



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 235/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0121818
(43) 공개일자 2006년11월29일

(21) 출원번호 10-2006-7003585

(22) 출원일자 2006년02월21일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년02월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/026482

(87) 국제공개번호 WO 2005/021531

국제출원일자 2004년08월16일

국제공개일자 2005년03월10일

(30) 우선권주장 60/496,806 2003년08월21일 미국(US)

(71) 출원인 오에스아이 과마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 11747 뉴욕 멜빌, 파인론 로드 41

(72) 발명자 불지 조슈아
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
캐스텔라노 아르린도 엘.
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
크루 앤드류 필립
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
동 한-킵
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
혼다 아야코
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
라우퍼 라도슬로우
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
리 안-후
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
멀비힐 크리스틴
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
퀴 리
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
샘브룩 스미스 콜린 피터
영국 오엑스4 6엘티, 옥스포드, 윌링턴 로드
선 잉추안
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1
원 그라함 마이클
영국 오엑스4 6엘티, 옥스포드, 윌링턴 로드
장 타오
미국 뉴욕 11735, 파밍데일, 바이오사이언스 파크 드라이브 1

(74) 대리인 백남훈

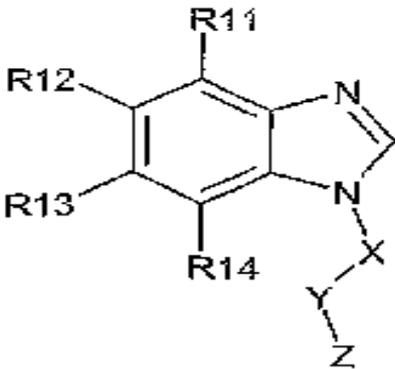
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) N-치환된 벤즈이미다졸릴 C-K I T 억제제

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-옥사이드는 암 치료에 유용하다:

화학식 I

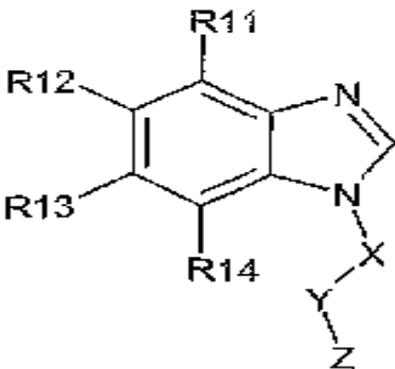


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드:

화학식 I

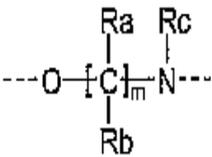
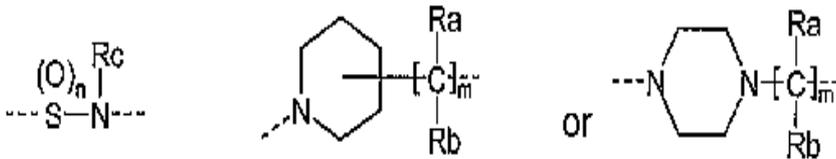
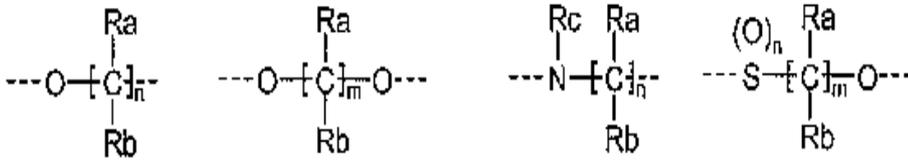


상기 식에서,

R11, R12, R13 및 R14 중 하나는 $-NR_3COR_{31}$, $-NR_3CONR_3R_{31}$, $-NR_3SO_2R_{31}$, $-CO_2R_3$, $-CO_2H$, $-C_{0-8}$ 알킬 NR_3R_{31} 또는 $-CONR_3R_{31}$ 이고; 다른 것들은 각각 독립적으로 F, Cl, C_{0-3} 알킬, C_{0-8} 알콕시, 또는 $-N(C_{0-8}$ 알킬) $(C_{0-8}$ 알킬)이고;

X는 1 내지 4 개의 할로젠, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{32}COR_{33}$, $-NR_{32}CO_2R_{33}$, $-NR_{32}SO_2R_{33}$, $-OR_{32}$, $-SR_{32}$, $-SO_2R_{32}$, $-SO_2NR_{32}R_{33}$, $-CO_2R_{32}$, $-CO_2H$, $-CONR_{32}R_{33}$, $-C_{0-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알케닐, $-C_{2-8}$ 알키닐, $-CN$, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 임의로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이고;

Y는 존재하지 않거나



(여기에서

X에 대한 결합 지점은 도시된 바와 같이 좌측이거나 우측일 수 있고;

R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 C_{0-8} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이거나; 또는

R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 C와 함께, 고리 교점에 0 내지 4 개의 N, O, S, SO 또는 SO_2 를 임의로 함유하는 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 3 내지 10 원의 고리를 형성하나, 단 N, O 또는 S 원자는 고리 교점에서 서로 이웃하지 않으며;

R_c 는 C_{0-8} 알킬이거나; 또는

R_c 는 R_a 또는 R_b 와 함께 3 내지 7 원의 포화되거나 부분적으로 불포화된 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이나; 단 m이 0 또는 1일 때 N, O 또는 S 원자는 N-X-Y-Z 결합 가교에서 서로 이웃하지 않고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이나; 단 n이 1일 때 N, O 또는 S 원자는 N-X-Y-Z 결합 가교에서 서로 이웃하지 않는다)이고;

Z는 1 내지 5 개의 독립적인 할로젠, $-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-NR_{34}C(O)OR_{35}$, $-NR_{34}SO_2R_{35}$, $-OR_{34}$, $-SR_{34}$, $-SO_2R_{34}$, $-SO_2NR_{34}R_{35}$, $-C(O)OR_{34}$, $-CO_2H$, $-CONR_{34}R_{35}$, C_{0-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, $-OC_{0-8}$ 알킬, $-SC_{0-8}$ 알킬, $-SO_2C_{0-8}$ 알킬, $-SO_2N(C_{0-8}알킬)(C_{0-8}알킬)$, $-C(O)OC_{0-8}알킬$, CN , CF_3 , NO_2 , 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 임의로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이거나; 또는 Y가 존재하는 경우, Z는 또한 $C_{0-8}알킬-O-C_{0-8}알킬$, $C_{0-8}알킬-O-C(O)-C_{0-8}알킬$ 또는 $C_{0-8}알킬-C(O)-O-C_{0-8}알킬$ 일 수 있으나; 단

Y가 $-OCH_2-$ 인 경우, Z는 1 내지 5 개의 $-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-NR_{34}C(O)OR_{35}$, $-NR_{34}SO_2R_{35}$, $-OR_{34}$, $-SR_{34}$, $-SO_2R_{34}$, $-SO_2NR_{34}R_{35}$, $-CO_2R_{34}$, $-CO_2H$, $-CONR_{34}R_{35}$, C_{0-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, CF_3 , NO_2 , 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 치환되어야 하고;

Y가 $NHCH_2$ 인 경우, Z는 1 내지 5 개의 할로젠, $-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-NR_{34}C(O)OR_{35}$, $-NR_{34}SO_2R_{35}$, $-OR_{34}$, $-SR_{34}$, $-SO_2R_{34}$, $-SO_2NR_{34}R_{35}$, $-CO_2R_{34}$, $-CO_2H$, $-CONR_{34}R_{35}$, C_{0-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, CF_3 , NO_2 , 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 치환되어야 하고;

Y가 존재하지 않는 경우, X 및 Z는 N을 함유할 수 없고;

R_3 , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} 및 R_{35} 는 독립적으로 헤테로사이클릴 또는 OH 치환체에 의해 치환된 C_{0-8} 알킬; CF_3 , CHF_2 , $-C_{0-8}$ 알킬-O- C_{0-8} 알킬, $-C_{0-8}$ 알킬-N(C_{0-8} 알킬)(C_{0-8} 알킬), $-C_{0-8}$ 알킬-S(O) $_{0-2}$ - C_{0-8} 알킬; 또는 $-C_{0-8}$ 알킬-S(O) $_2$ N(C_{0-8} 알킬)(C_{0-8} 알킬)이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R12가 $-NR_3COR_{31}$, $-NR_3CONR_3R_{31}$, $-NR_3SO_2R_{31}$, $-CO_2R_3$, $-CO_2H$, $-C_{0-8}$ 알킬NR₃R₃₁ 또는 $-CONR_3R_{31}$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R12가 $-CONR_3R_{31}$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

X가 사이클릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

Y가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 6.

제 4 항에 있어서,

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 11.

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드, 및 신생물 억제제, 종양 억제제, 혈관형성 억제제 또는 화학요법제를 포함하는 조성물.

청구항 12.

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드, 및 세포독성 암 치료제를 포함하는 조성물.

청구항 13.

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드, 및 혈관형성 억제성 암 치료제를 포함하는 조성물.

청구항 14.

1-(3-[2-(페닐티오)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[2-(페닐티오)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드

로 이루어진 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 15.

1-[3-(3-페닐프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(3-[(4-시아노벤질)옥시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

에틸 5-[(3-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]-2-푸로네이트;

3-(3-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)펜틸 아세테이트;

1-[3-(2-나프틸메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-피리딘-3-일메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

에틸 4-{3-[5-(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시} 핵사노에이트;

1-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

메틸 4-[(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]벤조에이트;

에틸 5-[(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]-2-푸로에이트;

1-{3-[(4-메틸벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{3-[(4-니트로벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{4-[(4-메틸벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

메틸 4-[(3-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]벤조에이트;

1-{4-[(4-트리플루오로메틸벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{4-[(4-니트로벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(사이클로헥실메틸옥시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(1-펜에틸에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[3-(1-펜에틸에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[3-(2-페닐에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-피리딘-3-일메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(2-페녹시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[3-(2-페녹시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[3-(1H-인돌-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{3-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{3-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{3-[(2-메틸티아졸-4-일메틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{4-[(퀴놀린-2-일메틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{3-[2-(4-클로로페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(피리딘-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

- 1-[3-(1,1'-비페닐-2-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(3,4-디메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[3-(사이클로부틸메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(4-메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(4-벤질옥시-3-메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(4-{t-부틸}벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(4-페닐부틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[3-(피리딘-4-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[3-(3-피리딘-4-일프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[3-(피리딘-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[4-(3-피리딘-4-일프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[4-(2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[3-(푸란-3-일메틸)옥시]페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[(2-티오펜-2-일에틸)옥시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(2-티오펜-2-일에틸)옥시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[(2-티오펜-3-일에틸)옥시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]메톡시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]메톡시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(2-티오펜-3-일에틸)옥시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(3-디메틸아미노프로필)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-디메틸아미노에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(3-메톡시프로필)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-메톡시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-피페리딘-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

2-(4-([1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐]피페라진-1-일)에탄올;

N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-[(1-옥시도피리딘-3-일)메틸]-1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[3-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[2-(4-옥소피리딘-1(4H)-일)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-{2-[2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]에톡시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[2-(5-클로로-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드

로 이루어진 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 16.

1-[3-(3-페녹시프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[4-(2-에톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-[3-(2-에톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(3-[2-(4-브로모페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[2-(4-브로모페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[2-메틸티아졸-4-일메틸]옥시)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(3-[(퀴놀린-2-일메틸)옥시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[3-(3-메톡시페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[3-(3-클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-(4-[3-(4-시아노페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

- 1-(4-[3-(4-메톡시페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[3-(3-메틸페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[3-(3-에틸페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(4-메틸페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(4-시아노페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(3-클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(4-클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(4-브로모페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-{3-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(3,4-디클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[3-(4-이미다졸-1-일페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-{3-[4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-{3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 메틸 4-(3-{3-[5-(N-피리딘-3-일메틸)아미노카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일페녹시}프로폭시)벤조에이트;
- 1-(4-[3-(4-브로모페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(3-[2-(4-메틸페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(3-클로로페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(3-에틸페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(3-브로모페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(4-시아노페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(4-클로로페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(4-메톡시페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(3-메틸페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{2-[(3-트리플루오로메톡시)페녹시]에톡시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-[2-(4-메틸페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

- 1-{4-[2-(3-메톡시페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[2-(3-클로로페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(2-모르폴린-4-일)에틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-[3-(N,N-디메틸아미노)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(3-메톡시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 2-{1-[(1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-일)카보닐]피페리딘-4-일}에탄올;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(2-피페리딘-1-일)에틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(3-모르폴린-4-일)프로필-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 2-{1-[(1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-일)카보닐]피페라진-4-일}에탄올;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[3-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[3-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드
- N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(피리딘-3-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[3-(피리딘-3-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(5-클로로피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 5-(2-{4-[5-(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일]페녹시}에톡시)니코틴산
- 으로 이루어진 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 17.

- 1-{3-[(4-브로모벤질)아미노]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{3-[(3-메톡시벤질)아미노]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

1-{3-[(피리딘-4-일메틸)아미노]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{3-[(피리딘-3-일메틸)아미노]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드
 로 이루어진 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 18.

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 (4-{[1-([2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페라진-1-일)에탄올;
 N-에틸-1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(3-메톡시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-메톡시에틸)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-하이드록시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(3-하이드록시프로필)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(2-하이드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(2-피페리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(3-메톡시프로필)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 5-(모르폴린-4-일카보닐)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸;
 (4-{[1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페라진-1-일)에탄올;
 (1-{[1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페리딘-1-일)에탄올;
 N-(2-피페리딘-1-일에틸)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 5-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일카보닐]-1-[3-(4-트리플루오로메톡시-벤질옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸;
 N-에틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-{3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-{3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-이소프로필-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-하이드록시에틸)-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-메톡시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

- N-메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-에틸-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-메틸-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-메톡시에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-이소프로필-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-하이드록시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-이소프로필-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피라진-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리미딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-메틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-에틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-메톡시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-사이클로부틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

- N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 3급-부틸-4-[(1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-일)카보닐]아미노)에틸)피페라진-1-카복실레이트;
- N-이소프로필-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(2-모르폴린-4-일)에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-모르폴린-4-일)에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-모르폴린-4-일)에틸)-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-이소프로필-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-이소프로필-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일)에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일)에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-[3-(메틸티오)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-[3-(메틸티오)프로필]-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-이소프로필-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일)에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
- 1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

- 1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-N-[3-(메틸티오)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-메틸-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-메틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-메틸-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(4-{[3-(2-피리딜옥시메틸)사이클로부틸]옥시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(4-[3-페녹시프로필]아미노)페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(4-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(2-티엔-3-일에틸)아미노]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-[3-(사이클로헥실메틸아미노)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(4-[2-페녹시에틸]아미노)페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-{[1-(4-클로로페닐)에틸]아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-피리딘-3-일메틸-1-[3-(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[벤질(메틸)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-이소프로필-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-(2-모르폴린-4-일)에틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-피리딘-3-일메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-{[4-(메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 1-(3-{[4-(클로로)페닐]설포닐}아미노)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
 N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(티엔-2-일)설포닐]아미노}페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;

N-피리딘-3-일메틸-1-[3-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설폰닐}아미노)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
1-(3-{{(2,4-디플루오로페닐)설폰닐}아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
1-(3-{{(3,4-디클로로페닐)설폰닐}아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드
로 이루어진 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드.

청구항 19.

유효량의 제 1 항에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 과증식성 질환의 치료 방법.

청구항 20.

제 19 항에 있어서,
신생물 억제제, 종양 억제제, 혈관형성 억제제 또는 화학요법제를 투여하는 단계를 또한 포함하는 방법.

청구항 21.

제 19 항에 있어서,
과증식성 질환이 유방암, 두부암 또는 경부암인 방법.

청구항 22.

제 19 항에 있어서,
과증식성 질환이 위장암인 방법.

청구항 23.

제 19 항에 있어서,
과증식성 질환이 백혈병인 방법.

청구항 24.

제 19 항에 있어서,
과증식성 질환이 난소, 기관지, 폐 또는 췌장암인 방법.

청구항 25.

제 19 항에 있어서,

과증식성 질환이 소 세포 폐 또는 결장 암인 방법.

청구항 26.

제 19 항에 있어서,

과증식성 질환이 부비동 비강 천연 킬러/T-세포 림프종, 고환암(고환종), 갑상선 암종, 악성 흑색종, 난소 암종, 썸낭암종, 급성 골수성 백혈병(AML), 유방 암종, 소아성 T-세포 급성 림프모구 백혈병, 혈관 육종, 역형성 대 세포 림프종, 자궁내막 암종, 또는 전립선 암종인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 N-치환된 벤즈이미다졸릴 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 c-Kit 원발암유전자(또한 KIT, CD-117, 줄기 세포 인자 수용체, 비만 세포 성장 인자 수용체로서도 공지됨)의 억제제인 N-치환된 벤즈이미다졸릴 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 c-Kit의 억제제인 (N1-치환된) 벤즈이미다졸릴 화합물에 관한 것이다.

배경기술

c-Kit 원발암유전자는 태아형성, 멜라닌형성, 조혈, 및 비만세포증, 위장 종양, 및 다른 충실성 종양뿐만 아니라 AML을 포함한 특정 백혈병의 병인에 중요한 것으로 여겨진다. 따라서, 상기 c-Kit 수용체의 억제제인 신규 화합물을 개발하는 것이 바람직할 것이다.

과증식성 질환(암)에 대한 현재의 치료 섭생들 중 다수는 DNA 합성을 억제하는 화합물을 사용한다. 상기와 같은 화합물의 작용 기전은 세포, 특히 빠르게 분열하는 종양 세포에 독성이어야 한다. 따라서, 상기 화합물의 광범위한 독성은 환자 본인에게 문제가 될 수 있다. 그러나, DNA 합성의 억제와 다르게 작용하는 항암제에 대한 다른 접근법들이 상기 항암 작용의 선택성을 향상시키고 이에 의해 부작용을 감소시키고자 탐구되었다.

세포는 그의 DNA의 일부가 종양유전자(즉 작용 시 악성 종양 세포의 형성을 유도하는 유전자)로 형질전환됨으로써 암성으로 될 수 있는 것으로 알려져 있다. 다수의 종양유전자들은 세포 형질전환을 일으킬 수 있는 이상 단백질-티로신 키나제인 단백질을 암호화한다. 상이한 경로에 의해, 정상적인 원발암유전성 티로신 키나제의 과발현은 또한 증식성 질환을 발생시킬 수 있으며, 이는 때때로 악성 표현형을 생성시킨다. 한편으로, 동일한 세포 유형 내에서 수용체 티로신 키나제 및 그의 동족 리간드의 동시-발현이 또한 악성 형질전환을 유도할 수 있다.

수용체 티로신 키나제는 세포막에 걸쳐 있는 큰 효소이며 i) 성장 인자, 예를 들어 KIT 리간드(또한 줄기 세포 인자(SCF), 스틸 인자(SLF) 또는 비만 세포 성장 인자(MGF)로서도 공지됨)에 대한 세포 외 결합 도메인, ii) 막통과 도메인, 및 iii) 단백질 중의 특정한 티로신 잔기들을 인산화시키는 키나제로서 작용하는 세포 내 부분을 갖는다. KIT 티로신 키나제에 대한 KIT 리간드의 결합은 수용체 동종이량체화, KIT 티로신 키나제 활성의 활성화, 및 후속적인 각종 단백질 기질들(이들 중 다수는 세포 내 신호 전달의 효과기이다)의 인산화를 발생시킨다. 이러한 사건들은 향상된 세포 증식을 유도하거나 또는 향상된 세포 생존을 증진시킬 수 있다. 일부 수용체 키나제들과 함께 수용체 이종이량체화가 또한 일어날 수 있다.

상기와 같은 키나제는 흔히 통상적인 인간 암, 예를 들어 유방암, 두경부암, 위장암, 예를 들어 결장, 직장 또는 위암, 백혈병, 및 난소, 기관지, 폐 또는 췌장암에서 이상 발현된다. KIT 키나제 발현은 광범위하게 다양한 인간 악성 종양들, 예를 들어 비만세포증/비만 세포 백혈병, 위장 간질 종양(GIST), 소 세포 폐암종(SCLC), 부비동 비강 천연 킬러/T-세포 림프종, 고환암(고환종), 갑상선 암종, 악성 흑색종, 난소 암종, 썸낭암종, 급성 골수성 백혈병(AML), 유방 암종, 소아성 T-세포 급성 림프모구백혈병, 혈관육종, 역형성 대 세포 림프종, 자궁내막 암종, 및 전립선 암종에서 보고되었다. KIT의 키나제 활성은 여러 상기- 및 추가적인 종양들, 예를 들어 유방 암종, SCLC, GIST, 배세포 종양, 비만 세포 백혈병, 신경모세포종, AML, 흑색종 및 난소 암종의 병태생리학에 연루되어 왔다.

종양 세포의 KIT 활성화에 대한 여러 기전들, 예를 들어 활성화 돌연변이, 상기 수용체 키나제의 그의 리간드에 의한 자가 분비 및 주변분비 활성화, 단백질-티로신 포스포타제 활성화의 손실, 및 다른 키나제들에 의한 교차 활성화가 보고되었다. 상기 활성화 돌연변이에 의해 개시된 형질전환 기전은 이량체 형성 및 키나제 도메인의 증가된 고유 활성을 포함하며, 이들 모두 구성 리간드-독립적인 키나제 활성화와, 추정 상 변경된 기질 특이성을 생성시키는 것으로 생각된다. 상기 Kit 단백질의 30 개를 초과하는 활성화 돌연변이들이 인간에서 고도의 악성 종양과 관련지어졌다.

따라서, 수용체 티로신 키나제의 억제제는 포유동물 암세포의 성장에 선택적인 억제제로서 유용한 것으로 인식되었다. 예를 들어, BCR-ABL 융합 유전자 산물의 키나제 활성을 억제하는 2-페닐피리미딘 티로신 키나제 억제제인 글리벡 (Gleevec)TM(또한 이마티니브 메실레이트, 또는 STI571로서 공지되어 있다)이 최근 미국 식품 의약품 안전청에 의해 CML의 치료에 승인되었다. 글리벡TM은 BCR-ABL 키나제를 억제하는 이외에, KIT 키나제 및 PDGF 수용체 키나제를 또한 억제하지만, 상기 KIT 키나제의 모든 돌연변이 동형들에 대해 유효한 것은 아니다. MO7e 인간 백혈병 세포의 Kit 리간드-자극된 성장은 글리벡TM에 의해 억제되며, 이는 또한 상기 조건 하에서 세포사멸을 유도한다. 대조적으로, MO7e 인간 백혈병 세포의 GM-CSF 자극된 성장은 글리벡TM에 영향을 받지 않는다. 더욱이, KIT 키나제가 세포의 형질전환에 연루된 질병인 GIST 환자의 치료에 글리벡TM을 사용한 최근의 임상 연구들에서, 상기 환자들 중 다수가 현저한 개선을 나타내었다.

상기 연구는 KIT 키나제 억제제가 어떻게, 그 성장이 KIT 키나제 활성화에 의존하는 종양을 치료할 수 있는가를 입증한다. 다른 키나제 억제제들은 훨씬 더 큰 키나제 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 4-아닐리노퀴나졸린 화합물인 타세바 (Tarceva)TM는 오직 EGF 수용체 키나제만을 큰 효능으로 억제하지만, 상기는 추정 상 상기 수용체들이 EGF 수용체와 이종이량체를 형성한다는 사실 덕분에 다른 수용체 키나제들의 신호 전달을 억제할 수 있다.

상술한 바와 같은 항암 화합물들이 당해 분야에 크게 기여하고 있지만, 개선된 항암 약제에 대한 필요성이 꾸준하며 보다 양호한 선택성 또는 효능을 갖거나 감소된 독성 또는 부작용을 갖는 신규 화합물의 개발이 바람직할 것이다.

미국 특허 제 5,990,146 호 및 6,218,388 호에는 단백질 티로신 키나제 매개된 세포 증식을 억제하기 위한 벤즈이미다졸이 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,348,032 호에는 종양 세포를 벤즈이미다졸 유도체에 의해 억제하는 방법이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 01/21634 호에는 벤즈이미다졸 유도체 및 그의 조합적인 라이브러리들이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 01/57020 호에는 인자 Xa의 인돌 및 벤즈이미다졸 억제제가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 00/15222 호에는 cGMP 포스포디에스테라제의 촉합된 피리딘 억제제가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 01/12600 호에는 인자 Xa의 억제제가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 97/12613 호에는 염증 및 죽상경화증의 치료 및 예방 방법이 개시되어 있다.

미국 특허 제 6,316,474 호에는 2-벤질 및 2-헤테로아릴 벤즈이미다졸 NMDA/NR2b 길항물질이 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,479,508 호에는 바이러스 폴리머라제 억제제가 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,444,617 호에는 촉합된 헤테로사이클 디카복실산 디아미드 유도체 또는 그의 염, 제초제 및 그의 용도가 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,087,380, 6,414,008, 및 6,469,039 호에는 이치환된 비사이클릭 헤테로사이클이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,118,688 호에는 테트라하이드로피리돈퀴놀론 유도체가 개시되어 있다. 미국 특허 제 4,975,435 호에는 불안증 치료에 유용한 몇몇 1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1-온-9-아미노-2,3-디하이드로 유도체가 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,548,524 호에는 오르토-설폰아미도 비사이클릭 헤테로아릴 하이드록삼산이 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,348,474 호에는 설폰아미드 화합물이 개시되어 있다.

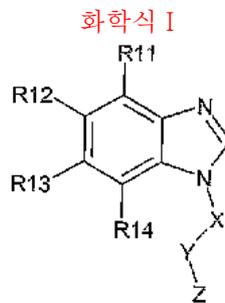
미국 특허 제 5,972,980 호 및 6,001,866 호에는 염증 및 죽상 경화증의 치료 및 예방 방법이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,814,651 호에는 선택성 PDEIV 억제제로서 카테콜 디에테르가 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,329,383 호에는 2-아미노-5-피리미딘 아세트산 화합물이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,688,809 호에는 5-헤테로아릴인돌 유도체가 개시되어 있다. 유럽 특허 출원 EP 0 846 689 호에는 벤즈이미다졸 화합물이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 00/59888 호에는 N-벤즈이미다졸릴메틸- 및 N-인돌릴메틸-벤즈아미드 및 CRF 조절제로서 그의 용도가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 02/069965 호에는 치료제로서 벤즈이미다졸 유도체가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 02/30886 호에는 헤테로사이클릭 혈관형성 억제제가 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,162,804 호에는 티로신 키나제 억제제가 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,465,484 호에는 혈관형성 억제제가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 00/12089 호에는 신규의 혈관형성 억제제가 개시되어 있다.

독일 특허 공보 DE 2244908에는 선택적으로 투과성인 중합체성 멤브레인이 개시되어 있다. 유럽 특허 출원 EP 0 706 795에는 TNF 방출 억제제로서 카테콜 디에테르 화합물이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 02/076960 호에는 전이 금속 매개된 방법이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 02/059118 호에는 카복스아미드의 N-(옥시알킬화) 방법이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 02/04425 호에는 바이러스 폴리머라제 억제제가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 02/083143 호에는 CXCR3 길항물질이 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 01/57019 호에는 인자 Xa의 인돌론 및 벤즈이미다졸론 억제제가 개시되어 있다. 유럽 특허 출원 EP 1 085 372에는 개선된 색상 재현을 갖는 사진 재료가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 01/14342 호에는 아미노카보닐-치환된 벤즈이미다졸 유도체가 개시되어 있다. 국제 특허 공보 제 WO 00/76501 호에는 IL-8 수용체 길항물질이 개시되어 있다.

따라서, 종양의 치료를 위해서 Kit 억제를 나타내는 화합물을 개발하는 것이 바람직하다. 더욱이, 상기와 같은 화합물은 다른 키나제들, 예를 들어 GIST, FLT3, 조혈성 R-PTK, PDGFR-베타 또는 KDR에서 활성이어서 비만 세포 백혈병, 소 세포 폐암(SCLC), 비만세포증, 백혈병, 척수형성이상 질환, 또는 혈관형성 의존성 질병에 효능을 더할 수 있다.

발명의 요약

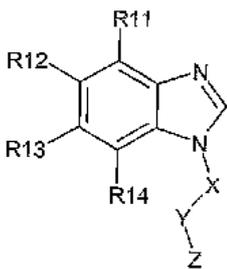
하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드는 종양의 치료에 유용하다:



발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드에 관한 것이다:

화학식 I

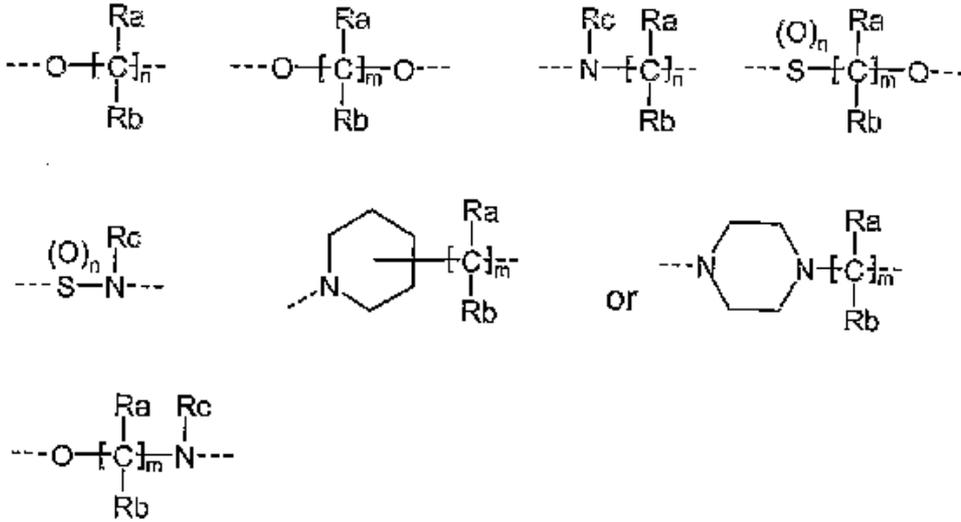


상기 식에서,

R11, R12, R13 및 R14 중 하나는 -NR₃COR₃₁, -NR₃CONR₃R₃₁, -NR₃SO₂R₃₁, -CO₂R₃, -CO₂H, -C₀₋₈알킬NR₃R₃₁ 또는 -CONR₃R₃₁ 이고; 다른 것들은 각각 독립적으로 F, Cl, C₀₋₃알킬, C₀₋₈알콕시, 또는 -N(C₀₋₈알킬)(C₀₋₈알킬)이고;

X는 1 내지 4 개의 할로젠, -NR₃₂R₃₃, -NR₃₂COR₃₃, -NR₃₂CO₂R₃₃, -NR₃₂SO₂R₃₃, -OR₃₂, -SR₃₂, -SO₂R₃₂, -SO₂NR₃₂R₃₃, -CO₂R₃₂, -CO₂H, -CONR₃₂R₃₃, -C₀₋₈알킬, -C₂₋₈알케닐, -C₂₋₈알키닐, -CN, CF₃, OCF₃, NO₂, 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 임의로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이고;

Y는 존재하지 않거나



(여기에서

X에 대한 결합 지점은 도시된 바와 같이 좌측이거나 우측일 수 있고;

R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 C₀₋₈알킬 또는 C₃₋₈사이클로알킬이거나; 또는

R_a 및 R_b는 이들이 결합된 C와 함께, 고리 교점에 0 내지 4 개의 N, O, S, SO 또는 SO₂를 임의로 함유하는 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 3 내지 10 원의 고리를 형성하나, 단 N, O 또는 S 원자는 고리 교점에서 서로 이웃하지 않으며;

R_c는 C₀₋₈알킬이거나; 또는

R_c는 R_a 또는 R_b와 함께 3 내지 7 원의 포화되거나 부분적으로 불포화된 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이나; 단 m이 0 또는 1일 때 N, O 또는 S 원자는 N-X-Y-Z 결합 가교에서 서로 이웃하지 않고;

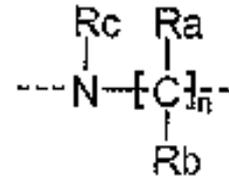
n은 1, 2, 3, 4 또는 5이나; 단 n이 1일 때 N, O 또는 S 원자는 N-X-Y-Z 결합 가교에서 서로 이웃하지 않는다)이고;

Z는 1 내지 5 개의 독립적인 할로젠, -NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -C(O)OR₃₄, -CO₂H, -CONR₃₄R₃₅, C₀₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐, -OC₀₋₈알킬, -SC₀₋₈알킬, -SO₂C₀₋₈알킬, -SO₂N(C₀₋₈알킬)(C₀₋₈알킬), -C(O)OC₀₋₈알킬, CN, CF₃, NO₂, 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 임의로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이거나; 또는 Y가 존재하는 경우, Z는 또한 C₀₋₈알킬-O-C₀₋₈알킬, C₀₋₈알킬-O-C(O)-C₀₋₈알킬 또는 C₀₋₈알킬-C(O)-O-C₀₋₈알킬일 수 있으나; 단

Y가 -OCH₂-인 경우, Z는 1 내지 5 개의 -NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -CO₂R₃₄, -CO₂H, -CONR₃₄R₃₅, C₀₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐, CF₃, NO₂, 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 치환되어야 하고;

Y가 NHCH₂인 경우, Z는 1 내지 5 개의 할로젠, -NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -CO₂R₃₄, -CO₂H, -CONR₃₄R₃₅, C₀₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐, CF₃, NO₂, 옥소, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴 치환체로 치환되어야 하고;

Y가 존재하지 않는 경우, X 및 Z는 N을 함유할 수 없고;



더욱 또 다른 태양에서, 본 발명은 R12가 -CONR₃R₃₁이고; X가 사이클릴이고; Y가 이고;

다른 변수들은 상기 화학식 I에 대해 개시한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드에 관한 것이다.

본 발명에 사용된 "알킬" 뿐만 아니라 접두사 "알크"를 갖는 다른 그룹들, 예를 들어 알콕시, 알카닐, 알케닐, 알키닐 등은 달리 나타내지 않는 한 선형 또는 분지되거나 또는 그의 조합일 수 있는 탄소쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급- 및 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등이 있다. "알케닐", "알키닐" 및 다른 유사한 용어들은 하나 이상의 불포화된 탄소-탄소 결합을 갖는 탄소쇄를 포함한다.

본 발명에 사용된 "C₀₋₄알킬"은 직선 또는 분지된 형태의 0, 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소들인 탄소수 0 내지 4의 알킬을 의미하는데 사용된다. 탄소가 없는 알킬은 상기 알킬이 말단 그룹인 경우 수소이다. 탄소가 없는 알킬은 상기 알킬이 가교(연결) 그룹인 경우 직접 결합이다.

"사이클로알킬", "카보사이클릭 고리", "사이클릭" 또는 "사이클릴"이란 용어는 헤테로원자를 함유하지 않는 3 내지 10 원의 모노 또는 폴리사이클릭 방향족, 부분 방향족 또는 비 방향족 고리 카보사이클을 의미하며, 모노-, 비- 및 트리사이클릭 포화된 카보사이클뿐만 아니라 축합 및 가교된 시스템을 포함한다. 상기와 같은 축합된 고리 시스템은 부분적으로 또는 완전히 불포화된 하나의 고리, 예를 들어 벤젠 고리를 포함하여 축합된 고리 시스템, 예를 들어 벤조축합된 카보사이클을 형성할 수 있다. 사이클로알킬은 스피로축합된 고리 시스템과 같은 축합된 고리 시스템을 포함한다. 사이클로알킬 및 카보사이클릭 고리의 예로는 C₃₋₈사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 데카하이드로나프탈렌, 아다만탄, 인다닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌 등이 있다.

"할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 원자를 포함한다.

"카바모일"이란 용어는 달리 구체적으로 개시하지 않는 한 -C(O)-NH- 또는 -NH-C(O)-를 의미한다.

"아릴"이란 용어는 화학자들에게 널리 공지되어 있다. 바람직한 아릴 그룹은 페닐 및 나프틸이다.

"헤테아릴"이란 용어는 화학자들에게 널리 공지되어 있다. 상기 용어는 산소, 황 및 질소(이때 산소와 황은 서로 이웃하지 않는다) 중에서 선택된 하나 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 포함한다. 상기와 같은 헤테로아릴 고리의 예로는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 트리아지닐이 있다. "헤테아릴"이란 용어는 부분적으로 또는 완전히 불포화된 축합된 카보사이클릭 고리 시스템을 갖는 헤테아릴 고리, 예를 들어 벤젠 고리를 포함하여 벤조축합된 헤테아릴, 예를 들어 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린 등을 형성한다.

달리 나타내지 않는 한, "헤테로사이클릭 고리", "헤테로사이클", "헤테로사이클릭" 및 "헤테로사이클릴"이란 용어는 동등하며, 사이클릭에 관해 정의되지만 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자(및 상기 N 및 O의 산화물)를 함유하고, 단 상기와 같은 유도체는 적합하고 안정한 원자를 나타내며, O-O, S(O)_n-S(O)_n, S(O)_n-O 결합(여기에서 n은 0 내지 2이다)을 함유하는 잔기는 제외된다. 상기 용어는 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 하나 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원의 포화된 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예로는 아제티딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 옥소칸, 티에탄, 티아졸리딘, 옥사졸리딘, 옥사아제티딘, 피라졸리딘, 이속사졸리딘, 이소티아졸리딘, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 티오펜, 티오칸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 아조칸, [1,3]디옥산, 옥사졸리딘, 피페라진, 호모피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 등이 있다. 헤테로사이클릭 고리의 다른 예는 황 함유 고리의 산화된 형태를 포함한다. 따라서, 테트라하이드로티오펜-1-옥사이드, 테트라하이드로티오펜-1,1-디옥사이드, 티오모르폴린-1-옥사이드, 티오모르폴린-1,1-디옥사이드, 테트라하이드로티오피란-1-옥사이드, 테트라하이드로

티오피란-1,1-디옥사이드, 티아졸리딘-1-옥사이드 및 티아졸리딘-1,1-디옥사이드가 또한 헤테로사이클릭 고리인 것으로 고려된다. "헤테로사이클릭"이란 용어는 또한 het-het 축합된 시스템을 포함하여 축합된 고리 시스템을 포함하고 부분적으로 또는 완전히 포화된 카보사이클릭 고리, 예를 들어 벤젠 고리를 포함하여 벤조축합된 헤테로사이클, 예를 들어 3,4-디하이드로-1,4-벤조디옥신, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린 등을 형성한다.

본 발명에 개시된 화합물들은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며 따라서 부분 입체 이성체 및 광학 이성체를 생성시킬 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 상기와 같은 부분 입체 이성체들뿐만 아니라 그의 라세미 혼합물, 그의 실질적으로 순수한 분리된 거울상 이성체, 모든 가능한 기하 이성체, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 화학식 I 을 특정한 위치들에서 한정적인 입체화학 없이 나타낸다. 본 발명은 화학식 I의 모든 입체 이성체 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 더욱이, 입체 이성체들의 혼합물뿐만 아니라 분리된 특정한 입체 이성체들도 또한 포함한다. 상기와 같은 화합물의 제조에 사용되는 합성 과정 중에, 또는 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 과정의 사용 중에, 상기와 같은 과정의 생성물들은 입체 이성체들의 혼합물일 수 있다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

바람직하게는, 상기 조성물은 치료학적으로 허용 가능한 담체 및 무독성 치료 유효량의 상술한 바와 같은 화학식 I의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드)을 포함한다.

더욱이, 상기 바람직한 실시태양 내에서, 본 발명은 c-Kit 키나제(이는 상기 단백질의 야생형 또는 돌연변이형일 수 있다)의 억제에 의한 질병의 치료를 위한 약학 조성물을 포함하며, 상기 약학 조성물은 치료학적으로 허용 가능한 담체 및 무독성 치료 유효량의 상술한 바와 같은 화학식 I의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드)을 포함한다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 예를 들어 인간과 같은 포유동물의 치료에 유효하다.

"약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 그의 상응하는 염은 편의상 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기, 예를 들어 무기 염기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 상기와 같은 무기 염기로부터 유도되는 염에는 알루미늄, 암모늄, 세슘, 구리(제 1 및 제 2), 제 1 철, 제 2 철, 리튬, 마그네슘, 망간(제 1 및 제 2), 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염이 포함된다. 특히 바람직한 염은 암모늄, 세슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨염이다. 약학적으로 허용 가능한 유기 무독성 염기로부터 유도되는 염에는 1 급, 2 급 및 3 급 아민뿐만 아니라 환상 아민 및 치환된 아민, 예를 들어 천연 및 합성의 치환된 아민이 포함된다. 염이 형성될 수 있는 다른 약학적으로 허용 가능한 유기 무독성 염기로는 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N',N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등이 있다.

본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 그의 상응하는 염을 편의상 약학적으로 허용 가능한 무독성 산, 예를 들어 무기 및 유기산으로부터 제조할 수 있다. 상기와 같은 산으로는 예를 들어 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토탄산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등이 있다. 시트르산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 메탄설폰산 및 타르타르산이 특히 바람직하다.

본 발명의 약학 조성물은 유효 성분으로서 화학식 I의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드), 약학적으로 허용 가능한 담체 및 임의로 다른 치료 성분 또는 보조제를 포함한다. 상기 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육 내 및 정맥 내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정한 숙주, 및 상기 유효 성분이 투여되는 증상들의 성질 및 중증도에 따라 변할 것이다. 상기 약학 조성물은 편의상 단위 투여형으로 제공될 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

실제로, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 유효 성분으로서 통상적인 약제 배합 기법에 따라 약학적 담체와 긴밀히 혼합하여 배합시킬 수 있다. 상기 담체는 투여에 바람직한 제제의 형태, 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥 내 포함)에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물을 경구 투여에 적합한 별도의 단위로서, 예를 들어 캡슐, 향낭 또는 정제로서 제조할 수 있으며, 이들은 각각 소정량의 유효 성분을 함유한다. 더욱이, 상기 조성물을 분말로서, 과립으로서, 용액으로서, 수성 액체 중의 현탁액으로서, 비수성 액체로

서, 수중 유적형 유화액으로서, 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 나타낸 통상적인 투여형들 이외에, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 또한 조절된 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여할 수 있다. 상기 조성물을 임의의 제약 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 상기 방법은 상기 유효 성분을 하나 이상의 필요 성분들을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 상기 유효 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합하여 제조된다. 이어서 생성물을 편의상 목적하는 외양으로 성형시킬 수 있다.

따라서, 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 포함할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 또한 하나 이상의 다른 치료학적으로 활성인 화합물과 함께 약학 조성물에 포함시킬 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 함유하는 약학적으로 허용 가능한 리포솜 제형을 포함한다.

사용되는 약학 담체는 예를 들어 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예로는 락토오즈, 백토, 슈크로즈, 활석, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아라비아 고무, 스테아르산 마그네슘, 및 스테아르산이 있다. 액체 담체의 예로는 당 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일 및 물이 있다. 기체 담체의 예로는 이산화 탄소 및 질소가 있다.

경구 투여형을 위한 조성물의 제조에서, 임의의 편리한 약학 매질을 사용할 수 있다. 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜, 폼미제, 보존제, 착색제 등을 사용하여 경구 액체 제제, 예를 들어 현탁액, 엘릭서 및 용액을 제조할 수 있는 반면; 전분, 당, 미정질 셀룰로즈, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 사용하여 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제제를 제조할 수 있다. 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 바람직한 경구 투여 단위이며, 따라서 고체 약학적 담체가 사용된다. 임의로, 정제를 표준 수성 또는 비 수성 기법에 의해 코팅할 수 있다.

본 발명의 조성물을 함유하는 정제를 임의로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께 압착 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계에서 유효 성분을 자유 유동 형태, 예를 들어 분말 또는 과립으로, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제 또는 다른 상기와 같은 부형제와 혼합하여 압착시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토오즈, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아라비아 고무; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 상기 정제를 코팅시키지 않거나 또는 공지된 기법에 의해 코팅시켜 위장 관에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 보다 긴 시간에 걸쳐 지속적으로 작용하게 할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다.

경질 젤라틴 캡슐에서, 유효 성분을 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 함께 혼합한다. 연질 젤라틴 캡슐에서, 유효 성분을 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합한다. 성형된 정제는, 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다. 각각의 정제는 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 5 g의 유효 성분을 함유하며, 각각의 향낭 또는 캡슐은 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 5 g의 유효 성분을 함유한다.

예를 들어, 인간에게 경구 투여하기 위한 제형은 적합하고 편리한 양의 담체 물질(전체 조성물의 약 5 내지 약 95 퍼센트로 다양할 수 있다)과 배합된, 약 0.5 mg 내지 약 5 g의 유효 작용제를 함유할 수 있다. 단위 투여형은 일반적으로 약 1 mg 내지 약 2 g, 전형적으로는 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg 또는 1000 mg의 유효 성분을 함유할 것이다.

비 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물을 수 중 유효 화합물의 용액 또는 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 계면활성제, 예를 들어 하이드록시프로필셀룰로즈를 포함시킬 수 있다. 분산제를 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 오일 중의 이들의 혼합물 중에서 제조할 수 있다. 더욱이, 보존제를 포함시켜 미생물의 유해한 생육을 방지할 수 있다.

주사용으로 적합한 본 발명의 약학 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액을 포함한다. 더욱 또한, 상기 조성물은 상기와 같은 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제제를 위한 멸균 분말의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종의 주사 가능한 형태는 무균성이어야 하고 용이한 주입을 위해 유효하게는 유체이어야 한다. 상기 약학 조성물은 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 하며; 따라서 바람직하게는 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 상기 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 국소용으로 적합한 형태, 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 분진 분말 등일 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이러한 제형들을 통상적인 제조 방법을 통해 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 사용하여 제조할 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고를, 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 상기 화합물과 함께 친수성 물질 및 물을 혼합하여 목적하는 점도도를 갖는 크림 또는 연고를 제조함으로써 제조한다.

본 발명의 약학 조성물은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있으며, 이때 담체는 고체이다. 상기 혼합물이 단위 용량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체로는 코코아 버터 및 당해 분야에 통상적으로 사용되는 다른 물질이 있다. 상기 좌약을 편의상 먼저 상기 조성물을 연화되거나 용융된 담체(들)와 혼합한 다음 냉각시키고 금형에서 성형시켜 제조할 수 있다.

상기 언급한 담체 성분 이외에, 상술한 약학 제형은 경우에 따라 하나 이상의 추가적인 담체 성분들, 예를 들어 희석제, 완충제, 풍미제, 결합제, 표면 활성제, 증점제, 윤활제, 보존제(산화방지제 포함) 등을 포함할 수 있다. 더욱 또한, 다른 보조제를 포함시켜 상기 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만들 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 함유하는 조성물을 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조할 수 있다.

일반적으로, 상기 나타난 증상들의 치료에는 하루에 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 750 mg 정도, 또는 한편으로 하루에 환자 당 약 0.5 mg 내지 약 75 g 정도의 투여 수준이 유용하다. 예를 들어, 유방암, 두경부암, 및 위장 암, 예를 들어 결장, 직장 또는 위암을, 하루에 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 500 mg, 또는 한편으로 하루에 환자 당 약 0.5 mg 내지 약 50 g의 화합물을 투여하여 유효하게 치료할 수 있다.

유사하게, 백혈병, 난소, 기관지, 폐 및 췌장암을 하루에 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 500 mg, 또는 한편으로 하루에 환자 당 약 0.5 mg 내지 약 50 g의 화합물을 투여하여 유효하게 치료할 수 있다.

비만세포증/비만 세포 백혈병, 위장 간질 종양(GIST), 소 세포 폐암종(SCLC), 부비동 비강 천연 킬러/T-세포 림프종, 고환암(고환종), 갑상선 암종, 악성 흑색종, 난소 암종, 샘낭암종, 급성 골수성 백혈병(AML), 유방 암종, 소아성 T-세포 급성 림프모구백혈병, 혈관육종, 역형성 대 세포 림프종, 자궁내막 암종, 및 전립선 암종을 하루에 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 500 mg, 또는 한편으로 하루에 환자 당 약 0.5 mg 내지 약 50 g의 화합물을 투여하여 유효하게 치료할 수 있다.

그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정한 투여 수준은 다양한 인자들, 예를 들어 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합, 및 치료 중인 특정 질병의 중증도에 따라 변할 것으로 이해된다.

본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 또한 다른 암 치료 화합물과 함께 유효하게 투여할 수 있다. 예를 들어, 세포독성제 및 혈관형성 억제제는 본 발명의 화합물과 유리하게 함께 작용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드, 및 세포독성제 또는 혈관형성 억제제를 포함하는 조성물을 포함한다. 상기 각각의 양은 단독으로 치료학적으로 유효할 수 있으며, 이 경우 상기 첨가제의 효과는 단독요법에 의한 치료에 내성인 암을 극복할 수 있다. 상기 중 어느 하나의 양은 또한 특히 민감한 환자에서 부작용을 최소화하기 위해, 치료 이하의 양일 수 있다.

암의 치료는 암의 유형에 따라 다른 것으로 이해된다. 예를 들어, 폐암은 결장암이나 유방암을 치료하는 제 1 선 요법과 상이하게 치료된다. 폐암 내에서조차도, 예를 들어 제 1 선 요법은 제 2 선 요법과 상이하하며, 이는 차례로 제 3 선 요법과 다르다. 새롭게 진단된 환자는 시스플라틴 함유 섭생으로 치료될 수도 있다. 치료에 실패하는 경우, 탁산과 같은 제 2 선 요법으로 이동한다. 최종적으로, 상기도 실패하는 경우, 제 3 선 요법으로서 티로신 키나제 EGFR 억제제를 취할 수도 있다. 더욱이, 규제 승인 절차는 나라마다 다르다. 따라서, 용인되는 치료 섭생은 나라마다 다를 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 유리하게는 다른 상기와 같은 암 치료 화합물과 함께 또는 조합하여 동시 투여할 수 있다. 상기와 같은 다른 화합물의 예로는 각종 세포독성제(알킬레이터, DNA 국소이성화효소 억제제, 대사길항물질, 튜블린 결합제); 혈관형성 억제제; 및 상이한 다른 형태의 요법, 예를 들어 키나제 억제제, 예를 들어 타세바, 단클론 항체 및 암 백신이 있다. 본 발명의 화합물과 유리하게 함께 투여될 수 있는 다른 상기와 같은 화합물에는 독소루비신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 켈스타빈 및 탁산이 포함된다. 따라서, 본 발명의 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드, 및 신생물 억제제, 종양 억제제, 혈관형성 억제제 또는 화학요법제를 포함한다.

본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 N-옥사이드를 또한 암 요법 외에, 다른 치료 화합물과 함께 유효하게 투여할 수 있다. 예를 들어 부작용을 개선시키기 위해 유효한 치료제는 본 발명의 화합물과 유리하게 동시 작용할 수 있다.

I. 완전한 세포에서 c-Kit의 억제에 대한 분석

c-Kit의 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물의 능력을 H526 세포 주(ATCC # CRL-5811)(인간 소 세포 폐암으로부터 기원하였다)를 사용하여 세포계 ELISA 분석으로 측정하였다. 상기 분석은 H526 세포에서 내생적으로 발현되는 야생형 c-Kit 수용체 단백질의 리간드-자극된 티로신 인산화를 차단하는 화합물의 능력을 측정한다. 세포를 상기 c-Kit 수용체 티로신 키나제에 대한 리간드인 줄기 세포 인자(SCF)의 첨가 전에 다양한 농도의 화합물과 함께 예비 배양한다. 이어서 세포 용해물을 제조하고 상기 c-Kit 단백질을 c-Kit 항체-코팅된 96-웰 ELISA 플레이트 상에 포획한다. 이어서 상기 수용체 단백질의 포스포티로신 함량을, 상기 포획된 단백질 내에서 오직 인산화된 티로신 잔기만을 인식하는 항체의 결합 정도를 정량화함으로써 모니터링한다. 사용된 항체는, 인산화된 c-Kit에 대한 항체의 결합을 적합한 HRP 기질과의 배양에 의해 정량적으로 측정할 수 있도록, 공유 결합된 정보제공 효소(예를 들어 양고추냉이 퍼옥시다제, HRP)를 갖는다.

사용된 모 시약들은 하기와 같다:

세포 용해 완충액:

50 mM 트리스-HCl, pH 7.4

150 mM NaCl

10% 글리세롤

1% 트리톤 X-100

0.5 mM EDTA

1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 류펩틴

1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 아프로티닌

1 mM 나트륨 오르토바나데이트

항 c-Kit 항체:

50 mM 중탄산 나트륨(pH 9) 중의 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 항 c-Kit Ab-3(Lab Vision, catalog # MS289P1).

ELISA 분석 플레이트:

ELISA 분석 플레이트를 100 μl 의 항 c-Kit 항체를 96-웰 마이크로리터-2 플레이트(Dynex, catalog # 7417)의 각 웰에 가한 다음 37 °C에서 2 시간 동안 배양하여 제조한다. 이어서 상기 웰들을 300 μl 세척 완충액으로 2 회 세척한다.

플레이트 세척 완충액:

0.5% 트윈-20을 함유하는 PBS(PBST)

세포 분석 배지:

0.1% BSA를 갖는 RPMI

pY20-HRP:

0.5% 트윈-20, 5% BSA, 1 mM 나트륨 오르토바나데이트를 함유하는, PBS 중의 25 ng/ml pY20-HRP(Calbiochem, catalog #525320).

HRP 기질:

화학발광 검출 시약(Pierce, catalog #37075)

분석 프로토콜:

10% 송아지 태아 혈청을 갖는 RPMI에서 증식시킨 H526 세포의 배양물을 원심분리에 의해 수거하고, PBS로 2 회 세척하고, 세포 분석 배지에 현탁하였다. 이어서 세포를 V-바닥 96-웰 플레이트에 100 μ l 세포 분석 배지 중의 웰 당 7.5×10^4 세포로 분배하였다.

화합물 희석액을 세포 분석 배지의 희석에 의해 10 mM DMSO 모액으로부터 제조하였으며, 상기 분석에서 DMSO의 최종 농도는 0.1%였다. 화합물 배양 웰에, 50 μ l의 시험 화합물을 가하고(화합물을 0.1 nM 내지 100 μ M의 농도에서 분석한다); 양성 및 음성 대조용 웰에 0.1% DMSO를 함유하는 50 μ l 세포 분석 배지를 가하였다. 이어서 상기 세포를 37 °C에서 3 시간 동안 화합물과 함께 배양하였다. 이어서 상기 Kit 수용체를 자극하고 그의 티로신 인산화를 유도하기 위해서 SCF (R&D Systems, catalog #255-SC-010)를 가하였다. 이어서, 세포 분석 배지 중의 SCF 1.6 μ g/ml 용액 10 μ l를 음성 대조용 웰은 제외하고 모든 웰에 가하였으며 세포를 37 °C에서 추가로 15 분 동안 배양하였다. 빙냉 PBS의 첨가에 이어서, 상기 플레이트를 1000 rpm에서 5 분 동안 원심분리시키고, 배지를 흡입에 의해 제거하고, 세포 펠릿을 웰 당 120 μ l 빙냉 세포 용해 완충액을 가하여 용해시켰다. 상기 플레이트를 20 분 동안 얼음 상에서 유지시키고, 이어서 각 웰로부터 세포 용해물 100 μ l를 ELISA 분석 플레이트의 웰로 옮기고 4 °C에서 16 시간 동안 배양하였다.

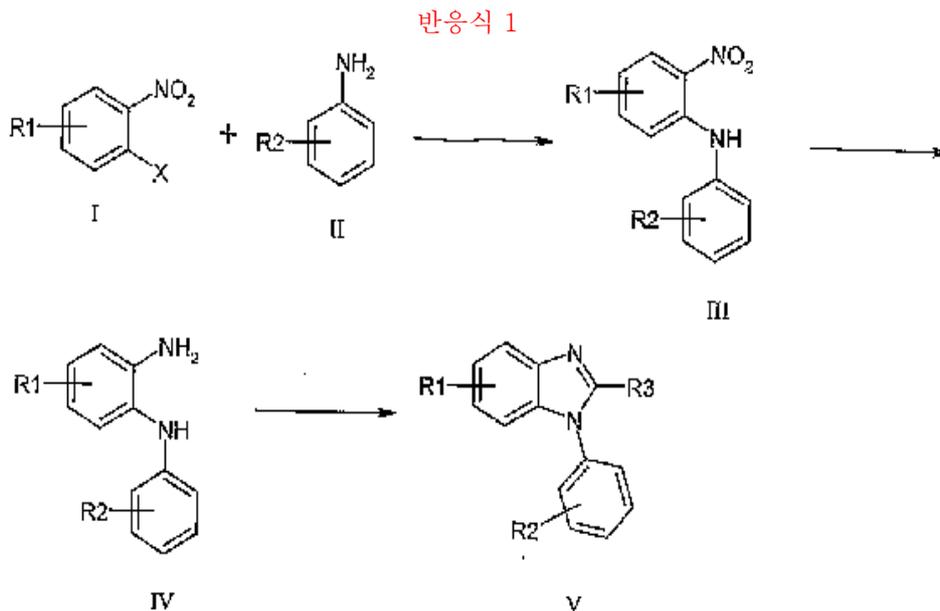
ELISA 플레이트에서 세포 용해물을 배양한 다음에, 상기 웰들을 세척 완충액 300 μ l로 4 회 세척하고, 이어서 상기 포스포티로신 검출 항체 pY20-HRP 100 μ l를 각 웰에 가하고 상기 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 배양하였다. 이어서 상기 웰들을 세포 완충액 300 μ l로 4 회 세척하였다. 이어서, 화학발광 HRP 기질 50 μ l를 상기 플레이트에 결합된 항포스포티로신-HRP 공액물의 양을 발광측정에 의해 정량화하기 위해서 각 웰에 가하였다.

화합물의 존재 하에서 수득된 분석 신호를 양성 및 음성 대조군(화합물의 첨가 없이, SCF의 존재 또는 부재 하에서 배양된 세포)의 신호와 비교하여 일정 범위의 화합물 농도에 대해 c-Kit 수용체 티로신 인산화의 억제 정도를 측정할 수 있다. 이러한 억제 값을 S자의 용량-반응 억제 곡선에 대입하여 IC₅₀ 값(즉 상기 c-Kit 단백질의 SCF-유도된 티로신 인산화를 50%까지 억제하는 화합물의 농도)을 측정하였다.

본 발명의 실시예들은 15 μ M 내지 0.1 nM의 IC₅₀ 값을 갖는, 상기 분석에서 측정된 바와 같은 완전한 H526 세포에서 Kit의 SCF-유도된 티로신 인산화의 수준을 감소시켰다.

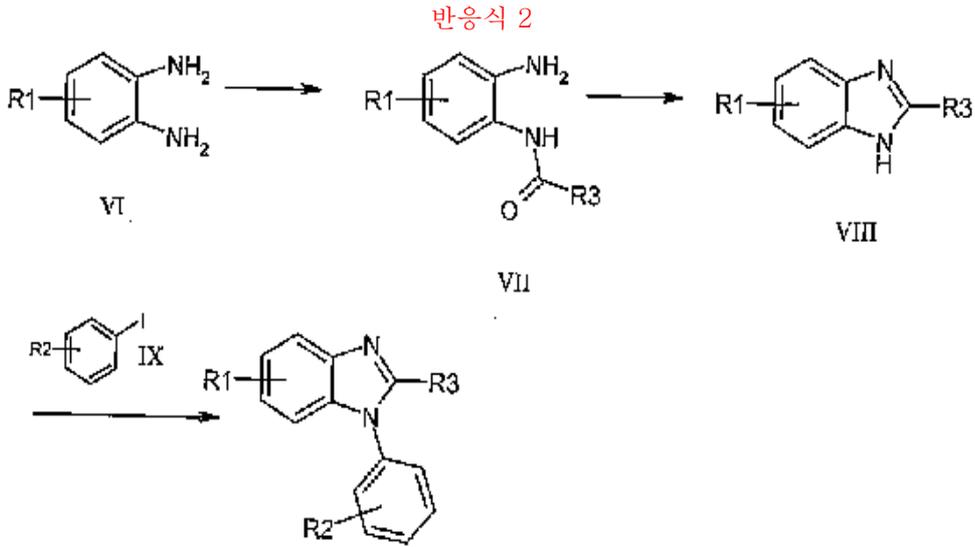
실시예

본 발명의 실시예들을 하기 반응식에 예시된 방법에 의해 하기 과정에 따라 제조하였다. 적합한 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건들은 당해 분야의 통상적인 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 유사하게, 적합한 출발 물질을 상업적으로 얻거나 또는 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 제조할 수 있다.



반응식 1에서, 디아릴아민(III)을 니트로벤젠(I, X=F, OMS, OTs)과 치환된 아닐린(II)의 축합으로부터 제조할 수 있다. 아닐린(II)(X=I, Br, Cl, OTf)의 커플링을 또한 Pd(0) 매개된 부흐발트-하르트위그(Buchwald-Hartwig) 유형 조건(예를 들어 문헌[J. Organic Chem., (1996), 61(21), 7240]에 개시된 것들)을 사용하거나 Cu(I) 촉매 및 염기(예를 들어 K₂CO₃)를 사용하여 성취할 수 있다. III을 환원시켜 페닐렌디아민(IV)을 얻는 것은 예를 들어 적합한 전이 금속 촉매(팔라듐, 백금, 루테튬, 니켈), 철, 아연 또는 주석의 존재 하에 산성 조건 하에서 나트륨 하이드로설파이트 또는 주석(II)클로라이드 디하이드라이드와 함께 수소를 사용하여 성취할 수 있다. IV의 벤즈이미다졸(V)로의 환화는 상응하는 카복실산, 산 할라이드, 산 무수물 또는 오르토포르메이트(예를 들어 (MeO)₃CH) 및 산, 예를 들어 포름산 또는 p-톨루엔설폰산과의 반응에 의해 성취할 수 있다. III의 환원에 사용되는 특정한 조건, 예를 들어 포름산 중의 철 분말 하에서 벤즈이미다졸 V의 전환을 단일 용기에서 수행할 수 있다. 또한, 트리메틸 오르토포르메이트를 III과의 수소화 혼합물에 포함시킴으로써 V로 직접 전환시킬 수 있다.

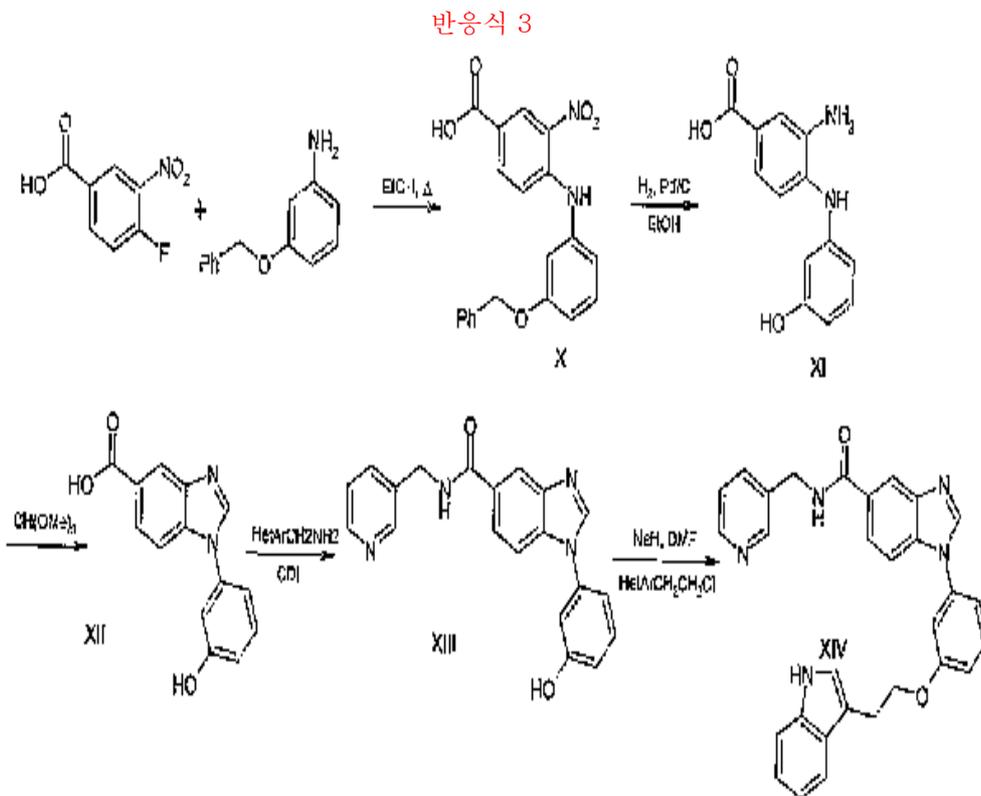
하기 반응식 2는 N-아릴벤즈이미다졸(V)의 형성을 또한 개략된 과정을 통해 수행할 수 있음을 나타내며, 이때 N¹H 벤즈이미다졸(VIII)을 문헌[J. Am. Chem. Soc., (2000), 122, 7600]에 개시된 바와 같이 Pd(0) 매개된 조건 하에서 아릴화시킬 수 있다. 생성된 위치 이성체들의 분리를 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다수의 수단들, 예를 들어 비 제한적으로 크로마토그래피 수단에 의해 또는 적합한 용매로부터의 결정화를 통해 성취할 수 있다. 벤즈이미다졸(VIII)을 산, 예를 들어 비 제한적으로 아세트산, p-톨루엔설폰산, 염산, 황산 또는 인산에 의한 아닐리드(VII)의 환화로부터 제조할 수 있다. 차례로 상기 아닐리드(VII)를 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 적합한 커플링 시약, 예를 들어 비 제한적으로 EDC, DCC, HOAt, HOBt, HATU, TBTU, 또는 CDI, 또는 이러한 용액 상 시약의 고체 지지된 버전의 존재 하에서 o-페닐렌디아민과 산 할라이드 또는 산 무수물 또는 카복실산과의 반응에 의해 제조할 수 있다. R3이 H인 경우, VII와 같은 화합물을 VI의 알킬 포르메이트(예를 들어 메틸 포르메이트)에 의한 포르밀화에 의해 제조할 수 있다. 개시된 과정들에서, VI의 VII로의 전환은 또한 VIII으로의 부분적이거나 완전한 전환을 유도할 수 있다.



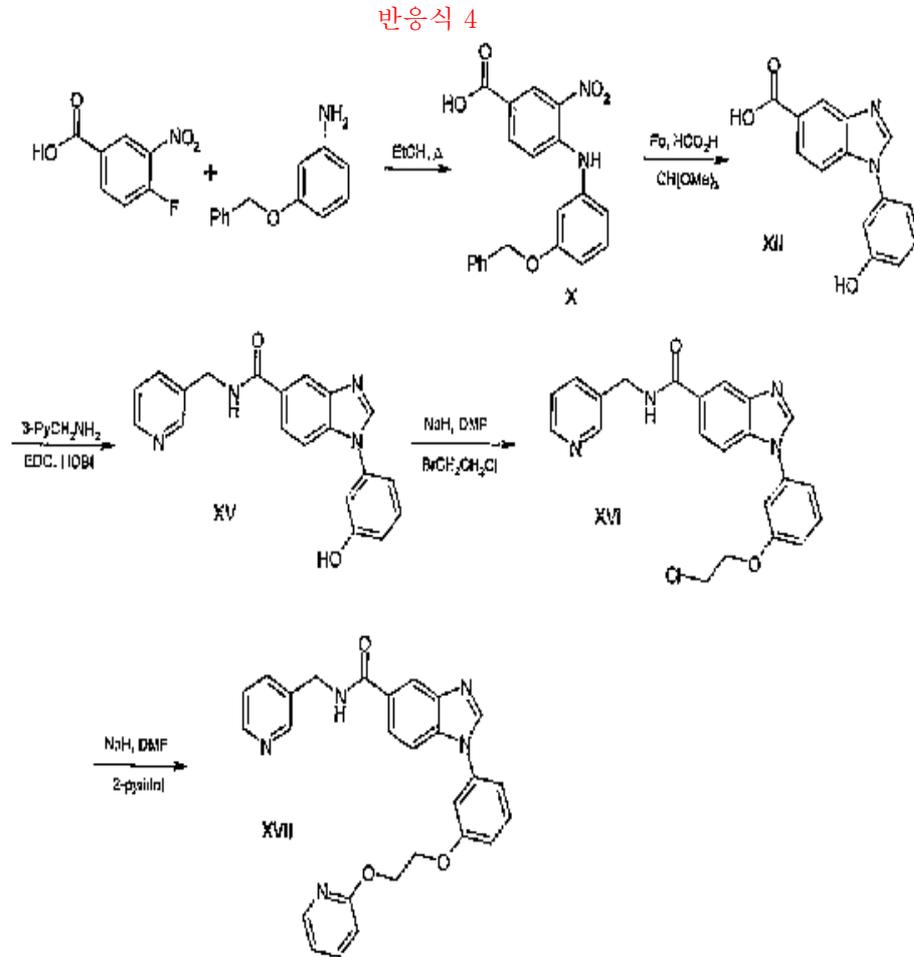
작용기 R1 및 R2를 예를 들어 I, II, VI 및 IX 유형의 출발 물질의 적합한 선택을 통해 표적 분자에 포함시킬 수 있다. 최종 작용기를 상기 과정을 통해 직접 입수할 수 없는 경우, 또는 상기와 같은 작용기가 후속의 화학 도중 최종 분자의 형성을 위해 손상될 수 있는 경우, 또 다른 작용기들을 사용할 수 있으며 후속적으로 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 측정되는 시퀀스의 시점에서 특정 방법에 의해 최종의 목적하는 작용기로 변환시킬 수 있다.

예를 들어, 상기와 같은 변환의 예시적인 목록으로 하기의 전환들이 있다: OMe \rightarrow OH(BBr₃), NH₂ \rightarrow Cl(NaNO₂, CuCl), Br \rightarrow CN, (Pd₂(dba)₃, Zn(CN)₂, DPPF), Me \rightarrow CO₂H(KMnO₄), CO₂H \rightarrow CO₂Me(MeOH, H₂SO₄), OH \rightarrow O알킬(알킬 할라이드, 염기), CO₂H \rightarrow CONR'(EDC, HOAt, DIPEA, HNR'R'), Br \rightarrow CO₂Me(Pd₂(dba)₃, DPPF, CO(g), MeOH), Br \rightarrow CO₂H(tBuLi, CO₂), Ar-H \rightarrow Ar-Br(NBS), CN \rightarrow CO₂H(농 H₂SO₄), Br \rightarrow NR'R'(Pd₂(dba)₃, DPPF, HNR'R').

상기와 같은 작용기의 표적 분자로의 통합에 대한 전형적인 예를 하기 반응식 3 내지 5에 나타낸다.

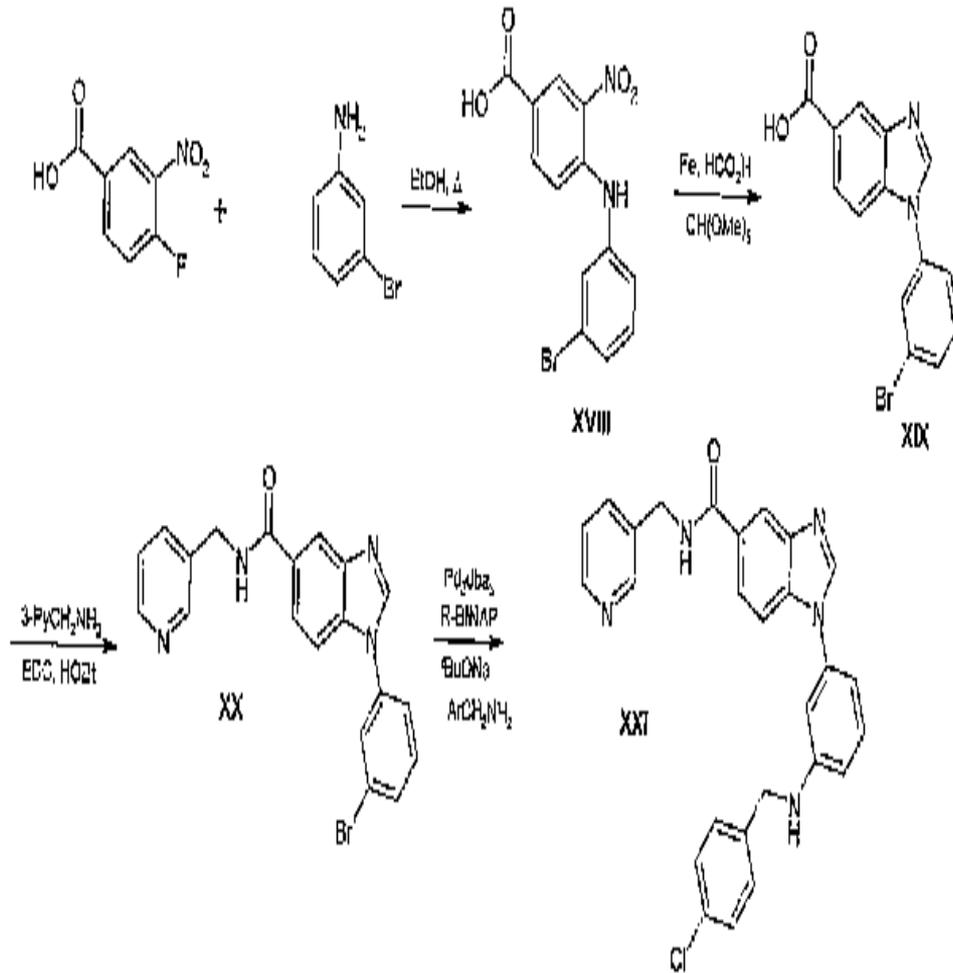


3-플루오로아닐린과 4-플루오로-3-니트로벤조산과의 축합을 에탄올에서의 가열을 통해 수행하여 X를 수득하고 이를 에탄올 중의 10% Pd/C 상에서의 접촉 수소화에 의해 환원시켜 페닐렌디아민(XI)을 수득할 수 있다. XI의 벤즈이미다졸(XII)로의 환화를 과잉의 트리메틸오르토포르메이트와의 가열에 의해 성취한다. 1,1'-카보닐다이미다졸 매개된 3-피리딜메틸아민과의 커플링은 아마이드 XIII을 제공하며, 이를 수소화 나트륨의 존재 하에서 3-(2-클로로에틸)인들로 알킬화시킬 수 있다.



반응식 4에서, 아닐린 X을 철 및 포름산 환원 혼합물의 존재 하에서 트리메틸오르토포르메이트를 사용하여 단일 용기에서 환원 및 환화시킨다. 이 경우에 산 XII를 EDC 및 HOBT를 사용하여 3-아미노메틸피리딘과 커플링시켜 아마이드 XV를 수득하고 이를 1-브로모-2-클로로에탄 및 수소화 나트륨으로 알킬화시킨다. 생성된 할로알킬 유도체 XVI를 사용하여 2-피롤을 알킬화시키고, 다시 염기로서 수소화 나트륨을 사용하여 표적 분자 XVII를 수득한다.

반응식 5



적합한 브로모벤즈이미다졸(XX)을 반응식 4에 대해 사용된 조건 하에서 형성시키고 Pd(0) 매개된 아민화 조건을 가하여, 이 경우, 치환된 벤질아미노 그룹을 도입시킴으로써, 유형 XXI의 아미노 유도체를 반응식 5에서와 같이 제조할 수 있다.

정의: EDC = 에틸 디메틸아미노프로필카보디이미드 하이드로클로라이드, HOAt = 1-하이드록시아자벤조트리아졸, HOBt = 1-하이드록시벤조트리아졸, CDI = 1,1'-카보닐디이미다졸, TBTU = O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트, HATU = 아자벤조트리아졸릴-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트, DIPEA = 디이소프로필에틸아민, TEA = 트리에틸아민, DMF = N,N-디메틸포름아미드, NMP = N-메틸피롤리딘, DCM = 디클로로메탄, MDAP = 4-디메틸아미노피리딘, TFA = 트리플루오로아세트산, Boc = 부톡시카보닐, Fmoc = 플루오레닐메틸옥시카보닐, DMSO = 디메틸설폭사이드, OMs = OSO₂Me, OTs = OSO₂-(4-Me)Ph, OTf = OSO₂CF₃, DPPF = Pd₂(dba)₃, NBS = N-브로모숙신이미드, HCl(수성) = 수성 염산, DMA = N,N-디메틸아세트아미드, MeOH = 메탄올, EtOH = 에탄올, EtOAc = 에틸 아세테이트, DCM = 디클로로메탄, THF = 테트라하이드로푸란, HOAc = 아세트산, DMF = N,N-디메틸포름아미드, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피.

N-치환된 벤즈이미다졸의 일반적인 제조 과정:

a) 에탄올 15 ml 중의 3-플루오로-2-니트로벤조산(21.6 밀리몰) 및 아닐린(43.2 밀리몰)을 5 시간 동안 아르곤 하에서 환류 하에 교반시켜 오렌지색 침전물을 형성시켰다. 12 시간 후에, 불균질한 반응 혼합물을 1N HCl(수성) 50 ml에 붓고 물 100 ml로 희석하였다. 상기 용액을 20 분 동안 교반하고 이어서 침전물을 여과하여 4-아닐리노-3-니트로벤조산, 예를 들어 4-[[3-(벤질옥시)페닐]아미노]-3-니트로벤조산을 수득하였다.

b) THF(100 ml) 중의 4-아닐리노-3-니트로벤조산(20.1 밀리몰) 용액을 10% Pd/C(500 mg)로 충전시키고 반응 플라스크를 비우고 후속적으로 H₂(g)로 3 회 충전시켰다. 상기 혼합물을 12 시간 동안 격렬히 교반하고 그 후에 상기를 건조토를 통해 여과하고 여액을 진공 하에서 농축시켜 목적하는 3-아미노-4-아닐리노벤조산, 예를 들어 3-아미노-4-[(3-하이드록시페닐)아미노]벤조산을 수득하였다.

c) 포름산(40 ml) 중의 3-아미노-4-아닐리노벤조산(20.1 밀리몰) 용액을 트리메틸오르토포르메이트(2.4 ml, 22.0 밀리몰)로 충전시키고 3 시간 동안 환류 하에서 가열하고 그 후에 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 12 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 H₂O 150 ml에 붓고 20 분 동안 교반하여 침전물을 수득하고 이를 여과에 의해 단리시켜 1-아릴-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산, 예를 들어 1-(3-하이드록시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산을 수득하였다.

d) DMF(5 ml) 중의 1-아릴-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(0.39 밀리몰) 용액을 CDI(95 mg, 0.58 밀리몰)로 처리하고 15 분 동안 교반하여 백색 침전물을 형성시켰다. 이어서 1 차 또는 2 차 아민(0.78 밀리몰)을 가하고 혼합물을 밤새 교반한 후에 H₂O 75 ml에 붓고 후속적으로 임의의 고체가 형성되고, 이를 여과에 의해 단리시켜 1-아릴-N-(치환된)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 수득하였다. 목적하는 생성물이 반응 용액으로부터 또는 후 처리 도중 침전되지 않은 경우, 물을 첨가하고, 유기 용매(전형적으로는 EtOAc)로 추출하고 추출물을 건조 및 농축시킴으로써 단리시키고 이어서 잔사를 예비 HPLC에 의해 또는 실리카겔 상에서 표준 상 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

e) 달리:

DMF(4 ml) 중의 1-아릴-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(0.78 밀리몰) 용액을 EDC(227 mg, 1.18 밀리몰) 및 DMAP(9 mg, 0.07 밀리몰)로 처리하고 상기 혼합물을 10 분 동안 교반한 후에 1 차 또는 2 차 아민(1.68 밀리몰)을 가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고 그 후에 생성물을 여과에 의해 단리하고 케이크를 메탄올(3 x 5 ml)로 세척하여 목적하는 1-아릴-N-(치환된)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 수득하였다.

다시, 목적하는 생성물이 반응 용액으로부터 또는 후 처리 도중 침전되지 않은 경우, 물을 첨가하고, 유기 용매(전형적으로는 EtOAc)로 추출하고 추출물을 건조 및 농축시킴으로써 단리시키고 이어서 잔사를 예비 HPLC에 의해 또는 실리카겔 상에서 규정 상 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

N-(하이드록시페닐)벤즈이미다졸 유도체의 일반적인 알킬화 방법:

f) 아세트니트릴(4 ml), DMF(1 ml) 및 증류수(0.5 ml) 중의 1-(3-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(상술한 바와 같이 제조됨, 75 mg, 0.22 밀리몰) 및 탄산 칼륨(33 mg, 0.24 밀리몰)의 혼합물을 알킬 브로마이드(0.22 밀리몰)로 처리하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 N₂ 하에 16 시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 역상 예비 HPLC 정제시켜 1-(3-알킬옥시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 수득하였다.

하기의 화합물들을 각각 1-(3-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드 및 '알킬' 브로마이드 대신에 적합하게 치환된 페놀 및 알킬화제를 사용하여 상술한 과정에 따라 제조하였다.

실시예 1

1-{3-[2-(페닐티오)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드; (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⁺]

실시예 2

1-[3-(3-페닐프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드. MS(ES⁺): m/z 463[MH⁺]

실시예 3

1-[3-(3-페녹시프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 479[MH⁺]

실시예 4

1-{3-[(4-시아노벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 460 [MH⁺]

실시예 5

에틸 5-[(3-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]-2-푸로네이트. MS(ES+): m/z 497[MH⁺]

실시예 6

N-피리딘-3-일메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 519[MH⁺]

실시예 7

3-(3-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)펜틸 아세테이트. MS(ES+): m/z 473 [MH⁺]

실시예 8

1-[3-(2-나프틸메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 485[MH⁺]

실시예 9

N-피리딘-3-일메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 503[MH⁺]

실시예 10

에틸 4-{3-[5-(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시} 헥사노에이트. MS(ES+): m/z 487 [MH⁺]

실시예 11

1-[3-(2-모르폴린-4-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 458 [MH⁺]

실시예 12

1-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 452 [MH⁺]

실시예 13

1-(4-[2-(페닐티오)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 481 [MH⁺]

실시예 14

메틸 4-[(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]벤조에이트. MS(ES+): m/z 493[MH⁺]

실시예 15

에틸 5-[(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]-2-푸로에이트. MS(ES+): m/z 497[MH⁺]

실시예 16

1-(3-[4-(메틸벤질)옥시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 449[MH⁺]

실시예 17

1-(3-[4-(니트로벤질)옥시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 480 [MH⁺]

실시예 18

1-(4-[4-(메틸벤질)옥시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 449[MH⁺]

실시예 19

1-[3-(3-페녹시프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 479[MH⁺]

실시예 20

5-(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)펜틸 아세테이트. MS(ES+): m/z 473 [MH⁺]

실시예 21

메틸 4-[(3-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)메틸]벤조에이트. MS(ES+): m/z 493[MH⁺]

실시예 22

1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 449[MH⁺]

실시예 23

에틸 4-{4-[5-(피리딘-3-일메틸아미노카보닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]페녹시}헥사노에이트. MS(ES+): m/z 487 [MH⁺]

실시예 24

1-[4-[(4-트리플루오로메틸벤질)옥시]페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 503[MH⁺]

실시예 25

1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 485[MH⁺]

실시예 26

1-[4-(1,1'-비페닐-2-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 511 [MH⁺]

실시예 27

1-[4-[(4-니트로벤질)옥시]페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 480 [MH⁺]

실시예 28

1-[4-(사이클로헥실메틸옥시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 441 [MH⁺]

실시예 29

1-[4-(1-펜에틸에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 449[MH⁺]

실시예 30

1-[3-(1-펜에틸에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 449[MH⁺]

실시예 31

1-[3-(2-페닐에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 449[MH⁺]

실시예 32

1-[4-(1,1'-비페닐-4-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 511 [MH⁺]

실시예 33

1-[4-(1H-인돌-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 488 [MH⁺]

실시예 34

1-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 458 [MH⁺]

실시예 35

N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 519[MH⁺]

실시예 36

1-[4-(2-페녹시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 465[MH⁺]

실시예 37

1-[3-(2-페녹시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 479[MH⁺]

실시예 38

1-[3-(1H-인돌-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 488 [MH⁺]

실시예 39

1-(4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 497[MH⁺]

실시예 40

1-(3-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 497[MH⁺]

실시예 41

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 544[MH⁺]

실시예 42

1-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 403[MH⁺]

실시예 43

1-(4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 447[MH⁺]

실시예 44

1-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 403[MH⁺]

실시예 45

1-{3-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 447[MH⁺]

실시예 46

1-[4-(2-에톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 417[MH⁺]

실시예 47

1-[3-(2-에톡시에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 417[MH⁺]

실시예 48

1-{3-[2-(4-브로모페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 543[Br⁷⁹MH⁺], 545[Br⁸¹MH⁺]

실시예 49

1-{4-[2-(4-브로모페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 543[Br⁷⁹MH⁺], 545[Br⁸¹MH⁺]

실시예 50

1-{4-[2-메틸티아졸-4-일메틸]옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 456[MH⁺]

실시예 51

1-{3-[2-(2-메틸티아졸-4-일메틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 456[MH⁺]

실시예 52

1-{3-[2-(퀴놀린-2-일메틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 486[MH⁺]

실시예 53

1-{4-[2-(퀴놀린-2-일메틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 486[MH⁺]

실시예 54

1-{3-[2-(4-클로로페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 499[MH⁺]

실시예 55

N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드.

1-[4-(2-클로로프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(페놀로서 1-(4-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 알킬화제로서 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하여 상술한 바와 같이 제조됨)(100 mg, 0.24 밀리몰), 3-트리플루오로메톡시페놀(42 mg, 31 μ L 0.24 밀리몰) 및 탄산 칼륨(36 mg, 0.26 밀리몰)을 아세트니트릴(2 ml), DMF(1 ml) 및 물(0.5 ml)에 현탁시키고 상기 혼합물을 60 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 역상 예비 HPLC에 의해 정제시켜 N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.90-6.78 (m, 3H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (quin, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+): m/z 563 [MH^+]

하기의 화합물들을 상술한 바와 유사한 과정에 따라 제조하였다.

실시예 56

1-(4-[3-(3-메톡시페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 509 [MH^+]

실시예 57

1-(4-[3-(3-클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 513 [MH^+], 515 [MH^+]

실시예 58

1-(4-[3-(4-시아노페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 504 [MH^+]

실시예 59

1-(4-[3-(4-메톡시페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 509 [MH^+]

실시예 60

1-(4-[3-(3-메틸페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 493 [MH^+]

실시예 61

1-(4-[3-(3-에틸페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 503 [MH^+]

실시예 62

1-(3-[3-(4-메틸페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 493 [MH^+]

실시예 63

1-(3-[3-(4-시아노페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 504[MH⁺]

실시예 64

1-(3-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 563[MH⁺]

실시예 65

1-(3-[3-(3-클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 513[MH⁺]

실시예 66

1-(3-[3-(4-클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 513[MH⁺], 515[MH⁺]

실시예 67

1-(3-[3-(4-브로모페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 557[MH⁺], 559[MH⁺]

실시예 68

1-(3-{3-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 563[MH⁺]

실시예 69

1-(3-[3-(3,4-디클로로페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 547[MH⁺], 548[MH⁺]

실시예 70

1-(3-[3-(4-이미다졸-1-일페녹시)프로폭시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 545[MH⁺]

실시예 71

1-(3-{3-[4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 546[MH⁺]

실시예 72

1-(3-{3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로폭시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 550[MH⁺]

실시예 73

Y녹시}프로폭시)벤조에이트. MS(ES+): m/z 537[MH⁺]

실시예 74

1-{4-[3-(4-브로모페녹시)프로폭시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 557[Br⁷⁹MH⁺], 559[Br⁸¹MH⁺]

실시예 75

1-{3-[2-(4-메틸페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드.

1-(3-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(5.0 g, 14.5 밀리몰), 테트라부틸암모늄 요오다이드(536 mg, 1.5 밀리몰) 및 수산화 나트륨(9.8 g, 41.7 밀리몰)을 무수 에탄올에 용해시키고 15 분 동안 가열 환류시켰다. 이어서 2-클로로에틸 토실레이트(581 mg, 41.67 밀리몰, 7.6 ml)를 가하고 혼합물을 80 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 조 생성물을 50% 에틸 아세테이트/헥산에서 에틸 아세테이트 중의 10% 메탄올로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 수득하였다.

상기 물질을 앞서 개시한 과정을 사용하여 4-메틸페놀과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.29 (s, 3H), 4.35 (dd, 2H, J = 5.6, 2.8 Hz), 4.39 (dd, 2H, J = 5.2, 3.2 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.64 (dd, 1H, J = 7.2, 7.2 Hz), 6.85 (ddd, 2H, J = 9.6, 3.2, 3.2 Hz), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.30 (dd, 1H, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 6.4, 1.6 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 2.0 Hz); MS (ES+): m/z 479 [MH⁺]

하기의 화합물들을 앞서 개시한 과정에 따라, 적용 가능한 경우 1-(4-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 1-(3-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 대신에, 그리고 적합하게 치환된 페놀을 4-메틸페놀 대신에 사용하여 제조하였다.

실시예 76

1-{4-[2-(3-클로로페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 499[MH⁺], 501[MH⁺]

실시예 77

1-{4-[2-(3-에틸페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 499[MH⁺]

실시예 78

1-{4-[2-(3-브로모페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 543[Br⁷⁹MH⁺], 545[Br⁸¹MH⁺]

실시예 79

1-{4-[2-(4-시아노페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 490[MH⁺]

실시예 80

1-{4-[2-(4-클로로페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 499[Cl³⁵MH⁺], 501[Cl³⁷MH⁺]

실시예 81

1-{4-[2-(4-메톡시페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 495[MH⁺]

실시예 82

1-{4-[2-(3-메틸페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 479 [MH⁺]

실시예 83

N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{2-[(3-트리플루오로메톡시)페녹시]에톡시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES⁺): m/z 549[MH⁺]

실시예 84

1-{4-[2-(4-메틸페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 479 [MH⁺]

실시예 85

1-{4-[2-(3-메톡시페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 495[MH⁺]

실시예 86

1-{3-[2-(3-클로로페녹시)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 499[Cl³⁵MH⁺], 501[Cl³⁷MH⁺]

실시예 F1

1-[4-(피리딘-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드.

무수 DMF(또는 THF)(2 ml) 중의 1-(4-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(75 mg, 0.22 밀리몰), PS-트리페닐포스핀 수지(327 mg, 0.33 밀리몰) 및 3-피리딘카비놀(35 mg, 32 μ l, 0.33 밀리몰)의 혼합물을 N₂ 하에서 DIAD(디이소프로필 아조디카복실레이트)(66 mg, 0.33 밀리몰, 64 μ l)로 적가 처리하였다. 상기 혼합물을 40 °C에서 가열하고 질소 하에서 18 시간 동안 격렬히 교반하고, 그 후에 상기를 진공 하에서 농축시키고 잔사를 역상 예비 HPLC에 의해 정제시켜 불투명한 유리질 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 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].

하기의 화합물들을 앞서 개시한 과정에 따라, 1-(4-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 3-피리딘카비놀 대신에 각각 적합하게 치환된 페놀 및 1 차 알콜을 사용하여 제조하였다.

실시예 F2

1-[3-(1,1'-비페닐-2-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 511 [MH⁺]

실시예 F3

1-{3-[(3,4-디메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 495 [MH⁺]

실시예 F4

1-[3-(사이클로부틸메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 413 [MH⁺]

실시예 F5

1-{3-[(4-메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 465 [MH⁺]

실시예 F6

1-{3-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 465 [MH⁺]

실시예 F7

1-{3-[(4-벤질옥시-3-메톡시벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 571 [MH⁺]

실시예 F8

1-{3-[(4-{t-부틸}벤질)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 491 [MH⁺]

실시예 F9

1-{3-[(4-페닐부틸)옥시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 477 [MH⁺]

실시예 F10

1-[3-(피리딘-4-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 436 [MH⁺]

실시예 F11

1-[3-(3-피리딘-4-일프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 464 [MH⁺]

실시예 F12

1-[3-(피리딘-3-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 436 [MH⁺]

실시예 F13

1-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 436 [MH⁺]

실시예 F14

1-[4-(3-피리딘-4-일프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 464 [MH⁺]

실시예 F15

1-[4-(2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 470 [MH⁺]

실시예 F16

1-[3-(푸란-3-일메틸)옥시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 425 [MH⁺]

실시예 F17

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[(2-티오펜-2-일)에틸]옥시}페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 455 [MH⁺]

실시예 F18

N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(2-티오펜-2-일)에틸]옥시}페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 455 [MH⁺]

실시예 F19

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[(2-티오펜-3-일)에틸]옥시}페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 455 [MH⁺]

실시예 F20

1-(3-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]메톡시)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 509 [Cl³⁵MH⁺], 511 [Cl³⁷MH⁺]

실시예 F21

1-(4-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]메톡시)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드.
MS(ES⁺): m/z 509[Cl³⁵MH⁺], 511[Cl³⁷MH⁺]

실시예 F22

N-피리딘-3-일메틸-1-(3-[(2-티오펜-3-일에틸)옥시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 455[MH⁺]

실시예 G1

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES⁺): m/z 541[MH⁺]

a) 1-(4-하이드록시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(4.5 g, 17.7 밀리몰)의 0.02M 메탄올 용액을 12M HCl(15 ml, 177 밀리몰)로 처리하고 생성 혼합물을 환류(90 °C) 하에서 2 일 동안 가열하였다. 반응의 종료 시, 상기 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 메틸 1-(4-하이드록시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.89 (s, 3H), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.94 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 8.34 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.34 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); MS (ES⁺): m/z 269 (MH⁺).

b) 메틸 1-(4-하이드록시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트(3.0 g, 9.8 밀리몰)의 0.2M DMF 용액을 KOtBu(2.2 g, 19.6 밀리몰)와 함께 실온에서 20 분 동안 교반한 후에 NaI(9.8 밀리몰, 1.47 g) 및 p-(트리플루오로메톡시)벤질브로마이드(1.88 ml, 11.2 밀리몰)로 처리하였다. 상기 혼합물을 60 °C에서 24 시간 동안 가열하고 그 후에 상기 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 1:1 EtOAc:헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트를 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.89 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.26-29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.61-7.65 (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⁺).

c) 메틸 1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트(3.7 g, 8.4 밀리몰)의 0.5M THF 용액을 10M NaOH(8.4 ml, 84 밀리몰) 및 혼합물을 균질하게 만들기에 충분한 메탄올로 처리하였다. 이어서 반응 혼합물을 70 °C에서 24 시간 동안 가열하고, 그 후에 진공 하에서 농축시키고, 물에 용해시키고 2M HCl(수성)로 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고 물로 세척하여 1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5.26 (s, 2H), 7.26-29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.63-66 (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⁺).

d) 1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(100 mg, 0.23 밀리몰) 및 CDI(76 mg, 0.46 밀리몰)의 0.3M THF 용액을 60 °C에서 4 시간 동안 교반하고 그 후에 상기 혼합물을 1 차 또는 2 차 아민(0.35 밀리몰)으로 처리하고 추가로 16 시간 동안 계속 가열하였다. 상기 시간 후에, 상기 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 생성 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 용출된 생성물을 재결정시켜 수득하였다.

하기의 화합물들을 실시예 G1에 대해 상술한 과정에 따라, 적합한 알킬 할라이드 및 아민을 사용하여 제조하였다.

실시예 G2

N-(3-디메틸아미노프로필)-1-(4-([4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시)페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES⁺): m/z 513[MH⁺]

실시예 G3

N-(2-디메틸아미노에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES+): m/z 499[MH⁺]

실시예 G4

N-(3-메톡시프로필)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 500[MH⁺]

실시예 G5

N-(2-메톡시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 486[MH⁺]

실시예 G6

N-(2-피페리딘-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES+): m/z 539[MH⁺]

실시예 G7

2-(4-{[1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페라진-1-일)에탄올. MS(ES+): m/z 541[MH⁺]

실시예 G8

N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 568[MH⁺]

실시예 G9

N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 555[MH⁺]

실시예 G10

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 532[MH⁺]

실시예 G11

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES+): m/z 505[MH⁺]

실시예 G12

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES+): m/z 463[MH⁺]

실시예 G13

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-[3-(N,N-디메틸아미노)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드.
MS(ES⁺): m/z 477[MH⁺]

실시예 G14

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(3-메톡시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 464[MH⁺]

실시예 G15

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 450[MH⁺]

실시예 G16

2-{1-[(1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-일)카보닐]피페리딘-4-일}에탄올. MS (ES⁺): m/z 504[MH⁺]

실시예 G17

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(2-피페리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES⁺): m/z 503[MH⁺]

실시예 G18

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS (ES⁺): m/z 519[MH⁺]

실시예 G19

1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-N-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 420[MH⁺]

실시예 G20

2-{1-[(1-{4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-일)카보닐]피페라진-4-일}에탄올. MS (ES⁺): m/z 505[MH⁺]

실시예 G21

N-[(1-옥시도피리딘-3-일)메틸]-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드.

N-피리딘-3-일메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(실시예 35, 31 mg, 0.060 밀리몰)를 DCM(3 ml)에 용해시키고 m-클로로퍼옥시벤조산(18 mg, 0.72 밀리몰)으로 처리하고 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 시간 후에 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 조 생성물을 예비 HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 4.63 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.24 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.51-60 (m, 6H), 7.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). MS (ES⁺); m/z 535 (100) [MH⁺], 536 (25) [MH⁺]²].

실시예 G22

N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드

1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(25 mg, 0.058 밀리몰), PS-TFP(37 mg, 0.053 밀리몰) 및 DMAP(4 mg, 0.032 밀리몰)를 24 ml 설파람 바이알에 가하였다. CH₂Cl₂(1 ml) 및 DMF(0.25 ml)를 가하고 상기 바이알을 5 분 동안 진탕시켰다. 이어서 DIC(33 mg, 0.263 밀리몰)를 가하고 상기 바이알을 3 시간 동안 진탕시켰다. 수지를 여과하고 DMF(3 x 1 ml), CH₂Cl₂(3 x 1 ml), DMF(3 x 1 ml) 및 THF(3 x 1 ml)로 세척하였다. 수지를 DMF(1 ml)에 재 현탁시키고 이어서 DIEA(10 μl, 0.058 밀리몰) 및 2-피롤리딘-1-일에탄아민(7 mg, 0.058 밀리몰)을 가하였다. 48 시간 동안 진탕시킨 후에, 반응물을 여과하고 수지를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 조 백색 고체를 워터스(Waters) 질량 지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 회색 고체로서 N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 수득하였다. MS(ES⁺): m/z 526(100)[MH⁺]

실시예 G23

N-이소프로필-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 452[MH⁺]

실시예 G24

N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 508[MH⁺]

실시예 G25

N-이소프로필-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 454[MH⁺]

실시예 G26

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 477[MH⁺]

실시예 G27

(4-{[1-([2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페라진-1-일)에탄올; MS(ES⁺): m/z 505.1[MH⁺]

실시예 G28

N-에틸-1-(4-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 420[MH⁺]

실시예 G29

N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 509[MH⁺]

실시예 G30

N-(2-하이드록시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+)
: m/z 456[MH⁺]

실시예 G31

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드;
MS(ES+): m/z 499[MH⁺]

실시예 G32

1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(3-메톡시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+):
m/z 478[MH⁺]

실시예 G33

1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z
464[MH⁺]

실시예 G34

1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 533[MH⁺]

실시예 G35

1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 519[MH⁺]

실시예 G36

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-{4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 477[MH⁺]

실시예 G37

N-(2-메톡시에틸)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+):
m/z 486[MH⁺]

실시예 G38

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 499[MH⁺]

실시예 G39

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 541[MH⁺]

실시예 G40

N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 568[MH⁺]

실시예 G41

N-메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 442 [MH⁺]. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 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).

실시예 G42

N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 526[MH⁺]

실시예 G43

N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 522[MH⁺]

실시예 G44

N-(2-하이드록시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 472[MH⁺]

실시예 G45

N-(3-하이드록시프로필)-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 486[MH⁺]

실시예 G46

1-(4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-(2-하이드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 450[MH⁺]

실시예 G47

1-(4-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-(2-피페리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 517[MH⁺]

실시예 G48

N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 555[MH⁺]

실시예 G49

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES⁺): m/z 513[MH⁺]

실시예 G50

N-(3-메톡시프로필)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+)
: m/z 500[MH⁺]

실시예 G51

5-(모르폴린-4-일카보닐)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸; MS(ES+): m/z 498
[MH⁺]

실시예 G52

(4-{[1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페라진-1-일)에탄올; MS
(ES+): m/z 541[MH⁺]

실시예 G53

(1-{[1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카보닐}피페리딘-1-일)에탄올; MS
(ES+): m/z 540[MH⁺]

실시예 G54

N-(2-피페리딘-1-일에틸)-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 539[MH⁺]

실시예 G55

5-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일카보닐]-1-[3-(4-트리플루오로메톡시-벤질옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸; MS
(ES+): m/z 555[MH⁺]

실시예 G56

N-에틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 456
[MH⁺]

실시예 G57

1-(3-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아
미드; MS(ES+): m/z 532[MH⁺]

실시예 G58

1-(3-[3-(4-플루오로페녹시)프로폭시]페닐)-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 519[MH⁺]

실시예 G59

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-(3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS
(ES+): m/z 463[MH⁺]

실시예 G60

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-{3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS (ES+): m/z 463[MH⁺]

실시예 G61

1-{3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 450[MH⁺]

실시예 G62

1-{3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 476[MH⁺]

실시예 G63

1-{3-[2-(4-플루오로페녹시)에톡시]페닐}-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 490[MH⁺]

실시예 G64

N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 513[MH⁺]

실시예 G65

N-사이클로부틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 482[MH⁺]

실시예 G66

N-이소프로필-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 486(100)[MH⁺]

실시예 G67

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 558(100)[MH⁺]

실시예 G68

N-메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 458(100)513[MH⁺]

실시예 G69

N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 542(100)[MH⁺]

실시예 G70

N-(2-하이드록시에틸)-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS (ES+): m/z 488(100)[MH⁺]

실시예 G71

N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 528(100)[MH⁺]

실시예 G72

N-(2-메톡시에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 470[MH⁺]

실시예 G73

1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 412[MH⁺]

실시예 G74

N-메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 426 [MH⁺]

실시예 G75

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS (ES+): m/z 525[MH⁺]

실시예 G76

N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 510[MH⁺]

실시예 G77

N-에틸-1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 559(100)[MH⁺]

실시예 G78

1-[4-({4-[(트리플루오로메틸)티오]벤질}옥시)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 444(100) [MH⁺]

실시예 G79

1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 410[MH⁺]

실시예 G80

N-메틸-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 424 [MH⁺]

실시예 G81

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 523 [MH⁺]

실시예 G82

N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 507 [MH⁺]

실시예 G83

N-(2-메톡시에틸)-1-(4-{[4-(디플루오로메톡시)벤질]옥시}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드; MS(ES+): m/z 468 [MH⁺]

실시예 H1 & H2

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[3-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 1-{4-[3-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로폭시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드

1-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(185 mg, 0.44 밀리몰), 2-피리디놀(42 mg, 0.44 밀리몰), 탄산 세슘(156 mg, 0.48 밀리몰) 및 요오드화 나트륨(72 mg, 0.48 밀리몰)을 DMF(4 ml)에 용해시키고 혼합물을 N₂ 하에 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 시간 후에 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 역상 예비 HPLC 정제시켜 N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[3-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(MS(ES+): m/z 480 [MH⁺]) 및 1-{4-[3-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로폭시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(MS(ES+): m/z 480 [MH⁺])를 분리하였다.

하기 실시예들을 실시예 H1 & H2에 대해 상술한 과정에 따라, 1-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 2-피리디놀 대신에 각각 적합한 알킬 할라이드와 피리디놀을 사용하여 제조하였다.

실시예 H3

N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[3-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 480 [MH⁺]

실시예 H4 & H5

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 466 [MH⁺] 및 1-{4-[2-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 466 [MH⁺]

실시예 H6

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(피리딘-3-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES+): m/z 466 [MH⁺]

실시예 H7

N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[3-(피리딘-3-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 480[MH⁺]

실시예 H8

1-{4-[2-(4-옥소피리딘-1(4H)-일)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 466[MH⁺]

실시예 H9

1-(4-{2-[2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]에톡시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 534[MH⁺]

실시예 H10 & H11

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(5-클로로피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 500[MH⁺] 및 1-{4-[2-(5-클로로-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에톡시]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 500[MH⁺]

실시예 H12

5-(2-{4-[5-(피리딘-3-일메틸아미노카보닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]페녹시}에톡시)니코틴산

수산화 나트륨(0.107 밀리몰, 43 μ l, 100 mg/ml)의 수용액을 메탄올 중의 5-(2-{4-[5-(피리딘-3-일메틸아미노카보닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]페녹시}에톡시)니코티네이트(상술한 과정에 따라 3-하이드록시피리딘 대신에 5-하이드록시니코티네이트를 사용하여 제조함)(37 mg, 0.07 밀리몰)에 가하고 혼합물을 18 시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 이어서 상기 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 예비 HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 9.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.40-8.39 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.50-4.4 (m, 4H); MS (ES⁺): m/z 510 [MH⁺], 511 [MH⁺2].

화합물 H13

N-피리딘-3-일메틸-1-{4-[2-(3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드. MS(ES⁺): m/z 568[MH⁺], 570[MH⁺2]

상기 화합물은 상기 분석에서 10 μ M을 초과하는 결과를 나타내었다.

실시예 I1

1-{3-[4-클로로벤질]아미노}페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드

a) 무수 EtOH(160 ml) 중의 4-플루오로-3-니트로벤조산(5)(10.2 g, 54.9 밀리몰), N-(3-아미노페닐)아세트아미드(9.21 g, 66.6 밀리몰) 및 Et₃N(1.4 ml, 10.1 밀리몰)의 혼합물을 N₂ 하에 환류 하에서 밤새 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하고, 오렌지색 고체를 여과에 의해 수거하였다. 이어서 상기를 2M HCl(수성)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 4-{3-(아세틸아미노)페닐}아미노-3-니트로벤조산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ

2.03 (s, 3H), 7.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=9.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.02 (br, 1H); MS (ES⁺): m/z 316 [MH⁺]

b) HCO₂H(30 ml) 및 HC(OMe)₃(20 ml) 중의 4-{{3-(아세틸아미노)페닐}아미노}-3-니트로벤조산(1.27 g, 4.04 밀리몰), Fe(1.77 g, 31.6 밀리몰, 분말)의 현탁액을 N₂ 하에 실온에서 18 시간 동안 교반 하였다. 상기 시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크를 EtOH로 세척하고, 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 조 물질을 DCM 중의 10% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-{{3-(아세틸아미노)페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.07 (s, 3H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); MS (ES⁺): m/z 296 [MH⁺]

c) DIPEA(0.75 ml, 4.31 밀리몰)를 실온에서 무수 DMA(10 ml) 중의 1-{{3-(아세틸아미노)페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(0.83 g, 2.8 밀리몰), EDC(0.81 g, 4.22 밀리몰), HOBT(0.57 g, 4.22 밀리몰)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 후에 3-아미노메틸피리딘(0.57 ml, 5.62 밀리몰)을 적가하였다. 추가로 25 시간 동안 교반한 후에, 용매를 진공 하에서 제거하고 조 물질을 DCM 중의 5 내지 15% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 아세톤으로부터 재결정에 의해 추가로 정제시켜 1-{{3-(아세틸아미노)페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.09 (3H, s), 4.54 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.35-7.4 (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⁺]

d) 2M HCl(수정)(5 ml) 중의 1-{{3-(아세틸아미노)페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(0.47 g) 용액을 LC-MS(대략 40 분)에 의해 판단 시 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 환류 하에서 가열하였다. 조 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 진공 하에서 건조시켜 1-{{3-(아미노)페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 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⁺]

e) MeOH:HOAc(10:1 v/v, 0.017 M) 중의 1-{{3-(아미노)페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(1.0 당량) 및 4-클로로벤즈알데히드(1.0 당량)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후에 (폴리스티릴메틸)트리메틸암모늄 시아노보로하이드라이드(3.5 내지 5.0 밀리몰/g, 2.5 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 캠핑된 바이알 중에서 밤새 진탕시키고 이어서 면진을 통해 여과하였다. 수지를 MeOH로 세척하고 합한 여액 및 MeOH 세척물을 감압 하에서 농축시키고 DCM 중의 5% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-{{3-{{(4-클로로벤질)아미노}페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 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⁺]

하기의 화합물들을 실시예 I1에 대해 상술한 과정에 따라, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 적합한 알데히드를 사용하여 제조하였다.

실시예 I2

1-{{3-{{(4-브로모벤질)아미노}페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드. MS(ES⁺): m/z 513 [MH⁺]

실시예 I3

1-(3-[(3-메톡시벤질)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드. MS(ES⁺): m/z 464 [MH⁺]

실시예 I4

1-(3-[(피리딘-4-일메틸)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드. MS(ES⁺): m/z 435 [MH⁺]

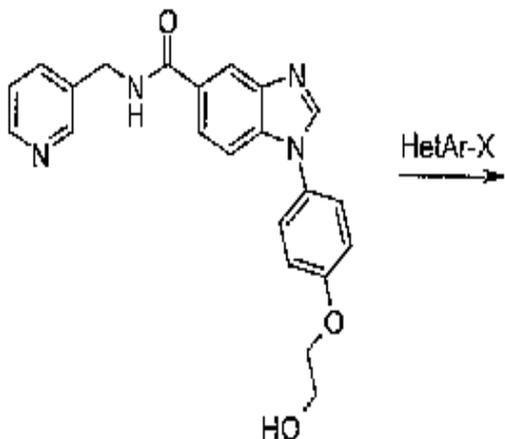
실시예 I5

1-(3-[(피리딘-3-일메틸)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드

DCM(1 ml) 중의 1-(3-아미노페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드(실시예 I1의 합성에 사용된 과정의 단계 (a) 내지 (d)로 제조함, 70.2 mg, 0.205 밀리몰) 및 니코틴알데히드(20 μ l, 0.21 밀리몰)의 용액을 N₂ 하에서 TFA(1 ml)로 처리하고 5 분 후에 환류 하에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서 냉각된 반응 혼합물을 Et₃SiH(70 μ l, 0.44 밀리몰)로 처리하고 혼합물을 19 시간 동안 다시 가열환류시켰다. 상기 시간 후에 용매 및 과잉의 시약을 진공 하에서의 농축에 의해 제거하고 조 잔사를 0.7 내지 15% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다; MS(ES⁺): m/z 435[MH⁺]

실시예 M1

1-(4-[2-(피라진-2-일옥시)에톡시]페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드



a) 1-(3-하이드록시페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드(실시예 B25, 2 g, 5.81 밀리몰), 탄산 칼륨(4.41 g, 31.94 밀리몰) 및 요오드화 나트륨(1.92 g, 12.77 밀리몰)을 DMF(100 ml)에 용해시켰다. 2-브로모에탄올(3.63 g, 17.42 밀리몰)을 적가하고 반응물을 80 °C에서 N₂ 분위기 하에 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 조 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/헥산 내지 1:9 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 점성 갈색 고체로서 1-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드와 1-(4-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드 디알킬화된 부산물의 혼합물을 수득하였다. 상기 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ES⁺): m/z 389.27(100)[MH⁺]

b) 1-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사아미드(100 mg, 0.26 밀리몰) 및 수소화 나트륨(6 mg, 0.26 밀리몰)을 무수 DMF(2 ml)에 N₂ 분위기 하에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 수소 기체 발포

가 멈출때까지 60 °C로 가열하였다. 이어서 2-클로로피라진(35 mg, 0.31 밀리몰, 28 μ l)을 적가하고 반응물을 100 °C로 가열하였다. 18 시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 질량 지시된 정제에 의해 정제시켜 백색 분말로서 1-{4-[2-(피라진-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(OSIP484814AA)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 9.17 (brt, 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, 1.8Hz, 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^+].

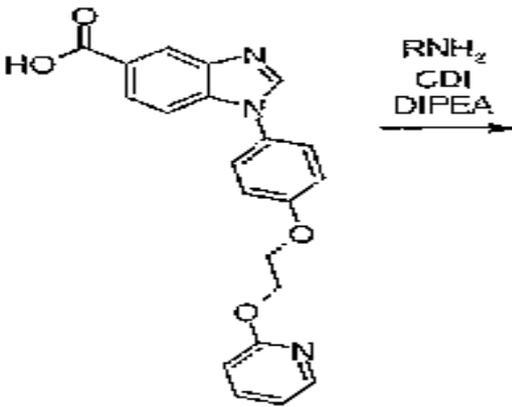
하기의 화합물들을 실시예 M1에 대해 상술한 과정에 따라, 2-클로로피라진 대신에 2-클로로피리미딘을 사용하여 제조하였다.

실시예 M2

1-{4-[2-(피리미딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드. MS(ES+): m/z 467 [MH^+]

실시예 N1

N-메틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드



a) 에틸렌 글리콜(30.1 g, 484 밀리몰), 2-클로로피리딘(10.0 g, 88 밀리몰), 분말화된 수산화 칼륨(9.9 g, 176.13 밀리몰) 및 18-크라운-6-에테르(9.3 g, 35 밀리몰)를 N_2 분위기 하에서 무수 톨루엔(500 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 격렬히 교반하고 가열 환류시켰다. 48 시간 후에, 반응이 50% 전환율에 도달하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 대략 100 ml의 부피로 농축시키고 이어서 물(100 ml)로 희석하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후에, 유기층을 분리시키고 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 존스(Jones) 컬럼 크로마토그래피(100% 헥산에서 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 15% w/w의 18-크라운-6 에테르를 함유하는 짙은 갈색 오일로서 2-(피리딘-2-일옥시)에탄올을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 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).

b) 무수 DMF(1.5 ml) 중의 수소화 나트륨(21.6 mg, 0.90 밀리몰)의 현탁액에 DMF(1.5 ml) 중의 2-(피리딘-2-일옥시)-에탄올(100 mg, 0.72 밀리몰)을 N_2 분위기 하에서 적가하였다. 일단 수소 기체 발포가 멈추면, 4-니트로플루오로벤젠(102 mg, 0.72 밀리몰, 76 μ l)을 상기 황색 현탁액에 적가하였다. 생성된 적색-오렌지색 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 증류수(2 ml)를 가하고 밝은 황색 고체 침전물을 여과하고, 증류수로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 담황색 고체로서 2-[2-(4-니트로페녹시)에톡시]피리딘을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 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^+].

c) 2-[2-(4-니트로페녹시)에톡시]피리딘(100 mg, 0.38 밀리몰) 및 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트(433 mg, 1.92 밀리몰)를 에탄올(1.5 ml)에 용해시키고 질소 하에서 18 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 3M 수산화 나트륨 수용액으로 pH 12로 염기성으로 만들었다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 이어서 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 수성 층을 분리시키고 CH_2Cl_2 (5 회)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공 하에서 농축시켜 4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]아닐린을 보라색 유리질 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 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).

d) 4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]아닐린(4.50 g, 19.50 밀리몰) 및 4-플루오로-3-니트로벤조산(3.60 g, 19.50 밀리몰)을 에탄올(100 ml)에 용해시키고 질소 하에서 18 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 저온 에탄올(x2)로 세척하여 3-니트로-4-({4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}아미노)벤조산을 적색을 띠는 오렌지색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 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^+].

e) 3-니트로-4-({4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}아미노)벤조산(6.00 g, 15.20 밀리몰), 철 분말(8.49 g, 152.00 밀리몰) 및 포름산(68 ml)을 무수 트리메틸 오르토포르메이트(175 ml)에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 18 시간 후에, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 셀라이트를 통해 여과시켜 밝은 오렌지색 고체를 수득하였다. 조 혼합물을 메탄올로부터 재결정화시켜 1-({4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산)을 황갈색 분말로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J=5.2, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J=8.8, 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=4.8, 2.8, 2.8$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (ddd, $J=5.2, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.01 (ddd, $J=6.8, 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J=4.6$ Hz, 2H). MS(ES+): m/z 376.47 (10) [MH^+].

f) 1-({4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(100 mg, 0.266 밀리몰) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(86 mg, 0.53 밀리몰)을 무수 THF(2 ml)에 N_2 분위기 하에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 60 °C에서 1 시간 동안 가열하고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 메틸아민 하이드로클로라이드(27 mg, 0.40 밀리몰) 및 N,N'-디이소프로필에틸아민(52 mg, 0.40 밀리몰, 70 μl)을 가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 18 시간 후에 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, CH_2Cl_2 (2 ml)로 희석하고, 증류수(1 ml)로 세척하였다. 수성 상을 다시 CH_2Cl_2 (2 ml x 5)로 추출하고 합한 유기 추출물을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 황색 고체를 워터스 질량-지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 N-메틸-1-({4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드)를 백색 분말로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (brq, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J=5.2, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J=8.8, 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=5.2, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=5.8, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 7.01 (ddd, $J=7.2, 5.2, 1.2$ 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 389 [MH^+].

하기의 화합물들을 실시예 N1에 대해 상술한 과정에 따라, 메틸아민 하이드로클로라이드 대신에 적합한 아민을 사용하여 제조하였다.

실시예 N2

N-에틸-1-({4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 403 [MH^+]

실시예 N3

N-(2-메톡시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 433[MH⁺]

실시예 N4

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 488[MH⁺]

실시예 N5

1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 473[MH⁺]

실시예 N6

1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 459[MH⁺]

실시예 N7

N-사이클로부틸-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 430 [MH⁺]

실시예 N8

N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드

20 ml 보단 미니블록(Bohdan MiniBlock) 12-포지션 유리 반응 튜브에, 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(100 mg, 0.27 밀리몰), PS-HOBt(HL; 269 mg, 0.24 밀리몰), DMAP(18 mg, 0.15 밀리몰), CH₂Cl₂(1 ml) 및 DMF(0.25 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 진탕시켰다. 1,3-디이소프로필카보디이미드(138 mg, 1.09 밀리몰)를 반응 혼합물에 가하고 4 시간 동안 진탕시켰다. 상기 용액을 여과하고 수지를 CH₂Cl₂(3x3 ml), DMF(3x3 ml) 및 THF(3x3 ml)로 세척하였다. 수지를 DMF(1 ml)에 재 현탁시키고 2-아미노에탄올(15 mg, 0.24 밀리몰) 및 DIEA(31 mg, 0.24 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 진탕시켰다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, CH₂Cl₂(3x3 ml), DMF(3x3 ml) 및 THF(3x3 ml)로 세척하였다. 여액 및 세척물을 합하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 워터스 질량-지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 황색을 띠는 백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 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 419 (60) [MH⁺].

하기 화합물을 실시예 N8에 대해 상술한 과정에 따라, 2-아미노에탄올 대신에 적합한 아민을 사용하여 제조하였다.

실시예 N9

1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES+): m/z 472[MH⁺]

실시예 N10

3급-부틸-4-[(1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-일)카보닐]아미노)에틸]피페라진-1-카복실레이트, MS(ES⁺): m/z 587[MH⁺]

실시예 N11

N-이소프로필-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 417 [MH⁺-]

실시예 N12

1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 375[MH⁺-]

하기의 화합물들을 실시예 N8에 대해 상술한 과정에 따라, 각각 에틸렌 글리콜 및 2-아미노에탄올 대신에 적합한 디올 및 아민을 사용하여 제조하였다.

실시예 N13

1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 503

실시예 N14

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 517[MH⁺-]

실시예 N15

1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 389[MH⁺-]

실시예 N16

N-이소프로필-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 N-이소프로필-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 431[MH⁺-]

실시예 N17

N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 N-(2-하이드록시에틸)-1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 533[MH⁺-]

실시예 N18

1-{4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 1-{4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐}-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 487[MH⁺-]

실시예 N19

1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐)-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 1-(4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 474[MH⁺-]

실시예 N20

1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐)-N-[3-(메틸티오)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 N-[3-(메틸티오)프로필]-1-(4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 478[MH⁺-]

실시예 N21

1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 403[MH⁺-]

실시예 N22

N-이소프로필-1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 446[MH⁺-]

실시예 N23

N-(2-하이드록시에틸)-1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 447[MH⁺-]

실시예 N24

1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 501[MH⁺-]

실시예 N25

1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-N-(1-테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 488[MH⁺-]

실시예 N26

1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-N-[3-(메틸티오)프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 492[MH⁺-]

실시예 N27

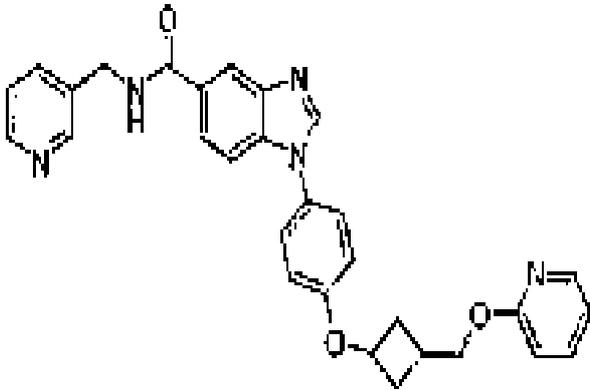
N-메틸-1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 및 N-메틸-1-(4-[2-(피리딘-2-일옥시)프로폭시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(위치 이성체들의 1:1 혼합물), MS(ES⁺): m/z 403[MH⁺-]

실시예 N28

N-메틸-1-(4-[1-메틸-2-(피리딘-2-일옥시)에톡시]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 417[MH⁺-]

실시예 O1

1-(4-{{3-(2-피리딜옥시메틸)사이클로부틸}옥시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드



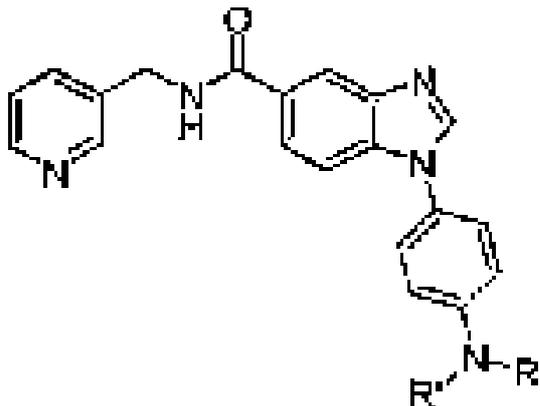
a) 메틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(671 mg, 5.16 밀리몰)를 CH₂Cl₂(20 ml)에 용해시켰다. 이어서 피리딘 (0.63 ml, 7.73 밀리몰)을 가한 다음 p-톨루엔설폰산 무수물(1.85 g, 5.67 밀리몰)을 가하고 반응물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에서 농축시키고, 에테르에 용해시키고, H₂O, 2M HCl, 2M NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이어서 상기 용액을 여과하고 진공 하에서 농축시켜 메틸 3-{{(4-메틸페닐)설폰닐}옥시} 사이클로부탄카복실레이트를 무색 오일로서 수득하였으며, 상기는 조 물질이었다. 1-(4-하이드록시페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(0.88 g, 2.56 밀리몰), 18-크라운-6(1.36 g, 5.13 밀리몰) 및 K₂CO₃ (0.71 g, 5.13 밀리몰)을 50 ml 환저 플라스크에서 DMF(26 ml)에 용해시켰다. 반응물을 N₂ 분위기 하에서 80 °C로 가열하고 이때 메틸 3-{{(4-메틸페닐)설폰닐}옥시} 사이클로부탄카복실레이트를 적가하였다. 80 °C에서 48 시간 동안 가열한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(5% 메탄올:CH₂Cl₂)를 사용하여 정제시켰다. 잔류 p-톨루엔설폰산 및 18-크라운-6을 제거하기 위해서, 발포성 백색 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서 합한 유기 세척물을 물로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 회색 발포성 고체로서 메틸 3-(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)사이클로부탄카복실레이트 (3:1 트랜스:시스 이성체)를 수득하였다. MS(ES⁺): m/z 457(100)[MH⁺]

b) 메틸 3-(4-{5-[(피리딘-3-일메틸아미노)카보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일}페녹시)사이클로부탄카복실레이트(150 mg, 0.33 밀리몰) 및 나트륨 보로하이드라이드(25 mg, 0.66 밀리몰)를 THF(3 ml)에 용해시키고, N₂ 분위기 하에 두고, 60 °C로 가열하였다. 이어서 메탄올(13 μl, 0.33 밀리몰)을 가하고 반응물을 60 °C에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에서 농축시켰다. 이어서 메탄올(2 ml)을 가한 다음 수소화 나트륨(3M, 5 ml)을 가하고 메탄올을 진공 하에서 제거하였다. 생성된 수용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 고체를 워터스 질량-지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 1-(4-{{3-(하이드록시메틸)사이클로부틸}옥시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ES⁺): m/z 429(90)[MH⁺]

c) 1-(4-{{3-(하이드록시메틸)사이클로부틸}옥시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(33 mg, 0.08 밀리몰)을 DMF에 용해시키고 N₂ 분위기 하에 놓았다. 이어서 2-플루오로피리딘을 가하고 이어서 반응물을 80 °C로 14 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에서 농축시켰다. 조 고체를 워터스 질량-지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 1-(4-{{3-(2-피리딜옥시메틸)사이클로부틸}옥시}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 회색 고체로서 수득하였다. MS(ES⁺): m/z 507(10)[MH⁺]

실시예 P1

1-(4-[(3-페녹시프로필)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드



1-(4-브로모페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드(실시예 C2, 100 mg, 0.25 밀리몰) 및 3-페녹시프로필아민 하이드로클로라이드(54 mg, 0.29 밀리몰)를 함유하는 플라스크를 비우고 N₂(2x)를 재충전시켰다. 여기에 BINAP(112 mg, 0.18 밀리몰), Pd₂dba₃(55 mg, 0.06 밀리몰) 및 t-BuONa(68 mg, 0.71 밀리몰)를 혼합물로서 공기에 최소로 노출시키면서 한 번에 가하였다. 상기 플라스크를 다시 비우고 N₂(3x)를 재충전시켰다. 탈기된, 무수 디옥산(2 ml)을 주사기를 통해 가하고 상기 용액을 N₂ 하에서 10 분 동안 실온에서 교반하고 이어서 80 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 나중에, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고(MeOH 및 CH₂Cl₂을 사용하여 상기 셀라이트를 세정함), 감압 하에서 농축시키고 워터스 질량-지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 1-{4-[(3-페녹시프로필아미노)페닐]}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ES⁺): m/z 478(100)[MH⁺]

하기의 화합물들을 실시예 P1에 대해 상술한 과정에 따라 3-페녹시프로필아민 대신에 적합한 아민 및 1-(3-브로모페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드 또는 1-(4-브로모페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드를 사용하여 제조하였다.

실시예 P2

1-{4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺) : m/z 506(100)[MH⁺]

실시예 P3

1-{4-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺) : m/z 507(100)[MH⁺]

실시예 P4

1-{3-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺) : m/z 506(100)[MH⁺]

실시예 P5

N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(2-티엔-3-일)에틸]아미노}페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 454(100)[MH⁺]

실시예 P6

1-[3-(사이클로헥실메틸아미노)페닐]-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 400 (100)[MH⁺]

실시예 P7

1-(4-[(2-페녹시에틸)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 464 (100)[MH⁺]

실시예 P8

1-(3-[[1-(4-클로로페닐)에틸]아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 482(100)[MH⁺]

실시예 P9

1-(3-[[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 452[MH⁺]

실시예 P10

N-피리딘-3-일메틸-1-[3-(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 491[MH⁺]

실시예 P11

1-(3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 495 [MH⁺]

실시예 P12

1-(3-[벤질(메틸)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 448[MH⁺]

실시예 P13

N-이소프로필-1-(4-[[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 469(100)[MH⁺]

실시예 P14

N-메틸-1-(4-[[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 441 (100)[MH⁺]

실시예 P15

N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1-(4-[[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노]페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 540(100)[MH⁺]

실시예 P16

N-테트라하이드로-2H-피란-4-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 511(100)[MH⁺]

실시예 P17

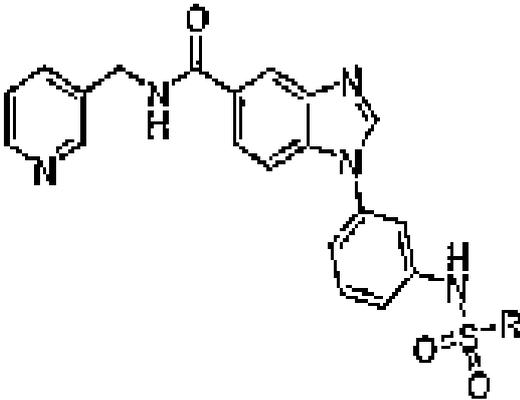
N-피리딘-3-일메틸-1-(3-{[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 518(100)[MH⁺]

실시예 P18

1-(3-[4-(트리플루오로메틸페닐)아미노]페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 489(100)[MH⁺]

실시예 Q1

1-(3-{[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드



a) 무수 EtOH(160 ml) 중의 4-플루오로-3-니트로벤조산(10.2 g, 54.9 밀리몰), N-(3-아미노페닐)-아세트아미드(9.21 g, 66.6 밀리몰) 및 Et₃N(1.4 ml, 10.1 밀리몰)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 환류 하에서 가열하였다. 16 시간 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고 생성된 침전물을 여과하였다. 유기 고체를 2M 수성 HCl로 세척하고 건조시켜 4-{[3-(아세트아미노)페닐]아미노}-3-니트로벤조산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.03 (s, 3H), 7.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, J=9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.02 (brs, 1H). MS (ES⁺): m/z 316 [MH⁺].

b) HCO₂H(30 ml) 및 HC(OMe)₃(20 ml) 중의 4-{[3-(아세트아미노)페닐]아미노}-3-니트로벤조산(1.27 g, 4.04 밀리몰) 및 철 분말(1.77 g, 31.6 밀리몰)의 현탁액을 실온에서 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 18 시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 EtOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 생성된 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH)에 의해 정제시켜 1-[3-(아세트아미노)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.07 (s, 3H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.3 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 296 [MH⁺].

c) 무수 DMA(10 ml) 중의 1-[3-(아세트아미노)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(0.83 g, 2.8 밀리몰), EDCI(0.81 g, 4.22 밀리몰), HOBT(0.57 g, 4.22 밀리몰)의 교반된 용액에 DIPEA(0.75 ml, 4.31 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고 이어서 (3-아미노메틸)피리딘(0.57 ml, 5.62 밀리몰)을 적가하였다. 교반을 추가로 25

시간 동안 계속하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 5% 내지 15%)에 의해 정제시키고 이어서 아세톤으로부터 재결정시켜 1-[3-(아세틸아미노)페닐]-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.09 (3H, s), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.35-7.40 (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⁺].

d) 1-[3-(아세틸아미노)페닐]-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(0.47 g)의 수성 HCl(2M, 5 ml) 용액을 환류 하에서 가열하였다. 40 분 후에, 조 반응 혼합물을 감압 하에 실온에서 증발시키고 진공 하에서 건조시켜 1-(3-아미노페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드 디하이드로클로라이드를 보라색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 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⁺].

e) 1-(3-아미노페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드 디하이드로클로라이드(47 mg, 0.14 밀리몰) 및 TsCl(27 mg, 0.14 밀리몰)의 혼합물을 무수 THF(3 ml) 중에 0 °C에서 용해시키고 Et₃N(95 μl, 0.68 밀리몰)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 72 시간 동안 교반하고 이어서 여과하였다. 고체 잔사를 THF로 세척하고 합한 세척물 및 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 생성 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 0 내지 7% MeOH)에 의해 정제시켰다. 더욱이 정제를 MeOH에 의한 연마에 의해 수행하여 1-(3-[(4-메틸페닐)설포닐]아미노)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 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⁺].

하기의 화합물들을 실시예 Q1에 대해 상술한 과정에 따라, TsCl 대신에 적합한 설포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다.

실시예 Q2

1-(3-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노)페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드, MS(ES⁺): *m/z* 518(100)[M], 519(30)[MH⁺]

실시예 Q3

N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(티엔-2-일설포닐)아미노]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드

1-(3-아미노페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드 디하이드로클로라이드(60 mg, 0.17 밀리몰)를 0 °C에서 피리딘 2 ml 중에 용해시키고 2-티오펜설포닐 클로라이드(31 mg, 0.17 밀리몰)를 상기 혼합물에 한 번에 가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 16 시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 워터스 질량-지시된 HPLC 정제 시스템을 사용하여 정제시켜 N-피리딘-3-일메틸-1-{3-[(티엔-2-일설포닐)아미노]페닐}-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.60 (s, 1 H), 8.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 7.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 1.2 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 7.48-7.43 (m, 3 H), 7.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). MS (ES⁺): *m/z* 490 [MH⁺].

하기의 화합물들을 실시예 Q3에 대해 상술한 과정에 따라 티오펜설포닐 클로라이드 대신에 적합한 설포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다.

실시예 Q4

N-피리딘-3-일메틸-1-[3-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설폰닐}아미노)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 490[MH⁺]

실시예 Q5

1-(3-{{(3-클로로페닐)설폰닐}아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 519[MH⁺]. 이 화합물은 상기 분석에서 10 μM을 초과하는 결과를 나타내었다.

실시예 Q6

1-(3-{{(2,4-디플루오로페닐)설폰닐}아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 520[MH⁺].

실시예 Q7

1-(3-{{(3,4-디클로로페닐)설폰닐}아미노}페닐)-N-피리딘-3-일메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복스아미드, MS(ES⁺): m/z 553[MH⁺].