学療法薬を含む組成物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドおよび細胞障害性癌治療薬を含む組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドおよび血管新生阻害性癌治療薬を含む組成物。

【請求項 14】

50

1 - { 3 - [2 - (フェニルチオ)エトキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [2 - (フェニルチオ)エトキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド

から成る化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN - オキシド。

【請求項15】

1 - [3 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [(4 - シアノベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

5 - [(3 - { 5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル } フェノキシ)メチル] - 2 - フロン酸エチル ;

酢酸 3 - (3 - { 5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル } フェノキシ)ベンチル ;

1 - [3 - (2 - ナフチルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノカルボニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] フェノキシ } ヘキサ酸エチル ;

1 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [(4 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

4 - [(4 - { 5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル } フェノキシ)メチル] 安息香酸メチル ;

5 - [(4 - { 5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル } フェノキシ)メチル] - 2 - フロン酸エチル ;

1 - { 3 - [(4 - メチルベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [(4 - ニトロベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [(4 - メチルベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

4 - [(3 - { 5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル } フェノキシ)メチル] 安息香酸メチル ;

1 - { 4 - [(4 - トリフルオロメチルベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [4 - (2 - ナフチルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [(4 - ニトロベンジル)オキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [4 - (シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [4 - (1 - フェネチルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (1 - フェネチルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (2 - フェネチルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [4 - (2 - フェノキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (2 - フェノキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (1 H - インドール - 3 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [(キノリン - 2 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (1 , 1' - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(3 , 4 - ジメトキシベンジル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (シクロブチルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(4 - { t - ブチル } ベンジル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(4 - フェニルブチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (3 - ピリジン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 1 - [3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [4 - (3 - ピリジン - 4 - イルプロポキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [4 - (2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - [3 - (フラン - 3 - イルメチル)オキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [(2 - チオフェン - 2 - イルエチル)オキシ]フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(2 - チオフェン - 2 - イルエチル)オキシ]フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [(2 - チオフェン - 3 - イルエチル)オキシ]フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - (3 - { [1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル]メトキシ}フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - (4 - { [1 - (4 - クロロフェニル)シクロプロピル]メトキシ}フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(2 - チオフェン - 3 - イルエチル)オキシ]フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (3 - メトキシプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - (4 - { [1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル]カルボニル}ピペラジン - 1 - イル)エタノール ;
- N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [(1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [3 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル)プロポキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - オキソピリジン - 1 (4 H) - イル)エトキシ]フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - { 2 - [2 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル] エトキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [2 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド

から成る化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 16】

1 - [3 - (3 - フェノキシプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

10

1 - [4 - (2 - フェノキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [4 - (2 - エトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (2 - エトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

20

1 - { 3 - [2 - (4 - プロモフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [2 - (4 - プロモフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [(キノリン - 2 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

30

1 - { 4 - [3 - (3 - メトキシフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 4 - [3 - (3 - メチルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

40

1 - { 4 - [3 - (3 - エチルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [3 - (4 - メチルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (3 - { 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

50

- 1 - { 3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [3 - (4 - ブロモフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - (3 - { 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [3 - (4 - イミダゾール - 1 - イルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - (3 - { 3 - [4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - (3 - { 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - { 3 - [5 - (N - ピリジン - 3 - イルメチル) アミノカルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルフェノキシ } プロポキシ) 安息香酸メチル ;
- 1 - { 4 - [3 - (4 - ブロモフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [2 - (4 - メチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (3 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (3 - エチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (3 - ブロモフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - シアノフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - メトキシフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (3 - メチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 - トリフルオロメトキシ) フェノキシ] エトキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - メチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (3 - メトキシフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [2 - (3 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - [3 - (N , N - ジメチルアミノ) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - { 1 - [(1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] ピペリジン - 4 - イル } エタノール ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - { 1 - [(1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] ピペラジン - 4 - イル } エタノール ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 5 - (2 - { 4 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノカルボニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] フェノキシ } エトキシ) ニコチン酸から成る化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。
- 【請求項 17】
- 1 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドから成る化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。
- 【請求項 18】
- N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- (4 - { [1 - ([2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル) エタノール ;

10

20

30

40

50

- N - エチル - 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1
H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 10
1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 20
N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - メチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - [2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 30
N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 40
;
- N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
N - (3 - メトキシプロピル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
(4 - { [1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル) エタノ 50

ール；

(1 - { [1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) エタノール；

N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール；

N - エチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド； 10

1 - { 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

1 - { 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド； 20

1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド； 30

N - イソプロピル - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - メチル - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド； 40

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

N - メチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル 50

-) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル)
) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - (4 - { [4 - (ト
 リフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カ
 ルボキサミド ;
 N - エチル - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ)
 フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] -
 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 10
 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベ
 ンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル)
) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)
) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)
) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル]
 オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 20
 N - イソプロピル - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェ
 ニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメチル)
 ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメチル) ベンジル]
 オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - イソプロピル - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フ
 ェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジ
 フルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カ
 ルボキサミド ; 30
 N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)
) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (ピリジ
 ン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [2 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (ピリ
 ジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } -
 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - エチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 40
 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - メトキシエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ]
 フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオ
 キシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (1 - テ
 トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボ
 キキサミド ;
 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - テトラヒ
 ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 50

- N - シクロブチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- t - ブチル - 4 - { [(1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
- N - イソプロピル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 10
- 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 20
- 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - イソプロピル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - イソプロピル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 30
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 40
- 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } 50

- 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - イソプロピル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロ
 ボキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - (2 - ヒドロキシ) - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ)
) プロボキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロボキシ] フェニル }
 - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキ
 サミド ;
 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロボキシ] フェニル }
 - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロボキシ] フェニル }
 - N - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミ
 ド ;
 N - メチル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ]
 フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロボキシ] フェニル }
 - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロボキシ
] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - { [3 - (2 - ピリジルオキシメチル) シクロブチル] オキシ } フェニル)
 - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [(3 - フェノキシプロピル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イ
 ルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - N -
 ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル } - N -
 ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - N -
 ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(2 - チエン - 3 - イルエチル) アミノ
] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - [3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチ
 ル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 4 - [(2 - フェノキシエチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イル
 メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (3 - { [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アミノ } フェニル) - N - ピリジ
 ン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (3 - { [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] アミノ } フェニル)
 - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - [3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン -
 1 - イル) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (3 - [1 , 4 '] ビペリジニル - 1 ' - イル - フェニル) - N - ピリジン - 3
 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - { 3 - [ベンジル (メチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル
 - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - イソプロピル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ }
 フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } フェニ
 ル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - { 3 - [4 - (トリフルオロメチルフェニル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (3 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 10

1 - (3 - { [(4 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(チエン - 2 - イルスルホニル) アミノ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - [3 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (3 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 20

1 - (3 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド から成る化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与する段階を含む、高増殖性疾患の治療方法。

【請求項 20】

抗新生物薬、抗腫瘍薬、抗血管新生薬または化学療法薬を投与する段階をさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記高増殖性疾患が、乳癌、頭部癌または頸部癌である、請求項 19 に記載の方法。 30

【請求項 22】

前記高増殖性疾患が、胃腸癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

前記高増殖性疾患が、白血病である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記高増殖性疾患が、卵巣癌、気管支癌、肺癌または膵臓癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

前記高増殖性疾患が、小細胞肺癌または大腸癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 26】 40

前記高増殖性疾患が、副鼻腔 (s i n o n a s a l) 天然キラー / T 細胞リンパ腫、精巣癌 (精上皮腫)、甲状腺癌腫、悪性黒色腫、卵巣癌腫、腺様嚢胞癌腫、急性骨髄性白血病 (A M L)、乳癌腫、小児 T 細胞急性リンパ芽球性白血病、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、子宮内膜癌腫、または前立腺癌腫である、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N - 置換ベンズイミダゾリル化合物に関する。詳細には、本発明は、c - K i t 癌原遺伝子 (K I T、C D - 1 1 7、幹細胞因子受容体、肥満細胞成長因子受容体としても知られている) の阻害剤である N - 置換ベンズイミダゾリル化合物に関する。本発 50

明は、c - K i t の阻害剤である (N 1 - 置換) ペンズイミダゾリル化合物にも関する。

【背景技術】

【0002】

c - K i t 癌原遺伝子は、胚形成；メラニン産生；造血；ならびに肥満細胞症、胃腸腫瘍および他の充実性腫瘍加えて一定の白血病 (A M L を含む) の病理発生において、重要であると考えられている。従って、c - K i t 受容体の阻害剤である新規化合物を開発することは、望ましいことであろう。

【0003】

高増殖性疾患 (癌) の現行治療方式の多くが、D N A 合成を阻害する化合物を利用する。こうした化合物の作用メカニズムは、細胞、特に急速に分裂する腫瘍細胞に有毒であるはずである。従って、これらの広範な毒性は、対象患者にとって問題となることがある。しかし、D N A 合成を阻害する以外の方法で作用する抗癌剤への他のアプローチを調査して、抗癌作用の選択性を向上させ、これによって有害な副作用を減少させる試みもなされている。

10

【0004】

細胞は、そのD N A の一部分が癌遺伝子に形質転換することにより癌性になり得る (すなわち、遺伝子が、活性化すると、悪性腫瘍細胞の形成を招く) ことは、公知である。多くの癌遺伝子が、細胞を形質転換させることができる異常型蛋白質 - チロシンキナーゼである蛋白質をコードする。異なる経路により、正常な癌原遺伝子チロシンキナーゼの過発現が、増殖性疾患を生じさせることもあり、時には悪性表現型を生じさせる。また、同じ細胞タイプ内での受容体チロシンキナーゼとこの同族リガンドの共発現も、悪性形質転換を導くことがある。

20

【0005】

受容体チロシンキナーゼは、細胞膜に広がる大きな酵素であり、i) K I T リガンド (幹細胞因子 (S C F)、S t e e l 因子 (S L F) または肥満細胞成長因子 (M G F) としても知られている) などの成長因子のための細胞外結合ドメイン、i i) 膜貫通ドメイン、およびi i i) キナーゼとして機能して、蛋白質中の特定のチロシン残基をリン酸化する細胞内部分を有する。K I T リガンドのK I T チロシンキナーゼへの結合は、受容体ホモダイマー化、K I T チロシンキナーゼ活性の活性化、および多様な蛋白質基質 (これらの多くが、細胞内シグナル変換のエフェクタである) の二次的なリン酸化を生じさせる。これらの事象は、細胞増殖増大を導くこともあり、細胞生存増大を促進することもある。受容体キナーゼによっては、受容体のヘテロダイマー化が発生することもある。

30

【0006】

こうしたキナーゼは、乳癌、頭頸部癌、胃腸癌 (例えば大腸癌、直腸癌または胃癌)、白血病、および卵囊、気管支、肺または膵臓癌などの一般的なヒトの癌において、多くの場合、異常発現することが知られている。肥満細胞症 / 肥満細胞白血病、胃腸間質腫瘍 (G I S T)、小細胞肺癌腫 (S C L C)、副鼻腔 (s i n a s a l) 天然キラー / T 細胞リンパ腫、精巣癌 (精上皮腫)、甲状腺癌腫、悪性黒色腫、卵巣癌腫、腺様嚢胞癌腫、急性骨髄性白血病 (A M L)、乳癌腫、小児T細胞急性リンパ芽球性白血病、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、子宮内膜癌腫および前立腺癌腫などの多種多様なヒトの悪性病変の際のK I T キナーゼの発現が、文献に記載されている。K I T のキナーゼ活性は、これらおよびさらなる腫瘍 (乳癌腫、S C L C、G I S T、胚細胞腫瘍、肥満細胞白血病、神経芽腫、A M L、黒色腫および卵巣癌腫を含む) に関するいくつかの病態生理に関係している。

40

【0007】

活性化突然変異、受容体キナーゼのそのリガンドによる自己分泌およびパラクリン活性化、蛋白質 - チロシンホスファターゼ活性の喪失、ならびに他のキナーゼによる交差活性化を含む、腫瘍細胞におけるK I T 活性化の幾つかのメカニズムが、報告されている。活性化突然変異により起動する形質転換メカニズムは、ダイマーの形成およびキナーゼドメインの固有活性増加を含むと考えられ、これらの両方が、構成的にリガンド依存性キナー

50

ゼを活性化し、ことによると基質特異性を变化させる。30より多くのKit蛋白質活性化突然変異が、ヒトにおける高悪性腫瘍に関係付けられている。

【0008】

従って、受容体チロシンキナーゼの阻害剤は、哺乳動物癌細胞成長の選択的阻害剤として有用であることが認知されている。例えば、Gleevec (商標) (メシル酸イマチニブ、またはSTI571としても知られている)、BCR-ABL融合遺伝子産物のキナーゼ活性を阻害する2-フェニルピリミジンチロシンキナーゼ阻害剤は、CMLの治療用として米国食品医薬局により最近承認された。Gleevec (商標)は、BCR-ABLキナーゼの阻害に加えて、KITキナーゼおよびPDGF受容体キナーゼも阻害するが、KITキナーゼのすべての突然変異アイソフォームに対して有効ではない。Kitリガンドでの刺激によるM07eヒト白血病細胞の成長は、Gleevec (商標)によって阻害され、Gleevec (商標)は、これらの条件下でアポトーシスも誘導する。対照的に、GM-CSFでの刺激によるM07eヒト白血病細胞の成長は、Gleevec (商標)による影響を受けない。さらに、GIST、KITキナーゼが細胞の形質転換に関与する疾病に罹患している患者の治療にGleevec (商標)を使用する最近の臨床試験では、患者の多くが、顕著な改善を示した。

10

【0009】

これらの研究は、成長がKITキナーゼ活性に依存する腫瘍をKITキナーゼ阻害剤がいに治療できるかを示している。他のキナーゼ阻害剤は、いっそう大きなキナーゼ選択性を示す。例えば、4-アニリノキナゾリン化合物Tarcava (商標)は、おそらくこれらの受容体がEGF受容体をヘテロダイマー化することにより、高い有効性でEGF受容体キナーゼのみを阻害するが、他の受容体キナーゼのシグナル変換を阻害することはできない。

20

【0010】

上で説明したものなどの抗癌化合物は、当該技術分野に有意に貢献しているが、改善された抗癌薬が、引き続き必要とされており、よりよい選択性もしくは効力、または低減された毒性もしくは副作用を有する新たな化合物を開発することは、望ましいことであろう。

【0011】

米国特許第5,990,146号および同第6,218,388号には、蛋白質チロシンキナーゼによって媒介される細胞増殖を阻害するためのベンズイミダゾールが記載されている。米国特許第6,348,032号には、ベンズイミダゾール誘導体で新生細胞を阻害する方法が記載されている。国際特許公開公報第01/21634号には、ベンズイミダゾール誘導体およびこれらのコンビナトリアルライブラリが記載されている。国際特許公開公報第01/57020号には、Xa因子のインドールおよびベンズイミダゾール阻害剤が記載されている。国際特許公開公報第00/15222号には、cGMPホスホジエステラーゼの融合ピリジン阻害剤が記載されている。国際特許公開公報第01/12600号には、Xa因子の阻害剤が記載されている。国際特許公開公報第97/12613号には、炎症およびアテローム性動脈硬化症を治療および予防するための方法が記載されている。

30

40

【0012】

米国特許第6,316,474号には、2-ベンジルおよび2-ヘテロアリアルベンズイミダゾールNMDA/NR2b拮抗薬が記載されている。米国特許第6,479,508号には、ウイルスポリメラーゼ阻害剤が記載されている。米国特許第6,444,617号には、融合複素環ジカルボン酸ジアミド誘導体およびこれらの塩、除草薬ならびにこれらの使用が記載されている。米国特許第6,087,380号、同第6,414,008号、および同第6,469,039号には、二置換二環式複素環が記載されている。米国特許第5,118,688号には、テトラヒドロピリドンキノロン誘導体が記載されている。米国特許第4,975,435号には、不安の治療に有用な一定の1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン-9-アミノ-2,3-ジヒドロ誘導体が記載されてい

50

る。米国特許第 6, 548, 524 号には、オルト - スルホンアミド二環式ヘテロアリアルヒドロキサム酸が記載されている。米国特許第 6, 348, 474 号には、スルホンアミド化合物が記載されている。

【0013】

米国特許第 5, 972, 980 号および同第 6, 001, 866 号には、炎症およびアテローム性動脈硬化症を治療および予防するための方法が記載されている。米国特許第 5, 814, 651 号には、選択的 P D E I V 阻害剤としてのカテコールジエーテルが記載されている。米国特許第 6, 329, 383 号には、2 - アミノ - 5 - ピリミジン酢酸化合物が記載されている。米国特許第 5, 688, 809 号には、5 - ヘテロアリアルインドール誘導体が記載されている。欧州特許出願第 0 846 689 号には、ベンズイミダゾール化合物が記載されている。国際特許公開公報第 00 / 59888 号には、N - ベンズイミダゾリルメチル - および N - インドリルメチル - ベンズアミドならびに C R F モジュレータとしてのこれらの使用が記載されている。国際特許公開公報第 02 / 069965 号には、治療薬としてのベンズイミダゾール誘導体が記載されている。国際特許公開公報第 02 / 30886 号には、複素環式血管新生阻害剤が記載されている。米国特許第 6, 162, 804 号には、チロシンキナーゼ阻害剤が記載されている。米国特許第 6, 465, 484 号には、血管新生阻害剤が記載されている。国際特許公開公報第 00 / 12089 号には、新規血管新生阻害剤が記載されている。

10

【0014】

ドイツ特許公開第 2244908 号には、高分子選択的透析膜を記載している。欧州特許出願第 0 706 795 号には、T N F 放出抑制剤としてのカテコールジエーテルが記載されている。国際特許公開公報第 02 / 076960 号には、遷移金属媒介プロセスが記載されている。国際特許公開公報第 02 / 059118 号には、カルボキサミドの N - (オキシアルキル化) プロセスが記載されている。国際特許公開公報第 02 / 04425 号には、ウイルスポリメラーゼ阻害剤が記載されている。国際特許公開公報第 02 / 083143 号には、C X C R 3 拮抗薬が記載されている。国際特許公開公報第 01 / 57019 号には、X a 因子のインドロンおよびベンズイミダゾロン阻害剤が記載されている。欧州特許出願第 1 085 372 号には、色の再現性が改善された写真材料が記載されている。国際特許公開公報第 01 / 14342 号には、アミノカルボニル置換ベンズイミダゾール誘導体が記載されている。国際特許公開公報第 00 / 76501 号には、I L

20

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

従って、腫瘍学を扱うために K i t 阻害を示す化合物を開発することが望ましい。さらに、こうした化合物は、例えば、G I S T、F L T 3、造血性 R - P T K、P D G F R - ベータまたは K D R などの他のキナーゼにおいて、肥満細胞白血病、小細胞肺癌 (S C L C)、肥満細胞症、白血病、骨髄異形成障害、または血管新生依存性疾患における効能の付加に有効であり得る。

【課題を解決するための手段】

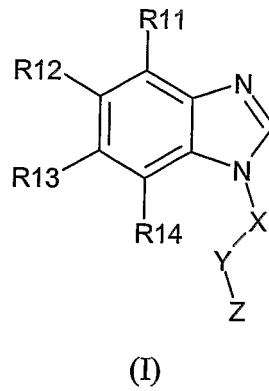
40

【0016】

式 (I) :

【0017】

【化7】



10

によって表される化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドは、腫瘍の治療に有用である。

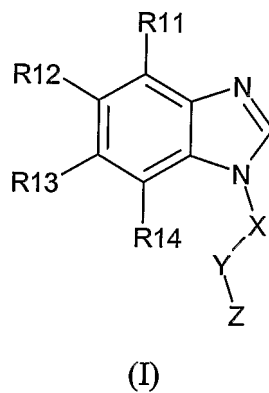
【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I)：

【0019】

【化8】



20

(式中、

R11、R12、R13およびR14のうちの一つは、 $-NR_3COR_{31}$ 、 $-NR_3CONR_3R_{31}$ 、 $-NR_3SO_2R_{31}$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル NR_3R_{31} または $-CONR_3R_{31}$ であり、他は、各々独立して、F、Cl、 C_{0-3} アルキル、 C_{0-8} アルコキシ、または $-N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)であり；

Xは、1から4個のハロゲン、 $-NR_3_2R_{33}$ 、 $-NR_3_2COR_{33}$ 、 $-NR_3_2CO_2R_{33}$ 、 $-NR_3_2SO_2R_{33}$ 、 $-OR_{32}$ 、 $-SR_{32}$ 、 $-SO_2R_{32}$ 、 $-SO_2NR_3_2R_{33}$ 、 $-CO_2R_{32}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_3_2R_{33}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、 $-CN$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、オキソ、シクリルまたはヘテロシクリル置換基で場合により置換されている、シクリルまたはヘテロシクリル基であり；

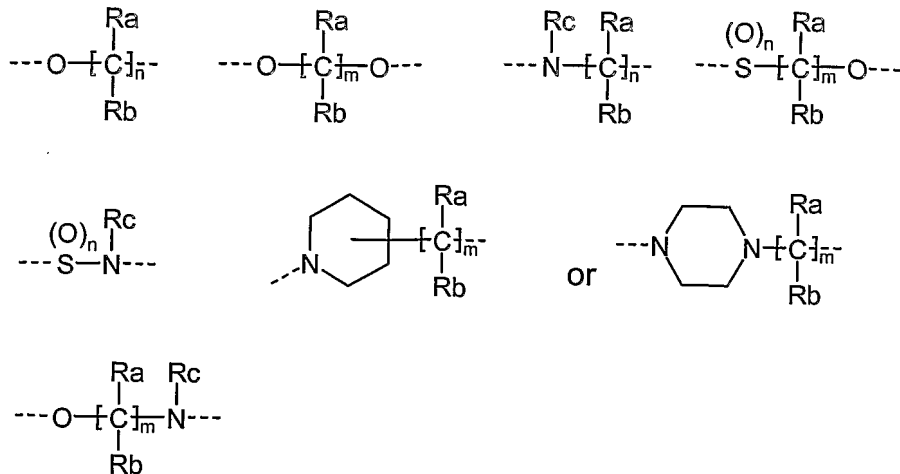
Yは、不在であるか、

【0020】

30

40

【化 9】



10

(これらの場合、Xへの結合点は、示されているようにこの左からであってもよいし、この右からであってもよい。)

であり；

R_a および R_b は、各々独立して、 C_{0-8} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルであるか、

R_a および R_b は、これらが結合しているCと一緒にあって、環の接続点に0から4個のN、O、S、SOまたは SO_2 を場合により有する飽和または不完全不飽和3から10員環を形成するが、但し、N、OまたはSは、環の接続点において互いに隣接した位置にないことを条件とし；

R_c は、 C_{0-8} アルキルであるか、

R_c は、 R_a または R_b と一緒にあって、3から7員飽和または不完全不飽和環を形成し；

mは、0、1、2、3、4または5であるが、但し、mが、0または1である場合には、N、OまたはS原子は、N-X-Y-Z架橋において互いに隣接しないことを条件とし；

nは、1、2、3、4または5であるが、但し、nが、1である場合には、N、OまたはS原子は、N-X-Y-Z架橋において互いに隣接しないことを条件とし；

Zは、1から5個の独立したハロゲン、 $-NR_{3,4}R_{3,5}$ 、 $-NR_{3,4}COR_{3,5}$ 、 $-NR_{3,4}C(O)OR_{3,5}$ 、 $-NR_{3,4}SO_2R_{3,5}$ 、 $-OR_{3,4}$ 、 $-SR_{3,4}$ 、 $-SO_2R_{3,4}$ 、 $-SO_2NR_{3,4}R_{3,5}$ 、 $-C(O)OR_{3,4}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{3,4}R_{3,5}$ 、 C_{0-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $-OC_{0-8}$ アルキル、 $-SC_{0-8}$ アルキル、 $-SO_2C_{0-8}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-C(O)OC_{0-8}$ アルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、オキソ、シクリルもしくはヘテロシクリル置換基で場合により置換されている、シクリルもしくはヘテロシクリル基であり、またはYが存在する場合には、Zは、 C_{0-8} アルキル-O- C_{0-8} アルキル、 C_{0-8} アルキル-O-C(O)- C_{0-8} アルキル、または C_{0-8} アルキル-C(O)-O- C_{0-8} アルキルであってもよく、

但し、

Yが、 $-OCH_2-$ である場合には、Zは、1から5個の $-NR_{3,4}R_{3,5}$ 、 $-NR_{3,4}COR_{3,5}$ 、 $-NR_{3,4}C(O)OR_{3,5}$ 、 $-NR_{3,4}SO_2R_{3,5}$ 、 $-OR_{3,4}$ 、 $-SR_{3,4}$ 、 $-SO_2R_{3,4}$ 、 $-SO_2NR_{3,4}R_{3,5}$ 、 $-CO_2R_{3,4}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{3,4}R_{3,5}$ 、 C_{0-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 CF_3 、 NO_2 、オキソ、シクリルまたはヘテロシクリル置換基で置換されていないこと、

50

Yが、NHCH₂である場合には、Zは、1から5個のハロゲン、-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、-OR₃₄、-SR₃₄、-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-CO₂R₃₄、-CO₂H、-CONR₃₄R₃₅、C₀₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、CF₃、NO₂、オキソ、シクリルまたはヘテロシクリル置換基で置換されていないこと、

Yが、不在である場合には、XおよびZは、Nを含有しなことを条件とし；

R₃、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄およびR₃₅は、独立して、ヘテロシクリルもしくはOH置換基で置換されているC₀₋₈アルキル、CF₃、CHF₂、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキルまたは-C₀₋₈アルキル-S(O)₂N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)₂であることを条件とする。) 10

によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドに関する。

【0021】

1つの側面において、本発明は、R₁₂が、-NR₃COR₃₁、-NR₃CONR₃R₃₁、-NR₃SO₂R₃₁、-CO₂R₃、-CO₂H、-C₀₋₈アルキルNR₃R₃₁または-CONR₃R₃₁であり、他の可変項が、式(I)について上で説明したとおりである、式(I)によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドに関する。 20

【0022】

もう1つの側面において、本発明は、R₁₂が、-CONR₃R₃₁であり、ならびに他の可変項が、式(I)について上で説明したとおりである、式(I)によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドに関する。

【0023】

1つの実施態様において、本発明は、R₁₂が、-CONR₃R₃₁であり、Xが、シクリルであり、ならびに他の可変項が、式(I)について上で説明したとおりである、式(I)によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドに関する。 30

【0024】

もう1つの実施態様において、本発明は、R₁₂が、-CONR₃R₃₁であり、Xが、ヘテロシクリルであり、ならびに他の可変項が、式(I)について上で説明したとおりである、式(I)によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドに関する。

【0025】

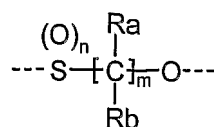
なおもう1つの実施態様において、本発明は、R₁₂が、-CONR₃R₃₁であり、Xが、シクリルであり、Yが、不在であり、ならびに他の可変項が、式(I)について上で説明したとおりである、式(I)によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドに関する。 40

【0026】

さらにもう1つの実施態様において、本発明は、R₁₂が、-CONR₃R₃₁であり、Xが、シクリルであり、Yが、

【0027】

【化10】



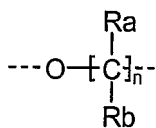
であり、ならびに他の可変項が、式 (I) について上で説明したとおりである、式 (I) によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドに関する。

【 0 0 2 8 】

さらにもう 1 つの実施態様において、本発明は、 R 1 2 が、 - C O N R 3 R 3 1 であり、 X が、シクリルであり、 Y が、

【 0 0 2 9 】

【 化 1 1 】



10

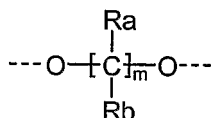
であり、ならびに他の可変項が、式 (I) について上で説明したとおりである、式 (I) によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドに関する。

【 0 0 3 0 】

さらにもう 1 つの実施態様において、本発明は、 R 1 2 が、 - C O N R 3 R 3 1 であり、 X が、シクリルであり、 Y が、

【 0 0 3 1 】

【 化 1 2 】



20

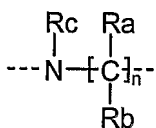
であり、ならびに他の可変項が、式 (I) について上で説明したとおりである、式 (I) によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドに関する。

【 0 0 3 2 】

さらにもう 1 つの実施態様において、本発明は、 R 1 2 が、 - C O N R 3 R 3 1 であり、 X が、シクリルであり、 Y が、

【 0 0 3 3 】

【 化 1 3 】



30

であり、ならびに他の可変項が、式 (I) について上で説明したとおりである、式 (I) によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドに関する。

【 0 0 3 4 】

特に述べない限り、ここで用いる「アルキル」ならびに例えばアルコキシ、アルカニル、アルケニル、アルキニルなどのような接頭語「アルカ、アルキ、アルク、アルケ、アルコ (a l k) 」を有する他の基は、炭素鎖を意味し、これは、直鎖であってもよいし、分枝鎖であってもよいし、これらの組合せであってもよい。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s - および t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどが挙げられる。「アルケニル」、「アルケニル」および他の同様の用語は、少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する炭素鎖を包含する。

40

【 0 0 3 5 】

ここで用いる「C₀₋₄ アルキル」は、直鎖または分枝鎖状立体配置の、0 から 4 個の炭素、すなわち 0、1、2、3 または 4 個の炭素を有するアルキルを意味するために用いる。炭素を有さないアルキルは、このアルキルが架橋 (連結) 基である場合の直接結合である。

【 0 0 3 6 】

50

用語「シクロアルキル」、「炭素環」、「環状（環式）」、または「シクリル」は、ヘテロ原子を含有しない3から10員の単環式または多環式芳香族、不完全芳香族または非芳香族環の炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式飽和炭素環ならびに融合および架橋構造を包含する。こうした融合環構造は、ベンゼン融合炭素環のような融合環構造を形成するために、不完全または完全不飽和の環、例えばベンゼン環、を1個含むことができる。シクロアルキルは、スピロ融合環構造としてこうした融合環構造を含む。シクロアルキル環および炭素環の例には、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびデカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどが挙げられる。

【0037】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を包含する。

【0038】

用語「カルバモイル」は、特に別様に記載しない限り、 $-C(O)-NH-$ または $-NH-C(O)-$ を意味する。

【0039】

用語「アリアル」は、化学者に周知である。好ましいアリアル基は、フェニルおよびナフチルである。

【0040】

用語「ヘタリール」は、化学者に周知である。この用語は、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する（この場合、酸素と硫黄は、互いに隣りあわない）5または6員ヘテロアリアル環を包含する。こうしたヘテロアリアル環の例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルである。用語「ヘタリール」は、不完全または完全不飽和の炭素環式環構造、例えばベンゼン環、と融合して、ベンゾ融合ヘタリールを形成する、ヘタリール環を包含する。例えば、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、キノキサリンなど。

【0041】

特に述べない限り、用語「複素環式の環」、「複素環」、「複素環式」、および「ヘテロシクリル」は、同義であり、環状だが、N、OおよびSから独立して選択される原子（ならびにNおよびSの酸化物）を1個またはそれ以上含有するものと定義するが、但し、こうした誘導体が、適切で安定な原子価を示し、ならびに $O-O$ 、 $S(O)_n-S(O)_n$ および $S(O)_n-O$ 結合（これらの式中、 $n=0$ から2）を含有する部分を含まないことを条件とする。この用語は、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1または2個含有する4から8員飽和環を包含する。ヘテロ環式の環の例には、アゼチジン、オキサタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキサパン、オキソカン、チエタン、チアゾリジン、オキサゾリジン、オキソアゼチジン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、[1, 3]ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。複素環式の環の他の例には、硫黄含有環の酸化形態が挙げられる。従って、テトラヒドロチオフェン-1-オキシド、テトラヒドロチオフェン-1, 1-ジオキシド、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド、チアゾリジン-1-オキシドおよびチアゾリジン-1, 1-ジオキシドも、複素環式の環であると考えられる。用語「複素環式」は、 $het-het$ 融合構造を含む融合環構造も包含し、ならびにベンゾ融合複素環を形成するように、不完全または完全不飽和の炭素環式の環、例えばベンゼン環、を含むことができる。例えば、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンなど。

10

20

30

40

50

【0042】

ここに記載する化合物は、1つまたはそれ以上の不斉中心を有することがあり、従って、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じさせることがある。本発明は、すべてのこうした可能なジアステレオマーおよびこれらのラセミ混合物、これらの実質的に純粋な分割エナンチオマー、すべての可能な幾何異性体、ならびにこれらの医薬適合性の塩を包含する。上の式Iは、一定の位置での明確な立体化学を伴わずに示されている。本発明は、式Iのすべての立体異性体およびこれらの医薬適合性の塩を包含する。さらに、立体異性体の混合物ならびに単離された特定の立体異性体も包含する。こうした化合物を製造するために用いられる合成手順の過程の中で、または当業者には公知のラセミ化またはエピマー化手順の使用に際し、こうした手順の生成物が、立体異性体の混合物であり得る。

10

【0043】

本発明は、医薬適合性担体との組合せでの式Iの化合物から成る医薬組成物も包含する。

【0044】

好ましくは、本組成物は、医薬適合性担体および非毒性で治療有効量の上で説明した式Iの化合物（またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシド）から成る。

【0045】

さらに、この好ましい実施態様では、本発明は、医薬適合性担体および非毒性で治療有効量の上で説明した式Iの化合物（またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシド）を含む、c - K i tキナーゼ（この蛋白質の野生型形態であってもよいし、突然変異形態であつてもよい）の阻害により疾病を治療するための医薬組成物を包含する。

20

【0046】

本発明の化合物および組成物は、例えばヒトなどの哺乳動物の治療に有効である。

【0047】

用語「医薬適合性の塩」は、医薬適合性で非毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、この対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む医薬適合性で非毒性の塩基から適便に製造することができる。こうした無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が挙げられる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩が、特に好ましい。医薬適合性で非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一、第二および第三アミンならびに環状アミンおよび置換アミン、例えば天然および合成置換アミン、の塩が挙げられる。塩を形成することができる他の医薬適合性で非毒性の有機塩基には、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N', N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどのようなイオン交換樹脂が挙げられる。

30

40

【0048】

本発明の化合物が、塩基性である場合、この対応する塩は、無機および有機酸を含む医薬適合性で非毒性の酸から適便に製造することができる。こうした酸には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられる。クエン酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸および酒石酸が、特に好ましい。

【0049】

50

本発明の医薬組成物は、活性成分として式 I によって表される化合物（またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシド）、および医薬適合性担体、ならびに場合により他の治療成分またはアジュバントを含む。本組成物には、経口投与、直腸内投与、局所投与および非経口投与（皮下、筋肉内および静脈内投与を含む）に適する組成物が含まれるが、いずれの場合においてもこの最適な経路は、個々の宿主、ならびに本活性成分を投与することとなる状態の性質および重症度に依存するであろう。本医薬組成物は、単位剤形で適便に提供することができ、薬学技術分野において周知であるあらゆる方法によって製造することができる。

【0050】

実際には、本発明の、式 I によって表される化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドは、均質混合物中の活性成分として、従来の医薬配合法に従って医薬用担体と併せることができる。この担体は、投与、例えば経口投与または非経口投与（静脈内投与を含む）、に望ましい製剤の形態に依存して、様々な形態をとることができる。従って、本発明の医薬組成物は、各々が所定量の活性成分を含有する経口投与に適する個別単位、例えばカプセル、カシェ剤または錠剤として提供することができる。さらに、本組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水性液中の懸濁液として、非水系の液体として、水中油型乳剤として、または油中水型乳液として提供することができる。上に記載した一般剤形に加えて、式 I によって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドは、制御放出手段および / または送達装置によって投与することもできる。本組成物は、あらゆる調剤方法によって製造することができる。一般に、こうした方法は、1つまたはそれ以上の必要成分を構成する担体と活性成分を会合させる段階を含む。一般に、本組成物は、液体担体もしくは微粉固体担体またはこれら両方と活性成分を均一及び均質に混合することによって製造する。この後、この生成物を所望の体裁に適便に成形することができる。

10

20

【0051】

このように、本発明の医薬組成物は、医薬適合性担体および式 I の化合物または医薬適合性の塩もしくは N - オキシドを含むことができる。式 I の化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドを1つまたはそれ以上の治療活性化合物と併せて医薬組成物に含めることもできる。

【0052】

本発明の医薬組成物は、式 I の化合物またはこの医薬適合性の塩もしくは N - オキシドを含有する医薬適合性のリポソーム製剤を含む。

30

【0053】

利用される医薬用担体は、固体であってもよいし、液体であってもよいし、気体であってもよい。固体担体の例には、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が挙げられる。液体担体の例は、糖シロップ、落花生油、オリーブ油、および水である。気体担体の例には、二酸化炭素および窒素が挙げられる。

【0054】

経口剤形用の組成物を製造する際には、あらゆる適便な医薬用媒体を利用することができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、保存薬、着色剤などを使用して、懸濁液、エリキシルおよび溶液などの経口液体製剤を作ることができる一方で、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを使用して、粉末、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を作ることができる。投与の容易さから、錠剤およびカプセルが好ましい経口投薬単位であり、これらには固体の医薬用担体が利用される。場合により、錠剤を、標準的な水性または非水系の技法によって被覆してもよい。

40

【0055】

本発明の組成物を含有する錠剤は、場合により1つまたはそれ以上の補助成分またはアジュバントとともに、圧縮または成形することによって製造することができる。圧縮錠剤

50

は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、分散剤または他のこうした賦形剤と場合により混合された粉末または顆粒のような易流動形態の活性成分を、適する機械で圧縮することによって、製造することができる。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；顆粒化および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は、被覆されていなくてもよいし、胃腸管での崩壊および吸収を遅れさせ、これによって長期にわたる持続作用をもたらすように公知の技法により被覆してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用してもよい。

10

【0056】

硬質ゼラチンカプセルでは、本活性成分を不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合する。軟質ゼラチンカプセルでは、活性成分を水または油性媒体、例えば落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合する。成形錠剤は、不活性希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を適する機械で成形することによって製造することができる。各錠剤は、好ましくは、約0.05mgから約5gの活性成分を含有し、各カプセルまたはカプセルは、好ましくは、約0.05mgから約5gの活性成分を含有する。

【0057】

例えば、ヒトへの経口投与を目的とした調合物は、全組成物の約5から約95パーセント間で変化し得る適切で適量の担体材料と配合した約0.5mgから約5gの活性成分を含有し得る。単位剤形は、一般に、約1mgから約2gの間、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mgまたは1000mgの活性成分を含有するであろう。

20

【0058】

局所投与に適する本発明の医薬組成物は、水中の活性成分の溶液または懸濁液として製造することができる。例えばヒドロキシプロピルセルロースのような適する界面活性剤を含むことができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびこれらの油中混合物中の分散液も製造することができる。さらに、保存薬を含めて、微生物の有害な成長を防止することができる。

30

【0059】

注射用に適する本発明の医薬組成物には、滅菌水溶液または分散液が挙げられる。さらに、この組成物は、こうした滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末の形態であってもよい。すべての場合、最終的な注射用形態は、無菌でなければならず、容易に注射できるために有効な流動性でなければならない。これらの医薬組成物は、製造および保存条件下で安定でなければならず、従って、好ましくは、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護すべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油および適するこれらの混合物を含む、溶媒または分散媒体であり得る。

【0060】

本発明の医薬組成物は、例えばエアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤などのような局所使用に適する形態であることができる。さらに、本組成物は、経皮装置での使用に適する形態であることもできる。これらの調合物は、従来の加工法により、本発明の式Iによって表される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドを利用して製造することができる。一例として、クリームまたは軟膏は、所望の粘稠度を有するクリームまたは軟膏を製造するために、親水性材料および水を約5重量%から約10重量%の本化合物と混合することによって製造する。

40

【0061】

本発明の医薬組成物は、直腸内投与に適する形態であることもでき、この場合の担体は、固体である。混合物によって単位用量の座剤が形成されることが、好ましい。適する担

50

体には、カカオ脂、および当該技術分野において一般に使用される他の材料が挙げられる。座剤は、軟化または溶融した担体（複数を含む）と本組成物を先ず混合し、続いて、型の中で冷却し、成形することによって適便に形成することができる。

【0062】

上述の担体材料に加えて、上で説明した医薬調合物は、適切な場合には、希釈剤、緩衝液、着香剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、保存薬（酸化防止剤を含む）などのような追加の担体成分を1つまたはそれ以上含むことができる。さらに、他のアジュバントを含めて、この調合物を所期の受容者の血液と等張にすることができる。式Iによって説明される化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドを含有する組成物は、粉末または液体濃縮物の形態で製造することもできる。

10

【0063】

一般に、1日につき体重1kgあたり約0.01mgから約750mg、または1日につき患者1人あたり約0.5mgから約75gといったような投薬レベルが、上述の状態の治療に有用である。例えば、乳癌、頭頸部癌および胃腸癌（例えば、大腸癌、直腸癌または胃癌）は、1日につき体重1キログラムあたり約0.01から500mg、または1日につき患者1人あたり約0.5mgから約50gの化合物の投与により、有効に治療することができる。

【0064】

同様に、白血病、卵巣癌、気管支癌、肺癌および膵臓癌は、1日につき体重1キログラムあたり約0.01から500mg、または1日につき患者1人あたり約0.5mgから約50gの化合物の投与により、有効に治療することができる。

20

【0065】

肥満細胞症/肥満細胞白血病、胃腸間質腫瘍（GIST）、小細胞肺癌腫（SCLC）、大腸癌、副鼻腔天然キラー/T-細胞リンパ腫、精巣癌（精上皮腫）、甲状腺癌腫、悪性黒色腫、卵巣癌腫、腺様嚢胞癌腫、急性骨髄性白血病（AML）、乳癌腫、小児T細胞急性リンパ芽球性白血病、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、子宮内膜癌腫および前立腺癌腫は、1日につき体重1キログラムあたり約0.01から500mg、または1日につき患者1人あたり約0.5mgから約50gの化合物の投与により、有効に治療することができる。

【0066】

しかし、いずれの個々の患者についても、この具体的な用量レベルは、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与回数、投与経路、排泄率、薬の組合せ、および治療を受ける個々の疾病の重症度を含む様々な要因に依存するであろう。

30

【0067】

本発明の化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくはN-オキシドは、他の癌治療用化合物とともに有効に投与することもできる。例えば、細胞毒性剤および血管新生阻害剤は、本発明の化合物との有利な共同作用剤であり得る。従って、本発明は、式Iによって表される化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくはN-オキシド、および細胞毒性剤または血管新生阻害剤を含む組成物を包含する。各々の量は、単独で治療に有効であり得、この場合、これらの相加効果によって、単独療法による治療に耐性である癌を克服することができる。いずれの量も、有害作用を、特に、感受性の高い患者において有害作用を最小にするために、治療量以下であり得る。

40

【0068】

癌の治療が、癌のタイプに依存することは理解される。例えば、肺癌は、第一次療法として、大腸癌または乳癌を治療するのとは異なった治療をする。例えば、肺癌の中でさえ、第一次療法は、第二次療法とは異なり、この第二次療法が、また第三次療法と異なる。新たに診断された患者は、シスプラチンを含む方式で治療されることもある。これに失敗すると、タキサンなどの第二次療法へと移行する。最終的に、これが失敗した場合、第三次療法としてチロシンキナーゼEGFR阻害剤を受けることもある。さらに、規制認可プロセスは、国ごとに異なる。従って、許容される治療方式は、国ごとに異なり得る。これ

50

にもかかわらず、本発明の化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくはN - オキシドは、他のこうした癌療法薬とともに、または併せて、有益に共同投与することができる。こうした他の化合物には、例えば、様々な細胞毒性剤（アルキル化剤、DNAトポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗物質、チューブリン結合剤）；血管新生阻害剤；ならびにT a r c e v a、モノクローナル抗体および癌ワクチンなどのキナーゼ阻害剤を含む異なる他の治療形態が挙げられる。本発明の化合物と有益に共同投与することができる他のこうした化合物には、ドキソルピシン、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタピンおよびタキサンが挙げられる。従って、本発明の組成物は、式Iの化合物またはこの医薬適合性の塩もしくはN - オキシド、および抗新生物薬、抗腫瘍薬、抗血管新生薬または化学療法薬を含む。

10

【0069】

本発明の化合物またはこれらの医薬適合性の塩もしくはN - オキシドは、癌療法のほかに、他の療法用の化合物と併せて有効に投与することもできる。例えば、有害な副作用を改善するために有効な治療薬は、本発明の化合物との有利な共同作用剤であり得る。

【0070】

I. 無傷細胞におけるc - K i tの阻害についてのアッセイ

c - K i tのチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物の能力を、元はヒト小細胞肺癌由来のH526細胞系統（ATCC #CRL - 5811）を使用して細胞ベースのELISAで判定した。このアッセイは、H526細胞において内在的に発現される野生型c - K i t受容体蛋白質のリガンド刺激によるチロシンのリン酸化を阻止する化合物の能力を判定するものである。細胞を様々な濃度の化合物と予めインキュベートした後、幹細胞因子（SCF）、c - K i t受容体チロシンキナーゼのリガンド、を添加する。この後、細胞溶解産物を作製し、96ウエルELISAプレートに塗布したc - K i t抗体にc - K i t蛋白質を捕捉させる。捕捉された蛋白質の中でリン酸化されたチロシン残基だけを認識する抗体の結合度を定量することにより、この受容体蛋白質のホスホチロシン含量をモニターする。使用する抗体は、リン酸化したc - K i tへの抗体の結合を定量的に判定することができるように、適切なHRP基質とのインキュベーションによりレポーター酵素（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、HRP）と共有結合させたものである。

20

【0071】

使用するストック試薬は、次のとおりである：

細胞溶解緩衝液：

50 mM Tris - HCL、pH 7.4

150 mM NaCl

10% グリセロール

1% Triton X - 100

0.5 mM EDTA

1 μg / mL ロイペプチン

1 μg / mL アプロチニン

1 mM オルトバナジン酸ナトリウム

40

【0072】

抗c - K i t抗体：

50 mM 重炭酸ナトリウム中、0.5 μg / mLの抗c - K i t Ab - 3（Lab Vision、カタログ番号MS289P1）、pH 9

【0073】

ELISAアッセイプレート：

ELISAアッセイプレートは、96ウエルMicroplate - 2プレート（Dynex、カタログ番号7417）の各ウエルに100 μLの抗c - K i t抗体を添加し、この後、37で2時間インキュベートすることによって作製する。この後、ウエルを300 μLの洗浄緩衝液で2回洗浄する。

50

【0074】

プレート洗浄緩衝液：

0.5% Tween-20を含有するPBS (PBST)

【0075】

細胞アッセイ用培地：

0.1% BSAを含有するRPMI

【0076】

pY20-HRP：

0.5% Tween-20、5% BSA、1mM オルトパナジン酸ナトリウムを含有するPBS中25ng/mL のpY20-HRP (Calbiochem、カタログ番号525320)

HRP基質：

化学発光検出試薬 (Pierce、カタログ番号37075)

【0077】

アッセイのプロトコル：

10% ウシ胎仔血清を含有するRPMI中で成長させたH526細胞の培養物を、遠心分離によって回収し、PBSで2回洗浄し、細胞アッセイ用培地に懸濁させた。次に、細胞をV底96ウエルプレートに、100 μ L 細胞アッセイ用培地中、1ウエルあたり細胞数 7.5×10^4 で分配した。

【0078】

化合物希釈液を、細胞アッセイ用培地での希釈により10mM DMSOストックから調製した。このアッセイにおけるDMSOの最終濃度は、0.1%であった。化合物インキュベーションウエルには、50 μ Lの供試化合物を添加し(化合物は、0.1nMと100 μ Mの間の濃度でアッセイする)、正および負の対照ウエルには、0.1% DMSOを含有する50 μ Lの細胞アッセイ用培地を添加した。この後、細胞を化合物とともに37 $^{\circ}$ Cで3時間インキュベートした。この後、SCF (R&D Systems、カタログ番号255-SC-010)を添加して、Kit受容体を刺激し、このチロシンリン酸化を誘導した。この後、細胞アッセイ用培地中のSCFの1.6 μ g/mL溶液10 μ Lを負の対照ウエル以外のすべてのウエルに添加し、細胞をさらに15分間、37 $^{\circ}$ Cでインキュベートした。氷冷PBSの添加後、プレートを1000rpmで5分間遠心分離し、培地を吸引により除去し、1ウエルあたり120 μ Lの氷冷細胞溶解緩衝液の添加により細胞ペレットを溶解した。このプレートを20分間、氷の上で保持し、この後、各ウエルから100 μ Lの細胞溶解産物をELISAアッセイプレートのウエルに移し、4で16時間インキュベートした。

【0079】

ELISAプレート内の細胞溶解産物をインキュベートした後、ウエルを300 μ Lの洗浄緩衝液で4回洗浄し、この後、100 μ Lのホスホチロシン検出抗体pY20-HRPを各ウエルに添加し、プレートを2時間、室温でインキュベートした。この後、ウエルを300 μ Lの洗浄緩衝液で4回洗浄した。この後、プレートに結合した抗ホスホチロシン-HRP結合体の量を照度計で定量するために、50 μ Lの化学発光HRP基質を各ウエルに添加した。

【0080】

化合物の存在下で得られたアッセイシグナルと正および負の対照(化合物を添加せず、SCFの存在下または不在下でインキュベートした細胞)の比較により、c-Kit受容体チロシンリンの酸化の阻害度を化合物濃度の範囲全体にわたって判定することができる。これらの阻害値をS字型用量反応阻害曲線に当てはめて、IC₅₀値(すなわち、c-Kit蛋白質のSCR誘導チロシンリン酸化を50%阻害する化合物濃度)を決定した。

【0081】

本発明の実施例は、上のアッセイで判定したところ、15 μ Mと0.1nMの間のIC₅₀値で無傷H526細胞におけるKitのSCR誘導チロシンリン酸化レベルを低下さ

せた。

【0082】

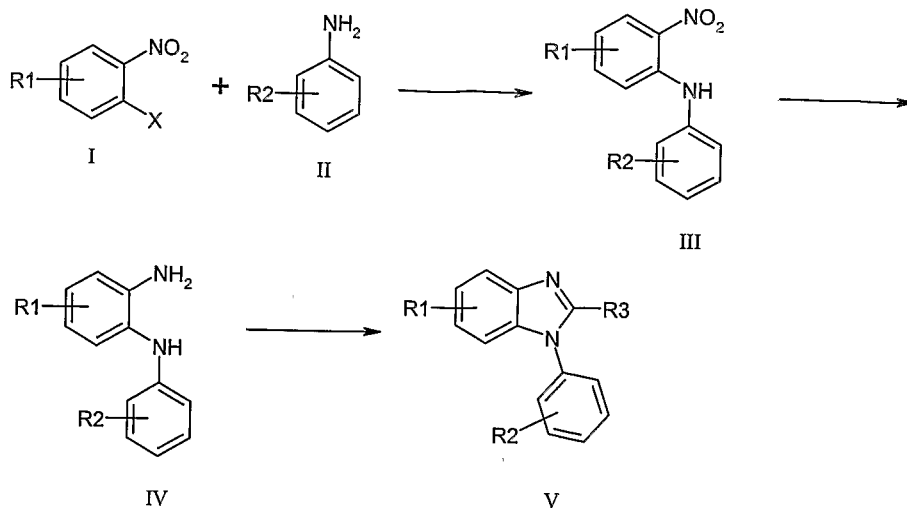
実験

本発明の実施例は、以下の図式に図示する方法により、以下の手順に従って調製した。適切な溶媒、温度、圧力および他の反応条件については、当業者が容易に選択することができる。同様に、適する出発原料は、市場で入手することができ、または当業者には容易に調製することができる。

【0083】

【化14】

図式1



10

20

【0084】

図式1において、ジアリールアミン(III)をニトロベンゼン(I; X = F、OMe、OTs)と置換アニリン(II)の縮合から製造することができる。アニリン(II)のカップリングは、Pd(0)媒介Buchwald-Hartwig型条件(J. Organic Chem., (1996), 61(21), 7240に記載されているものなど)を利用することにより、またはCu(I)触媒および塩基(例えば、K₂CO₃)を用いて、X = I、Br、Cl、OTfの場合にも達成することができる。フェニレンジアミン(IV)を得るためのIIIの還元は、例えば、亜硫酸水素ナトリウムまたは塩化スズ(II)・二水和物とともに、酸性条件下、適する遷移金属触媒(パラジウム、白金、ルテニウム、ニッケル)、鉄、亜鉛またはスズの存在下で水素を使用することにより、達成することができる。ベンズイミダゾール(V)へのIVの環化は、対応するカルボン酸、酸ハロゲン化物、酸無水物またはオルトホルメート(例えば、(MeO)₃CH)および酸、例えばギ酸またはp-トルエンスルホン酸、との反応により、達成することができる。IIIを還元するために使用される一定の条件(例えば、ギ酸中の鉄粉)のもとで、ベンズイミダゾールVへの転化をワンポットで達成することができる。また、IIIと

30

40

【0085】

下の図式2は、N-アリールベンズイミダゾール(V)の生成が、J. Amer. Chem. Soc., (2000), 122, 7600に開示されているようなPd(0)媒介条件下でN¹Hベンズイミダゾール(VIII)をアリール化することができる、概略を示したこのプロセスによっても達成できることを示している。得られた位置異性体の分離は、クロマトグラフ手段または適する溶媒からの結晶化によるものを含む(しかし、これらに限定されない)当業者には公知の多数の手段によって達成することができる。ベンズイミダゾール(VIII)は、酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸またはリン

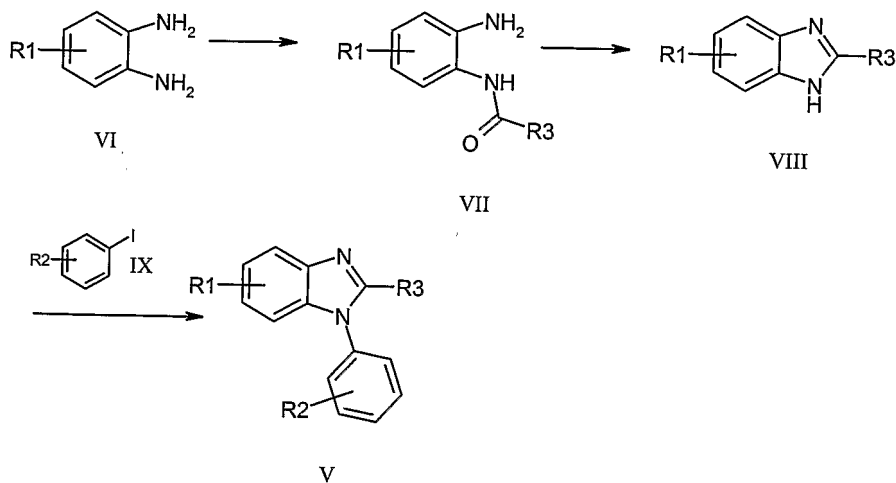
50

酸など（しかし、これらに限定されない）の酸でのアニリド（VII）の結晶化から製造することもできる。また、このアニリド（VII）は、EDC、DCC、HOAt、HOBt、HATU、TBTUまたはCDIなど（しかし、これらに限定されない）の当業者には周知の適切なカップリング試薬（これらの溶液相試薬の固体支持バージョンを含む）の存在下で、*o*-フェニレンジアミンを酸ハロゲン化物もしくは無水物またはカルボン酸と反応させることにより、製造することができる。R₃ = Hの場合、VIIのような化合物は、VIをギ酸アルキル（例えば、ギ酸メチル）でホルミル化することによって製造することができる。記載するプロセスでは、VIIへのVIの転化が、VIIIへの不完全または完全な転化を導くこともある。

【0086】

【化15】

図式2



【0087】

官能基 R₁ および R₂ は、例えばタイプ I、II、VI および IX の、出発原料の適切な選択により、ターゲット分子に含めることができる。最終的な官能基が、このプロセスにより直接得られない場合、またはこうした官能基が、最終分子を構築する後続の化学作用の間に損なわれる可能性がある場合、代替の官能基を使用し、この後、当業者により容易に決定される方法により、この順序における当業者により容易に決定される時点で、所望の最終官能基に変換することができる。

【0088】

例えば、こうした変換の非網羅的リストとして、次の転化が挙げられる：OMe → OH (BBr₃)、NH₂ → Cl (NaNO₂、CuCl)、Br → CN (Pd₂(dba)₃、Zn(CN)₂、DPPF)、Me → CO₂H (KMnO₄)、CO₂H → CO₂Me (MeOH、H₂SO₄)、OH → Oアルキル (ハロゲン化アルキル、塩基)、CO₂H → CONR'R'' (EDC、HOAt、DIPEA、HNR'R'')、Br → CO₂Me (Pd₂(dba)₃、DPPF、CO(g)、MeOH)、Br → CO₂H (tBuLi、CO₂)、Ar-H → Ar-Br (NBS)、CN → CO₂H (conc. H₂SO₄)、Br → NR'R'' (Pd₂(dba)₃、DPPF、HNR'R'')。

【0089】

ターゲット分子へのこうした官能基の組み込みの代表例を、下の図式3から5に示す。

【0090】

10

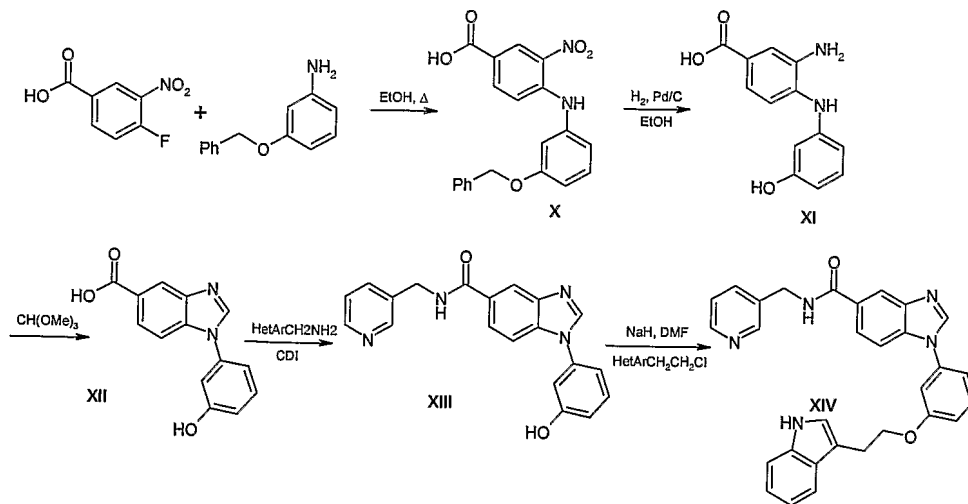
20

30

40

【化16】

図式3



10

【0091】

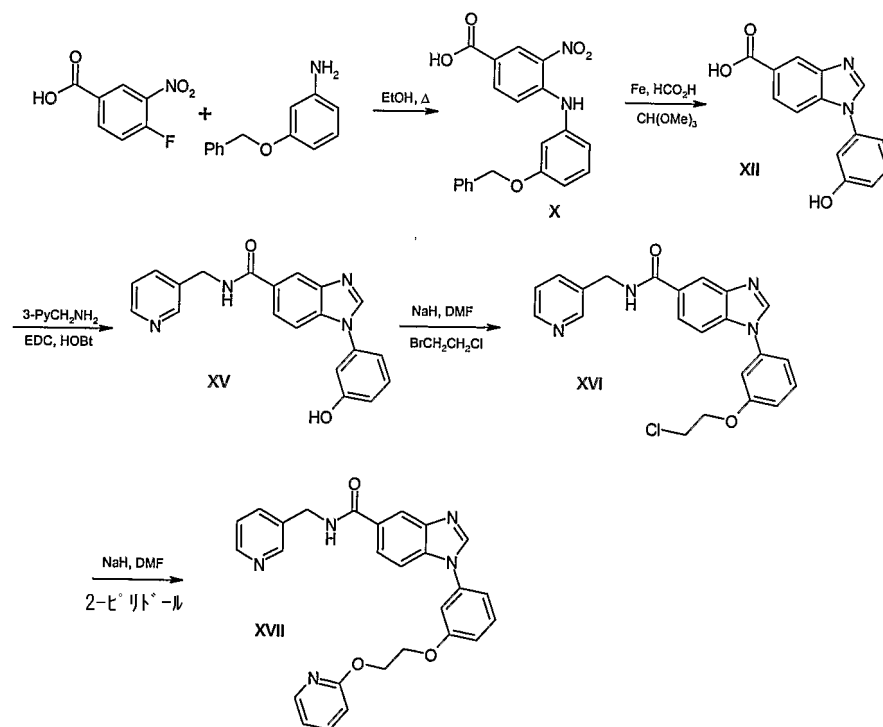
3-ベンジルオキシアニリンと4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸の縮合が、エタノール中で加熱することにより発生して、Xが得られ、これをエタノール中の10% Pd/Cで接触水素化することによって還元して、フェニレンジアミン(XI)を得ることができる。ベンズイミダゾール(XII)へのXIの環化は、過剰なオルトギ酸トリメチルとともに加熱することによって達成される。1,1'-カルボニルジイミダゾールによって媒介される3-ピリジニルメチルアミンとのカップリングによって、アミドXIIIが得られ、これを、水素化ナトリウムの存在下、3-(2-クロロエチル)インドールでアルキル化することができる。

20

【0092】

【化17】

図式4



30

40

【0093】

図式4では、鉄およびギ酸還元混合物の存在下、オルトギ酸トリメチルを使用して、ワ

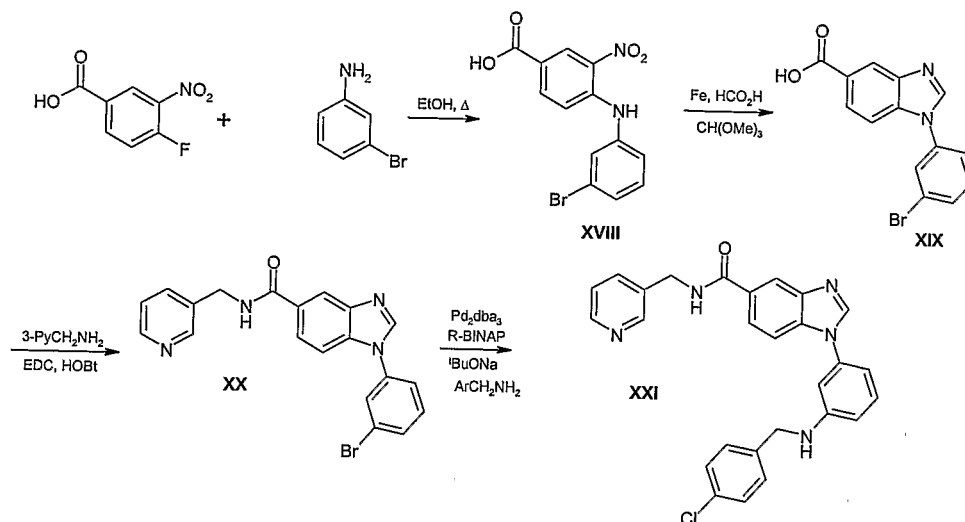
50

ンポットで、アニリン X を還元し、環化する。この例では、EDC および HOBT を利用して酸 X I I を 3 - アミノメチルピリジンとカップリングさせて、アミド X V を得、これを 1 - ブロモ - 2 - クロロエタン および水素化ナトリウムでアルキル化する。得られたハロアルキル誘導体 X V I を使用して、2 - ピリドールをアルキル化し、塩基として再び水素化ナトリウムを使用して、ターゲット分子 X V I I を得る。

【 0 0 9 4 】

【 化 1 8 】

図式 5



10

20

【 0 0 9 5 】

タイプ X X I のアミノ誘導体は、図式 4 に利用した条件下で適切なプロモベンズイミダゾール (X X) を生成させ、これを、Pd (0) によって媒介されるアミノ化条件に付して、この場合には置換ベンジルアミノ基を導入する、図式 5 におけるがごとく調製することができる。

【 0 0 9 6 】

定義： EDC = 塩酸エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド、HOAt = 1 - ヒドロキシアザベンゾトリアゾール、HOBT = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、CDI = 1, 1' - カルボニルジイミダゾール、TBTU = テトラフルオロホウ酸 O - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム、HATU = ヘキサフルオロリン酸アザベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム、DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン、TEA = トリエチルアミン、DMF = N, N - ジメチルホルムアミド、NMP = N - メチルピロリジノン、DCM = ジクロロメタン、DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン、TFA = トリフルオロ酢酸、Boc = t - ブトキシカルボニル、Fmoc = フルオレニルメチルオキシカルボニル、DMSO = ジメチルスルホキシド、OMs = OSO₂Me、OTs = OSO₂ - (4 - Me)Ph、OTf = OSO₂CF₃、DPPF = Pd₂(dba)₃、NBS = N - ブロモスクシンイミド、HCl (水溶液) = 塩酸水溶液、DMA = N, N - ジメチルアセトアミド、MeOH = メタノール、EtOH = エタノール、EtOAc = 酢酸エチル、DCM = ジクロロメタン、THF = テトラヒドロフラン、HOAc = 酢酸、DMF = N, N - ジメチルホルムアミド、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー。

30

40

【 0 0 9 7 】

N - 置換ベンズイミダゾールを調製するための一般手順：

a) 15 mL のエタノール中の 3 - フルオロ - 2 - ニトロ安息香酸 (21.6 mmol) およびアニリン (43.2 mmol) を、アルゴン下で 5 時間、還流させながら攪拌することにより、橙色の沈殿が生じた。12 時間後、この不均質反応混合物を 50 mL の 1 N HCl (水溶液) に注入し、100 mL の水で希釈した。この溶液を 20 分間攪拌し

50

、この後、沈殿を濾過して、4 - アニリノ - 3 - ニトロ安息香酸、例えば4 - { [3 - (ベンジルオキシ)フェニル]アミノ} - 3 - ニトロ安息香酸、を生じさせた。

【0098】

b) THF (100 mL) 中のこの4 - アニリノ - 3 - ニトロ安息香酸 (20.1 mmol) の溶液に10% Pd/C (500 mg) を充填し、この反応フラスコを排気し、続いて、H₂ (気体) を3回充填した。この混合物を12時間激しく攪拌し、この後、珪藻土に通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、所望の3 - アミノ - 4 - アニリノ安息香酸、例えば3 - アミノ - 4 - [(3 - ヒドロキシフェニル)アミノ]安息香酸を得た。

【0099】

c) ギ酸 (40 mL) 中の3 - アミノ - 4 - アニリノ安息香酸 (20.1 mmol) の溶液にオルトギ酸トリメチル (2.4 mL、22.0 mmol) を充填し、3時間還流させながら加熱し、この後、この混合物を放置して室温に冷却し、12時間攪拌した。この後、この反応混合物を150 mLのH₂Oに注入し、20分間攪拌して、沈殿を生じさせ、これを濾過によって単離して、1 - アリール - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸、例えば1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸を得た。

【0100】

d) DMF (5 mL) 中の1 - アリール - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (0.39 mmol) の溶液をCDI (95 mg、0.58 mmol) で処理し、15分間攪拌して、白色の沈殿を生じさせた。この後、第一または第二アミン (0.78 mmol) を添加し、この混合物を一晩攪拌した後、75 mLのH₂Oに注入し、結果として生成された一切の固体を濾過によって単離して、1 - アリール - N - (置換) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを得た。所望の生成物が、反応溶液からまたはこの作業中に沈殿しなかった場合、水を添加することによってこれを単離し、有機溶媒 (一般にEtOAc) に抽出し、この抽出物を乾燥させて濃縮し、この後、残留物を分取HPLCによってまたはシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって精製した。

【0101】

e) 別法として：

DMF (4 mL) 中の1 - アリール - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (0.78 mmol) の溶液をEDC (227 mg、1.18 mmol) およびDMAP (9 mg、0.07 mmol) で処理し、この混合物を10分間攪拌した後、第一または第二アミン (1.68 mmol) を添加した。この混合物を一晩攪拌し、この後、生成物を濾過によって単離し、このケーキをメタノール (3 x 5 mL) で洗浄して、所望の1 - アリール - N - (置換) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを得た。

【0102】

これもまた、所望の生成物が反応溶液からまたはこの作業中に沈殿しなかった場合には、水を添加することによってこれを単離し、有機溶媒 (一般にEtOAc) に抽出し、この抽出物を乾燥させて濃縮し、この後、残留物を分取HPLCによってまたはシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって精製した。

【0103】

[1] N - (ヒドロキシフェニル) ベンズイミダゾール誘導体のアルキル化の一般手順：

f) アセトニトリル (4 mL)、DMF (1 mL) および蒸留水 (0.5 mL) 中の、1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (上で説明したとおり調製したもの、75 mg、0.22 mmol) と炭酸カリウム (33 mg、0.24 mmol) の混合物を臭化アルキル (0.22 mmol) で処理し、この反応混合物をN₂ 下で16時間、60 °Cで加熱した。この後、この反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を逆相分取HPLC精製に付して、1 - (3 - アルキルオキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを得た。

10

20

30

40

50

【0104】

以下の化合物は、上で説明した手順に従って、以下の化合物を調製したが、1-(3-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドおよび臭化「アルキル」の代わりに、適切に置換されたフェノールおよびアルキル化剤をそれぞれ利用した。

【実施例1】

【0105】

1-{3-[2-(フェニルチオ)エトキシ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド; (DMSO-d₆, 400 MHz): d 3.41 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.18 - 7.34 (m, 5H), 7.37 (dd, 2H, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.15 (t, 1H, J = 6.0); MS (ES+): m/z 481 [MH⁺]. 10

【実施例2】

【0106】

1-[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 463 [MH⁺]. 20

【実施例3】

【0107】

1-[3-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 479 [MH⁺].

【実施例4】

【0108】

1-{3-[4-(シアノベンジル)オキシ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 460 [MH⁺]. 30

【実施例5】

【0109】

5-[3-{5-[ピリジン-3-イルメチルアミノ]カルボニル}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}フェノキシ)メチル]-2-フロン酸エチル。MS (ES+): m/z 497 [MH⁺].

【実施例6】

【0110】

N-ピリジン-3-イルメチル-1-(3-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 519 [MH⁺]. 40

【実施例7】

【0111】

酢酸 3-(3-{5-[ピリジン-3-イルメチルアミノ]カルボニル}-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}フェノキシ)ペンチル。MS (ES+): m/z 473 [MH⁺].

【実施例8】

【0112】

1-[3-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-N-ピリジン-3-イルメチル-1 50

H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 485 [MH⁺]
]。

【実施例 9】

【0113】

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル]
]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+)
: m/z 503 [MH⁺]。

【実施例 10】

【0114】

4 - {3 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノカルボニル) - 1H - ベンズイミ
ダゾール - 1 - イル]フェノキシ}ヘキサン酸エチル。MS (ES+) : m/z 487 [10
MH⁺]。

【実施例 11】

【0115】

1 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イ
ルメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 4
58 [MH⁺]。

【実施例 12】

【0116】

1 - {4 - [(4 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イル
メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 45
2 [MH⁺]。 20

【実施例 13】

【0117】

1 - {4 - [2 - (フェニルチオ)エトキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメ
チル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 481
[MH⁺]。

【実施例 14】

【0118】

4 - [(4 - {5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1H - ベン
ズイミダゾール - 1 - イル}フェノキシ)メチル]安息香酸メチル。MS (ES+) : m
/z 493 [MH⁺]。 30

【実施例 15】

【0119】

5 - [(4 - {5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1H - ベン
ズイミダゾール - 1 - イル}フェノキシ)メチル] - 2 - フロン酸エチル。MS (ES+)
: m/z 497 [MH⁺]。

【実施例 16】

【0120】

1 - {3 - [(4 - メチルベンジル)オキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメ
チル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 449
[MH⁺]。 40

【実施例 17】

【0121】

1 - {3 - [(4 - ニトロベンジル)オキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメ
チル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 480
[MH⁺]。

【実施例 18】

【0122】

1 - {4 - [(4 - メチルベンジル)オキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメ 50

チル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 449 [MH⁺]

【実施例 19】

【0123】

1 - [3 - (3 - フェノキシプロポキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 479 [MH⁺]

【実施例 20】

【0124】

酢酸 5 - (4 - {5 - [ピリジン - 3 - イルメチルアミノ]カルボニル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル}フェノキシ)ペンチル。MS (ES+) : m/z 473 [MH⁺]

【実施例 21】

【0125】

4 - [(3 - {5 - [(ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル}フェノキシ)メチル]安息香酸メチル。MS (ES+) : m/z 493 [MH⁺]

【実施例 22】

【0126】

1 - [4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 449 [MH⁺]

【実施例 23】

【0127】

4 - {4 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノカルボニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル]フェノキシ}ヘキサン酸エチル。MS (ES+) : m/z 487 [MH⁺]

【実施例 24】

【0128】

1 - {4 - [(4 - トリフルオロメチルベンジル)オキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 503 [MH⁺]

【実施例 25】

【0129】

1 - [4 - (2 - ナフチルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 485 [MH⁺]

【実施例 26】

【0130】

1 - [4 - (1, 1' - ビフェニル - 2 - イルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 511 [MH⁺]

【実施例 27】

【0131】

1 - {4 - [(4 - ニトロベンジル)オキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 480 [MH⁺]

【実施例 28】

【0132】

1 - [4 - (シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル

ル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 441 [MH⁺]

【実施例 29】

【0133】

1 - [4 - (1 - フェネチルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 449 [MH⁺]

【実施例 30】

【0134】

1 - [3 - (1 - フェネチルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 449 [MH⁺]

【実施例 31】

【0135】

1 - [3 - (2 - フェネチルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 449 [MH⁺]

【実施例 32】

【0136】

1 - [4 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 511 [MH⁺]

【実施例 33】

【0137】

1 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 488 [MH⁺]

【実施例 34】

【0138】

1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 458 [MH⁺]

【実施例 35】

【0139】

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 519 [MH⁺]

【実施例 36】

【0140】

1 - [4 - (2 - フェノキシエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 465 [MH⁺]

【実施例 37】

【0141】

1 - [3 - (2 - フェノキシエトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 465 [MH⁺]

【実施例 38】

【0142】

1 - [3 - (1 H - インドール - 3 - イルメトキシ)フェニル] - N - ピリジン - 3 -

イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 488 [MH⁺]。

【実施例 39】

【0143】

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 497 [MH⁺]。

【実施例 40】

【0144】

1 - { 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 497 [MH⁺]。 10

【実施例 41】

【0145】

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 544 [MH⁺]。

【実施例 42】

【0146】

1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 403 [MH⁺]。 20

【実施例 43】

【0147】

1 - { 4 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 447 [MH⁺]。

【実施例 44】

【0148】

1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 403 [MH⁺]。 30

【実施例 45】

【0149】

1 - { 3 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 447 [MH⁺]。

【実施例 46】

【0150】

1 - [4 - (2 - エトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 417 [MH⁺]。 40

【実施例 47】

【0151】

1 - [3 - (2 - エトキシエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 417 [MH⁺]。

【実施例 48】

【0152】

1 - { 3 - [2 - (4 - ブロモフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 50

- イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 543 [Br⁷⁹ MH⁺], 545 [Br⁸¹ MH⁺]。

【実施例 49】

【0153】

1 - { 4 - [2 - (4 - プロモフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 543 [Br⁷⁹ MH⁺], 545 [Br⁸¹ MH⁺]。

【実施例 50】

【0154】

1 - { 4 - [2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル] オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 456 [MH⁺]。 10

【実施例 51】

【0155】

1 - { 3 - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 456 [MH⁺]。

【実施例 52】

【0156】

1 - { 3 - [(キノリン - 2 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 486 [MH⁺]。 20

【実施例 53】

【0157】

1 - { 4 - [(キノリン - 2 - イルメチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 486 [MH⁺]。

【実施例 54】

【0158】

1 - { 3 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 499 [MH⁺]。 30

【実施例 55】

【0159】

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【0160】

1 - [4 - (2 - クロロプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドをフェノールとして使用し、1 - プロモ - 3 - クロロプロパンをアルキル化剤として使用して、上で説明したとおり調製したもの) (100 mg、0.24 mmol)、3 - トリフルオロメトキシフェノール (42 mg、31 μL、0.24 mmol) および炭酸カリウム (36 mg、0.26 mmol) を、アセトニトリル (2 mL)、DMF (1 mL) および水 (0.5 mL) に懸濁させ、この混合物を 60 で 18 時間攪拌した。この後、この反応混合物を真空下で濃縮し、逆相分取 HPLC によって精製して、N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] プロポキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.05 (s 40 50

, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.37 (m, 2 H), 7.34 - 7.28 (m, 2 H), 7.20 - 7.08 (m, 3 H), 6.90 - 6.78 (m, 3 H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.35 (quin, J = 6.0 Hz, 2 H); MS (ES+): m/z 563 [MH⁺].

【0161】

以下の化合物は、上で説明したものに類似した手順に従って調製した。

【実施例56】

【0162】

1 - { 4 - [3 - (3 - メトキシフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 509 [MH⁺].

10

【実施例57】

【0163】

1 - { 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 513 [MH⁺], 515 [MH⁺].

【実施例58】

【0164】

1 - { 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 504 [MH⁺].

20

【実施例59】

【0165】

1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 509 [MH⁺].

【実施例60】

【0166】

1 - { 4 - [3 - (3 - メチルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 493 [MH⁺].

30

【実施例61】

【0167】

1 - { 4 - [3 - (3 - エチルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 503 [MH⁺].

【実施例62】

【0168】

1 - { 3 - [3 - (4 - メチルフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 493 [MH⁺].

40

【実施例63】

【0169】

1 - { 3 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 504 [MH⁺].

【実施例64】

【0170】

50

1 - (3 - { 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ]プロポキシ}フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。
MS (ES +) : m / z 5 6 3 [MH ⁺]。

【実施例 6 5】

【0 1 7 1】

1 - { 3 - [3 - (3 - クロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 1 3 [MH ⁺]。

【実施例 6 6】

【0 1 7 2】

1 - { 3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 1 3 [MH ⁺] , 5 1 5 [MH ⁺]。

【実施例 6 7】

【0 1 7 3】

1 - { 3 - [3 - (4 - プロモフェノキシ)プロポキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 5 7 [MH ⁺] , 5 5 9 [MH ⁺]。

【実施例 6 8】

【0 1 7 4】

1 - (3 - { 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ]プロポキシ}フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。
MS (ES +) : m / z 5 6 3 [MH ⁺]。

【実施例 6 9】

【0 1 7 5】

1 - { 3 - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 4 7 [MH ⁺] , 5 4 8 [MH ⁺]。

【実施例 7 0】

【0 1 7 6】

1 - { 3 - [3 - (4 - イミダゾール - 1 - イルフェノキシ)プロポキシ]フェニル} - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 4 5 [MH ⁺]。

【実施例 7 1】

【0 1 7 7】

1 - (3 - { 3 - [4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル)フェノキシ]プロポキシ}フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 4 6 [MH ⁺]。

【実施例 7 2】

【0 1 7 8】

1 - (3 - { 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]プロポキシ}フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 5 0 [MH ⁺]。

【実施例 7 3】

【0 1 7 9】

4 - (3 - { 3 - [5 - (N - ピリジン - 3 - イルメチル)アミノカルボニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルフェノキシ}プロポキシ)安息香酸メチル。MS (ES +) : m / z 5 3 7 [MH ⁺]。

【実施例 7 4】

【0 1 8 0】

10

20

30

40

50

1 - { 4 - [3 - (4 - プロモフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 557 [Br ⁷⁹ MH ⁺] , 559 [Br ⁸¹ MH ⁺] 。

【実施例 75】

【0181】

1 - { 3 - [2 - (4 - メチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【0182】

1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (5 . 0 g 、 14 . 5 mmol) 、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (536 mg 、 1 . 5 mmol) および水素化ナトリウム (9 . 8 g 、 41 . 7 mmol) を無水エタノールに溶解し、加熱して15分間還流させた。この後、トシル酸 2 - クロロエチル (581 mg 、 41 . 67 mmol 、 7 . 6 mL) を添加し、この混合物を 80 で18時間攪拌させておいた。この後、この反応混合物を真空下で濃縮し、この粗生成物を、50%酢酸エチル/ヘキサンから酢酸エチル中10%のメタノールで溶離するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、1 - [3 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを得た。

【0183】

この材料を、前で説明した手順を用いて4 - メチルフェノールと反応させて、表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) : 2 . 29 (s , 3 H) , 4 . 35 (dd , 2 H , J = 5 . 6 , 2 . 8 Hz) , 4 . 39 (dd , 2 H , J = 5 . 2 , 3 . 2 Hz) , 4 . 74 (d , 2 H , J = 5 . 6 Hz) , 6 . 64 (dd , 1 H , J = 7 . 2 , 7 . 2 Hz) , 6 . 85 (ddd , 2 H , J = 9 . 6 , 3 . 2 , 3 . 2 Hz) , 7 . 07 - 7 . 13 (m , 4 H) , 7 . 30 (dd , 1 H , J = 7 . 6 , 4 . 8 Hz) , 7 . 51 (dd , 1 H , J = 7 . 6 , 7 . 6 Hz) , 7 . 61 (d , 1 H , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 77 (dd , 1 H , J = 6 . 4 , 1 . 6 Hz) , 7 . 88 (dd , 1 H , J = 8 . 8 , 2 . 0 Hz) , 8 . 17 (s , 1 H) , 8 . 27 (s , 1 H) , 8 . 56 (dd , 1 H , J = 4 . 8 , 1 . 6 Hz) , 8 . 66 (d , 1 H , J = 2 . 0 Hz) ; MS (ES +) : m / z 479 [MH ⁺] 。

【0184】

以下の化合物は、前で説明した手順に従って調製したが、適用可能な場合には1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドの代わりに1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを用い、ならびに適切に置換されたフェノールの代わりに4 - メチルフェノールを用いた。

【実施例 76】

【0185】

1 - { 4 - [2 - (3 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 499 [MH ⁺] , 501 [MH ⁺] 。

【実施例 77】

【0186】

1 - { 4 - [2 - (3 - エチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 499 [MH ⁺] 。

【実施例 78】

【0187】

1 - { 4 - [2 - (3 - プロモフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m /

$z 543 [Br^{79}MH^+]$, $545 [Br^{81}MH^+]$ 。

【実施例 79】

【0188】

1 - { 4 - [2 - (4 - シアノフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 490 [MH +] 。

【実施例 80】

【0189】

1 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 499 [Cl³⁵MH⁺], 501 [Cl³⁷MH⁺] 。

【実施例 81】

【0190】

1 - { 4 - [2 - (4 - メトキシフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 495 [MH +] 。

【実施例 82】

【0191】

1 - { 4 - [2 - (3 - メチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 479 [MH +] 。

【実施例 83】

【0192】

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 - トリフルオロメトキシ) フェノキシ] エトキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 549 [MH +] 。

【実施例 84】

【0193】

1 - { 4 - [2 - (4 - メチルフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 479 [MH +] 。

【実施例 85】

【0194】

1 - { 4 - [2 - (3 - メトキシフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 495 [MH +] 。

【実施例 86】

【0195】

1 - { 3 - [2 - (3 - クロロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 499 [Cl³⁵MH⁺], 501 [Cl³⁷MH⁺] 。

【0196】

(実施例 F 1)

1 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【0197】

N₂ 下、DMF (または THF) (2 mL) 中の 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (75 mg、0.22 mmol)、PS - トリフェニルホスフィン樹脂 (327 mg、0.33 mmol) および 3 - ピリジンカルビノール (35 mg、32 μL、0.33 mmol) の

混合物にD I A D (アゾジカルボン酸ジイソプロピル) (66 mg、0.33 mmol、64 μ L)を一滴ずつ添加して処理した。この混合物を40 で加熱し、窒素下で18時間、激しく攪拌し、この後、真空下で濃縮し、残留物を逆相分取HPLCによって精製して、表題化合物を不透明ガラス質固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.74 (dd, J = 2.4, 0.4 Hz, 1H), 8.67 - 8.62 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+): m/z 436 (100) [MH⁺], 437 (30) [MH⁺2]。

10

【0198】

以下の化合物は、前で説明した手順に従って調製したが、1-(4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドおよび3-ピリジンカルビノールの代わりに、適切に置換されたフェノールおよびアルコールをそれぞれ用いた。

【0199】

(実施例F2)

1-[3-(1,1'-ビフェニル-2-イルメトキシ)フェニル]-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 511 [MH⁺]。

20

【0200】

(実施例F3)

1-{3-[(3,4-ジメトキシベンジル)オキシ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 495 [MH⁺]。

【0201】

(実施例F4)

1-[3-(シクロブチルメトキシ)フェニル]-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 413 [MH⁺]。

30

【0202】

(実施例F5)

1-{3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 465 [MH⁺]。

【0203】

(実施例F6)

1-{3-[(2-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 465 [MH⁺]。

40

【0204】

(実施例F7)

1-{3-[(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 571 [MH⁺]。

【0205】

(実施例F8)

50

1 - { 3 - [(4 - { t - ブチル } ベンジル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 491 [MH⁺]。

【0206】

(実施例 F 9)

1 - { 3 - [(4 - フェニルブチル) オキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 477 [MH⁺]。

【0207】

(実施例 F 10)

1 - [3 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 436 [MH⁺]。

【0208】

(実施例 F 11)

1 - [3 - (3 - ピリジン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 464 [MH⁺]。

【0209】

(実施例 F 12)

1 - [3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 436 [MH⁺]。

【0210】

(実施例 F 13)

1 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 436 [MH⁺]。

【0211】

(実施例 F 14)

1 - [4 - (3 - ピリジン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 464 [MH⁺]。

【0212】

(実施例 F 15)

1 - { 4 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 470 [MH⁺]。

【0213】

(実施例 F 16)

1 - [3 - (フラン - 3 - イルメチル) オキシ] フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 425 [MH⁺]。

【0214】

(実施例 F 17)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [(2 - チオフェン - 2 - イルエチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 455 [MH⁺]。

【0215】

(実施例 F 18)

10

20

30

40

50

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(2 - チオフェン - 2 - イルエチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 455 [MH ⁺]。

【 0 2 1 6 】

(実施例 F 1 9)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [(2 - チオフェン - 3 - イルエチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 455 [MH ⁺]。

【 0 2 1 7 】

(実施例 F 2 0)

1 - (3 - { [1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル] メトキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 509 [C 1 ^{3 5} MH ⁺] , 511 [C 1 ^{3 7} MH ⁺]。

【 0 2 1 8 】

(実施例 F 2 1)

1 - (4 - { [1 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル] メトキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 509 [C 1 ^{3 5} MH ⁺] , 511 [C 1 ^{3 7} MH ⁺]。

【 0 2 1 9 】

(実施例 F 2 2)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(2 - チオフェン - 3 - イルエチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 455 [MH ⁺]。

【 0 2 2 0 】

(実施例 G 1)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 541 [MH ⁺]。

【 0 2 2 1 】

a) 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (4 . 5 g 、 1 7 . 7 m m o l) の 0 . 0 2 M メタノール溶液を 1 2 M H C l (1 5 m L 、 1 7 7 m m o l) で処理し、得られた混合物を 2 日間還流させながら加熱しておいた (9 0) 。反応が完了したら、この混合物を真空下で濃縮して、1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルを生じさせ、これをさらに精製せずに使用した。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) 3 . 8 9 (s , 3 H) , 7 . 0 1 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 4 7 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 9 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 4 (d d , 1 H , J = 8 . 4 H z , 1 . 2 H z) , 8 . 3 4 (d , 1 H , J = 1 . 2 H z) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 1 0 . 0 2 (s , 1 H) ; M S (E S +) : m / z 2 6 9 (M H ⁺)。

【 0 2 2 2 】

b) 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (3 . 0 g 、 9 . 8 m m o l) の 0 . 2 M D M F 溶液と K O ^t - B u (2 . 2 g 、 1 9 . 6 m m o l) を 2 0 分間室温で攪拌した後、Na I (9 . 8 m m o l 、 1 . 4 7 g) および臭化 p - (トリフルオロメトキシ) ベンジル (1 . 8 8 m L 、 1 1 . 2 m m o l) で処理した。この混合物を 6 0 で 2 4 時間加熱し、この後、この混合物を真空下で濃縮し、残留物を、1 : 1 E t O A c : ヘキサンのシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルを生じさせた。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) 3 . 8 9 (s , 3 H) , 5 . 2 6 (s , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 4 3 (d , 2 H , J = 7 . 6 H z) , 7 .

6.1 - 7.65 (m, 5H), 7.86 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.65 (s, 1H); MS (ES+): m/z 443 (MH⁺).

【0223】

c) 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (3.7 g、8.4 mmol) の 0.5 M THF 溶液を 10 M NaOH (8.4 mL、84 mmol) および十分なメタノールで処理して、この混合物を均質にした。その後、この反応混合物を 70 で 24 時間加熱し、その後、これを真空下で濃縮し、水に吸収させて、2 M HCl (水溶液) で酸性にした。生じた沈殿を濾過し、水で洗浄して、1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸を生じさせた。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 5.26 (s, 2H), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 - 7.66 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1H); MS (ES+): m/z 429 (MH⁺).

【0224】

d) 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (100 mg、0.23 mmol) の 0.3 M THF 溶液および CDI (76 mg、0.46 mmol) を 60 で 4 時間攪拌し、その後、この混合物を第一または第二アミン (0.35 mmol) で処理して、さらに 16 時間加熱し続けた。その後、この混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した。溶離した生成物を再結晶することによって、

(原文欠落)

を生じさせた。

【0225】

以下の化合物は、実施例 G 1 について上で説明した手順に従って調製したが、適切なハロゲン化アルキルおよびアミンを利用した。

【0226】

(実施例 G 2)

N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 513 [MH⁺].

【0227】

(実施例 G 3)

N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 499 [MH⁺].

【0228】

(実施例 G 4)

N - (3 - メトキシプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 500 [MH⁺].

【0229】

(実施例 G 5)

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+): m/z 486 [MH⁺].

【0230】

(実施例 G 6)

10

20

30

40

50

N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。
MS (ES +) : m / z 539 [MH ⁺]。

【 0 2 3 1 】

(実施例 G 7)

2 - (4 - { [1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル) エタノール。MS (ES +) : m / z 541 [MH ⁺]。

【 0 2 3 2 】

(実施例 G 8)

N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 568 [MH ⁺]。

【 0 2 3 3 】

(実施例 G 9)

N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 555 [MH ⁺]。

【 0 2 3 4 】

(実施例 G 1 0)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 532 [MH ⁺]。

【 0 2 3 5 】

(実施例 G 1 1)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 505 [MH ⁺]。

【 0 2 3 6 】

(実施例 G 1 2)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 463 [MH ⁺]。

【 0 2 3 7 】

(実施例 G 1 3)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - [3 - (N , N - ジメチルアミノ) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 477 [MH ⁺]。

【 0 2 3 8 】

(実施例 G 1 4)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 464 [MH ⁺]。

【 0 2 3 9 】

(実施例 G 1 5)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 450 [MH ⁺]。

【 0 2 4 0 】

(実施例 G 1 6)

10

20

30

40

50

2 - { 1 - [(1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] ピペリジン - 4 - イル } エタノール。MS (ES +) : m / z 5 0 4 [MH ⁺]。

【 0 2 4 1 】

(実施例 G 1 7)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 0 3 [MH ⁺]。

【 0 2 4 2 】

(実施例 G 1 8)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 1 9 [MH ⁺]。

【 0 2 4 3 】

(実施例 G 1 9)

1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - N - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 2 0 [MH ⁺]。

【 0 2 4 4 】

(実施例 G 2 0)

2 - { 1 - [(1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] ピペラジン - 4 - イル } エタノール。MS (ES +) : m / z 5 0 5 [MH ⁺]。

【 0 2 4 5 】

(実施例 G 2 1)

N - [(1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【 0 2 4 6 】

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (実施例 3 5 、 3 1 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) を D C M (3 m L) に溶解し、m - クロロペルオキシ安息香酸 (1 8 m g 、 0 . 7 2 m m o l) で処理し、この混合物を室温で4時間攪拌した。この後、この混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、表題化合物を生じさせた。¹ H NMR (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) : 4 . 6 3 (s , 2 H) , 5 . 2 1 (s , 2 H) , 7 . 2 4 (d , 2 H , J = 9 . 2 H z) , 7 . 3 1 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 5 1 - 7 . 6 0 (m , 6 H) , 7 . 6 6 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 0 (d d , 1 H , J = 8 . 8 , 1 . 6 H z) , 8 . 2 5 (d , 1 H , J = 6 . 0 H z) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (s , 1 H) 。 MS (ES +) ; m / z 5 3 5 (1 0 0) [MH ⁺] , 5 3 6 (2 5) [MH ⁺] 。

【 0 2 4 7 】

(実施例 G 2 2)

N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【 0 2 4 8 】

1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 5 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) 、 P S - T F P (3 7 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) および D M A P (4 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l) を 2 4 m L の シンチレーションバイアルに入れた。C H ₂ C l ₂ (1 m L) および D M F (0 .

10

20

30

40

50

25 mL) を添加し、このバイアルを5分間振盪した。この後、DIC (33 mg、0.263 mmol) を添加し、バイアルを3時間振盪した。この樹脂を濾過し、DMF (3 x 1 mL)、CH₂Cl₂ (3 x 1 mL)、DMF (3 x 1 mL) および THF (3 x 1 mL) で洗浄した。樹脂を再び DMF (1 mL) に懸濁させ、この後、DIEA (10 μL、0.058 mmol) および 2-ピロリジン-1-イルエタナミン (7 mg、0.058 mmol) を添加した。48時間振盪した後、反応物を濾過し、この樹脂を CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。得られた粗製白色固体を、Waters マス・ディレクテッド HPLC 精製システムを使用して精製して、N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た。MS (ES+) : m/z 526 (100) [MH⁺]

10

【0249】

(実施例 G23)

N-イソプロピル-1-(4-{[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 452 [MH⁺]

【0250】

(実施例 G24)

N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1-(4-{[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 508 [MH⁺]

20

【0251】

(実施例 G25)

N-イソプロピル-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 454 [MH⁺]

【0252】

(実施例 G26)

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-{4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 477 [MH⁺]

30

【0253】

(実施例 G27)

(4-{[1-(2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)エタノール。MS (ES+) : m/z 505.1 [MH⁺]

【0254】

(実施例 G28)

N-エチル-1-{4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 420 [MH⁺]

40

【0255】

(実施例 G29)

N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 509 [MH⁺]

【0256】

(実施例 G30)

N-(2-ヒドロキシエチル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+

50

) : m/z 456 [MH⁺]。

【0257】

(実施例G31)

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。
MS (ES⁺) : m/z 499 [MH⁺]。

【0258】

(実施例G32)

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル } - N - (3 - メトキシプロピル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 478 [MH⁺]。 10

【0259】

(実施例G33)

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル } - N - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 464 [MH⁺]。

【0260】

(実施例G34)

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 533 [MH⁺]。 20

【0261】

(実施例G35)

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 519 [MH⁺]。

【0262】

(実施例G36)

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル } - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 477 [MH⁺]。 30

【0263】

(実施例G37)

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 486 [MH⁺]。

【0264】

(実施例G38)

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 499 [MH⁺]。 40

【0265】

(実施例G39)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 541 [MH⁺]。

【0266】

(実施例G40)

N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル] - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - 50

カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 568 [MH⁺]。

【0267】

(実施例G41)

N - メチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。m/z 442 [MH⁺]。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.85 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H)。

10

【0268】

(実施例G42)

N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 526 [MH⁺]。

【0269】

(実施例G43)

N - [2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル] - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 522 [MH⁺]。

20

【0270】

(実施例G44)

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 472 [MH⁺]。

【0271】

(実施例G45)

N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 486 [MH⁺]。

30

【0272】

(実施例G46)

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 450 [MH⁺]。

【0273】

(実施例G47)

1 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 517 [MH⁺]。

40

【0274】

(実施例G48)

N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 555 [MH⁺]。

【0275】

(実施例G49)

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

50

MS (ES+) : m/z 513 [MH⁺].

【0276】

(実施例G50)

N - (3 - メトキシプロピル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 500 [MH⁺].

【0277】

(実施例G51)

5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール。MS (ES+) : m/z 498 [MH⁺]. 10

【0278】

(実施例G52)

(4 - { [1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル) エタノール。MS (ES+) : m/z 541 [MH⁺].

【0279】

(実施例G53)

(1 - { [1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) エタノール。MS (ES+) : m/z 540 [MH⁺]. 20

【0280】

(実施例G54)

N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 539 [MH⁺].

【0281】

(実施例G55)

5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール。MS (ES+) : m/z 555 [MH⁺]. 30

【0282】

(実施例G56)

N - エチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 456 [MH⁺].

【0283】

(実施例G57)

1 - { 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 532 [MH⁺]. 40

【0284】

(実施例G58)

1 - { 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 519 [MH⁺].

【0285】

(実施例G59)

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 519 [MH⁺]. 50

+) : m / z 463 [MH⁺]。

【0286】

(実施例G60)

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル } - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 477 [MH⁺]。

【0287】

(実施例G61)

1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル } - N - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 450 [MH⁺]。 10

【0288】

(実施例G62)

1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル } - N - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 476 [MH⁺]。

【0289】

(実施例G63)

1 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 490 [MH⁺]。 20

【0290】

(実施例G64)

N - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ }フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 513 [MH⁺]。

【0291】

(実施例G65)

N - シクロブチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ }フェニル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 482 [MH⁺]。 30

【0292】

(実施例G66)

N - イソプロピル - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル }オキシ)フェニル] - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 486 (100) [MH⁺]。

【0293】

(実施例G67)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル }オキシ)フェニル] - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 558 (100) [MH⁺]。 40

【0294】

(実施例G68)

N - メチル - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル }オキシ)フェニル] - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 458 (100) [MH⁺]。

【0295】

(実施例G69)

N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル }オキシ)フェニル] - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m / z 458 (100) [MH⁺]。 50

ミド。MS (ES+) : m/z 542 (100) [MH⁺]。

【0296】

(実施例G70)

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ]
ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS
(ES+) : m/z 488 (100) [MH⁺]。

【0297】

(実施例G71)

N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - [4 - ({ 4 - [(
トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール 10
- 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 528 (100) [MH⁺]。

【0298】

(実施例G72)

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル]
オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 470 [MH⁺]。

【0299】

(実施例G73)

1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベ
ンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 412 [MH⁺]。 20

【0300】

(実施例G74)

N - メチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル
) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 426 [
MH⁺]。

【0301】

(実施例G75)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル
) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。M
S (ES+) : m/z 525 [MH⁺]。 30

【0302】

(実施例G76)

N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 - (4 - { [4 - (ト
リフルオロメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カ
ルボキサミド。MS (ES+) : m/z 510 [MH⁺]。

【0303】

(実施例G77)

N - エチル - 1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ)
フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z
559 (100) [MH⁺]。 40

【0304】

(実施例G78)

1 - [4 - ({ 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル } オキシ) フェニル] -
1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 444 (10
0) [MH⁺]。

【0305】

(実施例G79)

1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベ
ンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 410 [MH⁺]。

【0306】

(実施例 G 8 0)

N - メチル - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 2 4 [MH ⁺]。

【 0 3 0 7 】

(実施例 G 8 1)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 2 3 [MH ⁺]。

【 0 3 0 8 】

(実施例 G 8 2)

N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 5 0 7 [MH ⁺]。

【 0 3 0 9 】

(実施例 G 8 3)

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - (4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 6 8 [MH ⁺]。

【 0 3 1 0 】

(実施例 H 1 および H 2)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび 1 - { 4 - [3 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド

1 - [4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (1 8 5 m g 、 0 . 4 4 m m o l) 、 2 - ピリジノール (4 2 m g 、 0 . 4 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 5 6 m g 、 0 . 4 8 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (7 2 m g 、 0 . 4 8 m m o l) を DMF (4 m L) に溶解し、この混合物を N₂ 下、80 で 1 6 時間加熱した。この後、この反応混合物を真空下で濃縮し、逆相分取 HPLC 精製に付して、N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; MS (ES +) : m / z 4 8 0 [MH ⁺] および 1 - { 4 - [3 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロポキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; MS (ES +) : m / z 4 8 0 [MH ⁺] を単離することができた。

【 0 3 1 1 】

以下の実施例は、実施例 H 1 および H 2 について上で説明した手順に従って調製したが、1 - [4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび 2 - ピリジノールの代わりに、適切なハロゲン化アルキルおよびピリジノールをそれぞれ使用した。

【 0 3 1 2 】

(実施例 H 3)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 8 0 [MH ⁺]。

【 0 3 1 3 】

(実施例 H 4 および H 5)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび 1 - { 4 - [

10

20

30

40

50

2 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 466 [MH ⁺]。

【 0314 】

(実施例 H 6)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 466 [MH ⁺]。

【 0315 】

(実施例 H 7)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 480 [MH ⁺]。

【 0316 】

(実施例 H 8)

1 - { 4 - [2 - (4 - オキソピリジン - 1 (4 H) - イル) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 466 [MH ⁺]。

【 0317 】

(実施例 H 9)

1 - (4 - { 2 - [2 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル] エトキシ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 534 [MH ⁺]。

【 0318 】

(実施例 H 10 および H 11)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; MS (ES +) : m / z 500 [MH ⁺] および 1 - { 4 - [2 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 500 [MH ⁺]。

【 0319 】

(実施例 H 12)

5 - (2 - { 4 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノカルボニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] フェノキシ } エトキシ) ニコチン酸

水酸化ナトリウム (0 . 107 mmol 、 43 μL 、 100 mg / mL) の水溶液を、メタノール中の 5 - (2 - { 4 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノカルボニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] フェノキシ } エトキシ) ニコチン酸メチル (3 - ヒドロキシピリジンの代わりに 5 - ヒドロキシニコチン酸メチルを使用し、上で説明した手順に従って調製したもの、37 mg 、 0 . 07 mmol) に添加し、この混合物を 18 時間還流させながら加熱した。この後、混合物を真空下で濃縮し、分取 HPLC によって精製して、表題化合物を生じさせた。¹ H NMR (d₆ - DMSO , 400 MHz) : 9 . 15 (t , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 64 (s , 1 H) , 8 . 60 - 8 . 50 (m , 2 H) , 8 . 40 - 8 . 39 (m , 2 H) , 8 . 38 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 35 (s , 1 H) , 7 . 87 (dd , J = 8 . 4 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 78 (s , 1 H) , 7 . 73 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 59 (dd , J = 12 . 4 , 8 . 8 Hz , 3 H) , 7 . 35 (dd , J = 7 . 6 , 5 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 23 (d , J = 8 . 8 Hz , 2 H) , 4 . 51 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 4 . 50 - 4 . 4 (m , 4 H) ; MS (ES +) : m / z 510 [MH ⁺] , 511 [MH ⁺ 2]。

【 0320 】

10

20

30

40

50

(実施例 H 1 3)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; MS (ES +) : m / z 568 [MH ⁺] , 570 [MH ⁺ 2] 。この化合物は、上記アッセイにおいて 10 μ M より大きい結果を示した。

【 0 3 2 1 】

(実施例 I 1)

1 - { 3 - [(4 - クロロベンジル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド

a) 無水 Et OH (160 mL) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (5) (10 . 2 g 、 54 . 9 mmol) 、 N - (3 - アミノフェニル) アセトアミド (9 . 21 g 、 66 . 6 mmol) および Et ₃ N (1 . 4 mL 、 10 . 1 mmol) の混合物を N₂ 下で一晩還流させながら加熱した。この後、この反応混合物を冷却し、濾過し、この橙色の固体を濾過によって回収した。この後、これを 2 M の HCl (水溶液) で洗浄し、真空下で乾燥させて、4 - { [3 - (アセチルアミノ) フェニル] アミノ } - 3 - ニトロ安息香酸を得た。 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 03 (s , 3 H) , 7 . 02 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 13 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 37 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 42 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 68 (s , 1 H) , 7 . 93 (dd , J = 9 . 0 , 1 . 9 Hz , 1 H) , 8 . 62 (s , 1 H) , 9 . 76 (s , 1 H) , 10 . 08 (s , 1 H) , 13 . 02 (br , 1 H) ; MS (ES +) : m / z 316 [MH ⁺] 。

【 0 3 2 2 】

b) HCO₂H (30 mL) および HC(OMe)₃ (20 mL) 中の 4 - { [3 - (アセチルアミノ) フェニル] アミノ } - 3 - ニトロ安息香酸 (1 . 27 g 、 4 . 04 mmol) 、 Fe (1 . 77 g 、 31 . 6 mmol 、 粉末) の懸濁液を N₂ 下、室温で 18 時間攪拌した。この後、この反応混合物を Celite に通して濾過し、このケーキを Et OH で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。得られた粗製材料を、DCM 中 10 % の MeOH で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸を生じさせた。 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 07 (s , 3 H) , 7 . 36 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 56 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 63 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 69 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 96 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 02 (s , 1 H) , 8 . 34 (s , 1 H) , 8 . 71 (s , 1 H) , 10 . 3 (s , 1 H) ; MS (ES +) : m / z 296 [MH ⁺] 。

【 0 3 2 3 】

c) DIPEA (0 . 75 mL 、 4 . 31 mmol) を、室温で、無水 DMA (10 mL) 中の 1 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (0 . 83 g 、 2 . 8 mmol) 、 EDC (0 . 81 g 、 4 . 22 mmol) 、 HOBT (0 . 57 g 、 4 . 22 mmol) の混合物に添加した。この反応混合物を 30 分間攪拌した後、3 - アミノメチルピリジン (0 . 57 mL 、 5 . 62 mmol) を一滴ずつ添加した。さらに 25 時間攪拌した後、真空下で溶媒を除去し、この粗製材料を、DCM 中 5 から 15 % の MeOH で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。この生成物をアセトンからの再結晶によりさらに精製して、1 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを生じさせた。 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 09 (3 H , s) , 4 . 54 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 35 - 7 . 4 (m , 2 H) , 7 . 56 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 62 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 70 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 76 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 92 (dd , J = 8 . 4 Hz , 1 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 04 (t , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 38 (d , J = 1 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 46 (dd , J = 4

. 8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (1H, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H); MS (ES+): m/z 386 [MH⁺].

【0324】

d) 2MのHCl (水溶液)中の1-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(0.47g)の溶液を、LC-MSにより判定して出発原料が完全に消費されるまで(約40分)、還流させながら加熱した。この粗製反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を真空下で乾燥させて、1-(3-アミノフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを生じさせ、これをさらに精製せずに使用した。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 3.5-5.5(br), 4.72(d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.24(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.56(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.50(m, 2H), 8.47(s, 1H), 8.59(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85(1H, J = 5.6 Hz, 1H), 8.96(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.64(t, J = 5.6 Hz, 1H)。MS(ES+): m/z 344 [MH⁺].

【0325】

e) MeOH:HOAc(10:1(容積/容積)、0.017M)中の1-(3-アミノフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(1.0当量)と4-クロロベンジルアルデヒド(1.0当量)の混合物を15分間室温で攪拌した後、シアノ水素化ホウ素(ポリスチリルメチル)トリメチルアンモニウム(3.5から5.0mmol/g、2.5当量)を添加した。この反応混合物を、蓋をしたバイアルの中で、一晚、室温で振盪させ、この後、脱脂綿の栓に通して濾過した。この樹脂をMeOHで洗浄し、併せた濾液とMeOH洗液を減圧下で濃縮し、DCM中5%のMeOHで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-{3-[(4-クロロベンジル)アミノ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを生じさせた。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): 4.38(s, 2H), 4.89(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.76(dd, J = 2.0 Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.20-7.45(m, 7H), 7.81(dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.89(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.26(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.45(d, J = 4 Hz, 1H), 8.60(s, 1H)。

MS(ES+): m/z 469 [MH⁺].

【0326】

以下の化合物は、実施例I1について上で説明した手順に従って調製したが、4-クロロベンジルアルデヒドの代わりに適切なアルデヒドを利用した。

【0327】

(実施例I2)

1-{3-[(4-プロモベンジル)アミノ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 513 [MH⁺].

【0328】

(実施例I3)

1-{3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 464 [MH⁺].

【0329】

(実施例I4)

1-{3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}-N-ピリジン-3-

イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 435 [MH⁺]

【0330】

(実施例 I 5)

1 - { 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【0331】

N₂ 下、DCM (1 mL) 中の 1 - (3 - アミノフェニル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (実施例 I 1 の合成に用いた手順の段階 (a) から (d) で調製したもの、70.2 mg、0.205 mmol) およびニコチンアルデヒド (20 μL、0.21 mmol) の溶液を TFA (1 mL) で処理し、5 分後、これを 2 時間還流させながら加熱した。この後、冷却した反応混合物を Et₃SiH (70 μL、0.44 mmol) で処理し、この混合物を再び加熱して 19 時間還流させた。この後、溶媒および過剰な試薬を真空下での濃縮によって除去し、この粗製残留物を、0.7 から 15% MeOH / DCM で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を生じさせた。MS (ES+) : m/z 435 [MH⁺]

10

【0332】

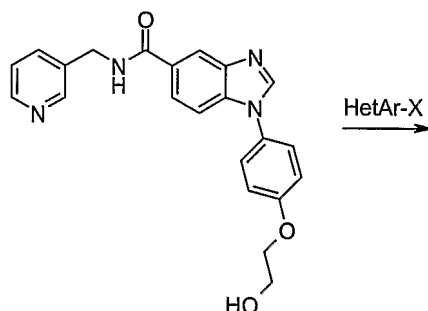
(実施例 M 1)

1 - { 4 - [2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

20

【0333】

【化 19】



30

【0334】

a) 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (実施例 B 25、2 g、5.81 mmol)、炭酸カリウム (4.41 g、31.94 mmol) およびヨウ化ナトリウム (1.92 g、12.77 mmol) を DMF (100 mL) に溶解した。2 - プロモメタノール (3.63 g、17.42 mmol) を一滴ずつ添加し、反応を N₂ 雰囲気下、80 °C で 16 時間加熱した。この反応混合物を真空下で濃縮し、この粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 酢酸エチル / ヘキサンから 1 : 9 メタノール / 酢酸エチル) によって精製して、1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドと 1 - { 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドジアルキル化副産物の混合物を粘稠な褐色の固体として得た。この混合物をさらに精製せずに次の段階に進めた。

40

【0335】

b) 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (100 mg、0.26 mmol) および水素化ナトリウム (6 mg、0.26 mmol) を N₂ 雰囲気下で無水 DMF (2 mL) に溶解した。この反応混合物を、水素ガスの発生がおさまるまで、60 °C に加

50

熱した。この後、2-クロロピラジン(35 mg、0.31 mmol、28 μ L)を一滴ずつ添加し、この反応混合物を100 に加熱した。18時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、マス・ディレクテッド精製によって精製して、1-{4-[2-(ピラジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを白色の粉末として生じさせた。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 9.17 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.90 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.37 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.2, 2.2, 2.2 Hz, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.47 (m, 2H)。MS (ES+): m/z 467 (100) [MH⁺]。

【0336】

以下の化合物は、実施例M1について上で説明した手順に従って調製したが、2-クロロピラジンの代わりに2-クロロピリミジンを利用した。

【0337】

(実施例M2)

1-{4-[2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS (ES+): m/z 467 [MH⁺]。

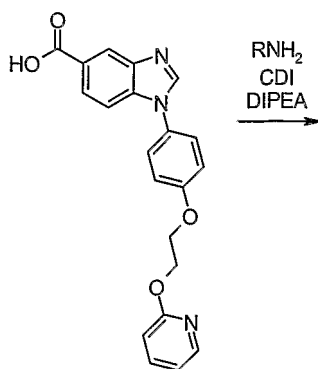
【0338】

(実施例N1)

N-メチル-1-{4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。

【0339】

【化20】



30

【0340】

a) エチレングリコール(30.1 g、484 mmol)、2-クロロピリジン(10.0 g、88 mmol)、粉末水酸化カリウム(9.9 g、176.13 mmol)および18-クラウン-6エーテル(9.3 g、35 mmol)を、N₂雰囲気下で無水トルエン(500 mL)に溶解した。この反応混合物を激しく攪拌し、加熱して還流させた。48時間後、反応は転化率50%に達した。この反応混合物を真空下で容積約100 mLに濃縮し、この後、水(100 mL)で希釈した。0.5時間攪拌した後、有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物を併せ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。この粗生成物をジョーンズ・カラムクロマトグラフィー(100%ヘキサンから50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、2-(ピリジン-2-イルオキシ)エタノールを、15%(重量/重量)の18-クラウン-6エーテルを含有す

50

る暗褐色の油として得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 8.14 (ddd, J = 5.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 9.4, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.4, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H)。

【0341】

b) 無水DMF (0.5 mL) 中の水素化ナトリウム (21.6 mg、0.90 mmol) の懸濁液に、N₂ 雰囲気下で、DMF (1.5 mL) 中の2-(ピリジン-2-イルオキシ)-エタノール (100 mg、0.72 mmol) を一滴ずつ添加した。水素ガスの発生がおさまったら、4-ニトロフルオロベンゼン (102 mg、0.72 mmol、76 μL) をこの黄色の懸濁液に一滴ずつ添加した。得られた赤橙色の溶液を室温で18時間攪拌させておいた。完了したら、蒸留水 (2 mL) を添加し、明黄色の固体沈殿を濾過し、蒸留水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-[2-(4-ニトロフェニル)エトキシ]ピリジンを薄黄色の固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 8.21 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.49 (m, 2H)。MS (ES+): m/z 261 [MH⁺]。

【0342】

c) 2-[2-(4-ニトロフェニル)エトキシ]ピリジン (100 mg、0.38 mmol) および塩化スズ (II) / 二水和物 (433 mg、1.92 mmol) をエタノール (1.5 mL) に溶解し、窒素下で18時間還流させた。この反応混合物を3Mの水酸化ナトリウム水溶液でpH 12に塩基性化した。この反応混合物を1時間攪拌し、その後、Celiteに通して濾過した。反応混合物を真空下で濃縮し、水性層を分離し、CH₂Cl₂で抽出した (5x)。併せた有機抽出物を真空下で濃縮して、4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]アニリンを紫色のガラス質固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 8.16 (ddd, J = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.2, 5.2, 1.0 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 6.50 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 4.62 (brs, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.15 (m, 2H)。

【0343】

d) 4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]アニリン (4.50 g、19.50 mmol) および4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (3.60 g、19.50 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解し、窒素下で18時間還流させた。この反応混合物を濾過し、冷エタノールで洗浄して (x2)、3-ニトロ-4-(4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル)アミノ)安息香酸を赤みを帯びた橙色の固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 9.77 (brs, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.8, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 6.4, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 5.6, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.4, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 2H)。

MS (ES+): m/z 396.45 (100) [MH⁺]。

【0344】

10

20

30

40

50

e) 3-ニトロ-4-({ 4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル } アミノ)安息香酸(6.00g、15.20mmol)、鉄粉(8.49g、152.00mmol)およびギ酸(68mL)を乾燥オルトギ酸トリメチル(175mL)に溶解した。反応物を室温で攪拌させておいた。18時間後、この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、Celiteに通して濾過して、明るい橙色の固体を得た。この粗製混合物をメタノールから再結晶させて、1-{4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を黄色から黄褐色の粉末として得た。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz): 8.61(d, J=2.4Hz, 1H), 8.32(d, J=1.6Hz, 1H), 8.19(ddd, J=5.2, 1.6, 0.8Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.73(ddd, J=8.8, 6.8, 1.8Hz, 1H), 7.61(ddd, J=4.8, 2.8, 2.8Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.24(ddd, J=5.2, 3.2, 3.2Hz, 2H), 7.01(ddd, J=6.8, 5.2, 1.2Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.4, .4.0Hz, 1H), 4.64(t, J=4.2Hz, 2H), 4.43(t, J=4.6Hz, 2H)。MS(ES+): m/z 376.47(10)[MH⁺]

10

20

【0345】
f) 1-{4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(100mg、0.266mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(86mg、0.53mmol)をN₂雰囲気下で乾燥THF(2mL)に溶解した。この反応混合物を60℃で1時間加熱し、この後、室温に冷却した。塩酸メチルアミン(27mg、0.40mmol)およびN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(52mg、0.40mmol、70μL)を添加し、反応物を室温で攪拌させておいた。18時間後、この反応混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂(2mL)で希釈し、蒸留水(1mL)で洗浄した。水性相をCH₂Cl₂(2mL×5)で逆抽出し、併せた有機抽出物を真空下で濃縮した。得られた黄色の固体を、Watersマスキング・ディレクテッドHPLC精製システムを使用して精製して、N-メチル-1-{4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを白色の粉末として得た。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz): 8.57(s, 1H), 8.49(brq, J=4.4Hz, 1H), 8.28(d, J=1.2Hz, 1H), 8.19(ddd, J=5.2, 2.0, 0.8Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.74(ddd, J=8.8, 6.8, 2.0Hz, 1H), 7.61(ddd, J=5.2, 3.2, 3.2Hz, 2H), 7.55(d, J=9.2Hz, 1H), 7.23(ddd, J=5.8, 3.6, 3.6Hz, 2H), 7.01(ddd, J=7.2, 5.2, 1.2Hz, 1H), 6.88(ddd, J=8.4, 0.8, 0.8Hz, 1H), 4.63(m, 2H), 4.43(m, 2H), 2.82(d, J=4.8Hz, 3H)。MS(ES+): m/z 389[MH⁺]

30

【0346】
以下の化合物は、実施例N1について上で説明した手順に従って調製したが、塩酸メチルアミンの代わりに適切なアミンを利用した。

40

【0347】

(実施例N2)

N-エチル-1-{4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 403[MH⁺]

【0348】

(実施例N3)

N-(2-メトキシエチル)-1-{4-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m

50

/ z 4 3 3 [M H ⁺]。

【 0 3 4 9 】

(実施例 N 4)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 8 8 [M H ⁺]。

【 0 3 5 0 】

(実施例 N 5)

1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 7 3 [M H ⁺]。 10

【 0 3 5 1 】

(実施例 N 6)

1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 5 9 [M H ⁺]。

【 0 3 5 2 】

(実施例 N 7)

N - シクロブチル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 3 0 [M H ⁺]。 20

【 0 3 5 3 】

(実施例 N 8)

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【 0 3 5 4 】

20 mL Bohdan MiniBlock 12 ポジション・ガラス反応管に、1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (100 mg、0.27 mmol)、PS - HOBT (HL ; 269 mg、0.24 mmol)、DMAP (18 mg、0.15 mmol)、CH₂Cl₂ (1 mL) および DMF (0.25 mL) を添加した。この反応混合物を5分間振盪した。1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (138 mg、1.09 mmol) をこの反応混合物に添加し、4時間振盪した。この溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂ (3 x 3 mL)、DMF (3 x 3 mL) および THF (3 x 3 mL) で洗浄した。この樹脂をDMF (1 mL) に再び懸濁させ、2 - アミノエタノール (15 mg、0.24 mmol) および DIEA (31 mg、0.24 mmol) を添加した。この反応混合物を一晩振盪させておいた。この後、反応混合物を濾過し、CH₂Cl₂ (3 x 3 mL)、DMF (3 x 3 mL) および THF (3 x 3 mL) で洗浄した。濾液と洗液を併せ、真空下で濃縮した。この粗生成物を、Waters マス・ディレクテッド HPLC 精製システムを使用して精製して、N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを黄色を帯びた白色の粉末として生じさせた。¹H NMR (d₆ - DMSO, 400 MHz) : 8.57 (s, 1H), 8.49 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 6.0, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 7.2, 5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。MS (ES +) : m / z 4 1 9 30 40 50

(60) [MH⁺].

【0355】

以下の化合物は、実施例 N 8 について上で説明した手順に従って調製したが、2 - アミノエタノールの代わりに適切なアミンを利用した。

【0356】

(実施例 N 9)

1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 472 [MH⁺].

【0357】

(実施例 N 10)

t - ブチル - 4 - { [(1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート。MS (ES⁺) : m/z 587 [MH⁺].

【0358】

(実施例 N 11)

N - イソプロピル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 417 [MH⁺].

【0359】

(実施例 N 12)

1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。

【0360】

以下の化合物は、実施例 N 8 について上で説明した手順に従って調製したが、エチレングリコールおよび 2 - アミノエタノールの代わりに、適切なジオールおよびアミンをそれぞれ利用した。

【0361】

(実施例 N 13)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES⁺) : m/z 503 [MH⁺].

【0362】

(実施例 N 14)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES⁺) : m/z 517 [MH⁺].

【0363】

(実施例 N 15)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES⁺) : m/z 389 [MH⁺].

【0364】

(実施例 N 16)

N - イソプロピル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび N - イソプロピル - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H -

10

20

30

40

50

ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES+) : m/z 431 [MH⁺]。

【0365】

(実施例 N17)

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび
N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES+) : m/z 533 [MH⁺]。

【0366】

(実施例 N18)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES+) : m/z 487 [MH⁺]。

【0367】

(実施例 N19)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES+) : m/z 474 [MH⁺]。

【0368】

(実施例 N20)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - N - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび N - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物)。MS (ES+) : m/z 478 [MH⁺]。

【0369】

(実施例 N21)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 403 [MH⁺]。

【0370】

(実施例 N22)

N - イソプロピル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 446 [MH⁺]。

【0371】

(実施例 N23)

N - (2 - ヒドロキシ) - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 447 [MH⁺]。

【0372】

(実施例 N24)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキ

10

20

30

40

50

サミド。MS (ES+) : m/z 501 [MH⁺]。

【0373】

(実施例N25)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル }
- N - (1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 488 [MH⁺]。

【0374】

(実施例N26)

1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル }
- N - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 492 [MH⁺]。

【0375】

(実施例N27)

N - メチル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エトキシ]
フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドおよび N - メチル - 1 - {
4 - [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダ
ゾール - 5 - カルボキサミド (位置異性体の 1 : 1 混合物) MS (ES+) : m/z 40
3 [MH⁺]。

【0376】

(実施例N28)

N - メチル - 1 - { 4 - [1 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) プロポキシ
] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/
z 417 [MH⁺]。

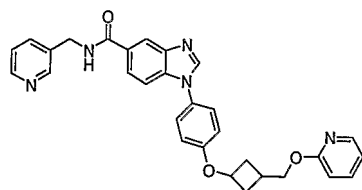
【0377】

(実施例O1)

1 - (4 - { [3 - (2 - ピリジルオキシメチル) シクロブチル] オキシ } フェニル)
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド

【0378】

【化21】



【0379】

a) 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (671 mg、5.16 mmol)
を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解した。この後、ピリジン (0.63 mL、7.73 m
mol) を、続いて無水 p - トルエンスルホン酸 (1.85 g、5.67 mmol) を添
加し、この反応物を室温で 14 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、エーテルに溶解
し、H₂O、2 M HCl、2 M NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥
させた。この後、この溶液を濾過し、真空下で濃縮して、3 - { [(4 - メチルフェニル)
スルホニル] オキシ } シクロブタンカルボン酸メチルを無色の油として得、これを粗製
で使った。1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H
- ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド (0.88 g、2.56 mmol)、18 -
クラウン - 6 (1.36 g、5.13 mmol) および K₂CO₃ (0.71 g、5.1
3 mmol) を、50 mL 丸底フラスコの中で DMF (26 mL) に溶解した。この反応
物を N₂ 雰囲気下で 80 ° に加熱し、この時、3 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニ
ル] オキシ } シクロブタンカルボン酸メチルを一滴ずつ添加した。80 ° で 48 時間加熱
した後、この反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (

10

20

30

40

50

5%メタノール：CH₂Cl₂)を使用して精製した。残留p-トルエンスルホン酸および18-クラウン-6を除去するために、この泡沫状白色固体を酢酸エチルで洗浄した。この後、併せた有機洗液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、3-(4-{5-[(ピリジン-3-イルメチルアミノ)カルボニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}フェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチルをオフホワイトの泡沫状固体として生じさせた(3:1 トランス異性体:シス異性体)。MS(ES+): m/z 457(100)[MH⁺]

【0380】

b) 3-(4-{5-[(ピリジン-3-イルメチルアミノ)カルボニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}フェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル(150mg、0.33mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(25mg、0.66mmol)をTHF(3mL)に溶解し、N₂雰囲気下に置いて、60℃に加熱した。この後、メタノール(13μL、0.33mmol)を添加し、この反応物を60℃で48時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。この後、メタノール(2mL)を、続いて水酸化ナトリウム(3M、5mL)を添加し、メタノールを真空下で除去した。得られた水溶液を酢酸エチル(3x)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製固体を、Watersマズ・ディレクテッドHPLC精製システムを使用して精製して、1-(4-{[3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ}フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを白色の固体として生じさせた。MS(ES+): m/z 429(90)[MH⁺]

【0381】

c) 1-(4-{[3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ}フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(33mg、0.08mmol)をDMFに溶解し、N₂雰囲気下に置いた。水素化ナトリウム(2mg、0.08mmol)を添加し、この反応物を60℃に加熱した。この後、2-フルオロピリジンを添加し、この反応物を14時間、80℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。この粗製固体を、Watersマズ・ディレクテッドHPLC精製システムを使用して精製して、1-(4-{[3-(2-ピリジルオキシメチル)シクロブチル]オキシ}フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドをオフホワイトの固体として生じさせた。MS(ES+): m/z 507(10)[MH⁺]

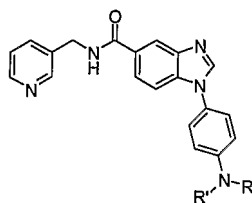
【0382】

(実施例P1)

1-{4-[(3-フェノキシプロピル)アミノ]フェニル}-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

【0383】

【化22】



【0384】

1-(4-プロモフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(実施例C2、100mg、0.25mmol)および塩酸3-フェノキシプロピルアミン(54mg、0.29mmol)を収容したフラスコを排気し、N₂を再び満たした(2x)。空気への暴露を最小にしながら、これにBINAP(112mg、0.18mmol)、Pd₂dba₃(55mg、0.06mmol)およびt-BuONa(68mg、0.71mmol)を混合物として一度に添加した。この

フラスコを再び排気し、 N_2 を再び満たした (3 x)。脱気した無水ジオキサン (2 mL) を注射器によって添加して、この溶液を N_2 下、室温で 10 分間、この後、80 で 18 時間攪拌した。この後、この反応物を室温に冷却し、Celite に通して濾過し (MeOH および CH_2Cl_2 を使用してこの Celite をすすいだ)、減圧下で濃縮し、Waters マス・ディレクテッド HPLC 精製システムを使用して精製して、1 - { 4 - [(3 - フェノキシプロピル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを白色の固体として生じさせた。MS (ES+) : m/z 478 (100) [MH⁺]。

【0385】

以下の化合物は、実施例 P 1 について上で説明した手順に従って調製したが、3 - フェノキシプロピルアミンの代わりに適切なアミンを利用し、および 1 - (3 - プロモフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドまたは 1 - (4 - プロモフェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドのいずれかを利用した。

10

【0386】

(実施例 P 2)

1 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 506 [MH⁺]。

【0387】

(実施例 P 3)

1 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 507 (100) [MH⁺]。

20

【0388】

(実施例 P 4)

1 - { 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 506 (100) [MH⁺]。

【0389】

(実施例 P 5)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - { 3 - [(2 - チエン - 3 - イルエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 454 (100) [MH⁺]。

30

【0390】

(実施例 P 6)

1 - [3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) フェニル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 440 (100) [MH⁺]。

【0391】

(実施例 P 7)

1 - { 4 - [(2 - フェノキシエチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 464 (100) [MH⁺]。

40

【0392】

(実施例 P 8)

1 - (3 - { [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] アミノ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES+) : m/z 482 (100) [MH⁺]。

【0393】

50

(実施例 P 9)

1 - (3 - { [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] アミノ } フェニル)
- N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 5 2 [MH ⁺]。

【 0 3 9 4 】

(実施例 P 1 0)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - [3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン -
1 - イル) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 9 1 [MH ⁺]。

【 0 3 9 5 】

(実施例 P 1 1)

1 - (3 - [1 , 4 '] ピペリジニル - 1 ' - イル - フェニル) - N - ピリジン - 3
- イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m /
z 4 9 5 [MH ⁺]。

【 0 3 9 6 】

(実施例 P 1 2)

1 - { 3 - [ベンジル (メチル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル
- 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 4 8 [M
H ⁺]。

【 0 3 9 7 】

(実施例 P 1 3)

N - イソプロピル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ }
フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z
4 6 9 (1 0 0) [MH ⁺]。

【 0 3 9 8 】

(実施例 P 1 4)

N - メチル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } フェ
ニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) : m / z 4 4 1
(1 0 0) [MH ⁺]。

【 0 3 9 9 】

(実施例 P 1 5)

N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキ
シ) ベンジル] アミノ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。
MS (ES +) : m / z 5 4 0 (1 0 0) [MH ⁺]。

【 0 4 0 0 】

(実施例 P 1 6)

N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 - (4 - { [4 - (トリフルオロメト
キシ) ベンジル] アミノ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド
。MS (ES +) : m / z 5 1 1 (1 0 0) [MH ⁺]。

【 0 4 0 1 】

(実施例 P 1 7)

N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 - (3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジ
ル] アミノ } フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES
+) : m / z 5 1 8 (1 0 0) [MH ⁺]。

【 0 4 0 2 】

(実施例 P 1 8)

1 - { 3 - [4 - (トリフルオロメチルフェニル) アミノ] フェニル } - N - ピリジン
- 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド。MS (ES +) :
m / z 4 8 9 (1 0 0) [MH ⁺]。

【 0 4 0 3 】

10

20

30

40

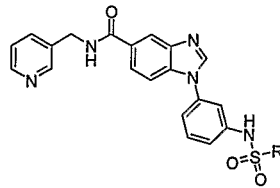
50

(実施例 Q 1)

1 - (3 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 4 0 4 】

【 化 2 3 】



10

【 0 4 0 5 】

a) 無水 EtOH (160 mL) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (10 . 2 g 、 54 . 9 mmol) 、 N - (3 - アミノフェニル) - アセトアミド (9 . 21 g 、 66 . 6 mmol) および Et₃N (1 . 4 mL 、 10 . 1 mmol) の混合物を N₂ 雰囲気下で還流させながら加熱した。16 時間後、この反応混合物を冷却し、生じた沈殿を濾過した。この橙色の固体を 2 M の HCl 水溶液で洗浄し、乾燥させて、4 - { [3 - (アセチルアミノ) フェニル] アミノ } - 3 - ニトロ安息香酸を生じさせた。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 03 (s , 3 H) , 7 . 02 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 13 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 37 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 42 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 68 (s , 1 H) , 7 . 93 (d , J = 9 . 0 , 1 . 9 Hz , 1 H) , 8 . 62 (s , 1 H) , 9 . 76 (s , 1 H) , 10 . 08 (s , 1 H) , 13 . 02 (br s , 1 H) 。 MS (ES +) : m / z 316 [MH⁺] 。

20

【 0 4 0 6 】

b) HCO₂H (30 mL) および HC(OMe)₃ (20 mL) 中の 4 - { [3 - (アセチルアミノ) フェニル] アミノ } - 3 - ニトロ安息香酸 (1 . 27 g 、 4 . 04 mmol) および鉄粉 (1 . 77 g 、 31 . 6 mmol) の懸濁液を室温、N₂ 雰囲気下で攪拌した。18 時間後、この反応混合物を Celite に通して濾過し、この Celite のパッドを EtOH で洗浄した。溶媒を真空下で濾過した。得られた粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 10 % の MeOH) によって精製して、1 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸を淡黄色の固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 07 (s , 3 H) , 7 . 36 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 56 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 63 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 69 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 96 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 02 (s , 1 H) , 8 . 34 (s , 1 H) , 8 . 71 (s , 1 H) , 10 . 3 (s , 1 H) 。 MS (ES +) : m / z 296 [MH⁺] 。

30

【 0 4 0 7 】

c) 無水 DMA (10 mL) 中の 1 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (0 . 83 g 、 2 . 8 mmol) 、 EDCI (0 . 81 g 、 4 . 22 mmol) 、 HOBt (0 . 57 g 、 4 . 22 mmol) の攪拌混合物に、室温で DIPEA (0 . 75 mL 、 4 . 31 mmol) を添加した。この反応混合物を 0 . 5 時間攪拌し、この後、(3 - アミノメチル) ピリジン (0 . 57 mL 、 5 . 62 mmol) を一滴ずつ添加した。攪拌をさらに 25 時間継続した。溶媒を真空下で蒸発させ、この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 5 から 15 % の MeOH) によって精製し、この後、アセトンから再結晶させて、1 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを淡黄色の固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 09 (3 H , s) , 4 . 54 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 35

40

50

- 7.40 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (1H, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 386 [MH⁺]。

【0408】

d) 1-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(0.47g)のHCl水溶液(2M、5mL)を還流させながら加熱した。40分後、この粗製反応混合物を減圧下、室温で蒸発させ、真空下で乾燥させて、二塩酸1-(3-アミノフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを紫色の固体として生じさせた。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 4.00(brs, 2H), 4.72(d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.24(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.56(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.50(m, 2H), 8.47(s, 1H), 8.59(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85(1H, J = 5.6 Hz, 1H), 8.96(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.64(t, J = 5.6 Hz, 1H)。MS(ES+) : m/z 344 [MH⁺]。

10

20

【0409】

e) 二塩酸1-(3-アミノフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(47mL、0.14mmol)とTsCl(27mg、0.14mmol)の混合物を0で無水THF(3mL)に溶解し、Et₃N(95μL、0.68mmol)で処理した。この反応混合物を72時間攪拌し、この後、濾過した。固体残留物をTHFで洗浄し、併せた洗液と濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中0から7%のMeOH)によって精製した。MeOHとの研和によってさらなる精製を達成して、1-(3-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを白色の固体として生じさせた。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 2.35(s, 3H), 4.54(d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.20(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.44(m, 4H), 7.50(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.81(m, 3H), 7.89(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.47(brs, 1H), 8.61(s, 1H), 9.19(brs, 1H)。MS(ES+) : m/z 498 [MH⁺]。

30

【0410】

以下の化合物は、実施例Q1について上で説明した手順に従って調製したが、TsClの代わりに適切な塩化スルホニルを利用した。

【0411】

(実施例Q2)

1-(3-{[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+) : m/z 518(100)[M], 519(30)[MH⁺]。

40

【0412】

(実施例Q3)

N-ピリジン-3-イルメチル-1-{3-[(チエン-2-イルスルホニル)アミノ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド
二塩酸1-(3-アミノフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(60mg、0.17mmol)を0で2mLの

50

ピリジンに溶解し、この混合物に塩化2-チオフェンスルホニル(31 mg、0.17 mmol)を一回で添加し、この反応物を室温で攪拌した。16時間後、この反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、Watersマス・ディレクテッドHPLC精製システムを使用して精製して、N-ピリジン-3-イルメチル-1-〔3-〔(チエン-2-イルスルホニル)アミノ〕フェニル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを白色の固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H)。MS(ES+): m/z 490 [MH⁺]。

10

【0413】

以下の化合物は、実施例Q3について上で説明した手順に従って調製したが、塩化チオフェンスルホニルの代わりに適切な塩化スルホニルを利用した。

【0414】

(実施例Q4)

N-ピリジン-3-イルメチル-1-〔3-〔(〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕スルホニル)アミノ〕フェニル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 490 [MH⁺]。

20

【0415】

(実施例Q5)

1-(3-〔(3-クロロフェニル)スルホニル〕アミノ〕フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 519 [MH⁺]この化合物は、上記アッセイにおいて10 μMより大きい結果を示した。

【0416】

(実施例Q6)

1-(3-〔(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル〕アミノ〕フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 520 [MH⁺]。

30

【0417】

(実施例Q7)

1-(3-〔(3,4-ジクロロフェニル)スルホニル〕アミノ〕フェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。MS(ES+): m/z 553 [MH⁺]。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/026482
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D401/12 C07D405/14 C07D401/14 C07D417/14 C07D409/14 C07D235/06 C07D405/12 C07D403/12 A61K31/4184 A61K31/4439 A61P35/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/099811 A (WILKS ANDREW FREDRICK ; BU XIANYONG (AU); CYTOPIA PTY LTD (AU); BURNS) 4 December 2003 (2003-12-04) claims 1,13 examples 21,24,27,29,31,31-45,47,60	1-26
P, X	WO 2004/014899 A (DREWRY DAVID HAROLD ; HUBBARD ROBERT DALE (US); LINN JAMES ANDREW (US)) 19 February 2004 (2004-02-19) claims 1,24-29 examples 125,155-158	1-26
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents :		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 17 December 2004		Date of mailing of the international search report 28/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/026482

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	VAN CRAYNEST N ET AL: "Efficient synthesis of extended guanine analogues designed for recognition of an A.T inverted base pair in triple helix based-strategy" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 33, 9 August 2004 (2004-08-09), pages 6243-6247, XP004556511 ISSN: 0040-4039 compound 9	1
X	US 6 329 380 B1 (PARSONS WILLIAM H ET AL) 11 December 2001 (2001-12-11) column 4, line 15 - line 20 examples 40,41,48,53,56 claim 1	1-26
X	US 6 316 444 B1 (HUNT JULIANNE A ET AL) 13 November 2001 (2001-11-13) claims 1,4-15,18	1-26
X	US 6 498 165 B1 (ARMSTRONG HELEN M ET AL) 24 December 2002 (2002-12-24) claims 1,4-11,26 examples 80-103,106-108,111,112,118,119,26-233,242-254,263 examples 282,378-384,392,401,492-497	1-26
X	WO 01/40217 A (LUZZIO MICHAEL JOSEPH ; LYSSIKATOS JOSEPH PETER (US); PFIZER PROD INC) 7 June 2001 (2001-06-07) claims 1,16 examples 141-143	1-26
X	EP 0 563 001 A (NEUROSEARCH AS) 29 September 1993 (1993-09-29) claims examples 29a,63a	1,10
X	US 6 218 547 B1 (TEUBER LENE ET AL) 17 April 2001 (2001-04-17) claims table 4	1,10
A	US 5 990 146 A (DOHERTY ANNETTE MARIAN ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) cited in the application claims examples 18,23	1-26

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/026482

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/50057 A (TEUBER LENE ; WAETJEN FRANK (DK); NEUROSEARCH AS (DK)) 27 June 2002 (2002-06-27) claims	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/026482**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/026482

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099811	A	04-12-2003	WO 03099811 A1 GB 2398781 A	04-12-2003 01-09-2004
WO 2004014899	A	19-02-2004	WO 2004014899 A1	19-02-2004
US 6329380	B1	11-12-2001	AU 6605200 A CA 2376957 A1 EP 1206260 A1 JP 2003503351 T WO 0100207 A1	31-01-2001 04-01-2001 22-05-2002 28-01-2003 04-01-2001
US 6316444	B1	13-11-2001	AU 5889100 A CA 2376951 A1 EP 1194152 A1 JP 2003503354 T WO 0100214 A1	31-01-2001 04-01-2001 10-04-2002 28-01-2003 04-01-2001
US 6498165	B1	24-12-2002	AT 253915 T AU 5636900 A CA 2383546 A1 DE 60006541 D1 EP 1206265 A1 JP 2003523942 T WO 0100213 A1	15-11-2003 31-01-2001 04-01-2001 18-12-2003 22-05-2002 12-08-2003 04-01-2001
WO 0140217	A	07-06-2001	AU 1048001 A BG 106812 A BR 0015911 A CA 2392973 A1 CN 1402721 T CZ 20021759 A3 EE 200200276 A EP 1235825 A1 HU 0203725 A2 WO 0140217 A1 JP 2003515603 T MX PA02005343 A NO 20022556 A NZ 518280 A PL 355917 A1 SK 7172002 A3 TR 200201430 T2 ZA 200204244 A	12-06-2001 31-01-2003 06-08-2002 07-06-2001 12-03-2003 18-06-2003 16-06-2003 04-09-2002 28-02-2003 07-06-2001 07-05-2003 11-12-2002 29-07-2002 28-05-2004 31-05-2004 07-07-2004 21-01-2003 28-05-2003
EP 0563001	A	29-09-1993	AT 134621 T AU 3540693 A CA 2092211 A1 DE 69301618 D1 DE 69301618 T2 DK 563001 T3 EP 0563001 A1 ES 2085133 T3 FI 931305 A GR 3019204 T3 JP 6049037 A NO 931080 A NZ 247233 A US 5360809 A	15-03-1996 30-09-1993 27-09-1993 04-04-1996 22-08-1996 05-08-1996 29-09-1993 16-05-1996 27-09-1993 30-06-1996 22-02-1994 27-09-1993 28-03-1995 01-11-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/026482

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0563001	A	ZA 9302090 A	15-10-1993
US 6218547	B1	17-04-2001	AU 726447 B2 09-11-2000
			AU 4616197 A 15-05-1998
			CA 2267114 A1 30-04-1998
			CN 1234025 A , B 03-11-1999
			CZ 9901272 A3 15-09-1999
			WO 9817651 A1 30-04-1998
			EP 0934281 A1 11-08-1999
			JP 2001502675 T 27-02-2001
			NZ 334868 A 23-02-2001
			RU 2194699 C2 20-12-2002
			SK 42499 A3 16-05-2000
			US 2003166638 A1 04-09-2003
			US 6503925 B1 07-01-2003
US 5990146	A	23-11-1999	US 6218388 B1 17-04-2001
WO 0250057	A	27-06-2002	AU 2156602 A 01-07-2002
			WO 0250057 A1 27-06-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)		C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)		A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 ボルジャー, ジョシユア

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 カステラーノ, アルリンド・エル

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 クルー, アンドリユー・フィリツプ

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 ドン, ハン - チン

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 本田 絢子

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 ローファー, ラドスロウ

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 リー, アン - フー

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72) 発明者 マルビヒル, クリステン

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 3 5、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

- (72)発明者 チユイ, リー
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーリングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・1
- (72)発明者 サンプロツク・スミス, コリン・ピーター
イギリス国、オックスフォード・オー・エツクス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロー
ド
- (72)発明者 スン, インチュアン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーリングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・1
- (72)発明者 ウイニー, グラハム・マイケル
イギリス国、オックスフォード・オー・エツクス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロー
ド
- (72)発明者 チヤン, タオ
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーリングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC26 CC41 CC54 CC78 CC92 DD06 DD10
DD12 DD14 DD25 DD26 EE01
4C084 AA18 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC02
4C086 AA01 AA03 BC39 BC60 BC73 GA02 GA03 GA06 GA07 GA08
GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC02