

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-521903

(P2008-521903A)

(43) 公表日 平成20年6月26日 (2008. 6. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 409/12 (2006. 01)	C O 7 D 409/12	4 C O 8 6
C O 7 D 401/14 (2006. 01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 417/14 (2006. 01)	C O 7 D 417/14	
C O 7 D 409/10 (2006. 01)	C O 7 D 409/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-544433 (P2007-544433)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月30日 (2005. 11. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年7月10日 (2007. 7. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/043114
 (87) 国際公開番号 W02006/060381
 (87) 国際公開日 平成18年6月8日 (2006. 6. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/632, 432
 (32) 優先日 平成16年12月1日 (2004. 12. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506330575
 オーエスアイ・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国、ニューヨーク・1 1 7 4
 7, メルビル, パインローン・ロード・4
 1
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教

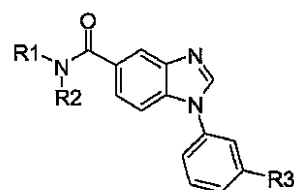
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N置換されたベンズイミダゾリルC-k i t阻害剤及びコンビナトリアルベンゾイミダゾールライブラリー

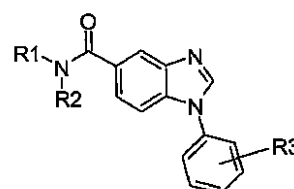
(57) 【要約】

式 (I) によって表される化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシドはc-k i t阻害剤として作用し、腫瘍の治療において有用である。式

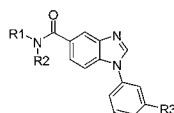
(I) によって表される化合物又は式 (I I) によって表されるベンゾイミダゾール化合物から構成されるコンビナトリアルライブラリーは、このような治療的に有用な化合物に対するアッセイに化合物を提供する上で有用である。



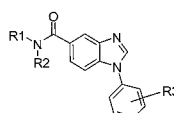
(I)



(II)



(I)



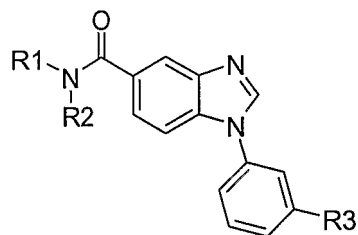
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

(R¹及びR²は、独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル、

1-6個の独立の、ハロ、-CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CO₂R^{1 1}、-S(O)₀₋₂NR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂R^{1 2}、CN、OH若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル；

20

-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、

-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、

-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、

-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキル；又は

1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；

又はR¹及びR²は、これらが結合している窒素とともに、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-アリール又は-C₀₋₈アルキル-ヘテロアリール基で場合により置換された複素環基を形成し(但し、形成される複素環基はピペラジンではない。)；

30

R³は、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、C₀₋₈アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-S(O)₀₋₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}CO₂R^{3 2}、-NR^{3 1}CONR^{3 2}R^{3 3}、-CONR^{3 1}R^{3 2}、S(O)₀₋₂R^{3 1}、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCHF₂で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3}、R^{3 1}、R^{3 2}及びR^{3 3}は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル、

1-6個の独立の、ハロ、-CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CO₂(C₀₋₈アルキル)、S(O)₀₋₂N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂(C₀₋₈アルキル)、CN、OH、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル；

40

-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、

-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、

-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、

-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキル；又は、

1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；及び、

但しR³は、テトラゾリル、5-ピリミジニル又は4-ビフェニル基ではない。)

【請求項 2】

50

R³が、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、C₀₋₈アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-S(O)₀₋₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}COR^{3 2}、-NR^{3 1}CONR^{3 2}R^{3 3}、-CONR^{3 1}R^{3 2}、S(O)₀₋₂R^{3 1}、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃又はOCHF₂置換基で場合により置換されたアリールである、請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

【請求項3】

R¹が、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである、請求項2に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

10

【請求項4】

R¹が、ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルであり、又はR¹が、1-6個の独立の、ハロ、-CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CO₂R^{1 1}、-S(O)₀₋₂NR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂R^{1 2}、CN、OH若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルである、請求項2に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

【請求項5】

R¹が、-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)である、請求項2に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

20

【請求項6】

R³が、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、C₀₋₈アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-S(O)₀₋₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}COR^{3 2}、-NR^{3 1}CONR^{3 2}R^{3 3}、-CONR^{3 1}R^{3 2}、S(O)₀₋₂R^{3 1}、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃又はOCHF₂置換基で場合によって置換されたヘタリールである、請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

【請求項7】

R¹が、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル又は置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである、請求項6に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

30

【請求項8】

R¹が、ヘテロシクリル置換基で場合によりC₀₋₈アルキルであり、又はR¹が、1-6個の独立の、ハロ、-CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CO₂R^{1 1}、-S(O)₀₋₂NR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂R^{1 2}、CN、OH若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルである、請求項6に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

【請求項9】

R¹が、-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)である、請求項6に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

40

【請求項10】

請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド及び医薬として許容される担体を含む組成物。

【請求項11】

請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド及び抗新生物剤、抗腫瘍剤、抗血管新生剤又は化学療法剤を含む組成物。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド及び細胞毒性癌治療剤を含む組成物。

50

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくは N-オキシド及び血管新生阻害癌治療剤を含む組成物。

【請求項 14】

1- (4'-シアノ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N- (ピリジン-3-イルメチル) -1- (3-チエン-3-イルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N- (ピリジン-3-イルメチル) -1- [3- (1H-ピロル-2-イル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- (3'-クロロ-4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- (3'-シアノ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- (3'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N- (ピリジン-3-イルメチル) -1- (3-ピリジン-3-イルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- [3- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N- (ピリジン-3-イルメチル) -1- [3- (1H-ピロル-3-イル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- [3- (1-メチル-1H-ピロル-2-イル) フェニル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- (2'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N- (ピリジン-3-イルメチル) -1- [3- (1, 3-チアゾール-2-イル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1- (3-チエン-3-イルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1- [3- (1H-ピロル-2-イル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1- (3-チエン-3-イルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1- [3- (1H-ピロル-2-イル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1- (3-ピリジン-3-イルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -1- (3-チエン-3-イルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- [3'- (アセチルアミノ) -1, 1'-ビフェニル-3-イル] -N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- (3'-クロロ-4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- [3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) フェニル] -N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1- (1, 1'-ビフェニル-3-イル) -N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1- (2'-フェノキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - [3 - (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) フェニル] - N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1 - {3' - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル-3-イル} - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - [3 - (5-クロロチエン-2-イル) フェニル] - N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1 - (3-チエン-2-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - (1, 1' - ビフェニル-3-イル) - N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1 - (4' - メチル-1, 1' - ビフェニル-3-イル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - (3' - フルオロ-1, 1' - ビフェニル-3-イル) - N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - (3-チエン-3-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N - (tert-ブチル) - 1 - (3-チエン-3-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - [3 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) フェニル] - N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - [3 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) フェニル] - N-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [3 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - [3 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) フェニル] - N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1 - (3-チエン-3-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1 - (3-ピロル-2-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1 - [3 - (2-ナフチル) フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1 - [4' - (メチルスルホニル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - [3 - (1-ベンゾチエン-2-イル) フェニル] - N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - (3-ピロル-2-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N - (ピリジン-3-イルメチル) - 1 - [3 - (1H-ピロル-1-イル) フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1 - [3 - (1H-ピロル-1-イル) フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

からなる化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

【請求項15】

1 - (4' - シアノ-1, 1' - ビフェニル-3-イル) - N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N - (ピリジン-3-イルメチル) - 1 - (3-チエン-3-イルフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1 - (3' - クロロ-4' - フルオロ-1, 1' - ビフェニル-3-イル) - N - (ピリジン-3-イルメチル) - 1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - (3' - シアノ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

からなる化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド。

【請求項16】

1 - [3' - (アセチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

1 - (3' - クロロ - 4' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - (2' - フェノキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - {3' - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

N - メチル - 1 - (4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - [4' - (メチルスルホニル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

からなる化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシド。

【請求項17】

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (1H - ピロル - 2 - イル) フェニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ~ 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (1H - ピロル - 3 - イル) フェニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (1 - メチル - 1H - ピロル - 2 - イル) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

1 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] - N - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - 1 - (3 - チエン - 3 - イルフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - 1 - (3 - ピロル - 2 - イルフェニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - [3 - (1H - ピロル - 1 - イル) フェニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

からなる化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシド。

【請求項18】

50

N-メチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(5-クロロチエン-2-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-チエン-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(tert-ブチル)-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-N-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-[3-(2-ナフチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-[3-(1H-ピロル-1-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

からなる化合物又は又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシド。

【請求項18】

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(3-ピロル-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

からなる化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシド。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む、過剰増殖性疾患の治療方法。

【請求項20】

抗新生物剤、抗腫瘍剤、抗血管新生剤又は化学療法剤を投与する工程をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記過剰増殖性疾患が、乳癌、頭部癌又は頸部癌である、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記過剰増殖性疾患が胃腸の癌である、請求項19に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

前記過剰増殖性疾患が白血病である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記過剰増殖性疾患が、卵巣癌、気管支癌、肺癌又は膵臓癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

前記過剰増殖性疾患が、小細胞肺癌又は大腸癌である、請求項 19 に記載の方法。

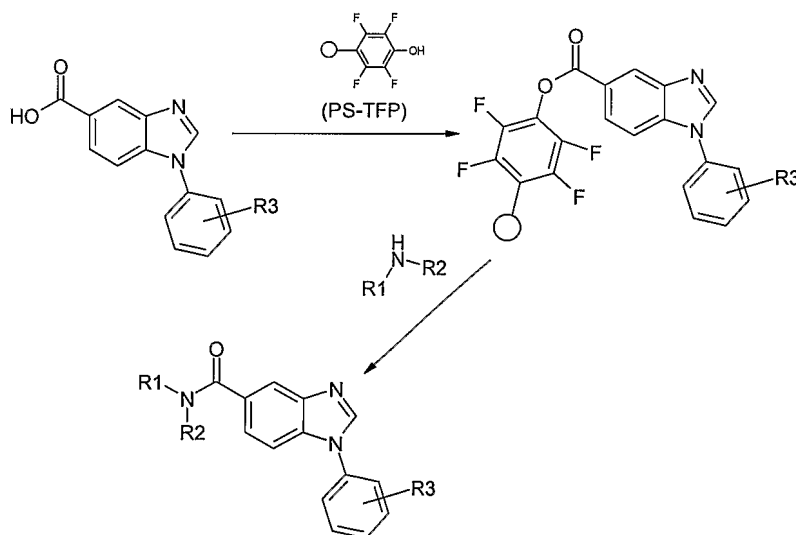
【請求項 26】

前記過剰増殖性疾患が、副鼻腔ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫、精巣癌（精上皮腫）、甲状腺癌、悪性黒色腫、卵巣癌、腺様嚢胞癌、急性骨髄性白血病（AML）、乳癌、小児T細胞急性リンパ芽球性白血病、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、子宮内膜癌又は前立腺癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 27】

反応：

【化 2】



(R^1 及び R^2 は、独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}R^{12}$ 、 CN 、 OH 若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、

$-C_{0-8}$ アルキル- $S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ アルキル；又は

1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；

又は R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素とともに、1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル-アリール又は $-C_{0-8}$ アルキル-ヘテロアリール基で場合により置換された複素環基を形成し；

R^3 は、1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、 C_{0-8} アルキル-シクリル、ハロ、 OH 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}COR^{32}$ 、 $-NR^{31}CONR^{32}R^{33}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘタリール、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF$

2 で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CON(C_{0-8} \text{ アルキル})(C_{0-8} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8} \text{ アルキル})CON(C_{0-8} \text{ アルキル})(C_{0-8} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8} \text{ アルキル})CO_2(C_{0-8} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{0-2}N(C_{0-8} \text{ アルキル})(C_{0-8} \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}(C_{0-8} \text{ アルキル})$ 、 CN 、 OH 、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8} \text{ アルキル}-C_{3-8} \text{ シクロアルキル}$ 、

$-C_{0-8} \text{ アルキル}-O-C_{0-8} \text{ アルキル}$ 、

$-C_{0-8} \text{ アルキル}-N(C_{0-8} \text{ アルキル})(C_{0-8} \text{ アルキル})$ 、

$-C_{0-8} \text{ アルキル}-S(O)_{0-2}-C_{0-8} \text{ アルキル}$ であり；

又は 1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである。）

によって形成される少なくとも 3 つのベンゾイミダゾールを含むコンビナトリアルライブラリー。

【請求項 28】

(アミノメチル) シクロプロパン； 2-(2-アミノエチル) ピリジン； 2-(アミノメチル) ピリジン； 4-(2-アミノエチル) モルホリン； テトラヒドロフルフリルアミン； ベラトリルアミン； 1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾロン； 5-アミノ-2-メトキシフェノール； 3-アミノベンジルアルコール； 4-アミノ-m-クレゾール； 5-クロロ-2-メチルベンジルアミン； 2-(アミノエチル)-5-メチルピラジン； 3-(2-アミノエチル) ピリジン； 4-(トリフルオロメチル) ピペリジン； 3-ピコリルメチルアミン； 1-(3-アミノプロピル) イミダゾール； 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン； イソプロピルアミン； 2-メチルベンジルアミン； 3-メチルベンジルアミン； 3-フルオロベンジルアミン； 4-フルオロベンジルアミン； N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン； 4-(3-アミノプロピル) モルホリン； DL-1-アミノ-2-プロパノール； シクロプロピルアミン； 2-メトキシエチルアミン； ヒスタミン； ピペロニルアミン； 1-フェニルピペラジン； 4-ピペラジノアセトフェノン； 1-(2-ピリジル) ピペラジン； 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン； 4-アセチル-4-フェニルピペリジン； 1-(3-メトキシフェニル) ピペラジン； 1-(4-メトキシフェニル) ピペラジン； 1-メチルピペラジン； 1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン； 1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン； 1-(2, 4-ジメトキシフェニル) ピペラジン； 1-ピペラジンプロパノール； 1-(2-モルホリノエチル) ピペラジン； 1-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン； 1-(2-フロイル) ピペラジン； 1-エチルピペラジン； 1-アセチルピペラジン； 2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イルエタノン； N, N-ジメチルエチレンジアミン； 4-ベンジルピペリジン； 4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩； 1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン； 4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン； 1-(4-ピリジル) ピペラジン； N-(3-ヒドロキシフェニル) ピペラジン； N-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン； 1-(2-シアノフェニル) ピペラジン； 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン； 4-ヒドロキシピペリジン； 4-ピペリジノピペリジン； 4-(1-ピロリジノ) ピペリジン； イソニペコタミド； ピペリジン； N, N-ジエチルニペコタミド； 3-ピペリジンメタノール； 3-ヒドロキシピペリジン； 4-ピペラジンインドール； 1-(2-ピラジニル) ピペラジン； 4-(アミノエチル) ピリジン； 4-(トリフルオロメトキシ) ベンジルアミン； 4-メトキシベンジルアミン； 4-クロロベンジルアミン； 1-(テトラヒドロ-2-フロイル) ピペラジン； 1-(2-(6-メチルピリジル)) ピペラジン； 1-(4-シアノフェニル) ピペラジン； 3-クロロ-4-メチルベンジルアミン； ピロリジン； ジエチルアミン； 4-ピペラジンインドール； 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン； 2-(2-メチルアミノエチル) ピリジン； 1-メチル-4-(メチルアミノ)

10

20

30

40

50

ピペリジン；1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン；N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン；2, 6-ジメチルモルホリン；8-アザ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(4-ピペリドンエチレンケタール)；N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアセトアミド；2-(4-アミノフェニル)エタノール；3-フルオロ-P-アニシジン；p-トルイジン；3, 4-エチルエンジオキサニリン；1-アセチル-6-アミノインドリン；4-フルオロアニリン；3-フルオロ-4-メチルアニリン；p-アニシジン；3-クロロ-4-フルオロアニリン；m-アニシジン；3, 4-ジフルオロアニリン；3-メトキシベンジルアミン；4-メチルベンジルアミン；3-クロロ-4-メチルアニリン；3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン；2-クロロベンジルアミン；3, 5-ジメトキシベンジルアミン；2-フルオロベンジルアミン；3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン；4-アミノアセトアニリド；3-アミノ-*o*-クレゾール；N1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミド；1-(2-ピペリジンエチル)ピペラジン；1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン；1-(4-ピリジルメチル)ピペラジン；N, N-ジメチル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド；1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペラジン；1-(3-モルホリノプロピル)ピペラジン；1-(3-ピロリジノプロピル)ピペラジン；1-(2-エトキシエチル)ピペラジン；1-ピリジン-2-イルメチルピペラジン；(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン；(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン；2-アミノベンジルアルコール；4-アミノテトラヒドロピラン；エチルアミン；メチルアミン；ベンジルアミン；シクロヘキサノール；3-(アミノメチル)ピリジン；ブチルアミン；2-ピペリジンエタノール；モルホリン；1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン；*n*-メチルシクロヘキシルアミン；又は2, 4-ジメトキシアニリンから選択されるアミンとの、ポリマーに支持されたベンゾイミダゾールカルボン酸の反応から形成される少なくとも3つのベンゾイミダゾールを含むコンビナトリアルライブラリー。

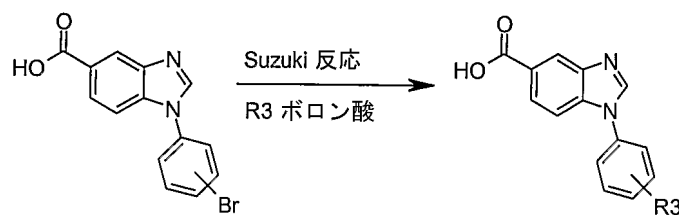
10

20

【請求項 29】

R3 置換された N-フェニルベンゾイミダゾールカルボン酸を形成させるための、ボロン酸と N-プロモフェニルベンゾイミダゾールカルボン酸との Suzuki 反応、

【化 3】



30

(R3 は、1-4 個の独立の、C₀-₈ アルキル、C₀-₈ アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-S(O)₀₋₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}COR^{3 2}、-NR^{3 1}CONR^{3 2}R^{3 3}、-CONR^{3 1}R^{3 2}、S(O)₀₋₂R^{3 1}、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCHF₂ で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

40

R^{3 1}、R^{3 2} 及び R^{3 3} は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C₀-₈ アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、-CON(C₀-₈ アルキル)(C₀-₈ アルキル)、-N(C₀-₈ アルキル)CON(C₀-₈ アルキル)(C₀-₈ アルキル)、-N(C₀-₈ アルキル)CO₂(C₀-₈ アルキル)、S(O)₀₋₂N(C₀-₈ アルキル)(C₀-₈ アルキル)、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂(C₀-₈ アルキル)、CN、OH、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C₀-₈ アルキル；

-C₀-₈ アルキル-C₃-₈ シクロアルキル、

-C₀-₈ アルキル-O-C₀-₈ アルキル、

-C₀-₈ アルキル-N(C₀-₈ アルキル)(C₀-₈ アルキル)、

50

—C₀—₈ アルキル—S (O)₀—₂—C₀—₈ アルキル；又は、

1—4 個の独立の、C₀—₈ アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである。)

Suzuki 反応に続く、(アミノメチル) シクロプロパン；2—(2—アミノエチル) ピリジン；2—(アミノメチル) ピリジン；4—(2—アミノエチル) モルホリン；テトラヒドロフルフリルアミン；ベラトリルアミン；1—(2—アミノエチル)—2—イミダゾロン；5—アミノ—2—メトキシフェノール；3—アミノベンジルアルコール；4—アミノ—*m*—クレゾール；5—クロロ—2—メチルベンジルアミン；2—(アミノエチル)—5—メチルピラジン；3—(2—アミノエチル) ピリジン；4—(トリフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩；3—ピコリルメチルアミン；1—(3—アミノプロピル) イミダゾール；1—(3—アミノプロピル)—2—ピロリジノン；イソプロピルアミン；2—メチルベンジルアミン；3—メチルベンジルアミン；3—フルオロベンジルアミン；4—フルオロベンジルアミン；N, N—ジメチル—1, 3—プロパンジアミン；4—(3—アミノプロピル) モルホリン；DL—1—アミノ—2—プロパノール；シクロプロピルアミン；2—メトキシエチルアミン；ヒスタミン；ピペロニルアミン；1—フェニルピペラジン；4—ピペラジノアセトフェノン；1—(2—ピリジル) ピペラジン；4—ヒドロキシ—4—フェニルピペリジン；4—アセチル—4—フェニルピペリジン塩酸塩；1—(3—メトキシフェニル) ピペラジン；1—(4—メトキシフェニル) ピペラジン；1—メチルピペラジン；1—(2—メトキシフェニル) ピペラジン；1—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン；1—(2, 4—ジメトキシフェニル) ピペラジン；1—ピペラジンプロパノール；1—(2—モルホリノエチル) ピペラジン；1—(4—ヒドロキシフェニル) ピペラジン；1—(2—フロイル) ピペラジン；1—エチルピペラジン；1—アセチルピペラジン；2—ピペラジン—1—イル—1—ピロリジン—1—イルエタノン；N, N—ジメチルエチルエンジアミン；4—ベンジルピペリジン；4—シアノ—4—フェニルピペリジン塩酸塩；1—(2—ジメチルアミノエチル) ピペラジン；4—ベンジル—4—ヒドロキシピペリジン；1—(4—ピリジル) ピペラジン；N—(3—ヒドロキシフェニル) ピペラジン；N—(2—ヒドロキシフェニル) ピペラジン；1—(2—シアノフェニル) ピペラジン；4—(ヒドロキシメチル) ピペリジン；4—ヒドロキシピペリジン；4—ピペリジンピペリジン；4—(1—ピロリジノ) ピペリジン；イソニペコタミド；ピペリジン；N, N—ジエチルニエペコタミド；3—ピペリジンメタノール；3—ヒドロキシピペリジン；4—ピペラジンインドール；1—(2—ピラジニル) ピペラジン；4—(アミノエチル) ピリジン；4—(トリフルオロメトキシ) ベンジルアミン；4—メトキシベンジルアミン；4—クロロベンジルアミン；1—(テトラヒドロ—2—フロイル) ピペラジン；1—(2—(6—メチルピリジル)) ピペラジン；1—(4—シアノフェニル) ピペラジン；3—クロロ—4—メチルベンジルアミン；ピロリジン；ジエチルアミン；4—ピペラジノインドール；1, 2, 3, 6—テトラヒドロピリジン；2—(2—メチルアミノエチル) ピリジン；1—メチル—4—(メチルアミノ) ピペリジン；1—(2—ピロリジニルメチル) ピロリジン；N, N, N'—トリメチルエチレンジアミン；2, 6—ジメチルモルホリン；8—アザ—1, 4—ジオキサスピロ [4. 5] デカン (4—ピペリジノンエチレンケタール)；N—(4—アミノフェニル)—N—メチルアセトアミド；2—(4—アミノフェニル) エタノール；3—フルオロ—*p*—アニシジン；*p*—トルイジン；3, 4—エチレンジオキシアニリン；1—アセチル—6—アミノインドリン；4—フルオロアニリン；3—フルオロ—4—メチルアニリン；*p*—アニシジン；3—クロロ—4—フルオロアニリン；*m*—アニシジン；3, 4—ジフルオロアニリン；3—メトキシベンジルアミン；4—メチルベンジルアミン；3—クロロ—4—メチルアニリン；3—(トリフルオロメチル) ベンジルアミン；2—クロロベンジルアミン；3, 5—ジメトキシベンジルアミン；2—フルオロベンジルアミン；3—(トリフルオロメトキシ) ベンジルアミン；4—アミノアセトアニリド；3—アミノ—*o*—クレゾール；N1—(4—アミノ—2—メチルフェニル) アセトアミド；1—(2—ピペリジノエチル) ピペラジン；1—モルホリン—4—イル—ピペラジン—1—イル—エタノン；1—(4—ピリジルメチル) ピペラジン；N, N—ジメ

10

20

30

40

50

チル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド；1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペラジン；1-(3-モルホリノプロピル)ピペラジン；1-(3-ピロリジノプロピル)ピペラジン；1-(2-エトキシエチル)ピペラジン；1-ピリジン-2-イルメチルピペラジン；(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン；(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン；2-アミノベンジルアルコール；4-アミノテトラヒドロピラン；エチルアミン；メチルアミン；ベンジルアミン；シクロヘキサメチルアミン；3-(アミノメチル)ピリジン；ブチルアミン；2-ペペリジンエタノール；モルホリン；1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン；n-メチルシクロヘキシルアミン；又は2, 4-ジメトキシアニリンから選択されるアミンと、R3置換されたN-フェニルベンゾイミダゾールカルボン酸との反応により形成される、少なくとも3つのベンゾイミダゾールを含むコンビナトリアルライブラリー。

10

【請求項30】

前記ボロン酸が、チオフェン-3-ボロン酸；1-(t-ブトキシカルボニル)-2-ピロールボロン酸；4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン；3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸；ピリジン-3-ボロン酸；チオフェン-2-ボロン酸；1-(t-ブトキシカルボニル)-2-ピロールボロン酸；4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン；3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸；又はピリジン-3-ボロン酸である、請求項29に記載のライブラリー。

【請求項31】

20

N-ブロモフェニルベンゾイミダゾールカルボン酸のアミノ化により、臭素をアミンと置換することから形成される少なくとも3つのベンゾイミダゾールを含み、前記アミンがモルホリン、3-クロロベンジルアミン、3-(アミノメチル)ピリジン及び2, 6-ジメチルアニリンを含む、コンビナトリアルライブラリー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-置換されたベンゾイミダゾール化合物に関する。特に、本発明は、c-K i t 癌原遺伝子(K I T、C D-117、幹細胞因子受容体、肥満細胞増殖因子受容体としても知られる。)の阻害剤であるN置換されたベンゾイミダゾール化合物に関する。本発明は、c-K i t の阻害剤である(N1-置換された)ベンゾイミダゾール化合物にも関する。

30

【背景技術】

【0002】

c-K i t 癌原遺伝子は、胚形成、メラニン形成、造血並びに肥満細胞症、胃腸の腫瘍及びその他の固形腫瘍及びA M Lを含むある種の白血病の発病において重要であると考えられている。従って、c-K i t 受容体の阻害剤である新規化合物を開発することが望ましい。

【0003】

過剰増殖性疾患(癌)に対する現在の治療計画の多くは、D N A 合成を阻害する化合物を使用する。このような化合物の作用機序は、細胞、特に急速に分裂している腫瘍細胞に対して毒性であることである。従って、これらの幅広い毒性は、対象患者に対して問題となり得る。しかしながら、抗癌作用の選択性を増強することによって、有害な副作用を低減することを試みるために、D N A 合成の阻害以外によって作用する抗がん剤に対する他のアプローチが探索されてきた。

40

【0004】

細胞は、そのD N A の一部が癌遺伝子(すなわち、活性化すると、悪性腫瘍細胞の形成をもたらす遺伝子)へと形質転換することによって癌状態になり得ることが知られている。多くの癌遺伝子は、細胞の形質転換を引き起こすことができる異常なタンパク質-チロシンキナーゼであるタンパク質をコードする。異なる経路によって、正常な癌原性チロシ

50

ンキナーゼの過剰発現も、増殖性疾患をもたらし、時には、悪性表現型をもたらす。あるいは、受容体チロシンキナーゼとそのコグネートリガンドが、同じ細胞種内で同時発現することによって、悪性の形質転換も引き起こされ得る。

【0005】

受容体チロシンキナーゼは、細胞膜を貫通する巨大な酵素であり、i) K I Tリガンド（幹細胞因子（S C F）、S t e e l 因子（S L F）又は肥満細胞増殖因子（M G F）としても知られる。）などの増殖因子に対する細胞外結合ドメイン、i i) 膜貫通ドメイン及びi i i) タンパク質中の特異的なチロシン残基をリン酸化するためのキナーゼとして機能する細胞内部分を有する。K I Tリガンドの、K I Tチロシンキナーゼへの結合は、受容体のホモ二量体化、K I Tチロシンキナーゼ活性の活性化、及び様々なタンパク質基質（その多くは、細胞内シグナル伝達のエフェクターである。）のその後のリン酸化をもたらす。これらの現象は、増強された細胞増殖をもたらし、又は増強された細胞生存を促進することが可能である。幾つかの受容体キナーゼでは、受容体のヘテロ二量体化も起こり得る。

【0006】

このようなキナーゼは、乳癌、頭頸部癌、大腸、直腸又は胃癌などの胃腸癌、白血病及び卵巣癌、気管支癌、肺癌又は膵臓癌などの一般的なヒトの癌で、しばしば、異常に発現されることが知られている。K i t キナーゼ発現は、肥満細胞症／肥満細胞白血病、消化管間質腫瘍（G I S T）、小細胞肺癌（S C L C）、副鼻腔ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫、精巣癌（精上皮腫）、甲状腺癌、悪性黒色腫、卵巣癌、腺様嚢胞癌、急性骨髄性白血病（A M L）、乳癌、小児T細胞急性リンパ芽球性白血病、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、子宮内膜癌及び前立腺癌などの様々なヒト悪性腫瘍において、文献に記載されている。K I Tのキナーゼ活性は、これらの幾つかの病態生理並びに乳癌、S C L C、G I S T、胚細胞腫瘍、肥満細胞白血病、神経芽細胞腫、A M L、黒色腫及び卵巣癌を含むさらなる腫瘍において推測されている。

【0007】

突然変異の活性化、受容体キナーゼのリガンドによる受容体キナーゼの自己分泌及び傍分泌活性化、タンパク質チロシンホスファターゼ活性の喪失及び他のキナーゼによる交差活性化など、腫瘍細胞中でのK I T活性化の幾つかの機序が報告されている。活性化する突然変異によって開始される形質転換機序は、二量体の形成及びキナーゼドメインの増加した内在活性を含むものと考えられており、これらは何れも、恒常的なリガンド非依存性キナーゼ活性化をもたらし、おそらくは、基質特異性の変化をもたらす。K i t タンパク質の30を超える活性化突然変異には、ヒトにおける高度に悪性の腫瘍が伴う。

【0008】

従って、受容体チロシンキナーゼの阻害剤は、哺乳動物の癌細胞の増殖の選択的阻害剤として有用であることが認められる。例えば、B C R－A B L融合遺伝子産物のキナーゼ活性を阻害する2-フェニルピリミジンチロシンキナーゼ阻害剤であるG l l e e v e c^{T M}（イマチニブメシラート又はS T I 5 7 1としても知られている。）が、C M Lの治療に対して、アメリカ食品医薬品局によって、最近承認された。G l e e v e c^{T M}は、B C R－A B Lキナーゼの阻害に加えて、K I Tキナーゼ及びP D G F受容体キナーゼも阻害するが、K I Tキナーゼの全ての変異体イソフォームに対して有効であるわけではない。K i t リガンドによって刺激されたM O 7 e ヒト白血病細胞の増殖は、G l e e v e c^{T M}によって阻害されるが、これは、これらの条件下でアポトーシスも誘導する。これに対して、G M－C S Fによって刺激された、M O 7 e ヒト白血病細胞の増殖は、G l e e v e c^{T M}によって影響を受けない。さらに、K I Tキナーゼが細胞の形質転換に関与する疾病であるG I S Tを有する患者を治療するためにG l e e v e c^{T M}を用いた最近の臨床研究では、患者の多くが顕著な改善を示した。

【0009】

これらの研究は、K I Tキナーゼ阻害剤が、その増殖がK I Tキナーゼ活性に依存する腫瘍をどのようにして治療できるかを示している。他のキナーゼ阻害剤は、さらに大きな

キナーゼ選択性を示す。例えば、4-アニリノキナゾリン化合物 TarcevaTM は、高い効力を有する EGF 受容体キナーゼのみを阻害するが、おそらくは、これらの受容体は EGF 受容体とヘテロ二量体を形成するという事実のために、他の受容体キナーゼのシグナル伝達を阻害することが可能である。

【0010】

上述されているものなどの抗癌化合物は、本分野に多大な貢献をしているが、改善された抗癌薬に対する必要性が継続的に存在しており、さらに優れた選択性若しくは効力を有し、又は減少した毒性若しくは副作用を有する新規化合物を開発することが望ましい。

【0011】

米国特許第 5, 990, 146 号及び第 6, 218, 388 号は、タンパク質チロシンキナーゼによって媒介される細胞増殖を阻害するためのベンゾイミダゾールについて記載している。米国特許第 6, 348, 032 号は、ベンゾイミダゾール誘導体を用いて新生物細胞を阻害する方法について記載している。国際特許公開 WO 00/21634 号は、ベンゾイミダゾール誘導体及びこれらのコンビナトリアルライブラリーについて記載している。国際特許公開 WO 01/57020 号は、第 Xa 因子のインドール及びベンゾイミダゾール阻害剤について記載している。国際特許公開 WO 00/15222 号は、cGMP ホスホジエステラーゼの縮合ピリジン阻害剤について記載している。国際特許公開 WO 01/12600 号は、第 Xa 因子の阻害剤について記載している。国際特許公開 WO 97/12613 号は、炎症及びアテローム性動脈硬化症を治療及び予防するための方法について記載している。

【0012】

米国特許第 6, 316, 474 号は、2-ベンジル及び 2-ヘテロアリールベンゾイミダゾール NMDA/NR2b アンタゴニストについて記載している。米国特許第 6, 479, 508 号は、ウイルスのポリメラーゼ阻害剤について記載している。米国特許第 6, 444, 617 号は、縮合複素環二カルボン酸ジアミド誘導体又はこれらの塩、除草剤及びその使用について記載している。米国特許第 6, 087, 380 号、第 6, 414, 008 号及び第 6, 469, 039 号は、二置換された二環式複素環について記載している。米国特許第 5, 118, 688 号は、テトラヒドロピリドンキノロン誘導体について記載している。米国特許第 4, 975, 435 号は、不安を治療するのに有用なある種の 1H-ピロロ[3, 4-b]キノリン-1-オン-9-アミノ-2, 3-ジヒドロ誘導体について記載している。米国特許第 6, 548, 524 号は、o-スルホンアミド二環式ヘテロアリールヒドロキサム酸について記載している。米国特許第 6, 348, 474 号は、スルホンアミド化合物について記載している。

【0013】

米国特許第 5, 972, 980 号及び第 6, 001, 866 号は、炎症及びアテローム性動脈硬化症を治療及び予防するための方法について記載している。米国特許第 5, 814, 651 号は、選択的 PDE IV 阻害剤としてのカテコールジェーテルについて記載している。米国特許第 6, 329, 383 号は、2-アミノ-5-ピリミジン酢酸化合物について記載している。米国特許第 5, 688, 809 号は、5-ヘテロアリールインドール誘導体について記載している。欧州特許出願 EP 0 846 680 号は、ベンゾイミダゾール化合物について記載している。国際特許公開 WO 00/59888 号は、N-ベンゾイミダゾリルメチル-及び N-インドリルメチル-ベンゾアミド並びに CRF 調節物質としてのこれらの使用について記載している。国際特許公開 WO 02/069965 号は、治療剤としてのベンゾイミダゾール誘導体について記載している。国際特許公開 WO 02/30886 号は、複素環式血管新生阻害剤について記載している。米国特許第 6, 162, 804 号は、チロシンキナーゼ阻害剤について記載している。米国特許第 6, 465, 484 号は、血管新生阻害剤について記載している。国際特許公開 WO 00/12089 号は、新規血管新生阻害剤について記載している。

【0014】

ドイツ特許公開 DE 2244908 号は、選択的に透過可能なポリマー膜について記載

している。欧州特許出願 E P 0 7 0 6 7 9 5 号は、T N F 放出の阻害剤としてのカテコールジェーテル化合物について記載している。国際特許公開 W O 0 2 / 0 7 6 9 6 0 号は、遷移金属によって媒介されるプロセスについて記載している。国際特許公開 W O 0 2 / 0 5 9 1 1 8 号は、カルボキサミドの N - (オキシアルキル化) のための方法について記載している。国際特許公開 W O 0 2 / 0 4 4 2 5 号は、ウイルスポリメラーゼ阻害剤について記載している。国際特許公開 W O 0 2 / 0 8 3 1 4 3 号は、C X C R 3 アンタゴニストについて記載している。国際特許公開 W O 0 1 / 5 7 0 1 9 号は、第 X a 因子のインドロロン及びベンゾイミダゾロン阻害剤について記載している。欧州特許出願 E P 1 0 8 5 3 7 2 号は、改善された色再現を有する写真材料について記載している。国際特許公開 W O 0 1 / 1 4 3 4 2 号は、アミノカルボニル置換されたベンゾイミダゾール誘導体について記載している。国際特許公開 W O 0 0 / 7 6 5 0 1 号は、I L - 8 受容体アンタゴニストについて記載している。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

従って、腫瘍を治療するために K i t 阻害を示す化合物を開発することが望ましい。さらに、このような化合物は、例えば、G I S T、F L T 3、造血性 R - P T K、P D G F R - β 又は K D R などの他のキナーゼにおいて活性であり得、肥満細胞白血病、小細胞肺癌 (S C L C)、肥満細胞症、白血病、骨髓異形成疾患又は血管新生依存性疾患における効力を増加させる。

20

【課題を解決するための手段】

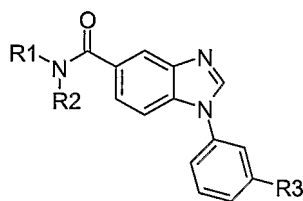
【0016】

発明の要旨

式 (I) :

【0017】

【化4】



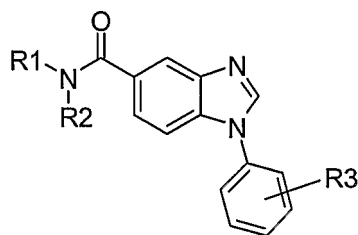
(I)

30

によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくは N - オキシドは、腫瘍の治療において有用である。式 (I) によって表される化合物又は式 (I I) :

【0018】

【化5】



(II)

40

によって表されるベンゾイミダゾール化合物から構成されるコンビナトリアルライブラリーは、このような治療的に有用な化合物に対するアッセイに化合物を提供する上で有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

50

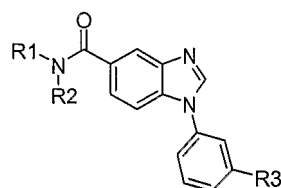
【0019】

発明の詳細な説明

本発明は、式（I）：

【0020】

【化6】



(I)

10

によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

（R¹及びR²は、独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル、

1-6個の独立の、ハロ、-CONR¹¹R¹²、-NR¹³CONR¹¹R¹²、-NR¹³CO₂R¹¹、-S(O)₀₋₂NR¹¹R¹²、-NR¹¹S(O)₀₋₂R¹²、CN、OH若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル；

20

-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、

-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、

-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、

-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキル；又は

1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；

又はR¹及びR²は、これらが結合している窒素とともに、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-アリール又は-C₀₋₈アルキル-ヘテロアリール基で場合により置換された複素環基を形成し（但し、形成される複素環基はピペラジンではない。）；

30

R³は、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、C₀₋₈アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR³¹S(O)₀₋₂R³²、-S(O)₀₋₂NR³¹R³²、-NR³¹CO₂R³²、-NR³¹CONR³²R³³、-CONR³¹R³²、S(O)₀₋₂R³¹、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCHF₂で場合により置換された、アリール又はヘタリール基であり；

R¹¹、R¹²、R¹³、R³¹、R³²及びR³³は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル、

1-6個の独立の、ハロ、-CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CO₂(C₀₋₈アルキル)、S(O)₀₋₂N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-NR¹¹S(O)₀₋₂(C₀₋₈アルキル)、CN、OH、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル；

40

-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、

-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、

-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、

-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキルであり；又は、

1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；及び、

但しR³は、テトラゾリル、5-ピリミジニル又は4-ビフェニル基ではない。）

【0021】

50

一態様において、本発明は、R³が場合により置換されたアリール基であり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0022】

この一態様の一実施形態において、本発明は、R³が場合によって置換されたアリール基であり、R¹が、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル又は置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0023】

この一態様の別の実施形態において、本発明は、R³が場合によって置換されたアリール基であり、R¹が、ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルであり、又はR¹が、1-6個の独立の、ハロ、-CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CO₂R^{1 1}、-S(O)₀₋₂NR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂R^{1 2}、CN、OH若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルであり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0024】

この一態様のさらに別の実施形態において、本発明は、R³が場合によって置換されたアリール基であり、R¹が、-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)であり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0025】

第二の態様において、本発明は、R³が場合によって置換されたヘタリール基であり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0026】

この第二の態様の実施形態において、本発明は、R³が場合によって置換されたヘタリール基であり、R¹が、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル又は置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0027】

この第二の態様の別の実施形態において、本発明は、R³が場合によって置換されたヘタリール基であり、R¹が、ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルであり、又はR¹が、1-6個の独立の、ハロ、-CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 3}CO₂R^{1 1}、-S(O)₀₋₂NR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂R^{1 2}、CN、OH若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキルであり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0028】

この第二の態様のさらに別の実施形態において、本発明は、R³が場合によって置換されたヘタリール基であり、R¹が、-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)であり、及び他の変数が式（I）に対して上述されたとおりである、式（I）によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドに関する。

【0029】

本発明の化合物には、

10

20

30

40

50

1 - (4' - シアノ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - (3 - チエン - 3 - イルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - クロロ - 4' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - シアノ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN - オキシドが含まれる。

【0030】

本発明の化合物には、

1 - [3' - (アセチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - クロロ - 4' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - (2' - フェノキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - {3' - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - (4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3' - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 - [4' - (メチルスルホニル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

又は医薬として許容されるその塩若しくはN - オキシドも含まれる。

【0031】

さらに、本発明の化合物には、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (1 H - ピロル - 2 - イル) フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (1 H - ピロル - 3 - イル) フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (1 - メチル - 1 H - ピロル - 2 - イル) フェニル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] - N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1-(3-ピロル-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-1-[3-(1H-ピロル-1-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシドが含まれる。

【0032】

さらに、本発明の化合物には、

N-メチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 10

N-メチル-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 20

1-[3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(5-クロロチエン-2-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-チエン-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(tert-ブチル)-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 30

1-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-N-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-[3-(2-ナフチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-[3-(1H-ピロル-1-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 40

又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドも含まれる。

【0033】

本発明の化合物には、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(3-ピロル-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 50

又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシドも含まれる。

【0034】

従って、本発明の化合物には、

1-(4'-シアノ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(3'-クロロ-4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 10

1-(3'-シアノ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(3'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-[3-(1H-ピロル-3-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 20

1-[3-(1-メチル-1H-ピロル-2-イル)フェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(2'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-[3-(1, 3-チアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 30

N-エチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-エチル-1-[3-(1H-ピロル-2-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3'-(アセチルアミノ)-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 40

1-(3'-クロロ-4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(2'-フェノキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-[3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-メチ 50

ル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-〔3'-〔(メチルスルホニル)アミノ〕-1, 1'-ビフェニル-3-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-〔3-(5-クロロチエン-2-イル)フェニル〕-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(3-チエン-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-(4'-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 10

1-(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(tert-ブチル)-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-〔3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル〕-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-〔3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル〕-N-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 20

N-〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕-1-〔3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-〔3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル〕-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1-(3-ピロル-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-メチル-1-〔3-(2-ナフチル)フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 30

N-メチル-1-〔4'-(メチルスルホニル)-1, 1'-ビフェニル-3-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

1-〔3-(1-ベンゾチエン-2-イル)フェニル〕-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕-1-(3-ピロル-2-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-〔3-(1H-ピロル-1-イル)フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

N-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-1-〔3-(1H-ピロル-1-イル)フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、 40

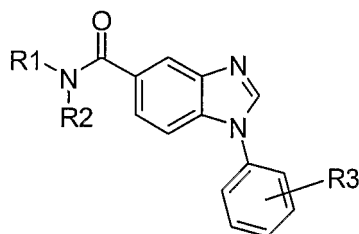
又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドが含まれる。

【0035】

本発明は、少なくとも3つの、式(II)：

【0036】

【化 7】



(II)

10

(R^1 及び R^2 は、独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}R^{12}$ 、 CN 、 OH 若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、

$-C_{0-8}$ アルキル- $S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ アルキル；又は

20

1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；

又は R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素とともに、1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル-アリール又は $-C_{0-8}$ アルキル-ヘテロアリール基で場合により置換された複素環基を形成し；

R^3 は、1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、 C_{0-8} アルキル-シクリル、ハロ、 OH 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}COR^{32}$ 、 $-NR^{31}CONR^{32}R^{33}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘタリール、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

30

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CON(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-N(C_{0-8}$ アルキル) $CON(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-N(C_{0-8}$ アルキル) $CO_2(C_{0-8}$ アルキル)、 $S(O)_{0-2}N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}(C_{0-8}$ アルキル)、 CN 、 OH 、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、

$-C_{0-8}$ アルキル- $S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ アルキルであり；又は、

40

1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである。))

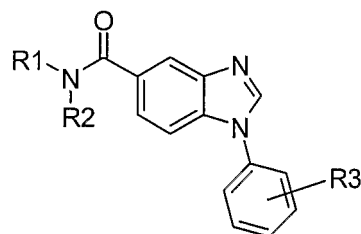
によって表される化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくは N -オキシドを含むコンビナトリアルライブラリーにも関する。

【0037】

本発明は、少なくとも 3 つの、式 (I I)：

【0038】

【化 8】



(II)

10

(R^1 及び R^2 は、独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}R^{12}$ 、 CN 、 OH 若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、

$-C_{0-8}$ アルキル- $S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ アルキル；又は

20

1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；

又は R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素とともに、1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル-アリール又は $-C_{0-8}$ アルキル-ヘテロアリール基で場合により置換された複素環基を形成し；

R^3 は、1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、 C_{0-8} アルキル-シクリル、ハロ、 OH 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}COR^{32}$ 、 $-NR^{31}CONR^{32}R^{33}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘタリール、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

30

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CON(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-N(C_{0-8}$ アルキル) $CON(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-N(C_{0-8}$ アルキル) $CO_2(C_{0-8}$ アルキル)、 $S(O)_{0-2}N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}(C_{0-8}$ アルキル)、 CN 、 OH 、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル、

40

$-C_{0-8}$ アルキル- $N(C_{0-8}$ アルキル)(C_{0-8} アルキル)、

$-C_{0-8}$ アルキル- $S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ アルキル；又は、

1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである。))

によって表される化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくは N -オキシドを含むコンビナトリアルライブラリーを形成するための方法にも関する。

【0039】

本明細書において使用される「アルキル」並びに接頭辞「アルク」を有する他の基（例えば、アルコキシ、アルカニル、アルケニル、アルキニルなど）は、別段の記載がなければ、直鎖又は分岐又はこれらの組み合わせであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例

50

には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどが含まれる。「アルケニル」、「アルキニル」及びその他の類似の用語には、少なくとも1つの不飽和炭素-炭素結合を有する炭素鎖が含まれる。

【0040】

本明細書において使用される「C₀₋₄アルキル」という用語は、0-4個の炭素を有するアルキル、すなわち、直鎖又は分岐配置の0、1、2、3又は4個の炭素を意味するために使用される。炭素有しないアルキルは、アルキルが末端基である場合には、水素である。アルキルが架橋（接続）基である場合、炭素有しないアルキルは直接の結合である。

10

【0041】

「シクロアルキル」、「炭素環式環」、「環式」又は「シクリル」という用語は、複素原子を含有しない、3-10員の単環式又は多環式芳香環、部分的芳香環又は非芳香環炭素環を意味し、並びに単環式、二環式及び三環式の飽和炭素環、並びに縮合された及び架橋された系が含まれる。このような縮合環系は、部分的に又は完全に不飽和である1つの環（ベンゼン環など）を含んで、ベンゾ縮合された炭素環などの縮合された環系を形成することができる。シクロアルキルには、スピロ縮合された環系などの縮合された環系が含まれる。シクロアルキル及び炭素環式環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びデカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどのC₃₋₈シクロアルキルが含まれる。

20

【0042】

「ハロゲン」という用語には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。

【0043】

「カルバモイル」という用語は、具体的に別段の記載がなければ、-C(O)-NH-又は-NH-C(O)-を意味する。

【0044】

「アリール」という用語は、化学者に周知である。好ましいアリール基は、フェニル及びナフチルである。

【0045】

「ヘタリール」という用語は、化学者に周知である。本用語には、酸素、硫黄及び窒素から選択される1-4個の複素原子を含有し、その中において、酸素及び硫黄が互いに隣接していない5員又は6員のヘテロアリール環が含まれる。このようなヘテロアリール環の例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルである。「ヘタリール」という用語には、ベンゼン環などの、部分的に又は完全に不飽和である縮合炭素環式環系を有し、ベンゾ縮合したヘタリールを形成するヘタリール環が含まれる。例えば、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、キノキサリンなどである。

30

【0046】

別段の記載がなければ、「複素環式環」、「複素環」、「複素環式」及び「ヘテロシクリル」という用語は等価であり、N、O及び（並びにN及びSオキシド）から独立に選択される1つ又はそれ以上の原子も含有する環として定義される（但し、このような誘導体は、適切な及び安定な価数を示し、O-O、S(O)_n-S(O)_n、S(O)_n-O結合（n=0-2）を含有する部分を除く。）。本用語には、酸素、硫黄及び窒素から選択される1又は2個の複素原子を含有する4-8員の飽和環が含まれる。複素環式環の例には、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン、チエタン、チアゾリジン、オキサゾリジン、オキサゼチジン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカ

40

50

ン、[1, 3] ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが含まれる。複素環式環の他の例には、硫黄含有環の酸化された形態が含まれる。従って、テトラヒドロチオフェン-1-オキシド、テトラヒドロチオフェン-1, 1-ジオキシド、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド、チアゾリジン-1-オキシド及びチアゾリジン-1, 1-ジオキシドも、複素環式環であると考えられる。「複素環式」という用語には、h e t - h e t 縮合系を含む縮合環系も含まれ、部分的に又は完全に不飽和である炭素環式環（ベンゼン環など）を含んで、ベンゾ縮合された複素環を形成することができる。例えば、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンなど。

10

【0047】

本明細書に記載された化合物は、1つ又はそれ以上の不斉中心を含有し得、このため、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じ得る。本発明には、全てのこのような可能なジアステレオマー及びそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割された鏡像異性体、全ての可能な幾何異性体及び医薬として許容されるこれらの塩が含まれる。上式 I は、幾つかの位置において、最終的な立体化学なしに示されている。本発明には、式 I の全ての立体異性体並びに医薬として許容されるこれらの塩が含まれる。さらに、立体異性体の混合物及び単離された具体的な立体異性体も含まれる。このような化合物を調製するために使用される合成手順の間、当業者に公知のラセミ化又はエピマー化手順を使用する際には、このような手順の産物は立体異性体の混合物であり得る。

20

【0048】

本発明は、医薬として許容される担体と組み合わせた、式 I の化合物から構成される医薬組成物も包含する。

【0049】

好ましくは、組成物は、医薬として許容される担体並びに上記式 I の化合物（又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド）の無毒な治療的有效量から構成される。

【0050】

さらに、この好ましい実施形態の中で、本発明は、医薬として許容される担体並びに上記式 I の化合物（又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド）の無毒な治療的有效量を含み、c - K i t キナーゼ（このタンパク質の野生型であってもよく、又は変異型であってもよい。）の阻害によって疾病を治療するための医薬組成物を包含する。

30

【0051】

本発明の化合物及び組成物は、例えば、ヒトなどの哺乳動物を治療するのに有効である。

【0052】

「医薬として許容される塩」という用語は、医薬として許容される無毒の塩基又は酸から調製される塩を表す。本発明の化合物が酸性である場合には、対応するその塩は、無機塩基及び有機塩基を含む医薬として許容される無毒の塩基から都合よく調製すること可能である。このような無機塩基から得られる塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二及び第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（亜マンガ及びマンガ）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩である。医薬として許容される無毒な有機塩基から得られる塩には、一級、二級及び三級アミンの塩、並びに環状アミン及び置換されたアミン（天然に存在する置換アミン及び合成された置換アミンなど）が含まれる。そこから塩を形成することが可能である、医薬として許容されるその他の無毒な有機塩基には、イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N', N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリ

40

50

ン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。

【0053】

本発明の化合物が塩基性である場合には、対応するその塩は、無機酸及び有機酸を含む医薬として許容される無毒の酸から便利に調製すること可能である。このような酸には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。特に好ましいのは、クエン酸、塩化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸及び酒石酸である。

10

【0054】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての、式 I によって表される化合物（又は医薬として許容されるこれら塩若しくはN-オキシド）と、医薬として許容される担体とを含み、及びその他の治療成分又は補助剤を場合により含む。組成物には、経口、直腸、局所及び非経口（皮下、筋肉内及び静脈内を含む。）投与に適した組成物が含まれるが、与えられた症例において最も適切な経路は、当該宿主、並びに活性成分が投与されている症状の性質及び重篤度に依存するであろう。前記医薬組成物は、単位剤形として都合よく与えることができ、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。

20

【0055】

実際には、本発明の式 I によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドは、慣用の薬学配合技術に従って、医薬担体とともに緊密に混合された活性成分として配合することが可能である。担体は、投与に対して所望される調製の形式に応じて、様々な形態を採り得る。例えば、経口又は非経口（静脈内を含む。）従って、本発明の医薬組成物は、各々が活性成分の所定量を含有するカプセル、カシェ又は錠剤などの、経口投与に適した分離された単位として与えることが可能である。さらに、組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水性液体中の懸濁物として、非水性の液体として、水中油エマルジョンとして、又は油中水液体エマルジョンとして与えることが可能である。上記されている一般的な剤形に加えて、式 I によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドは、徐放手段及び／又は送達装置によって投与してもよい。組成物は、薬学の方法の何れによって調製してもよい。一般に、このような方法には、活性成分を、1つ又はそれ以上の必要な成分を構成する担体と一緒にする工程が含まれる。一般に、組成物は、活性成分を、液体担体又は細かく砕かれた固体担体又は両者と均一及び緊密に混合することによって調製される。次いで、産物は、所望の状態へと都合よく成形することが可能である。

30

【0056】

従って、本発明の医薬組成物は、医薬として許容される担体と、及び式 I の化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドを含み得る。式 I の化合物又は医薬として許容されるこれらの塩もしくはN-オキシドは、1つ又はそれ以上の治療的に活性な他の化合物と組み合わせて、医薬組成物中に含めることも可能である。

40

【0057】

本発明の医薬組成物には、式 I の化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシドを含有する医薬として許容されるリポソーム製剤が含まれる。

【0058】

使用される医薬担体は、例えば、固体、液体又は気体であり得る。固体担体の例には、ラクトース、石膏、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸が含まれる。液体担体の例は、糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブオイル及び水である。気体担体の例には、二酸化炭素及び窒素が含まれる。

50

【0059】

経口剤形用の組成物を調製する際には、任意の都合のよい医薬媒体を使用し得る。例えば、懸濁液、エリキシル及び溶液などの経口液体調製物を形成するために、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、着色剤などを使用し得るのに対して、粉末、カプセル及び錠剤など経口固体調製物を形成するために、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用し得る。投与が容易なので、固体の医薬担体が使用される経口投薬単位としては、錠剤及びカプセルが好ましい。場合によって、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によって被覆し得る。

【0060】

本発明の組成物を含有する錠剤は、場合により、1つ又はそれ以上の補助成分又は補助剤とともに、打錠又は成形することによって調製し得る。打錠された錠剤は、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と場合により混合された自由流動形態の活性成分（粉末又は顆粒又は他のこのような賦形剤など）を、適切な機械の中で、打錠することによって調製し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性賦形剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は、被覆しなくてもよく、又は消化管中での崩壊及び吸収を遅らせることにより、より長期にわたって持続的な作用を提供するための公知の技術によって被覆してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用し得る。

【0061】

硬ゼラチンカプセルにおいて、活性成分は、不活性固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンとともに混合される。軟ゼラチンカプセルにおいて、活性成分は、水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油とともに混合される。成形された錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた、粉末化された化合物の混合物を、適切な機械の中で成形することによって作製し得る。各錠剤は、好ましくは、活性成分約0.05mgから約5gを含有し、各カプセル又はカプセルは、好ましくは、活性成分約0.05mgから約5gを含有する。

【0062】

例えば、ヒトへの経口投与が予定される製剤は、全組成物の約5%から約95%までを変動し得る担体材料の適切で、都合のよい量とともに配合される、活性因子の約0.5mgから約5gまでを含有し得る。単位剤形は、一般に、活性成分約1mgから約2gまでの間、典型的には、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg又は1000mgを含有する。

【0063】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、前記活性化合物の水中溶液又は懸濁液として調製し得る。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの、適切な界面活性剤を含めることができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール及び油中のこれらの混合物中にも調製することができる。さらに、微生物の有害な増殖を抑えるために、防腐剤を含めることができる。

【0064】

注射用途に適した本発明の医薬組成物は、無菌の水溶液又は分散液を含む。さらに、前記組成物は、このような無菌注射可能溶液又は分散液を即時調製するための無菌粉末の形態とすることができる。全てのケースで、最終の注射可能形態は無菌でなければならない、容易に注射できるように効果的に液体でなければならない。医薬組成物は、製造及び保存の条件下で安定でなければならない。従って、好ましくは、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、植物油及びこれらの適切な混合物を含有する溶媒又は分散媒とすることができる。

【0065】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤などの、局所使用に適した形態とすることが可能である。さらに、前記組成物は、経皮装置中での使用に適した形態とすることが可能である。これらの調合物は、本発明の式 I によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドを使用して、慣用の加工法によって調製し得る。一例として、クリーム又は軟膏は、親水性材料と水を、前記化合物の約5重量%から約10重量%とともに混合して、所望の稠度を有するクリーム又は軟膏を与えることによって調製される。

【0066】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である、直腸投与に適した形態とすることが可能である。本混合物は単位投薬坐剤を形成することが好ましい。適切な担体には、カカオバター及び本分野で一般的に使用される他の材料が含まれる。前記坐剤は、まず、組成物を、柔らかくされた担体又は融解された担体と混合した後、型の中で冷却及び成形することによって、都合よく形成され得る。

10

【0067】

先述した担体成分に加えて、上記医薬製剤は、希釈剤、緩衝剤、着香剤、結合剤、界面活性剤、濃縮剤、潤滑剤、防腐剤（抗酸化剤を含む。）などの、1つ又はそれ以上の追加担体成分を適宜含み得る。さらに、製剤を、対象レシピエントの血液と等張にするために他の補助剤を含ませることができる。式 I によって記載される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシドを含有する組成物は、粉末又は液体濃縮物の形態で調製することもできる。

20

【0068】

一般的には、上記症状の治療において、約0.01mg/kg体重/日から約750mg/kg体重/日までの桁の投薬レベル、あるいは、約0.5mg～約75g/患者/日が有用である。例えば、乳癌、頭部及び頸部癌並びに大腸癌、直腸癌又は胃癌などの消化管癌は、化合物約0.01mgから500mg/kg体重/日、あるいは、約0.5mg/患者/日～約50g/患者/日の投与によって、効果的に治療され得る。

【0069】

同様に、白血病、卵巣癌、気管支癌、肺癌及び膵臓癌は、化合物約0.01mgから500mg/kg体重/日、あるいは、約0.5mg/患者/日～約50g/患者/日の投与によって効果的に治療し得る。

30

【0070】

肥満細胞症/肥満細胞白血病、消化管間質腫瘍（GIST）、小細胞肺癌（SCLC）、大腸癌、副鼻腔ナチュラルキラー/T細胞リンパ腫、精巣癌（精上皮腫）、甲状腺癌、悪性黒色腫、卵巣癌、腺様嚢胞癌、急性骨髄性白血病（AML）、乳癌、小児T細胞急性リンパ芽球性白血病、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、子宮内膜癌及び前立腺癌は、化合物約0.01mgから500mg/kg体重/日、あるいは、約0.5mg/患者/日～約50g/患者/日の投与によって、感染を効果的に治療し得る。

【0071】

しかしながら、具体的な患者に対する具体的な投薬レベルは、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与の時間、投与の経路、排泄の速度、薬物の組み合わせ及び治療を行っている具体的な病気の重篤度など様々な因子に依存し得ることが理解される。

40

【0072】

本発明の化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシドは、他の癌治療化合物と一緒に効果的に投与することも可能である。例えば、細胞毒性剤及び血管新生阻害剤は、本発明の化合物との有利な協同因子であり得る。従って、本発明には、式 I によって表される化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド、及び細胞毒性剤又は血管新生阻害剤を含む組成物が含まれる。それぞれの量は、単独で治療的に有効であることができる。この場合には、加算的效果が単独療法による治療に対して耐性がある癌を凌駕し得る。何れの量も、特に感受性のある患者において、有害な効果を最小

50

限に抑えるために、治療量以下とすることも可能である。

【0073】

癌の治療は癌の種類に依存することが理解される。例えば、一次治療として、肺癌は、大腸癌又は乳癌とは異なった治療を施される。肺癌の中でさえ、例えば、一次治療は二次治療と異なり、二次治療は三次治療と異なる。新たに診断を受けた患者は、シスプラチンを含む治療計画で治療され得る。シスプラチンを含む治療計画が奏功しない場合には、タキサンなどの二次療法へと移行する。最後に、二次療法が奏功しなければ、三次療法として、チロシンキナーゼEGFR阻害剤に至り得る。さらに、規制当局による認可の過程は、国によって異なる。従って、認められる治療計画は、国ごとに異なり得る。それにもかかわらず、本発明の化合物又は医薬として許容されるこれらの塩若しくはN-オキシドは、他のこのような癌治療化合物と一緒に又は組み合わせて有益に同時投与することも可能である。このような他の化合物には、例えば、様々な細胞毒性因子（アルキル化因子、DNAトポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、チューブリン結合剤）；血管新生の阻害剤；並びにTarcevaなどのキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体及び癌ワクチンを含む治療の異なる他の形態が含まれる。本発明の化合物とともに有益に同時投与できるこのような他の化合物には、ドキソルビシン、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン及びタキサンが含まれる。従って、本発明の組成物には、式Iに係る化合物又は医薬として許容されるその塩若しくはN-オキシド、及び抗新生物剤、抗癌剤、抗血管新生剤または化学治療剤が含まれる。

10

【0074】

本発明の化合物又は医薬として許容されるこれらの塩又はN-オキシドは、癌治療とは別の他の治療用化合物と一緒に効果的に投与することも可能である。例えば、有害な副作用を軽減するのに有効な治療剤は、本発明の化合物との有利な協同因子であり得る。

20

【0075】

I. 無処置細胞におけるc-Kitの阻害に対するアッセイ

元来ヒト小細胞肺癌から誘導されたH526細胞株(ATCC #CRL-5811)を用いた細胞を基礎とするELISAアッセイにおいて、化合物がc-Kitのチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定した。本アッセイは、H526細胞中で内因性に発言される野生型c-kit受容体タンパク質の、リガンドによって刺激されるチロシンリン酸化を遮断する化合物の能力を測定する。c-Kit受容体チロシンキナーゼに対するリガンドである幹細胞(SCF)を添加する前に、様々な濃度で、化合物とともに、細胞をプレインキュベートする。次いで、細胞可溶化液を調製し、c-Kit抗体が被覆された96ウェルELISAプレート上にc-Kitタンパク質を捕捉する。次いで、捕捉されたタンパク質内のリン酸化されたチロシン残基のみを認識する抗体の結合の程度の定量によって、受容体タンパク質のホスホチロシン含量をモニターする。適切なHRP基質とのインキュベーションによって、リン酸化されたc-Kitの結合能力を定量的に測定できるように、使用される抗体は、共有結合されたレポーター酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、HRP）を有する。

30

【0076】

用いた原試薬は、以下のとおりである。

40

細胞溶解緩衝液：

50 mM Tris-HCl、pH 7.4

150 mM NaCl

10% グリセロール

1% Triton X-100

0.5 mM EDTA

1 µg/mL ロイペプチン

1 µg/mL アプロチニン

1 mM オルトバナジン酸ナトリウム

抗c-Kit抗体：

50

50 mM 炭酸水素ナトリウム、pH 9 中の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗 c-K i t A b - 3 (L a b V i s i o n、カタログ#MS289P1)

E L I S A アッセイプレート:

96 ウェルの M i c r o l i t e - 2 p l a t e (D y n e x、カタログ#7417) の各ウェルに抗 c-K i t 抗体 100 μL を添加した後、37 $^{\circ}\text{C}$ での 2 時間のインキュベーションによって、E L I S A アッセイプレートを調製する。次いで、300 μL の洗浄緩衝液でウェルを 2 回洗浄する。

プレート洗浄緩衝液:

0.5% の T w e e n - 2 0 (P B S T) を含有する P B S

細胞アッセイ培地:

0.1% の B S A を加えた R P M I

p Y 2 0 - H R P :

0.5% T w e e n - 2 0、5% B S A、1 mM オルトバナジン酸ナトリウムを含有する、P B S 中の 25 ng/mL p Y 2 0 - H R P (C a l b i o c h e m、カタログ#525320)

H R P 基質:

化学発光検出試薬 (P i e r c e、カタログ#37075)

【0077】

アッセイプロトコール:

遠心によって、10% ウシ胎児血清を加えた R P M I 中で増殖している H 5 2 6 細胞の培養物を収集し、P B S で 2 回洗浄し、細胞アッセイ培地中に懸濁した。次いで、100 μL の細胞アッセイ培地中の 7.5×10^4 細胞/ウェルで V 底 96 ウェルプレート中に細胞を分配した。

【0078】

細胞アッセイ培地中での希釈によって、10 mM の D M S O 原液から化合物の希釈を調製し、アッセイ中の D M S O の最終濃度は 0.1% である。化合物インキュベーションウェルに、試験化合物 50 μL を添加し (0.1 nM と 100 μM の間の濃度で化合物をアッセイする。)、陽性及び陰性対照ウェルには、0.1% D M S O を含有する 50 μL の細胞アッセイ培地を添加した。次いで、37 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間、細胞を化合物とともにインキュベートした。K i t 受容体を刺激し、そのチロシンリン酸化を誘導するために、次いで、S C F (R & D S y s t e m s、カタログ#255-SC-010) を添加した。次いで、細胞アッセイ培地中の S C F の 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液 10 μL を、陰性対照ウェルとは別の全てのウェルに添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で、さらに 15 分間、細胞をインキュベートした。氷冷した P B S を添加した後、1000 rpm で 5 分間、プレートを遠心し、吸引によって培地を除去し、120 μL の氷冷した細胞溶解緩衝液/ウェルの添加によって、細胞ペレットを溶解した。氷上にプレートを 20 分間保持し、次いで、各ウェルから得た細胞可溶化液 100 μL を、E L I S A アッセイプレートのウェルに移し、4 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間インキュベートした。

【0079】

E L I S A プレート中での細胞可溶化液のインキュベーションに続いて、300 μL の洗浄緩衝液でウェルを 4 回洗浄し、次いで、ホスホチロシン検出抗体 p Y 2 0 - H R P の 100 μL を各ウェルに添加し、室温で 2 時間、プレートをインキュベートした。次いで、300 μL の洗浄緩衝液で、ウェルを 4 回洗浄した。次いで、プレートに結合された抗ホスホチロシン-H R P 抱合体の量の発光定量のために、化学発光 H R P 基質 50 μL を各ウェルに添加した。

【0080】

化合物の存在下で得られたアッセイシグナルを、陽性及び陰性対照 (化合物を添加せずに、S C F の存在下又は不存在下でインキュベートされた細胞) のアッセイシグナルと比較することによって、化合物濃度のある範囲にわたって、c-K i t 受容体チロシンリン酸化の阻害の程度を測定することが可能となる。これらの阻害値を S 字形の用量-応答阻

10

20

30

40

50

害曲線にフィッティングさせて、 IC_{50} の値を求めた（すなわち、SCFによって誘導されるc-Kitタンパク質のチロシンリン酸化を50%阻害する化合物の濃度）。

【0081】

II. 活性化されたc-Kitキナーゼベンチアッセイ

c-KitチロシンキナーゼドメインをコードするcDNAをK562細胞から単離し、GST（グルタチオンS-トランスフェラーゼ）との融合タンパク質として、昆虫細胞中でタンパク質を発現させるためのバキュロウイルス発現ベクター中にクローニングした。精製後、酵素をATPとともにインキュベートして、酵素のチロシンリン酸化された活性化形態を生成させ、化合物がc-Kitチロシンキナーゼドメインによる外来基質のリン酸化を阻害する能力を測定するために、キナーゼアッセイ中でこれを使用した。

10

【0082】

c-Kitタンパク質のリン酸化

用いた試薬は、以下のとおりであった。

カラム緩衝液：

50 mM HEPES pH 7.4

125 mM NaCl

10%グリセロール

1 mg/mL BSA

2 mM DTT

200 μ M $NaVO_3$

20

リン酸化緩衝液：

50 mM HEPES pH 7.4

125 mM NaCl

24 mM $MgCl_2$

1 mM $MnCl_2$

1%グリセロール

200 μ M $NaVO_3$

2 mM DTT

2 mM ATP

【0083】

30

75 μ Lの精製されたGST-Kitチロシンキナーゼタンパク質（約150 μ g）を、30℃で1時間、225 μ Lのリン酸化緩衝液とともにインキュベートする。冷室内で、カラム緩衝液25 mLを用いて、脱塩カラム（例えば、Pharmacia PD-10カラム）を平衡化する。リン酸化したタンパク質をカラムにかけた後、計2.5 mLに等しくなるまで（この場合、2.2 mL）十分なカラム緩衝液を加えた。次いで、3.5 mLのカラム緩衝液で、リン酸化されたKitタンパク質を溶出し、3.5 mLのグリセロール（50%グリセロールの最終濃度）を含有するチューブの中に集める。混合した後、分取試料を-20℃又は-70℃で保存する。

【0084】

40

ATPの存在下で、チロシン残基上で外来基質（ポリGlu：Tyr）をリン酸化するC-Kitの能力を測定するELISAをベースとしたアッセイ中で、キナーゼ活性を測定する。c-Kitとのインキュベーション後、基質内のリン酸化されたチロシン残基のみを認識する抗体の結合の程度の定量によって、基質のリン酸化をモニターする。適切なHRP基質（例えば、ABTS）とのインキュベーションによって、リン酸化された基質への抗体の結合を定量的に測定できるように、使用した抗体は、共有結合されたレポーター酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、HRP）を有する。

【0085】

用いた原試薬は、以下のとおりである。

13.3 μ g/mL PGT原溶液：66.7 μ Lの10 mg/mL PGTを、50 mL PBSに添加する。

50

1 倍の洗浄緩衝液：H₂Oで、20 倍の洗浄緩衝液（K P L # 5 0 - 6 3 - 0 0）を 1 倍に希釈する。

アッセイ緩衝液：

5 0 m M H e p e s p H 7 . 4

1 2 5 m M N a C l

2 4 m M M g C l₂

1 m M M n C l₂

1 % グリセロール

2 0 0 μ M バナダートー使用直前に添加

2 m M D T Tー使用直前に添加

10

アッセイ緩衝液 + A T P：アッセイ緩衝液 1 2 m L に、7 5 m M A T P 5 . 8 μ L を添加。

活性化された G S T - c - k i t （T K）：アッセイ緩衝液中で 1：5 0 0 希釈。

ブロック緩衝液：

0 . 5 % の T w e e n - 2 0 を含有する P B S、3 % B S A

2 0 0 μ M バナダートー使用直前に添加

p Y 2 0 - H R P：

p Y 2 0 - H R P の 1 0 0 μ g / m L 原液 6 . 2 μ L を、ブロック緩衝液 A B T S 基質 1 0 m L に添加する：K P L 3 5 0 - 6 6 - 0 6、提供されたとおりに使用。

20

【0086】

アッセイプロトコール：

9 4 ウェルの i m m u l o n - 4 マイクロタイタープレートの各ウェルを、1 3 . 3 μ g / m L の P G T 原溶液 7 5 μ L で被覆し、3 7 °C で一晚インキュベートし、2 5 0 μ L の 1 倍洗浄緩衝液で 1 回洗浄した。

【0087】

陰性対照ウェルに、アッセイ緩衝液 5 0 μ L （A T P なし）を添加し、他の全てのウェルは 5 0 μ L のアッセイ緩衝液 + A T P を含有する。陽性及び陰性対照ウェルに、1 0 μ L の 5 % D M S O を添加し、他のウェルは 5 % D M S O 中に溶解した（1 0 n M と 1 0 0 μ M の間の濃度の）試験化合物 1 0 μ L を含有する。

【0088】

30

アッセイを開始させるために、活性化された G S T - c K i t の 3 0 μ L を添加し、室温で 3 0 分間、これをインキュベートし、次いで、0 . 5 M E D T A の 5 0 μ L / ウェルの添加によって停止させる。1 倍の洗浄緩衝液でプレートを 3 回洗浄し、次いで、ブロック緩衝液中のホスホーチロシン特異抗体 - H R P 抱合体 7 5 μ L （例えば、p Y 2 0 - H R P、C a l b i o c h e m）を添加する。室温で 2 時間、プレートをインキュベートした後、1 倍の洗浄緩衝液で 3 回洗浄する。次いで、A B T S 基質 1 0 0 μ L を添加し、室温で 3 0 分間、プレートをインキュベートし、1 % S D S の 1 0 0 μ L の添加によって、反応を停止した。マイクロタイタープレートリーダー上で 4 0 5 / 4 9 0 n M の O D を測定することによって、反応を定量化する。

【0089】

40

化合物の存在下で得られたアッセイシグナルを、対照（化合物を添加せずに、A T P の存在下及び不存在下）のアッセイシグナルと比較することによって、化合物濃度のある範囲にわたって、キナーゼ活性の阻害の程度を測定することが可能となる。これらの阻害値を S 字形の用量 - 応答阻害曲線にフィッティングさせて、I C₅₀ の値を求めた（すなわち、c - K i t タンパク質チロシンキナーゼ活性を 5 0 % 阻害する化合物の濃度）。

【0090】

本発明の実施例は、1 0 μ M と 0 . 4 n M の間の I C₅₀ 値で、アッセイ I において測定されたように、無処置 H 5 2 6 細胞中の K i t の S C F 誘導されたチロシンリン酸化のレベルを減少させ、又は 1 0 μ M の化合物濃度で、少なくとも 5 0 %、アッセイ I I において、ポリ（G l u : T y r）をリン酸化させる K i t の能力を減少させた。

50

【0091】

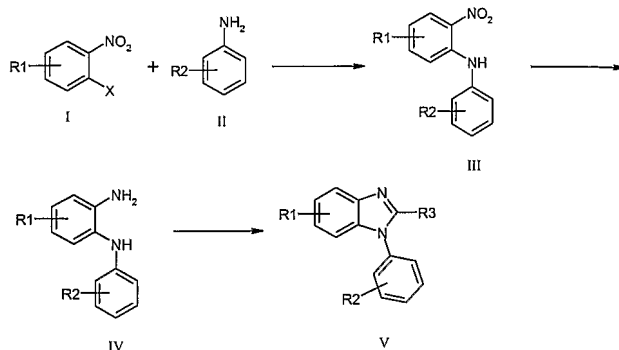
実験

以下のスキーム中に例示されている方法によって、以下の手順に従い、本発明の実施例を調製した。適切な溶媒、温度、圧力及び他の反応条件は、当業者によって容易に選択し得る。同様に、適当な出発物質は、市販されているか、又は当業者により容易に調製し得る。

【0092】

【化9】

スキーム1



10

【0093】

スキーム1において、置換されたアニリン（II）との、ニトロベンゼン（I、X = F、OMs、OTs）の縮合から、ジアリールアミン（III）を生成し得る。また、Pd（0）によって媒介されるBuchwald-Hartwig型の条件（J. Organic Chem.、（1996）、61（21）、7240に記載の条件など）を用いることにより（ここに、X = I、Br、Cl、OTf）、又はCu（I）触媒及び塩基（例えば、K₂CO₃）を用いて、アニリン（II）のカップリングを達成し得る。例えば、亜硫酸水素ナトリウム又は塩化錫（II）二水和物とともに、酸性条件下の適切な遷移金属触媒（パラジウム、白金、ルテニウム、ニッケル）、鉄、亜鉛又は錫の存在下において、水素を使用して、フェニレンジアミン（IV）を得るためのIIIの還元を達成し得る。対応するカルボン酸、酸ハロゲン化物、酸無水物又はオルトホルマート（例えば、（MeO）₃CH）及びギ酸又はp-トルエンスルホン酸などの酸との反応により、ベンゾイミダゾール（V）へのIVの環化を達成し得る。IIIを還元するために使用される特定の条件下（例えば、ギ酸中の鉄粉）において、ベンゾイミダゾールVへの変換を1つのポット中で達成し得る。また、IIIとの水素化混合物中にオルトギ酸トリメチルを含めることにより、Vへの直接的な変換を行うことができる。

20

30

【0094】

下記のスキーム2は、「J. Am. Chem. Soc.、（2000）、122、7600」に開示されているようなPd（0）によって媒介される条件下において、N1Hベンゾイミダゾール（VII）がアリール化され得る概説された方法を介して、N-アリールベンゾイミダゾール（V）の形成を達成し得ることを示している。クロマトグラフィー手段を含む（これに限定されない。）当業者に公知の多数の手段により、又は適切な溶媒からの結晶化を通し、生じた位置異性体の分離を達成し得る。ベンゾイミダゾール（VII）は、酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸又はリン酸となど（これらに限定されない。）酸との、アニリド（VII）の環化から生成され得る。次いで、アニリド（VII）は、o-フェニレンジアミンの酸ハロゲン化物もしくは無水物との反応、又はこれらの溶液相試薬の固体支持された様式などの（これらに限定されない。）EDC、DCC、HOAt、HOBt、HATU、TBTU又はCDIなどの（これらに限定されない。）当業者に公知の適切なカップリング試薬の存在下での、カルボン酸との反応により調製できる。R3 = Hである場合、ギ酸アルキル（ギ酸メチルなど）での、VIのホルミル化により、VIIなどの化合物を調製し得る。また、記載されている過程中、VIのV

40

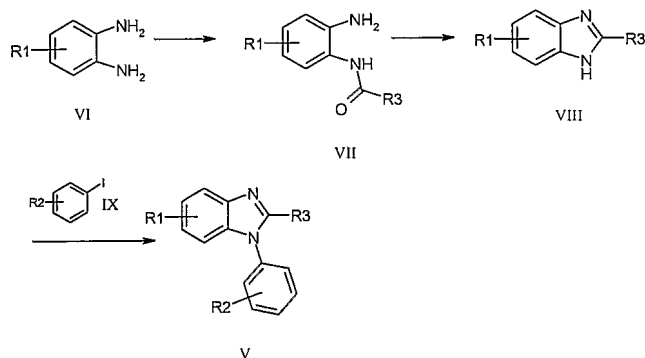
50

I I への変換も、V I I I への部分的又は完全な変換をもたらし得る。

【0095】

【化10】

スキーム2



10

【0096】

出発物質、例えばタイプ I、I I、V I 及び I X の適切な選択を通じて、官能基 R 1 及び R 2 を標的分子中へ導入し得る。この過程を通じ、最終の官能基を直接使用できない場合、又は最終分子を構築するためのその後の化学反応中に、このような官能基を損なう可能性がある場合、別の官能基を使用することができ、続いて、当業者によって容易に決定される方法及び配列中の点において、所望の最終官能基へと変換し得る。

20

【0097】

例えば、このような形質転換の非網羅的なリストには、以下の変換が含まれる。OMe → OH (BBr₃)、NH₂ → Cl (NaNO₂、CuCl)、Br → CN (Pd₂(dba)₃、Zn(CN)₂、DPPF)、Me → CO₂H (KMnO₄)、CO₂H → CO₂Me (MeOH、H₂SO₄)、OH → Oアルキル (アルキルハロゲン化物、塩基)、CO₂H → CONR'R'' (EDC、HOAt、DIPEA、HNR'R'')、Br → CO₂Me (Pd₂(dba)₃、DPPF、CO(g)、MeOH)、Br → CO₂H (tBuLi、CO₂)、Ar-H → Ar-Br (NBS)、CN → CO₂H (濃H₂SO₄)、Br → NR'R'' (Pd₂(dba)₃、DPPF、HNR'R'')。

【0098】

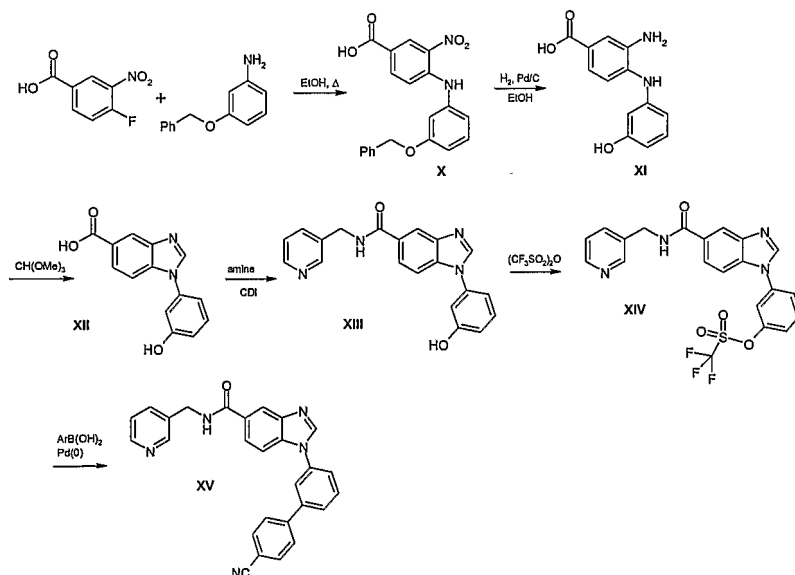
下記のスキーム3及びスキーム4には、請求の範囲に記載される標的分子の調製の例が示されている。

30

【0099】

【化11】

スキーム3



40

50

【0100】

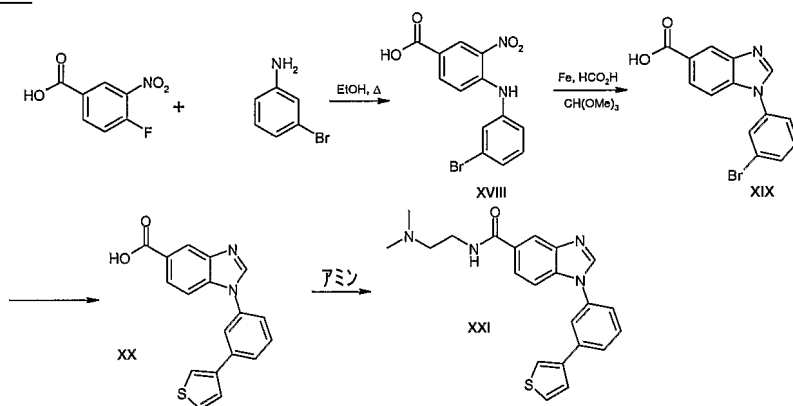
3-ベンジルオキシアニリンの、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸との縮合が、エタノール中での加熱を通じて起こってXが得られ、Xは、エタノール中の10% Pd/C上での接触水素化により還元されて、フェニレンジアミン(XI)を与え得る。オルトギ酸トリメチルの過剰とともに加熱することにより、ベンズイミダゾール(XII)へのXIの環化が達成される。3-ピリジニルメチルアミンとの、1,1'-カルボニルジイミダゾールによって媒介されるカップリングにより、アミドXIIIが得られ、塩基の存在下において、無水トリフルオロメタンスルホン酸を用いて、同アミドのトリフラートに変換することができる。次いで、このトリフラートは、4-シアノフェニルボロン酸とPd(0)媒介カップリングを行い、XVを与える。

10

【0101】

【化12】

スキーム4



20

【0102】

スキーム4において、オルトギ酸トリメチルの存在下において、ギ酸中の鉄を使用するワンポット還元-環化操作により、ベンズイミダゾールXIXを形成する。次いで、上記のように、Pd(0)触媒の存在下において、このプロモ誘導体をアリールボロン酸とカップリングし、XXなどの中間ビアリール分子を生じることが可能で、次いで、中間ビアリール分子は、同様に、EDC及びHOBTなどの試薬の存在下で、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミンなどのアミンとカップリングしてXXIなどの請求の範囲に記載されている標的分子を提供し得る。

30

【0103】

定義：EDC＝エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドヒドロクロリド、HOAt＝1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール、HOBT＝1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、CDI＝1,1'-カルボニルジイミダゾール、TBTU＝O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート、HATU＝アザベンゾトリアゾリル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、DIPEA＝ジイソプロピルエチルアミン、TEA＝トリエチルアミン、DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド、NMP＝N-メチルピロリジノン、DCM＝ジクロロメタン、DMAc＝N,N-ジメチルアミノピリジン、TFA＝トリフルオロ酢酸、Boc＝tブトキシカルボニル、Fmoc＝フルオレニルメチルオキシカルボニル、DMSO＝ジメチルスルホキシド、AcOH＝酢酸、OMs＝OSO₂Me、OTs＝OSO₂-(4-Me)Ph、OTf＝OSO₂CF₃、DPPF＝Pd₂(dba)₃、NBS＝N-ブロモスクシンイミド、HCl(水性)＝塩酸水溶液、DMA＝N,N-ジメチルアセトアミド、MeOH＝メタノール、EtOH＝エタノール、HOAc＝酢酸、EtOAc＝酢酸エチル、THF＝テトラヒドロフラン、hplc＝高性能液体クロマトグラフィー、PS-TFP＝ポリスチレン担持テトラフルオロフェノール樹脂、PS-HOBT＝ポリスチレン担持1-ヒドロキシベンゾトリアゾール樹脂、DIC＝1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、IMS＝工業用変性アルコール、NMM＝N-メチルモルホリン

40

50

、Pd/C＝パラジウム担持炭素、Pd(PPh₃)₄＝テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、Cs₂CO₃＝炭酸セシウム、Pd₂(dba)₃＝トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、BINAP＝1,1'-ビナフチル、Pd(OAc)₂＝パラジウム(II)アセタート、K₂CO₃＝炭酸カリウム、MeCN＝アセトニトリル、DCC＝1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、HPLC＝高速液体クロマトグラフィー、rt又はr.t.＝室温、MTP＝マイクロタイタープレート、min＝分、h＝時間、d＝日。

【0104】

N-置換ベンズイミダゾールの調製のための一般的手順

a) 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(25.58g、138mmol)及びアニリン(138mmol)を、エタノール(400mL)中に溶解し、N₂雰囲気下で16時間、混合物を加熱還流した。室温に冷却し、生じた黄色/オレンジ色の沈殿物をろ過により単離し、メタノールで洗浄して、4-アニリノ-3-ニトロ安息香酸を得た。例：4-{[3-プロモフェニル]アミノ}-3-ニトロ安息香酸。

10

【0105】

b) 次いで、この未精製中間体を、酢酸(366mL)及びオルトギ酸トリメチル(32mL)中に溶解し、適度な発熱を生じながら、鉄粉(<10ミクロン、21.5g、384mmol)を添加した。室温で、N₂雰囲気下、16時間、生じた混合物を攪拌し、攪拌後、過剰の鉄及び随伴する酸化物をろ過によって除去し、CH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を濃縮し、生じた物質をメタノールで粉砕し、N-アリールベンズイミダゾールカルボン酸を得た。例：1-(3-プロモフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸。1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.61(dd, 1H, J=8.4, 8.4Hz), 7.71(dd, 1H, J=8.4, 8.4Hz), 7.73-7.78(m, 2H), 7.96(dd, 1H, J=8.8, 1.6Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.6, 1.6Hz), 8.33(d, 1H, J=0.8Hz)及び8.74(s, 1H); MS(ES+): m/z 317 [Br 79MH+], 319 [Br 81MH+]。

20

【0106】

c) DMF(100mL)中のN-アリールベンズイミダゾールカルボン酸(19.7mmol)、EDC(5.64g、29.5mmol)及びDMAP(0.24g、1.97mmol)の混合物を、3-アミノメチルピリジン(3.19g、29.5mmol)で処理し、混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、DMFを真空除去し、残留物をDCM(150mL)中で溶解し、生じた溶液を水(3×50mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮し、1-10%MeOH/DCMで溶出するシリカゲル上で、粗生成物をクロマトグラフにかけた。こうして単離した物質を結晶化により更に精製し、N-アリールベンズイミダゾールカルボキサミドを得た。例：1-(3-プロモフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。1H NMR(1:1DMSO-d₆:CDCl₃, 400MHz): δ 4.64(d, 2H, J=5.9Hz), 7.29(dd, 1H, J=7.8, 4.8Hz), 7.51-7.60(m, 3H), 7.65(ddd, 1H, J=7.5, 1.7, 1.7Hz), 7.75(dd, 1H, J=1.7, 1.7Hz), 7.78(ddd, 1H, J=7.9, 1.8, 1.8Hz), 7.99(dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 8.29(s, 1H), 8.46(d, 1H, J=1.2Hz), 8.49(ddd, 1H, J=4.8, 1.4Hz), 8.65(d, 1H, J=1.7Hz), 8.85(t, 1H, J=5.8Hz); MS(ES+): m/z 407 [Br 79MH+], 409 [Br 81MH+]。

30

40

【0107】

或いは:

a) エタノール15mL中の4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(21.6mmol)及びアニリン(43.2mmol)を、アルゴン下において、還流しながら5時間攪拌し

50

、オレンジ色の沈殿物を形成した。12時間後、不均一な反応混合物を1N HCl（水性）50mL中に注ぎ、水100mLで希釈した。溶液を20分間攪拌し、次いで沈殿物をろ過して、4-アニリノ-3-ニトロ安息香酸を生成した。例：4-〔〔3-（ベンジルオキシ）フェニル〕アミノ〕-3-ニトロ安息香酸。

【0108】

b) THF（100mL）中の4-アニリノ-3-ニトロ安息香酸（20.1mmol）の溶液を、10% Pd/C（500mg）とともに充填し、反応フラスコを排気して、その後、H₂（g）を3回投入した。混合物を、激しく12時間攪拌し、その後、珪藻土を通して混合物をろ過し、ろ液を真空濃縮して、所望の3-アミノ-4-アニリノ安息香酸を得た。例：3-アミノ-4-〔（3-ヒドロキシフェニル）アミノ〕安息香酸。

10

【0109】

c) ギ酸（40mL）中の3-アミノ-4-アニリノ安息香酸（20.1mmol）の溶液を、オルトギ酸トリメチル（2.4mL、22.0mmol）とともに投入し、3時間加熱還流して、その後、混合物を室温に冷却し、12時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O 150mL中に注ぎ、20分間攪拌して、沈殿物を生成し、ろ過により単離して、1-アリール-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た。例：1-（3-ヒドロキシフェニル）-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸。

【0110】

d) DMF（5mL）中の1-アリール-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸（0.39mmol）の溶液を、CDI（95mg、0.58mmol）で処理し、15分間攪拌して、白い沈殿物を形成した。続いて、第1級又は第2級アミン（0.78mmol）を添加し、混合物を一晩攪拌した後、H₂O 75mL中に注ぎ、その後、固体を形成し、ろ過により単離し、1-アリール-N-（置換）-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを得た。所望の生成物が、反応溶液から又は作業中に形成しない場合において、水を添加し、有機溶媒（通常はEtOAc）中へ抽出して、乾燥させ、抽出物を濃縮することにより単離し、次いで、シリカゲル上での分取HPLC又は順相クロマトグラフィーにより、残留物を精製した。

20

【実施例】

【0111】

（実施例R1）

30

1-（4'-シアノ-1,1'-ビフェニル-3-イル）-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

1-（3-プロモフェニル）-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド（上記の一般的方法に従って調製、80mg、0.20mmol）及び4-シアノフェニル硼酸（57mg、0.39mmol）の混合物を含有するフラスコを排気し、N₂（2×）を補充した。最低限の空気曝露で、Pd（PPh₃）₄（34mg、0.029mmol）をこの混合物へ一度に添加した。フラスコを再度排気し、N₂（3×）を補充した。DME-EtOH（4：1v/v、2mL）及び水性Na₂CO₃（2M、0.6mL）の脱気した溶液を、シリンジにより添加し、N₂下において、室温で10分間、溶液を攪拌し、続いて85℃で19時間攪拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、ろ過し、Watersの質量指向HPLC精製システムを使用して精製した。アセトニトリルからの更なる再結晶により、1-（4'-シアノ-1,1'-ビフェニル-3-イル）-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを、白い固体（18.5mg、22%の収率）として生成した。MS（ES+）：m/z 430（100）[MH⁺]。1H NMR（400MHz, CD₃OD）：δ = 8.66（s, 1H）, 8.61（d, J = 2.4Hz, 1H）, 8.45（dd, J = 4.8Hz, 1.2Hz, 1H）, 8.34（dd, J = 1.0Hz, 0.4Hz, 1H）, 7.99（t, J = 1.6Hz, 1H）, 7.88-7.86（m, 3H）, 7.86-7.82（m, 4H）, 7.80（t, J = 8.0Hz, 1H）, 7.74（d, J = 8.8Hz, 2H）, 7.43（dd, J = 8.4Hz, 5.2Hz, 1

40

50

H), 7.67 (s, 2H)。

【0112】

適切なボロン酸誘導体を使用し、実施例R1に対する上記の方法に従って、次の化合物を調製した。

【0113】

(実施例R2)

N-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+): m/z 411 [MH⁺]

(実施例R3)

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

MS (ES+): m/z 394 (100) [MH⁺]

(実施例R4)

1-(3'-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+): m/z 457 (100) [MH⁺]

(実施例R5)

1-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+): m/z 430 (100) [MH⁺]

(実施例R6)

1-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+): m/z 449 (100) [MH⁺]

(実施例R7)

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

MS (ES+): m/z 406 (100) [MH⁺]

(実施例R8)

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

MS (ES+): m/z 485 (100) [MH⁺]

(実施例R9)

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

t-BuLi (1.7M、0.60mL、1.0mmol)を、-78℃にて、THF (2mL)中の3-ブロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロール (144mg、0.476mmol)の溶液へ滴下した。室温で40分間、反応混合物を攪拌した後、この混合物に、B(OMe)₃ (0.27mL、2.38mmol)を素早く添加した。反応物を-78℃で19分間攪拌し、その後、冷却浴を取り除いた。室温に達した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、未精製ボロン誘導体を白い固体として取得し、1-(3-ブロモフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (86mg)、DME (3.5mL)、2Mの水性Na₂CO₃ (1.0mL)を添加した。ゆっくりとN₂流を通すことにより、混合物をバージした。最低限の空気曝露で、Pd(PPh₃)₄ (56mg、0.048mmol)を素早く添加した。ゆっくりとN₂流を通すことにより、混合物を再度バージした後、N₂下において18時間、この混合物を加熱還流し、次いで室温まで冷却し、セライトを通してろ過して、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂中の0-9% MeOH)により精製した。物質を再結晶化し (CH₃CN)、表題化合物を白い固体として得た。

10

20

30

40

50

MS (ES+) : m/z 394.44 (100) [MH⁺].

【0114】

(実施例 R10)

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

1-(3-ブロモフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (85 mg, 0.209 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg, 0.040 mmol) 及び Ag₂O (45 mg, 0.196 mmol) の混合物を、1-メチル-2-トリブチルスタニル-1H-ピロール (0.391 g, 1.06 mmol) を投入したフラスコへ一度に加えた。フラスコを排気し、N₂ (2×) を充填して、次いで無水 DMF (3.0 mL) を投入した。室温で5分間攪拌した後、N₂ 下において、反応混合物を90℃で2日間加熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、1Mの水性KF (3 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。続いて、セライトを通してろ過し (MeOHを使用してセライトをすすぐ。)、MDPSにより精製して、生成物を白い固体として得た。MS (ES+) : m/z 408.46 (100) [MH⁺].

10

【0115】

(実施例 R11)

2-ニトロフェニルボロン酸を使用し、実施例 R1 に対する上記の方法に従って、1-(2'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを調製した。MS (ES+) : m/z 450 (100) [MH⁺].

20

【0116】

(実施例 R12)

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

1-(3-ブロモフェニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (80 mg, 0.196 mmol, 4049-79-2)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0.0196 mmol) 及び Ag₂O (45 mg, 0.196 mmol) の混合物を含有するフラスコを排気し、N₂ (2×) を充填し、無水 DMF (0.5 mL) を投入した。2-トリブチルスタニルチアゾール (367 mg, 0.306 mmol) を、バイアルからシリンジで添加し、後に、このバイアルを2回分のDMF (2×0.75 mL) ですすぎ、各1回分を反応混合物に添加した。室温で5分間攪拌した後、N₂ 下において、反応混合物を、100℃まで21時間加熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、MeOHで~50 mLに希釈し、1Mの水性KF (4 mL) で処理し、一晩室温で攪拌した。次いで、セライトを通してろ過し (MeOHを使用してセライトをすすぐ。)、分取TLC (9:1 DCM:MeOH) により精製して、未精製物質を取得し、MDPSによりこの物質を精製して、生成物を白い固体として得た。MS (ES+) m/z 412.31 (100) [MH⁺].

30

【0117】

(実施例 R13)

N-メチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : 334.1 (100) [MH⁺].

40

【0118】

(実施例 R14)

N-メチル-1-[3-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 317.2 (100) [MH⁺].

【0119】

(実施例 R15)

50

N-エチル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 348. 1 (100%) [MH⁺].

【0120】

(実施例 R16)

N-エチル-1-[3-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 331. 2 (100%) [MH⁺].

【0121】

(実施例 R17)

N-メチル-1-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 329. 2 (100%) [MH⁺].

【0122】

(実施例 R18)

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 391. 2 (100%) [MH⁺].

【0123】

(実施例 R19)

1-[3'-(アセチルアミノ)-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 385. 1 (100%) [MH⁺].

【0124】

(実施例 R20)

1-(3'-クロロ-4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 380. 1 (100%) [MH⁺].

【0125】

(実施例 R21)

1-[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 372. 1 (100%) [MH⁺].

【0126】

(実施例 R22)

1-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 404. 2 (100%) [MH⁺].

【0127】

(実施例 R23)

N-メチル-1-(2'-フェノキシ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 420. 1 (100%) [MH⁺].

【0128】

(実施例 R24)

1-[3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES⁺): m/z 370. 1 (100%) [MH⁺].

【0129】

(実施例 R25)

10

20

30

40

50

N-メチル-1-〔3'-〔(メチルスルホニル)アミノ〕-1, 1'-ビフェニル-3-イル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 421. 1 (100%) [MH⁺].

【0130】

(実施例 R 2 6)

1-〔3-(5-クロロチエン-2-イル)フェニル〕-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 367. 9 (100%) [MH⁺].

【0131】

(実施例 R 2 7)

N-メチル-1-(3-チエン-2-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

無水DMF (0. 6 mL) 中の、1-(3-ブロモフェニル)-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (20 mg、0. 06 mmol) 及びチオフェン-2-ボロン酸 (9. 0 mg、0. 073 mmol) の溶液へ、Pd (PPh₃)₄ (3. 5 mg、0. 003 mmol) を添加し、続いて水 (0. 16 mL) 中のNa₂CO₃ (19 mg、0. 18 mmol) の溶液を添加した。マイクロ波中で10分間、反応物を照射した (200 W、150 °C)。冷却後、セライトを通して反応混合物をろ過し、EtOAc (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で洗浄し、続いて飽和塩水溶液 (3×10 mL) で洗浄して、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固した。固相抽出により、未精製生成物を精製し (Isolute SAX、続いてIsolute SCX)、N-メチル-1-(3-チエン-2-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを灰白色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ 8. 57 (s, 1H), 8. 27 (d, J=2 Hz, 1H), 7. 89-7. 86 (m, 2H), 7. 78 (d, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 66-7. 62 (m, 2H), 7. 52-7. 54 (m, 2H), 7. 45 (d, J=5. 1 Hz, 1H), 7. 12 (dd, J=3. 5 Hz, 1. 5 Hz, 1H), 2. 97 (s, 3H); MS (ES+) : m/z 333. 9 (100%) [MH⁺].

【0132】

(実施例 R 2 8)

1-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 327. 9 (100%) [MH⁺].

【0133】

(実施例 R 2 9)

N-メチル-1-(4'-メチル-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 342. 0 (100%) [MH⁺].

【0134】

(実施例 R 3 0)

1-(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル)-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 345. 9 (100%) [MH⁺].

【0135】

(実施例 R 3 1)

1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 320. 0 (100%) [MH⁺].

【0136】

(実施例 R 3 2)

10

20

30

40

50

N-(tert-ブチル)-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 376. 1 (100%) [MH⁺].

【0137】

(実施例 R 33)

1-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 347. 2 (100%) [MH⁺].

【0138】

(実施例 R 34)

1-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-N-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 361. 2 (100%) [MH⁺].

【0139】

(実施例 R 35)

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 404. 2 (100%) [MH⁺].

【0140】

(実施例 R 36)

1-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 417. 2 (100%) [MH⁺].

【0141】

(実施例 R 37)

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1-(3-チエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 404. 1 (100%) [MH⁺].

【0142】

(実施例 R 38)

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1-(3-ピロール-2-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 387. 2 (100%) [MH⁺].

【0143】

(実施例 R 39)

N-メチル-1-[3-(2-ナフチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 378. 1 (100%) [MH⁺].

【0144】

(実施例 R 40)

N-メチル-1-[4'-(メチルスルホニル)-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 406. 1 (100%) [MH⁺].

【0145】

(実施例 R 41)

1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 383. 9 (100%) [MH⁺].

【0146】

(実施例 R 42)

10

20

30

40

50

N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕-1-（3-ピロール-2-イルフェニル）-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 374. 2 (100%) [MH⁺].

【0147】

（実施例 R 4 3）

N-（ピリジン-3-イルメチル）-1-〔3-（1H-ピロール-1-イル）フェニル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 394. 4 (100%) [MH⁺].

【0148】

（実施例 R 4 4）

N-（1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル）-1-〔3-（1H-ピロール-1-イル）フェニル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS (ES+) : m/z 437. 4 (100%) [MH⁺].

【0149】

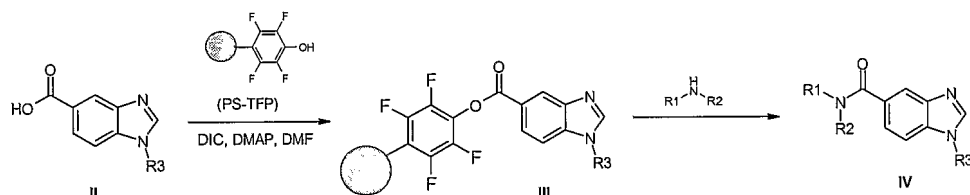
コンビナトリアルライブラリー及び方法

以下のスキーム中に例示されているポリマー支援溶液相合成（樹脂の「捕捉及び放出（capture and release）」）法に従って、本発明のコンビナトリアルライブラリーの実施例を調製した。適切な溶媒、温度、圧力及び他の反応条件は、当業者によって容易に選択し得る。同様に、適当な出発物質は、市販されており又は当業者により容易に調製可能である。

【0150】

【化13】

スキーム C 1



【0151】

スキーム C 1 では、慣用の縮合試薬の使用により、N1-置換されたベンズイミダゾール-5-カルボン酸（I I）を、市販のポリスチレン担持テトラフルオロフェノール樹脂（PS-TFP）へ結合させること（Salvino, J. W. et al. Comb. Chem. 2000, 2, 691-697）から、N1-置換されたベンズイミダゾール-5-カルボキサミド（I V）を生成し得る。DMAPを伴うDICは、好ましいカップリング試薬の組み合わせである。ポリマー担持された1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（PS-HOBT）及びポリマー担持されたニトロフェノールなどの安定した活性エステルを提供する他のポリマー担持された試薬は、PS-TFPの代わりに使用可能な代替の樹脂である。

【0152】

負荷効率の更に正確な測定値を提供するために¹⁹F NMRを使用することができるが、通常、樹脂の負荷は増量によって測定し得る。一般的に、80%超の負荷を達成することが可能である。これらの樹脂結合した活性エステルは、比較的安定しており、不活性雰囲気下において、冷蔵庫中に保管可能である。

【0153】

ポリマー担持されたベンズイミダゾールカルボン酸（I I I）の、第1級又は第2級アミンの限量との反応は、典型的には、単一できれいな反応生成物である所望のベンズイミダゾール（I V）を確実に提供する。生成物の放出の有効性は、アミンの求核性によって決まり、結果的として、開裂反応は、長い反応時間にわたって行われる可能性がある。

【0154】

10

20

30

40

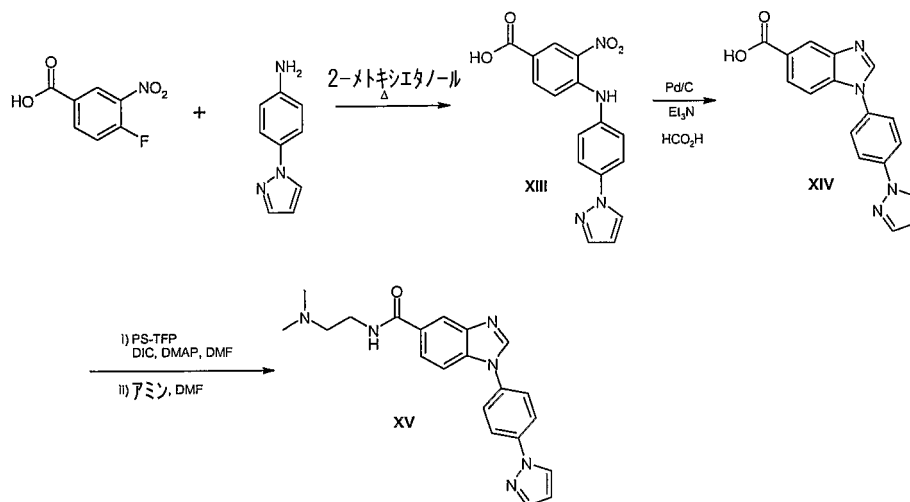
50

スキーム 1、スキーム 2 及びスキーム 3 中の上記の方法並びに下記のスキーム中の方法を含む（これらに限定されない）多数の方法により、本方法の構築ブロックとして必要とされるベンズイミダゾール酸（I I）を調製し得る。記載の過程を使用して標的ライブラリーの代表的な要素の調製の実施例が、下記のスキーム C 4～C 7 に示されている。

【0155】

【化14】

スキーム C 4



10

20

【0156】

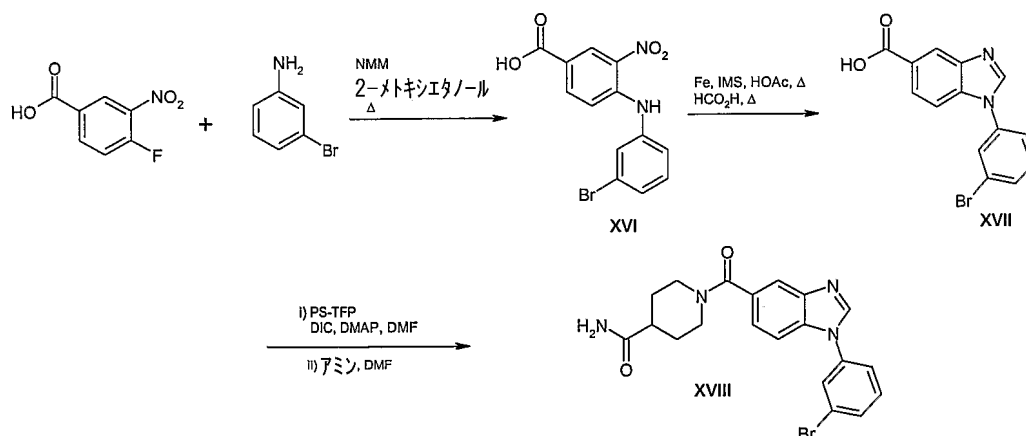
4-ピラゾリルアニリンを2-メトキシエタノール中の4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸とともに加熱し、て（X I I I）を取得し、ギ酸を加えたトリエチルアミン中の10% Pd/Cを使用して還元的環化を行い、ベンズイミダゾール（X I V）を得ることが可能である。D I C/D M A Pを介して、生じたベンズイミダゾールカルボン酸（X I V）をP S-T F P上に充填することにより、担持されたベンズイミダゾール酸が得られ、多岐にわたるアミンでこれを開裂させて、対応するベンズイミダゾールカルボキサミドを提供し得る。開裂アミンとしてN, N-ジメチルエチレンジアミンを使用することにより、実施例はベンズイミダゾール（X V）を与える。

30

【0157】

【化15】

スキーム C 5



40

【0158】

2-メトキシエタノール中のNMMとの加熱を通じて、3-ブロモアニリンの、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸との縮合が起こって（X V I）が得られ、I M S中の鉄/酢酸に続いてギ酸を使用するワンポット還元-環化操作によってこれを反応させて、ベンズイミダゾール（X V I I）を得る。D I C/D M A Pを介して、生じたベンズイミダゾール

50

ルカルボン酸 (XVII) を PS-TFP 上に充填することにより、担持されたベンズイミダゾール酸が得られ、多岐にわたるアミンでこれを開裂させて、対応するベンズイミダゾールカルボキサミドを提供し得る。開裂アミンとしてイソニペコタミドを使用することにより、示されている実施例は、ベンズイミダゾール (XVII) を与える。

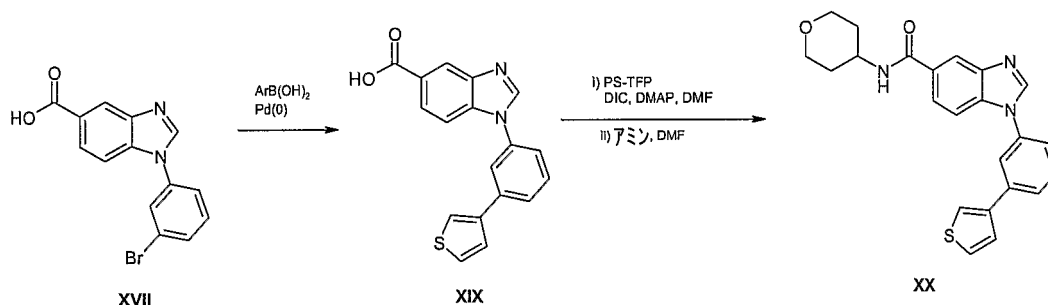
【0159】

様々な金属触媒カップリング操作により、(XVII) などの中間プロモベンズイミダゾールを更に形質転換して、例えば、ビアリール、アリール-ヘテロアリール又はアリールアミンベンズイミダゾールカルボン酸を与えることができ、これらの例がスキーム 6 及びスキーム 7 に示されている。金属によって触媒されるアリール化は、ベンズイミダゾール酸に対して効果的に進行するが、金属によって触媒されるアミノ化に対しては、対応するベンズイミダゾールメチルエステルが好ましい。誘導化されたベンズイミダゾールカルボン酸を PS-TFP 上に充填し、続いて、多岐にわたるアミンでこれを開裂させて、対応するベンズイミダゾールカルボキサミドを提供し得る。示されている例では、4-アミノテトラヒドロピランによる、樹脂が結合した各酸の開裂により、ベンズイミダゾール (XX) が得られ、又はエチルアミンを用いた開裂によって、ベンズイミダゾール (XXIV) 及び (XXVI) が得られた。

【0160】

【化 16】

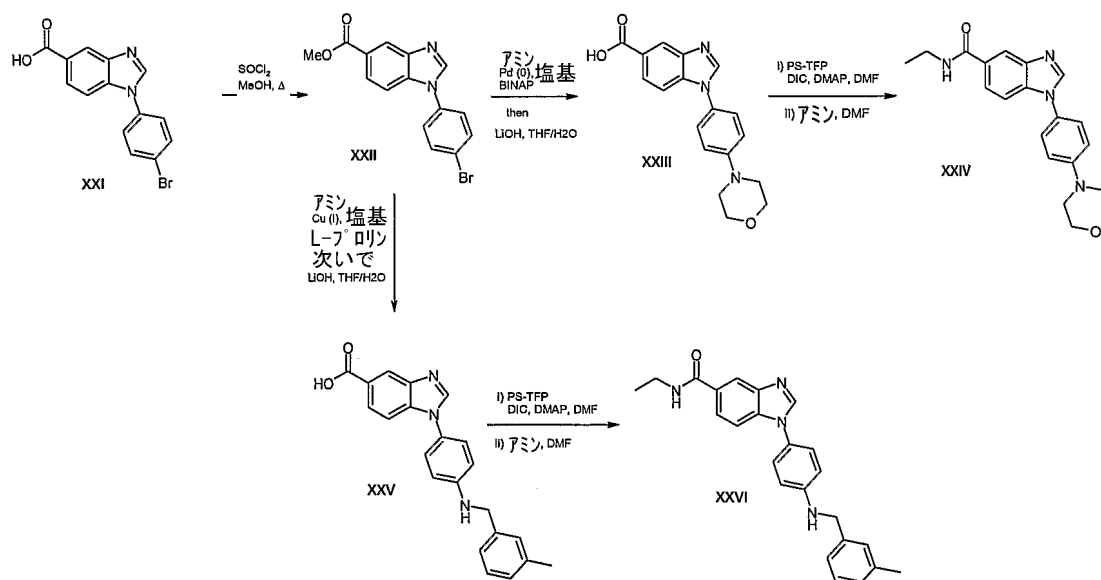
スキーム C 6



【0161】

【化 17】

スキーム C 7



【0162】

N1-置換ベンズイミダゾール-5-カルボン酸の調製のための一般的手順

a) 2-メトキシエタノール (750 mL) 中の、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸

10

20

30

40

50

(0.27 mol)、アニリン(0.32 mol)及びNMM(32.5 mL)を、アルゴン下において、還流しながら24時間攪拌した。懸濁液を減圧下で濃縮し、1 MのHCl(水性)で1.5時間にわたり、残留物を超音波処理した。生じたオレンジ色の固体をろ過により単離し、水で洗浄して、乾燥させ、次いで t -ブチルメチルエーテルで超音波処理し、ろ過により単離して乾燥させた。必要に応じて、再結晶により生成物を更に精製し、4-アニリノ-3-ニトロ安息香酸を生成した。例：4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-ニトロ安息香酸。(場合によって、例えば、複素芳香族アニリンを用いて、反応混合物からNMMを取り除くことが可能である。)

【0163】

b) IMS(又はエタノール)(300 mL)中の4-アニリノ-3-ニトロ安息香酸(0.099 mol)の攪拌溶液へ、鉄粉(33.2 g、0.594 mol)及び氷酢酸(300 mL)を添加した。生じた混合物を3時間加熱還流し、次いで減圧下で濃縮乾燥させた。ギ酸(300 mL)を添加し、生じた混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を氷上に注ぎ、水(2000 mLまで)で希釈し、30分間攪拌した。生じたゼラチン状の混合物をろ過し、残留物を水で洗浄した。粗生成物を水中で懸濁し、2 M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し(pH 10~12へ)、次いでMeOH(500 mL)及びDMF(100 mL)を添加した。懸濁液をセライトを通してろ過し、脱色炭を溶液に添加して、懸濁液をセライトを通して再度ろ過した。ろ液を真空濃縮し、生じた固体の残留物を水中で懸濁し、2 M塩酸で酸性化した(pH 2~3へ)。混合物を1.5時間超音波処理した。生じた沈殿物をろ別し、水で洗浄して、乾燥させ、所望の1-アリール-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た。例：1-(3-ブロモフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.9 (br. s), 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J=0.8$ Hz), 8.00 (dd, 1H, $J=1.6, 1.6$ Hz), 7.96 (dd, 1H, $J=8.8, 1.6$ Hz), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, $J=8.4, 8.4$ Hz) 及び 7.61 (dd, 1H, $J=8.4, 8.4$ Hz); R_t 3.22 分において、MS(ES+): m/z 317.1/319.1 [MH^+ ; Br 79/81]; 融点 289-290°C。

【0164】

或いは、4-アニリノ-3-ニトロ安息香酸(5.5 g、0.017 mol)、トリethylアミン(16 mL)及び10% Pd担持炭素(0.2 g)の攪拌した溶液を60°Cに温めた後、ギ酸(10 mL)を滴下した。窒素下において、生じた溶液を還流で20時間攪拌した。セライトのパッドを通して高温混合物をろ過し、ケーキを熱DMF及びEtOHで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残留物を水で粉碎して、ろ過により単離し、MeCNで超音波処理して、 t -ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、所望の1-アリール-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た(場合によって、カラムクロマトグラフィーにより、所望の生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製する必要があった。)。例：1-(4-ピラゾール-1-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸; ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.80 (br. s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.60 (m, 1H); R_t 2.89 分においてMS(ES+): m/z 305.2 [MH^+]; 融点 278-279°C。

【0165】

c) 1-(アリール/ヘテロアリールフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

1-ブロモフェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(3.0 g、9.45 mmol)、アリール/ヘテロアリールボロン酸(1.5 g、11.71 mmol)、Pd(PPh_3) $_4$ (0.55 g、5 mol%)及びDMF(90 mL)を、250 mL

のシュレンク型フラスコに投入した。窒素下において、混合物を室温で15分間攪拌した後、水(12 mL)中の炭酸ナトリウム(4.8 g)の溶液を窒素下で添加した。混合物を24時間還流し、まだ熱いうちにセライトを通してろ過した。セライトを熱DMFで2回洗浄した後、混合したろ液を真空濃縮した。生じた残留物を水中で溶解し、1 M HCl(水性)で酸性化した(pH 4へ)。生じた残留物をろ別し、水で洗浄して、乾燥させた。この粗生成物をアセトニトリルで超音波処理し、ろ別して、*t*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、所望の1-アリール/ヘテロアリールフェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た。例：1-(3-チオフェン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸；¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO)：δ 12.84 (br. s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9 Hz, 1H), 7.78-7.60 (m, 5H)；R_t 3.31分においてMS(ES+)：m/z 321.2(100%) [MH⁺]；融点274-275℃。

10

【0166】

d) 1-(アミノイルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

a. 0-5℃において、MeOH(200 mL)中の1-ブロモフェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(20 g、0.063 mol)の攪拌した懸濁液へ、塩化チオニル(10 mL、0.137 mol)を滴下した。還流しながら反応物を18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。固体の残留物を冷水で粉碎し、水酸化アンモニウム水溶液で塩基性化し、DCMで抽出した。抽出物を水で洗浄し、塩水溶液で洗浄して、MgSO₄上で乾燥させ、真空濃縮して、対応する1-ブロモフェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを得た。例：1-(4-ブロモフェニル)-1H-ベンズイミダゾールカルボン酸メチルエステル。

20

【0167】

b. パラジウム触媒のアミノ化：ジオキサン(100 mL)中の1-ブロモフェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(5.0 g、0.0151 mol)、当該アミン(2.0 g、0.0227 mol)、Cs₂CO₃(8.6 g、0.0264 mol)、Pd₂(dba)₃(0.28 g、0.3 mmol、2 mol%)及びBINAP(0.56 g、0.9 mmol、6 mol%)の混合物を、90℃で64時間攪拌した。反応混合物を水上に注ぎ、EtOAcで数回抽出した。混合抽出物を水で洗浄し、ブライン水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空濃縮して、未精製の1-(アミノイルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの生成物を取得し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。例：1-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル。(Pd₂(dba)₃に代わるPd(OAc)₂、ジオキサンに代わるトルエンも、この反応に対して使用可能である。)

30

【0168】

c. 又は、銅触媒のアミノ化：DMSO(40 mL)中の、1-ブロモフェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(3.0 g、9.0 mmol)、当該アミン(1.63 g、13.5 mmol)、K₂CO₃(2.49 g、18.0 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.171 g、0.9 mmol)及びL-プロリン(0.21 g、1.8 mmol)の混合物を、90℃で63時間攪拌した。5%塩化アンモニウム水溶液及びEtOAc間に、冷却した混合物を分配した。有機層を分離し、水相をEtOAcで逆抽出した。混合有機抽出物を塩水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空濃縮して、未精製1-(アミノイルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの生成物を取得し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。例：1-[4-(3-メチルベンジルアミノ)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル。

40

【0169】

50

d. 2 : 1 の THF / 水 (3 0 m L) 中の 1 - (アミノ - イル - フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (3 . 0 g 、 8 . 9 m m o l) 及び塩化リチウム (0 . 6 4 g 、 2 6 . 7 m m o l) の混合物を、6 0 ° C で 5 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、5 % 塩酸水溶液で酸性化した。残留固体をろ別し、水で洗浄して、乾燥させ、所望の 1 - (アミノ - イル - フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸を得た。例：1 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸；¹H NMR (DMSO - d₆ , 2 5 0 MHz) : δ 1 2 . 8 5 (b r . s , 1 H) , 8 . 5 8 (s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 4 (t , J = 4 . 6 H z , 4 H) , 3 . 3 7 (t , J = 4 . 3 H z , 4 H) ; R_t 2 . 8 6 分において MS (E S +) : m / z 3 2 2 . 2 [M H ⁺] (1 0 0 %) ; 融点 2 6 9 - 2 7 0 ° C .

10

【0170】

及び 例：1 - [4 - (3 - メチル - ベンジルアミノ) - フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸；¹H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 MHz) : δ 1 2 . 8 0 (b r . s , 1 H) , 8 . 4 8 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 1 7 (m , 3 H) , 7 . 0 6 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 6 . 6 7 (b r . t , N H) , 4 . 3 0 (d , J = 4 . 4 H z , 2 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) ; R_t 3 . 6 9 分において MS (E S +) : m / z 3 5 7 . 2 [M H ⁺] (1 0 0 %) ; 融点 2 1 7 - 2 1 8 ° C .

20

【0171】

e. 或いは、水溶性酸の調製に対し、次の改良された処理が好ましかった：反応混合物から有機溶媒を除去した後、Amberlyst IR-120 (陽) イオン交換樹脂を、攪拌した残留物の水溶液へ、pH 6 に達するまで少量ずつ添加した。混合物をろ過し、樹脂を MeOH で洗浄した。混合したろ液を減圧下で濃縮乾燥させ、トルエンとの共蒸留により、残留水を取り除いた。未精製の油状残留物を超音波処理し、次いで MeCN 中で一晩攪拌し、一般的には結晶物質を取得して、ろ別し、MeCN で洗浄して、真空乾燥させ、所望の 1 - (アミノ - イル - フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸を得た。

30

【0172】

上記は、構築ブロックからベンズイオミダゾールのコンビナトリアルライブラリーを作成する一般的方法において使用するための構築ブロックを形成する様々な方法について記載している。

【0173】

N1 - 置換されたベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドの調製のための一般的方法
PS-TFP (1 . 3 2 m m o l / g 、 3 5 0 m g 、 0 . 4 6 2 m m o l) 、 N1 - 置換 - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 2 2 m g 、 0 . 6 9 3 m m o l) 及び DMAP (3 3 m g 、 0 . 2 7 7 m m o l) の混合物を含有するフラスコへ、DMF (約 1 0 m L) を投入し、室温で 1 0 分間振盪した。DIC (2 6 2 m g 、 2 . 0 7 9 m m o l) を添加し、室温で 3 日間、反応物を振盪した。反応物をろ過し、樹脂を DMF (3 5 m L) 、 THF (1 5 m L) 及び DCM (1 5 m L) で洗浄した後、真空オーブン中で一晩乾燥させた。

40

【0174】

ポリマー結合された、N1 - 置換された 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (8 6 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) の一部を、室温にて 3 日間、DMF (1 m L) 中の前記アミン (3 0 0 u L 、 0 . 2 m o l / m L 、 約 0 . 9 当量) の溶液で処理した。反応物をろ過し、樹脂を DMF (0 . 9 m L) で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、所望の N1 - 置換されたベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミドを生成した。例：N - メチル - 1 - (3

50

ーチエン-3-イルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.7 (m, 5H), 2.85 (d, 3H); MS (ES+): m/z 334.1 (100%) [MH⁺]; R_t 3.40分。

【0175】

樹脂からの開裂が、85%超の所要純度(220nmにてUV検出器により測定されるとき)で目的のアミド生成物をもたらさない場合、UV又は質量指向のHPLCのいずれかにより、化合物を精製した。

【0176】

自動化合成の詳細

TitanTM樹脂ディスペンサー又はArgoscoopTMのいずれかを使用して、96ウェルMTPの必要な数のウェルへ、樹脂(0.075mmol)を送達し、液体ハンドラー(例: Tecan GenesisTM)を用いて、DMF(0.7mL)を各ウェルに加えた。次に、液体ハンドラー(例: Tecan GenesisTM)を使用して、適切なウェルに、各アミン300μL(0.2mmol/mLでアミンのストック溶液から)を加えた。96ウェルMTPを加熱密封し、室温で3日間振盪した。次いで、フィルタープローブを備えた液体ハンドラーを使用し(例: Zinsser Analytic LISSYTM)、液体を樹脂から吸引して、樹脂をDMF(900μL)で洗浄した。LCMS分析に対し、この溶液20μLを採取し、MeOH(80μL)で希釈した。最後に、GenevacTMを使用して、反応溶液の大部分を乾燥させる。従来のプローブ(400MHzにて作動するVarian Mercury 400スペクトロメーター又は500MHzにて作動するBruker AMX2 500スペクトロメーター)又はフロープローブ(フローインジェクション試料を、Bruker AMX2 500スペクトロメーター、Gilson 215自動サンプラー、加熱トランスファーライン及びBruker 4mm FI-SEI NMRプローブを備えたBruker BESTシステム上で実行処理した。BESTシステムを、XWINNMRソフトウェアV2.6により制御した。)のいずれかを用いて、ライブラリーの一部(15-20%)を¹H NMRによって分析した。

【0177】

精製の詳細

質量指向の精製

質量指向の精製システムは、Micromass Platform LCマスマススペクトロメーター、Waters 600HPLCポンプ、Waters Reagent Manager、Waters 2700自動サンプラー、Waters 996PDA検出器、Waters Fraction Collector II及びWaters Xterra Prep MS C18カラム(19×50mm)から成った。8分間にわたり行われる水/アセトニトリル+0.1%ギ酸の可変勾配で、化合物を溶出した。流速は20mL/分であった。システムは、Mass Lynx及びFraction LynxソフトウェアV3.5により制御された。

【0178】

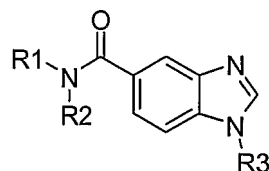
UV指向の精製

4つのWaters Xterra Prep MS C18カラム(19×50mm)を備えた4チャンネルのBiotage Parallelex Flexシステム上で、UV指向の精製を行った。10分間のサイクル時間及び流速20mL/分で、水/アセトニトリル+0.1%ギ酸の勾配を使用し、化合物を溶出した。UV検出は、220nm及び254nmにおいて行った。Biotage Parallelex FlexソフトウェアV2.9により、システムを制御した。

【0179】

ライブラリーの単量体

アミン
【0180】
【化18】



【0181】

ライブラリーの全サブセットに対し使用されるアミン (R1 R2 NH) :

10

1. (アミノメチル) シクロプロパン
2. 2-(2-アミノエチル) ピリジン
3. 2-(アミノメチル) ピリジン
4. 4-(2-アミノエチル) モルホリン
5. テトラヒドロフルフリルアミン
6. ベラチルアミン
7. 1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾロン
8. 5-アミノ-2-メトキシフェノール
9. 3-アミノベンジルアルコール
10. 4-アミノ-m-クレゾール
11. 5-クロロ-2-メチルベンジルアミン
12. 2-(アミノメチル)-5-メチルピラジン
13. 3-(2-アミノエチル) ピリジン
14. 4-(トリフルオロメチル) ピペリジンヒドロクロリド
15. 3-ピコリルメチルアミン
16. 1-(3-アミノプロピル) イミダゾール
17. 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン
18. イソプロピルアミン
19. 2-メチルベンジルアミン
20. 3-メチルベンジルアミン
21. 3-フルオロベンジルアミン
22. 4-フルオロベンジルアミン
23. N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン
24. 4-(3-アミノプロピル) モルホリン
25. DL-1-アミノ-2-プロパノール
26. シクロプロピルミン
27. 2-メトキシエチルアミン
28. ヒスタミン
29. ピペロニルアミン
30. 1-フェニルピペラジン
31. 4-ピペラジノアセトフェノン
32. 1-(2-ピリジル) ピペラジン
33. 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン
34. 4-アセチル-4-フェニルピペリジンヒドロクロリド
35. 1-(3-メトキシフェニル) ピペラジン
36. 1-(4-メトキシフェニル) ピペラジン
37. 1-メチルピペラジン
38. 1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン
39. 1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン
40. 1-(2, 4-ジメトキシフェニル) ピペラジン

20

30

40

50

41. 1-ピペラジンプロパノール
42. 1-(2-モルホリノエチル)ピペラジン
43. 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン
44. 1-(2-フロイル)ピペラジン
45. 1-エチルピペラジン
46. 1-アセチルピペラジン
47. 2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イルエタノン
48. N, N-ジメチルエチレンジアミン
49. 4-ベンジルピペリジン
50. 4-シアノ-4-フェニルピペリジンヒドロクロリド 10
51. 1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン
52. 4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン
53. 1-(4-ピリジル)ピペラジン
54. N-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン
55. N-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン
56. 1-(2-シアノフェニル)ピペラジン
57. 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン
58. 4-ヒドロキシピペリジン
59. 4-ピペリジノピペリジン
60. 4-(1-ピロリジノ)ピペリジン 20
61. イソニペコタミド
62. ピペリジン
63. N, N-ジエチルニペコタミド
64. 3-ピペリジンメタノール
65. 3-ヒドロキシピペリジン
66. 4-ピペラジノインドール
67. 1-(2-ピラジニル)ピペラジン
68. 4-(アミノメチル)ピリジン
69. 4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン
70. 4-メトキシベンジルアミン 30
71. 4-クロロベンジルアミン
72. 1-(テトラヒドロ-2-フロイル)ピペラジン
73. 1-(2-(6-メチルピリジル))ピペラジン
74. 1-(4-シアノフェニル)ピペラジン
75. 3-クロロ-4-メチルベンジルアミン
76. ピロリジン
77. ジエチルアミン
78. 4-ピペラジノインドール
79. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン
80. 2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン 40
81. 1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン
82. 1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン
83. N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン
84. 2, 6-ジメチルモルホリン
85. 8-アザ-1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカン(4-ピペリドンエチレンケタール)
86. N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアセトアミド
87. 2-(4-アミノフェニル)エタノール
88. 3-フルオロ-P-アニシジン
89. p-トルイジン 50

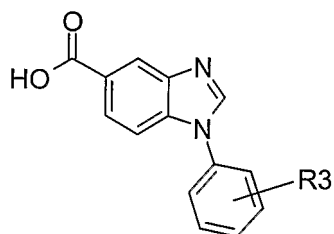
90.	3, 4-エチレンジオキシアニリン	
91.	1-アセチル-6-アミノインドリン	
92.	4-フルオロアニリン	
93.	3-フルオロ-4-メチルアニリン	
94.	p-アニシジン	
95.	3-クロロ-4-フルオロアニリン	
96.	m-アニシジン	
97.	3, 4-ジフルオロアニリン	
98.	3-メトキシベンジルアミン	
99.	4-メチルベンジルアミン	10
100.	3-クロロ-4-メチルアニリン	
101.	3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン	
102.	2-クロロベンジルアミン	
103.	3, 5-ジメトキシベンジルアミン	
104.	2-フルオロベンジルアミン	
105.	3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン	
106.	4-アミノアセトアニリド	
107.	3-アミノ- α -クレゾール	
108.	N1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミド	
109.	1-(2-ピペリジノエチル)ピペラジン	20
110.	1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン	
111.	1-(4-ピリジルメチル)ピペラジン	
112.	N, N-ジメチル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド	
113.	1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペラジン	
114.	1-(3-モルホリノプロピル)ピペラジン	
115.	1-(3-ピロリジノプロピル)ピペラジン	
116.	1-(2-エトキシエチル)ピペラジン	
117.	1-ピリジン-2-イルメチルピペラジン	
118.	(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン	
119.	(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン	30
120.	2-アミノベンジルアルコール	
121.	4-アミノテトラヒドロピラン	
122.	エチルアミン	
123.	メチルアミン	
124.	ベンジルアミン	
125.	シクロヘキサンメチルアミン	
126.	3-(アミノメチル)ピリジン	
127.	ブチルアミン	
128.	2-ピペリジンエタノール	
129.	モルホリン	40
130.	1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン	
131.	n-メチルシクロヘキシルアミン	
132.	2, 4-ジメトキシアニリン	

【0182】

ライブラリーのサブセットA：R3における単純な官能化フェニル
ベンズイミダゾール-5-カルボン酸の構築ブロック

【0183】

【化 19】



【0184】

R3を装着するために使用するアニリン (R3NH₂) : -

10

- A. アニリン
- B. 3-ブロモアニリン
- C. 4-ブロモアニリン
- D. 3'-アミノアセトフェノン
- E. 3'-アミノアセトアニリド
- F. 4'-アミノアセトアニリド
- G. 3-アミノ安息香酸メチル
- H. 4-アミノ安息香酸メチル

【0185】

【表1】

20

表1

下記の表1に列記されているのは、コンビナトリアルライブラリーサブセットAであり、本発明の方法によって形成される。データは、[M+H]⁺ (R_i) の形式で示されている。

サブセットA						
R1R2NH アミン	アニリンA-Fから誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸の構成要素					
	A	B	C	D	E	F
1	292.5 (3.05)	370.0/372.0 (3.55)	370.0/372.0 (3.55)	334.3 (2.55)	349.3 (2.85)	349.2 (2.85)
2	343.3 (2.45)	該当なし	該当なし	385.3 (2.45)	400.4 (2.40)	該当なし
3	329.3 (2.55)	407.0/409.0 (2.95)	407.1/409.1 (2.85)	371.3 (2.40)	386.3 (2.40)	該当なし
4	351.3 (2.50)	該当なし	429.1/431.1 (2.85)	393.3 (2.40)	408.4 (2.45)	該当なし
5	322.3 (2.95)	該当なし	400.0/402.0 (3.45)	364.3 (2.55)	379.3 (2.20)	379.2 (2.80)
6	388.3 (3.20)	該当なし	466.1/468.1 (3.55)	430.4 (3.20)	445.3 (2.95)	445.2 (3.05)
7	該当なし	428.1/430.1 (3.10)	該当なし	392.3 (2.70)	407.4 (2.60)	該当なし

30

サブセットA						
R1R2NH アミン	アニリンA-Fから誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸の構成要素					
	A	B	C	D	E	F
8	360.3 (3.05)	438.0/440.0 (3.45)	438.1/440.1 (3.45)	402.3 (2.20)	417.3 (2.85)	417.2 (2.85)
9	344.3 (3.15)	422.0/424.0 (3.55)	422.1/424.1 (3.55)	386.3 (2.85)	401.3 (3.05)	401.2 (2.95)
10	344.3 (3.00)	422.0/424.0 (3.40)	422.0/424.0 (3.45)	386.3 (2.65)	401.3 (2.80)	401.2 (2.80)
11	該当なし	該当なし	該当なし	418.3/420.3 (3.60)	433.3/435.4 (3.40)	433.2/435.2 (3.45)
12	344.3 (3.05)	該当なし	該当なし	該当なし	401.3 (2.80)	401.2 (2.70)
13	該当なし	421.1/423.1 (2.70)	421.1/423.1 (2.75)	該当なし	400.3 (2.35)	該当なし
14	374.3 (3.60)	452.0/454.0 (3.95)	452.0/454.1 (3.85)	416.3 (3.55)	431.3 (3.35)	431.1 (3.30)
15	343.3 (2.45)	421.0/423.0 (2.85)	421.1/423.1 (3.10)	385.3 (2.30)	400.3 (2.35)	400.2 (2.55)
16	346.3 (2.45)	424.1/426.1 (2.80)	424.1/426.1 (2.70)	388.3 (2.40)	403.4 (2.35)	N/A
17	363.3 (2.80)	該当なし	該当なし	405.4 (2.60)	420.4 (2.65)	420.2 (2.70)
18	280.2 (3.10)	該当なし	358.0/360.0 (3.50)	322.3 (2.90)	337.3 (2.95)	337.2 (2.90)
19	342.3 (3.50)	420.1/422.1 (3.95)	420.0/422.1 (3.80)	384.3 (3.40)	399.3 (3.20)	該当なし
20	342.3 (3.45)	該当なし	該当なし	384.3 (3.40)	399.4 (3.20)	該当なし
21	346.3 (3.30)	424.0/426.0 (3.75)	424.0/426.0 (3.75)	388.3 (3.25)	403.3 (3.20)	該当なし
22	346.3 (3.50)	424.0/426.0 (3.70)	424.0/426.0 (3.70)	388.3 (3.55)	403.4 (3.20)	403.1 (3.15)
23	323.3 (2.40)	該当なし	該当なし	365.3 (2.40)	380.4 (2.40)	該当なし
24	365.3 (2.35)	該当なし	該当なし	407.4 (2.35)	422.4 (2.30)	該当なし
25	296.2 (2.75)	374.0/376.0 (3.25)	374.1/376.1 (3.15)	338.3 (2.75)	353.3 (2.70)	該当なし
26	278.2 (2.80)	該当なし	356.0/358.0 (3.35)	320.3 (2.80)	335.3 (2.65)	335.2 (2.70)
27	296.2 (2.95)	該当なし	該当なし	338.3 (2.70)	353.3 (2.65)	該当なし
28	該当なし	該当なし	該当なし	374.3 (2.35)	389.3 (2.25)	該当なし
29	372.3 (3.30)	450.1/452.1 (3.70)	450.1/452.1 (3.85)	414.3 (3.30)	429.3 (3.05)	429.2 (3.25)
30	383.3 (3.60)	461.1/463.1 (4.00)	該当なし	425.4 (3.55)	440.4 (3.35)	440.2 (3.25)
31	425.3 (3.30)	503.1/505.1 (3.70)	503.1/505.1 (3.60)	467.4 (3.20)	482.4 (3.10)	482.2 (3.10)
32	384.3 (2.65)	該当なし	462.1/464.1 (2.75)	426.4 (2.60)	441.4 (2.40)	441.2 (2.40)
33	398.3 (3.15)	476.1/478.1 (3.55)	476.1/478.1 (3.50)	440.4 (3.10)	455.4 (2.95)	該当なし
34	424.3 (3.70)	502.1/504.1 (4.05)	502.1/504.1 (3.95)	466.4 (3.60)	481.4 (3.45)	481.2 (3.40)
35	413.3 (3.40)	491.1/493.1 (3.90)	491.1/493.1 (4.00)	455.4 (3.35)	該当なし	470.2 (3.40)
36	413.4 (3.25)	該当なし	491.2/493.1 (3.55)	455.4 (3.20)	該当なし	470.3 (3.00)
37	321.3 (2.35)	399.1/401.1 (2.75)	399.1/401.1 (2.70)	363.3 (2.35)	378.4 (2.40)	378.2 (2.30)
38	413.3 (3.30)	該当なし	491.1/493.1 (3.75)	455.4 (3.25)	470.4 (3.10)	470.2 (3.15)
39	351.3 (2.25)	429.1/431.1 (2.55)	429.0/431.0 (2.55)	393.3 (2.25)	408.3 (2.15)	408.2 (2.15)
40	該当なし	該当なし	該当なし	485.4 (3.10)	500.5 (2.90)	該当なし
41	365.3 (2.20)	443.1/445.1 (2.60)	443.0/445.0 (2.55)	407.4 (2.20)	422.3 (2.15)	422.3 (2.20)
42	420.4 (2.40)	498.2/500.2 (2.80)	498.2/500.2 (2.80)	462.4 (2.50)	477.5 (2.35)	477.3 (2.40)
43	399.3 (2.80)	477.1/479.1 (3.35)	477.1/479.1 (3.25)	441.4 (2.70)	456.4 (2.60)	456.2 (2.70)
44	401.3 (2.95)	479.1/481.1 (3.30)	479.1/481.1 (3.30)	443.3 (2.90)	458.4 (2.80)	458.2 (2.75)
45	335.3 (2.25)	413.1/415.1 (2.65)	413.1/415.1 (2.60)	377.3 (2.30)	392.3 (2.20)	392.3 (2.20)
46	349.3 (2.80)	427.1/429.1 (3.25)	427.1/429.1 (3.25)	391.3 (2.85)	406.4 (2.70)	該当なし
47	418.4 (2.50)	496.2/498.2 (2.75)	496.2/498.2 (2.70)	460.4 (2.55)	475.4 (2.40)	該当なし
48	309.3 (2.30)	該当なし	該当なし	351.3 (2.30)	366.3 (2.25)	該当なし
49	該当なし	該当なし	該当なし	438.4 (3.65)	453.4 (3.45)	該当なし
50	407.3 (3.50)	485.1/487.1 (3.80)	該当なし	449.3 (3.50)	464.4 (3.35)	464.2 (3.25)
51	378.4 (2.25)	456.2/458.2 (2.75)	456.2/458.2 (2.75)	420.4 (2.45)	435.4 (2.35)	435.3 (2.35)
52	該当なし	該当なし	該当なし	454.4 (3.20)	469.4 (3.05)	該当なし

10

20

30

40

サブセット A						
R1R2NH アミン	アニリン AーF から誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸の構成要素					
	A	B	C	D	E	F
53	該当なし	462.1/464.1 (2.75)	462.1/464.1 (2.70)	426.4 (2.50)	441.4 (2.40)	N/A
54	399.3 (2.70)	477.1/479.1 (3.40)	477.1/479.1 (3.40)	441.4 (3.05)	456.4 (2.85)	456.2 (2.90)
55	399.3 (2.90)	該当なし	477.1/479.1 (3.65)	441.4 (3.25)	456.4 (3.10)	456.2 (3.05)
56	408.3 (3.00)	486.1/488.1 (4.00)	486.1/488.1 (3.85)	450.4 (3.35)	465.4 (3.25)	465.2 (3.30)
57	336.3 (2.75)	該当なし	該当なし	378.3 (2.65)	393.4 (2.60)	該当なし
58	322.3 (2.60)	該当なし	該当なし	364.3 (2.60)	379.3 (2.45)	該当なし
59	389.4 (2.45)	該当なし	該当なし	431.4 (2.60)	該当なし	該当なし
60	375.4 (2.40)	453.1/455.1 (2.75)	453.1/455.1 (2.70)	417.4 (2.35)	432.4 (2.35)	432.2 (2.30)
61	349.3 (2.60)	427.1/429.1 (2.95)	427.1/429.1 (3.00)	391.3 (2.75)	406.4 (2.60)	該当なし
62	306.3 (3.10)	384.0/386.0 (3.50)	384.0/386.1 (3.55)	348.3 (3.00)	363.3 (2.80)	363.1 (2.90)
63	405.4 (3.25)	483.1/485.1 (3.60)	483.1/485.1 (3.65)	447.4 (3.20)	462.4 (2.95)	462.2 (3.05)
64	336.3 (2.75)	該当なし	該当なし	378.3 (2.70)	393.3 (2.60)	N/A
65	322.3 (2.85)	該当なし	400.1/402.1 (3.05)	364.3 (2.65)	379.3 (2.60)	N/A
66	422.4 (3.25)	500.1/502.1 (3.60)	500.1/502.1 (3.60)	464.4 (3.20)	479.4 (3.00)	N/A
67	385.3 (3.15)	該当なし	463.1/465.1 (3.55)	427.4 (3.10)	442.4 (3.00)	442.2 (2.95)
68	329.3 (2.60)	407.1/409.1 (2.75)	407.1/409.1 (2.75)	371.3 (2.40)	386.3 (2.35)	386.2 (2.35)
69	412.3 (3.90)	490.0/492.0 (4.00)	490.0/492.0 (4.00)	454.3 (3.75)	469.3 (3.65)	469.1 (3.15)
70	358.3 (2.80)	436.1/438.1 (3.65)	436.1/438.1 (3.65)	400.3 (3.20)	415.3 (3.05)	415.2 (3.10)
71	362.2/364.3 (3.60)	440.0/442.0 (4.00)	440.0/442.0 (3.85)	404.3/406.3 (3.70)	419.3/421.3 (3.30)	419.1/421.2 (3.15)
72	405.3 (2.80)	483.1/485.1 (3.35)	483.1/485.1 (3.20)	447.4 (2.70)	462.4 (2.60)	該当なし
73	398.4 (2.60)	476.1/478.1 (2.80)	476.1/478.1 (2.80)	440.4 (2.50)	455.4 (2.50)	455.3 (2.45)
74	408.3 (3.45)	486.1/488.1 (3.70)	486.1/488.1 (3.70)	450.4 (3.30)	該当なし	465.2 (3.15)
75	376.3/378.3 (3.65)	454.1/456.0 (4.00)	454.0/456.0 (3.95)	418.3/420.3 (3.65)	433.3/435.4 (3.40)	該当なし
76	292.3 (3.10)	該当なし	該当なし	該当なし	349.3 (2.90)	該当なし
77	294.3 (3.00)	372.0/374.0 (3.50)	372.0/374.0 (3.45)	336.3 (2.95)	351.3 (2.80)	351.1 (2.75)
78	422.4 (3.30)	500.1/502.1 (3.60)	500.1/502.1 (3.60)	464.4 (3.40)	479.4 (3.10)	479.2 (3.05)
79	304.3 (3.05)	382.1/384.1 (3.50)	382.1/384.1 (3.40)	346.3 (3.10)	361.3 (2.90)	361.2 (2.85)
80	357.3 (2.40)	435.1/437.1 (2.75)	435.1/437.1 (2.75)	399.3 (2.35)	414.4 (2.35)	414.2 (2.35)
81	349.3 (2.40)	427.1/429.1 (2.80)	427.1/429.1 (2.75)	391.4 (2.40)	406.4 (2.35)	406.3 (2.35)
82	375.1/377.1 (2.40) 該当なし	453.1/455.1 (2.80)	453.1/455.1 (2.90)	417.4 (2.35)	432.4 (2.40)	432.2 (2.45)
83	323.3 (2.50)	401.1/403.1 (2.60)	401.1/403.1 (2.65)	365.3 (2.40)	380.4 (2.30)	該当なし
84	336.3 (2.95)	414.1/416.1 (3.40)	414.1/416.1 (3.40)	378.3 (2.55)	393.3 (2.75)	該当なし
85	364.3 (3.10)	該当なし	442.1/444.1 (3.55)	406.3 (2.70)	421.3 (2.95)	該当なし
86	該当なし	該当なし	463.1/465.1 (3.60)	該当なし	該当なし	442.2 (3.00)
87	該当なし	436.1/438.1 (3.40)	436.1/438.1 (3.45)	400.3 (3.05)	該当なし	415.2 (2.85)
88	362.3 (3.65)	440.1/442.1 (3.90)	440.1/442.1 (3.95)	404.3 (3.50)	419.3 (3.40)	419.2 (3.10)
89	328.3 (3.55)	406.1/408.1 (3.85)	406.1/408.1 (3.90)	370.3 (3.50)	385.3 (3.25)	385.2 (3.30)
90	372.3 (3.50)	450.1/452.1 (3.90)	450.1/452.1 (3.75)	414.3 (3.55)	429.4 (3.15)	429.2 (3.25)
91	397.3 (3.20)	475.1/477.1 (3.60)	475.1/477.1 (3.55)	439.4 (3.25)	454.4 (3.05)	454.2 (3.00)
92	332.3 (3.50)	410.1/412.1 (3.80)	410.0/412.0 (3.80)	374.3 (3.45)	389.3 (3.25)	389.1 (3.15)
93	該当なし	424.1/426.1 (4.05)	424.1/426.1 (4.15)	388.3 (3.85)	403.4 (3.45)	該当なし
94	344.3 (3.35)	該当なし	該当なし	386.3 (3.30)	401.3 (3.10)	該当なし
95	366.3/368.3	該当なし	該当なし	該当なし	423.3/425.3 (3.50)	該当なし

10

20

30

40

サブセットA						
R1R2NH アミン	アニリンA-Fから誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸の構成要素					
	A	B	C	D	E	F
	(3.75)					
96	344.3 (3.65)	該当なし	該当なし	該当なし	401.3 (3.40)	該当なし
97	該当なし	該当なし	428.0/430.0 (3.95)	該当なし	該当なし	該当なし
98	358.3 (3.35)	436.1/438.1 (3.85)	436.1/438.1 (3.75)	400.3 (3.30)	415.3 (3.05)	該当なし
99	342.3 (3.70)	420.1/422.1 (3.85)	420.0/422.1 (3.75)	384.3 (3.50)	399.3 (3.40)	399.2 (3.20)
100	362.3/364.3 (3.85)	該当なし	440.0/442.0 (4.30)	404.3/406.3 (3.50)	419.3/421.3 (3.55)	該当なし
101	該当なし	474.0/476.0 (3.90)	474.0/476.0 (3.95)	該当なし	該当なし	453.1 (3.40)
102	362.2/364.2 (3.50)	440.0/442.0 (4.00)	440.0/442.0 (3.90)	404.3/406.3 (3.45)	419.3/421.3 (3.25)	419.1/421.2 (3.25)
103	388.3 (3.55)	該当なし	該当なし	該当なし	445.3 (3.35)	445.2 (3.10)
104	該当なし	該当なし	該当なし	388.3 (3.30)	403.3 (3.10)	403.2 (3.25)
105	該当なし	該当なし	該当なし	454.3 (3.80)	469.4 (3.45)	469.1 (3.50)
106	371.3 (2.95)	449.1/451.1 (3.35)	449.1/451.1 (3.35)	413.3 (3.00)	428.4 (2.70)	428.2 (2.80)
107	該当なし	該当なし	422.1/424.1 (3.55)	該当なし	該当なし	401.2 (2.95)
108	385.3 (3.00)	463.1/465.1 (3.35)	463.1/465.1 (3.35)	427.3 (2.95)	442.4 (2.70)	442.2 (2.85)
109	418.4 (2.30)	496.2/498.2 (2.70)	該当なし	460.5 (2.30)	475.5 (2.25)	該当なし
110	434.4 (2.35)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
111	398.4 (2.50)	該当なし	該当なし	該当なし	455.4 (2.50)	該当なし
112	392.4 (2.20)	470.1/472.1 (2.65)	470.1/472.1 (2.60)	434.4 (2.40)	449.4 (2.20)	該当なし
113	392.4 (2.10)	470.1/472.1 (2.30)	470.1/472.1 (2.40)	434.4 (1.95)	449.4 (2.00)	449.3 (2.05)
114	434.4 (2.25)	512.2/514.2 (2.50)	512.2/514.2 (2.50)	476.5 (2.15)	491.4 (2.15)	491.3 (2.20)
115	418.4 (2.05)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	475.3 (2.05)
116	379.4 (2.50)	457.1/459.1 (2.85)	457.1/459.1 (2.85)	421.4 (2.50)	436.4 (2.45)	436.2 (2.45)
117	398.4 (2.40)	該当なし	該当なし	440.4 (2.35)	該当なし	該当なし
118	429.3 (3.15)	507.1/509.1 (3.45)	507.1/509.1 (3.50)	471.4 (2.65)	486.4 (2.90)	486.2 (2.95)
119	429.3 (3.30)	507.1/509.1 (3.15)	507.1/509.1 (3.65)	471.4 (3.15)	486.4 (3.15)	486.2 (3.10)
120	該当なし	該当なし	422.1/424.1 (3.60)	386.3 (3.05)	該当なし	401.2 (3.00)
124	328.2 (3.30)	406.2/408.2 (3.60)	406.2/408.2 (3.55)	370.3 (3.25)	385.2 (3.00)	該当なし
125	該当なし	412.3/414.3 (3.90)	412.3/414.3 (3.90)	376.4 (3.55)	391.3 (3.30)	該当なし
126	329.3 (2.30)	407.4/409.4 (2.70)	407.2/409.2 (2.65)	371.2 (2.50)	386.3 (2.30)	該当なし
127	294.2 (3.35)	372.2/374.2 (3.70)	372.2/374.2 (3.70)	336.3 (3.35)	351.3 (3.10)	該当なし
128	350.3 (2.85)	428.3/430.3 (3.20)	428.3/430.3 (3.20)	392.3 (2.90)	407.4 (2.70)	該当なし
129	308.2 (2.70)	386.2/388.2 (3.10)	386.2/388.2 (3.10)	350.3 (2.75)	365.3 (2.55)	該当なし
130	413.4 (3.30)	491.3/493.3 (3.65)	491.3/493.3 (3.65)	455.4 (3.35)	470.4 (3.15)	該当なし
131	334.2 (3.60)	412.3/414.3 (3.90)	412.3/414.2 (3.95)	376.4 (3.55)	391.3 (3.30)	該当なし
132	374.3 (3.35)	452.3/454.3 (3.65)	該当なし	416.3 (3.30)	431.3 (3.10)	該当なし
合計	111	84	96	116	116	73

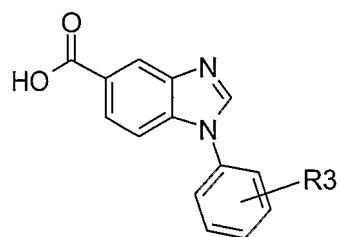
合計=各ベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロックから調製された化合物の数

【0186】

ライブラリーのサブセットB：市販のアニリンから得られるピアリール
ベンズイミダゾール-5-カルボン酸の構築ブロック

【0187】

【化 20】



【0188】

R3を装着するために使用するアニリン (R3NH₂) : -

10

I. 5-(3-アミノフェニル)テトラゾール

J. 3-(1H-ピロール-1-イル)アニリン

K. 4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン

L. 4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)アニリン

【0189】

【表 2】

表 2

下記の表 2 に列記されているのは、コンビナトリアルライブラリーサブセット B であり、
本発明の方法により形成される。データは、 $[M+H]^+$ (R_i) の形式で示されている。

サブセット B				
R1R2NH アミン	アニリン I-L から誘導されたベンズイミダゾールカルボン酸構築ブロック			
	I	J	K	L
1	360.3 (2.90)	該当なし	358.3 (3.20)	該当なし
2	411.3 (2.40)	408.4 (2.80)	409.3 (2.60)	該当なし
3	397.3 (2.60)	該当なし	395.3 (2.60)	該当なし
4	419.4 (2.35)	416.4 (2.85)	417.4 (2.65)	該当なし
5	390.3 (2.75)	387.3 (3.30)	388.3 (3.05)	該当なし
6	456.4 (3.05)	453.4 (3.60)	454.4 (3.25)	該当なし
7	418.4 (2.60)	415.4 (3.10)	416.3 (2.80)	該当なし
8	428.3 (2.90)	425.3 (3.45)	426.3 (3.15)	該当なし
9	412.3 (3.05)	409.3 (3.60)	410.3 (3.30)	該当なし
10	該当なし	409.3 (3.45)	410.3 (3.10)	該当なし
11	444.4/446.4 (3.40)	441.4/443.4 (3.95)	442.4/444.4 (3.70)	該当なし
12	412.3 (2.75)	409.3 (3.35)	410.3 (3.05)	該当なし
13	411.3 (2.35)	408.4 (2.70)	409.3 (2.60)	該当なし
14	442.3 (3.35)	該当なし	440.3 (3.70)	該当なし
15	該当なし	該当なし	409.3 (2.60)	該当なし
16	414.4 (2.60)	411.4 (2.80)	412.3 (2.60)	該当なし
17	431.4 (2.75)	428.4 (3.20)	429.4 (2.95)	該当なし
18	該当なし	345.3 (3.60)	346.3 (3.25)	該当なし
19	410.4 (3.25)	407.4 (3.85)	408.3 (3.50)	該当なし
20	該当なし	407.4 (3.75)	408.3 (3.55)	該当なし
21	414.3 (3.20)	411.3 (3.75)	412.3 (3.45)	該当なし
22	414.4 (3.35)	411.3 (3.95)	412.3 (3.50)	該当なし

10

20

30

サブセットB				
R1R2NH アミン	アニリン I-1 から誘導されたベンズイミダゾールカルボン酸構築ブロック			
23	391.4 (2.35)	388.4 (2.80)	389.4 (2.60)	該当なし
24	433.4 (2.40)	430.4 (2.75)	431.4 (2.50)	該当なし
25	該当なし	361.3 (3.30)	362.3 (2.95)	該当なし
26	346.3 (2.65)	343.3 (3.35)	344.3 (3.00)	該当なし
27	364.3 (2.75)	361.3 (3.25)	362.3 (2.95)	該当なし
28	該当なし	397.3 (2.65)	398.3 (2.45)	該当なし
29	440.4 (3.15)	437.4 (3.65)	438.4 (3.35)	該当なし
30	該当なし	448.4 (4.00)	449.4 (3.70)	該当なし
31	493.4 (3.15)	490.4 (3.70)	491.4 (3.40)	該当なし
32	452.4 (2.55)	449.4 (2.95)	450.4 (2.65)	該当なし
33	466.4 (3.00)	463.4 (3.50)	464.4 (3.25)	該当なし
34	該当なし	489.4 (4.05)	490.4 (3.70)	該当なし
35	481.4 (3.20)	該当なし	479.4 (3.50)	該当なし
36	該当なし	478.4 (3.65)	479.4 (3.35)	該当なし
37	389.4 (2.35)	386.4 (2.75)	387.3 (2.50)	該当なし
38	481.4 (3.25)	478.4 (3.75)	479.4 (3.40)	該当なし
39	419.3 (2.20)	416.4 (2.75)	417.4 (2.45)	該当なし
40	該当なし	508.5 (3.55)	該当なし	該当なし
41	433.4 (2.25)	430.4 (2.65)	431.4 (2.30)	該当なし
42	488.5 (2.30)	485.5 (2.60)	486.5 (2.60)	該当なし
43	467.4 (2.65)	464.4 (3.20)	465.4 (2.90)	該当なし
44	469.4 (2.85)	466.4 (3.40)	467.4 (3.10)	該当なし
45	403.4 (2.25)	400.4 (2.60)	401.4 (2.40)	該当なし
46	417.4 (2.75)	414.4 (3.30)	415.3 (3.00)	該当なし
47	486.4 (2.45)	483.4 (2.90)	484.4 (2.65)	該当なし
48	377.7 (2.30)	374.3 (2.70)	375.3 (2.45)	393.2 (2.75)
49	該当なし	461.4 (4.05)	該当なし	該当なし
50	475.4 (3.35)	該当なし	473.4 (3.60)	該当なし
51	該当なし	443.4 (2.80)	444.4 (2.50)	該当なし
52	480.4 (3.10)	477.4 (3.65)	478.4 (3.35)	該当なし
53	452.4 (2.45)	449.4 (2.85)	450.4 (2.60)	該当なし
54	467.4 (2.90)	464.4 (3.50)	465.4 (3.15)	該当なし
55	467.4 (3.10)	該当なし	465.4 (3.45)	該当なし
56	該当なし	該当なし	474.4 (3.50)	該当なし
57	404.4 (2.65)	401.4 (3.20)	402.3 (2.85)	該当なし
58	該当なし	387.4 (3.05)	388.3 (2.75)	該当なし
59	該当なし	454.4 (2.90)	455.4 (2.70)	該当なし

10

20

30

40

サブセットB				
R1R2NH アミン	アニリン I-L から誘導されたベンズイミダゾールカルボン酸構築ブロック			
60	443.4 (2.35)	440.4 (2.70)	441.4 (2.50)	該当なし
61	417.4 (2.55)	414.3 (3.05)	415.3 (2.75)	該当なし
62	374.3 (2.95)	371.3 (3.55)	372.3 (3.15)	該当なし
63	473.4 (3.10)	470.4 (3.65)	471.4 (3.30)	該当なし
64	404.4 (2.65)	401.3 (3.25)	402.3 (2.85)	該当なし
65	390.3 (2.60)	387.3 (3.15)	388.3 (3.00)	該当なし
66	490.4 (3.05)	該当なし	488.4 (3.30)	該当なし
67	453.4 (3.00)	450.4 (3.60)	451.4 (3.25)	該当なし
68	397.3 (2.45)	394.3 (2.85)	395.3 (2.55)	該当なし
69	480.4 (3.55)	477.4 (4.05)	478.3 (3.95)	該当なし
70	426.4 (3.10)	423.3 (3.65)	424.3 (3.05)	該当なし
71	430.3/432.3 (3.55)	427.4/429.4 (4.05)	該当なし	該当なし
72	473.4 (2.65)	470.4 (3.20)	471.4 (2.80)	該当なし
73	466.4 (2.50)	463.4 (2.95)	464.4 (2.70)	該当なし
74	476.4 (3.20)	該当なし	474.4 (3.40)	該当なし
75	444.4/446.4 (3.15)	該当なし	442.4/444.4 (3.25)	該当なし
76	360.3 (2.95)	357.3 (3.60)	358.3 (3.15)	該当なし
77	362.3 (2.90)	359.3 (3.20)	360.3 (3.10)	該当なし
78	490.4 (3.10)	487.4 (3.45)	488.3 (3.25)	該当なし
79	372.3 (2.90)	369.3 (3.55)	370.3 (3.25)	該当なし
80	該当なし	422.4 (2.85)	423.4 (2.55)	該当なし
81	417.4 (2.40)	414.4 (2.60)	415.4 (2.55)	該当なし
82	443.4 (2.45)	440.4 (2.85)	441.4 (2.55)	該当なし
83	391.4 (2.30)	388.4 (2.80)	該当なし	該当なし
84	404.4 (2.80)	401.3 (3.45)	402.3 (3.10)	該当なし
85	432.4 (3.00)	429.3 (3.60)	430.3 (3.20)	該当なし
87	426.3 (2.90)	423.3 (3.50)	該当なし	該当なし
88	430.4 (3.10)	427.4 (3.90)	428.4 (3.75)	該当なし
89	396.4 (3.10)	393.4 (3.90)	394.4 (3.60)	該当なし
90	該当なし	437.4 (3.90)	438.4 (3.50)	該当なし
92	400.3 (2.95)	該当なし	398.3 (3.55)	該当なし
93	該当なし	該当なし	412.4 (3.80)	該当なし
94	該当なし	409.3 (3.70)	410.3 (3.45)	該当なし
95	該当なし	431.3/433.3 (4.05)	該当なし	該当なし
96	412.4 (3.30)	409.4 (3.85)	410.4 (3.70)	該当なし
98	426.4 (3.20)	423.4 (3.70)	424.3 (3.40)	該当なし
99	410.4 (3.30)	407.4 (3.90)	408.4 (3.75)	該当なし

10

20

30

40

サブセットB				
R1R2NH アミン	アニリンI-Lから誘導されたベンズイミダゾールカルボン酸構築ブロック			
100	430.3/432.3 (3.55)	427.4/429.4 (4.15)	該当なし	該当なし
102	430.3/432.3 (3.25)	427.3/429.4 (3.85)	428.3/430.3 (3.60)	該当なし
103	456.4 (3.25)	453.4 (3.80)	454.4 (3.65)	該当なし
104	414.4 (3.15)	411.4 (3.75)	412.3 (3.45)	該当なし
105	480.4 (3.65)	477.4 (4.15)	478.4 (3.75)	該当なし
106	439.4 (2.80)	436.3 (3.35)	437.3 (3.10)	該当なし
108	453.4 (2.85)	450.4 (3.40)	451.4 (3.10)	該当なし
109	486.5 (2.25)	483.5 (2.70)	484.5 (2.50)	該当なし
110	502.4 (2.30)	該当なし	500.4 (2.50)	該当なし
111	466.4 (2.45)	463.4 (2.90)	該当なし	該当なし
112	460.4 (2.25)	457.4 (2.15)	458.4 (2.40)	該当なし
113	460.4 (2.05)	457.4 (2.45)	458.4 (2.00)	該当なし
114	502.4 (2.20)	499.5 (2.55)	500.5 (2.15)	該当なし
115	486.4 (2.05)	483.5 (2.50)	484.5 (2.25)	該当なし
116	447.4 (2.45)	444.4 (2.80)	445.4 (2.65)	該当なし
118	497.4 (2.95)	494.4 (3.50)	495.4 (3.20)	該当なし
119	497.4 (3.15)	494.4 (3.70)	495.4 (3.40)	該当なし
121	該当なし	該当なし	該当なし	406.2 (溶媒の先頭)
122	該当なし	該当なし	該当なし	350.1 (3.10)
124	396.3 (3.05) 公知化合物	393.3 (3.65)	394.3 (3.30)	該当なし
125	402.3 (3.35)	399.4 (3.90)	400.4 (3.60)	該当なし
126	397.3 (2.35)	394.3 (2.75)	395.3 (2.50)	該当なし
127	362.3 (3.15)	359.3 (3.80)	360.3 (3.45)	該当なし
128	該当なし	415.3 (3.35)	416.3 (2.95)	該当なし
129	376.3 (2.60)	373.3 (3.25)	374.3 (2.90)	該当なし
130	481.4 (3.20)	478.4 (3.75)	479.4 (3.45)	該当なし
131	402.3 (3.35)	399.4 (4.00)	400.3 (3.65)	該当なし
132	該当なし	該当なし	440.4 (3.40)	該当なし
合計	100	107	114	3

合計=各ベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロックから調製された化合物の数

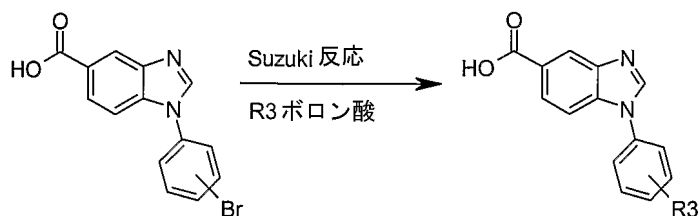
【0190】

ライブラリーのサブセットB1：プロモアニリンから誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸との、ボロン酸のスズキ反応から得られるビアリール

ベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロック

【0191】

【化 2 1】



【0192】

3-ブロモフェニルベンズイミダゾール-5-カルボン酸とともに使用される R3 ボロン酸には、以下のものが含まれる。

M. チオフェン-3-ボロン酸

O. 1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロールボロン酸*

P. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン

Q. 3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸

R. ピリジン-3-ボロン酸

【0193】

4-ブロモフェニルベンズイミダゾール-5-カルボン酸とともに使用される R3 ボロン酸には、以下のものが含まれる。

N'. チオフェン-2-ボロン酸

O'. 1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロールボロン酸*

P'. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン

Q'. 3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸

R'. ピリジン-3-ボロン酸

* 1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロールボロン酸を用いて、反応及び処理中に、ピロール窒素の Boc 保護基を取り除き、所望のベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た。生じた非保護のベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロックを、その後、P S-T F P 上に充填し、ピロール N の保護を更に必要とせず、概説されている方法に対して使用した。

【0194】

【表 3】

表 3

下記の表 3 に列記されているのは、コンビナトリアルライブラリー-サブセット B 1 であり、本発明の方法によって形成される。データは、 $[M+H]^+$ (R_t) の形式で示されている。

サブセット B 1					
R1R2NH アミン	N 1-ブロモフェニルと R 3 ボロン酸との反応から誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸構築ブロック				
	M	N'	O*	O*	P
48	391.2 (2.90)	391.2 (2.80)	374.3 (2.75)	374.2 (2.65)	375.2 (2.45)
121	404.2 (3.50)	404.1 (3.45)	387.2 (3.45)	387.2 (溶媒の先頭)	388.2 (2.85)
122	348.1 (3.50)	348.1 (3.45)	331.2 (3.45)	331.2 (3.20)	332.2 (2.85)
123	334.1 (3.65)	334.1 (3.35)	317.2 (3.20)	317.1 (3.10)	318.2 (2.75)
合計	4	4	4	4	4
サブセット B 1					
R1R2NH アミン	N 1-ブロモフェニルと R 3 ボロン酸との反応から誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸構築ブロック				

サブセット B 1					
R1R2NH アミン	N 1-プロモフェニルと R 3 ボロン酸との反応から誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸構築 ブロック				
	P'	Q	Q'	R	R'
48	375.2 (2.35)	404.2 (2.80)	404.2 (2.60)	386.2 (2.40)	386.2 (2.15)
121	該当なし	417.2 (3.15)	417.3 (溶媒の先頭)	399.2 (2.70)	399.2 (2.60)
122	332.2 (3.00)	361.2 (3.20)	361.2 (3.35)	343.2 (2.65)	343.2 (2.60)
123	318.2 (2.70)	347.2 (3.10)	347.2 (3.10)	329.2 (2.70)	329.1 (2.45)
合計	3	4	4	4	4

合計＝各ベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロックから調製される化合物の数

10

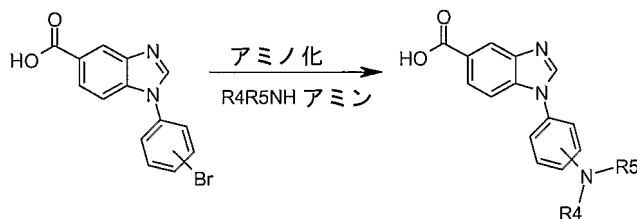
【0195】

ライブラリーのサブセット C：プロモアニリンから誘導されるベンズイミダゾールカルボン酸を用いた、列記されている R 4 R 5 NH アミンのアミノ化反応から得られるアリアルアミン

ベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロック

【0196】

【化22】



20

【0197】

3-プロモフェニルベンズイミダゾール-5-カルボン酸とともに使用される R 4 R 5 NH アミンには、以下のものが含まれる。

S. モルホリン

U. 3-クロロベンジルアミン—実施例なし

V. 3-(アミノメチル)ピリジン

W. 2, 6-ジメチルアニリン—実施例なし

30

【0198】

4-プロモフェニルベンズイミダゾール-5-カルボン酸とともに使用される R 4 R 5 NH には、以下のものが含まれる。

S'. モルホリン

T'. 3-メチルベンジルアミン

U'. 3-クロロベンジルアミン—実施例なし

V'. 3-(アミノメチル)ピリジン

W'. 2, 6-ジメチルアミン—実施例なし

【0199】

40

【表 4】

表 4

下記の表 4 に列記されているのは、コンビナトリアルライブラリーサブセット C であり、
本発明の方法により形成される。データは、 $[M+H]^+$ (R_t) の形式で示されている。

サブセット C					
R ¹ R ² NH アミン	R ⁴ R ⁵ NH アミンとの N1-プロモフェニルの反応から誘導されるベンズイミダゾール カルボン酸構築ブロック				
	S	S'	T'	V	V'
48	該当なし	394.3 (溶媒の先頭)	428.3 (3.00)	該当なし	415.1 (2.15)
121	407.3 (溶媒の先頭)	407.2 (3.05)	441.2 (3.65)	428.2 (2.75)	428.2 (2.60)
122	351.2 (溶媒の先頭)	351.2 (2.85)	385.2 (3.70)	372.1 (2.50)	372.1 (2.40)

サブセット C					
R ¹ R ² NH アミン	R ⁴ R ⁵ NH アミンとの N1-プロモフェニルの反応から誘導されるベンズイミダゾール カルボン酸構築ブロック				
	S	S'	T'	V	V'
123	337.2 (溶媒の先頭)	337.2 (2.75)	371.2 (3.40)	該当なし	該当なし
合計	3	4	4	2	3

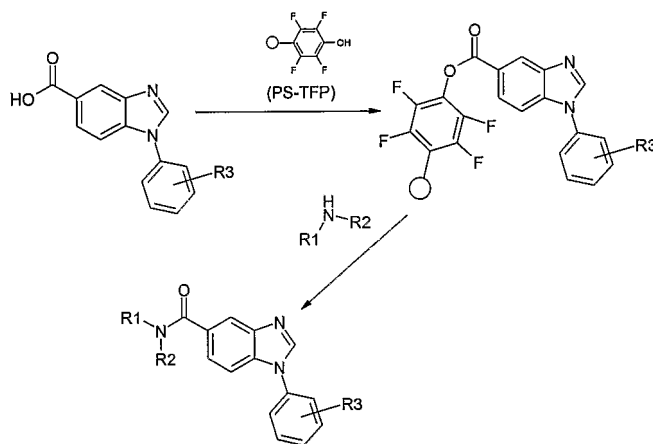
合計＝各ベンズイミダゾール-5-カルボン酸構築ブロックから調製された化合物の数

【0200】

従って、本発明は、反応：

【0201】

【化 23】



【0202】

(R^1 及び R^2 は、独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル、

1-6 個の独立の、ハロ、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_{0-2}R^{12}$ 、CN、OH 若しくは場合により置換されたアリール置換基で場合により置換された C_{0-8} アルキル；

$-C_{0-8}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル-O- C_{0-8} アルキル、

$-C_{0-8}$ アルキル-N(C_{0-8} アルキル)(C_{0-8} アルキル)、

$-C_{0-8}$ アルキル-S(O)₀₋₂- C_{0-8} アルキル；又は

1-4 個の独立の、 C_{0-8} アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルであり；

又はR¹及びR²は、これらが結合している窒素とともに、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-アリール又は-C₀₋₈アルキル-ヘテロアリール基で場合により置換された複素環基を形成し；

R³は、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、C₀₋₈アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-S(O)₀₋₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}COR^{3 2}、-NR^{3 1}CONR^{3 2}R^{3 3}、-CONR^{3 1}R^{3 2}、S(O)₀₋₂R^{3 1}、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCHF₂で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3}、R^{3 1}、R^{3 2}及びR^{3 3}は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル、

1-6個の独立の、ハロ、-CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CO₂(C₀₋₈アルキル)、S(O)₀₋₂N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂(C₀₋₈アルキル)、CN、OH、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル；

-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、

-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、

-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、

-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキルであり；又は、

1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである。))

によって形成される少なくとも3つのベンゾイミダゾールを含むコンビナトリアルライブラリーが含まれる。

【0203】

本発明は、ポリマーに支持されたベンゾイミダゾールカルボン酸の、(アミノメチル)シクロプロパン；2-(2-アミノエチル)ピリジン；2-(アミノメチル)ピリジン；4-(2-アミノエチル)モルホリン；テトラヒドロフルフリルアミン；ベラトリルアミン；1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾロン；5-アミノ-2-メトキシフェノール；3-アミノベンジルアルコール；4-アミノ-m-クレゾール；5-クロロ-2-メチルベンジルアミン；2-(アミノエチル)-5-メチルピラジン；3-(2-アミノエチル)ピリジン；4-(トリフルオロメチル)ピペリジン；3-ピコリルメチルアミン；1-(3-アミノプロピル)イミダゾール；1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジン；イソプロピルアミン；2-メチルベンジルアミン；3-メチルベンジルアミン；3-フルオロベンジルアミン；4-フルオロベンジルアミン；N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン；4-(3-アミノプロピル)モルホリン；DL-1-アミノ-2-プロパノール；シクロプロピルアミン；2-メトキシエチルアミン；ヒスタミン；ピペロニルアミン；1-フェニルピペラジン；4-ピペラジノアセトフェノン；1-(2-ピリジル)ピペラジン；4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン；4-アセチル-4-フェニルピペリジン；1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン；1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン；1-メチルピペラジン；1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン；1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン；1-(2,4-ジメトキシフェニル)ピペラジン；1-ピペラジンプロパノール；1-(2-モルホリノエチル)ピペラジン；1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン；1-(2-フロイル)ピペラジン；1-エチルピペラジン；1-アセチルピペラジン；2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イルエタノン；N,N-ジメチルエチレンジアミン；4-ベンジルピペリジン；4-シアノ-4-フェニルピペリジンヒドロクロリド；1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン；4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン；1-(4-ピリジル)ピペラジン；N-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン；N-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン；1-(2-シアノフェニル)ピペラジン；4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン；4-ヒド

10

20

30

40

50

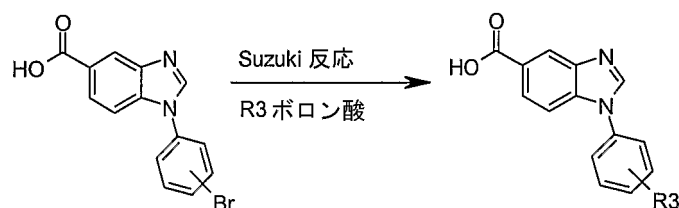
ロキシピペリジン；4-ピペリジノピペリジン；4-(1-ピロリジノ)ピペリジン；イソニペコタミド；ピペリジン；N, N-ジエチルニペコタミド；3-ピペリジンメタノール；3-ヒドロキシピペリジン；4-ピペラジノインドール；1-(2-ピラジニル)ピペラジン；4-(アミノメチル)ピリジン；4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン；4-メトキシベンジルアミン；4-クロロベンジルアミン；1-(テトラヒドロ-2-フロイル)ピペラジン；1-(2-(6-メチルピリジル))ピペラジン；1-(4-シアノフェニル)ピペラジン；3-クロロ-4-メチルベンジルアミン；ピロリジン；ジエチルアミン；4-ピペラジノインドール；1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン；2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン；1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン；1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン；N, N, N'-トリメチルエチレンアミン；2, 6-ジメチルモルホリン；8-アザ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(4-ピペリドンエチレンケタール)；N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアセトアミド；2-(4-アミノフェニル)エタノール；3-フルオロ-p-アニシジン；p-トルイジン；3, 4-エチレンジオキシアニリン；1-アセチル-6-アミノインドリン；4-フルオロアニリン；3-フルオロ-4-メチルアニリン；p-アニシジン；3-クロロ-4-フルオロアニリン；m-アニシジン；3, 4-ジフルオロアニリン；3-メトキシベンジルアミン；4-メチルベンジルアミン；3-クロロ-4-メチルアニリン；3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン；2-クロロベンジルアミン；3, 5-ジメトキシベンジルアミン；2-フルオロベンジルアミン；3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン；4-アミノアセトアニリド；3-アミノ-o-クレゾール；N1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミド；1-(2-ピペリジノエチル)ピペラジン；1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン；1-(4-ピリジルメチル)ピペラジン；N, N-ジメチル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド；1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペラジン；1-(3-モルホリノプロピル)ピペラジン；1-(3-ピロリジノプロピル)ピペラジン；1-(2-エトキシエチル)ピペラジン；1-ピリジン-2-イルメチルピペラジン；(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン；(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメタノン；2-アミノベンジルアルコール；4-アミノテトラヒドロピラン；エチルアミン；メチルアミン；ベンジルアミン；シクロヘキサンメチルアミン；3-(アミノメチル)ピリジン；ブチルアミン；2-ピペリジンエタノール；モルホリン；1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン；n-メチルシクロヘキシルアミン；又は2, 4-ジメトキシアニリンから選択されるアミンとの反応から形成される少なくとも3つのベンズイミダゾールを含むコンビナトリアルライブラリーが含まれる。

【0204】

本発明には、R3置換されたN-フェニルベンゾイミダゾールカルボン酸を形成させるための、ボロン酸とN-ブロモフェニルベンゾイミダゾールカルボン酸とのSuzuki反応、

【0205】

【化24】



【0206】

(R3は、1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、C₀₋₈アルキル-シクリル、ハロ、OH、-NR³¹S(O)₀₋₂R³²、-S(O)₀₋₂NR³¹R³²、-NR³¹COR³²、-NR³¹CONR³²R³³、-CONR³¹R³²、S(O)₀₋₂R³¹、-O-アリール、-O-ヘタリール、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCH

F₂で場合によって置換された、アリール又はヘタリール基であり；

R^{3 1}、R^{3 2}及びR^{3 3}は、各々独立に、

ヘテロシクリル置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル、

1-6個の独立の、ハロ、-CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CON(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-N(C₀₋₈アルキル)CO₂(C₀₋₈アルキル)、S(O)₀₋₂N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、-NR^{1 1}S(O)₀₋₂(C₀₋₈アルキル)、CN、OH、又は場合により置換されたアリール置換基で場合により置換されたC₀₋₈アルキル；

-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、

-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル、

-C₀₋₈アルキル-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、

-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂-C₀₋₈アルキル；又は、

1-4個の独立の、C₀₋₈アルキル、シクリル若しくは置換されたシクリル置換基で場合により置換されたヘテロシクリルである。)

Suzuki反応に続く、(アミノメチル)シクロプロパン；2-(2-アミノエチル)ピリジン；2-(アミノメチル)ピリジン；4-(2-アミノエチル)モルホリン；テトラヒドロフルフリルアミン；ベラトリルアミン；1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾロン；5-アミノ-2-メトキシフェノール；3-アミノベンジルアルコール；4-アミノ-m-クレゾール；5-クロロ-2-メチルベンジルアミン；2-(アミノエチル)-5-メチルピラジン；3-(2-アミノエチル)ピリジン；4-(トリフルオロメチル)ピペリジン；3-ピコリルメチルアミン；1-(3-アミノプロピル)イミダゾール；1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン；イソプロピルアミン；2-メチルベンジルアミン；3-メチルベンジルアミン；3-フルオロベンジルアミン；4-フルオロベンジルアミン；N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン；4-(3-アミノプロピル)モルホリン；DL-1-アミノ-2-プロパノール；シクロプロピルアミン；2-メトキシエチルアミン；ヒスタミン；ピペロニルアミン；1-フェニルピペラジン；4-ピペラジノアセトフェノン；1-(2-ピリジル)ピペラジン；4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン；4-アセチル-4-フェニルピペリジン；1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン；1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン；1-メチルピペラジン；1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン；1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン；1-(2,4-ジメトキシフェニル)ピペラジン；1-ピペラジンプロパノール；1-(2-モルホリノエチル)ピペラジン；1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン；1-(2-フロイル)ピペラジン；1-エチルピペラジン；1-アセチルピペラジン；2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イルエタノン；N,N-ジメチルエチレンジアミン；4-ベンジルピペリジン；4-シアノ-4-フェニルピペリジンヒドロクロリド；1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン；4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン；1-(4-ピリジル)ピペラジン；N-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン；N-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン；1-(2-シアノフェニル)ピペラジン；4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン；4-ヒドロキシピペリジン；4-ピペリジノピペリジン；4-(1-ピロリジノ)ピペリジン；イソニペコタミド；ピペリジン；N,N-ジエチルニペコタミド；3-ピペリジンメタノール；3-ヒドロキシピペリジン；4-ピペラジノインドール；1-(2-ピラジニル)ピペラジン；4-(アミノメチル)ピリジン；4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン；4-メトキシベンジルアミン；4-クロロベンジルアミン；1-(テトラヒドロ-2-フロイル)ピペラジン；1-(2-(6-メチルピリジル))ピペラジン；1-(4-シアノフェニル)ピペラジン；3-クロロ-4-メチルベンジルアミン；ピロリジン；ジエチルアミン；4-ピペラジノインドール；1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン；1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン；1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン；N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン；2,6-ジメチルモルホリン；8-アザ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(4-ピペリドンエチレンケタール)；N

10

20

30

40

50

- (4-アミノフェニル) - N-メチルアセトアミド; 2- (4-アミノフェニル) エタノール; 3-フルオロ-P-アニシジン; p-トルイジン; 3, 4-エチレンジオキシアニリン; 1-アセチル-6-アミノインドリン; 4-フルオロアニリン; 3-フルオロ-4-メチルアニリン; p-アニシジン; 3-クロロ-4-フルオロアニリン; m-アニシジン; 3, 4-ジフルオロアニリン; 3-メトキシベンジルアミン; 4-メチルベンジルアミン; 3-クロロ-4-メチルアニリン; 3- (トリフルオロメチル) ベンジルアミン; 2-クロロベンジルアミン; 3, 5-ジメトキシベンジルアミン; 2-フルオロベンジルアミン; 3- (トリフルオロメトキシ) ベンジルアミン; 4-アミノアセトアニリド; 3-アミノ-ο-クレゾール; N1- (4-アミノ-2-メチルフェニル) アセトアミド; 1- (2-ピペリジノエチル) ピペラジン; 1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン; 1- (4-ピリジルメチル) ピペラジン; N, N-ジメチル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド; 1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペラジン; 1- (3-モルホリノプロピル) ピペラジン; 1- (3-ピロリジノプロピル) ピペラジン; 1- (2-エトキシエチル) ピペラジン; 1-ピリジン-2-イルメチルピペラジン; (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イルメタノン; (3-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イルメタノン; 2-アミノベンジルアルコール; 4-アミノテトラヒドロピラン; エチルアミン; メチルアミン; ベンジルアミン; シクロヘキサンメチルアミン; 3- (アミノメチル) ピリジン; ブチルアミン; 2-ピペリジンエタノール; モルホリン; 1- (3-メトキシフェニル) ピペラジン; n-メチルシクロヘキシルアミン; 又は2, 4-ジメトキシアニリンから選択されるアミンと、R3置換されたN-フェニルベンゾイミダゾールカルボン酸との反応により形成される、少なくとも3つのベンゾイミダゾールを含むコンビナトリアルライブラリーが含まれる。

10

20

【0207】

本発明で使用するボロン酸には、チオフェン-3-ボロン酸; 1- (t-ブトキシカルボニル) -2-ピロールボロン酸; 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (1H-ピラゾール-4-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン; 3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸; ピリジン-3-ボロン酸; チオフェン-2-ボロン酸; 1- (t-ブトキシカルボニル) -2-ピロールボロン酸; 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (1H-ピラゾール-4-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン; 3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸; 及びピリジン-3-ボロン酸が含まれる。

30

【0208】

本発明には、N-ブロモフェニルベンゾイミダゾールカルボン酸のアミノ化により、臭素をアミンと置換することから形成される少なくとも3つのベンゾイミダゾールを含み、前記アミンがモルホリン、3-クロロベンジルアミン、3- (アミノメチル) ピリジン及び2, 6-ジメチルアニリンを含む、コンビナトリアルライブラリーが含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2005/043114															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D235/06 C07D409/14 C07D403/14 C07D401/12 C07D417/14 C07D409/10 C07D403/10 C07D405/10 C07D413/10 A61K31/4184 A61P35/00 C40B40/04 C40B50/14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P C40B Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2005/021531 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BOLGER, JOSHUA; CASTELHANO, ARLINDO, L; CREW) 10 March 2005 (2005-03-10) claims 1,3-5,10-13,19-26</td> <td>1-27,29,30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5 990 146 A (BOSCHELLI ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) cited in the application claims examples 18,23-25</td> <td>1-27,29-31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6 348 032 B1 (SPERL GERHARD ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) cited in the application column 2 - column 3</td> <td>1-27,29,30</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	WO 2005/021531 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BOLGER, JOSHUA; CASTELHANO, ARLINDO, L; CREW) 10 March 2005 (2005-03-10) claims 1,3-5,10-13,19-26	1-27,29,30	Y	US 5 990 146 A (BOSCHELLI ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) cited in the application claims examples 18,23-25	1-27,29-31	Y	US 6 348 032 B1 (SPERL GERHARD ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) cited in the application column 2 - column 3	1-27,29,30	-/-		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
P, X	WO 2005/021531 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BOLGER, JOSHUA; CASTELHANO, ARLINDO, L; CREW) 10 March 2005 (2005-03-10) claims 1,3-5,10-13,19-26	1-27,29,30															
Y	US 5 990 146 A (BOSCHELLI ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) cited in the application claims examples 18,23-25	1-27,29-31															
Y	US 6 348 032 B1 (SPERL GERHARD ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) cited in the application column 2 - column 3	1-27,29,30															
-/-																	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 10 October 2006		Date of mailing of the international search report 23/10/2006															
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer KOLLMANNSSBERGER, M															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/043114

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/022572 A (ALCHEMIA PTY LTD; MEUTERMANS, WIM; SCHAFER, KARL; WEST, MICHAEL, LEO;) 18 March 2004 (2004-03-18) claims examples 18-22, 28-38, 40, 43-48 page 11, line 1 - line 2	1-27, 29, 30
A	WO 03/099811 A (CYTOPIA PTY LTD; WILKS, ANDREW, FREDRICK; BU, XIANYONG; BURNS, CHRISTO) 4 December 2003 (2003-12-04) claims	1-27, 29, 30
Y	SALVINO J M ET AL: "POLYMER-SUPPORTED TETRAFLUOROPHENOL: A NEW ACTIVATED RESIN FOR CHEMICAL LIBRARY SYNTHESIS" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 2, no. 6, 2000, pages 691-697, XP001018460 ISSN: 1520-4766 cited in the application the whole document	27-31
X,Y	VOURLLOUMIS D ET AL: "Solid-phase synthesis of benzimidazole libraries biased for RNA targets" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 14, 31 March 2003 (2003-03-31), pages 2807-2811, XP004414453 ISSN: 0040-4039 schemes 1, 3	28
X	YAN, BING ET AL: "Quality Control in Combinatorial Chemistry: Determination of the Quantity, Purity, and Quantitative Purity of Compounds in Combinatorial Libraries" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 5(5), 547-559 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002402188 page 552; figure 7	28
X	WO 01/21634 A (TREGA BIOSCIENCES INC [US]) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application examples 1-6 page 88 - page 95 claims	28

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/043114

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MA Y ET AL: "COMBINATORIAL SYNTHESIS OF SUBSTITUTED BIARYLS AND HETEROCYCLIC ARYLAMINES" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 3, May 2004 (2004-05), pages 426-430, XP009064582 ISSN: 1520-4766 table 1	31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/043114

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2005 /043114

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-27,29,30

1-phenylbenzimidazole 5-carboxamides characterized by an aryl-/heteroaryl phenylsubstituent R3; use as c-kit inhibitor; combinatorial libraries containing such compounds

2. claim: 28

combinatorial libraries obtainable by reacting unspecified polymer supported benzimidazole carboxylic acids with certain amines

3. claim: 31

combinatorial libraries obtainable by substituting the bromo atom in unspecified N-bromophenyl benzimidazole carboxylic acids by amines

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/043114

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005021531	A	10-03-2005	AU 2004268949 A1	10-03-2005
			CA 2535896 A1	10-03-2005
			EP 1664021 A1	07-06-2006
			MX PA06002018 A	31-05-2006
US 5990146	A	23-11-1999	NONE	
US 6348032	B1	19-02-2002	US 2002082280 A1	27-06-2002
WO 2004022572	A	18-03-2004	CN 1678619 A	05-10-2005
			EP 1546167 A1	29-06-2005
			JP 2006503020 T	26-01-2006
			US 2005209176 A1	22-09-2005
WO 03099811	A	04-12-2003	CA 2486187 A1	04-12-2003
			CN 1671696 A	21-09-2005
			EP 1511742 A1	09-03-2005
			GB 2398781 A	01-09-2004
			JP 2005535597 T	24-11-2005
WO 0121634	A	29-03-2001	EP 1214330 A1	19-06-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 235/08	(2006.01)	C 0 7 D 235/08	
C 0 7 D 405/10	(2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 クルー, アンドリユー・フィリップ

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 4 7、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 コックス, マシユー

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 4 7、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 ローファー, ラドスロウ

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・1 1 7 4 7、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 スン, インチュアン

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

(72)発明者 ベグ, ニール・アンソニー

イギリス国、オックスフォード・オー・エックス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロード

(72)発明者 サンプルック・スミス, コリン・ピーター

イギリス国、オックスフォード・オー・エックス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロード

(72)発明者 ウイルクス, ロビン・デイビッド

イギリス国、オックスフォード・オー・エックス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロード

(72)発明者 ウイリアムズ, ジョナサン

イギリス国、オックスフォード・オー・エックス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロード

ド

Fターム(参考)	4C063	AA01	AA03	BB06	BB09	CC26	CC51	CC62	CC76	CC81	CC92
		CC94	DD03	DD12	DD22	DD26	EE01				
	4C086	AA01	AA03	BC39	BC67	BC82	GA02	GA03	GA06	GA07	GA08
		GA09	GA10	MA01	MA04	NA14	ZA36	ZB26	ZB27	ZC20	