(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2010-504980
(P2010-504980A)
(43)公表日　平成22年2月18日(2010.2.18)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 233/90	(2006.01)	C07D 233/90	CSPB	4C063
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12		4C086
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 403/14		
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 31/4184		
A61K 31/4178	(2006.01)	A61K 31/4178		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 234 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-530437 (P2009-530437)
(86)(22)出願日　平成19年9月28日 (2007.9.28)
(85)翻訳文提出日　平成21年5月20日 (2009.5.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/020982
(87)国際公開番号　WO2008/042282
(87)国際公開日　平成20年4月10日 (2008.4.10)
(31)優先権主張番号　60/847,762
(32)優先日　平成18年9月28日 (2006.9.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

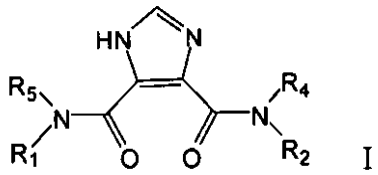
(71)出願人　506024489
エグゼリクシス，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８３－０５１１，　サウス　サンフランシスコ，　イースト　グランド　アベニュー　２１０，　ピー．オー．　ボックス　５１１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＪＡＫ－２モジュレーターおよび使用方法

(57)【要約】
本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ類およびそれらの阻害剤の分野に関する。特に本発明は、ＪＡＫ－２の阻害剤、ＪＡＫ－２を阻害する化合物の医薬組成物、および細胞においてＪＡＫ－２を阻害する方法であって、ＪＡＫ－２の阻害が望まれる細胞を、本発明による化合物または該化合物を含む医薬組成物と接触させることを含む方法に関する。また、ＪＡＫ－２に関連する疾患または状態を治療する方法であって、本発明による化合物を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法も包含される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化８０】



Ｉ

で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物
（式中、
Ｒ$_{1}$は、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意に、ハロ、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{8}$Ｒ$_{11}$、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{8}$、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル］$_{2}$、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルＮ［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル］$_{2}$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ－ジ［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル］アミノ、－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の置換基で置換され、Ｒ$_{1}$に関する任意の該置換基のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分は、さらに、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルで置換されてもよく；
Ｒ$_{2}$は、－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（５－１０員）ヘテロアリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（４－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキルおよび－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－（５－１０員）ヘテロアリールから選択され、－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{10}$）ヘ

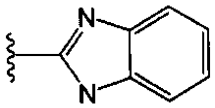
テロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（５－１０員）ヘテロアリール（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_{10}）シクロアルキルおよび－（C_1－C_6）アルキル－（５－１０員）ヘテロアリールはそれぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－R_{12}、－（C_1－C_6）アルキル）ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキルヒドロキシ、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ（C_6－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール－R_{12}、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_4－C_{10}）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員ヘテロシクロアルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルＣ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－（C_6－C_{10}）アリール、－Ｓ－（C_1－C_6）アルキル、ハロ、－（C_1－C_6）アルコキシ、シアノ、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－ＮＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯR_{10}、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｓ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_6）シクロアルキル（C_1－C_3）アルキル、－（C_5－C_{10}）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－アミノ（C_1－C_6）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ＮR_{10}（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル）Ｃ（Ｏ）ＮR_7R_8、－（C_6－C_{10}）アリール、－ＮＨ（C_6－C_{10}）アリール、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリール、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）ＣＮ、－ＮＨ（C_1－C_6）アルキル、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、ジメチルアミノアルキル、－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－ＮＨ（C_1－C_6）アルキル）、－（C_1－C_6）アルキル）Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシヒドロキシから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され；

R_4およびR_5は、それぞれ独立して、Ｈまたは（C_1－C_6）アルキルであり、あるいはR_1およびR_5は、これらが結合する窒素原子と一緒になって、（５－１０員）ヘテロアリールまたは（５－１０員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、該－（５－１０員）ヘテロアリールおよび－（５－１０員）ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（５－１０員）ヘテロアリールから独立して選択される１個以上の基で置換され；

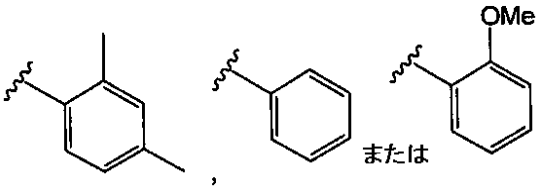
あるいはR_2およびR_4は、これらが結合する窒素原子と一緒になって、－（５－１０員）ヘテロアリールまたは－（５－１０員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、該－（５－１０員）ヘテロアリールまたは－（５－１０員）ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（５－１０員）ヘテロアリールから独立して選択される１個以上の基で置換され；

R_6およびR_7は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、（５－１０員）ヘテロアリー

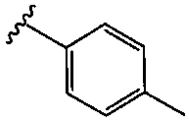
ル、（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールから選択され、およびＲ$_6$またはＲ$_7$が複数個存在する場合、Ｒ$_6$およびＲ$_7$はそれぞれ、独立して選択され；
Ｒ$_8$、Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$は、それぞれ独立して、Ｈおよび（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから選択され、および
Ｒ$_8$、Ｒ$_9$またはＲ$_{10}$がそれぞれ複数個存在する場合、Ｒ$_8$、Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$はそれぞれ、独立して選択され；
Ｒ$_{11}$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｒ$_6$）Ｒ$_7$および－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｒ$_8$）Ｒ$_9$、（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキルから選択され；そして
Ｒ$_{12}$は、ハロ、－ＯＨまたは－ＮＨ$_2$であり；
ただし、Ｒ$_1$が
【化８１】



であり、かつＲ$_4$およびＲ$_5$がそれぞれＨである場合、Ｒ$_2$は、
【化８２】



ではなく、そして
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が両方とも
【化８３】



であることはありえない）。
【請求項２】
Ｒ$_1$が、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンズイミダゾール、ピリジン、－ＣＨ$_2$－ピリジンおよび－ＣＨ$_2$－ベンズイミダゾールから選択され、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－ＣＨ$_2$－ピリジンおよび－ＣＨ$_2$－ベンズイミダゾールはそれぞれ、任意に、ハロ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ

$_1$－C$_6$）アルキル－C（O）NH（C$_1$－C$_6$）アルキル（R$_6$）（R$_7$）、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_6$－C$_{10}$）アリール、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NH［（C$_1$－C$_6$）アルキル］$_2$、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NH［（C$_1$－C$_6$）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルコキシ－NH［（C$_1$－C$_6$）アルキル］$_2$、－（C$_6$－C$_{10}$）アリール、－（C$_1$－C$_6$）アルコキシ（C$_1$－C$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル－C（O）OHから選択される１または２個の置換基で置換される、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

R$_2$が、フェニル、－CH$_2$－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH$_2$－シクロヘキサン、ジヒドロインドールおよびジヒドロイソキノリンから選択され、ここで、フェニル、－CH$_2$－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH$_2$－シクロヘキサン、ジヒドロインドールまたはジヒドロイソキノリンはそれぞれ、任意に、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキルヒドロキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_6$－C$_{10}$）アリール、－（C$_1$－C$_6$）アルキルチオ、ハロ、－（C$_1$－C$_6$）アルコキシ、シアノ、－O－（４－６員）ヘテロシクロアルキル、アミノ、－CF$_3$、－NHC（O）OC（CH$_3$）$_3$、－C（O）CH$_3$、－C（O）OCH$_3$、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）OC（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）OC（C$_1$－C$_6$）アルキル、メチルスルホニル、－（C$_5$－C$_6$）シクロアルキル（C$_1$－C$_3$）アルキル、－（C$_5$－C$_6$）シクロアルキル（C$_1$－C$_3$）アルキル－アミノ（C$_1$－C$_3$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－NHC（O）－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキルアミノ（C$_1$－C$_6$）アルキル（C$_5$－C$_6$）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル）C（O）NR$_7$R$_8$、－NH（C$_6$－C$_{10}$）アリール、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルアリール、アミノ（C$_1$－C$_6$）アルキル、－OCF$_3$、－NHC（O）（４－１０員）ヘテロシクロアルキルアルキル、ジメチルアミノアルキル、－N［（C$_1$－C$_6$）アルキル］$_2$、－NH（C$_1$－C$_6$）アルキル）、－O－ヘテロシクロアルキル、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_6$－C$_{10}$）アリールおよび－（C$_1$－C$_6$）アルコキシヒドロキシから選択される１、２または３個の置換基で置換される、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

R$_4$およびR$_5$が、それぞれ水素である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

R$_1$が、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンズイミダゾール、ピリジン、－CH$_2$－ピリジンおよび－CH$_2$－ベンズイミダゾールから選択され、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－CH$_2$－ピリジンおよび－CH$_2$－ベンズイミダゾールはそれぞれ、任意に、ハロ、－（C$_3$－C$_{10}$）シクロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－C（O）O（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル－C（O）NR$_8$R$_9$、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル－C（O）O（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_1$－C$_6$）アルキル（C$_6$－C$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_1$－C$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C$_1$－C$_6$）アルキル（５－１０員）ヘ

テロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｒ$_6$）（Ｒ$_7$）、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ－ジ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］アミノ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＨから選択される１または２個の置換基で置換され；そして

Ｒ$_2$は、フェニル、－ＣＨ$_2$－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－ＣＨ$_2$－シクロヘキサン、ジヒドロインドールおよびジヒドロイソキノリンから選択され、ここで、フェニル、－ＣＨ$_2$－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－ＣＨ$_2$－シクロヘキサン、ジヒドロインドールおよびジヒドロイソキノリンはそれぞれ、任意に、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルヒドロキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルチオ、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、シアノ、－Ｏ－（４－６員）ヘテロシクロアルキル、アミノ、－ＣＦ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、メチルスルホニル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルＣ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－ＮＨ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリール、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）（４－１０員）ヘテロシクロアルキルアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシヒドロキシから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換される、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

Ｒ$_1$が、任意に、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、および任意に－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリールおよび（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されるピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールである、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

Ｒ$_2$が、ハロ、メチル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

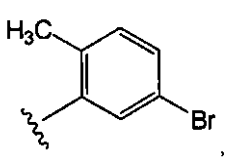
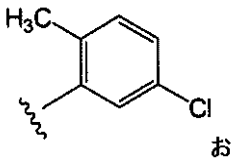
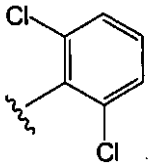
R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－O－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－N［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；

R_2が、ハロ、メチル、メトキシ、－O－ピペリジン、－O－ピペラジン、－O－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－O－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

R_2が、

【化８４】

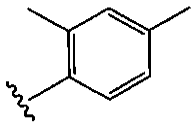




から選択される置換基である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

R_2が、

【化８５】

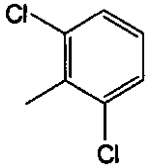


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

R_2が、

【化８６】



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキル、メトキシ、－O－ピペリジン、－O－ピペラジン、－O－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－O－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－O－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－O－（C_1－C

$_6$）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；

R_2は、ハロ、－（C_1－C_3）アルキル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；

R_4はＨであり；そして

R_5はＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；

R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルおよびメトキシから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；

R_4がＨであり；そして

R_5がＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】

R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；

R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；

R_4がＨであり；そして

R_5がＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１７】

R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；

R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルおよびメトキシから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；

R_4がＨであり；そして
R_5がＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１８】
R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；
R_2が、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
R_4がＨであり；そして
R_5がＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１９】
R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルおよびメトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
R_4がＨであり；そして
R_5がＨである請求項１に記載の化合物。
【請求項２０】
R_1が、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジン、－CH_2－ベンズイミダゾールであり、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジンまたは－CH_2－ベンズイミダゾールは、それぞれ、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の置換基で置換され、そして任意に、ハロ、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮR_8R_{11}、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯR_8、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_5－C_{10}）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルＮ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ－ジ［（C_1－C_6）アルキル］アミノ、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6

）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され、ここで、任意の該置換基のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分は、さらに－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで置換されてもよく；

Ｒ$_2$が、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルおよびメトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジン、および－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されたフェニルであり；

Ｒ$_4$がＨであり；そして

Ｒ$_5$がＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項２１】

Ｒ$_1$がベンズイミダゾールであって、該ベンズイミダゾールは、請求項２０に記載のベンズイミダゾールに関する１または２個の任意の置換基で置換されている、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

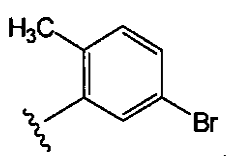
Ｒ$_1$が、置換されたベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－ＣＨ$_2$－ピリジン、－ＣＨ$_2$－ベンズイミダゾールであり、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－ＣＨ$_2$－ピリジンまたは－ＣＨ$_2$－ベンズイミダゾールは、それぞれ、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の置換基で置換され、そして任意に、ハロ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_{11}$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ－ジ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］アミノ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され、ここで、任意の該置換基のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分は、さらに－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。

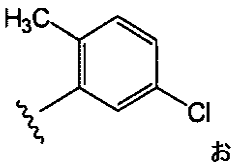
【請求項２３】
R_2が、置換または非置換のフェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールまたはジヒドロイソキノリンであって、置換基が、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の置換基でもよい、フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールまたはジヒドロイソキノリンはそれぞれ、任意に、ハロ、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）NR_8R_{11}、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR_8、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_5－C_{10}）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルＮ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ－ジ［（C_1－C_6）アルキル］アミノ、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され、ここで、任意の該置換基のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分は、さらに－（C_1－C_6）アルキルで置換されてもよい、請求項１に記載の化合物。

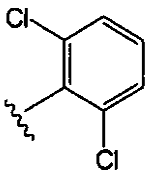
【請求項２４】
R_1が、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているベンズイミダゾール、ピラゾールまたはイミダゾールであり；

R_2が、

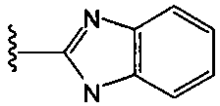
【化８７】



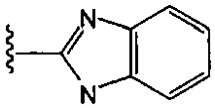
,


および


から選択される置換基である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２５】
R_1が、
【化８８】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２６】
R_1が、
【化８９】



であり；
R_2が、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルおよびメトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジン、および－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されたフェニルであり；
R_4がＨであり；そして
R_5がＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項２７】
請求項１に記載される化合物と、医薬的に許容しうる担体、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物。
【請求項２８】
細胞内でＪＡＫ－２を阻害する方法であって、ＪＡＫ－２の阻害が望まれる細胞を、請求項１に記載の化合物と接触させることを含む方法。
【請求項２９】
細胞内でＪＡＫ－２を阻害する方法であって、ＪＡＫ－２の阻害が望まれる細胞を、請求項１に記載の化合物と、医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物と接触させることを含む方法。
【請求項３０】
ＪＡＫ－２を阻害することによって、少なくとも部分的に媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、該治療を必要とする患者に、治療的有効量の式Ｉの化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法。
【請求項３１】
ＪＡＫ－２を阻害することによって、少なくとも部分的に媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、該治療を必要とする患者に、治療的有効量の式Ｉの化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項３２】
前記治療される疾患が、骨髄増殖性疾患、癌、循環器疾患および／または造血異常であり、ＪＡＫ－ＳＴＡＴ情報伝達の活性化過剰が存在する、請求項３０に記載の方法。
【請求項３３】
治療される疾患が、癌または骨髄増殖性疾患である、請求項３０に記載の方法。
【請求項３４】
治療される癌が、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、結腸直腸癌、神経膠芽腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、白血病または造血性悪性腫瘍である、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
式Ｉの化合物、および手術、１種以上の治療薬、血小板アフェレーシスまたは放射線から

選択される１種以上の治療と組合わせて投与することをさらに含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３６】
治療的有効量の式Ｉの化合物またはその医薬的に許容しうる塩を含む医薬組成物、ならびに手術、１種以上の治療薬、血小板アフェレーシスまたは放射線から選択される１種以上の治療と組合わせて投与することをさらに含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３７】
式Ｉの化合物を、フルダラビン、ビンブラスチン、アドリアマイシンおよびシスプラチンから選択される１種以上の化学療法薬と組合わせて投与する、請求項３０記載の方法。
【請求項３８】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，６－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－（メチルチオ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－５－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（１－メチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－エチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－シアノフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－６－（１－メチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４，６－トリメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，６－ジエチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－プロピルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，３－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［（２－クロロフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－１Ｈ－イミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（３－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル（２－｛２－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）カルバメート；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，５－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－シクロヘキシル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（２－アセチルフェニル）－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－キノリン－６－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル｛３－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－４－メチルフェニル｝カルバメート；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（フェニルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－ナフタレン－１－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，４－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［３－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［３－（１－メチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛［３－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛［２－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（メチルスルホニル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－｛２－［２，５－ビス（メチルオキシ）フェニル］エチル｝－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（エチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－メチル－Ｎ^{5}－（２－ピリジン－２－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－メチル－Ｎ^{4}－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－｛［シクロヘキシル（メチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－４－（３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イルカルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イルカルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－ブチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－モルホリン－４－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－｛［シクロヘキシル（メチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－１Ｈ－インドール－５－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル５－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ

）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－［２－（２－アミノエチル）フェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
５－｛［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ヒドラジノ］カルボニル｝－Ｎ－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］フェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２－クロロフェニル）－Ｎ^{5}－［（３－メチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ－（２，５－ジメチルフェニル）－５－［（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ^{5}－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－フェニル－Ｎ^{5}－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［（２，４－ジメチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－５－｛［４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（フェニルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
５－｛［４－（３－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル］カルボニル｝－Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－５－［（４－ピラジン－２－イルピペラジン－１－イル）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，５－ジクロロフェニル）－１

Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
メチル［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）オキシ］アセテート；
Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－｛６－［（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－２－オキソエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－クロロ－５－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）オキシ］酢酸；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ヒドロキシエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－［５－（アゼチジン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－［５－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル３－［（２－｛［（５－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート；
１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［（４－メチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－メチル－５－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル３－（｛３－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－４－メチルフェニル｝オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート；
１，１－ジメチルエチル４－（｛３－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－４－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，４－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４，５－トリクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２，５－ビス（エチルオキシ）－４－モルホリン－４－イルフェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［５－クロロ－２－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
メチル［（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アセテート；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝ピペラジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；

１，１－ジメチルエチル４－［３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－５－クロロ－２－メチルフェニル｝オキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－５－メチル－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－ピペラジン－１－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛［１－（フェニルメチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－フルオロ－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－クロロフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ～４～－｛４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１－メチルエチル［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アセテート；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－オキソ－２－（プロピルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（フェニルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－３－｛［（１－メチルピペリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；

エチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－（５－｛［２－（シクロヘキシルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－クロロ－４－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－［（４－｛［（５－｛［（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－３－メチルフェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２－クロロ－４－｛［１－（シアノアセチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛４－フルオロ－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－［（３－メチル－４－｛［（５－｛［（５－｛［２－（メチルオキシ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛４－［（フェニルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－［２－

メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－クロロ－４－（｛３－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－｛４－［（エチルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，６－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］酢酸；
１，１－ジメチルエチル［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］アセテート；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［４－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－モルホリン－４－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１

Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
メチル２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート；
メチル２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（３－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，５－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（７－｛［２－（メチルオキシ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛７－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－

１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（ピリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－｛２－［（フェニルメチル）オキシ］エチル｝ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（ジエチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{4}－｛６－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－ビフェニル－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド；および
Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－［２－フルオロ－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
から選択される、請求項１に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（発明の分野）

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ類およびそれらの阻害剤の分野に関する。特に本発明は、サイトカインレセプター情報伝達経路に関与するＪＡＫ－２の阻害剤に関する

。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）は、細胞内で普遍的に発現されたタンパク質チロシンキナーゼである。ＪＡＫは、細胞表面レセプターと相互作用する、種々の細胞外因子によって誘発される膜情報伝達に関与する。ＪＡＫは、タンパク質チロシンキナーゼドメインを欠くサイトカインレセプターの細胞質シグナル伝達カスケードを開始する。該シグナル伝達カスケードは、リガンド結合による表面レセプターのオリゴマー化の後、開始する。その後、細胞質レセプター結合ＪＡＫ、次いでレセプター鎖とともにリン酸化チロシン残基が活性化される。これらのリン酸化チロシン残基は、種々のＳＨ２ドメイン含有トランスデューサータンパク質、たとえば、シグナル伝達性転写因子（ＳＴＡＴ）タンパク質の標的である。ＳＴＡＴがレセプター鎖に結合した後、これらは、ＪＡＫタンパク質によってホスホリル化され、二量化し、核中に移動する。核内で、ＳＴＡＴは、サイトカイン制御遺伝子の発現を変える。
【０００３】
哺乳類のＪＡＫ－２は、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－３およびＴＹＫ－２を含むキナーゼファミリーに属する。ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２およびＴＹＫ－２は普遍的に発現し、一方ＪＡＫ－３は、造血細胞中で優勢に発現する。これらのキナーゼは、約１１５０個のアミノ酸で構成され、分子量は、約１２０ｋＤａ～１３０ｋＤａである。ＪＡＫキナーゼファミリーのアミノ酸配列は、高度に保存されたドメインが存在することを特徴とする。これらのドメインは、ＪＡＫ相同性（ＪＨ）ドメイン、チロシンキナーゼ機能に関与するＣ－末端ドメイン（ＪＨ１）、機能的キナーゼに非常に類似しているが、触媒活性は持っていないチロシンキナーゼ様ドメイン（ＪＨ２）、およびＪＨ７からＪＨ３に広がる、レセプター会合および非触媒活性に重要なＮ－末端ドメインを含む。Ｎ－末端ドメインの機能はよくわかっていないが、ＪＨ１ドメインにおける制御的役割、したがって触媒活性を調節するという証拠がある。
【０００４】
キナーゼのＪＡＫファミリーの下流物質は、シグナル伝達性転写因子（ＳＴＡＴ）タンパク質を含む。ＪＡＫ／ＳＴＡＴ情報伝達は、多くの異常な免疫応答、たとえば、アレルギー、喘息、移植拒絶反応、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症のような自己免疫性疾患の媒介、ならびに白血病およびリンパ腫のような固形および造血器腫瘍に関与している。
【０００５】
シグナル伝達性転写因子（ＳＴＡＴ）タンパク質は、ＪＡＫファミリーキナーゼによって、活性化される。最近の研究で、ＪＡＫファミリーキナーゼを白血病の治療用の特定の阻害剤で標的にすることによって、ＪＡＫ／ＳＴＡＴ情報伝達経路を調節する可能性が示唆された（非特許文献１参照）。動物モデルでは、ＴＥＬ／ＪＡＫ－２融合タンパク質は、骨髄増殖性疾患を誘発した。造血細胞株では、ＴＥＬ／ＪＡＫ２を導入した結果、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５およびサイトカイン非依存性成長が活性化した。
【０００６】
ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路は、異常な細胞成長に関与する。ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５、ＪＡＫ１およびＪＡＫ２は、ＬＣＫ過剰発現を初期の特徴とするマウスＴ細胞リンパ腫において、構成的に活性化する。さらに、ＩＬ－６介在ＳＴＡＴ３活性化は、ＪＡＫの阻害によって遮断され、これにより骨髄腫細胞を感作し、アポトーシスを招く。
【０００７】
抗増殖性および血管新生抑制活性に関し、低分子調節の特に魅力的な標的の１つは、ＪＡＫ－２である。ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路の構成的活性化は、成長因子、サイトカインおよびホルモンに応答して、細胞成長、生存、分化、悪性形質転換および血管新生を促進することを、累積する証拠が示している。また、ＪＡＫ－２は、前立腺癌、結腸癌、卵巣癌、

乳癌、メラノーマ、白血病および他の造血性悪性腫瘍のような様々なヒトの癌においても活性化する。さらに、ＪＡＫ－２遺伝子の体細胞点突然変異は、古典的な骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）と深く、および他の骨髄の障害において頻繁に関連することが認められている。また、ＪＡＫ－２活性の構成的活性化は、Ｔ－ＡＬＬに優勢に関連するＴＥＬ－ＪＡＫ－２、およびＢ－ＡＬＬおよびＣＭＬに関連するＰＣＭ１－ＪＡＫ－２のような造血器悪性腫瘍における染色体転座によっても起こされる。ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路の阻害、特にＪＡＫ－２活性の阻害により、ＳＴＡＴのホスホリル化の阻害に大きく起因する抗増殖性およびアポトーシス誘発作用を起こすことが示されている。さらに、薬理学的作用剤または優性阻害ＪＡＫ－２の発現によるＪＡＫ－２活性の阻害は、腫瘍成長を効果的に遮断し、細胞培養液およびヒト腫瘍異種移植片においてインビボでＳＴＡＴホスホリル化を減少させることにより、アポトーシスを誘発する。したがって、ＪＡＫ／ＳＴＡＴ情報伝達経路は、治療的介入のための信頼性の高い標的経路である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Ｓｕｄｂｅｃｋ，ら，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５：１５６９－１５８２（１９９９）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

したがって、キナーゼ、特にＪＡＫ－２の情報伝達を、特異的に阻害し、制御しおよび／または調節する低分子化合物の同定は、癌に関連する疾患および状態を治療しまたは予防する手段として望ましいものである。つまり、本発明の目的は、ヒト疾患を治療する新しい治療薬としてのＪＡＫ－２阻害剤を同定することである。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

（発明の要旨）

本発明は、ＪＡＫ－２を阻害する化合物、および該化合物の医薬組成物を含む。

【００１１】

本発明の一態様は、ＪＡＫ－２機能を阻害する化合物に関する。該化合物は、本明細書に記載される式Ｉに代表される。

【００１２】

別の態様では、本発明は、式ＩのＪＡＫ－２の阻害剤と、医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【００１３】

本発明の別の態様は、細胞内でＪＡＫ－２を阻害する方法であって、ＪＡＫ－２の阻害が望まれる細胞を、式Ｉの化合物、または式Ｉの化合物を含む医薬組成物と接触させることを含む方法に関する。

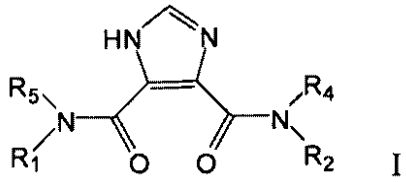
【００１４】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ－２が関与する疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物、または式Ｉの化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法に関する。

【００１５】

以下に記載するように、多くの異なる本発明の態様が存在し、本発明の範囲に関し、それぞれの態様は限定ではない。用語「発明」は、「発明」が、用語「態様」または「実施形態」が、用語「発明」とともに記載されているかどうかにかかわりなく、「態様」または「限定ではない実施形態」を言うように、限定を意味するものではない。本明細書で使用される、移行語「含む」は、「包含する」、「含有する」または「特徴とする」と同義であり、包括的または開放的であり、追加の、列挙していない構成要素または方法ステップを除外するものではない。

【００１６】
以上の記載は、本発明のある態様をまとめただけであり、限定するものではありえない。これらの態様および他の態様、ならびに実施形態を、以下にさらに十分に記載する。本明細書に記載された全ての参考文献は、いかなる種類のものも、参照によってその全体を本明細書に組み込まれる。本明細書で表わされた開示と、参照によって組み込まれた参考文献との間で、不一致がある場合は、本明細書で表わされた開示が、優先する。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
（発明の詳細な説明）
本発明の一態様は、式Ｉ：
【００１８】
【化１】



Ｉ

の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を提供する
（式中、
R_1は、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意に、ハロ、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_{11}$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_5－C_{10}）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルＮ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ－ジ［（C_1－C_6）アルキル］アミノ、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の置換基で置換され、R_1に関する前記任意の置換基のいずれの前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの部分も、さらに、－（C_1－C_6）アルキルで置換されてもよく；

R_2は、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－NHC（O）（C_4－C_{10}）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（５－１０員）ヘテロアリール（C_1－C_6）アルキル、－（４－６員）ヘテロシクロアルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）O－（C_1－C_6）アルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_{10}）シクロアルキルおよび－（C_1－C_6）アルキル－（５－１０員）ヘテロアリールから選択され、－（C_6－C_{10}）アリール、－NHC（O）（C_4－C_{10}）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（５－１０員）ヘテロアリール（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）O－（C_1－C_6）アルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_{10}）シクロアルキルおよび－（C_1－C_6）アルキル－（５－１０員）ヘテロアリールは、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－R_{12}、－（C_1－C_6）アルキル）NHC（O）O（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキルヒドロキシ、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ（C_6－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－S（O）$_2$－（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール－R_{12}、－NHC（O）（C_4－C_{10}）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員ヘテロシクロアルキル）C（O）NH（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルC（O）NH（C_1－C_6）アルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－O－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－S（O）$_2$－（C_6－C_{10}）アリール、－S－（C_1－C_6）アルキル、ハロ、－（C_1－C_6）アルコキシ、シアノ、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－NH_2、－CF_3、－NHC（O）O（C_1－C_6）アルキル、－C（O）CH_3、－C（O）OR_{10}、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－S（O）O（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_6）シクロアルキル（C_1－C_3）アルキル、－（C_5－C_{10}）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－アミノ（C_1－C_6）アルキル、－NHC（O）－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－NR_{10}（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル）C（O）NR_7R_8、－（C_6－C_{10}）アリール、－NH（C_6－C_{10}）アリール、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリール、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－C（O）CN、－NH（C_1－C_6）アルキル、－OCF_3、－NHC（O）（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、ジメチルアミノアルキル、－N［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－NH（C_1－C_6）アルキル）、－（C_1－C_6）アルキル）N［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－O－ヘテロシクロアルキル、－O－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシヒドロキシから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され；

R_4およびR_5は、それぞれ独立して、Hまたは（C_1－C_6）アルキルであり、あるいはR_1およびR_5は、これらが結合する窒素原子と一緒になって、（５－１０員）ヘテロアリールまたは（５－１０員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、該－（５－１０員）ヘテロアリールおよび－（５－１０員）ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリールお

よび－（５－１０員）ヘテロアリールから独立して選択される１個以上の基で置換され；あるいはR_2およびR_4は、これらが結合する窒素原子と一緒になって、－（５－１０員）ヘテロアリールまたは－（５－１０員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、該－（５－１０員）ヘテロアリールまたは－（５－１０員）ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（５－１０員）ヘテロアリールから独立して選択される１個以上の基で置換され；

R_6およびR_7は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、（５－１０員）ヘテロアリール、（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび（C_6－C_{10}）アリールから選択され、およびR_6またはR_7が複数個存在する場合、R_6およびR_7はそれぞれ、独立して選択され；

R_8、R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、Hおよび（C_1－C_6）アルキルから選択され、および

R_8、R_9またはR_{10}がそれぞれ複数個存在する場合、R_8、R_9およびR_{10}はそれぞれ、独立して選択され；

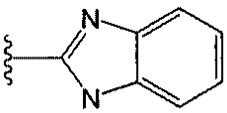
R_{11}は、水素、（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（R_6）R_7および－（C_1－C_6）アルキル（R_8）R_9、（C_5－C_{10}）シクロアルキルから選択され；そして

R_{12}は、ハロ、－ＯＨまたは－NH_2であり；

ただし、R_1が

【００１９】

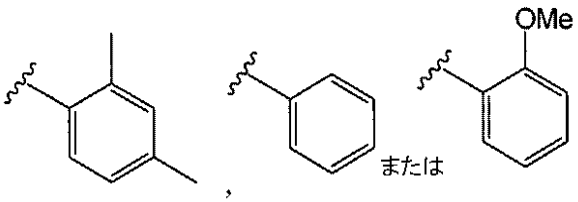
【化２】



であり、かつR_4およびR_5がそれぞれＨである場合、R_2は、

【００２０】

【化３】



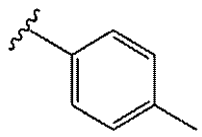
，

ではなく、そして

R_1およびR_2が両方とも

【００２１】

【化４】



であることはありえない）。

【００２２】

式Ｉの他の実施形態では、R_1は、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンズイミダゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジンおよび－CH_2－ベンズイミダゾールから選択され、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチア

ゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジンおよび－CH_2－ベンズイミダゾールはそれぞれ、任意に、ハロ、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）NR_8R_9、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_5－C_{10}）シクロアルキル、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル（R_6）（R_7）、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル－ＮＨ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＮＨ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ－ＮＨ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＨから選択される１、２または３個の置換基で置換される。

【００２３】

式Ｉの他の実施形態では、R_2は、フェニル、－CH_2－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールおよびジヒドロイソキノリンから選択され、ここで、フェニル、－CH_2－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールまたはジヒドロイソキノリンはそれぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキルヒドロキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキルチオ、ハロ、－（C_1－C_6）アルコキシ、シアノ、－Ｏ－（４－６員）ヘテロシクロアルキル、アミノ、－CF_3、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（C_1－C_6）アルキル、メチルスルホニル、－（C_5－C_6）シクロアルキル（C_1－C_3）アルキル、－（C_5－C_6）シクロアルキル（C_1－C_3）アルキル－アミノ（C_1－C_3）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル）Ｃ（Ｏ）NR_7R_8、－ＮＨ（C_6－C_{10}）アリール、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルアリール、アミノ（C_1－C_6）アルキル、－OCF_3、－ＮＨＣ（Ｏ）（４－１０員）ヘテロシクロアルキルアルキル、ジメチルアミノアルキル、－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－ＮＨ（C_1－C_6）アルキル）、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシヒドロキシから選択される１、２または３個の置換基で置換される。

【００２４】

式Ｉの他の実施形態では、R_4およびR_5は、それぞれ水素である。

【００２５】

式Ｉの他の実施形態では、R_1は、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンズイミダゾール、ピリジン、－CH_2－

ピリジンおよび－CH_2－ベンズイミダゾールから選択され、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジンおよび－CH_2－ベンズイミダゾールはそれぞれ、任意に、ハロ、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）NR_8R_9、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_5－C_{10}）シクロアルキル、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル（R_6）（R_7）、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルＮ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ－ジ［（C_1－C_6）アルキル］アミノ、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＨから選択される１または２個の置換基で置換され；および

R_2は、フェニル、－CH_2－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールおよびジヒドロイソキノリンから選択され、ここで、フェニル、－CH_2－フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールおよびジヒドロイソキノリンはそれぞれ、任意に、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキルヒドロキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキルチオ、ハロ、－（C_1－C_6）アルコキシ、シアノ、－Ｏ－（４－６員）ヘテロシクロアルキル、アミノ、－CF_3、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、メチルスルホニル、－（C_5－C_6）シクロアルキル（C_1－C_3）アルキル、－（C_5－C_6）シクロアルキル（C_1－C_3）アルキル－ＮＨ（C_1－C_3）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ＮＨ（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルＣ（Ｏ）NR_7R_8、（C_6－C_{10}）アリール、－ＮＨ－（C_6－C_{10}）アリール、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_5－C_6）アリール、－ＮＨ（C_1－C_6）アルキル、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）（４－１０員）ヘテロシクロアルキルアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－ＮＨ（C_1－C_6）アルキル）、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシヒドロキシから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換される。

【００２６】

式Ｉの他の実施形態では、R_1は、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロ

アリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、および任意に－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリールおよび（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールである。

【００２７】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_2$は、ハロ、メチル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである。

【００２８】

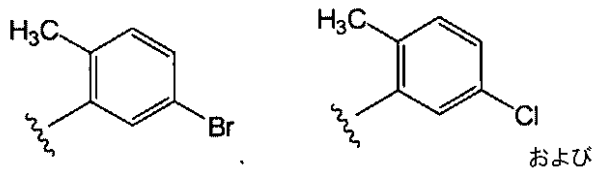
式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$は、任意に、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、および任意に－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリールおよび（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；および
Ｒ$_2$は、ハロ、メチル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである。

【００２９】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_2$は、

【００３０】

【化５】



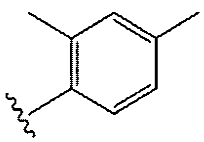
から選択される置換基である。

【００３１】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_2$は、

【００３２】

【化６】



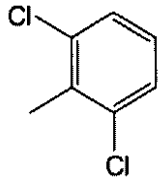
である。

【００３３】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_2$は、

【００３４】

【化７】



である。

【００３５】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_2$は、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである。

【００３６】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_2$は、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルである。

【００３７】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$は、任意に、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、および任意に－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリールまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；
Ｒ$_2$は、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
Ｒ$_4$はＨであり；および
Ｒ$_5$はＨである。

【００３８】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$は、任意に、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、および任意に－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリールまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されたピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；
Ｒ$_2$は、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルおよびメトキシから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
Ｒ$_4$はＨであり；および
Ｒ$_5$はＨである。

【００３９】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$は、任意に、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、および任意に－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）アリールまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－６員）ヘテロシ

クロアルキルから選択される１または２個の基によって置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基によって置換されているベンズイミダゾールであり；
R_2は、ハロ、－（C_1－C_3）アルキル、メトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基によって置換されているフェニルであり；
R_4はＨであり；および
R_5はＨである。
【００４０】
式Ｉの他の実施形態では、R_1は、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；
R_2は、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルおよびメトキシから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
R_4はＨであり；および
R_5はＨである。
【００４１】
式Ｉの他の実施形態では、R_1は、任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換されているベンズイミダゾールであり；
R_2は、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
R_4はＨであり；および
R_5はＨである。
【００４２】
式Ｉの他の実施形態では、R_2は、ハロ、－（C_1－C_3）アルキルおよびメトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；
R_4はＨであり；および
R_5はＨである。
【００４３】
式Ｉの他の実施形態では、R_1は、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジン、－CH_2－ベンズイミダゾールであり、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－CH_2－ピリジンまたは－CH_2－ベンズイミダゾールは、それぞれ、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される

１または２個の置換基で置換され、これは、任意に、ハロ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_{11}$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ－ジ［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］アミノ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され、ここで、前記任意の置換基のいずれのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分も、さらに－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで置換されてもよく；

Ｒ$_2$は、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルおよびメトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されたフェニルであり；

Ｒ$_4$はＨであり；および

Ｒ$_5$はＨである。

【００４４】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$はベンズイミダゾールであって、該ベンズイミダゾールは、先に記載したベンズイミダゾールに関する任意の置換基の１または２個によって置換されている。

【００４５】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$は、置換されたベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－ＣＨ$_2$－ピリジン、－ＣＨ$_2$－ベンズイミダゾールであって、ここで、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ジヒドロキノリン、イミダゾール、ピペラジン、ベンゾチアゾール、ピリジン、－ＣＨ$_2$－ピリジンまたは－ＣＨ$_2$－ベンズイミダゾールはそれぞれ、－（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび－（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の置換基で置換され、これは、任意に、ハロ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｒ$_{10}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_{11}$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（４－員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）

アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル（５－１０員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－R_{10}、－Ｏ（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_5－C_{10}）シクロアルキル、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキルＮ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ－ジ［（C_1－C_6）アルキル］アミノ、－（C_6－C_{10}）アリール、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－ＯＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル（C_6－C_{10}）アリール、－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリールおよび－（C_1－C_6）アルコキシ（４－１０員）ヘテロシクロアルキルから選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換され、ここで、前記任意の置換基のいずれのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分は、さらに－（C_1－C_6）アルキルで置換されてもよい。

【００４６】

式Ｉの他の実施形態では、R_2は、置換されているまたは置換されていないフェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールまたはジヒドロイソキノリンであり、ここで、フェニル、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、ピペリジン、ピペラジン、－CH_2－シクロヘキサン、ジヒドロインドールまたはジヒドロイソキノリンはそれぞれ、その置換基は、R_1に関し本明細書で記載する置換基のいずれか１つでありえる。

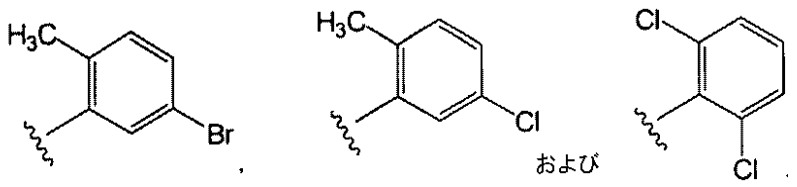
【００４７】

式Ｉの他の実施形態では、R_1は、ベンズイミダゾール、ピラゾールまたはイミダゾールであり、これらは任意に、－（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－（５－６員）ヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ［（C_1－C_6）アルキル］$_2$、および任意に－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル（C_5－C_6）アリールまたは（C_1－C_6）アルキル（５－６員）ヘテロシクロアルキルから選択される１または２個の基で置換されているピペラジンから選択される１または２個の置換基で置換され；そして

R_2は、

【００４８】

【化８】



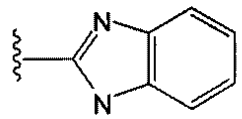
から選択される置換基である。

【００４９】

式Ｉの他の実施形態では、R_1は、

【００５０】

【化９】



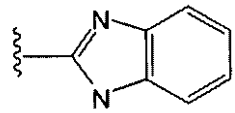
である。

【００５１】

式Ｉの他の実施形態では、Ｒ$_1$は、

【００５２】

【化１０】



であり；

Ｒ$_2$は、ハロ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルおよびメトキシ、－Ｏ－ピペリジン、－Ｏ－ピペラジン、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ピペラジンおよび－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルピペリジンから選択される１、２または３個の置換基で置換されているフェニルであり；

Ｒ$_4$はＨであり；そして

Ｒ$_5$はＨである。

【００５３】

本発明の別の態様は、式Ｉの化合物と、医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【００５４】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ－２を阻害することによって、少なくとも部分的に媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、前記治療を必要とする患者に、治療的有効量の式Ｉの化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【００５５】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ－２を阻害することによって、少なくとも部分的に媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、該治療を必要とする患者に、治療的有効量の式Ｉの化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む医薬組成物を投与することを含む方法に関する。

【００５６】

本発明のこれらの態様において、治療される疾患は、ＪＡＫ－ＳＴＡＴ情報伝達の活性化過剰が存在する、骨髄増殖性疾患、癌、循環器疾患および／または造血異常である。本発明の化合物によって治療可能であると考えられる骨髄増殖性疾患の限定ではない例として、骨髄腺維症、血小板血症、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板血症（ＥＴ）、特発性骨髄腺維症（ＩＭＦ）とも言われる原因不明性骨髄様化生（ＡＭＭ）、および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）が挙げられる。本発明の化合物によって治療可能と考えられる癌の限定ではない例として、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、肺癌、乳癌および卵巣癌が挙げられる。本発明の化合物によって治療可能と考えられる循環器疾患の限定ではない例として、うっ血性心不全および高血圧が挙げられる。本発明の化合物によって治療可能と考えられる造血異常の限定ではない例として、血小板増多症が挙げられる。

【００５７】

他の実施形態では、式Ｉの化合物によって治療される疾患または状態は、癌または骨髄増殖性疾患である。

【００５８】

他の実施形態では、式Ｉの化合物によって治療される疾患または状態は、卵巣癌、子宮

頸癌、乳癌、結腸直腸癌、神経膠芽腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、白血病または造血性悪性腫瘍のような癌である。

【００５９】

他の実施形態では、式Ｉの医薬組成物により治療される疾患または状態は、癌または骨髄増殖性疾患である。

【００６０】

他の実施形態では、式Ｉの医薬組成物により治療される疾患または状態は、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、結腸直腸癌、神経膠芽腫、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、白血病または造血性悪性腫瘍のような癌である。

【００６１】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ－２を阻害することによって、少なくとも部分的に媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、式Ｉの化合物、その医薬的に許容しうる塩を、手術、１種以上の治療薬、血小板アフェレーシスおよび放射線から選択される１種以上の治療と組合わせて、患者に投与することを含む方法に関する。

【００６２】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ－２を阻害することによって、少なくとも部分的に媒介される疾患、障害または症候群を治療する方法であって、治療的有効量の式Ｉの化合物またはその医薬的に許容しうる塩を含む医薬組成物を、手術、１種以上の治療薬、血小板アフェレーシスおよび放射線から選択される１種以上の治療と組合わせて、患者に投与することを含む方法に関する。

【００６３】

本発明の別の態様は、細胞内でＪＡＫ－２を阻害する方法であって、ＪＡＫ－２の阻害が望まれる細胞を、式Ｉに記載の化合物と接触させることを含む方法に関する。

【００６４】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ－２の阻害が望まれる細胞を、式Ｉによる化合物と、医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物と接触させることを含む方法に関する。

【００６５】

骨髄増殖性疾患を治療する場合、式Ｉの化合物は、血小板アフェレーシスから選択される１種以上の追加の治療、およびインターフェロン－α；アスピリン；アナグレリドのような血小板減少薬；および骨髄抑制剤（たとえば、放射性リンおよびアルキル化剤）から選択される１種以上の治療薬と組合わせて、投与することもできる。骨髄抑制剤の限定ではない例として、ヒドロキシウレア、メルファランおよびブスルファンが挙げられる。

【００６６】

癌を治療する場合、式Ｉの化合物は、フルダラビン、ビンブラスチン、アドリアマイシンおよびシスプラチンから選択される１種以上の化学療法薬と組合わせて投与することができる。

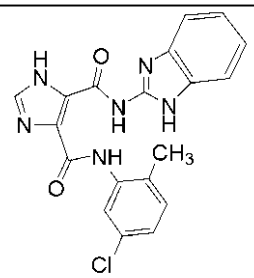
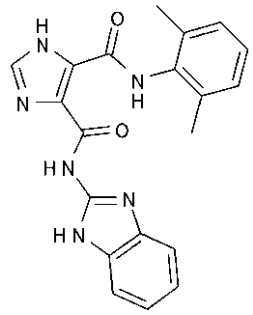
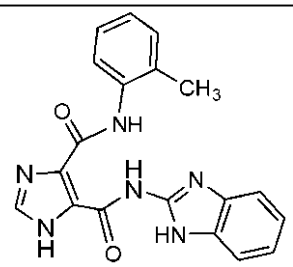
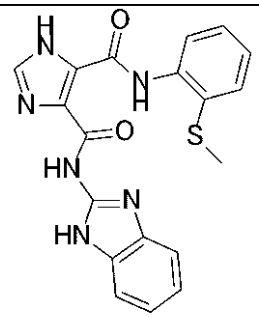
【００６７】

表１に、本発明の化合物のいくつかの例を示す。表１の例は、本発明のいくつかの実施形態を単に示したものであり、いかなる方法でも、本発明の範囲を限定するものではない。

【００６８】

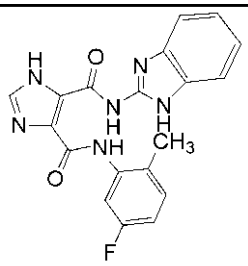
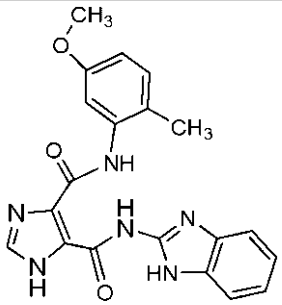
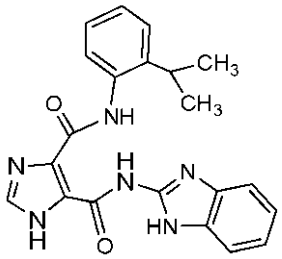
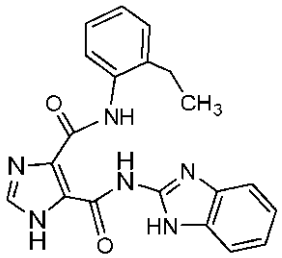
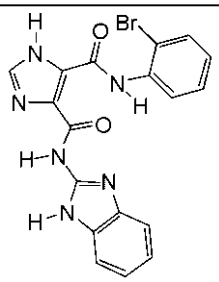
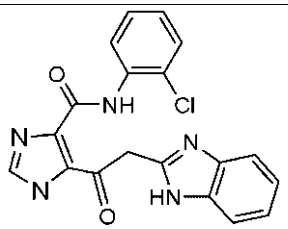
【表１－１】

表1

化合物番号	構造式	名前
1		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－（5－クロロ－2－メチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
2		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－（2，6－ジメチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
3		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－（2－メチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
4		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－[2－（メチルチオ）フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

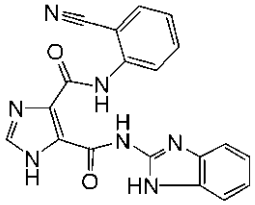
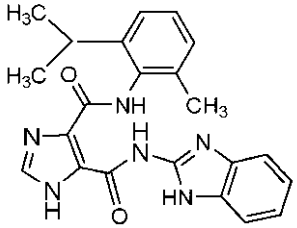
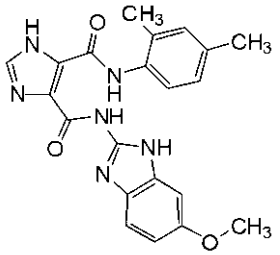
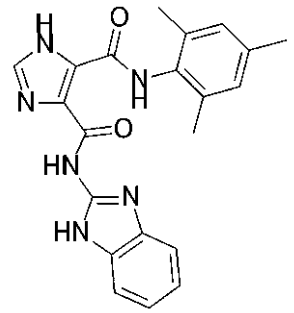
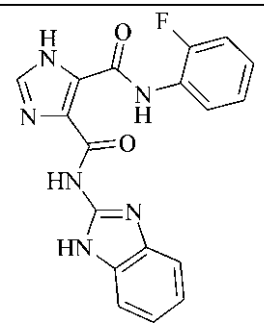
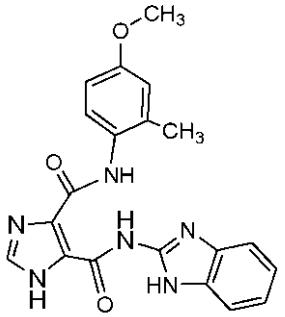
【００６９】

【表１－２】

5		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(5－フルオロ－2－メチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
6		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－メチル－5－(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
7		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－(1－メチルエチル)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
8		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－エチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
9		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－(2－ブロモフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
10		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－クロロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

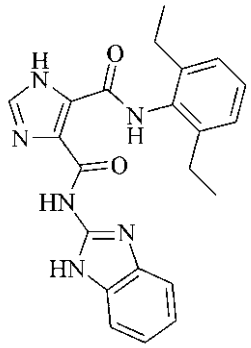
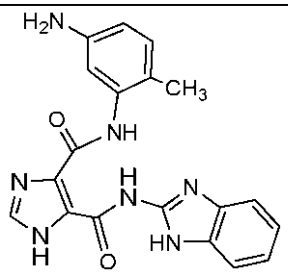
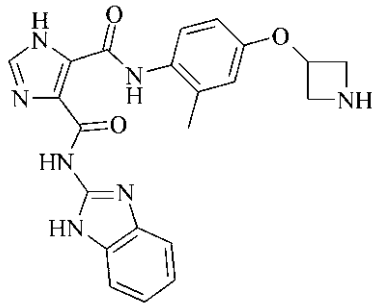
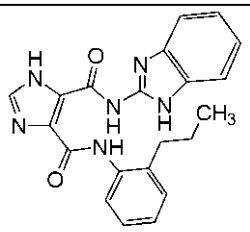
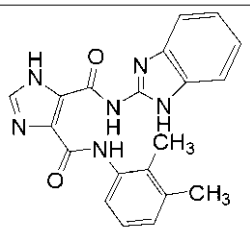
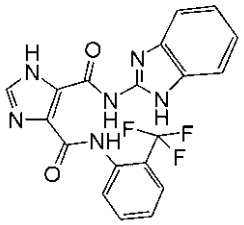
【００７０】

【表１－３】

11		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－シアノフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
12		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－メチル－6－(1－メチルエチル)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
13		N⁵－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁴－[6－(メチルオキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
14		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－(2，4，6－トリメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
15		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－(2－フルオロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
16		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－メチル－4－(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

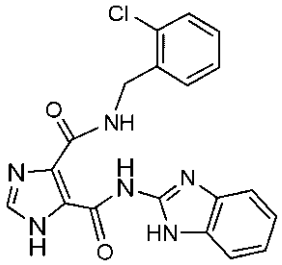
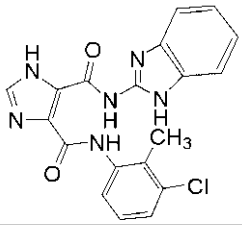
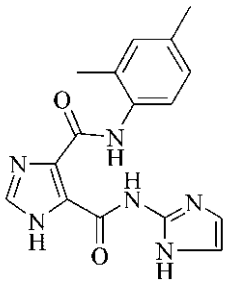
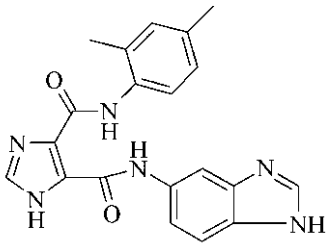
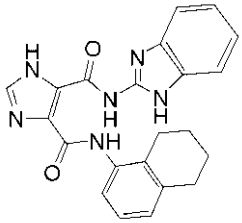
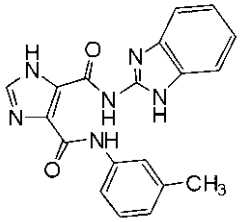
【００７１】

【表１－４】

17		N^4－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^5－(2，6－ジエチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
18		N^4－(5－アミノ－2－メチルフェニル)－N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
19		N^5－[4－(アゼチジン－3－イルオキシ)－2－メチルフェニル]－N^4－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
20		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2－プロピルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
21		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2，3－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
22		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[2－(トリフルオロメチル)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

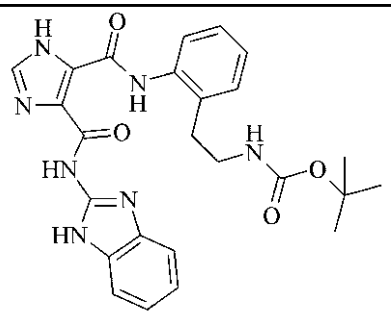
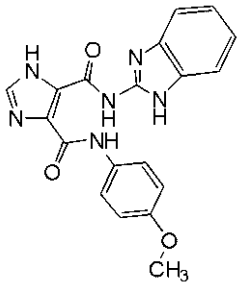
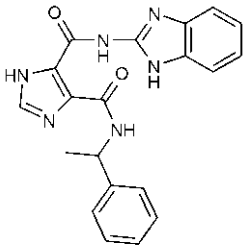
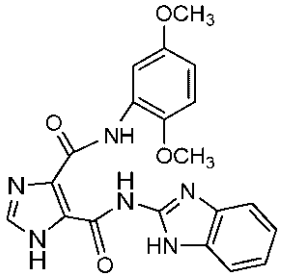
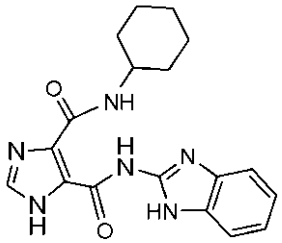
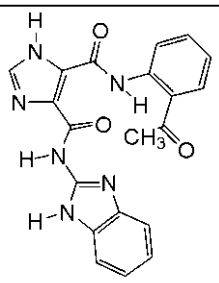
【００７２】

【表１－５】

23		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[(2－クロロフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
24		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
25		N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁵－1H－イミダゾール－2－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
26		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－5－イル－N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
27		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
28		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(3－メチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

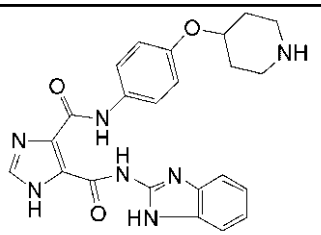
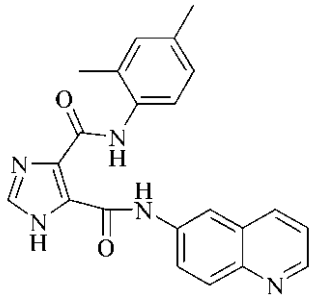
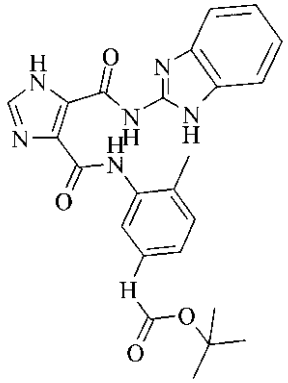
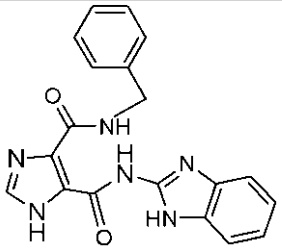
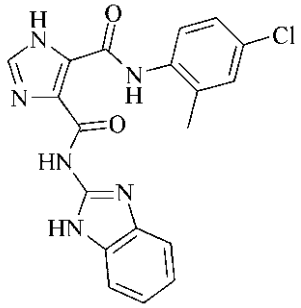
【００７３】

【表１－６】

29		１，１－ジメチルエチル（２－｛２－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）カルバメート
30		Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
31		Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
32		Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，５－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
33		Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－シクロヘキシル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
34		Ｎ^{5}－（２－アセチルフェニル）－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

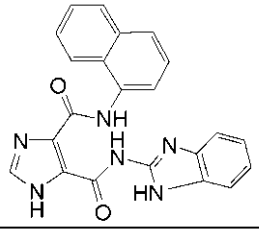
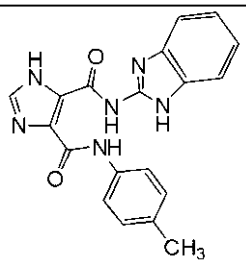
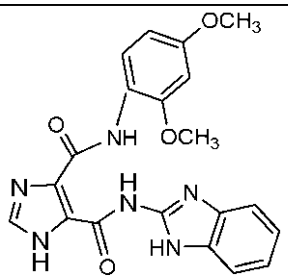
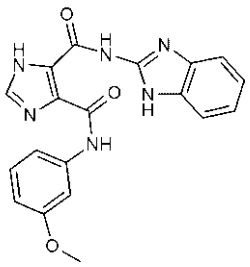
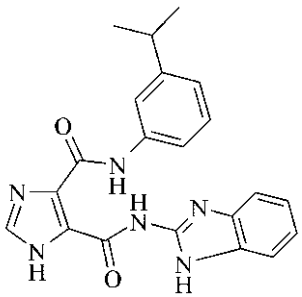
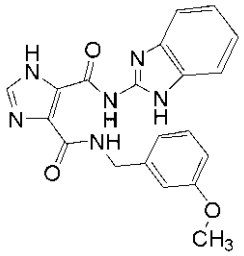
【００７４】

【表１－７】

35		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[4－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
36		N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－N^5－キノリン－6－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
37		1，1－ジメチルエチル{3－[({5－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－4－イル}カルボニル)アミノ]－4－メチルフェニル}カルバメート
38		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(フェニルメチル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
39		N^4－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^5－(4－クロロ－2－メチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

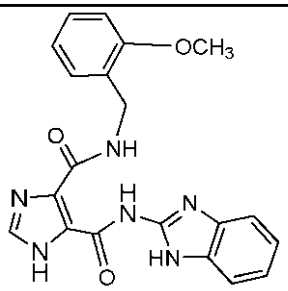
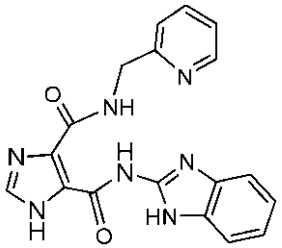
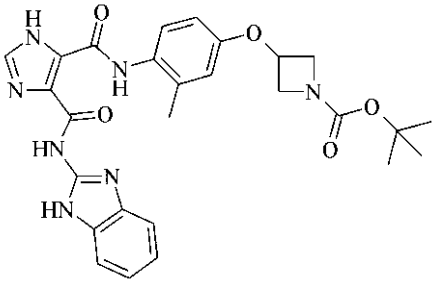
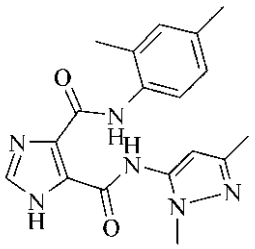
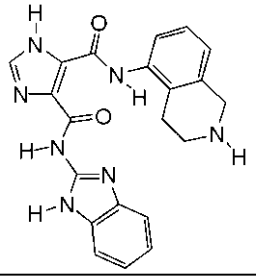
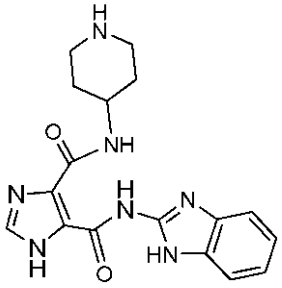
【００７５】

【表１－８】

40		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－ナフタレン－1－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
41		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－（4－メチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
42		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2，4－ビス（メチルオキシ）フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
43		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[3－（メチルオキシ）フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
44		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[3－（1－メチルエチル）フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
45		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－{[3－（メチルオキシ）フェニル]メチル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

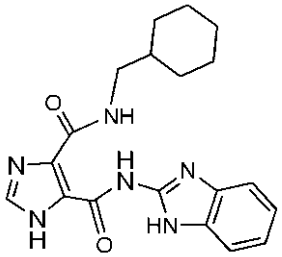
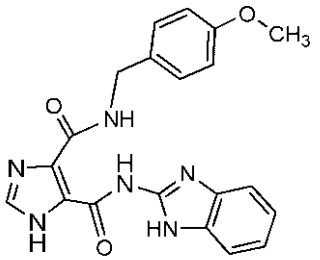
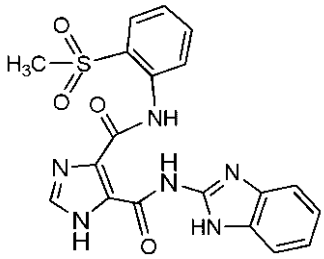
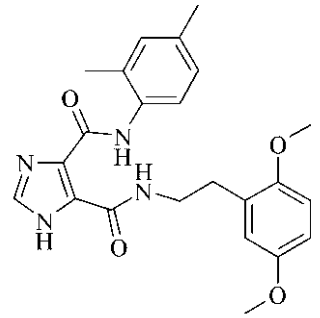
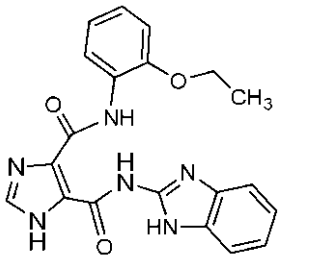
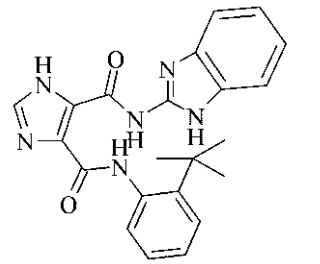
【００７６】

【表１－９】

46		N⁵－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N⁴－{[２－（メチルオキシ）フェニル]メチル}－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
47		N⁵－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N⁴－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
48		１，１－ジメチルエチル３－（{４－[（{４－[（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル]－１Ｈ－イミダゾール－５－イル}カルボニル）アミノ]－３－メチルフェニル}オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート
49		N⁴－（２，４－ジメチルフェニル）－N⁵－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
50		N⁴－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N⁵－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
51		N⁵－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N⁴－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

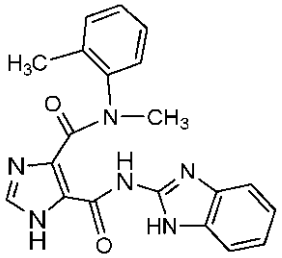
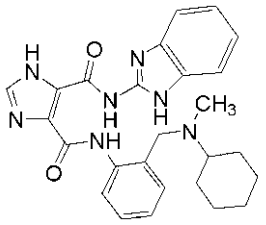
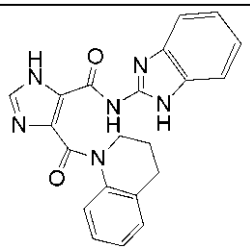
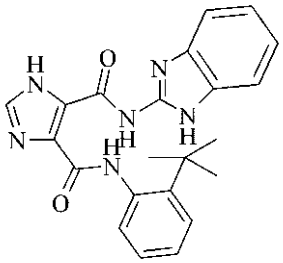
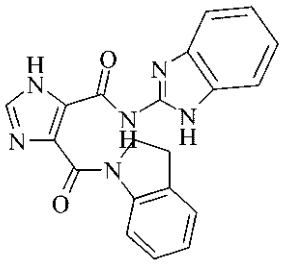
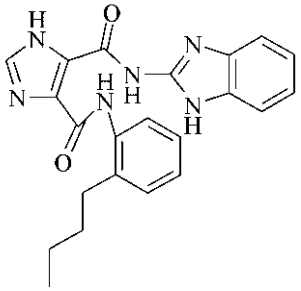
【００７７】

【表１－１０】

52		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(シクロヘキシルメチル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
53		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－{[4－(メチルオキシ)フェニル]メチル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
54		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－(メチルスルホニル)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
55		N⁵－[2－[2，5－ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル]－N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
56		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－(エチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
57		N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁵－メチル－N⁵－(2－ピリジン－2－イルエチル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

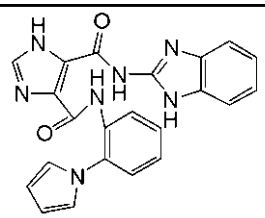
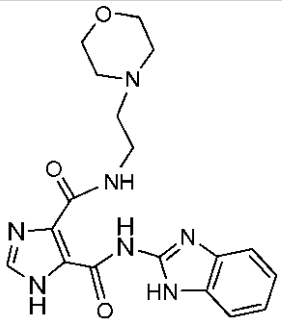
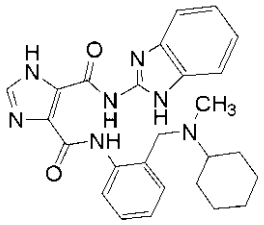
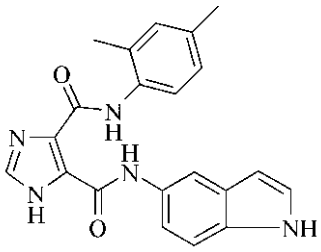
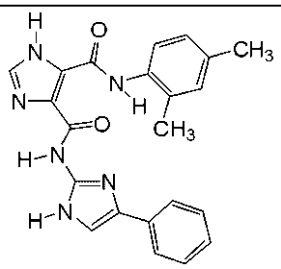
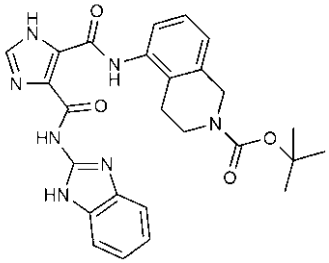
【００７８】

【表１－１１】

58		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－メチル－N⁴－（2－メチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
59		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－（2－{[シクロヘキシル（メチル）アミノ]メチル}フェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
60		N－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－4－（3，4－ジヒドロキノリン－1（2H）－イルカルボニル）－1H－イミダゾール－5－カルボキサミド
61		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－（1，1－ジメチルエチル）フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
62		N－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－4－（2，3－ジヒドロ－1H－インドール－1－イルカルボニル）－1H－イミダゾール－5－カルボキサミド
63		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－（2－ブチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

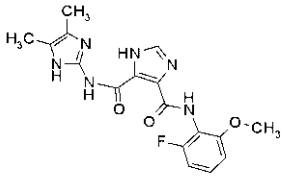
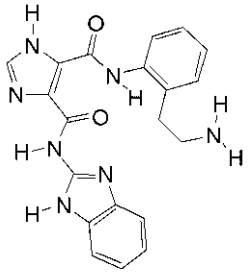
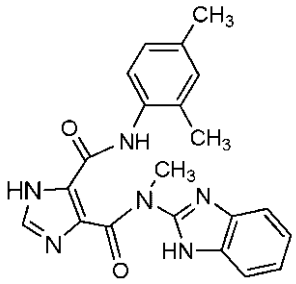
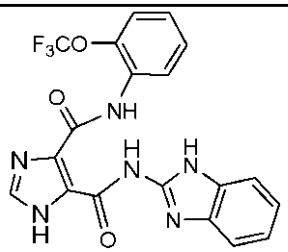
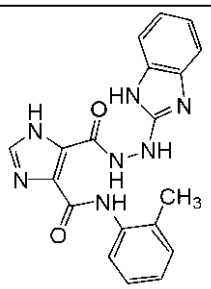
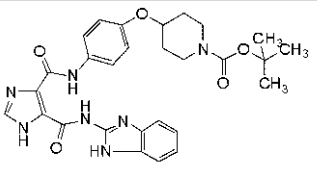
【００７９】

【表１－１２】

64		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－(1H－ピロール－1－イル)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
65		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－モルホリン－4－イルエチル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
66		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
67		N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁵－1H－インドール－5－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
68		N⁵－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁴－(4－フェニル－1H－イミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
69		1，1－ジメチルエチル5－[({4－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－5－イル]カルボニル)アミノ]－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキシレート
70		N⁵－(4，5－ジメチル－1H－イミダゾール－2－イル)－N⁴－[2－フルオロ－6－(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾ

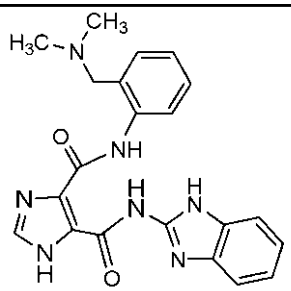
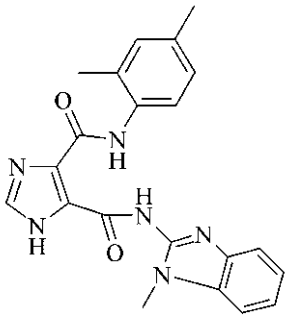
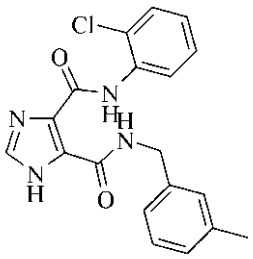
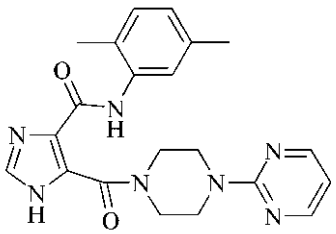
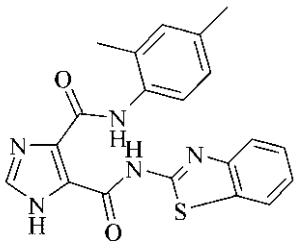
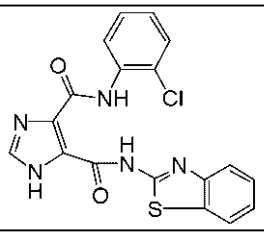
【００８０】

【表１－１３】

		ール－４，５－ジカルボキサミド
71		N^5－［２－（２－アミノエチル）フェニル］－N^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
72		N^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^5－（２，４－ジメチルフェニル）－N^4－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
73		N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－｛２－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
74		５－｛［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ヒドラジノ］カルボニル｝－Ｎ－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド
75		１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］フェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

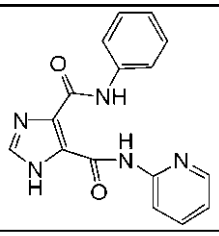
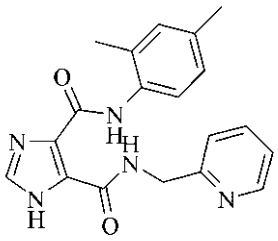
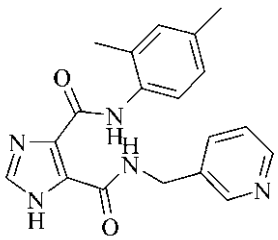
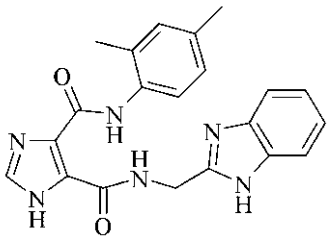
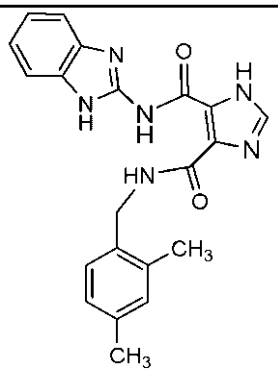
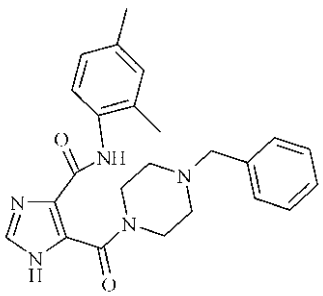
【００８１】

【表１－１４】

76		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
77		N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁵－(1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
78		N⁴－(2－クロロフェニル)－N⁵－[(3－メチルフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
79		N－(2，5－ジメチルフェニル)－5－[(4－ピリミジン－2－イルピペラジン－1－イル)カルボニル]－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド
80		N⁵－1，3－ベンゾチアゾール－2－イル－N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
81		N⁵－1，3－ベンゾチアゾール－2－イル－N⁴－(2－クロロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

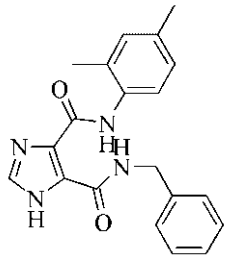
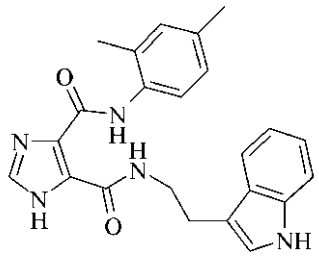
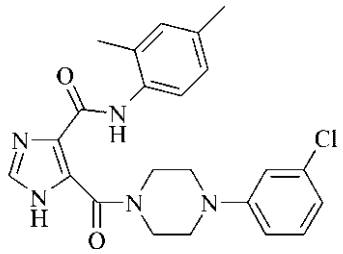
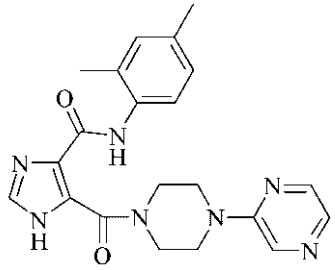
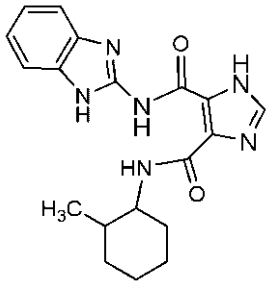
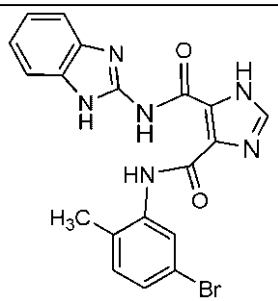
【００８２】

【表１－１５】

82		N^4－フェニル－N^5－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
83		N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－N^5－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
84		N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－N^5－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
85		N^5－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル）－N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
86		N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－［（２，４－ジメチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
87		Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－５－｛［４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド

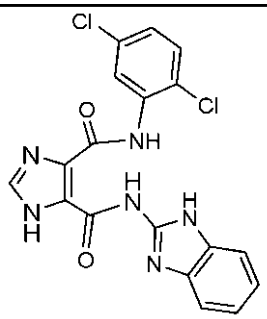
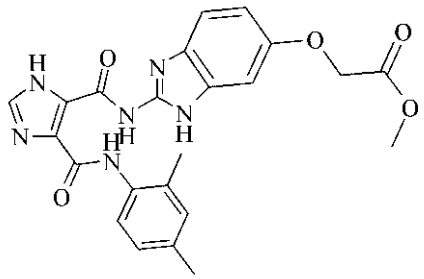
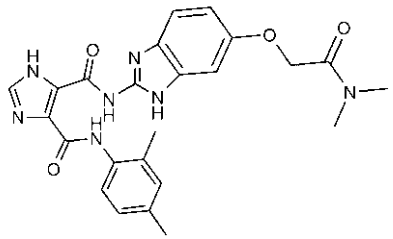
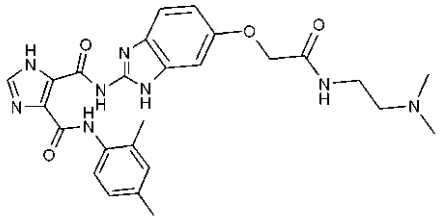
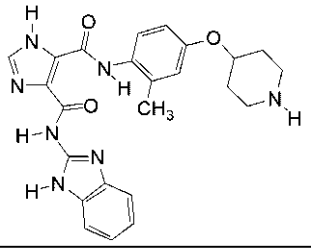
【００８３】

【表１－１６】

88		N^4－（2，4－ジメチルフェニル）－N^5－（フェニルメチル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
89		N^4－（2，4－ジメチルフェニル）－N^5－[2－（1H－インドール－3－イル）エチル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
90		5－{[4－（3－クロロフェニル）ピペラジン－1－イル]カルボニル}－N－（2，4－ジメチルフェニル）－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド
91		N－（2，4－ジメチルフェニル）－5－[（4－ピラジン－2－イルピペラジン－1－イル）カルボニル]－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド
92		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－（2－メチルシクロヘキシル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
93		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－（5－ブロモ－2－メチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

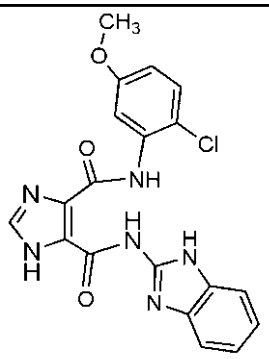
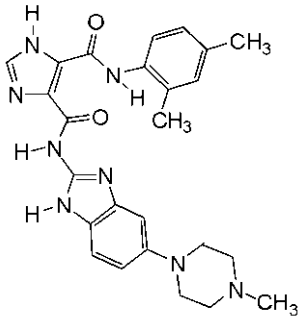
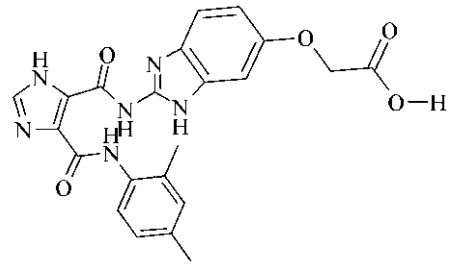
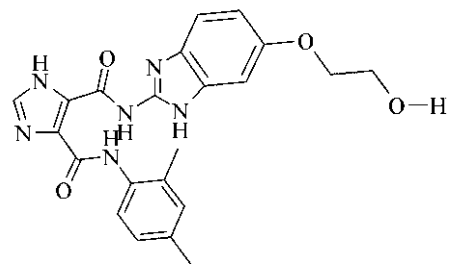
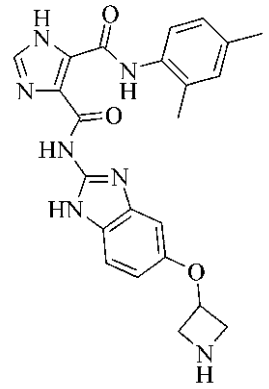
【００８４】

【表１－１７】

94		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2，5－ジクロロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
95		メチル[(2－{[(4－{[(2，4－ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－6－イル)オキシ]アセテート
96		N^5－(6－{[2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
97		N^5－[6－[(2－[[2－(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]－2－オキソエチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
98		N^4－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^5－[2－メチル－4－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

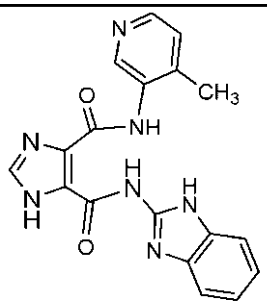
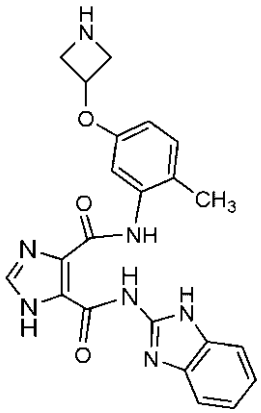
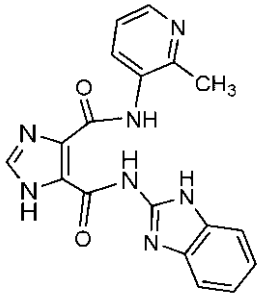
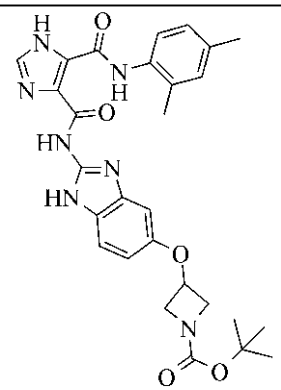
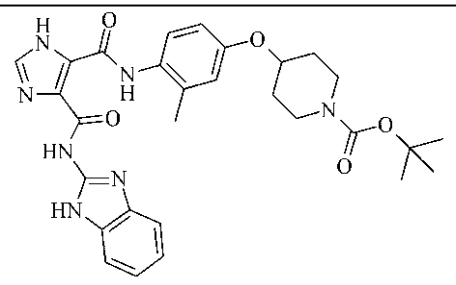
【００８５】

【表１－１８】

99		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[2－クロロ－5－（メチルオキシ）フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
100		N^5－（2，4－ジメチルフェニル）－N^4－[5－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
101		[（2－[[（4－[[（2，4－ジメチルフェニル）アミノ]カルボニル]－1H－イミダゾール－5－イル）カルボニル]アミノ]－1H－ベンズイミダゾール－6－イル）オキシ]酢酸
102		N^4－（2，4－ジメチルフェニル）－N^5－{6－[（2－ヒドロキシエチル）オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
103		N^4－[5－（アゼチジン－3－イルオキシ）－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－N^5－（2，4－ジメチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

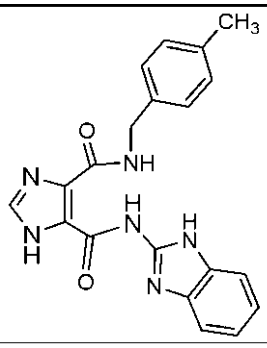
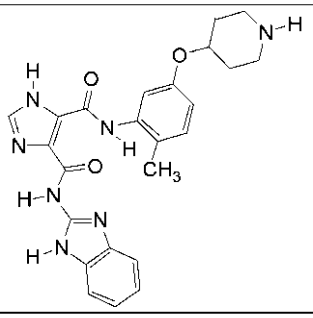
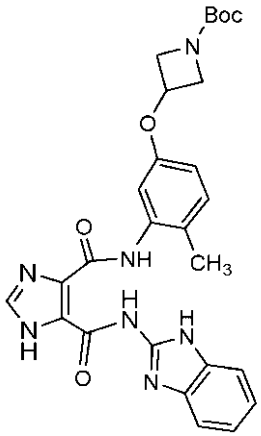
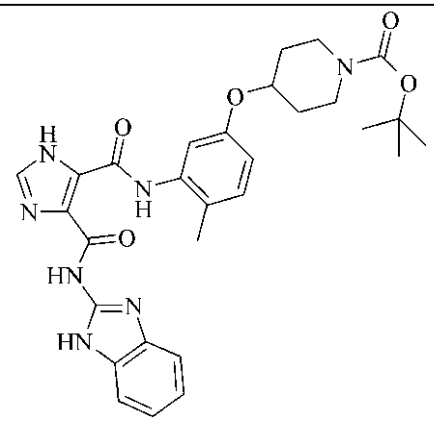
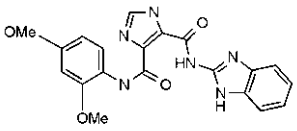
【００８６】

【表１－１９】

104		N^5－1Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（４－メチルピリジン－３－イル）－1Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
105		N^4－［５－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－N^5－1Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－1Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
106		N^5－1Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（２－メチルピリジン－３－イル）－1Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
107		１，１－ジメチルエチル３－［（２－｛［（５－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－1Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート
108		１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（1Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

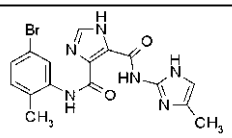
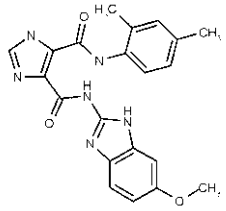
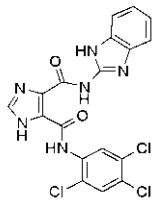
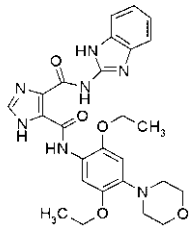
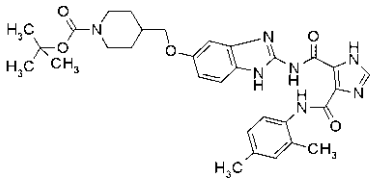
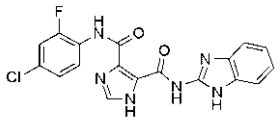
【００８７】

【表１－２０】

109		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[(4－メチルフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
110		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－[2－メチル－5－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
111		1，1－ジメチルエチル3－({3－[({5－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－4－イル}カルボニル)アミノ]－4－メチルフェニル}オキシ)アゼチジン－1－カルボキシレート
112		1，1－ジメチルエチル4－({3－[({4－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－5－イル}カルボニル)アミノ]－4－メチルフェニル}オキシ)ピペリジン－1－カルボキシレート
113		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2，4－ビス(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

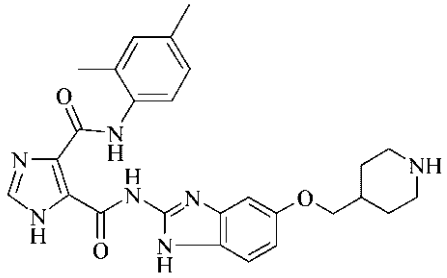
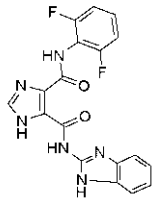
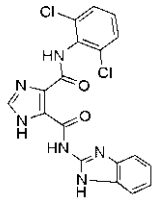
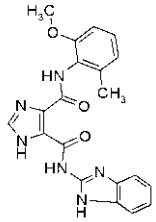
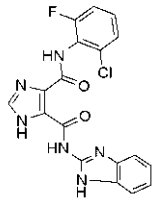
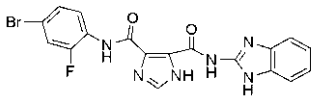
【００８８】

【表１－２１】

114		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
115		N^5－（２，４－ジメチルフェニル）－N^4－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
116		N^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^5－（２，４，５－トリクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
117		N^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^5－［２，５－ビス（エチルオキシ）－４－モルホリン－４－イルフェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
118		１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート
119		N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

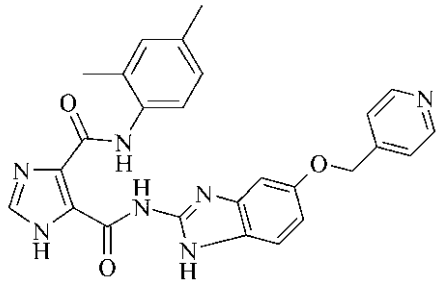
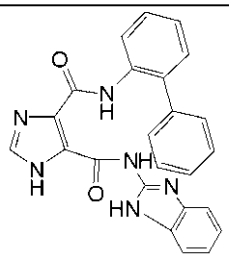
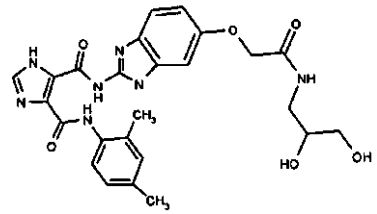
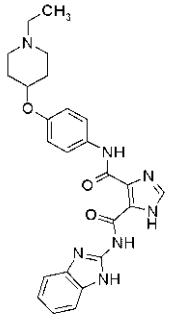
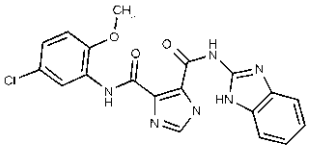
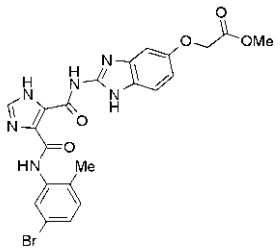
【００８９】

【表１－２２】

120		N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－N^5－{5－[(ピペリジン－4－イルメチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
121		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2，6－ジフルオロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
122		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2，6－ジクロロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
123		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[2－メチル－6－(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
124		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2－クロロ－6－フルオロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
125		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(4－ブロモ－2－フルオロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

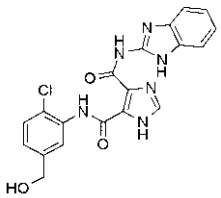
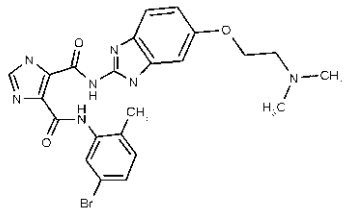
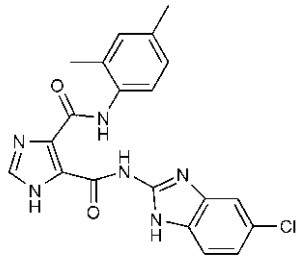
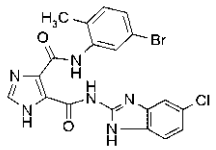
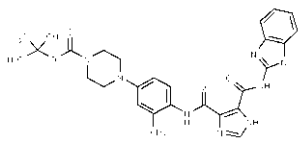
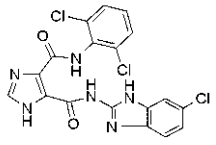
【００９０】

【表１－２３】

126		N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－N^5－{5－[(ピリジン－4－イルメチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
127		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－ビフェニル－2－イル－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
128		N^5－[6－({2－[(2，3－ジヒドロキシプロピル)アミノ]－2－オキソエチル}オキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
129		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－{4－[(1－エチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
130		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[5－クロロ－2－(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
131		メチル[(2－{[(4－{[(5－ブロモ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－イル)オキシ]アセテート

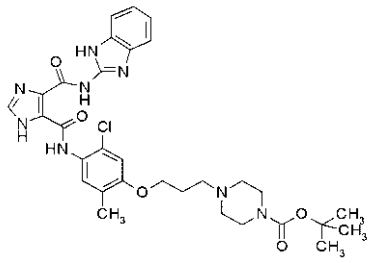
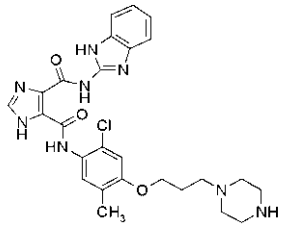
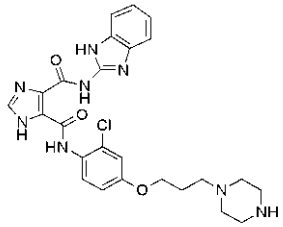
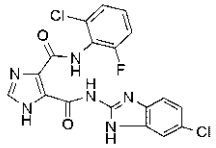
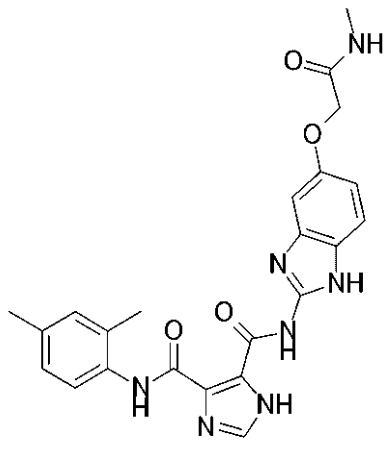
【００９１】

【表１－２４】

132		N^4－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^5－[2－クロロ－5－(ヒドロキシメチル)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
133		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－(6－{[2－(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
134		N^5－(5－クロロ－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
135		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－(5－クロロ－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
136		1，1－ジメチルエチル4－{4－[({5－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－4－イル}カルボニル)アミノ]－3－メチルフェニル}ピペラジン－1－カルボキシレート
137		N^5－(6－クロロ－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－N^4－(2，6－ジクロロフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

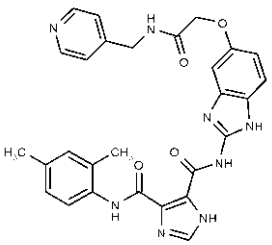
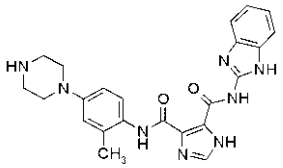
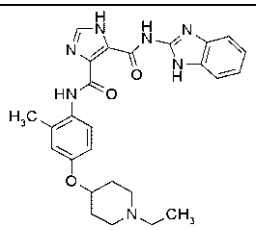
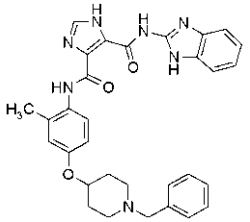
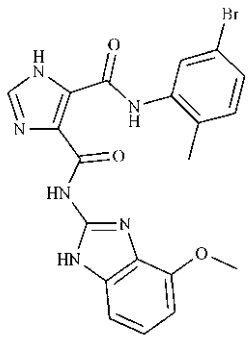
【００９２】

【表１－２５】

138		１，１－ジメチルエチル４－［３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］カルボニル）アミノ］－５－クロロ－２－メチルフェニル］オキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレート
139		Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－５－メチル－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
140		Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
141		Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
142		Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

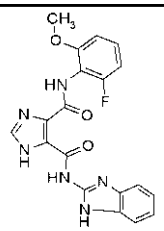
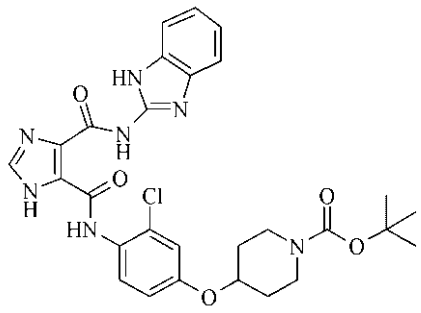
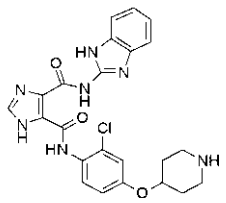
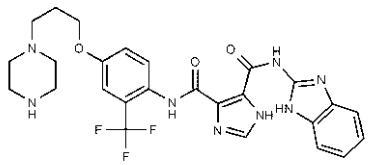
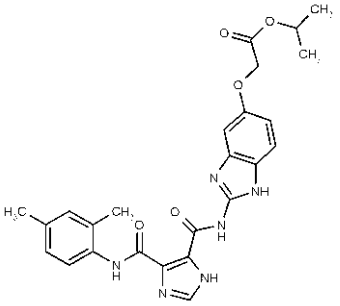
【００９３】

【表１－２６】

143		N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－N^5－[5－({2－オキソ－2－[(ピリジン－4－イルメチル)アミノ]エチル}オキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
144		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2－メチル－4－ピペラジン－1－イルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
145		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－{4－[(1－エチルピペリジン－4－イル)オキシ]－2－メチルフェニル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
146		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2－メチル－4－{[1－(フェニルメチル)ピペリジン－4－イル]オキシ}フェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
147		N^5－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^4－[4－(メチルオキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

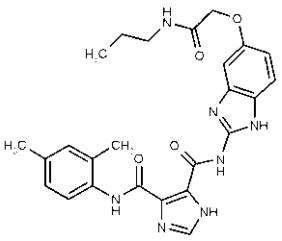
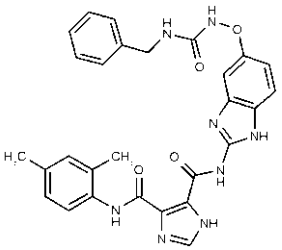
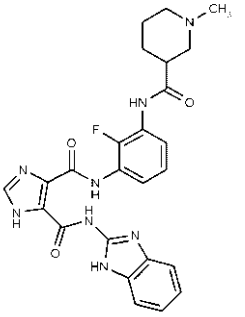
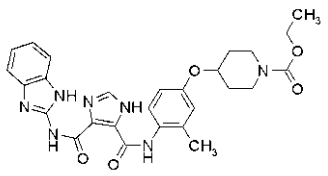
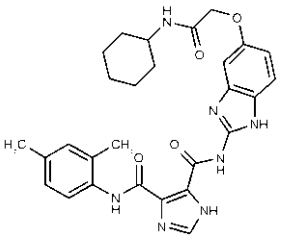
【００９４】

【表１－２７】

148		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－フルオロ－6－(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
149		1，1－ジメチルエチル4－({4－[({4－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－5－イル}カルボニル)アミノ]－3－クロロフェニル}オキシ)ピペリジン－1－カルボキシレート
150		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－[2－クロロ－4－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
151		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N～4～－{4－[(3－ピペラジン－1－イルプロピル)オキシ]－2－(トリフルオロメチル)フェニル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
152		1－メチルエチル[(2－{[(4－{[(2，4－ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－イル)オキシ]アセテート

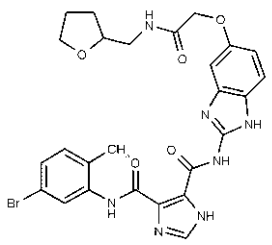
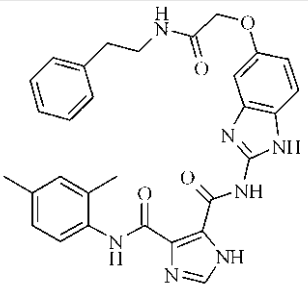
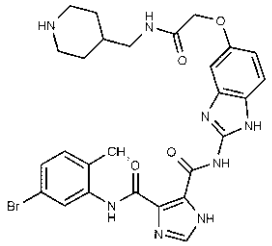
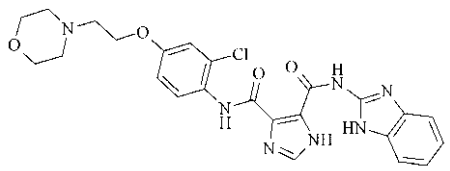
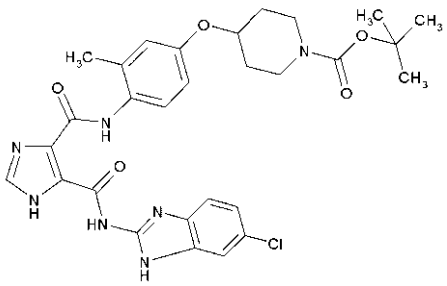
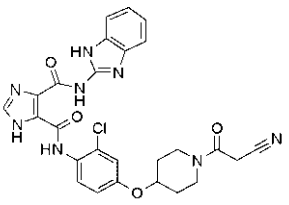
【００９５】

【表１－２８】

153		N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁵－(5－{[2－オキソ－2－(プロピルアミノ)エチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
154		N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－N⁵－[5－({2－オキソ－2－[(フェニルメチル)アミノ]エチル}オキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
155		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－フルオロ－3－{[(1－メチルピペリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
156		エチル4－({4－[({4－[(1H－ベンズイミダゾール－2－イルアミノ)カルボニル]－1H－イミダゾール－5－イル}カルボニル)アミノ]－3－メチルフェニル}オキシ)ピペリジン－1－カルボキシレート
157		N⁵－(5－{[2－(シクロヘキシルアミノ)－2－オキソエチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－N⁴－(2，4－ジメチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

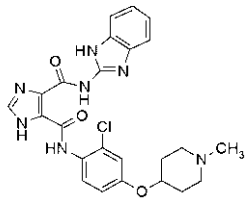
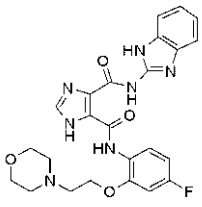
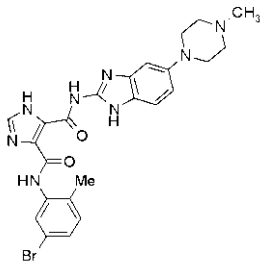
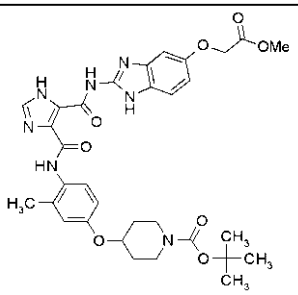
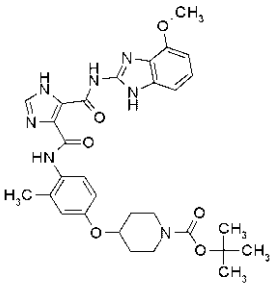
【００９６】

【表１－２９】

158		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－（｛２－オキソ－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
159		N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－N^5－［５－（｛２－オキソ－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
160		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
161		N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－｛２－クロロ－４－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
162		１，１－ジメチルエチル４－［（４－｛［（５－｛［（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－３－メチルフェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート
163		N^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^5－（２－クロロ－４－｛［１－（シアノアセチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

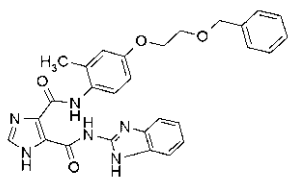
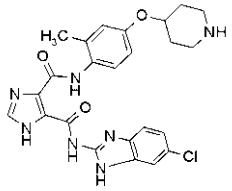
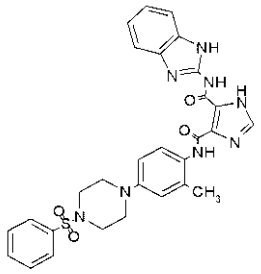
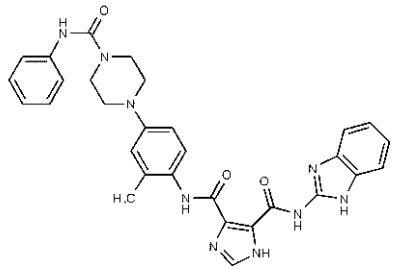
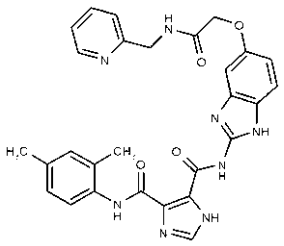
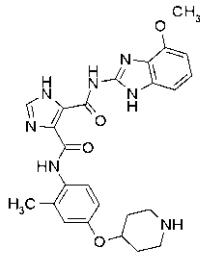
【００９７】

【表１－３０】

164		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－[2－クロロ－4－[(1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
165		N⁴－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁵－{4－フルオロ－2－[(2－モルホリン－4－イルエチル)オキシ]フェニル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
166		N⁴－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N⁵－[5－(4－メチルピペラジン－1－イル)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
167		1，1－ジメチルエチル4－[(3－メチル－4－{[(5－{[(5－{[2－(メチルオキシ)－2－オキソエチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－4－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)オキシ]ピペリジン－1－カルボキシレート
168		1，1－ジメチルエチル4－{[3－メチル－4－({[5－({[4－(メチルオキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]アミノ}カルボニル)－1H－イミダゾール－4－イル]カルボニル}アミノ)フェニル]オキシ}ピペリジン－1－カルボキシレート

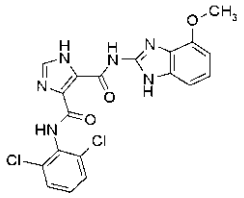
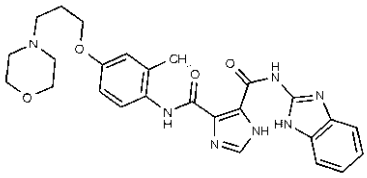
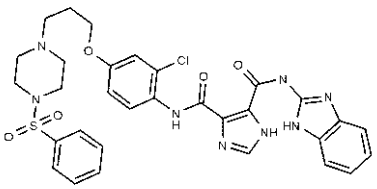
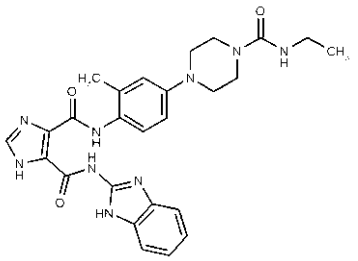
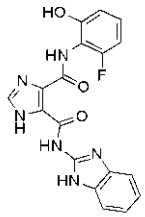
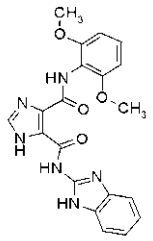
【００９８】

【表１－３１】

169		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[2－メチル－4－({2－[(フェニルメチル)オキシ]エチル}オキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
170		N^5－(6－クロロ－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－N^4－[2－メチル－4－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
171		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－[2－メチル－4－[4－(フェニルスルホニル)ピペラジン－1－イル]フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
172		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－(2－メチル－4－[4－[(フェニルアミノ)カルボニル]ピペラジン－1－イル]フェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
173		N^4－(2，4－ジメチルフェニル)－N^5－[5－({2－オキソ－2－[(ピリジン－2－イルメチル)アミノ]エチル}オキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
174		N^5－[4－(メチルオキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－N^4－[2－メチル－4－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

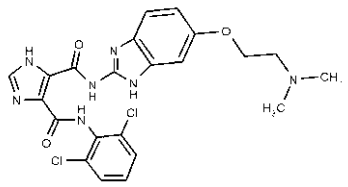
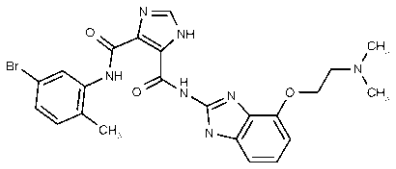
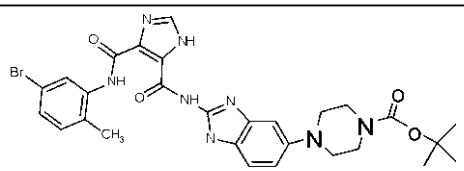
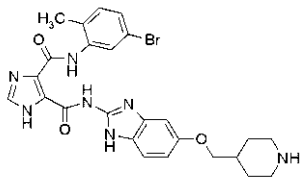
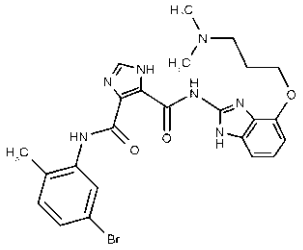
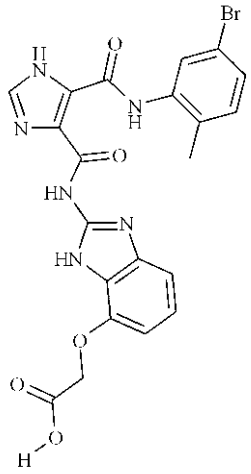
【００９９】

【表１－３２】

175		N⁴－(2，6－ジクロロフェニル)－N⁵－[4－(メチルオキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
176		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－{2－メチル－4－[(3－モルホリン－4－イルプロピル)オキシ]フェニル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
177		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2－クロロ－4－({3－[4－(フェニルスルホニル)ピペラジン－1－イル]プロピル}オキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
178		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(4－{4－[(エチルアミノ)カルボニル]ピペラジン－1－イル}－2－メチルフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
179		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－(2－フルオロ－6－ヒドロキシフェニル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
180		N⁵－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N⁴－[2，6－ビス(メチルオキシ)フェニル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

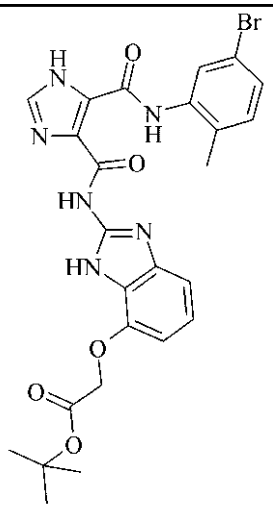
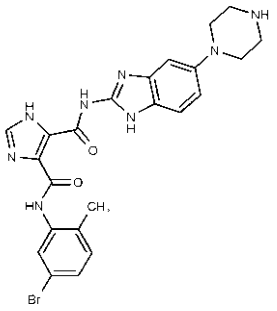
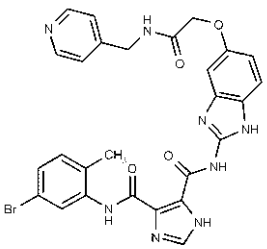
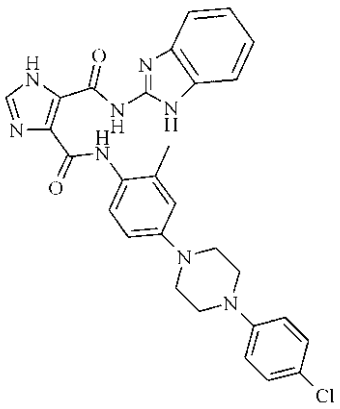
【０１００】

【表１－３３】

181		N^4－(2，6－ジクロロフェニル)－N^5－(6－{[2－(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
182		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－(4－{[2－(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
183		1，1－ジメチルエチル4－(2－{[(4－{[(5－ブロモ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－イル)ピペラジン－1－カルボキシレート
184		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－{5－[(ピペリジン－4－イルメチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
185		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－(4－{[3－(ジメチルアミノ)プロピル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
186		[(2－{[(5－{[(5－ブロモ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－4－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－7－イル)オキシ]酢酸

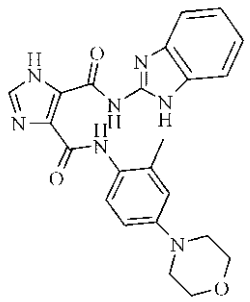
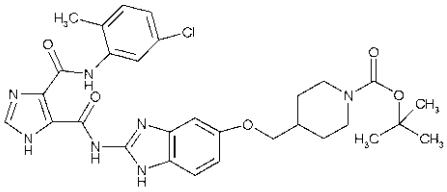
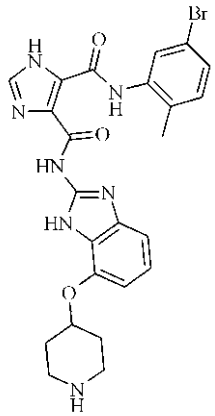
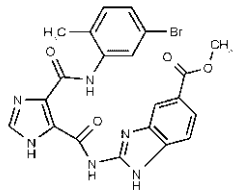
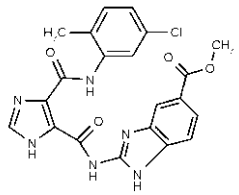
【０１０１】

【表１－３４】

187		１，１－ジメチルエチル[(２－{[(５－{[(５－ブロモ－２－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－１Ｈ－イミダゾール－４－イル)カルボニル]アミノ}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル)オキシ]アセテート
188		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－(５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
189		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－[５－({２－オキソ－２－[(ピリジン－４－イルメチル)アミノ]エチル}オキシ)－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
190		Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－{４－[４－(４－クロロフェニル)ピペラジン－１－イル]－２－メチルフェニル}－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

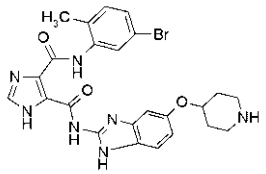
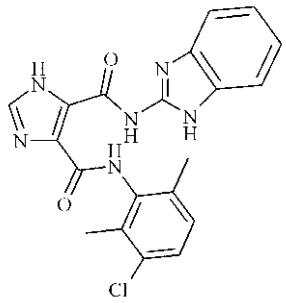
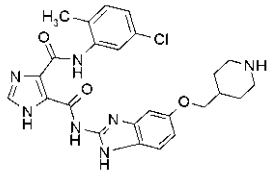
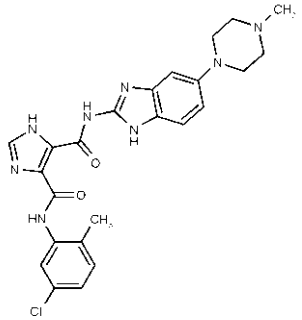
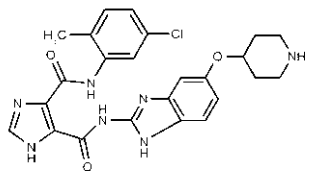
【０１０２】

【表１－３５】

191		N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－（2－メチル－4－モルホリン－4－イルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
192		1，1－ジメチルエチル4－{[(2－{[(4－{[(5－クロロ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－イル)オキシ]メチル}ピペリジン－1－カルボキシレート
193		N^5－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^4－[7－(ピペリジン－4－イルオキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
194		メチル2－{[(4－{[(5－ブロモ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－カルボキシレート
195		メチル2－{[(4－{[(5－クロロ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－カルボキシレート

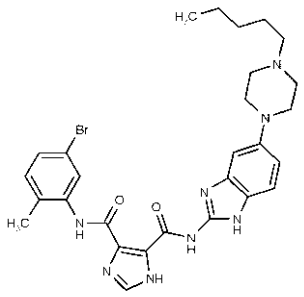
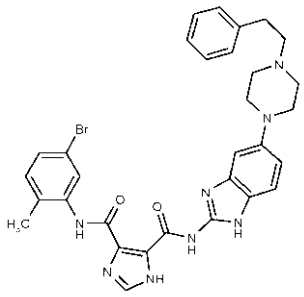
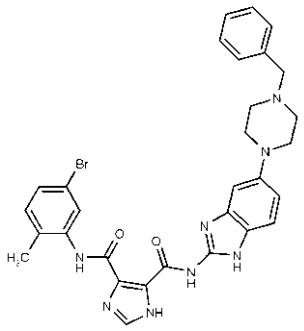
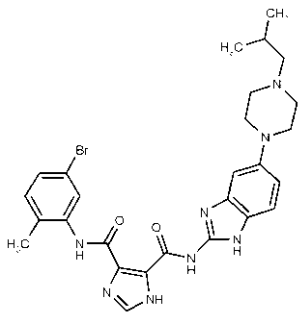
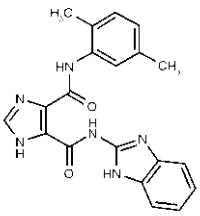
【０１０３】

【表１－３６】

196		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
197		N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（３－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
198		N^4－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
199		N^4－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
200		N^4－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

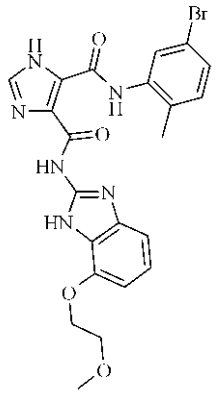
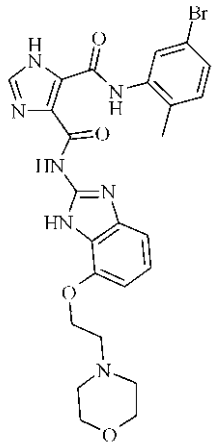
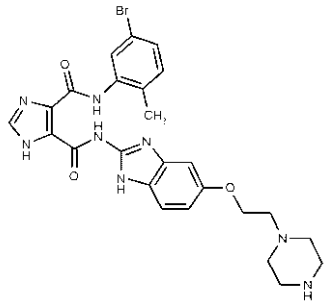
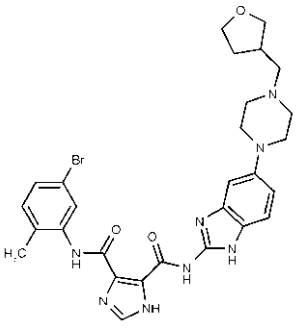
【０１０４】

【表１－３７】

201		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[５－（４－ペンチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
202		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[５－[４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
203		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[５－[４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
204		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[５－[４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
205		N⁵－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N⁴－（２，５－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

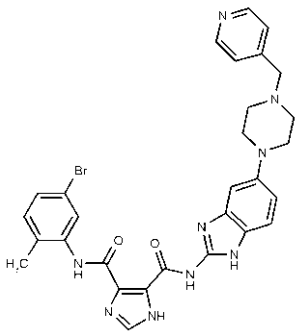
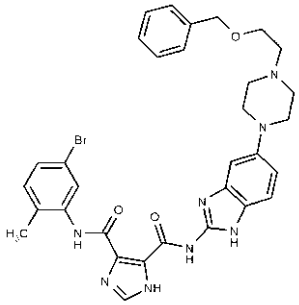
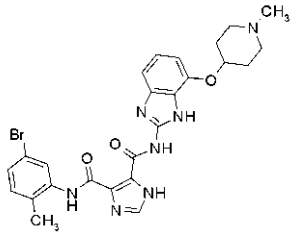
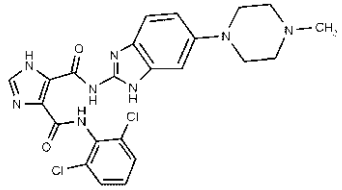
【０１０５】

【表１－３８】

206		N^5－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^4－（７－｛［２－（メチルオキシ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
207		N^5－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^4－｛７－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
208		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
209		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－［５－［４－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

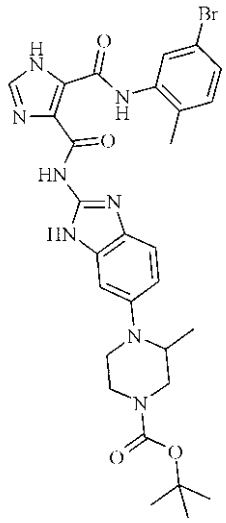
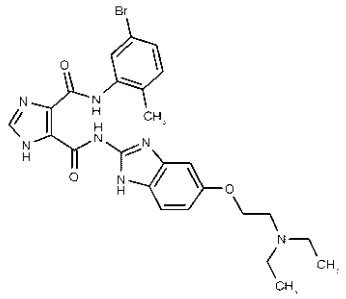
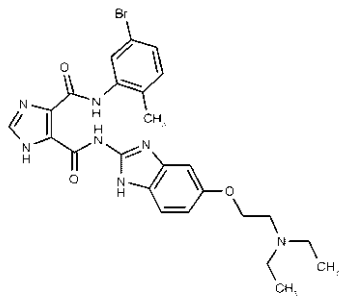
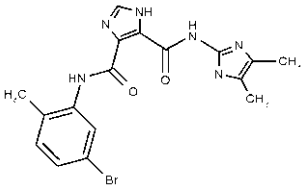
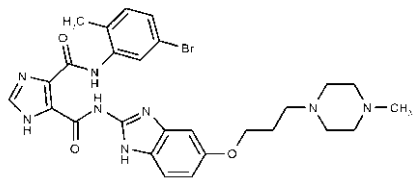
【０１０６】

【表１－３９】

210		N⁴－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N⁵－[5－[4－(ピリジン－4－イルメチル)ピペラジン－1－イル]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
211		N⁴－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N⁵－[5－(4－{2－[(フェニルメチル)オキシ]エチル}ピペラジン－1－イル)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
212		N⁴－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N⁵－[7－[(1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
213		N⁴－(2，6－ジクロロフェニル)－N⁵－[6－(4－メチルピペラジン－1－イル)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

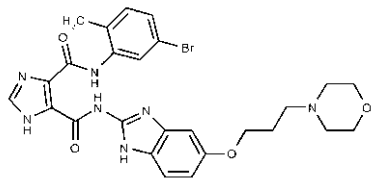
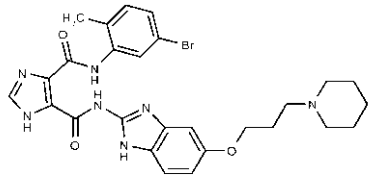
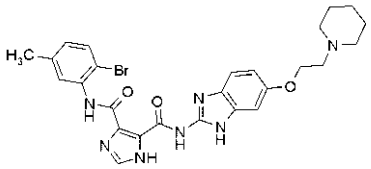
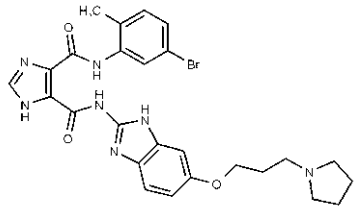
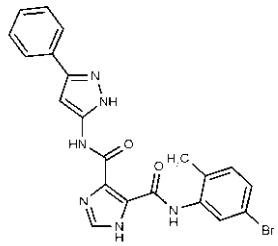
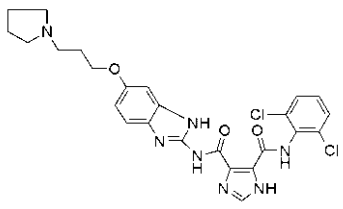
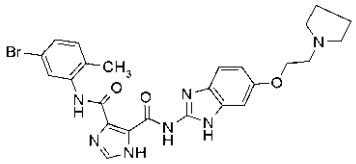
【０１０７】

【表１－４０】

214		１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート
215		Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（ジエチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
216		Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
217		Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
218		Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

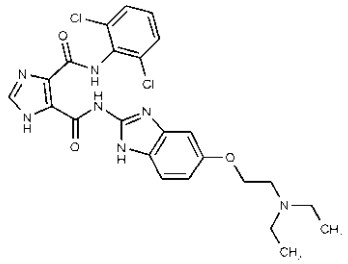
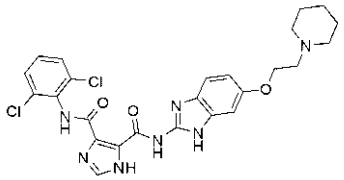
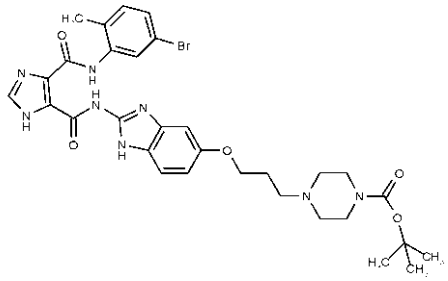
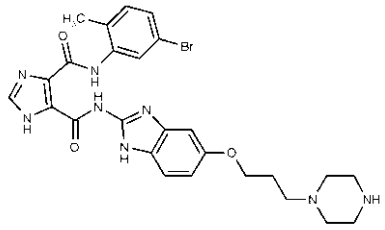
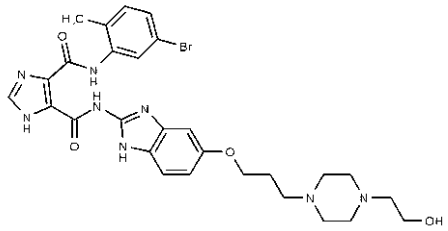
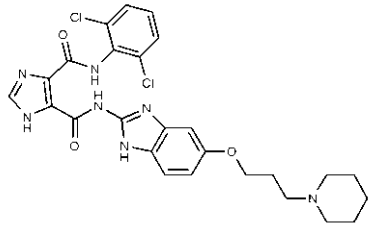
【０１０８】

【表１－４１】

219		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－{5－[(3－モルホリン－4－イルプロピル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
220		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－{5－[(3－ピペリジン－1－イルプロピル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
221		N^4－(2－ブロモ－5－メチルフェニル)－N^5－{6－[(2－ピペリジン－1－イルエチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
222		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－{6－[(3－ピロリジン－1－イルプロピル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
223		N^5－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^4－(3－フェニル－1H－ピラゾール－5－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
224		N^5－(2，6－ジクロロフェニル)－N^4－{6－[(3－ピロリジン－1－イルプロピル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
225		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－{6－[(2－ピロリジン－1－イルエチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

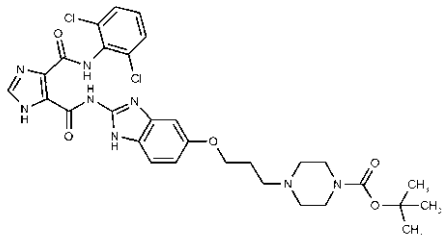
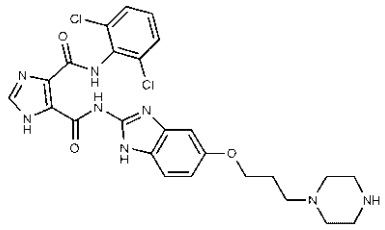
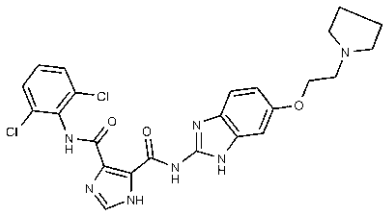
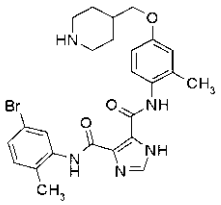
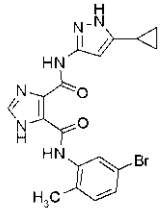
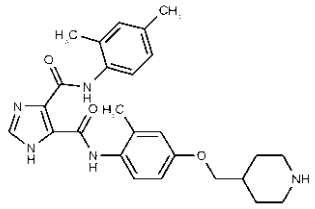
【０１０９】

【表１－４２】

226		N^4－(2，6－ジクロロフェニル)－N^5－(5－{[2－(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}－1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
227		N^4－(2，6－ジクロロフェニル)－N^5－{6－[(2－ピペリジン－1－イルエチル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
228		1，1－ジメチルエチル4－{3－[(2－{[(4－[[(5－ブロモ－2－メチルフェニル)アミノ]カルボニル}－1H－イミダゾール－5－イル)カルボニル]アミノ}－1H－ベンズイミダゾール－5－イル)オキシ]プロピル}ピペラジン－1－カルボキシレート
229		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－{5－[(3－ピペラジン－1－イルプロピル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
230		N^4－(5－ブロモ－2－メチルフェニル)－N^5－[5－({3－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]プロピル}オキシ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル]－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド
231		N^4－(2，6－ジクロロフェニル)－N^5－{5－[(3－ピペリジン－1－イルプロピル)オキシ]－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド

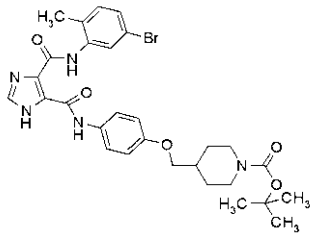
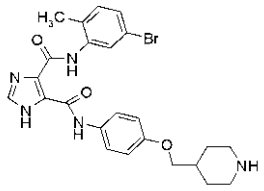
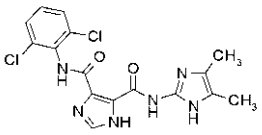
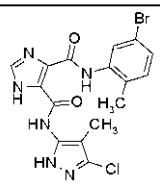
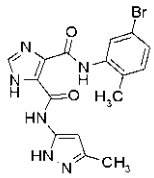
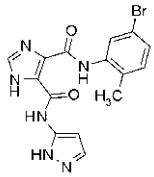
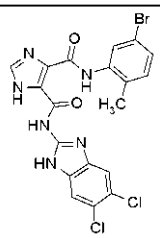
【０１１０】

【表１－４３】

232		１，１－ジメチルエチル４－｛３－［（２－｛［（４－｛［（２，６－ジクロロフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］プロピル｝ピペラジン－１－カルボキシレート
233		Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
234		Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
235		Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
236		Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
237		Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

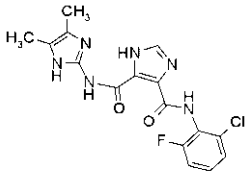
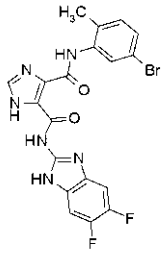
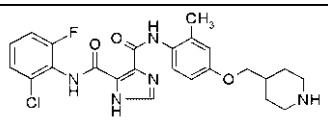
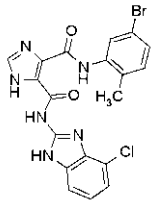
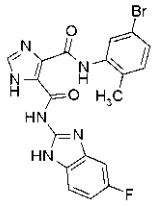
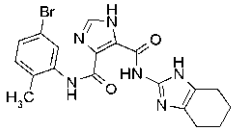
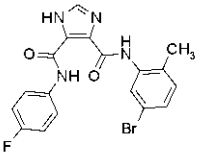
【０１１１】

【表１－４４】

238		１，１－ジメチルエチル４－｛[(４－｛[(４－｛[(５－ブロモ－２－メチルフェニル)アミノ]カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル)カルボニル]アミノ｝フェニル)オキシ]メチル]ピペリジン－１－カルボキシレート
239		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－[４－[(ピペリジン－４－イルメチル)オキシ]フェニル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
240		Ｎ^4－(２，６－ジクロロフェニル)－Ｎ^5－(４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
241		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－(３－クロロ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
242		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－(３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
243		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－１Ｈ－ピラゾール－５－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
244		Ｎ^4－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－Ｎ^5－(５，６－ジクロロ１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

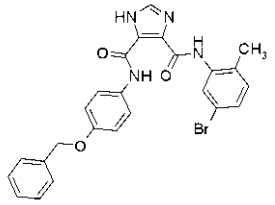
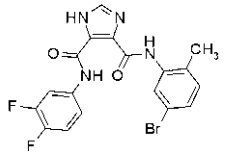
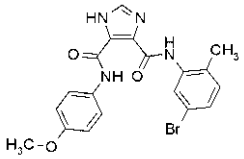
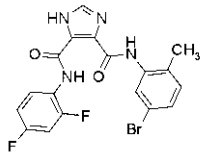
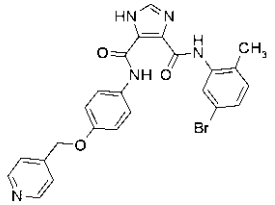
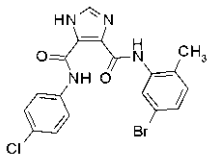
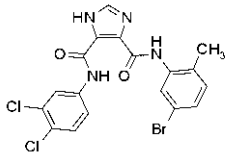
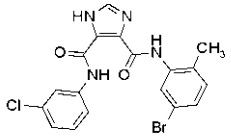
【０１１２】

【表１－４５】

245		N^4－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－N^5－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
246		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（５，６－ジフルオロ１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
247		N^5－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－N^4－{２－メチル－４－[（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ]フェニル}－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
248		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
249		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（５－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
250		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
251		N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

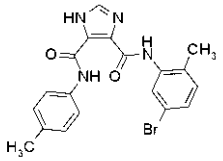
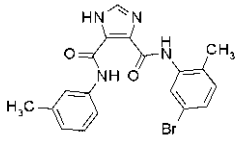
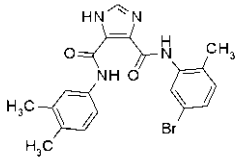
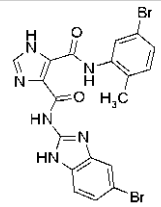
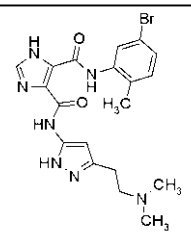
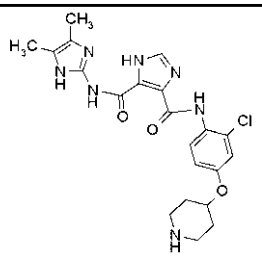
【０１１３】

【表１－４６】

252		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[４－[（フェニルメチル）オキシ]フェニル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
253		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－（３，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
254		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[４－（メチルオキシ）フェニル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
255		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
256		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－[４－[（ピリジン－４－イルメチル）オキシ]フェニル]－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
257		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
258		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－（３，４－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
259		N⁴－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N⁵－（３－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

【０１１４】

【表１－４７】

260		N⁴－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－N⁵－(４－メチルフェニル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
261		N⁴－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－N⁵－(３－メチルフェニル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
262		N⁴－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－N⁵－(３，４－ジメチルフェニル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
263		N⁴－(５－ブロモ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル)－N⁵－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
264		N⁵－(５－ブロモ－２－メチルフェニル)－N⁴－{３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１Ｈ－ピラゾール－５－イル}－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド
265		N⁴－[２－クロロ－４－(ピペリジン－４－イルオキシ)フェニル]－N⁵－(４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

前記表中の化合物は、当該分野で認められている方法を使用して製造することができる。

【０１１５】

略語および定義

以下の略語および用語は、明細書全体を通して、示された意味を持つ。

【０１１６】

【表２－１】

略語	意味
Ac	アセチル
° C	摂氏
CBZ	カルボベンゾキシ＝ベンジルオキシカルボニル
D	二重項
DIPEA	N, Nージイソプロピルエチルアミン
DMF	N, Nージメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EI	電子衝撃イオン化
Et	エチル
G	グラム
GC	ガスクロマトグラフィー
h または hr	時間
HOAc	酢酸
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
l または L	リットル
M	モルまたはモル濃度
M	多重項
Me	メチル
メシル	メタンスルホニル
Mg または mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ(周波数)
Min	分
mL	ミリリットル
mM	ミリモル
Mmol	ミリモル
Mol または mol	モル
MS	質量スペクトル分析
MTBE	メチルtーブチルエーテル
N	規定または規定度

【０１１７】

【表２－２】

略語	意味
NBS	Ｎ－ブロモスクシンイミド
NCS	Ｎ－クロロスクシンイミド
nM	ナノモル
NMO	Ｎ－メチルモルホリンオキシド
NMR	核磁気共鳴スペクトル法
Ph	フェニル
PhOH	フェノール
PPTS	ピリジニウムｐ－トルエンスルホネート
Q	四重項
RT または rt	室温
Sat'd	飽和
S	一重項
t	三重項
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMOF	オルトギ酸トリメチル
TMS	トリメチルシリル
トシル	*p*－トルエンスルホニル
uL	マイクロリットル
uM	マイクロモルまたはマイクロモル濃度

定義

本明細書で使用される以下の用語および語句は、それらが使用されている内容が、他のことを示している場合またはそれらが異なることを意味すると明白に規定している場合を除き、一般的に、以下に記載する意味を持つ。

【０１１８】

記号「－」は単結合を意味し、「＝」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味し、「

【０１１９】

【化１１－１】



」は、単結合または二重結合であることを意味する。ある基が、その親の式から離れて示されている場合、記号「

【０１２０】

【化１１－２】



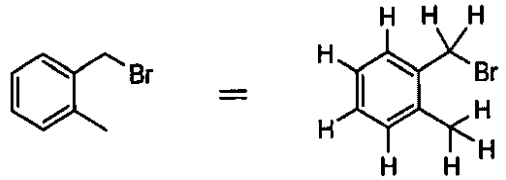
」は、その親の構造式から該基を分離するために、理論的に開裂している結合の終点で使用される。

【０１２１】

化学構造式が示されあるいは記載されている場合、別段明確に記載されていない限り、全ての炭素は、４価を満たす水素置換を持つと見做す。たとえば、下記概略図の左側の構造式には、９個の水素があることを意味する。９個の水素は、右側の構造式に示されている。たとえば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－のように、置換基として１個の水素または複数の水素を持つ（水素を明示的に規定する）ように、ある構造式中の特定の原子が、テキストで書かれた式中に記載されている場合もある。先に記載した説明的な技術は、他の複雑な構造式の記載を簡略化し、単純化するために化学分野で通常行うことであることは当業者に理解される。

【０１２２】

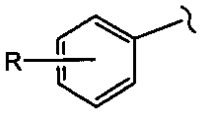
【化１２】



基「Ｒ」が、たとえば、式：

【０１２３】

【化１３】



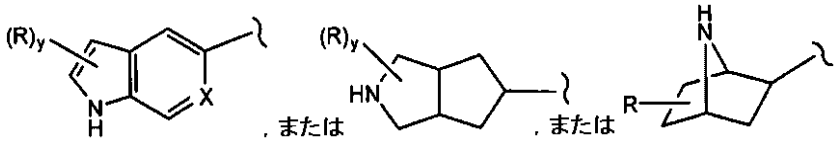
のように、環系上で「浮遊して」示されている場合、他に規定がない限り、置換基「Ｒ」は、安定な構造を形成する限り、環系の任意の原子の残基であり、これは、環原子の１つから、示された、示唆された、または明確に定義された水素の置き換えと見做される。

【０１２４】

「Ｒ」基が、たとえば、式：

【０１２５】

【化１４】

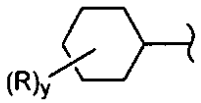


のように、縮合環系上で浮遊して示されている場合、他に規定がない限り、置換基「Ｒ」は、安定な構造を形成する限り、縮合環構造の任意の原子の残基であり、これは、環原子の１つから、示された水素（たとえば、上記式中、－ＮＨ－）、示唆された水素（たとえば、上記式におけるように、ただしそこでは水素は示されていないが、存在することが理解される）、または明確に定義された水素（たとえば、上記式の場合、「Ｘ」は＝ＣＨ－である）の置き換えと見做される。示された例では、「Ｒ」基は、縮合環系の５員または６員環のいずれの残基であってもよい。先に示された式において、たとえばｙが２である場合、この２個の「Ｒ」は、環系の任意の２個の原子の残基であり、再び、それぞれ、環上の示された、示唆されたまたは明確に定義された水素を置き換えるものである。

【０１２６】

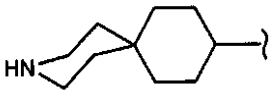
基「Ｒ」が、たとえば式：

【０１２７】
【化１５】



で示すように、飽和炭素を含有する環系上に存在するように示されている場合、ここで、この例では、「ｙ」は、複数である可能性があり、環上の現在示された、示唆された、または明確に定義された水素を置き換えると見做される場合、他に規定がない限り、得られた構造が安定であれば、２個の「Ｒ」は、同じ炭素上の残基であってもよい。簡単な例は、Ｒがメチル基の場合であり、示された環の炭素（「環状」炭素）上のジェミナルジメチルが存在しうる。他の例では、その炭素を含む、同じ炭素上の２個のＲが、環を形成してもよく、したがって、たとえば、式：

【０１２８】
【化１６】



で示されるような環で、スピロ環状環（「スピロ環」基）構造を形成する。

【０１２９】

「（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル」は、包括的にＣ$_1$－Ｃ$_6$直鎖または分岐状構造およびそれらの組合せを意味するものである。たとえば、「Ｃ$_6$アルキル」は、ｎ－ヘキシル、イソヘキシルなどを言うことができる。「（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル」は、「（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル」を含むものである。低級アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。本願において、アルキルは、アルカニル、アルケニルおよびアルキニル残基（およびこれらの組合せ）を言い、ビニル、アリル、イソプレニルなどを含むものである。したがって、特定数の炭素を持つアルキル残基が命名されている場合、その数の炭素を有する幾何異性体は全て包含されるものであり、たとえば、「ブチル」または「Ｃ$_4$アルキル」は、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、イソブテニルおよびブチ－２－イニル基を含むことを意味し；たとえば、「プロピル」または「Ｃ$_3$アルキル」は、それぞれ、ｎ－プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含む。

【０１３０】

「（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル」は、約３～１０個の炭素原子を含む非芳香族の単環または多環系を意味する。（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキルは、（Ｃ$_5$－Ｃ$_6$）シクロアルキルを含むものである。単環式シクロアルキルの限定ではない例として、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。多環式シクロアルキルの限定ではない例として、１－デカリン、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキルは、縮合または架橋環系、あるいはスピロ環系であってもよい。

【０１３１】

「アルキレン」は、アルキルのサブセットであり、たとえば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどのような、炭素原子および水素原子のみで構成され、不飽和を含有せず、１～６個の炭素原子を有する、直鎖または分岐状鎖の２価の基を言う。アルキレンは、アルキルと同じ残基を言うが、２つの結合点を持ち、特に完全に飽和である。アルキレンの例として、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロピレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）およびジメチルプロピレン（－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－）が挙げられる。

【０１３２】

「アルキリデン」は、アルキルのサブセットであり、たとえば、エチリデン、プロピリデン、ｎ－ブチリデンなどのような、炭素原子および水素原子のみで構成され、２～６個

の炭素原子を有する直鎖または分岐状鎖の不飽和の２価の基を言う。アルキリデンは、アルキルと同じ残基を言うが、２つの結合点、および特に二重結合の不飽和を持つ。存在する不飽和は、少なくとも１個の二重結合である。

【０１３３】

「アルキリジン」は、たとえば、プロピリ－２－ジニル、ｎ－ブチリ－１－ジニルなどのような、炭素原子および水素原子のみで構成され、２～１０個の炭素原子を有する直鎖または分岐状鎖の不飽和の２価の基を言う。アルキリジンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ残基を言うが、２つの結合点、および特に三重結合の不飽和を持つ。存在する不飽和は、少なくとも１個の三重結合である。

【０１３４】

先の基「アルキレン」、「アルキリデン」および「アルキリジン」のいずれかが、任意に置換されている場合、それ自身が不飽和を含有するアルキル置換を含有することができる。たとえば、２－（２－フェニルエチニル－ブテ－３－エニル）－ナフタレン（ＩＵＰＡＣ名）は、２位にビニル置換基を持つｎ－ブチリ－３－ジニル基を含有する。

【０１３５】

「（C_1－C_6）アルコキシ」は、基：Ｏ－（C_1－C_6）アルキル（式中、用語「（C_1－C_6）アルキル」は、先に定義した通りである）を言う。「（C_1－C_6）アルコキシ」は、（C_1－C_3）アルコキシを含むものである。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが挙げられる。

【０１３６】

「（C_6－C_{10}）アリール」は、１価の６～１０員単環式または多環式環を意味し、ここで単環式環は芳香族であり、多環式環の少なくとも１個の環は芳香族である。「（C_6－C_{10}）アリール」は、「（C_6）アリールまたはフェニル」を含むものである。アリールの代表的な限定ではない例として、フェニル、ナフチル、インダニルなどが挙げられる。

【０１３７】

「アリールアルキル」のように、２種類の基が結合している時はいつも、親部分への結合点は、アルキル基である。

【０１３８】

「アリールアルキル」は、先に定義したアリール部分が、アルキレン基、アルキリデン基またはアルキリジン基の１つを介して親構造に結合している残基を意味する。例として、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。

【０１３９】

「－（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリール」のように、２種類の基が結合し、結合手による結合点を示す時はいつも、親部分への結合点は、結合手に隣接する（C_1－C_6）アルキレン基である。

【０１４０】

「－（C_1－C_6）アルキル－（C_6－C_{10}）アリール」は、（C_1－C_6）アルキレン基を介して親構造に結合する（C_6－C_{10}）アリール部分を意味するものである。例として、ベンジル、フェネチルなどが挙げられる。

【０１４１】

いくつかの例では、当業者に理解されるように、芳香族系の２つの隣接する基は、一緒に縮合し、環構造を形成することができる場合がある。該縮合環構造は、ヘテロ原子を含有することができ、任意に、１個以上の基で置換されうる。さらに、該縮合基の飽和炭素（すなわち、飽和環構造）も２個の置換基を含有できることも注目すべきである。

【０１４２】

「縮合多環」または「縮合環系」は、架橋または縮合環を含有する多環式環系を言い、すなわち、２個の環はそれらの環構造体中で１個以上の原子を共有している。本願では、縮合多環および縮合環系は、非芳香族および芳香族系を含む。通常、しかし必ずしもそうではないが、縮合多環は、たとえば、ナフタレンまたは１，２，３，４－テトラヒドロ－

ナフタレンのように、隣接する一組の原子を共有する。スピロ環構造は、この定義による縮合多環ではないが、本発明の縮合多環式環構造は、それ自身、縮合多環の単一原子を介してそれに結合するスピロ環を有することができる。

【０１４３】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を言う。「ハロアルキル」および「ハロアリール」は、一般的に、それぞれ、１個以上のハロゲンで置換されているアルキル基およびアリール基を言う。「ハロアルキル」の限定ではない例として、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＣｌ$_2$または－ＣＦ$_3$が挙げられる。

【０１４４】

「ヘテロ原子」は、Ｏ、Ｓ、ＮまたはＰを言う。

【０１４５】

「（４－１０員）ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子と、窒素、リン、酸素およびイオウから選択される１～５個のヘテロ原子とで構成される安定な４～１０員環置換基を言う。本発明の目的のために、ヘテロシクロアルキル置換基は、単環式または多環式環系でありえ、縮合または架橋環系、ならびにスピロ環系を含むことができる。

【０１４６】

「（５－１０員）ヘテロアリール」は、炭素原子と、窒素、リン、酸素およびイオウから選択される１～５個のヘテロ原子とで構成される安定な５～１０員環置換基を言う。本発明の目的のために、ヘテロアリール置換基は、単環式または多環式環系でありえ、縮合または架橋環系、ならびにスピロ環系を含むことができる。

【０１４７】

先のヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル置換基において、窒素、リン、炭素またはイオウ原子は、任意に酸化され、種々の酸化状態となりえる。特定の例では、基：－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－は、それぞれ、－Ｓ－（スルフィド）、－Ｓ（Ｏ）－（スルホキシド）および－ＳＯ$_2$－（スルホン）を言う。特定の例におけるように明確に定義してはいないが、便宜上、特に（しかし限定ではない）環状芳香族窒素として定義されている窒素は、それらの対応するＮ－オキシド形態を含むことを意味する。したがって、たとえばピリジル環を有する本発明の化合物に関し、対応するピリジル－Ｎ－オキシドは、本発明の他の化合物として含まれることを意味する。さらに、環状窒素原子は、任意に、四級化することができ、環置換基は、部分的にまたは完全に飽和または芳香族であってもよい。

（４－１０員）ヘテロシクロアルキルおよび（５－１０員）ヘテロアリール基の限定ではない例として、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびテトラヒドロキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４８】
「（５－１０員）ヘテロアリール」の代表的な例として、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズジオキソリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルおよびフロピリジニルが挙げられる。また、縮合、架橋およびスピロ部分は、この定義の範囲内に包含される。

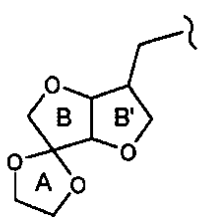
【０１４９】
ある基が「－（C_1－C_6）アルキル－（４－１０員）ヘテロシクロアルキル」と記載されている場合、該ヘテロシクロアルキルは、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基の１つを介して親構造と結合する。例として、（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル、（モルホリン－４－イル）メチル、（ピリジン－４－イル）メチル、２－（オキサゾリン－２－イル）エチル、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ブテニルなどが挙げられる。ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリルも対応するアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン部分も両方、任意に、置換されうる。

【０１５０】
「任意の」または「任意に」は、続いて記載された事象または状況が起こるかもしれないし、起こらないかもしれないことを意味し、該記載は、前記事象または状況が、起こる場合と起こらない場合とを含む。当業者は、１個以上の任意の置換基を含有すると記載されている分子に関して、立体的に実用的なおよび／または合成的に実施可能な化合物のみが、含まれることを意味すると理解するであろう。「任意に置換されている」は、用語中の後続の修飾全てを言う。したがって、たとえば、「任意に置換されているアリールアルキル」は、分子中の「アルキル」部分および「アリール」部分は両方、置換されてもよく、されなくてもよい。任意の置換の例示的なリストは、以下の「置換」の定義中にある。

【０１５１】
「飽和架橋環系」は、芳香族ではない二環式または多環式環系である。該系は、単離した不飽和または共役不飽和を含有することができるが、その核構造体中には芳香族環もヘテロ芳香族環も含まない（しかし、芳香族置換を有しうる）。たとえば、ヘキサヒドロ－フロ［３，２－ｂ］フラン、２，３，３ａ，４，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン、７－アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタンおよび１，２，３，４，４ａ，５，８，８ａ－オクタヒドロ－ナフタレンは、全て、「飽和架橋環系」のクラスに包含される。

【０１５２】
「スピロ環」または「スピロ環式環」は、他の環の特定の環状炭素に由来する環を言う。たとえば、以下に示すように、飽和架橋環系（環ＢおよびＢ’）の環原子であるが、橋頭原子ではない原子は、飽和架橋環系とそれに結合するスピロ環（環Ａ）との間の共有原子であり得る。スピロ環は、炭素環でもヘテロ脂環であってもよい。

【０１５３】
【化１７】



「置換されている」アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびシクロヘテロアリールは、それぞれ、１個以上の（たとえば、約５個までの、他の例では約３個までの）水素原

子が、アルキル（たとえば、フルオロメチル）、アリール（たとえば、４－ヒドロキシフェニル）、アリールアルキル（たとえば、１－フェニルエチル）、ヘテロシクリルアルキル（たとえば、１－ピリジン－３－イル－エチル）、ヘテロシクリル（たとえば、５－クロロ－ピリジン－３－イルまたは１－メチル－ピペリジン－４－イル）、アルコキシ、アルキレンジオキシ（たとえば、メチレンジオキシ）、アミノ（たとえば、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ）、アミジノ、アリールオキシ（たとえば、フェノキシ）、アリールアルキルオキシ（たとえば、ベンジルオキシ）、カルボキシ（－CO_2H）、カルボアルコキシ（すなわち、アシルオキシまたは－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ）、カルボキシアルキル（すなわち、エステル類または－CO_2R）、カルボキサミド、ベンジルオキシカルボニルアミノ（ＣＢＺ－アミノ）、シアノ、アシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、チオール、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルバミル、アシルアミノおよびスルホンアミドから独立して選択される置換基によって置き換えられているアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびシクロヘテロアリールを言う。また、置換された基の各置換基は、任意に置換されてもよいが、これらの任意の置換基それ自身は、さらに置換されることはない。したがって、任意に置換されている部分は、１個以上の置換基を持ってもよいし、持たなくてもよく、該置換基のそれぞれは、１個以上の置換基を持ってもよいし、持たなくてもよい。しかし、置換基の置換基が置換されることはない。

【０１５４】

本発明の化合物のあるものは、芳香族ヘテロシクリル系のイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基を有してもよい。この開示の目的のため、このようなイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基は、対応する互変異性体、すなわち、それぞれ、アミノ、イミノ、ヒドロキシまたはオキソとして存在してもよいことは理解される。

【０１５５】

本発明の化合物は、国際純正応用化学連合（ＩＵＰＡＣ）、国際生化学・分子生物学連合（ＩＵＢＭＢ）、およびケミカルアブストラクトサービス（ＣＡＳ）によって認証されている命名法の規則の系統的な適用に従って命名される。

【０１５６】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩は、それらの構造中に、不斉炭素原子、酸化イオウ原子、または四級化窒素原子を有してもよい。

【０１５７】

本発明の化合物およびその医薬的に許容しうる塩は、単一の立体異性体、ラセミ体、およびエナンチオマーおよびジアステレオマーの混合物として存在してもよい。また、化合物は、幾何異性体として存在してもよい。そのような単一の立体異性体、ラセミ体およびその混合物、ならびに幾何異性体は全て、本発明の範囲内のものである。

【０１５８】

ある化合物を構築する目的で本発明の化合物の一般的な記載を考える場合、そのような構築の結果、ある安定な構造となることが仮定される。すなわち、当業者は、理論的には、いくつかの構築物が、安定な化合物（すなわち、立体的に実用的なおよび／または合成的に実施可能な、前述）であると普通考えられないものもあるだろうと認識するだろう。

【０１５９】

結合構造を持つ特定の基が、２箇所の部分に結合しているように示されている場合、すなわち、２価の基、たとえば－OCH_2－が示されている場合、別段明確な記載がない限り、２箇所の部分のどちらかは、一端で特定の基と結合し、もう１つの部分は、必ずその特定の基の他端で結合していると理解される。言い換えれば、２価の基は、示された方向に限定されるものではなく、たとえば、「－OCH_2－」は、示された「－OCH_2－」ばかりでなく、「－CH_2O－」も意味するものである。

【０１６０】

先に挙げられた好ましい実施形態に加えて、好ましい実施形態の組合せを含む実施形態も好ましい。

【０１６１】
立体異性体のラセミ混合物または非ラセミ混合物から単一の立体異性体を製造および／または分離および単離する方法は、当該分野で周知である。たとえば、光学活性（Ｒ）および（Ｓ）異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して製造してもよく、あるいは従来の技術を使用して分割してもよい。エナンチオマー（Ｒ－およびＳ－異性体）は、当業者に公知の方法、たとえば、結晶化によって分離できる、ジアステレオマーの塩または複合体の形成によって；たとえば、結晶化、１種のエナンチオマーとエナンチオマーに特異的な試薬との選択的反応、たとえば、酵素酸化または還元によって分離することができる、ジアステレオマー誘導体の形成、次いで修飾されたまたは非修飾のエナンチオマーの分離によって；あるいはキラル環境、たとえば、キラルリガンドを結合したシリカ、またはキラル溶剤の存在下のような、キラル基質上での気体－液体または液体クロマトグラフィーによって、分割してもよい。目的のエナンチオマーを、前記分離手順の１つによって他の化学物質に変換する場合、目的のエナンチオマー体を遊離するために、別のステップが必要となるかもしれないことは、理解されるであろう。あるいは、特定のエナンチオマーを、光学活性試薬、基質、触媒または溶剤を使用する不斉合成によって、またはエナンチオマーを不斉変換によって他のものに変換することによって、合成してもよい。

【０１６２】
ある特定のエナンチオマーが豊富なエナンチオマーの混合物に関し、主成分のエナンチオマーは、再結晶によってさらに豊富になる（同時に収率では損失となる）。

【０１６３】
本発明の目的の「患者」として、ヒトおよび他の動物、特に哺乳類、ならびに他の生物が挙げられる。したがって、該方法は、ヒトの治療および獣医学的用途の両方に適用される。好ましい実施形態では、患者は哺乳類であり、最も好ましい実施形態では、患者はヒトである。

【０１６４】
「キナーゼ依存性疾患または状態」は、１種以上のタンパク質キナーゼの活性に依存する病的状態を言う。キナーゼは、増殖、接着、遊走、分化および浸潤を始めとする、種々の細胞活性の情報伝達経路に直接あるいは間接的に関与する。キナーゼ活性と関連する疾患として、腫瘍増殖、固型腫瘍増殖を促進する病的血管新生が挙げられ、これは、眼科疾患（糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症など）および炎症（乾癬、リウマチ様関節炎など）のような、過剰な局所血管新生が関与する他の疾患と関連する。

【０１６５】
理論に縛られるわけではないが、ホスファターゼも、キナーゼの同族体として、「キナーゼ依存性疾患または状態」である役割を担う。すなわち、たとえばタンパク質基質を、キナーゼはホスホリル化し、ホスファターゼは脱ホスホリル化する。したがって、本発明の化合物は、本明細書で記載するように、キナーゼ活性を調節するが、ホスファターゼ活性も直接または間接的に調節できる。もし存在すれば、この追加の調節は、関連するまたは他の相互依存性キナーゼまたはキナーゼファミリーに対する本発明の化合物に活性に、相乗作用がある（あるいはない）かもしれない。とにかく、先に記載したように、本発明の化合物は、細胞増殖の異常なレベル（すなわち腫瘍増殖）、プログラムされた細胞死（アポトーシス）、細胞遊走および浸潤、ならびに腫瘍増殖に関連する血管新生を部分的に特徴とする疾患の治療に有用である。

【０１６６】
「治療的有効量」は、患者に投与した時、疾患の症状を改善させる本発明の化合物の量である。「治療的有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重篤度、治療すべき患者の年齢などにより変化する。治療的有効量は、当業者のこれに関連する知識およびこの開示に基づいて、当業者によって日常的に決定することができる。

【０１６７】
「癌」は、細胞増殖性疾患状態を言い、たとえば、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、

横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性肺癌（扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫（ｈａｎｌａｒｔｏｍａ）、イネソテリオーマ（ｉｎｅｓｏｔｈｅｌｉｏｍａ）；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（カルシノーマ、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、類癌腫、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽細胞腫］、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフローマ（ｏｓｔｅｏｃｈｒｏｎｆｒｏｍａ）（骨軟骨外骨症）、良性脊索腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫；神経系：頭骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、膠腫、上衣腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形性膠芽腫、乏突起細胞腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頚（子宮頚癌、腫瘍前子宮頚部異形成）、卵巣（卵巣癌［漿液性のう胞腺癌、粘液性のう胞腺癌、未分類癌］、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（カルシノーマ）；血液学的：血液（顆粒球性白血病［急性および慢性］、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫［悪性リンパ腫］；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、モールス（ｍｏｌｅｓ）異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎：神経芽細胞腫が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、本明細書に記載される用語「癌性細胞」は、先に記載した条件のどれか１つに犯されている細胞を含む。

【０１６８】

「医薬的に許容しうる酸付加塩」は、遊離の塩基の生物学的有効性を保ち、生物学的または他の望ましくない効果のない塩であって、無機酸、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、および有機酸、たとえば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、けい皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などで形成される塩を言う。

【０１６９】

「医薬的に許容しうる塩基付加塩」として、無機塩基、たとえば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などから誘導される塩類が挙げられる。代表的な塩類は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。医薬的に許容しうる有機非毒性塩基から誘導される塩として、１級、２級および３級アミン、天然置換アミン類を始めとする置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂、たとえば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩類が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な有機塩基

は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。（たとえば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ら，「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，」Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７；６６：１－１９を参照。これは参照により本明細書に組み込まれる。）

「プロドラッグ」は、たとえば、血液中での加水分解により、インビボで変換（通常迅速に）し、前記式で表わされる親化合物となる化合物を言う。一般的な例として、カルボン酸部分のある活性形態を持つ化合物のエステル形態およびアミド形態が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の医薬的に許容しうるエステル類の例として、アルキルエステル類（たとえば、約１個と約６個との間の炭素を持つ）であって、アルキル基は直鎖または分岐状鎖であるエステル類が挙げられるが、これらに限定されない。許容しうるエステル類として、シクロアルキルエステル類およびベンジル（ただしこれに限定されない）などのアリールアルキルエステル類も挙げられる。本発明の化合物の医薬的に許容しうるアミド類の例として、１級アミド、ならびに２級および３級アルキルアミド類（たとえば、約１個と約６個との間の炭素を持つ）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物のアミド類およびエステル類は、従来の方法に従って製造してもよい。プロドラッグに関する詳細な検討が、Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａ，「Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ　ａｓ　Ｎｏｖｅｌ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」、ｔｈｅ　Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ　Ｓｅｒｉｅｓの第１４巻、およびＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ　Ｃａｒｒｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ　Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，１９８７，に掲載されている。両文献は、全ての目的のため、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７０】

「代謝産物」は、動物またはヒトの体内での代謝または生体内変換による、化合物またはその塩の分解または最終生成物を言い、たとえば、酸化、還元、または加水分解による、より極性の高い分子への、あるいは複合体への生体内変化がある（生体内変換に関し、ＧｏｏｄｍａｎおよびＧｉｌｍａｎ，「Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」８．ｓｕｐ．ｔｈ　Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｇｉｌｍａｎら．（ｅｄｓ），１９９０参照）。本明細書で使用される、本発明の化合物またはその塩の代謝産物は、体内で化合物の生体活性形態であってもよい。１例として、プロドラッグを、生体活性形態である代謝産物がインビボで放出するように、使用してもよい。他の例では、生体活性代謝産物は、思いもよらず発見され、すなわち、プロドラッグ設計それ自体は行われていなかった。本発明の化合物の代謝産物の活性に関するアッセイは、この開示を考慮に入れると、当業者に公知である。

【０１７１】

さらに、本発明の化合物は、非溶媒和物として、および医薬的に許容しうる溶剤、たとえば、水、エタノールなどとの溶媒和物として存在することができる。一般的に、溶媒和物は、本発明の目的に関し、非溶媒和物と等価なものと考えられる。

【０１７２】

さらに、本発明は、組合せ化学を含む標準の有機合成技術を使用して、あるいはたとえば、細菌消化、代謝、酵素変換などの生物学的方法によって作られた化合物をカバーするものである。

【０１７３】

本明細書で使用される「治療すること」または「治療」は、ヒトにおける、異常な細胞増殖および浸潤を特徴とする疾患状態の治療をカバーし、（ｉ）ヒトに、特に該ヒトが疾患状態に陥りやすいが、まだその状態にあると診断されていない場合、疾患状態が起こることを予防すること；（ｉｉ）疾患状態を阻止すること、すなわち、その進行を抑止すること；および（ｉｉｉ）疾患状態を軽減すること、すなわち、疾患状態を退行させることの少なくとも１つを含む。当該分野で公知のように、全身送達および局所送達、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の時間、薬物相互反応および状態の重篤度の調整

が必要であり、当業者による通常の実験で究明可能であろう。

【０１７４】

当業者は、ある結晶化された、タンパク質リガンド複合体、特にＪＡＫ－２－リガンド複合体およびそれらと対応するＸ線構造座標は、本明細書に記載したようなキナーゼの生物活性を理解するのに有用である新しい構造情報を明らかにするために、使用することができることを理解するであろう。同様に、前記タンパク質の重要な構造的特徴、特にリガンド結合部位の形状は、キナーゼの選択的モジュレーターを設計しまたは同定する方法、および類似する特徴を持つ別のタンパク質の構造を解明する方法において有用である。そのような、本発明の化合物をそれらのリガンド成分として有するタンパク質－リガンド複合体は、本発明の態様である。

【０１７５】

同様に、当業者は、適切なＸ線品質結晶（ｘ－ｒａｙ　ｑｕａｌｉｔｙ　ｃｒｙｓｔａｌ）は、キナーゼの活性に結合し、調節しうる候補剤を同定する方法の一部として使用することができることを認識するであろう。そのような方法は、以下の態様、ａ）適切なコンピュータープログラムに、配座中のキナーゼのリガンド結合ドメインを規定する（たとえば、先に記載した適切なＸ線品質結晶から得たＸ線構造座標（ｘ－ｒａｙ　ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　ｃｏｏｒｄｉｎａｔｅ）で規定するように）情報を導入し、ここで、該コンピュータープログラムは、リガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを作成することと、ｂ）該コンピュータープログラム中に、候補剤の三次元構造のモデルを導入することと、ｃ）候補剤のモデルを、リガンド結合ドメインのモデルに重ね合わせることと、ｄ）候補剤モデルが、リガンド結合ドメインに空間的に適合するかどうかを評価することとを特徴としてもよい。態様のａ～ｄは、記載した順番に行われる必要はない。該方法はさらに、前記三次元構造のモデルで合理的な薬剤設計を行うことと、コンピューターモデルと連動して、可能性のある候補剤を選択することとを含んでもよい。

【０１７６】

さらに、当業者は、該方法が、さらに、そのように決定した候補剤を使用して、キナーゼ調節のための生物活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに空間的に適合することと、前記候補剤が、該アッセイにおいて、キナーゼ活性を調節するかどうか決定することとを含んでもよいことを認識するであろう。また、該方法は、キナーゼ活性を調節すると決定した候補剤を、先に記載したような、キナーゼ調節によって治療可能な状態を患っている哺乳類に投与することを含んでもよい。

【０１７７】

また、当業者は、本発明の化合物は、試験剤の、キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子または分子複合体と相関する能力を評価する方法において、使用することができることも認識するであろう。該方法は、以下の態様、ａ）キナーゼの適切なＸ線品質結晶から得られた構造座標を使用して、キナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを作ることと、ｂ）計算アルゴリズムを使用して、試験剤と結合ポケットのコンピューターモデルとの間で適合操作を行うことと、ｃ）適合操作の結果を分析して、試験剤と結合ポケットのコンピューターモデルとの間の相関性を定量化することとを特徴とする。

【０１７８】

全身投与

本発明の医薬組成物は、本発明によるＪＡＫ－２の阻害剤と、医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤とを含みうる。ある他の好ましい実施形態では、投与は、経口経由によるものが好ましい。純粋な形態でのまたは適正な医薬組成物での本発明の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩の投与は、類似の利便性をもたらす、許容される投与モードまたは薬剤のいかなるものによっても行うことができる。したがって、投与は、経口的に、経鼻的に、非経口的（静脈内、筋肉内または皮下）に、局所的に、経皮的に、膣内に、膀胱内に、体槽内にまたは直腸に、固体、半固体、凍結乾燥粉末形態、または液体剤形態、たとえば、錠剤、座薬、丸薬、軟質弾性および硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液、エアロゾルなどで行うことができ、好ましくは、正確な用量を簡単に投与するた

めに適している単位剤形の形で行うことができる。

【０１７９】

組成物は、従来の医薬担体または賦形剤と、活性剤として本発明の化合物とを含有し、さらに、他の医薬品、医薬剤、担体、アジュバントなどを含有してもよい。本発明の組成物は、癌を治療されている患者に一般的に投与される抗癌剤または他の薬剤と組合わせて使用してもよい。アジュバントとしては、防腐剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、着香剤、香料、乳化剤および分散剤が挙げられる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより保証することができる。等張剤、たとえば、糖類、塩化ナトリウムなどを含むことも望ましい。注射可能な薬剤形の長時間吸収を、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することにより実施することができる。

【０１８０】

所望であれば、本発明の医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、酸化防止剤など、たとえば、クエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの補助物質を少量含有してもよい。

【０１８１】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される無菌の水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液または乳化液、および無菌注入可能な溶液または分散液に再構成される無菌粉末を含んでもよい。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶剤またはビヒクルの例として、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、これらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）およびオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルが挙げられる。例えば、レシチンのような皮膜を使用することにより、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、および界面活性剤を使用することにより、適正な流動性を維持することができる。

【０１８２】

投与の好ましい１経路は、治療される疾患状態の重篤度の程度に合わせて調整することができる簡便な１日用量レジメンを使用する経口である。

【０１８３】

経口投与用の固体剤形として、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒が挙げられる。このような固形剤形では、活性化合物を、少なくとも１種のクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような不活性な慣用の賦形剤（または担体）、または（ａ）充填剤または増量剤、たとえば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、（ｂ）結合剤、たとえば、セルロース誘導体、デンプン、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム、（ｃ）湿潤剤、たとえば、グリセロール、（ｄ）崩壊剤、たとえば、寒天－寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯またはタピオカデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、錯体ケイ酸塩および炭酸ナトリウム、（ｅ）溶解遅延剤、たとえば、パラフィン、（ｆ）吸収促進剤、たとえば、４級アンモニウム化合物、（ｇ）湿潤剤、たとえば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウムなど、（ｈ）吸着剤、たとえば、カオリンおよびベントナイト、および（ｉ）滑剤、たとえば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはこれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形は、緩衝剤を含有してもよい。

【０１８４】

先に記載した固形剤形は、腸溶コーティングおよび当技術分野で知られている他のもののようなコーティングおよびシェルを用いて調製することもできる。これらは、鎮圧剤（ｐａｃｉｆｙｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）を含有してもよく、活性化合物（複数を含む）を腸管の特定の部位で遅れて放出するような組成物であってもよい。使用することができる埋込み組成物の例は、ポリマー物質およびろうである。また、活性化合物は、適切な場合には、１種以上の前記賦形剤を伴うマイクロカプセル化形態であってもよい。

【０１８５】
経口投与用の液体剤形として、医薬的に許容される乳化液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。このような剤形は、たとえば、本発明の化合物（複数を含む）、またはその医薬的に許容しうる塩と、任意の医薬的アジュバントとを、たとえば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどのような担体；可溶化剤および乳化剤、たとえば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド；油類、特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル；またはこれらの物質の混合物中に、溶解、分散などして、溶液または懸濁液を形成することにより、調製する。

【０１８６】
懸濁液は、活性化合物に加えて、たとえば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天－寒天およびトラガカント、またはこれらの物質の混合物などの懸濁化剤を含有してもよい。

【０１８７】
直腸投与用の組成物は、たとえば、本発明の化合物と、通常の温度では固体であるが、体温では液体であるので、適切な体腔中で溶けて、そこで活性成分を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ろうのような適切な非刺激性賦形剤または担体とを混合することにより調製することができる座薬である。

【０１８８】
本発明の化合物の局所投与用の剤形としては、軟膏、粉末、スプレーおよび吸入剤が挙げられる。活性成分を、無菌条件下に、生理学的に許容される担体、および必要とされる任意の防腐剤、緩衝剤または噴射剤と混合する。また、眼用製剤、眼軟膏、粉末および溶液も、本発明の範囲内であると考えられる。

【０１８９】
医薬的に許容される組成物は、一般的に、投与の所定の方式に応じて、約１％～約９９重量％の本発明の化合物（複数を含む）またはその医薬的に許容される塩と、９９％から１重量％の適切な薬剤賦形剤とを含有する。一例では、該組成は、約５％～約７５重量％の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩と、残りは、適切な医薬的賦形剤である。

【０１９０】
このような剤形を調製する実際の方法は公知であり、あるいは当業者には明らかであり、たとえば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，第１８編，（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０）を参照のこと。投与される組成物は、場合によって、本発明の教示に従って、疾患状態を治療するために治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する。

【０１９１】
本発明の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩は、治療的有効量で投与され、該有効量は、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性および作用時間、年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与モードおよび時間、排泄速度、薬物の組合せ、個々の疾患状態の重篤度および治療受ける患者を始めとする、種々の要因により変化する。本発明の化合物は、１日当り約０．１～約１０００ｍｇの範囲の用量レベルで患者に投与することができる。約７０キログラムの体重の正常な成人で、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲の用量が例示される。しかし、使用される特定の用量は、変動しうる。たとえば、用量は、患者の要求、治療される状態の重篤度および使用される化合物の医薬的活性を始めとする、多くの要因に依存しうる。個々の患者のための最適な用量の決定は、

当業者に周知である。

【０１９２】

スクリーニング剤としての本発明の化合物の有用性

本発明の化合物を、たとえばＰＩ３Ｋに結合する候補剤をスクリーニングする方法において使用するために、タンパク質を支持体に結合し、本発明の化合物を、該アッセイに加える。あるいは、本発明の化合物を支持体に結合し、タンパク質を加える。新規な結合剤が探しえる候補剤群として、特異性抗体、化学ライブラリースクリーンで同定された非天然結合剤、ペプチド類縁体などが挙げられる。特に関心のあるものは、ヒト細胞に対し低い毒性である候補剤に関するスクリーニングアッセイである。この目的のため、標識インビトロタンパク質－タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動シフトアッセイ、タンパク質結合のためのイムノアッセイ、機能性アッセイ（リン酸化アッセイなど）などを始めとする、幅広いアッセイを使用することができる。

【０１９３】

たとえばＪＡＫ－２への候補剤の結合の決定は、数多くの方法で行うことができる。一例では、候補剤（本発明の化合物）を、たとえば蛍光または放射性部分で標識し、結合を直接測定する。この方法は、たとえば、ＪＡＫ－２タンパク質の全てまたは一部を固体支持体に付着させ、標識された薬剤（たとえば、少なくとも１種の原子が検出可能な同位体で置換されている本発明の化合物）を加え、過剰な試薬を洗浄除去し、該量の標識が、固体支持体の上に存在するかどうかを測定することにより行うことができる。当技術分野で公知の様々なブロックステップおよび洗浄ステップを利用してもよい。

【０１９４】

本明細書で使用される用語「標識された」は、化合物を直接的および間接的に標識する両方を含み、これは、たとえば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁性粒子のような粒子、化学発光タグまたは特異的結合分子などの検出可能なシグナルを提供する。特異的結合分子として、ビオチンおよびストレプトアビジン、ジゴキシンおよび抗ジゴキシンなどのようなペアが挙げられる。特異的な結合メンバーに関し、相補的メンバーは、通常、先に概説したように、公知の手順に従い、検出をもたらす分子で標識される。標識は、検出可能なシグナルを直接または間接的にもたらすことができる。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、成分中の一成分のみが標識される。たとえば、ＪＡＫ－２タンパク質を、^{125}Ｉを使用して、または蛍光体を用いてチロシン位置で標識してもよい。あるいは、複数の成分を、異なる標識で標識化してもよく、たとえば、タンパク質には^{125}Ｉを使用し、候補剤には蛍光体を使用してもよい。

【０１９６】

また、本発明の化合物は、付加的な薬物候補をスクリーニングするための競合物質として使用してもよい。本願明細書で使用される用語「候補生体活性剤」または「薬物候補」、あるいは文法的に同等なものは、生体活性を試験される任意の分子、たとえば、タンパク質、オリゴペプチド、有機小分子、多糖類、ポリヌクレオチドなどを示す。これらは、核酸配列およびタンパク質配列を含む、細胞増殖配列の細胞増殖表現型または発現を直接または間接的に変化することができるかもしれない。他の場合、細胞増殖タンパク質結合および／または活性の変更をスクリーニングする。タンパク質結合または活性をスクリーニングする場合、いくつかの実施形態では、特定のタンパク質に結合することがすでに知られている分子を除外する場合もある。本願明細書に記載するアッセイの代表的な実施形態の例として、本願明細書では「外因性」薬と称する、内因性自然状態にある標的タンパク質には結合しない候補薬が挙げられる。一例では、外因性薬はさらにＪＡＫ－２に対する抗体を除外する。

【０１９７】

候補剤は、数多くの化学的分類を包含しうるが、通常、これらは約１００ダルトンを超え、かつ約２５００ダルトン未満の分子量の有機分子である。候補剤は、タンパク質との構造的相互作用、特に水素結合および親油性結合に必要な官能基を含み、通常、少なくと

も１個のアミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテルまたはカルボキシル基、たとえば、少なくとも２個の官能性化学基を含む。候補剤は、１個以上の前記官能基で置換されている環式炭素または複素環構造および／または芳香族またはポリ芳香族構造を含むことが多い。また、候補剤は、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、誘導体、構造類縁体、またはこれらの組合せを含む生体分子の中にも見出される。

【０１９８】

候補剤は、合成または天然化合物のライブラリーを含む幅広い供給源から得られる。たとえば、ランダム化オリゴヌクレオチドの発現を含む、幅広い有機化合物および生体分子のランダムおよび指向性合成するために、数多くの手段を利用することができる。あるいは、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形の天然化合物のライブラリーが入手可能であり、または容易に製造される。さらに、天然または合成的に製造したライブラリーおよび化合物は、慣用の化学的、物理的および生化学的手段により容易に修飾される。公知の医薬剤を、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化のような、指向性またはランダム化学修飾に供し、構造類縁体を製造してもよい。

【０１９９】

一例では、候補剤の結合を、競合結合アッセイを使用することにより決定する。この例では、競合物質は、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなどのようなＪＡＫ－２に結合することが知られている結合部分である。一定の状況下では、候補薬剤と結合部分との間に競合結合が存在し、その際、結合部分は、候補剤に代わる。

【０２００】

いくつかの実施形態では、候補剤を標識する。存在する場合、候補剤または競合物質のどちらか、またはその両方を、先ず、結合させるのに十分な時間にわたり、ＪＡＫ－２タンパク質に加える。インキュベーションは、最適な活性が容易に発揮される温度、通常は４℃と４０℃との間で行うことができる。

【０２０１】

インキュベーション時間は、活性が最適であるように選択するが、迅速な高処理スクリーニングを容易にするように最適化してもよい。通常は、０．１から１時間で十分であろう。過剰な試薬は通常、除去するか、洗い流す。次いで、結合を示すため、第二成分を加え、標識された成分の存在または不存在を見る。

【０２０２】

一例では、先ず競合物質を加え、続いて候補剤を加える。競合物質の置換は、候補剤がＪＡＫ－２に結合しつつあり、したがってＪＡＫ－２に結合することができ、その活性を調節できる可能性を示している。この実施形態では、どちらかの成分を標識することができる。したがって、たとえば、競合物質が標識されている場合、洗浄溶液中も標識が存在することは、薬剤により置換されたことを示す。あるいは、候補剤が標識されている場合、支持体上に標識が存在することは、置換されたことを示す。

【０２０３】

別の実施形態では、先ず候補剤を加え、インキュベーションおよび洗浄を行い、引き続き競合物質を加える。競合物質による結合が存在しないことは、候補剤が、高い親和性でＪＡＫ－２に結合していることを示す。したがって、候補薬物が標識されている場合は、支持体上に標識が存在することは、競合物質結合が存在しないことと組合わせて、候補剤がＪＡＫ－２に結合することができることを示す。

【０２０４】

ＪＡＫ－２の結合部位を同定することは価値があることもある。これは、種々の方法で行うことができる。一実施形態では、ＪＡＫ－２が候補剤に結合すると同定されると、ＪＡＫ－２を、断片化または修飾し、結合に必要な成分を同定するために、アッセイを繰り返す。

【０２０５】

調節は、ＪＡＫ－２の活性を調節しうる候補剤をスクリーニングすることにより試験されるが、これは、先に記載したように、候補剤をＪＡＫ－２と組合わせるステップと、Ｊ

ＡＫ－２の生物活性の変化を測定するステップとを含む。したがって、この実施形態では、候補剤は、本願明細書で規定されているように、生物学的活性または生化学的活性に結合し（必ずしも必要ということではないが）、かつこれを変更すべきである。該方法は、細胞生存率、形態などの変更に関する細胞のインビトロスクリーニング方法および細胞のインビボスクリーニング方法の両方を含む。

【０２０６】

あるいは、差異スクリーニングを使用して、天然のＪＡＫ－２には結合するが、修飾ＪＡＫ－２には結合することができない薬物候補を同定してもよい。

【０２０７】

陽性コントロールおよび陰性コントロールをアッセイで使用することもできる。たとえば、全てのコントロールおよび試験試料を、少なくとも３回試験し、統計的に有意な結果を得る。試料のインキュベーションは、薬剤がタンパク質に結合するに十分な時間行う。インキュベーション後、試料を、非特異的に結合している物質がなくなるまで洗浄し、結合された、通常標識されている薬剤の量を測定する。たとえば、放射線ラベルを使用する場合、試料を、シンチレーションカウンタで計測し、結合している化合物の量を測定することができる。

【０２０８】

該スクリーニングアッセイは、他の様々な試薬を含むことができる。これらとして、最適なタンパク質－タンパク質結合を容易にし、および／または非特異的または背景相互作用を低減するために使用することができる、塩、中性タンパク質、たとえば、アルブミン、洗浄剤などの試薬が挙げられる。また、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌物質のような、アッセイの効率をあるいは改善する試薬を使用してもよい。成分の混合物は、必要な結合をもたらす任意の順番で加えることができる。

【０２０９】

当業者は、ある結晶化タンパク質－リガンド複合体、特にＪＡＫ－２－リガンド複合体、およびこれらの対応するＸ線構造座標は、本明細書で記載したＪＡＫ－２キナーゼの生物活性を理解するのに有用である、新しい構造情報を明らかにするために使用することができることを理解するであろう。その上に、重要な前記タンパク質構造的特徴、特にリガンド結合部位の形状は、ＪＡＫ－２キナーゼの選択的モジュレーターを設計しまたは同定する方法、および類似の特徴を持つ他のタンパク質の構造を解明する方法において有用である。このような複合体のリガンドは、本明細書に記載する本発明の化合物が含まれてもよい。

【０２１０】

また、当業者は、そのような適切なＸ線品質結晶を、ＪＡＫ－２キナーゼの活性に結合し、調節することができる候補剤を同定する方法の一部として使用することができることも理解するであろう。そのような方法は、以下の態様、ａ）適切なコンピュータープログラムに、配座中のＪＡＫ－２キナーゼのリガンド結合ドメインを規定する（たとえば、先に記載した適切なＸ線品質結晶から得たＸ線構造座標で規定するように）情報を導入し、ここで、該コンピュータープログラムは、リガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを作成することと、ｂ）該コンピュータープログラム中に、候補剤の三次元構造のモデルを導入することと、ｃ）候補剤のモデルを、リガンド結合ドメインのモデルに重ね合わせることと、ｄ）候補剤モデルが、リガンド結合ドメインに空間的に適合するかどうかを評価することとを特徴としてもよい。態様のａ～ｄは、先に記載した順番に行われる必要はない。該方法はさらに、三次元構造のモデルで合理的な薬剤設計を行うことと、コンピューターモデルと連動して、可能性のある候補剤を選択することとを含んでもよい。

【０２１１】

さらに、当業者は、該方法が、さらに、そのように決定した候補剤を使用して、ＪＡＫ－２キナーゼ調節のための生物活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに空間的に適合することと、前記候補剤が、該アッセイにおいて、ＪＡＫ－２キナーゼ活性を調節するかどうか決定することとを含んでもよいことを認識するであろう。また、該方法は、Ｊ

ＡＫ－２キナーゼ活性を調節すると決定した候補剤を、先に記載したような、ＪＡＫ－２キナーゼ調節によって治療可能な状態を患っている哺乳類に投与することを含んでもよい。

【０２１２】

また、当業者は、本発明の化合物は、試験剤の、ＪＡＫ－２キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子または分子複合体と相関する能力を評価する方法において、使用することができることも認識するであろう。該方法は、以下の態様、ａ）ＪＡＫ－２キナーゼの適切なＸ線品質結晶から得られた構造座標を使用して、ＪＡＫ－２キナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを作ることと、ｂ）計算アルゴリズムを使用して、試験剤と結合ポケットのコンピューターモデルとの間で適合操作を行うことと、ｃ）適合操作の結果を分析して、試験剤と結合ポケットのコンピューターモデルとの間の相関性を定量化することとを特徴としてもよい。

【０２１３】

本願における特許を含む全ての記事および参考文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２１４】

合成手順

スキーム１は、本発明の化合物の一般的な合成手順を示す。本発明の化合物の合成は、スキーム１の手順に限定されない。当業者には、本発明の化合物を合成するために、他の手順を使用することができ、スキーム１で記載された手順は、そのような手順の１つに過ぎないことがわかるだろう。以下の記載で、当業者は、特定の反応条件、加えられる試薬、溶剤、および反応温度は、特定の本発明の化合物の合成によって変更しうることを認めるであろう。したがって、スキーム１で示される一般的合成手順、およびそれに続く特定の実施例は、当業者が本発明の化合物を合成するための十分な情報および指針を提供している。

【０２１５】

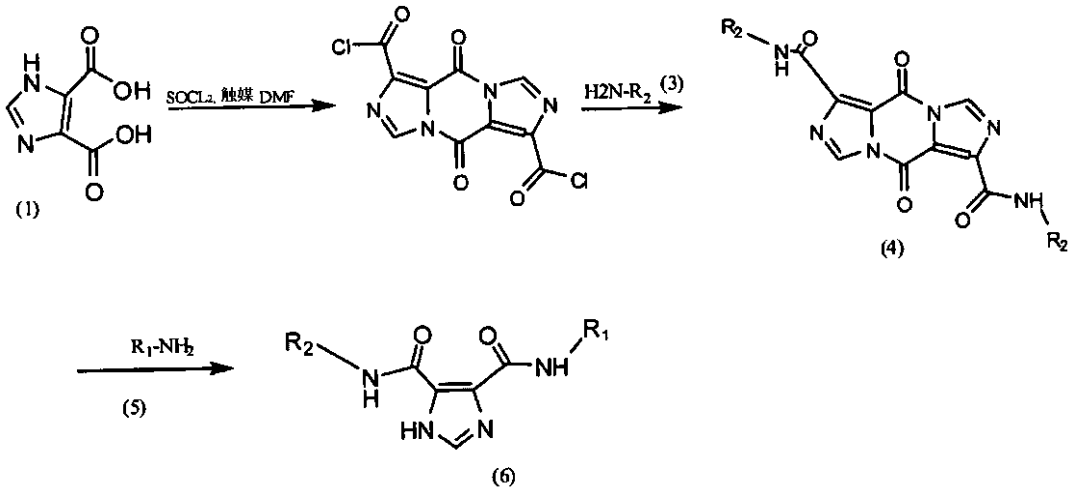
スキーム１に関し、中間体（２）、５，１０－ジオキソ－５Ｈ，１０Ｈ－ジイミダゾ［１，５－ａ；１’，５’－ｄ］ピラジン－１，６－ジカルボニルジクロライドは、ＷｉｚｎｙｃｉａおよびＢａｕｅｒｓ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００２，６７，７１５１－７１５４に記載されてように製造する。本発明の範囲内の式（６）の化合物は、続いて、アミンまたはアニリン成分（３）を添加することにより中間体化合物（４）を形成し、次いでベンズイミダゾール（５）を適切に置換することにより製造する。この反応は、反応条件を少し変形して、中間体化合物（４）の単離をにより段階的に、あるいは中間体（４）の処理または単離を行わない１つの反応容器中で行うこともできる。

【０２１６】

スキーム１

【０２１７】

【化１８】



（式中、R_2は、本明細書で定義する通りであり、R_1は、任意にベンズイミダゾールに関して本明細書で定義する任意の置換基で置換されているベンズイミダゾールである。）

スキーム１の産生物は、R_1およびR_2置換基を修飾するために、後続の化学的変換を行う場合もある。たとえば、エステルを酸に加水分解してもよく、アミンおよびアルコール類の保護基を除去し、これらの極性官能基をアンマスキングしてもよく、アルキル化チオール類を酸化し、スルホンまたはスルホキシドとしてもよい。

【実施例】

【０２１８】

以下の実施例を、本発明の化合物を製造する方法、および本発明を実施するのに最もよいと考えられる形態をさらに詳しく記載するために提供する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するために提供するのではなく、説明の目的のために載せるものである。本明細書に挙げられた全ての参考文献は、その全体を、参照により本明細書に組み込む。一般的に、各実施例を、対応する多段階合成手順とともに、以下に記載する。実施例に開示されている全ての反応物質および試薬であって、その作り方を記載していないものは、これらの反応物質および試薬のそれぞれに関して、明確に記載されているあるいは記載されていないにかかわらず、市販の反応物質および試薬である。以下の実施例の中には、同様の方法で製造された化合物のリストである場合もある。

【０２１９】

実施例１

N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

乾燥した丸底フラスコに、１．５７ｇ（５ｍｍｏｌ）の５，１０－ジオキソ－５Ｈ，１０Ｈ－ジイミダゾ［１，５－ａ；１’，５’－ｄ］ピラジン－１，６－ジカルボニルジクロライド、スキーム１で説明した化合物（２）、および２０ｍＬの乾燥ＴＨＦを加えた。この攪拌された懸濁液に、０℃、１０分で、２，４－ジメチルアニリン（１．２２ｇ，１０ｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（２当量．，１０ｍｍｏｌ，１．７ｍＬ）を滴下した。該溶液を室温で１２時間攪拌した。懸濁液をろ過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、固体中間体を得た。これは、ＤＩＰＥＡ－ＨＣｌ塩が混入していた（ＬＣ－ＭＳで観察）が、さらに精製することなく、直接次のステップに使用した。

【０２２０】

２－アミノベンズイミダゾール（９９８ｍｇ，７．５ｍｍｏｌ，３．７５当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、単離した粗中間体（９６５ｍｇ，２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を還流下攪拌しすると、反応は、４時間後に完了した。懸濁液をろ過し、集めた固体を２０ｍＬの１ＮのＨＣｌに懸濁し、２時間攪拌し、ろ過して、過剰の２－アミノベンズイミダゾールを除去した。該手順を、ベンズイミダゾールの実質的に全ての痕跡が除去された

ことをＬＣＭＳ分析が示すまで繰り返した。次いで、固体を１０ｍＬの半飽和K_2CO_3溶液に懸濁し、攪拌し、ろ過した。得られた固体を水洗し、ＭｅＯＨ中で２０分音波処理し、ろ過し、５００ｍｇの標題化合物（３３％の収率）を得た。ＭＳ：３７５（M^+＋１）．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．２０（ｓ，１ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．０（ｍ，４Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）。

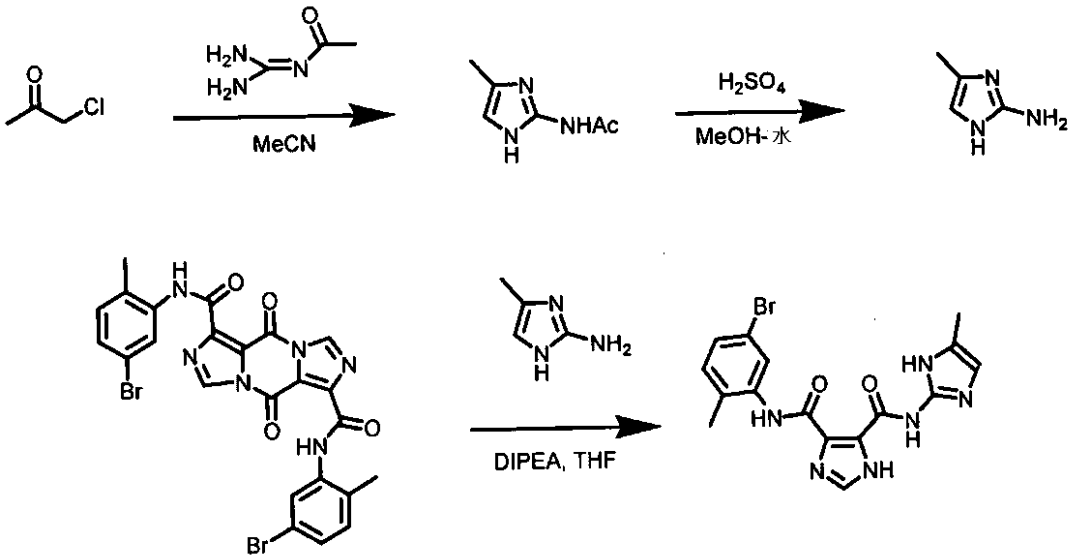
【０２２１】

実施例２

N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２２２】

【化１９】



Ｎ－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミドの合成

Ｎ－アセチルグアニジン（１．５１６ｇ，１５ｍｍｏｌ，３当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販されている）を、アセトニトリル（３０ｍｌ）中の１－クロロプロパン－２－オン（０．４６２ｇ，５ｍｍｏｌ，１当量）に加えた。反応混合物を、アルゴン下で１２時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、蒸発乾固し、単離された残渣を水洗し、ろ過し、風乾し、０．３２４ｇのＮ－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３（ｂｓ，１Ｈ），１０．２９（ｂｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３）。

【０２２３】

４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－アミンの合成

Ｎ－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミド（０．３００ｇ）を、５滴の濃硫酸を含有する５ｍｌの１：１メタノール／水混合物中で、１２時間還流加熱した。混合物を冷却し、冷凍乾燥機で蒸発乾固し、０．２６３ｇの－イミダゾール－２－アミンを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３０（ｂｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｂｓ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）．

N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１０９のN^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似の方法で製造

し、３５％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：ｄ１３，７２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１１．５１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．２６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４０４（ＭＨ＋）。

【０２２４】

実施例３

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［（２－クロロフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

乾燥した丸底フラスコに、（３．１３ｇ，１０ｍｍｏｌ）の酸クロライド（２）および４０ｍＬの乾燥ＴＨＦを加えた。この攪拌した懸濁液に、０℃、１０分で、２－クロロベンジルアミン（２．８ｍＬ，２０ｍｍｏｌ，２当量）、次いでＤＩＰＥＡ（３．５ｍＬ，２０ｍｍｏｌ）を滴下した。溶液を室温で一晩攪拌した。懸濁液をろ過し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄し、次のステップで使用した。

【０２２５】

乾燥フラスコに、粗中間体（１．０４７ｇ，２ｍｍｏｌ）および２０ｍＬの乾燥ＤＣＭ、次いで２－アミノベンズイミダゾール（５３３ｍｇ，４ｍｍｏｌ，２当量）を加えた。混合物を３３℃で一晩攪拌した。懸濁液をろ過し、集めた固体を１ＮのＨＣｌ、炭酸カリウム溶液およびＭｅＯＨで洗浄し、標題化合物を得た。ＭＳ：３９５（Ｍ$^{+}$＋１）^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．８（ｓ，１ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ）。

【０２２６】

実施例４

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

乾燥した丸底フラスコに、９３９ｍｇ（３ｍｍｏｌ）の酸クロライド、スキーム１で説明した化合物（２）、および１５ｍＬの乾燥ＴＨＦを充填した。攪拌したこの懸濁液に、０℃、１０分で、２－メチル－５－クロロアニリン（８５０ｍｇ，６．０ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（７．７ｍｍｏｌ）を滴下した。室温で５時間攪拌した後、２－アミノベンゾイミダゾール（８６５ｍｇ，６．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５５℃で一晩攪拌した。懸濁液をろ過し、集めた固体をＭｅＯＨおよび１ＮのＨＣｌ溶液に懸濁した。この懸濁液を２時間音波処理し、ろ過した。この方法による固体物質の精製を、ベンズイミダゾールの全ての痕跡が除去されたことをＬＣＭＳが示すまで繰り返した。固体を水洗し、ＭｅＯＨ中で２０分音波処理し、ろ過し、目的生成物を得た。ＭＳ（ＥＩ）：３９５（Ｍ$^{+}$＋１）．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１３．９２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．０５（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）。

【０２２７】

実施例５

Ｎ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

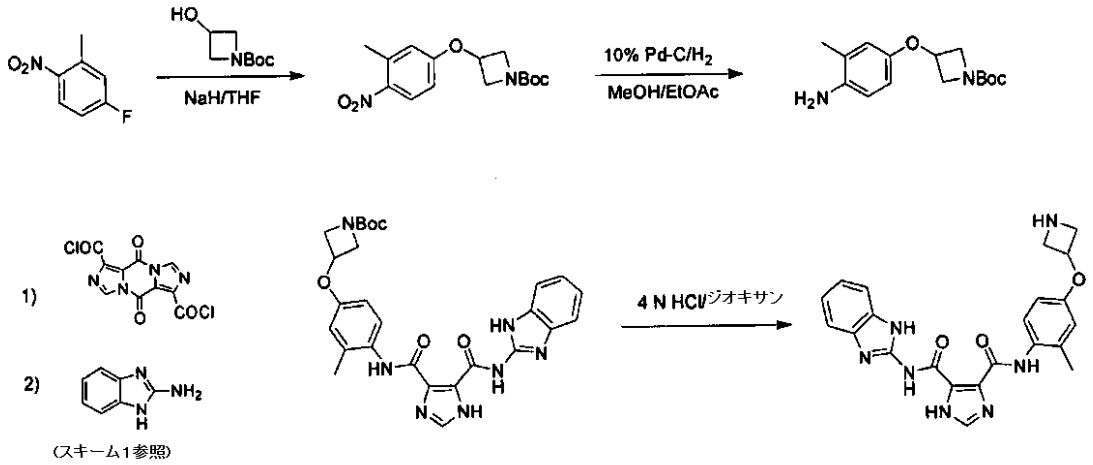
標題化合物の合成をスキーム２にまとめる。スキーム２は、標題化合物の合成の代表的な手順であり、本発明の範囲を限定するものではない。後続の変性、すなわち、Ｂｏｃの除去により２級アミンを得ることは、ベンズイミダゾールの導入の後に分子に対し行う。

【０２２８】

スキーム２

【０２２９】

【化２０】



３－（３－メチル－４－ニトロ－フェノキシ）－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成。乾燥フラスコ中で、Ｎ－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシ－アゼチジン（９．８ｇ，５７ｍｍｏｌ）を２００ｍＬの乾燥ＴＨＦに溶解した。該溶液を氷－水浴で冷却し、水素化ナトリウム（２．０ｇ，８３．ｍｍｏｌ）を数回に分けて加えた。懸濁液をさらに０．５時間攪拌し、次いで１００ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の７．９ｇの２－ニトロ－５－フルオロトルエン（７．９ｇ，５１ｍｍｏｌ）を滴下した。溶液を室温で一晩攪拌した。ＴＨＦを真空下除去し、残渣を、酢酸エチルと水（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機層を集め、次いで水層を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を１ＮのＨＣｌ、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブリン（それぞれ５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン１：１９→１：４勾配）で精製し、１２．０ｇ（４３ｍｍｏｌ，８４％の収率）の標題化合物を得た。これを直接次のステップで使用した。ＭＳ：３０９（M^+＋１）

３－（４－アミノ－３－メチル－フェノキシ）－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成。３－（３－メチル－４－ニトロ－フェノキシ）－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２．０ｇ，４３ｍｍｏｌ）を、５０ｍＬのメタノールおよび５０ｍＬの酢酸エチルに溶解した。１．０ｇの量の１０％湿Ｐｄ－Ｃ（５０％ｗ／ｗ）を加えた。反応混合物を、４０ＰＳＩの水素下で３時間水素化に供した。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去した。ろ液を減圧下濃縮し、目的生成物（１０．８ｇ，３９ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝６．６０（ｍ，１Ｈ），６．０２（ｍ，１Ｈ），５．９５（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｂｒ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：３０１（M^+＋２３）。

【０２３０】

１，１－ジメチルエチル３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成。この化合物を、３－（４－アミノ－３－メチル－フェノキシ）－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを使用し、実施例１に詳細に記載した手順を使用して製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１３．８（ｂｒ，１Ｈ），１０．２（ｂｒ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：５３２（M^+＋１）．

Ｎ^5－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

１，１－ジメチルエチル３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（１５５．０ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を、５ｍＬの酢酸エチルに懸濁し、これを氷－水浴で冷却した。ジオキサン中の３ｍＬの４ＮのＨＣｌを滴下した。反応混合物を一晩攪拌した。懸濁液をろ過し、固体を５ｍＬの酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥し、目的生成物（１０２ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を塩化水素塩として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１０．９（ｂｒ，１Ｈ），９．８５（ｂｒ，２Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ：４３２（M^{+}＋１）。

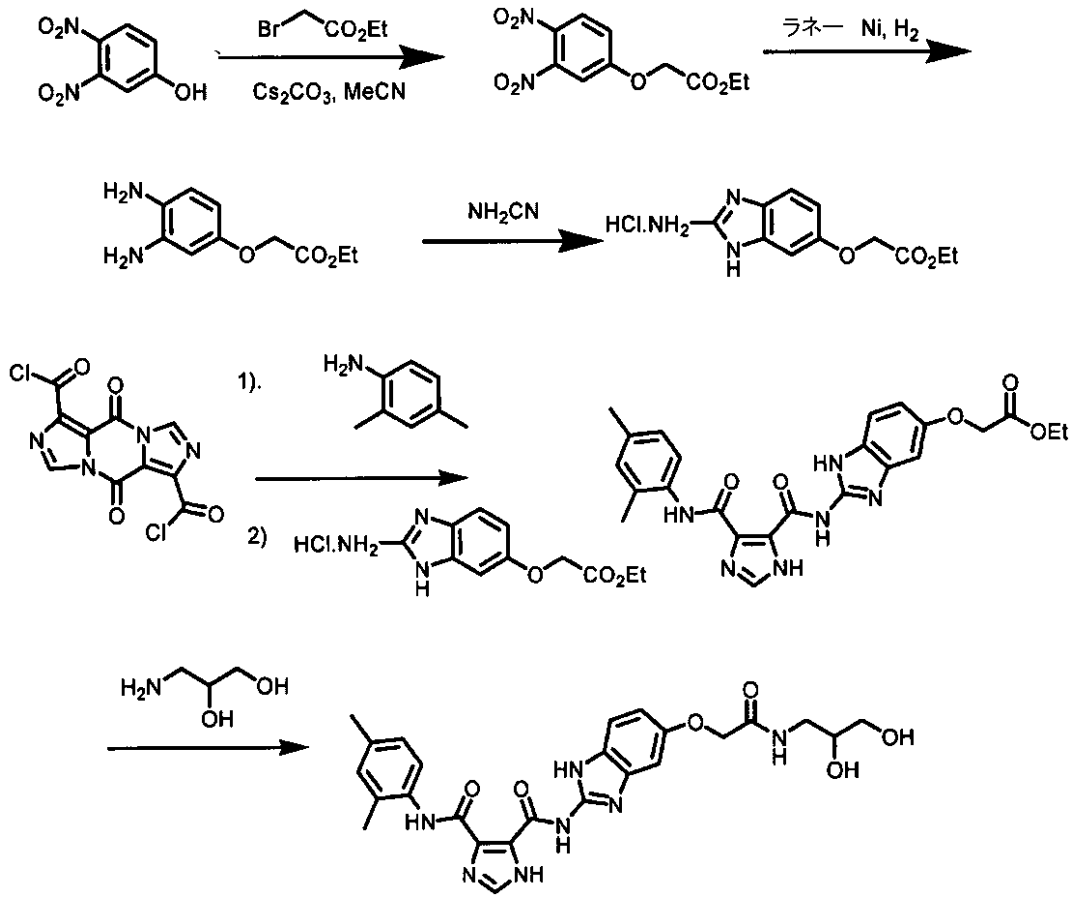
【０２３１】

実施例６

N^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－N^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２３２】

【化２１】



エチル２－（３，４－ジニトロフェノキシ）アセテートの合成

丸底フラスコに、３，４－ジニトロフェノール（１１．０４ｇ，６０ｍｍｏｌ，Ｆｌｕｋａ－Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、エチルブロモアセテート（１１．０２ｇ，６６ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１２０ｍＬ）および炭酸セシウム（２１．６ｇ）を充填した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をろ過し、回収した固体を酢酸エチルで洗浄した。さらに、ろ液を酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶剤を飽和ブリンで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルで

粉砕し、エチル２－（３，４－ジニトロフェノキシ）アセテート（１３．０ｇ，８０％の収率）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ８．１５（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｑ，２Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２７１（ＭＨ＋）。

エチル２－（３，４－ジアミノフェノキシ）アセテートジヒドロクロライドの合成

パーの水素化ビンに、１３．０ｇの２－（３，４－ジニトロフェノキシ）アセテート、ラネーニッケル（２．０ｇ，湿潤）、ＴＨＦ（１００ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）を加えた。容器内の空気を水素ガスで置き換えた。パーの水素添加装置で、反応系を室温で一晩、４０ｐｓｉで振盪した。触媒をセライトのプラグによりろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を得、これをメタノールに溶解し、１，４－ジオキサン中の４Ｎの塩化水素で酸性とし、ろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮し、エチル２－（３，４－ジアミノフェノキシ）アセテートジヒドロクロライド（８．５ｇ，８３％）を得、これをさらに精製することなく、直接次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２７６（ＭＨ＋）。

【０２３３】

エチル２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－６－イルオキシ）アセテート塩酸塩の合成

エチル２－（３，４－ジアミノフェノキシ）アセテートジヒドロクロライド（２．０ｇ，７ｍｍｏｌ）の１０ｍＬの水溶液を、０℃に冷却し、臭化シアン（アセトニトリル中５Ｍ，１．１当量）の溶液および固体炭酸水素ナトリウム（２当量，６０ｍｍｏｌ，１．１８ｇ）で処理した。溶液を室温で１２時間攪拌した。混合物を、１Ｍの炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性とし、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解した。得られた溶液を、１，４－ジオキサン中の４Ｎの塩化水素で酸性とした。得られた懸濁液を室温で１０分攪拌し、続けてろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、エチル２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－６－イルオキシ）アセテート塩酸塩（１．８５ｇ，９６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ８．１５（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），１．７０（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２３５（ＭＨ＋）。

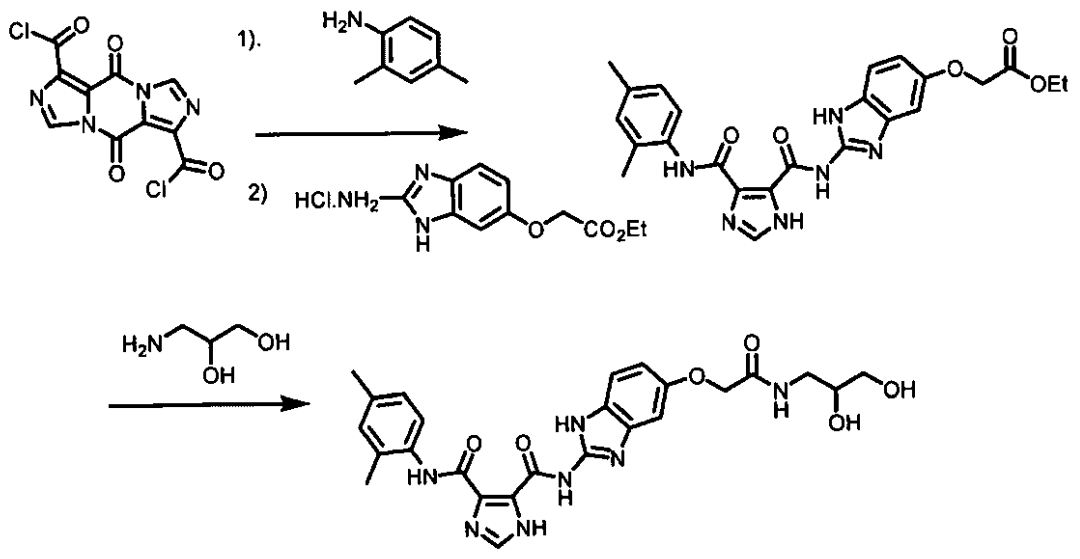
【０２３４】

Ｎ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

アミドおよびこの化合物のエステル誘導体の合成に関する一般的手順

【０２３５】

【化２２】



封管に、エチル２－（２－（４－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）アセテート（２３０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）、３－アミノプロパン－１，２－ジオール（１８０ｍｇ，２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡ（３ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）を加え、該混合物を９０℃に一晩加熱した。反応系を室温まで放冷し、減圧下で濃縮し、分取逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）で精製し、６４ｍｇのＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを目的生成物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｓ，ｂｒ　２Ｈ），７．０５（ｄｄ，２Ｈ），６．９３（ｄ，２Ｈ），４．３１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｑ，２Ｈ），２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４７４（ＭＨ＋）。

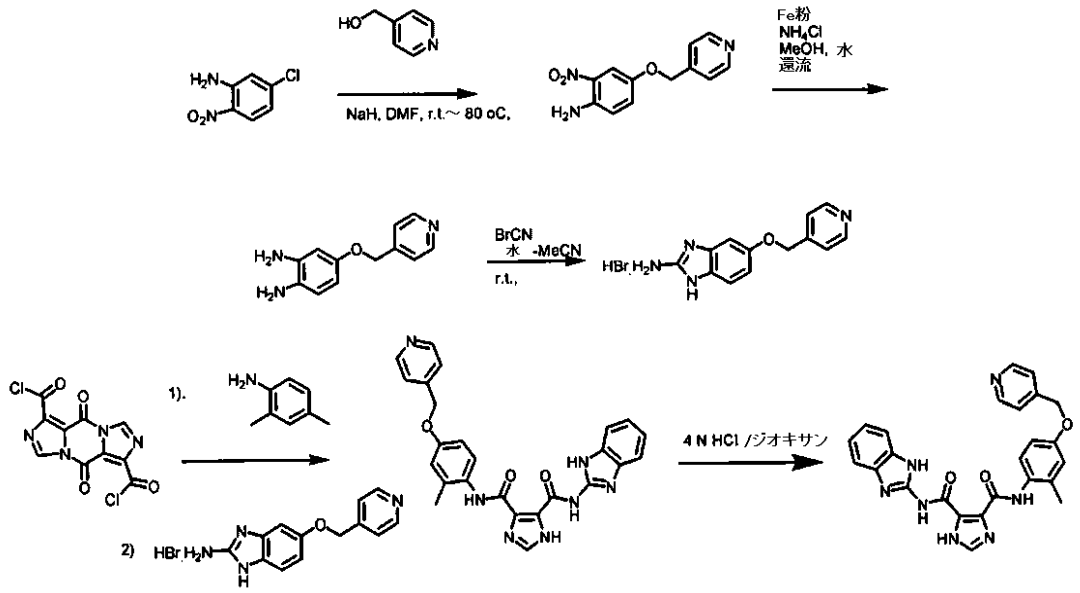
【０２３６】

実施例７

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２３７】

【化２３】



２－ニトロ－４－（ピリジン－４－イルメトキシ）アニリンの合成

４－ヒドロキシメチルピリジン（５０ｍｍｏｌｅ，５．４５ｇ，１当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、攪拌した６０％水素化ナトリウム（油中）（５５ｍｍｏｌｅ，２．２ｇ，１．１当量）の無水ＤＭＡ（１００ｍｌ）の懸濁液に、室温で５分かけて滴下した。添加が完了した時、得られた緑色の反応混合物を室温で２０分攪拌した。４－クロロ－２－ニトロアニリン（５０ｍｍｏｌｅ，８．６２ｇ，１当量）を攪拌した緑色の反応混合物に１０分かけて加えた。反応混合物を８０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷し、氷水（３００ｍｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。合わせた酢酸エチル溶液を水（２×１００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム溶液（１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。得られた粗物質を、２０％酢酸エチルヘキサンを使用するシリカフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、１．５７６ｇの２－ニトロ－４－（ピリジン－４－イルメトキシ）アニリンを得た。（収率：１３％）^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６０（ｄ，２Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），６．

５０（ｄ，１Ｈ），６．３４（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ）．（ＭＳ（ＥＩ）：２４６（ＭＨ＋）。

【０２３８】

４－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンの合成

テフロン（登録商標）攪拌器、ゴム隔壁の付いたクライゼンヘッドおよび還流冷却器を備える５０ｍｌの１ツ口フラスコに、鉄粉（Ａｌｄｒｉｃｈ，６．２ｍｍｏｌｅ，３当量，０．３５８ｇ）および塩化アンモニウム水溶液（１０．７０ｍｍｏｌｅ，５当量，０．５７３ｇ）を充填した。スラリーを、素早く攪拌し、２－ニトロ－４－（ピリジン－４－イルメトキシ）アニリン（２．１４ｍｍｏｌｅ，０．５２５ｇ）のメタノール（１０ｍｌ，５ｍｌ／ｍｍｏｌｅのニトロ化合物）溶液を、穏やかに加熱して溶解を完全に行うことによって調製した。メチル２－ニトロ－４－（ピリジン－４－イルメトキシ）アニリンのメタノール溶液を、シリンジおよびニードルを使用して、１０分で加えた。添加が完了した時、反応混合物を穏やかな還流に供し、反応の進行をＴＬＣ（シリカ，１００％酢酸エチルまたはジクロロメタン，ＵＶで可視化）でモニターした。１．５時間後、追加の鉄粉（Ａｌｄｒｉｃｈ，６．２ｍｍｏｌｅ，３当量，０．３５８ｇ）、塩化アンモニウム（１０．７０ｍｍｏｌｅ，５当量，０．５７３ｇ）およびメタノール（１０ｍｌ）を加えた。２．５時間後、反応は完了したことがわかった。焼結ろ過ロート（６０ｍｌ，中間グレードで焼結）に、セライト（２０ｍｍ厚）を詰め込み、ブフナーフラスコに接続した。熱い反応混合物をセライトのパッドでろ過し、フラスコを熱メタノール（２×２５ｍｌ）で濯ぎ、ろ過し、ろ過パッドをさらに熱メタノール（２×４０ｍｌ）で洗浄した。合わせたろ液を蒸発乾固した。回収した物質を５０ｍｌの冷水および１００ｍｌのジクロロメタンに溶解し、分離させた。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、０．４９７の４－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンを得た。これを、さらに精製することなく、次のステップに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．５０（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），７．４２（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｄ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．２２（ｄ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ）．（ＭＳ（ＥＩ）：２１６（ＭＨ＋）。

【０２３９】

５－（ピリジン－４－イルメトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン臭化水素塩の合成

４－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（２１．４ｍｍｏｌｅ，０．４６０ｇ，１当量）をアセトニトリル（１０ｍｌ）および水（５ｍｌ）に溶解し、０～５℃（氷水）に冷却した。臭化シアン（０．２２６ｇ，２１．４ｍｍｏｌｅ，１当量）を一度に加え、反応混合物を室温まで放冷し、１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧蒸発させ、０．４５７１ｇの５－（ピリジン－４－イルメトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン臭化水素塩（収率：８６％）を得た。これをさらに反応させることなく、直接次のステップに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，２Ｈ），７．５８（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｂｒ　ｓ，３ｈ），７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ）．（ＭＳ（ＥＩ）：２４１（ＭＨ＋）。

【０２４０】

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に関する一般的方法により、４９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ１３．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２２

（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，２Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，２Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．１３，（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４８２（ＭＨ＋）。

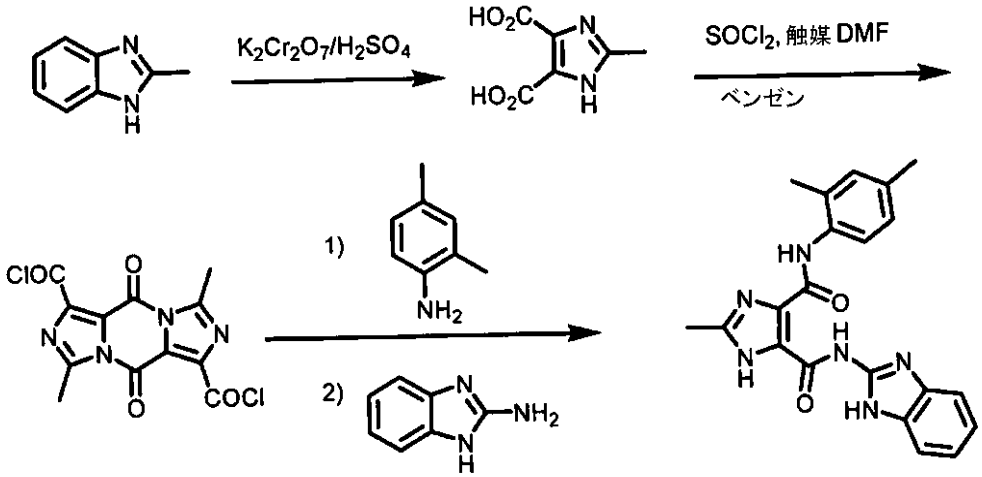
【０２４１】

実施例８

Ｎ－４－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ－５－（２，４－ジメチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２４２】

【化２４】



２－メチル－４，５－イミダゾールジカルボン酸の合成

２－メチルベンズイミダゾール（５ｇ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、９０℃で、濃硫酸（５５ｍＬ）および水（５５ｍＬ）の混合物に加えた。この後、二クロム酸カリウム（３７ｇ）を加えた。１５～２０分後、混合物を室温に冷却し、１Ｌの水で希釈し、室温で一晩放置した。得られた固体をろ取し、冷水で洗浄し、風乾し、４ｇの２－メチル－４，５－イミダゾールジカルボン酸を得た。これを、さらに精製することなく、使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ２．４６（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：１７１（ＭＨ＋）。

【０２４３】

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に類似する方法によって、３２％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１３．７（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．０７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５０（ＭＨ＋）。

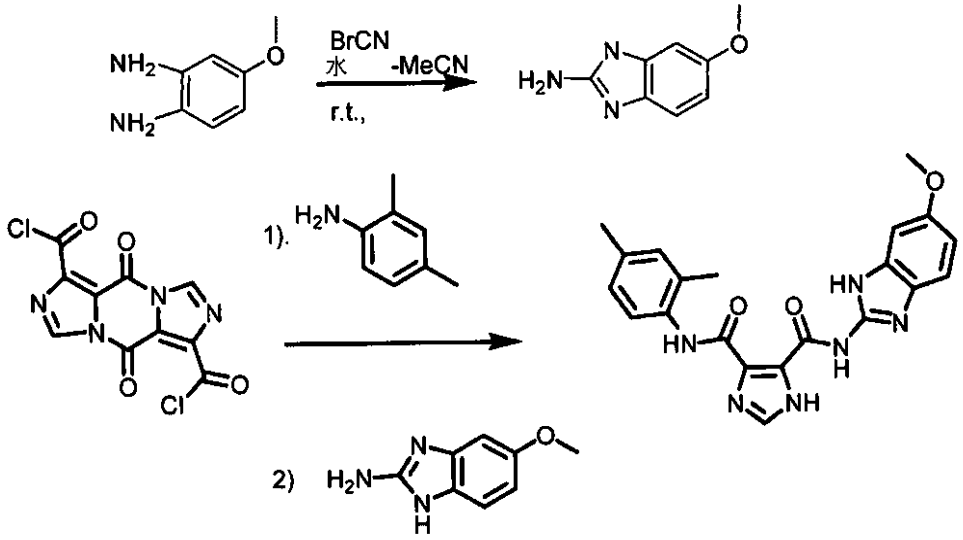
【０２４４】

実施例９

Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２４５】

【化２５】



６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－アミンの合成

４－メトキシ－１，２－フェニレンジアミンジヒドロクロライド（６．３３ｇ，３０ｍｍｏｌ，Ａｌｆａ－Ａｅｓａｒから市販）の水（５０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、臭化シアン（アセトニトリル中５Ｍ，１．１当量，３３ｍｍｏｌ）の溶液および固体炭酸水素ナトリウム（２当量，６０ｍｍｏｌ，５．０４ｇ）で処理した。反応混合物を室温で１２時間攪拌した。混合物を１Ｍの炭酸ナトリウム溶液で塩基性とし、減圧下で濃縮した。残渣を熱エタノールで粉砕（３回）し、残った固体をろ取した。ろ液を濃縮し、６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－アミン（４．０ｇ，８２％）を得た。これを次のステップで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．０（ｄ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｄ，１Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：１６４（ＭＨ＋）。

【０２４６】

Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、３７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．４０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），７．２０－７．００（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｄｄ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４０５（ＭＨ＋）。

【０２４７】

実施例１０

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４，５－トリクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４，５－トリクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、５６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１３．７（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２

Ｈ），７．０７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５０（ＭＨ＋）。

【０２４８】

実施例１１

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２，５－ビス（エチルオキシ）－４－モルホリン－４－イルフェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２，５－ビス（エチルオキシ）－４－モルホリン－４－イルフェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、４７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．０（ｓ，１Ｈ），１３．９（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．００（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｑ，７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｑ，７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．０３－３．０１（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｔ，６．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５２０（ＭＨ＋）。

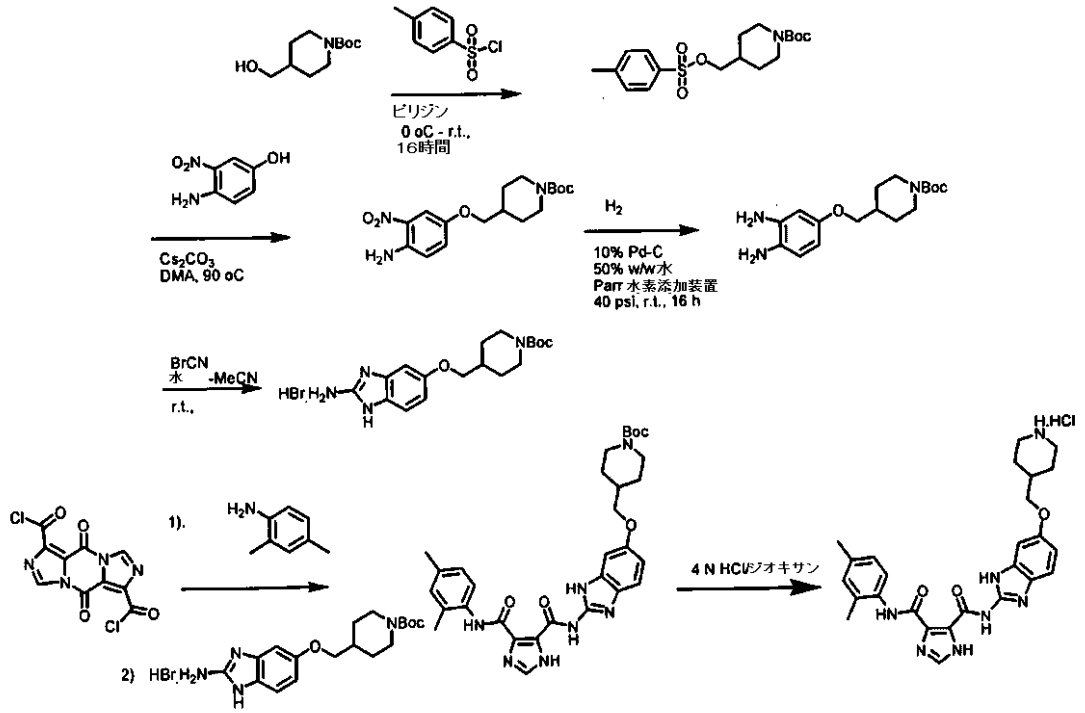
【０２４９】

実施例１２

１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【０２５０】

【化２６】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルボキシレート）ピペリジン（１０．７６ｇ，５０ｍｍｏｌｅ，１当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、無水ピリジン（４０

ｍｌ）に溶解し、氷水－塩浴で０℃に冷却した。ｐ－トルエンスルホニルクロライド（１０．４８ｇ，５５ｍｍｏｌｅ，１．１当量）を、攪拌した反応混合物に一度に加えた。次いで、反応混合物を室温に暖め、１６時間攪拌した。反応混合物を水（２００ｍｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。合わせた酢酸エチル溶液を、５％塩酸水溶液（２００ｍｌ）、水（２００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム溶液（２００ｍｌ）で洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、該溶液をろ過し、減圧蒸発させ、１６．８６ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率９１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．８８（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），３．８４（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ）１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）３７０（ＭＨ＋）。

【０２５１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸セシウム（１６．２９ｇ，５０ｍｍｏｌｅ，２当量）を、攪拌した４－アミノ－３－ニトロフェノール（３．８５ｇ，２５ｍｍｏｌｅ，１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０．１６ｇ，２７．５ｍｍｏｌｅ，１．１当量）の無水ＤＭＡ（２５ｍｌ）溶液に加えた。反応混合物を攪拌し、次いで９０℃（サーモスタット制御の加熱マントル）に２２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に放冷し、セライトのプラグによりろ過した。次いで、反応フラスコおよびセライトを酢酸エチル（２５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機溶液を分液ロートに移し、さらに酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。次いで、合わせた酢酸エチル溶液を、水（２×１００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、粗生成物を得た。この物質をジエチルエーテルで粉砕し、固体を得、これをろ取し、エーテルで洗浄し、４．７６ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートを、黄色固体（収率＝５４％）として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．８０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄ，１Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３５２（ＭＨ＋）。

【０２５２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，４－ジアミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５８ｇ，１０．１８ｍｍｏｌｅ，）を、酢酸エチル（６０ｍｌ）およびメタノール（４０ｍｌ）に溶解した。該溶液を、６００ｍｇの炭素（５０％水ｗ／ｗ）上の１０％パラジウムで処理した。次いで、スラリーをパーの水素添加装置で振盪し、４０ｐｓｉの水素ガス雰囲気下、室温で処理した。１６時間後、スラリーをセライトのプラグによりろ過し、続けてこれを酢酸エチル（５０ｍｌ）およびメタノール（５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、得られたろ液を減圧で蒸発させ、３．４２ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，４－ジアミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００％の収率）を得た。該物質を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３２２（ＭＨ＋）。

【０２５３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオ

キシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素塩の合成
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，４－ジアミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０．１８ｍｍｏｌｅ，３．２７ｇ，１当量）を、アセトニトリル（４０ｍｌ）および水（２０ｍｌ）に溶解し、０～５℃（氷水）に冷却した。臭化シアン（１．１１２ｇ，１０．５ｍｍｏｌｅ）を一度に加え、反応混合物を室温まで放置し、１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧蒸発させ、３．５３ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素塩（収率１００％）を得た。これを、さらに精製することなく、直接次のステップで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．２２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３０（ｓ，２Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），３．９６（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），２．７３（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｄ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３４７（ＭＨ＋）。

【０２５４】
１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、５２％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）１３．８（ｂｓ，１Ｈ），１２．０４（ｂｓ，１Ｈ），１０．２１（ｂｓ，１Ｈ），８．１５（ｂｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｂｓ，２Ｈ），３．８１（ｄ，２Ｈ），２．７２（ｂｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｂｓ，１Ｈ），１．７５（ｂｓ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８９（Ｍ＋）。

【０２５５】
実施例１３
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）１０．６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），９．９７（ｄ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），６．９７（ｄ，１Ｈ），３．９９（ｄ，２Ｈ），３．５６（ｂｓ，２Ｈ），３．２９（ｄ，２Ｈ），２．９０（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，２Ｈ），１．５３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４８８（ＭＨ＋）。

【０２５６】
実施例１４
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－クロロ－２－フルオロフェニ

ル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、５６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１３．９８（ｍ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．８９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ），７．４５（ｍ，ｂｒ，３Ｈ），７．１３（ｓ，ｂｒ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３９９（ＭＨ＋）。

【０２５７】
実施例１５
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド合成に使用される一般的方法により、６１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．８２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．０５（ｍ，７Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３８３（ＭＨ＋）。

【０２５８】
実施例１６
Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－［２－フルオロ－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－［２－フルオロ－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例２のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを製造する方法と類似の方法により、逆相分取ＨＰＬＣ（水性酢酸アンモニウム－アセトニトリル）による精製の後に製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．４１（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．０２（６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７２．１（ＭＨ＋）。

【０２５９】
実施例１７
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－６－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、６９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１２．１９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．３８（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３９１（ＭＨ＋）。

【０２６０】
実施例１８
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェ

ニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、４９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３９９（ＭＨ＋）。

【０２６１】

実施例１９

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、５３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．６１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．９３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ），７．５１（ｍ，ｂｒ，３Ｈ），７．１３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４４４（ＭＨ＋）。

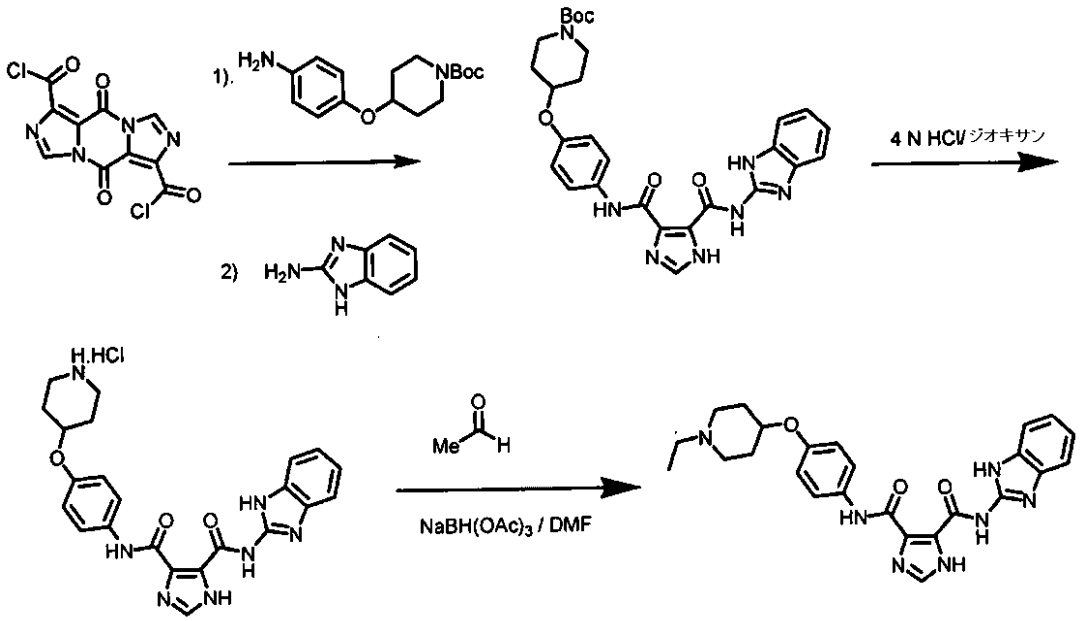
【０２６２】

実施例２０

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２６３】

【化２７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｔｙｇｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから市販）を使用して、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－

１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により製造した。ＭＳ（ＥＩ）：５４６（ＭＨ＋）。

【０２６４】

Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドのために使用された方法に類似する方法によって製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４４６（ＭＨ＋）。

【０２６５】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

アセトアルデヒド（０．０８８ｇ，２．０ｍｍｏｌ）を計量し、乾燥した２５ｍｌの丸底フラスコに入れた。Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．０４４６ｇ，０．１ｍｍｏｌ）、次いでトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．１０６ｇ，０．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩（１６時間）攪拌した。次いで、反応混合物を、１ｍＬの１Ｎ塩酸で処理し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、灰色－白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｓ，ｂｒ　２Ｈ），７．０５（ｄｄ，２Ｈ），６．９３（ｄ，２Ｈ），４．３１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｑ，２Ｈ），２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４７４（ＭＨ＋）。

【０２６６】

実施例２１

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［５－クロロ－２－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［５－クロロ－２－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、５４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．４２（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４１１（ＭＨ＋）。

【０２６７】

実施例２２

メチル［（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アセテートの合成

メチル［（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾー

ル－５－イル）オキシ］アセテートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、４８％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１３．８３（ｓ，１Ｈ），１２．０９（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．０５（ｄ，１Ｈ），６．８０（ｄ，１Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：５２８．５（ＭＨ＋）。

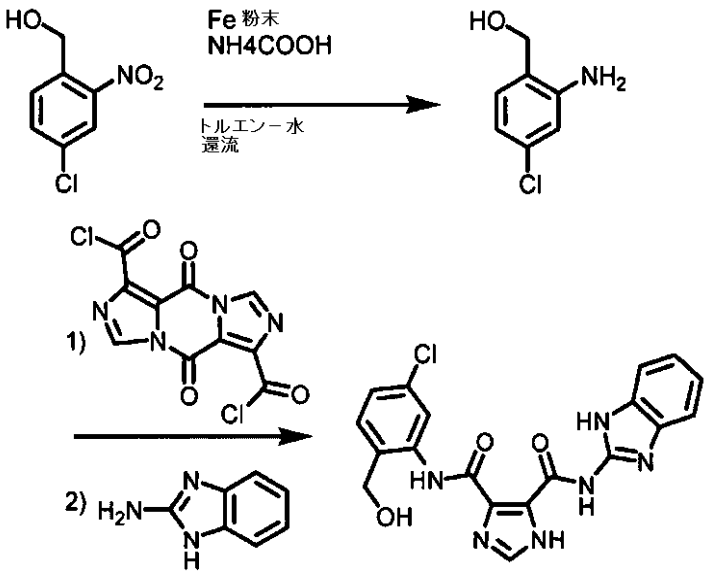
【０２６８】

実施例２３

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２６９】

【化２８】



３－アミノ－４－クロロフェニル）メタノールの合成

１００ｍＬフラスコに、（４－クロロ－３－ニトロフェニル）メタノール（Ａｃｒｏｓにより市販；１．０ｇ，５．５ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（１．４ｇ，２２ｍｍｏｌ）および鉄粉（１．２ｇ，２２ｍｍｏｌ）を充填した。トルエン（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）をフラスコに加え、混合物を４時間還流加熱し、その後、混合物をセライトのプラグによりろ過した。上澄み液を酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で洗浄した。合わせた有機溶液を、水（１００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム溶液（１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。有機溶剤を、減圧下、回転蒸発器で除去し、（３－アミノ－４－クロロフェニル）メタノール（０．７４ｇ，８５％の収率）を得た。該物質を、さらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．８８（ｄ，１Ｈ），６．５６（ｄ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．８５（ｂｓ，２Ｈ），５．３９（ｂｓ，１Ｈ），５．８５（ｂｓ，１Ｈ），４．７９（ｓ，２Ｈ）：ＭＳ（ＥＩ）：１５８（ＭＨ＋）。

【０２７０】

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ

－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、４６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９（ｍ，２Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，２Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｔ，５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，５．７Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４１１（ＭＨ＋）。

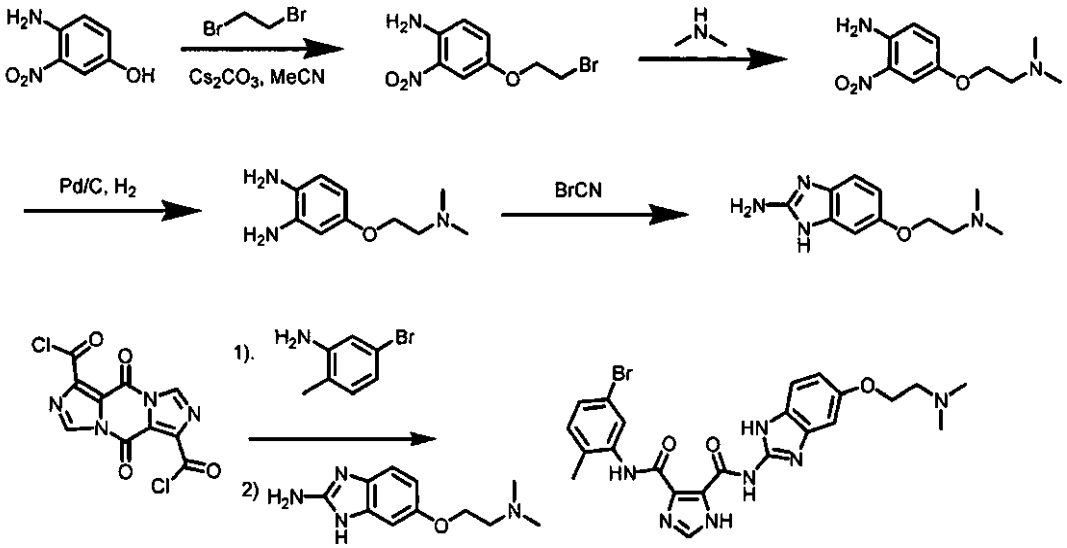
【０２７１】

実施例２４

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２７２】

【化２９】



４－（２－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリンの合成

丸底フラスコに、４－アミノ－３－ニトロフェノール（１５．４ｇ，０．１ｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、アセトン（６００ｍＬ）、１，２－ジブロモエタン（３４．５ｍＬ，０．４ｍｏｌ）および炭酸セシウム（３９ｇ，０．１２ｍｏｌ）を充填した。混合物を攪拌しながら、１５時間還流した。混合物をろ過し、塩を除去し、ろ液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーの精製により、４－（２－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリン（６．５ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５７（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），６．８０（ｄ，１Ｈ），５．９５（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），４．２７（ｔ，２Ｈ），３．６４（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２６２（ＭＨ＋）。

【０２７３】

４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－ニトロアニリンの合成

封管に、４－（２－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリン（４．５ｇ，１７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦおよびＴＨＦ中の４０ｍＬの２Ｍジメチルアミンを加えた。混合物を８０℃に加熱し、一晩攪拌した。懸濁液を濃縮し、残渣をエーテルで粉砕し、３．５ｇの４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－ニトロアニリンを得た。これを、さらに精製することなく、次のステップで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，１Ｈ），６．６１（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｂｓ，２Ｈ），４．０４（ｔ，２Ｈ），２．７８（ｔ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２２６（ＭＨ＋）。

【０２７４】

４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンの合成
パーの水素化ビンに、３．５ｇの４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－ニトロアニリン、炭素（５０％ｗ／ｗ水，１．０ｇ）上の１０％パラジウム、およびメタノール（１００　ｍＬ）を加えた。容器内の空気を水素ガスで置き換えた。反応を、パーシェーカーを用い、４０ｐｓｉ、室温で１時間行った。反応混合物を、セライトのプラグによりろ過し、続けて、２．０ｇの炭酸水素ナトリウムをろ液に加え、これを１０分攪拌した。ろ液を減圧下、濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで粉砕し、４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（２．２ｇ，７３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ６．６７（ｄ，１Ｈ），６．４４（ｄ，１Ｈ），６．２７（ｄｄ，１Ｈ），４．１８（ｔ，２Ｈ），３．５０（ｔ，３Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：１９６（ＭＨ＋）。

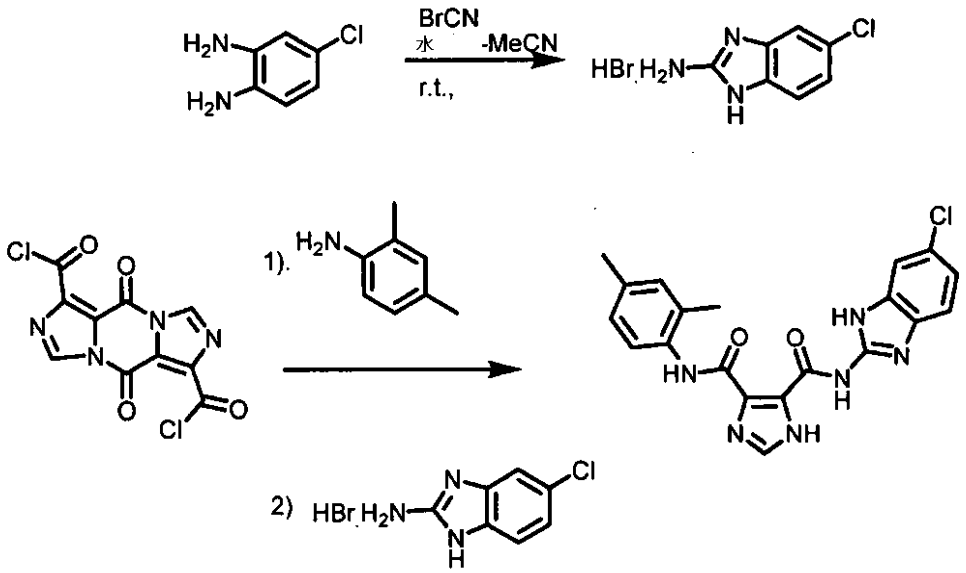
【０２７５】
６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－アミンの合成
４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（２．０ｇ，１０ｍｍｏｌ）の１５ｍＬの水の溶液を０℃に冷却し、臭化シアン（アセトニトリル中、５Ｍ，１．１当量）の溶液で処理した。反応混合物を室温で１２時間攪拌した。混合物を、炭酸水素ナトリウムで塩基性とし、減圧下で濃縮した。残渣を、メタノールで抽出し、濃縮した。残渣を、分取逆相（水性酢酸アンモニウム－アセトニトリル）ＨＰＬＣで精製し、０．７６３ｇの６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－アミンを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ７．７８（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｔ，２Ｈ），３．４２（ｔ，３Ｈ），２．９０（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２２１（ＭＨ＋）。

【０２７６】
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、５４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１２．１５（ｓ，１Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），４．０５（ｔ，２Ｈ），２．６５（ｔ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５２６（ＭＨ＋）。

【０２７７】
実施例２５
Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２７８】

【化３０】



５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン臭化水素塩の合成

５－クロロ－１，２，－フェニレンジアミン（１００ｍｍｏｌｅ，１４．２４ｇ，１当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、アセトニトリル（２００ｍｌ）および水（５０ｍｌ）に溶解し、０～５℃に冷却した（氷水）。臭化シアン（１０．５９ｇ，１００ｍｍｏｌｅ，１当量）を５分かけて加え、反応混合物を室温まで放置し、１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧蒸発させ、２２．２０ｇの５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン臭化水素塩（収率：８９％）を得た。これを、精製することなく、直接次の反応に使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．８０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．０４（ｄ，２Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），６．３４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２４８（ＭＨ＋）。

【０２７９】

Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、３８％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１５（ｓ，１Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），４．０５（ｔ，２Ｈ），２．６５（ｔ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５２６（ＭＨ＋）。

【０２８０】

実施例２６

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、３１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．８０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１１．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７

．３１（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４７４（ＭＨ＋）。

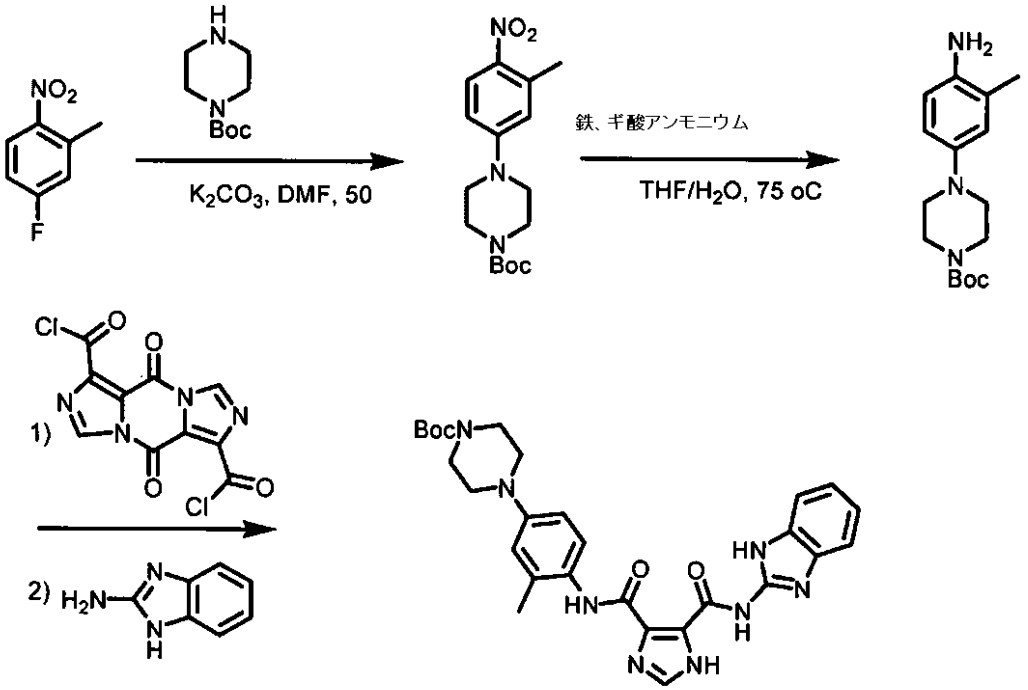
【０２８１】

実施例２７

１，１－ジメチルエチル４－｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

【０２８２】

【化３１】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

５－フルオロ－２－ニトロトルエン（１ｍＬ，８．２０ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、Ｂｏｃ－ピペラジン（１．６８ｇ，９．０２ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、無水炭酸カリウム（２．２７ｇ，１６．４０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２５ｍＬ）を合わせ、５０℃に２４時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水を反応混合物に加え、得られた析出物を生成物としてろ過し、エーテルで洗浄し、減圧下乾燥し、２．２１ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），δ７．９６（ｄ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３２２（ＭＨ＋）。

【０２８３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２５ｇ，３．９０ｍｍｏｌｅ），１当量）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）、水（１０ｍｌ）、鉄粉（１．０９ｇ，１９．５ｍｍｏｌｅ，５当量）およびギ酸アンモニウム（１．２３ｇ，１９．５ｍｍｏｌｅ，５当量）を合わせ、攪拌しながら、７５℃に１２時間（一晩）加熱した。熱い混合物をセライトのプラグによりろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧蒸発させ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。酢酸エチル溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、１．１１ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－メチル

フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），δ６．４７（ｄ，１Ｈ），６．１６（ｄ，１Ｈ），６．１４（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｂｓ，２Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｍ，４Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．Ｃ１６Ｈ２５Ｎ３Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ），２９２（ＭＨ＋）。

【０２８４】

１，１－ジメチルエチル４－｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝ピペラジン－１－カルボキシレートジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、４９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．２１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．８２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ），７．４４（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｄ，１Ｈ），６．８６（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｍ，４Ｈ），３．０９（ｍ，４Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５４５（ＭＨ＋）。

【０２８５】

実施例２８

Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、３８％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），１２．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．４８（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５０（ＭＨ＋）。

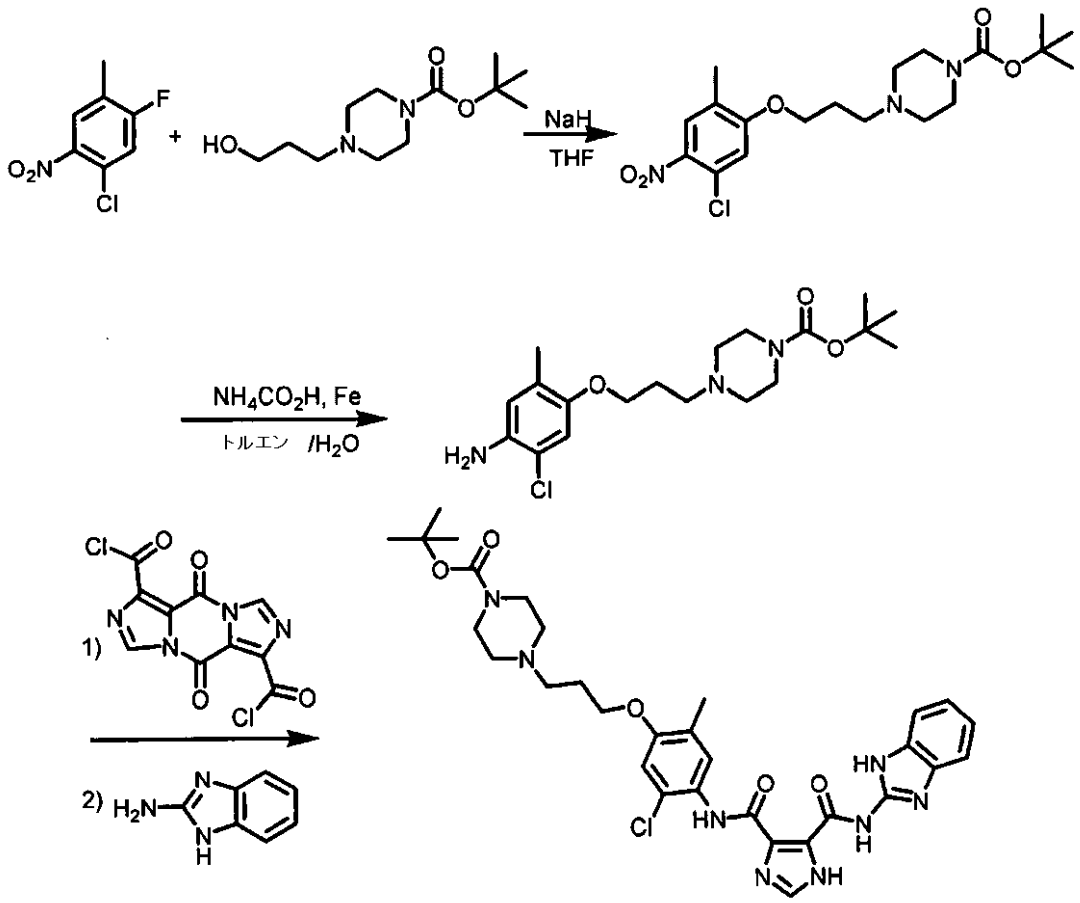
【０２８６】

実施例２９

１，１－ジメチルエチル４－［３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－５－クロロ－２－メチルフェニル｝オキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

【０２８７】

【化３２】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－クロロ－２－メチル－４－ニトロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９０５ｍｇ，３．７ｍｍｏｌ，Ａｌｒｉｃｈより市販）、水素化ナトリウムを９５％（２４ｍｇ，４．６ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（１０ｍＬ）を充填し、混合物をＮ$_2$下１５分間攪拌し、その後、１－クロロ－５－フルオロ－４－メチル－２－ニトロベンゼン（７００ｍｇ，３．７ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム混合物に０℃で加えた。反応混合物を６５℃に１５時間加熱した。水を冷却した反応混合物に加え、該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶剤を減圧下で濃縮し、得られた固体を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、１．２ｇ（７８　５の収率）のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－クロロ－２－メチル－４－ニトロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８２（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｔ，２Ｈ），３．０６（ｍ，４Ｈ），２．６２（ｍ，４Ｈ），２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４１４（ＭＨ＋）。

【０２８８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－５－クロロ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－クロロ－２－メチル－４－ニトロフェノキシ）プロピル）－ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ，２．９ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（０．８４ｇ，１３ｍｍｏｌ）、および鉄粉（０．７４ｇ，１３ｍｍｏｌ）を充填した。トルエン（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を、該フラスコに加え、混合物を６時間還流加熱し、その後、混合物をセライトのプラグによりろ過した。上澄み液を酢酸エチルおよび水で抽出した。有機溶剤を減圧下、回転蒸発器で除去し、ｔｅｒｔ

－ブチル４－（３－（４－アミノ－５－クロロ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、褐色油状物（０．９９ｇ，８９％の収率）として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ６．７７（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｔ，６．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，ｂｒ，４Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３８４（ＭＨ＋）。

【０２８９】

１，１－ジメチルエチル４－［３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－５－クロロ－２－メチルフェニル｝オキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－［３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－５－クロロ－２－メチルフェニル｝オキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレート）を、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、４２％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．１（ｓ，１Ｈ），１３．８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．３（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０４（ｍ，３Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｍ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６３７（ＭＨ＋）。

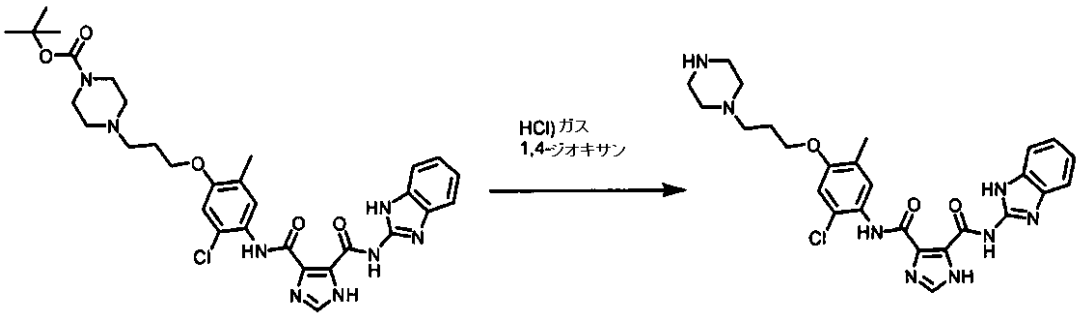
【０２９０】

実施例３０

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－５－メチル－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０２９１】

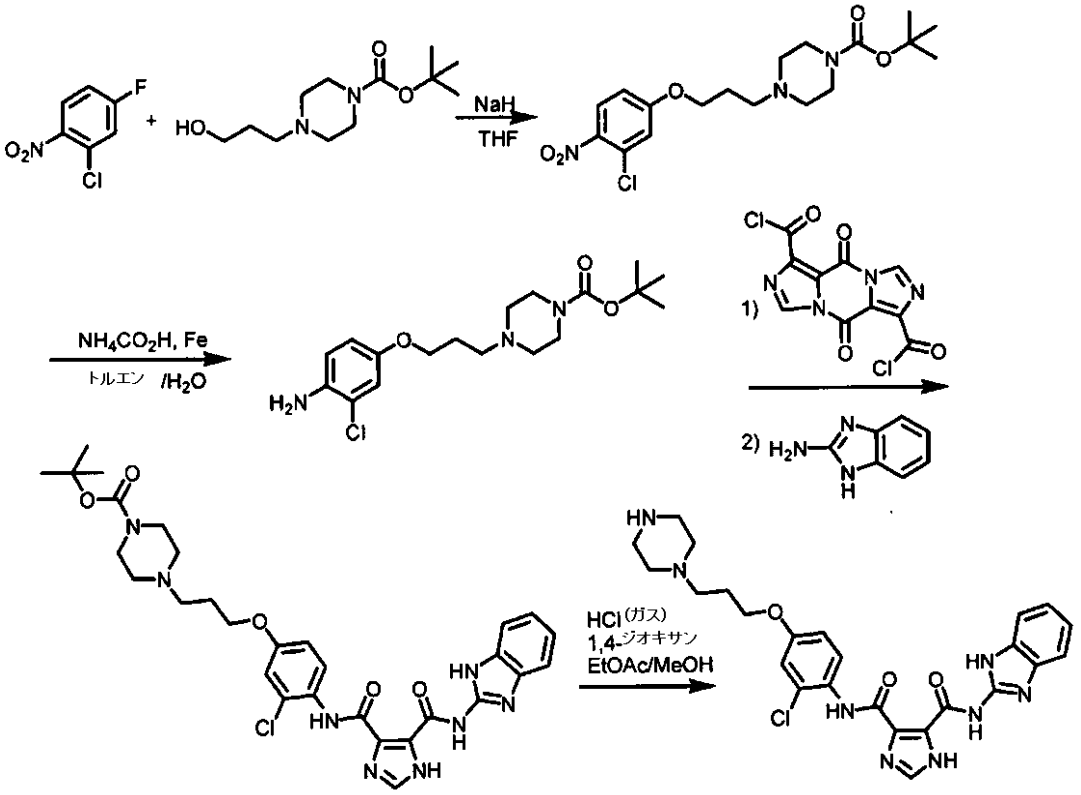
【化３３】



Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－５－メチル－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドのために使用された方法と類似の方法により、７９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．０３－７．０１（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｔ，６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｔ，４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．３６（ｔ，７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３７（ＭＨ＋）。

【０２９２】

実施例３１
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム
【０２９３】
【化３４】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ｎ－３－クロロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成
重要なアニリンであるｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－５－クロロ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートと類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．８５（ｄ，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７２－６．６６（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｔ，６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），３．４４（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｔ，７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｍ，４Ｈ），１．９２（ｑｕｉｎ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７０（ＭＨ＋）。
【０２９４】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－クロロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－クロロフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、７４％の収率で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：６２４（ＭＨ＋）。
【０２９５】
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカル

ボキサミド塩酸塩の合成
　Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、６８％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０７（ｄ，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９４（ｍ，４Ｈ），３．９８（ｔ，６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｔ，４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．３３（ｔ，７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．７９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５２３（ＭＨ＋）。

【０２９６】
　実施例３２
Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
　Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、３３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄ，２Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４３２（ＭＨ＋）。

【０２９７】
　実施例３３
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
　Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド合成で利用したプロトコルを使用して製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｄｄ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４６２．３（ＭＨ＋）。

【０２９８】
　実施例３４
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
　Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダ

ゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成で利用したプロトコルを使用して製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．２２（ｄ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，２Ｈ），６．８４（ｄｄ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３９．８（ＭＨ＋）。

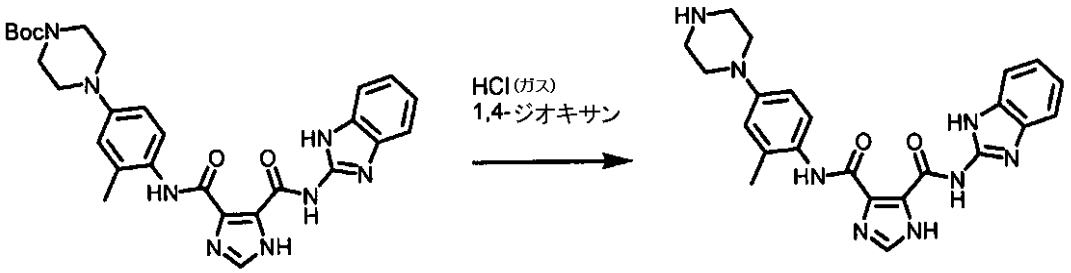
【０２９９】

実施例３５

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－ピペラジン－１－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０３００】

【化３５】



Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－ピペラジン－１－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－ピペラジン－１－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、８３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，１Ｈ），３．４３（ｍ，８Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４４５（ＭＨ＋）。

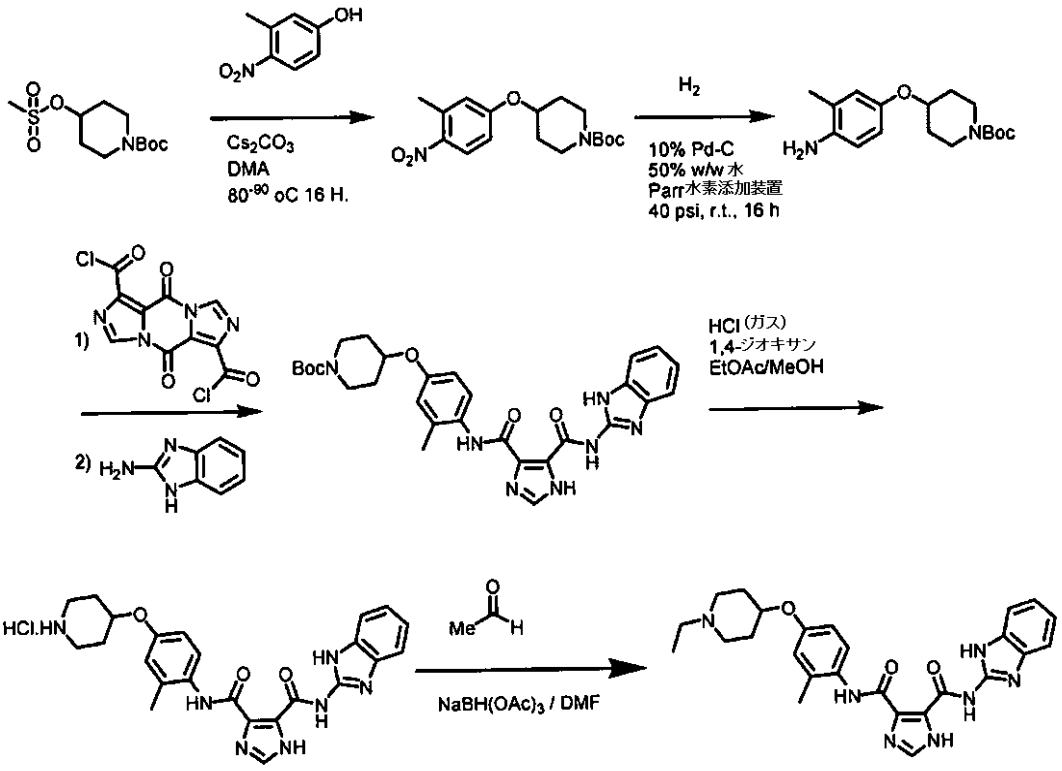
【０３０１】

実施例３６

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン４－イル）オキシ］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドのスキーム

【０３０２】

【化３６】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸セシウム（１１．７６ｇ，２６．１１ｍｍｏｌｅ，２当量）を、撹拌した３－メチル－４－ニトロフェノール（２．７６ｇ，１８．０５ｍｍｏｌｅ，１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７．３４ｇ，１９．９６ｍｍｏｌｅ，１．１当量）の無水ＤＭＡ（５０ｍｌ）に加えた。次いで、撹拌した反応混合物を９０℃（サーモスタット制御の加熱マントル）に２２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に放冷し、セライトのプラグによりろ過した。次いで、反応系フラスコおよびセライトを酢酸エチル（２５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機溶液を分液ロートに移し、さらに酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。次いで、合わせた酢酸エチル溶液を、水（２×１００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、生成物を得た。この物質をジエチルエーテルで粉砕し、結晶性固体を得、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥し、５．２ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率＝８２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．８０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄ，１Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３５１（ＭＨ＋）。

【０３０３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．２ｇ，１４．３０ｍｍｏｌｅ）を、酢酸エチル（６０ｍｌ）およびメタノール（１０ｍｌ）に溶解した。該溶液を５００ｍｇの炭素（５０％水ｗ／ｗ）上の１０％パラジウムで処理した。次いで、スラリーをパーの水素添加装置で振盪し、４０ｐｓｉの水素ガス雰囲気下、室温で処理した。１８時間後、スラリーをセライトのプラグにより

ろ過し、続いてこれを酢酸エチル（５０ｍｌ）およびメタノール（５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、得られたろ液を減圧で蒸発させ、次いでヘキサンで粉砕し、固体を得た。この物質をろ取し、減圧乾燥し、４．８７ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００％の収率）を得た。１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ６．３３（ｄ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），５．８５（ｂｓ，２Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．Ｃ１８Ｈ２８Ｎ２Ｏ３に関して：ＭＳ（ＥＩ）：３２０（ＭＨ＋）。

【０３０４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－メチルフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－メチルフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：５６０（ＭＨ＋）。

【０３０５】

Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、８１％の収率で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４６０（ＭＨ＋）。

【０３０６】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

アセトアルデヒド（０．０８８ｇ，２．０ｍｍｏｌ）を計測し、乾燥した２５ｍｌ丸底フラスコに入れた。Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．０４６５ｇ，０．１ｍｍｏｌ）、次いでトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．１０６ｇ，０．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３．０ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩（１６時間）攪拌した。次いで、反応混合物を１ｍＬの１Ｎ塩酸で処理し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．４９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｍ，３Ｈ），３．１２（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＩ）：４８８．７（ＭＨ$^{+}$）。

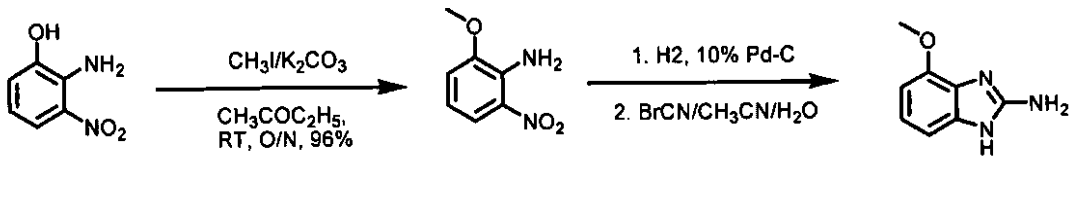
【０３０７】

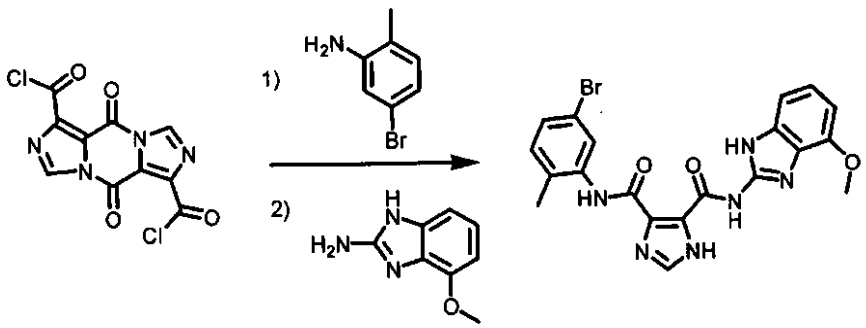
実施例３７

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛［１－（フェニルメチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５

－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛［１－（フェニルメチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似の方法で製造した。ベンズアルデヒドおよびＮ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．１ｍｍｏｌ）を、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムのＤＭＦ溶液で処理した。反応混合物を室温で一晩（１６時間）攪拌した。次いで、反応混合物を、１ｍＬの１Ｎ塩酸で処理し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、３１ｍｇのＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛［１－（フェニルメチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、その酢酸塩として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１２．１２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｍ，３Ｈ），７．２５（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，１Ｈ），４．３４（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｔ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：５５０．９（ＭＨ＋）。

【０３０８】
実施例３８
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
【０３０９】
【化３７】





２－メトキシ－６－ニトロアニリンの合成
２－アミノ－３－ニトロフェノール（０．５ｇ，３．２ｍｍｏｌ）を１０ｍＬの２－ブタノンに溶解し、炭酸カリウム（０．５４ｇ，３．９ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（０．４ｍＬ）を加えた。該懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトのプラグによりろ過し、固体残渣を酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液を、水、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、０．５２ｇの２－メトキシ－６－ニトロアニリンを得た。これを、さらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７４（ｄ，１Ｈ），６．８７（ｄ，

１Ｈ），６．６１（ｄｄ，１Ｈ），６．４２（ｂ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：１６９（ＭＨ＋）。

【０３１０】

４－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

該物質を、４０ｐｓｉの水素雰囲気で、メタノール中、炭素（５０％ｗ／ｗ水）１０％パラジウムを使用して、２－メトキシ－６－ニトロアニリンを、３－メトキシベンゼン－１，２－ジアミンに接触還元することによって製造した。続いて、得られた粗ジアミンを、先に記載した手順に従って、アセトニトリル－水混合物中で、臭化シアンと反応させ、さらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），δ１２．４０（ｂｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，１Ｈ），７．１５（ｔ，１Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），６．５９（ｂｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：１６４（ＭＨ＋）。

【０３１１】

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、５６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．９０（ｂｒ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．０１（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４６９（ＭＨ＋）。

【０３１２】

実施例３９

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、４６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１６－６．９３（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３９５（ＭＨ＋）。

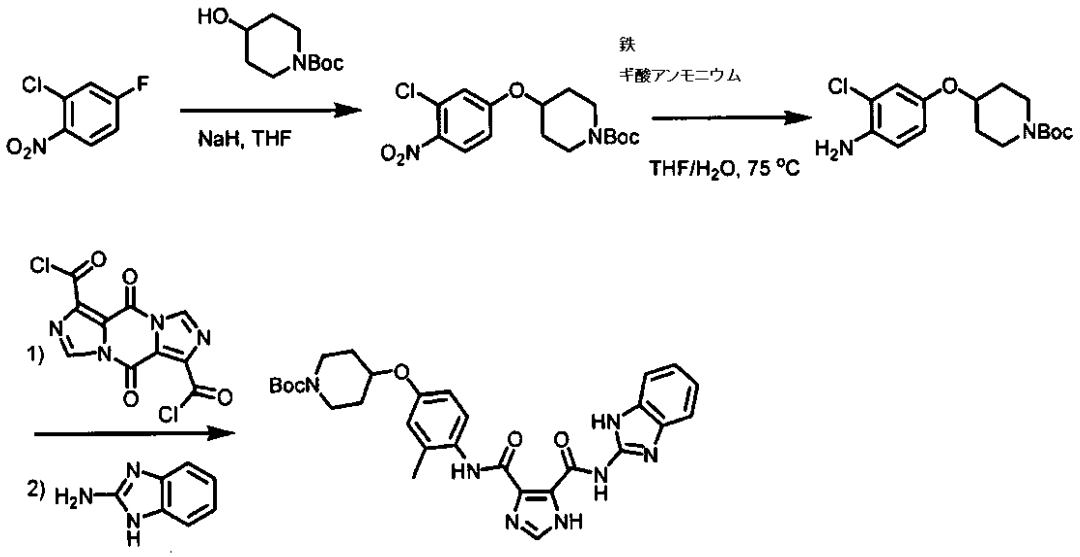
【０３１３】

実施例４０

１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－クロロフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成スキーム

【０３１４】

【化３８】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－５－クロロ－２メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートと同じ方法で製造した。無水ＴＨＦ中、Ｎ－Ｂｏｃ－４－ヒドロキシピペリジンを、水素化ナトリウム、次いで２－クロロ－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（Ａｃｒｏｓにより市販）と反応させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。還流トルエン－水混合物中で、ギ酸アンモニウムおよび鉄粉を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを還元し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを７９％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２２７（ＭＨ＋）。

【０３１５】

１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－クロロフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－クロロフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、５９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：ｄ　１３．８（ｓ　ｂｒ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．３（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，４Ｈ），４．６４－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８０（ＭＨ＋）。

【０３１６】

実施例４１

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－４－（ピペリジン－

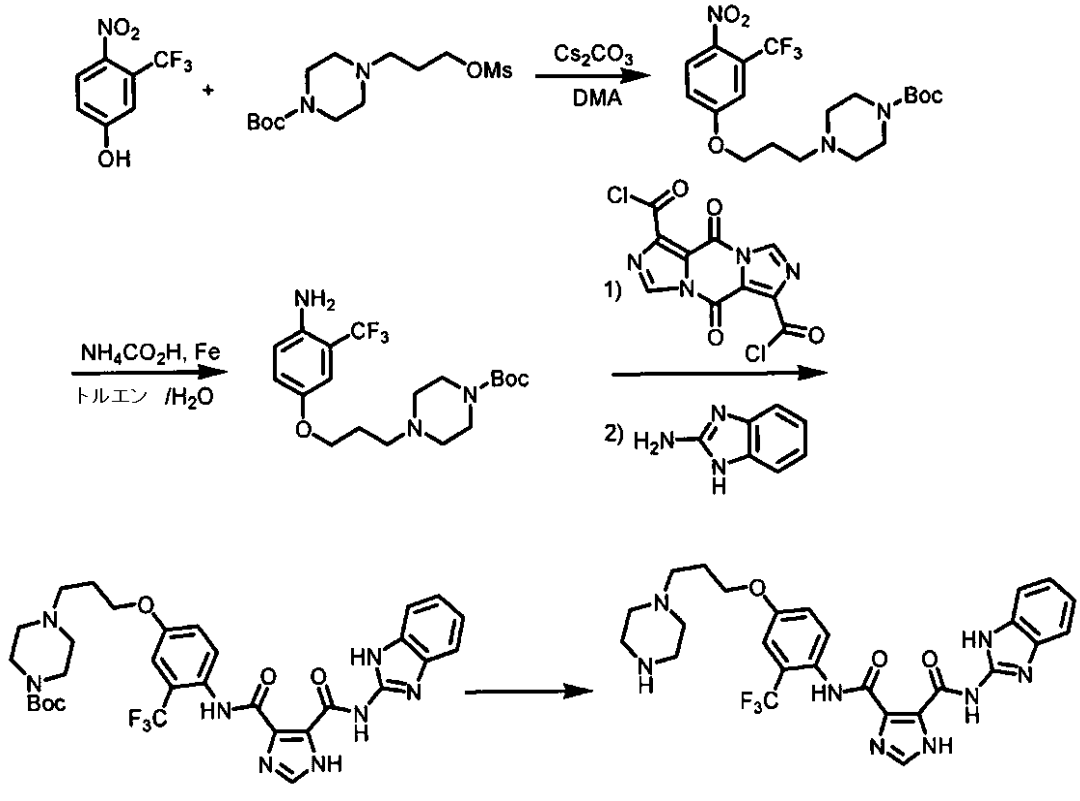
４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、Ｎ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似する方法で製造した。１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－クロロフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、ジオキサン中、４Ｍ塩化水素で処理し、Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－［２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドをその塩化水素塩として８３％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１３．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１３．７（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．０７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５０（ＭＨ＋）。

【０３１７】

実施例４２
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３１８】

【化３９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成
１００ｍＬフラスコに、４－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）フェノール（Ａｃｒｏｓにより市販；０．３１ｇ，１．８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（メチルスルホニルオキシ）プロピル）－ピペラジン－１－カルボキシレート（０．６４ｇ，２．０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．２ｇ，３．６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡを充填した。反

応混合物を９０℃に１５時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、酢酸エチルおよび１０％塩化リチウム水溶液で抽出した。有機溶剤を減圧下、回転蒸発器で除去し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。これをさらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ）：４３４（ＭＨ＋）。

【０３１９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．７８ｇ，１．８ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（０．４５ｇ，７．２ｍｍｏｌ）および鉄粉（０．４０ｇ，７．２ｍｍｏｌ）を充填した。トルエン（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）をフラスコに加え、該混合物を２時間還流加熱し、その後、熱い混合物をセライトのプラグによりろ過した。溶剤を減圧下、回転蒸発器で除去し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。該物質を、さらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ）：４０４（ＭＨ＋）。

【０３２０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、５８％の収率で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：６５７（ＭＨ＋）。

【０３２１】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、その塩化水素塩として８１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．００（ｓｂｒ，１Ｈ），７．７６（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｄ，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，６Ｈ），１．８６－１．８３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５７７（ＭＨ＋）。

【０３２２】

実施例４３

１－メチルエチル［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アセテートの合成

１－メチルエチル［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アセテートを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，

５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、４７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．０９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．００（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９１．６（ＭＨ＋）。

【０３２３】

実施例４４

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－オキソ－２－（プロピルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－オキソ－２－（プロピルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１０（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｍ，２Ｈ），．８２（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９０．２（ＭＨ＋）。

【０３２４】

実施例４５

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（フェニルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（フェニルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．６８（ｔ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３８．７（ＭＨ＋）。

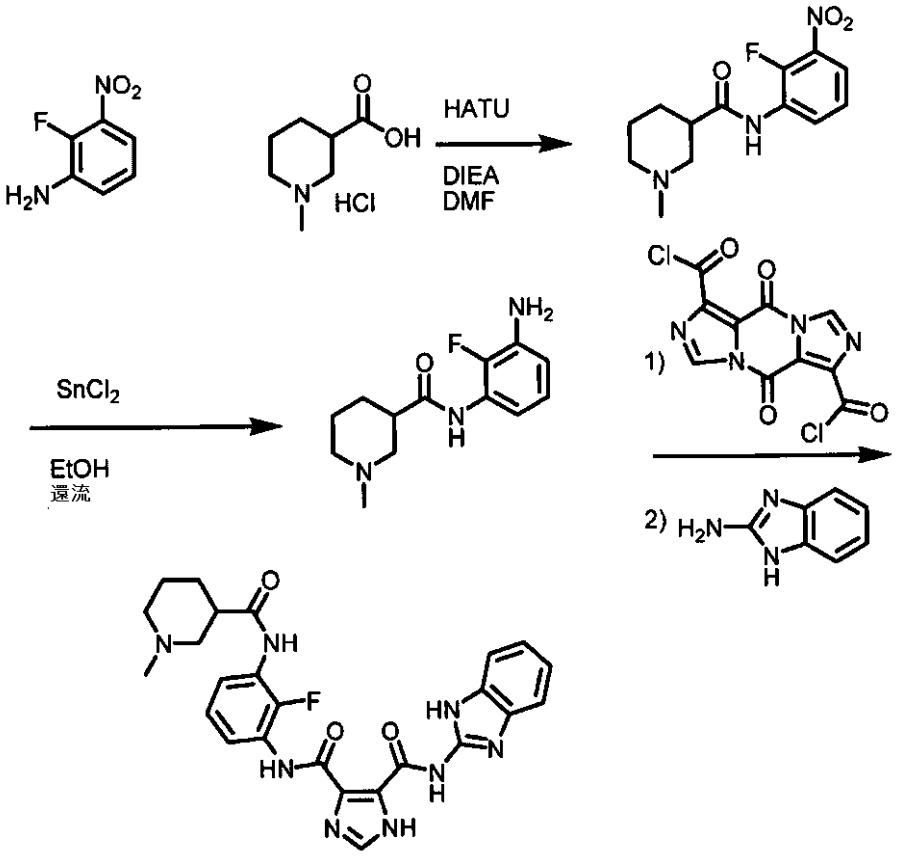
【０３２５】

実施例４６

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－３－｛［（１－メチルピペリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３２６】

【化４０】



Ｎ－（２－フルオロ－３－ニトロフェニル）－１－メチルピペリジン－３－カルボキサミドの合成

１００ｍＬフラスコに、２－フルオロ－３－ニトロアニリン（１９．１０８ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、ＤＭＦ（５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（２６．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５２．１１ｍｍｏｌ）を充填し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％塩化リチウム溶液（３×）、２Ｍ塩化ナトリウム（３×）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶剤を回転蒸発器を用いて減圧下で除去し、Ｎ－（２－フルオロ－３－ニトロフェニル）－１－メチルピペリジン－３－カルボキサミドを得た。これを、さらに精製することなく、次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２８２（ＭＨ＋）。

【０３２７】

Ｎ－（３－アミノ－２－フルオロフェニル）－１－メチルピペリジン－３－カルボキサミドの合成

Ｎ－（２－フルオロ－３－ニトロフェニル）－１－メチルピペリジン－３－カルボキサミドのエタノール（１００ｍＬ）溶液に、塩化スズ（ＩＩ）（５２．１１ｍｍｏｌ）を充填し、還流温度で攪拌した。反応は２時間後に完了したことが、（ＬＣ－ＭＳ）によって示された。反応混合物を室温まで冷却した。溶剤の容積を半分まで減らし、２Ｍ水酸化ナトリウム溶液および水酸化ナトリウムペレットで処理し、ｐＨを１４に調整した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下、回転蒸発器を使用して濃縮し、４．４ｇのＮ－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）－１－メチルピペリジン－３－カルボキサミド（定量的収率）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：２５２（ＭＨ＋）。

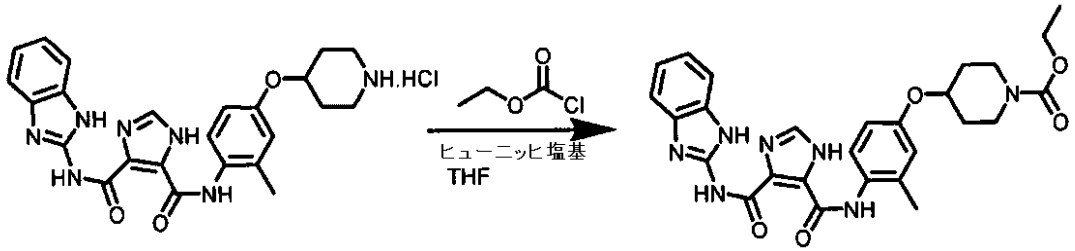
【０３２８】

N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（２－フルオロ－３－｛［（１－メチルピペリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－

４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－３－｛［（１－メチルピペリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似する方法を用い、４６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．００（ｓ　ｂｒ，１Ｈ），７．７６（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｄ，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，６Ｈ），１．８６－１．８３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５７７（ＭＨ＋）。

【０３２９】
実施例４７
エチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【０３３０】
【化４１】



無水ＴＨＦ中のエチルクロロフォルメート（０．１ｍｍｏｌ）を、Ｎ^{4}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{5}－（２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．１０ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＡ（５ｍＬ）溶液に０℃でゆっくり加えた。ＬＣＭＳは、５分で反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、３．４ｍｇのエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，１Ｈ），４．６０（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３２．４（ＭＨ＋）。

【０３３１】
実施例４８
Ｎ^{5}－（５－｛［２－（シクロヘキシルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－（５－｛［２－（シクロヘキシルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ－^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，

５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．６８（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３０．６（ＭＨ＋）。

【０３３２】

実施例４９

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０６（ｍ，２Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，２Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｔ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｓ，１Ｈ），１．７５（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５９７．５（ＭＨ＋）。

【０３３３】

実施例５０

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．０９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１７（ｔ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｔ，２Ｈ），２．７６（ｔ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５２．６（ＭＨ＋）。

【０３３４】

実施例５１

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１５（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７

．３７（ｄ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｍ，５Ｈ），２．６１（ｔ，２Ｈ），２．３１（ｓ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｄ，２Ｈ），１．１３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６１０．７（ＭＨ＋）。

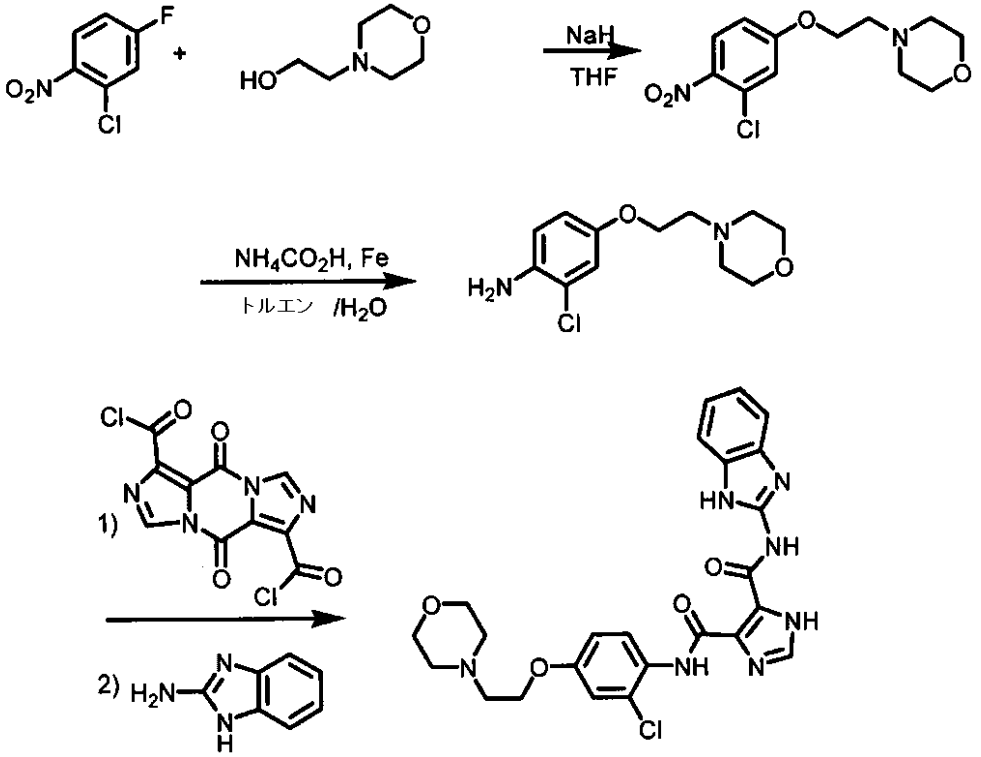
【０３３５】

実施例５２

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－クロロ－４－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３３６】

【化４２】



４－（２－（３－クロロ－４－ニトロフェノキシ）エチル）モルホリンの合成

４－（２－（３－クロロ－４－ニトロフェノキシ）エチル）モルホリンを、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－アミノ－５－クロロ－２メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートで使用した方法と類似する方法で製造した。無水ＴＨＦ中で２－モルホリノエタノール（Ａｃｒｏｓにより市販）を水素化ナトリウムで反応させ、次いで２－クロロ－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（Ａｃｒｏｓにより市販）で反応させることにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを８３％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０２（ｄ，２Ｈ），７．０４（Ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，１Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），３．５６（ｔ，４Ｈ），２．６９（ｔ，２Ｈ），２．５０（ｔ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２８７（ＭＨ＋）。

【０３３７】

２－クロロ－４－（２－モルホリノエトキシ）アニリンの合成

２－クロロ－４－（２－モルホリノエトキシ）アニリンを、実施例６９の２－メチル－４－（３－モルホリノプロポキシ）アニリンで使用した方法と類似する方法で製造した。４－（２－（３－クロロ－４－ニトロフェノキシ）エチル）モルホリンを、還流トルエン－水混合物中で、ギ酸アンモニウムおよび鉄粉を使用して還元し、２－クロロ－４－（２－モルホリノエトキシ）アニリンを８７％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６

）δ６．５３（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｄ，１Ｈ），６．２９（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），３．５６（ｔ，４Ｈ），２．６９（ｔ，２Ｈ），２．５０（ｔ，４Ｈ）．（ＭＳ（ＥＩ）：２５７（ＭＨ＋）。

【０３３８】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－クロロ－４－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－クロロ－４－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、４７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．１９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｍ，４Ｈ），３．３３（ｍ，４Ｈ），２．６９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１０（ＭＨ＋）。

【０３３９】

実施例５３

１，１－ジメチルエチル４－［（４－｛［（５－｛［（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－３－メチルフェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－［（４－｛［（５－｛［（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－３－メチルフェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、６４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．８０（ｂｓ，１Ｈ），１２．３０（ｂｓ，１Ｈ），１０．２２（ｂｓ，１Ｈ），８．１２（ｂｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．００（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，２Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｍ，２Ｈ），４．５８（ｂｓ，１Ｈ），３．８２（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｂｓ２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５９５（ＭＨ＋）。

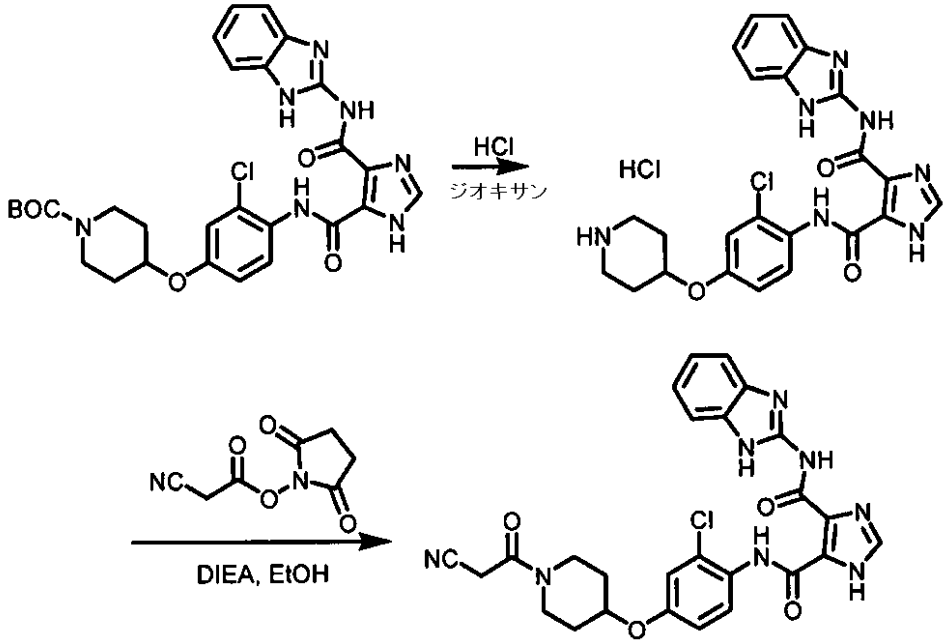
【０３４０】

実施例５４

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２－クロロ－４－｛［１－（シアノアセチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３４１】

【化４３】



N^4－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－N^5－（２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ，４ｍｍｏｌ）中の４Ｎ塩化水素および１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を充填し、該反応混合物を室温で１５時間攪拌した。得られた固体をろ取し、風乾し、０．２２８ｇのN^4－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－N^5－（２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩（９９％の収率）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１３．７（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．０７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５０（ＭＨ＋）。

【０３４２】

N^4－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－N^5－（２－クロロ－４－（１－（２－シアノアセチル）ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

エタノール（２０ｍＬ）中のN^4－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－N^5－（２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩（１１０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２－シアノアセテート（４８ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７ｍＬ，０．４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびアセトニトリル（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃に３日間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、析出物を廃棄した。生成物を、先ず、酢酸アンモニウムおよびアセトニトリルを溶出液として使用する逆相ＨＰＬＣで精製し、生成物を＞７５％の純度で得た。１％ＴＦＡ／H_2Oおよびアセトニトリルを溶出液として使用する逆相ＨＰＬＣによって、N^4－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－N^5－（２－クロロ－４－（１－（２－シアノアセチル）ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、トリフルオロ酢酸塩として、＞９５％の純度で単離した。^{1}Ｈ

－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１３．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．７９－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．５０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），４．６７－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５４５（ＭＨ＋）。

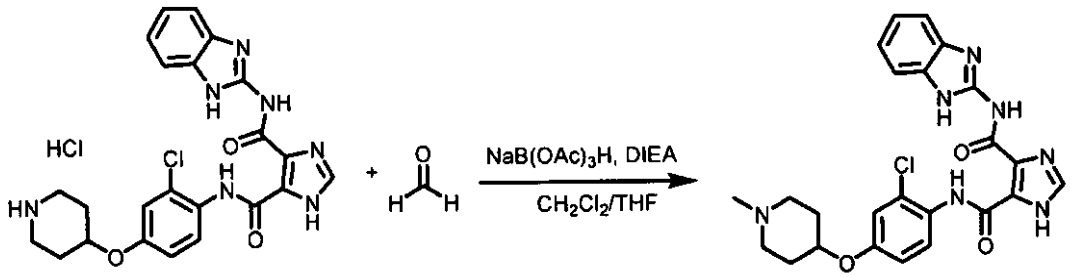
【０３４３】

実施例５５

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛２－クロロ－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３４４】

【化４４】



フラスコに、Ｎ^{4}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{5}－（２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩（１１５ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒドを３０重量％（０．０３０ｍＬ，４ｍｍｏｌ）で、ＤＩＥＡ（０．０８０ｍＬ，０．５ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）を充填し、反応混合物を室温で１５時間攪拌した。反応混合物をろ過し、析出物を廃棄した。生成物を、酢酸アンモニウムおよびアセトニトリルを溶出液として使用する逆相ＨＰＬＣを使用して精製し、６０ｍｇ（５５％の収率）のＮ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２－クロロ－４－｛［１－（メチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），７．２１（ｄ，３Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，３Ｈ），４．４４－４．４２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１７（ｍ，５Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９４（ＭＨ＋）。

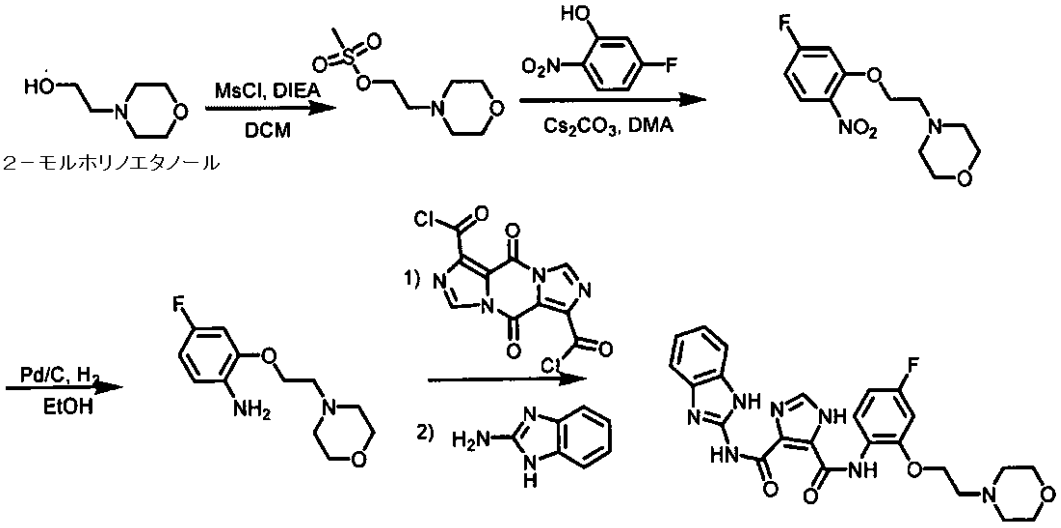
【０３４５】

実施例５６

Ｎ４－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－｛４－フルオロ－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３４６】

【化４５】



２－モルホリノエチルメタンスルホネートの合成

フラスコに、２－モルホリノエタノール（１．０ｇ，７．１ｍｍｏｌ），ＤＩＥＡ（２．４ｍＬ，１４ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）を充填した。塩化メシル（０．６４ｍＬ，８．３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン混合物に滴下し、反応混合物を室温で１５時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、定量的収率の２－モルホリノエチルメタンスルホネートを得た。これを、さらに精製することなく、次のステップに使用した。ＥＩ（ＭＳ）；２１０（ＭＨ＋）。

【０３４７】

４－（２－（５－フルオロ－２－ニトロフェノキシ）エチル）モルホリンの合成

フラスコに、２－モルホリノエチルメタンスルホネート（１．５ｇ，６．９ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－２－ニトロフェノール（０．９９ｇ，６．３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．０ｇ，１２ｍｍｏｌ）およびＤＭＡ（１００ｍＬ）を充填し、該反応混合物を９０℃に１５時間加熱した。酢酸エチル（２００ｍｌ）を、冷却した反応混合物に加え、混合物を、水（２×１００ｍｌ）、１Ｎ水酸化ナトリウム（２×５０ｍｌ）、および５％塩化リチウム水溶液（２×５０ｍｌ）で抽出した。有機溶剤を、減圧下、回転蒸発器で除去した。粗生成物を、５０：５０の酢酸エチル：ヘキサンを溶出液として使用するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、０．７１ｇの４－（２－（５－フルオロ－２－ニトロフェノキシ）エチル）モルホリン（３９％の収率）を得た。ＥＩ（ＭＳ）：２７１（ＭＨ＋）。

【０３４８】

４－フルオロ－２－（２－モルホリノエトキシ）アニリンの合成

４－（２－（４－フルオロ－２－ニトロフェノキシ）エチル）モルホリン（０．７５ｇ，２．７ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を、Ｈ－Ｃｕｂｅ（Ｐｄ／Ｃ触媒カートリッジおよび$Ｈ_2$，１～５ｂａｒ）を使用して１時間、水素化した。２－メチル－４－（３－モルホリノプロポキシ）アニリンを、減圧下で濃縮することによって単離した（０．２２ｇ，３２％の収率）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６），δ６．３３（ｄ，１Ｈ），６．２８（ｄ，１Ｈ），６．２２（ｔ，１Ｈ），６．２３（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．０４（ｔ，２Ｈ），３．５２（ｔ，４Ｈ），２．６９（ｔ，２Ｈ），２．３７（ｔ，４Ｈ）．ＥＩ（ＭＳ）：２４１（ＭＨ＋）。

【０３４９】

$Ｎ^4$－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－$Ｎ^5$－｛４－フルオロ－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

$Ｎ^4$－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－$Ｎ^5$－｛４－フルオロ－２－［（２－モ

ルホリン－４－イルエチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、６４％の収率で製造した。１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．１（ｓ，１Ｈ），１３．８（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ　ｂｒ，１Ｈ），１０．１（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ　ｂｒ，２Ｈ），３．４６（ｓ　ｂｒ，４Ｈ），３．３３（ｓ　ｂｒ，４Ｈ），２．７０（ｓ　ｂｒ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９４（ＭＨ＋）。

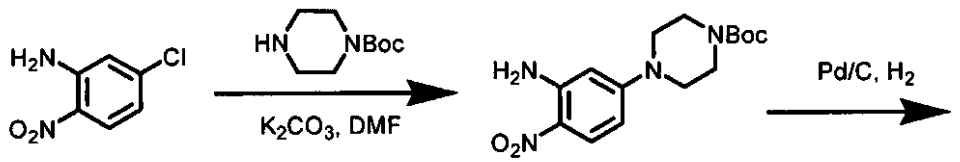
【０３５０】

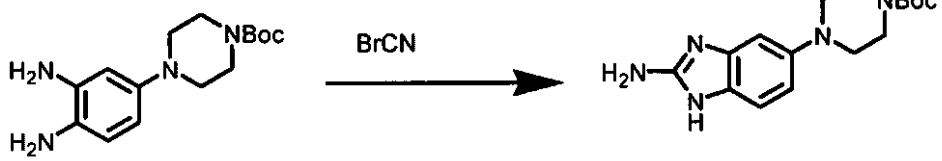
実施例５７

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０３５１】

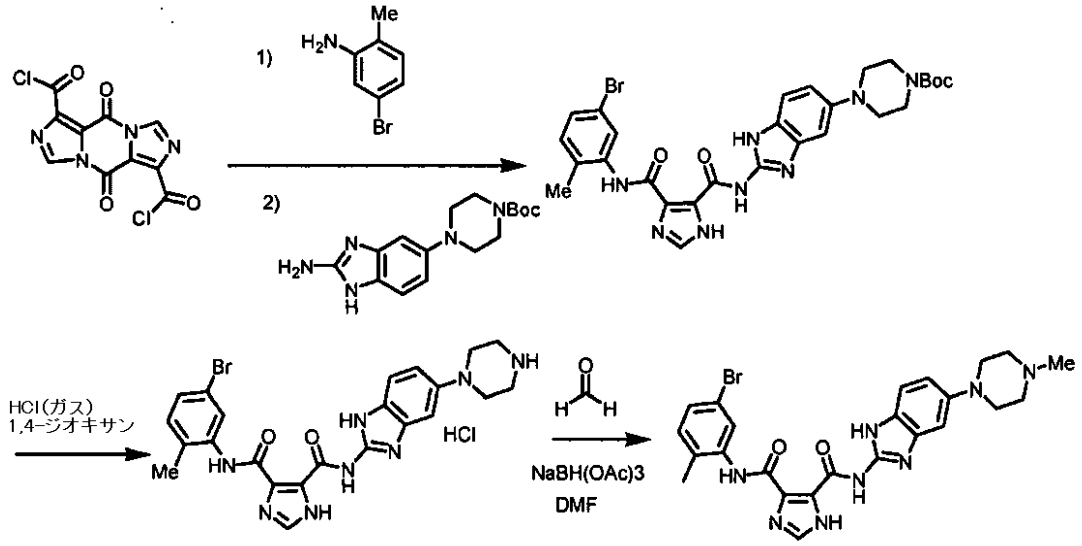
【化４６】





【０３５２】

【化４７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

５－クロロ－２－ニトロアニリン（８．６０ｇ，５０ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン（１４．０ｇ，７５ｍｍｏｌ，Ａｌ

ｄｒｉｃｈから市販））、無水炭酸カリウム（６．９ｇ，５０ｍｍｏｌ）およびＤＭＡ（６０ｍＬ）を、テフロン（登録商標）製攪拌棒を備える厚肉圧力容器中であわせ、テフロン（登録商標）製のスクリュー先端ストッパーで封止した。反応混合物を攪拌しながら１４４℃に２４時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、ろ過し、回収した固体を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を、水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、２５％酢酸エチルヘキサンで溶出するシリカクロマトグラフィーで精製することによって、１１．８ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０％の収率）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：７．９５（ｄ，１Ｈ），６．３７（ｄｄ，１Ｈ），６．１８（ｄ，１Ｈ），３．５３（ｓ，４Ｈ）３．３５（ｓ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３２３（ＭＨ＋）。

【０３５３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，４－ジアミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

５００ｍｌのパー水素添加フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９．０ｇ）、メタノール（２５０ｍＬ）および炭素（５０％ｗ／ｗ水，２．０ｇ）上の１０％パラジウムを充填した。容器内の空気を水素ガスと置き換えた。反応系を、４０ｐｓｉの水素雰囲気下、室温で１時間振盪した。反応混合物を、セライトのプラグによりろ過し、これをさらにメタノールで洗浄した。ろ液を、減圧濃縮し、残渣をエーテルで粉砕し、７．０ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３，４－ジアミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（収率８５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ６．６５（ｄ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｄ，１Ｈ），３．５２（ｓ，４Ｈ）２．９０（ｓ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）ｆｏｒ：２９３（ＭＨ＋）。

【０３５４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－（３，４－ジアミノフェニル）ピペラジン（３．０ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）のメタノール（２００ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、臭化シアン（アセトニトリル中５Ｍ，１．１当量）の溶液で処理した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。混合物を、炭酸水素ナトリウムで塩基性とし、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールで抽出し、濃縮した。得られた残渣をエーテルで粉砕し、２．７４ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（収率　８５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ７．２５（ｓ，１Ｈ），７．００－６．９２（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３１８（ＭＨ＋）。

【０３５５】

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、７１％の収率で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４２４（ＭＨ＋）。

【０３５６】

実施例５８

Ｎ^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^5－（５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ，４ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液に、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の４Ｎ塩化水素を加えた。溶液を室温で４８時間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、２．０ｇのＮ^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^5－（５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２８（ｄ，１Ｈ），９．００（ｄ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ），４．２３（ｂｒ　ｓ　２Ｈ），３．９４（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５３（ＭＨ＋）。

【０３５７】

Ｎ^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^5－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

パラホルムアルデヒド（０．０８８ｇ，２．０ｍｍｏｌ）を計測し、乾燥した２５ｍｌ丸底フラスコに入れた。Ｎ^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^5－（５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩（０．０４６５ｇ，０．１ｍｍｏｌ）、次いでＤＭＦ（３．０ｍｌ）に溶解したトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．１０６ｇ，０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩（１６時間）攪拌した。次いで、反応混合物を１ｍＬの１Ｎ塩酸で処理し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^5－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．８３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｄ，２Ｈ），３．５６（ｄ，２Ｈ），３．２１（ｄ，２Ｈ），２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：５３８．７（ＭＨ＋）。

【０３５８】

実施例５９

１，１－ジメチルエチル４－［（３－メチル－４－｛［（５－｛［（５－｛［２－（メチルオキシ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－［（３－メチル－４－｛［（５－｛［（５－｛［２－（メチルオキシ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、５６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，１Ｈ），７．３

６（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，１Ｈ），６．７５（ｍ，２Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：６４８．７（ＭＨ＋）。

【０３５９】

実施例６０

１，１－ジメチルエチル４－｛［３－メチル－４－（｛［５－（｛［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］アミノ｝カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］カルボニル｝アミノ）フェニル］オキシ｝ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－｛［３－メチル－４－（｛［５－（｛［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］アミノ｝カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］カルボニル｝アミノ）フェニル］オキシ｝ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：５９０（ＭＨ＋）。

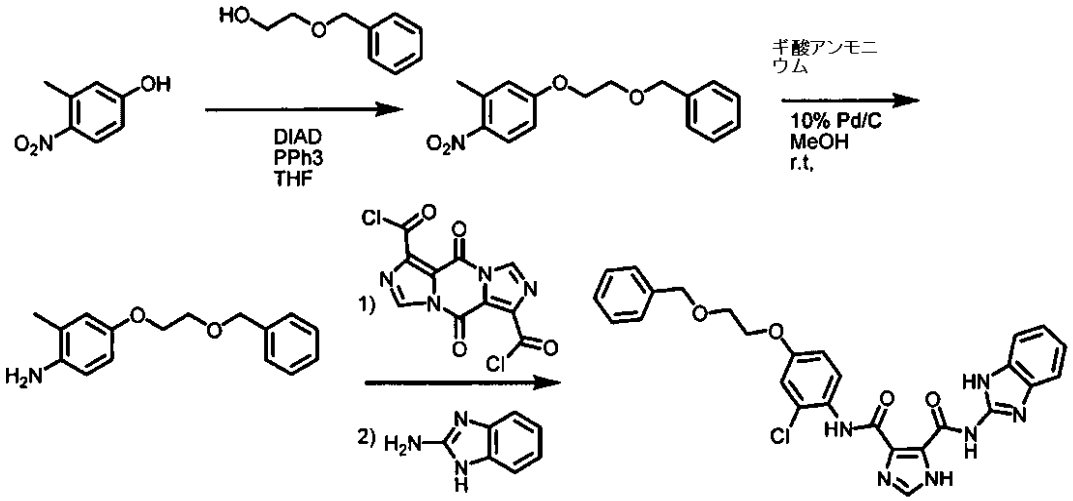
【０３６０】

実施例６１

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（｛２－［（フェニルメチル）オキシ］エチル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０３６１】

【化４８】



４－（２－（ベンジルオキシ）エトキシ）－２－メチル－１－ニトロベンゼンの合成

３－メチル－４－ニトロフェノール（１７．４８ｇ，１１４ｍｍｏｌｅ）、２－ベンジルオキシエタノール（１７．３８ｇ，１１４ｍｍｏｌｅ，１６．２２ｍｌ）およびトリフェニルホスフィン（４４．６ｇ，１７０．２ｍｍｏｌｅ）を、窒素下室温で無水テトラヒドロフラン（２００ｍｌ）に溶解した。次いで、攪拌した反応混合物を０℃に冷却し、１０分攪拌した。次いで、ジイソプロピルアゾージカルボキシレート（２３．４９ｇ，１１６．２ｍｍｏｌｅ，２２．９７ｍｌ）を一度に加え、反応混合物を放置して室温まで暖め、一晩（１６時間）攪拌した。溶剤を減圧下除去し、粗混合物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル，５％酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、生成物を得た。残った不純物をヘキサン・酢酸エチルから結晶させることにより除去した。得られた結晶をろ取し、母液を減圧蒸発させ、２１．５６ｇの４－（２－（ベンジルオキシ）エトキシ）－２－メチル－１－ニトロベンゼンを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）８．０８（ｄ，１Ｈ），７

．３８．７．３１（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｍ，２Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｔ，２Ｈ），３．８７（ｔ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ）。

【０３６２】

４－（２－（ベンジルオキシ）エトキシ）－２－メチルアニリンの合成

テフロン（登録商標）製攪拌棒を備える５００ｍｌの丸底フラスコに、４－（２－（ベンジルオキシ）エトキシ）－２－メチル－１－ニトロベンゼン（５．１５ｇ）およびメタノール（２００ｍｌ）を充填し、攪拌して全ての物質を溶解した。反応混合物に、チャコール（５０％水ｗ／ｗ）上の１０％パラジウムを充填し、室温で攪拌した。ギ酸アンモニウム（２０．５ｇ）を一度に加え、反応混合物を室温で攪拌した。１時間後、さらにギ酸アンモニウム（２０．５ｇ）を加え、反応の進行をＴＬＣ（シリカ，ジクロロメタン）で追った。４時間後、反応が完了したのがわかった。反応混合物をセライトのプラグによりろ過し、これをメタノール（２×５０ｍｌ）で洗浄した。得られたろ液を減圧蒸発させ、固体を得た。この物質を、水（３００ｍｌ）に溶解し、ジエチルエーテル（３×１００ｍｌ）で抽出した。合わせたエーテル溶液を、水（２×１００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム溶液（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、４．７９ｇの４－（２－（ベンジルオキシ）エトキシ）－２－メチルアニリンを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｍ，２Ｈ），６．３３（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｂｓ，２Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）。

【０３６３】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（｛２－［（フェニルメチル）オキシ］エチル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（｛２－［（フェニルメチル）オキシ］エチル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、４１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）１３．７８（ｂｓ，１Ｈ），１２．２０（ｂｓ，１Ｈ），１０．２０（ｂｓ，１Ｈ），１．１２（ｂｓ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ０，４．１６（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１１（ＭＨ＋）。

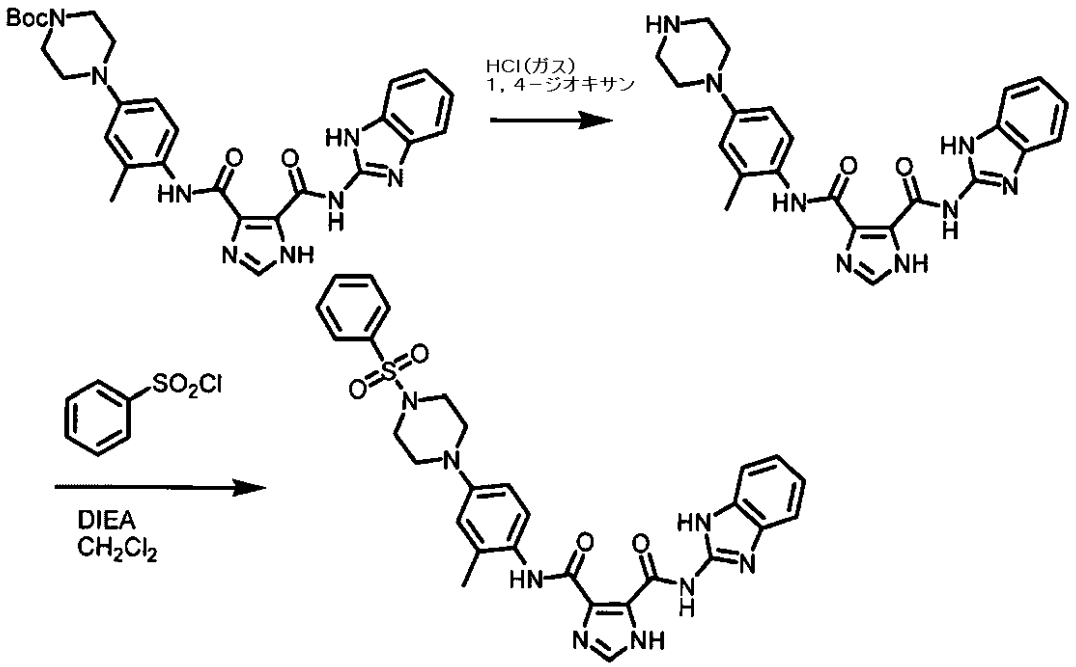
【０３６４】

実施例６２

Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{5}－（６－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例５８のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．９０（ｂｒ　ｓ　１Ｈ），１２．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９４（ＭＨ＋）。

【０３６５】
実施例６３
Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－｛２－メチル－４－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
【０３６６】
【化４９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－３－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、１，４－ジオキサン中の４Ｎ塩化水素中で、４時間攪拌した。反応混合物を減圧蒸発させた。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、２Ｎの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。不順なＮ^5－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^4－（２－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、さらに精製することなく、次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＩ）：４４５（ＭＨ＋）。
【０３６７】
Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－｛２－メチル－４－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^5－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^4－（２－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（１当量），ジクロロメタン，ベンゼンスルホニルクロライド（１．５当量）およびＤＩＥＡ（１．５当量）を加え、室温で攪拌した。１時間後、ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。該反応混合物を減圧蒸発させた。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリルで精製し、Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－｛２－メチル－４－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを４３％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６４（ｍ，４），７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｍ，ｂｒ，１Ｈ），６．９７（ｍ，ｂｒ，２Ｈ），３．３１（ｓ，ｂｒ，４Ｈ），３．０９（ｓ，ｂｒ，４Ｈ）．２．２４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５

８５（ＭＨ＋）。

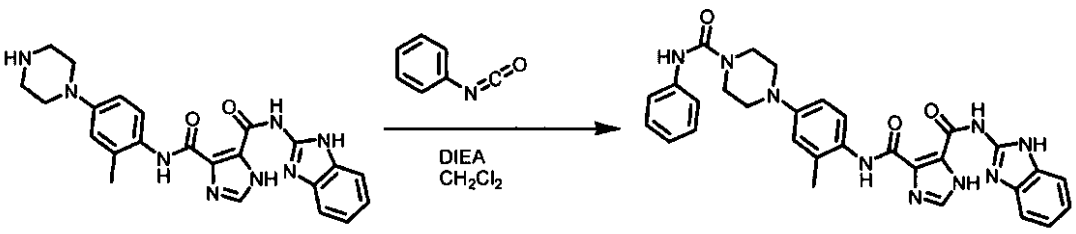
【０３６８】

実施例６４

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛４－［（フェニルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３６９】

【化５０】



Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（１当量）およびジクロロメタンを、５分間攪拌した。フェニルイソシアネート（１．５当量）を加え、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を減圧蒸発させた。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛４－［（フェニルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．８６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．３８（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，ｂｒ，４Ｈ），３．４１（ｓ，ｂｒ，４Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５６４（ＭＨ＋）。

【０３７０】

実施例６５

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に利用するプロトコルを使用して製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ），８．７２－５．７５（ｔ，１Ｈ），８．４９－８．５０（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．７２（ｔ，１Ｈ），７．５７－７．５９（ｄ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８８（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｓ，３Ｈ），４．４４－４．４６（ｄ，２Ｈ）；２．３３（ｓ，３Ｈ）；２．３１（ｓ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：５３９．６（ＭＨ＋）。

【０３７１】

実施例６６

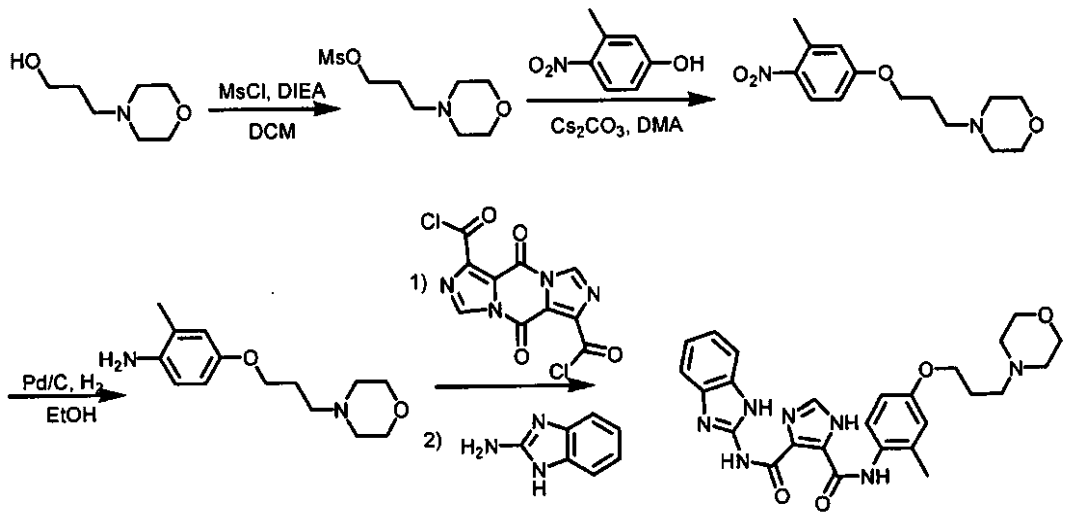
Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５

－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、次いで１，４－ジオキサン中で４Ｍ塩化水素を使用してＢｏｃ基を除去することによって、その塩化水素塩として６８％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．９３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，２Ｈ），６．９０（ｄ，１Ｈ），６．９３（ｄ，１Ｈ），６．９１（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：４９０．５（ＭＨ＋）。

【０３７２】
実施例６７
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、７２％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９０（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，２Ｈ），７．４６（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ），７．０２（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：４４６．４（ＭＨ＋）。

【０３７３】
実施例６８
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドのスキーム

【０３７４】
【化５１】



３－モルホリノプロピルメタンスルホン酸塩の合成
フラスコに、３－モルホリノプロパン－１－オール（１．０ｇ，６．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２．４ｍＬ，１４ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）を充填した。塩化メシル（０．６４ｍＬ，８．３ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン混合物に滴下し、反応

混合物を室温で１５時間攪拌した。反応混合物の濃縮により、定量的収率の３－モルホリノプロピルメタンスルホネートを得た。これを、さらに精製することなく、次のステップに使用した。

４－（３－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）プロピル）モルホリンの合成

フラスコに、３－モルホリノプロピルメタンスルホネート（１．５ｇ，６．９ｍｍｏｌ）、３－メチル－４－ニトロフェノール（０．９６ｇ，６．３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．０ｇ，１２ｍｍｏｌ）およびＤＭＡ（１００ｍＬ）を充填し、反応混合物を９０℃に１５時間加熱した。酢酸エチル（２００ｍｌ）を冷却した反応混合物に加え、混合物を、水（２×１００ｍｌ）、１Ｎ水酸化ナトリウム（２×５０ｍｌ）および５％塩化リチウム水溶液（２×５０ｍｌ）で抽出した。有機溶剤を、減圧下、回転蒸発器で除去した。粗生成物を、５０：５０の酢酸エチル：ヘキサンを溶出液として使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製することにより、０．７５ｇの４－（３－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）プロピル）モルホリン（３９％の収率）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：２８１（ＭＨ＋）。

【０３７５】

２－メチル－４－（３－モルホリノプロポキシ）アニリンの合成

４－（３－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）プロピル）モルホリン（０．７５ｇ，２．７ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を、Ｈ－Ｃｕｂｅ（Ｐｄ／Ｃ触媒カートリッジおよびH_2，１～５ｂａｒ）を使用して、１時間水素化した。２－メチル－４－（３－モルホリノプロポキシ）アニリンを、減圧濃縮することにより単離した（０．２２ｇ，３２％の収率）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ６．５７－６．５１（ｍ，３Ｈ），３．８５（ｔ，６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｍ，４Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２５１（ＭＨ＋）。

【０３７６】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－｛２－メチル－４－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－｛２－メチル－４－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、６３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．１５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．１６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．８１（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｔ，６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｔ，４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．４８（ｔ，１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５０４（ＭＨ＋）。

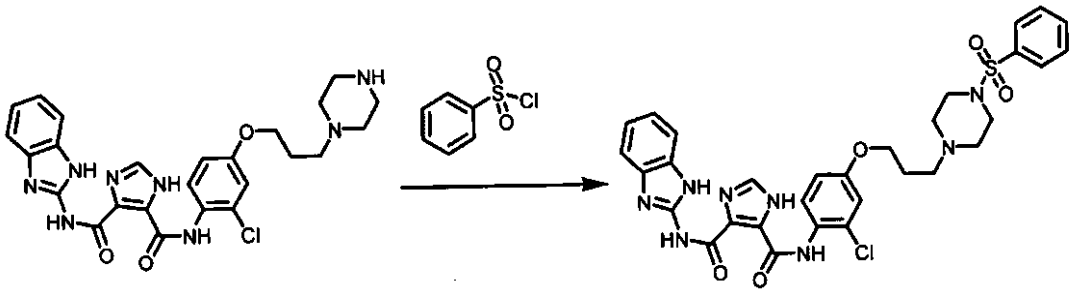
【０３７７】

実施例６９

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－［２－クロロ－４－（｛３－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０３７８】

【化５２】



Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ４－［２－クロロ－４－（｛３－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ４－［２－クロロ－４－（｛３－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６３のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［４－（フェニルスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、４１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．２（ｓ，１Ｈ），１０．３（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．７３（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，３Ｈ），４．００（ｔ，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｓ ｂｒ，４Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，６Ｈ），１．８２（ｍ ２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６６４（ＭＨ＋）。

【０３７９】

実施例７０

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－｛４－［（エチルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－｛４－［（エチルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６４のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－｛４－［（フェニルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの製造で使用された手順と同じ手順を使用して、２５％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．８（ｓ，１Ｈ），１２．２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．２（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９（ｍ，２Ｈ），６．６（ｔ，１Ｈ），３．４５（ｔ，４Ｈ），３．２（ｍ，７Ｈ），２．３（ｓ，３Ｈ），１．０（ｔ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１６．１（ＭＨ＋）。

【０３８０】

実施例７１

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似する方法を用い、３５％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．７９－６．７２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ

（ＥＩ）：３８１（ＭＨ＋）。

【０３８１】

実施例７２

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，６－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，６－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似の方法を用い、４３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１７（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４０７（ＭＨ＋）。

【０３８２】

実施例７３

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例２４のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに使用した手順を使用して、３９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），４．２３（ｔ，２Ｈ），３．２０（ｔ，２Ｈ），２．６８（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５０３（ＭＨ＋）。

【０３８３】

実施例７４

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例３８のＮ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに使用した方法に類似する方法を用い、３８％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，２Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，１Ｈ），４．５６（ｔ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，６Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：５２７．５（ＭＨ＋）。

【０３８４】

実施例７５

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ

－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．０（ｓ，１Ｈ），１０．３５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．００（ｓ，１Ｈ），６．９２－６．８５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６２４（ＭＨ＋）。

【０３８５】

実施例７６

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例１２の１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートに類似する方法で製造し、１，４－ジオキサン中で４Ｍ塩化水素を用いてＢｏｃ基を除去することにより、Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドをその塩化水素塩として７８％の収率で得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２８（ｄ，１Ｈ），９．００（ｄ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ），４．２３（ｂｒ　ｓ　２Ｈ），３．９４（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５３（ＭＨ＋）。

【０３８６】

実施例７７

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例３８のＮ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似の方法を用い、４６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ），７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔ，２Ｈ），２．３０（ｍ，５Ｈ），２．１７（ｄ，６Ｈ），１．１９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：５４１．７（ＭＨ＋）。

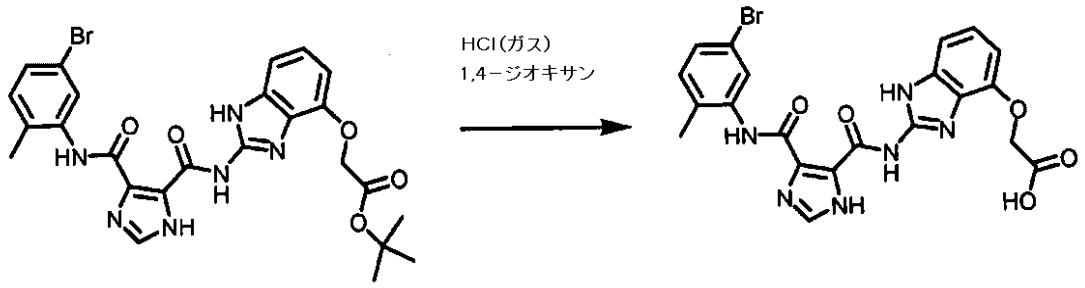
【０３８７】

実施例７８

［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］酢酸の合成

【０３８８】

【化５３】



［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］酢酸の合成

１，１－ジメチルエチル［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］アセテート（２３０ｍｇ）を、５ｍＬのジクロロメタンに懸濁した。１，４－ジオキサン中の２ｍＬの４Ｎ塩化水素を室温で加え、次いで数滴の水を加えた。反応混合物を５時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、５ｍＬのジクロロメタンに懸濁し、ろ過し、減圧下乾燥し、２００ｍｇの［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］酢酸を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．４４（ｍ，４Ｈ），６．８５（ｍ，１Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１３（ＭＨ＋）。

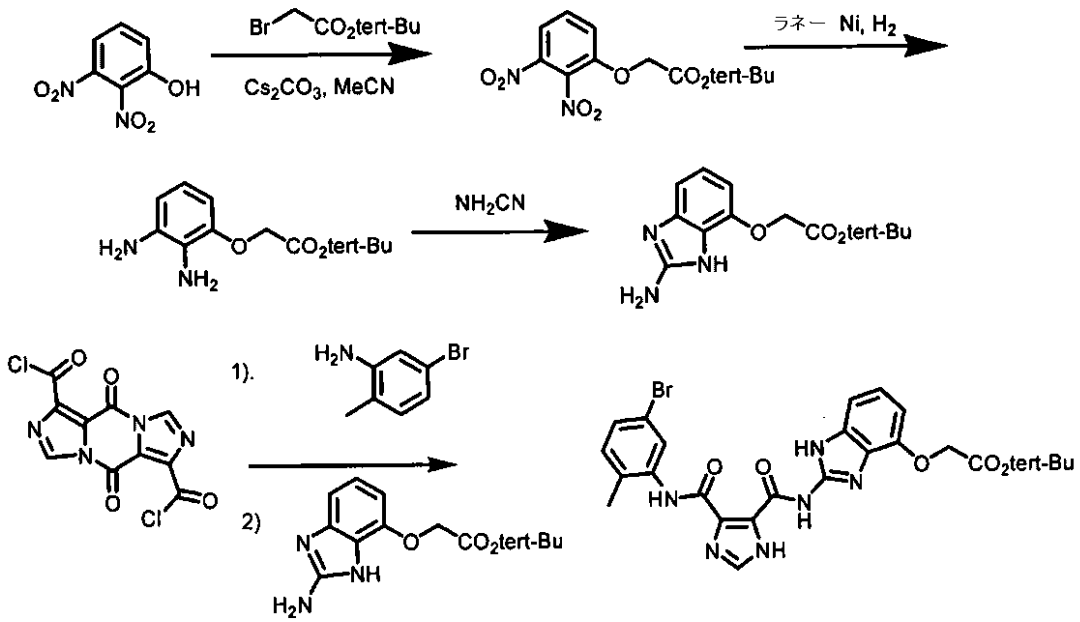
【０３８９】

実施例７９

１，１－ジメチルエチル［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］アセテートの合成

【０３９０】

【化５４】



ｔｅｒｔ－ブチル２－（２，３－ジニトロフェノキシ）アセテートの合成

丸底フラスコに、２，３－ジニトロフェノール（１１．０４ｇ，６０ｍｍｏｌ，Ｆｌｕｋａ－Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、ｔｅｒｔ－ブチルブロモアセテート（１４．０５ｇ，６６ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１２０ｍＬ）および炭酸セシウム（２１．６ｇ）を充填した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をろ過し、回収した固体を酢酸エチルで洗浄した。ろ液をさらに酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶剤を飽和ブリンで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルで粉砕し、エチル２－（２，３－ジニトロフェノキシ）アセテート（１３．０ｇ，７０％の収率）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ７．８４（ｄ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），１．４０（Ｓ，９Ｈ）。

【０３９１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（２，３－ジアミノフェノキシ）アセテートの合成

パーの水素化ビンに、１２．０ｇの２－（２，３－ジニトロフェノキシ）アセテート、ラネーニッケル（２．０ｇ，湿潤）、ＴＨＦ（１００ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）を加えた。容器の空気を水素ガスに置き換えた。反応系を、パーの水素添加装置で、４０ｐｓｉ、室温で一晩振盪した。触媒をプラグセライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を得、これをメタノールに溶解し、１，４－ジオキサン中の４Ｎ塩化水素で酸性とし、ろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２，３－ジアミノフェノキシ）アセテートジヒドロクロライド（８．７ｇ，８２％）を得、これを、さらに精製することなく、直接次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２３９（ＭＨ＋）。

【０３９２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）アセテート塩酸塩の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（２，３－ジアミノフェノキシ）アセテートジヒドロクロライド（２．０ｇ，７ｍｍｏｌ）の１０ｍＬの水溶液を、０℃に冷却し、臭化シアン（アセトニトリル中５Ｍ，１．１当量）の溶液および固体炭酸水素ナトリウム（２当量，６０ｍｍｏｌ，１．１８ｇ）で処理した。該溶液を室温で１２時間攪拌した。混合物を１Ｍの炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性とし、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解した。得られた溶液を、１，４－ジオキサン中の４Ｎ塩化水素で酸性とした。得られた懸濁液を室温で１０分攪拌し、次いでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）アセテート塩酸塩（１．６５ｇ，９１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ８．１５（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，１Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０３９３】

１，１－ジメチルエチル［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］アセテートの合成

１，１－ジメチルエチル［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］アセテートを、実施例３８のＮ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、７３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．２１（ｓ，１Ｈ），１０．４０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），６．９９－７．４４（ｍ，４Ｈ），６．５７（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５６９（ＭＨ＋）。

【０３９４】

実施例８０

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピ

リジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛２－オキソ－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］エチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例６のＮ^{5}－［６－（｛２－［（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－２－オキソエチル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成で利用したプロトコルを使用して製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１８（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｔ，１Ｈ），８．４４－８．４６（ｄｄ，２Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．２２（ｄ，２Ｈ），６．８７（ｄｄ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄ，２Ｈ），２．３０．５８（ｓ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：６０４．３（ＭＨ＋）。

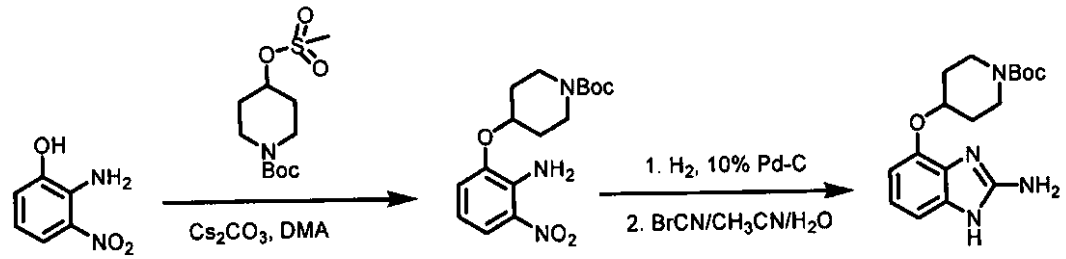
【０３９５】
実施例８１
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［４－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛４－［４－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、６７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５６－６．８７（ｍ，１２Ｈ），３．３１（ｓ，８Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５５（ＭＨ＋）。

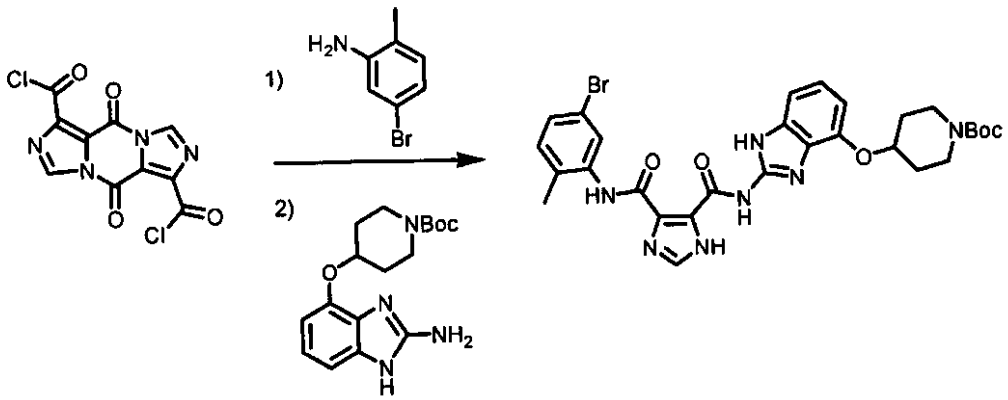
【０３９６】
実施例８２
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－モルホリン－４－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－メチル－４－モルホリン－４－イルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、４５％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｍ，４Ｈ），３．１７（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４４６（ＭＨ＋）。

【０３９７】
実施例８３
１，１－ジメチルエチル４－［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【０３９８】

【化５５】





ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－３－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

丸底フラスコに、２－アミノ－３－ニトロフェノール（１０．６４ｇ，６０ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルスルホニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート（１８．０５ｇ，６６ｍｍｏｌ，ＡｎａｎｄＣｈｅｍ社から市販）、ＤＭＡ（１００ｍＬ）および炭酸セシウム（２１．６ｇ）を充填した。該混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をろ過し、回収した固体を酢酸エチルで洗浄した。ろ液をさらに酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶剤を飽和ブリンで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルで粉砕し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－３－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８．０ｇ，５６％の収率）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：３３８（ＭＨ＋）。

【０３９９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，３－ジアミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

パーの水素化ビンに、７．０ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－３－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート、炭素（５０％ｗ／ｗ水）上の１０％パラジウム（２．０ｇ，湿潤）、酢酸エチル（１００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）を加えた。容器の空気を水素ガスで置き換えた。反応系を、パーの水素添加装置で、４０ｐｓｉ、室温で一晩振盪した。触媒をセライトのプラグによりろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を得、これをメタノールに溶解し、氷浴で冷却し、１，４－ジオキサン中の４Ｎ塩化水素で注意深く酸性とし、ろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，３－ジアミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートジヒドロクロライド（６．７ｇ）を得、これをさらに精製することなく、直接次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＩ）：３０８（ＭＨ＋）。

【０４００】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，３－ジアミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレ

ートジヒドロクロライド（２．０ｇ，７ｍｍｏｌ）の１０ｍＬの水溶液を、０℃に冷却し、臭化シアン（アセトニトリル中５Ｍ，１．１当量）の溶液および固体炭酸水素ナトリウム（２当量，６０ｍｍｏｌ，１．１８ｇ）で処理した。該溶液を、室温で１２時間攪拌した。混合物を、１Ｍの炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性とし、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解した。得られた溶液を１，４－ジオキサン中の４Ｎ塩化水素で酸性とした。得られた懸濁液を、室温で１０分攪拌し、続けてろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート塩酸塩とした。ＭＳ（ＥＩ）：３３３（ＭＨ＋）。

【０４０１】

１，１－ジメチルエチル４－［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－［（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］－カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－７－イル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例２のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、５４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８５（ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６３９（ＭＨ＋）。

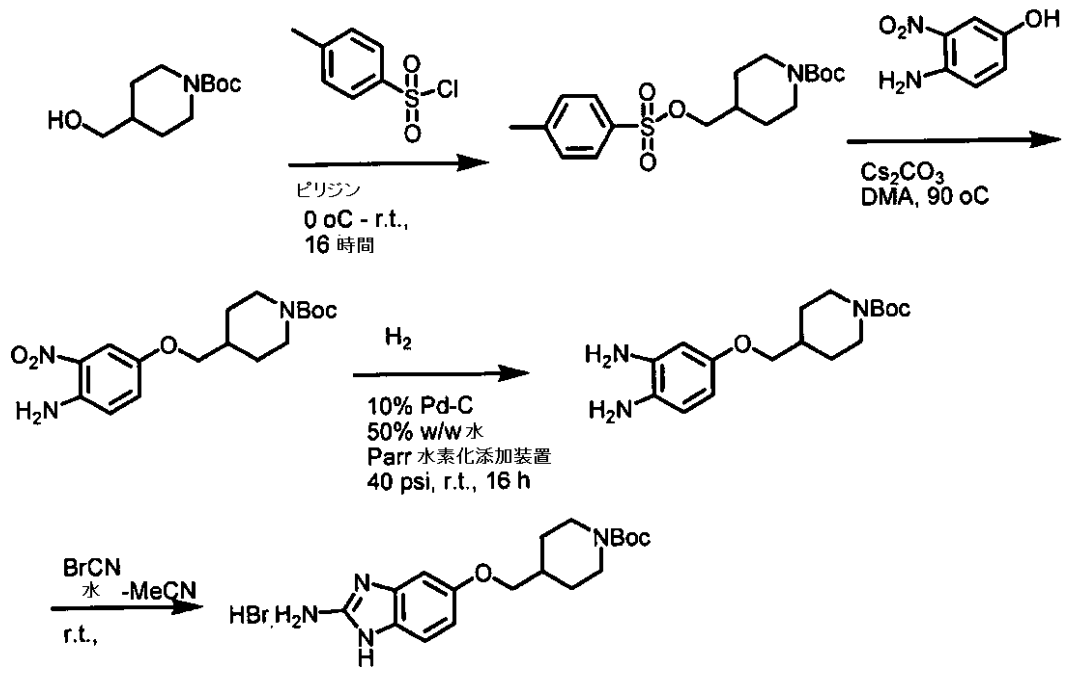
【０４０２】

実施例８４

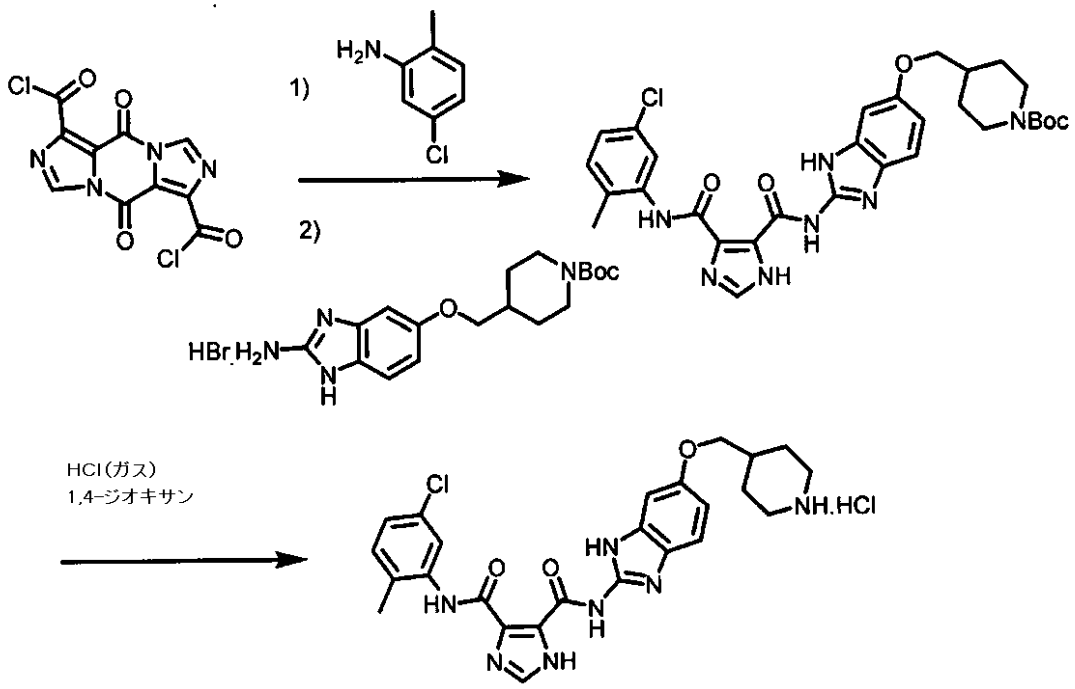
１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【０４０３】

【化５６】



【０４０４】
【化５７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルボキシレート）ピペリジン（１０．７６ｇ，５０ｍｍｏｌｅ，１当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、無水ピリジン（４０ｍｌ）に溶解し、氷水－塩浴で０℃に冷却した。ｐ－トルエンスルホニルクロライド（１０．４８ｇ，５５ｍｍｏｌｅ，１．１当量）を、攪拌された反応混合物に一度に加えた。次いで、反応混合物を放置して室温まで暖め、１６時間攪拌した。反応混合物を水（２００ｍｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。合わせた酢酸エチル溶液を、５％塩酸水溶液（２００ｍｌ）、水（２００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム溶液（２００ｍｌ）で洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、１６．８６ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率，９１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．８８（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），３．８４（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ）１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７０（ＭＨ＋）。

【０４０５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸セシウム（１６．２９ｇ，５０ｍｍｏｌｅ，２当量）を、攪拌した４－アミノ－３－ニトロフェノール（３．８５ｇ，２５ｍｍｏｌｅ，１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０．１６ｇ，２７．５ｍｍｏｌｅ，１．１当量）の無水ＤＭＡ（２５ｍｌ）溶液に加えた。攪拌した反応混合物を、次いで、９０℃に（サーモスタット制御の加熱マントル）２２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで放冷し、セライトのプラグによりろ過した。次いで、反応フラスコおよびセライトを酢酸エチル（２５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、該有機溶液を分液ロートに移し、さらに酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。次いで、合わせた酢酸エチル溶液を、水（２×１００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。この物質を、ジエチルエーテルで粉砕し、結晶性固体を得、これをろ取し、エーテルで洗浄し、４．７６ｇのｔｅｒｔ

－ブチル４－（（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率＝５４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．８０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄ，１Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３５２（ＭＨ＋）。

【０４０６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，４－ジアミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５８ｇ，１０．１８ｍｍｏｌｅ，）を、酢酸エチル（６０ｍｌ）およびメタノール（４０ｍｌ）に溶解した。該溶液を、６００ｍｇの炭素（５０％水ｗ／ｗ）上の１０％パラジウムで処理した。次いで、スラリーをパーの水素添加装置で振盪し、室温で、４０ｐｓｉの水素ガスを用い処理した。１６時間後、スラリーをセライトのプラグによりろ過し、続けてこれを酢酸エチル（５０ｍｌ）およびメタノール（５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、得られたろ液を減圧で蒸発させ、３．４２ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，４－ジアミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００％の収率）を得た。該物質を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３２２（ＭＨ＋）。

【０４０７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素塩の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，４－ジアミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０．１８ｍｍｏｌｅ，３．２７ｇ，１当量）を、アセトニトリル（４０ｍｌ）および水（２０ｍｌ）に溶解し、０～５℃（氷水）に冷却した。臭化シアン（１．１１２ｇ，１０．５ｍｍｏｌｅ）を一度に加え、反応混合物を室温まで放置し、１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧蒸発させ、３．５３ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素塩（収率１００％）を得た。これをステップで直接使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．２２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３０（ｓ，２Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），３．９６（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），２．７３（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｄ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｍ，２Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：３４７（ＭＨ＋）。

【０４０８】

１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成で使用した方法に類似の方法を用い、６３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．８８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．０４（ｄ，１Ｈ），１０．３０（ｓ，

１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｄ，１Ｈ），２．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．７６（ｄ，２Ｈ），１．４０，（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６０９（ＭＨ＋）。

【０４０９】

実施例８５

Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩と類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ１４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ），３．９０（ｄ，２Ｈ），３．２８（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９１（２Ｈ），１．５８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５０８（ＭＨ＋）。

【０４１０】

実施例８６

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例３８のＮ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、次いで１，４－ジオキサン中の４Ｍ塩化水素でＢｏｃ基を除去することにより製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．１５（ｂｒ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３８（ＭＨ＋）。

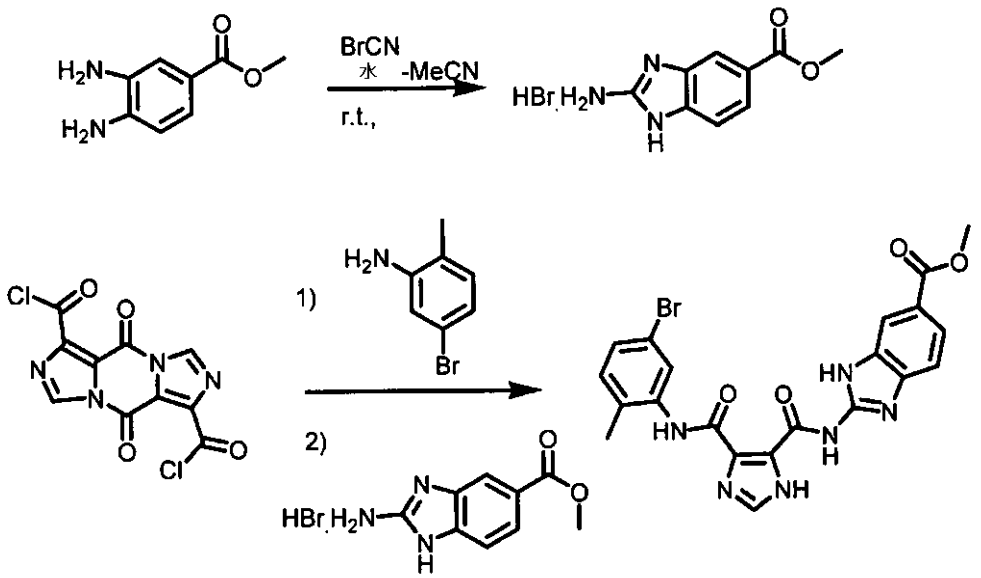
【０４１１】

実施例８７

メチル２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートの合成

【０４１２】

【化５８】



メチル２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート臭化水素塩の合成

３，４－ジアミノ安息香酸メチルエステル（５８．７２ｍｍｏｌｅ，９．３５ｇ，１当量，Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓから市販）を、アセトニトリル（２０ｍｌ）および水（２００ｍｌ）に溶解し、０～５℃（氷水）に冷却した。臭化シアン（８．６４ｇ，８１．５５ｍｍｏｌｅ，１．４当量）を５分間で加え、反応混合物を室温まで放置し、１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧蒸発させ、１５．６０ｇのメチル２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート臭化水素塩（収率：９８％）を得、これを、さらに反応させることなく、次の反応で直接使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．６４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．８０（ｂｓ，３Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．５１（ｄ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：１９２（ＭＨ＋）。

【０４１３】

メチル２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートの合成

メチル２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、７５％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄδ１３．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９７（ＭＨ＋）。

【０４１４】

実施例８８

メチル２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートの合成

メチル２－｛［（４－｛［（５－クロロ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝

－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートを、実施例８７のメチル２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートと同じ方法を用い、７１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，２Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５３（ＭＨ＋）。

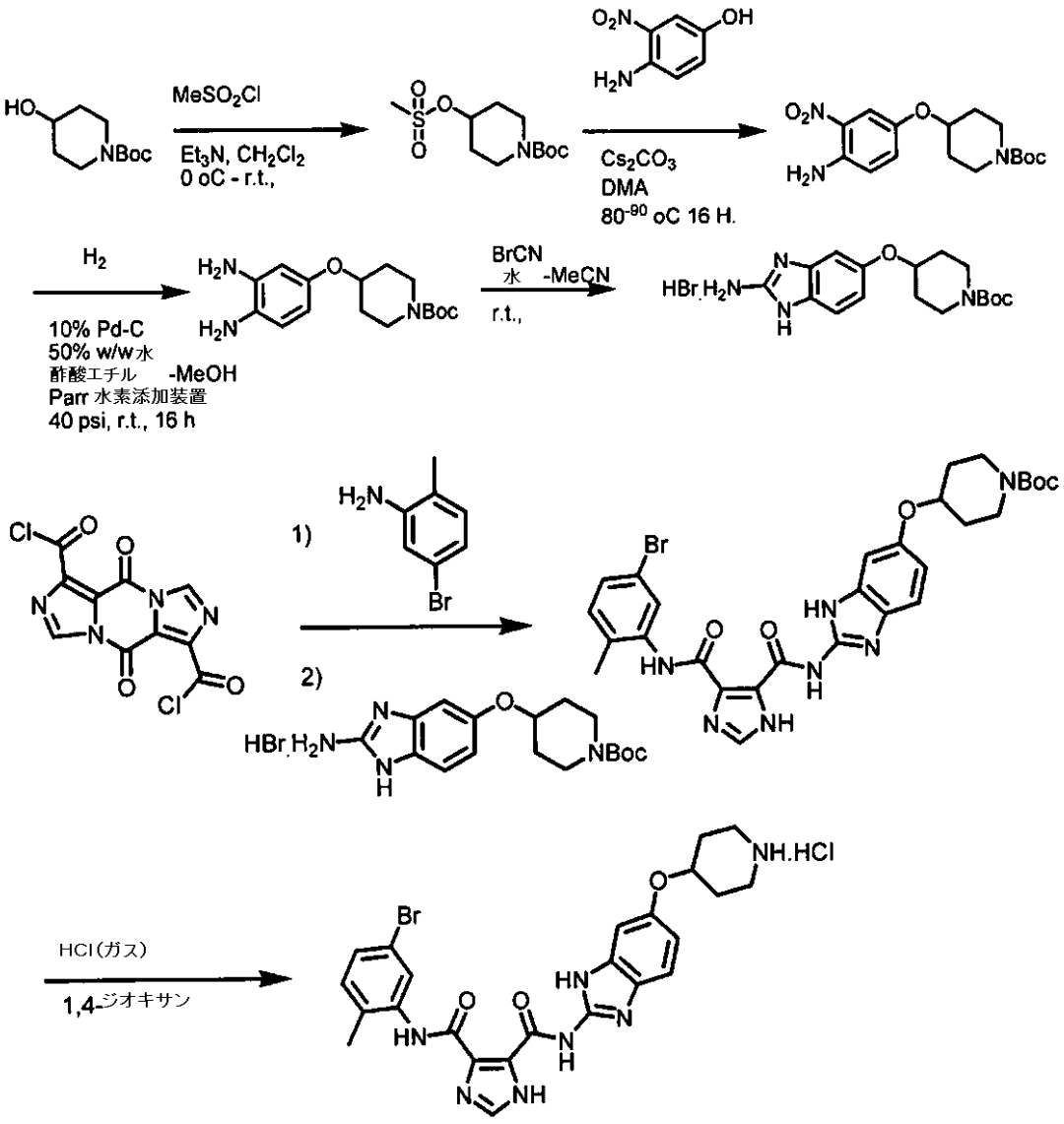
【０４１５】

実施例８９

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

【０４１６】

【化５９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

４－ヒドロキシ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルボキシレート）ピペリジン（１０ｇ，４

９．６８ｍｍｏｌｅ，１当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）およびトリエチルアミン（７．５４ｇ，７４．５０ｍｍｏｌｅ，１．５当量，１０．３８ｍｌ）の無水ジクロロメタン（２００ｍｌ）溶液を、０～５℃で、メタンスルホニルクロライド（６．８８ｇ，６０．１２ｍｍｏｌｅ，４．６５ｍｌ，１．２１当量）を用いて処理した。３時間後、反応混合物をジクロロメタン（２００ｍｌ）で希釈し、分液ロートに移し、２Ｍ炭酸ナトリウム溶液（２００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム溶液（２００ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、１４．５１ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを得、これを放置すると固化した（収率＝１００％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　４．８０（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２８０（ＭＨ＋）。

【０４１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸セシウム（１４．１９ｇ，４３．５６ｍｍｏｌｅ，２当量）を、攪拌した４－アミノ－３－ニトロフェノール（３．３５ｇ，２１．７８ｍｍｏｌｅ，１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．６９ｇ，２３．９６ｍｍｏｌｅ，１．１当量）の無水ＤＭＡ（３０ｍｌ）溶液に加えた。攪拌した反応混合物を、次いで、９０℃（サーモスタット制御の加熱マントル）に２２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで放冷し、セライトのプラグによりろ過した。次いで、反応フラスコおよびセライトを、酢酸エチル（２５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機溶液を分液ロートに移し、さらに酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。次いで、合わせた酢酸エチル溶液を水（２×１００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。この物質をジエチルエーテルで粉砕し、これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、４．７６ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率＝６４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．４２（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ），４．１８（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３３８（ＭＨ＋）。

【０４１８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，４－ジアミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１２５ｇ，６．３０ｍｍｏｌｅ）を、酢酸エチル（６０ｍｌ）およびメタノール（１０ｍｌ）に溶解した。該溶液を５００ｍｇの炭素（５０％水ｗ／ｗ）上の１０％パラジウムで処理した。次いで、スラリーをＰａｒｒ水素添加装置で振盪し、室温で４０ｐｓｉの水素ガスを用い処理した。１８時間後、スラリーをセライトのプラグによりろ過し、続いて酢酸エチル（５０ｍｌ）およびメタノール（５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、得られたろ液を減圧で蒸発させ、油状物を得、これをヘキサンで粉砕し、得た。この物質をろ取し、減圧乾燥し、１．９２９ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メチル－４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００％の収率）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ６．４０（ｄ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｄ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），４．１８（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３０８（ＭＨ＋）。

【０４１９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素塩の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，４－ジアミノフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６７３ｍｍｏｌｅ，１．９１４ｇ，１当量）を、アセトニトリル（２０ｍｌ）および水（２０ｍｌ）に溶解し、０～５℃（氷水）に冷却した。臭化シアン（５．６７ｍｍｏｌｅ，０．７２１ｇ，１．４当量）を一度に加え、反応混合物を室温まで放置し、１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧蒸発させ、２．４１ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート臭化水素塩（収率：１００％）を得、これを、さらに精製することなく、直接次の反応で使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．２２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３９（ｓ，２Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｍ，２Ｈ），２．１９（，２Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３３３（ＭＨ＋）。

【０４２０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（５－ブロモ－２－メチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（５－ブロモ－２－メチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用された方法に類似の方法で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：６３９（ＭＨ＋）。

【０４２１】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩に類似の方法を用いて、６４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０５（ｂｒ　ｓ　１Ｈ），９．１２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，１Ｈ），４．６４（Ｍ，１Ｈ），３．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３９（ＭＨ＋）。

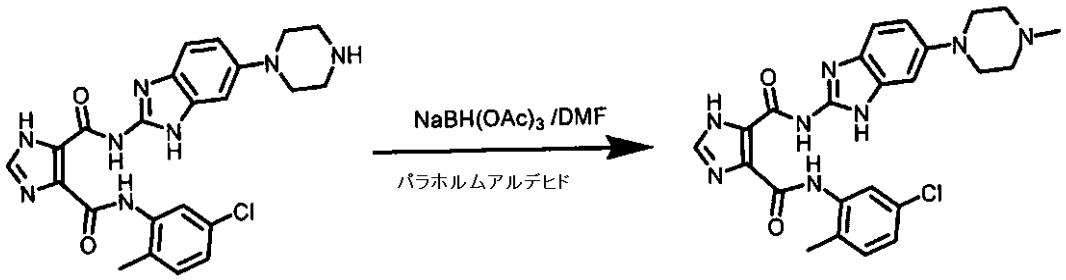
【０４２２】

実施例９０

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（３－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（３－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、６１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８５（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．６０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４０９（ＭＨ＋）。

【０４２３】
実施例９１
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
【０４２４】
【化６０】



丸底フラスコに、パラホルムアルデヒド（２．０ｍｍｏｌ）およびＮ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．２ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（５ｍＬ）およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（１．０ｍｍｏｌ）を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。該溶液を、減圧下で濃縮し、分取スケール－ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，３Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄｄ，１Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９３（ＭＨ＋）。
【０４２５】
実施例９２
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（５－クロロ－２－メチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの製造
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（５－クロロ－２－メチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成で使用した方法に類似する方法で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：５９５（ＭＨ＋）。
【０４２６】
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成
Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、室温で４８時間、１，４－ジオキサン中の４Ｍ塩化水素を用いて処理し、Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（ピペリジン－４－イ

ルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを塩化水素塩として６１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２３（ｄ，２Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，１Ｈ），４．７６（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４９４（ＭＨ＋）。

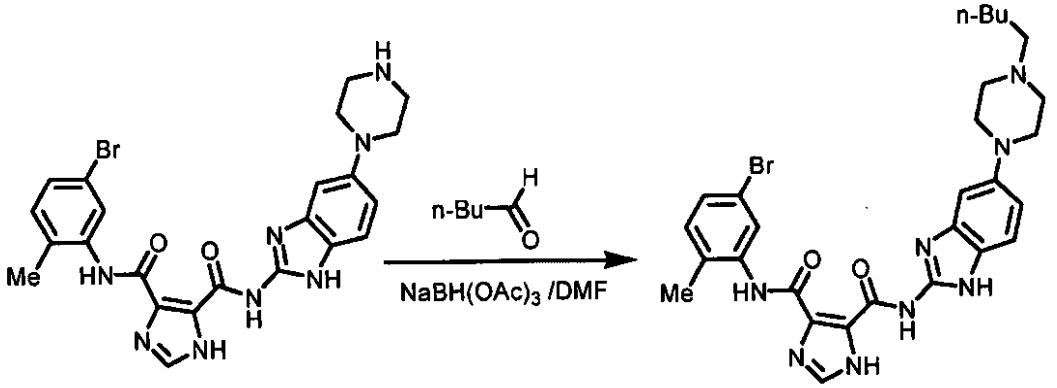
【０４２７】

実施例９３

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０４２８】

【化６１】



丸底フラスコに、ペンタナール（０．１７７ｇ，２．０ｍｍｏｌ）およびＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．１０４ｇ０．２ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（５ｍＬ）およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（０．２１２ｇ，１．０ｍｍｏｌ）を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、続いて分取逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドアセテートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，１Ｈ），７．２９－７．３（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄｄ，１Ｈ），３．０７（ｔ，４Ｈ），２．３１（ｔ，７Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．４３－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．３４（ｍ，４Ｈ），０．９０（ｔ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：５９４．８（ＭＨ＋）。

【０４２９】

実施例９４

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例９３Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ，^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール

－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８５（ｓ，１Ｈ），１２．０３（ｓ，１Ｈ），１０．３５（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．３８（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｄ，２Ｈ），６．９３（ｄ，２Ｈ），３．５８（ｍ，４Ｈ），２．７３（ｄｄ，４Ｈ），２．６５（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：６２８．８（ＭＨ＋）。

【０４３０】

実施例９５

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例９３のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，１Ｈ），７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，１Ｈ），３．０７（ｍ，４Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｄ，２Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．７８－１．８３（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｄ，６Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：５８０．４（ＭＨ＋）。

【０４３１】

実施例９６

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例９３のＮ，^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ，^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８　Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。

【０４３２】

実施例９７

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，５－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ．^{4}－（２，５－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似の方法を用い、６４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。

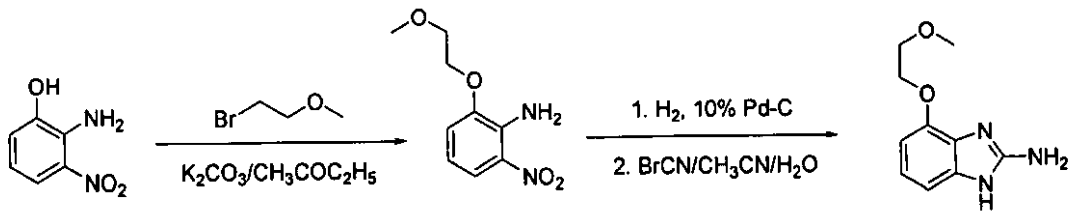
【０４３３】

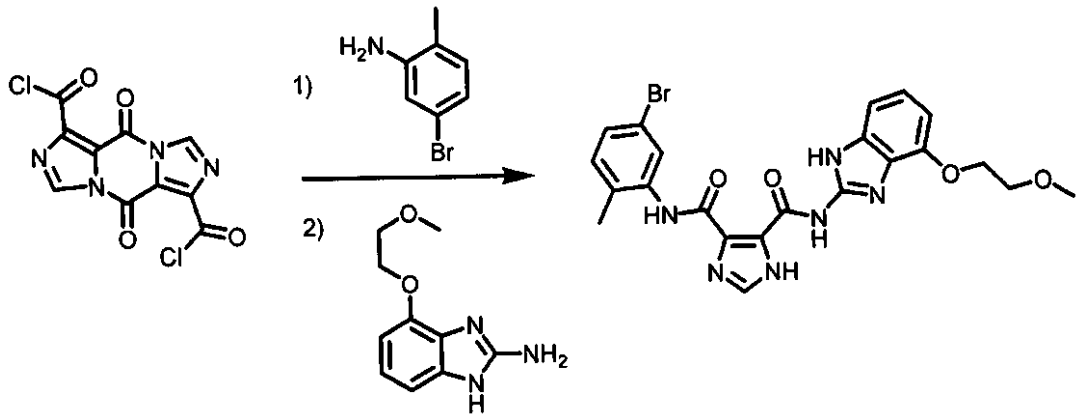
実施例９８

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（７－｛［２－（メチルオキシ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０４３４】

【化６２】





２－（２－メトキシエトキシ）－６－ニトロアニリンの合成

２－（２－メトキシエトキシ）－６－ニトロアニリンを、実施例３８の２－メトキシ－６－ニトロアニリンに類似する方法で製造し、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７５（ｄ，２Ｈ），６．９４（ｄ，２Ｈ），６．６０（ｄｄ，２Ｈ），６．５５（ｂｒ，２Ｈ），４．１９（ｄ，２Ｈ），３．７８（ｄ，２Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）（ＭＨ＋）。

【０４３５】

４－（２－メトキシエトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

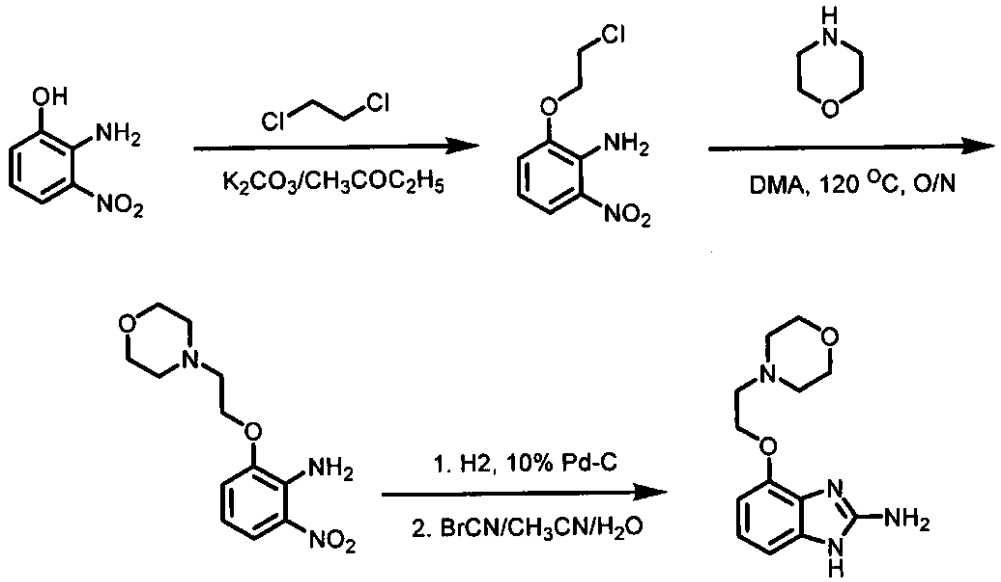
４－（２－メトキシエトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンを、実施例３８の４－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの手順に従って製造し、これをさらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２０８（ＭＨ＋）。

【０４３６】

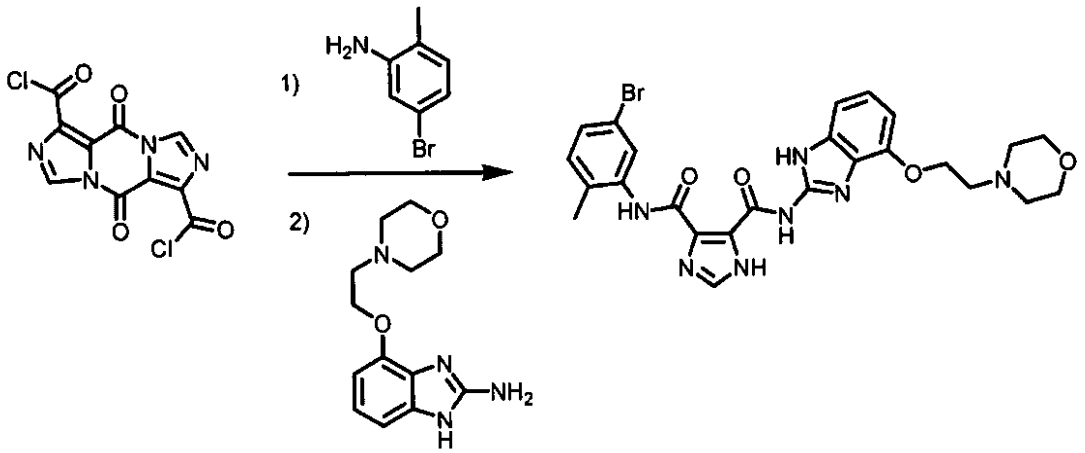
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（７－｛［２－（メチルオキシ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（７－｛［２－（メチルオキシ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、４３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．３９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．４４（ｍ，４Ｈ），６．６５（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１３（ＭＨ＋）。

【０４３７】
実施例９９
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛７－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
【０４３８】
【化６３】



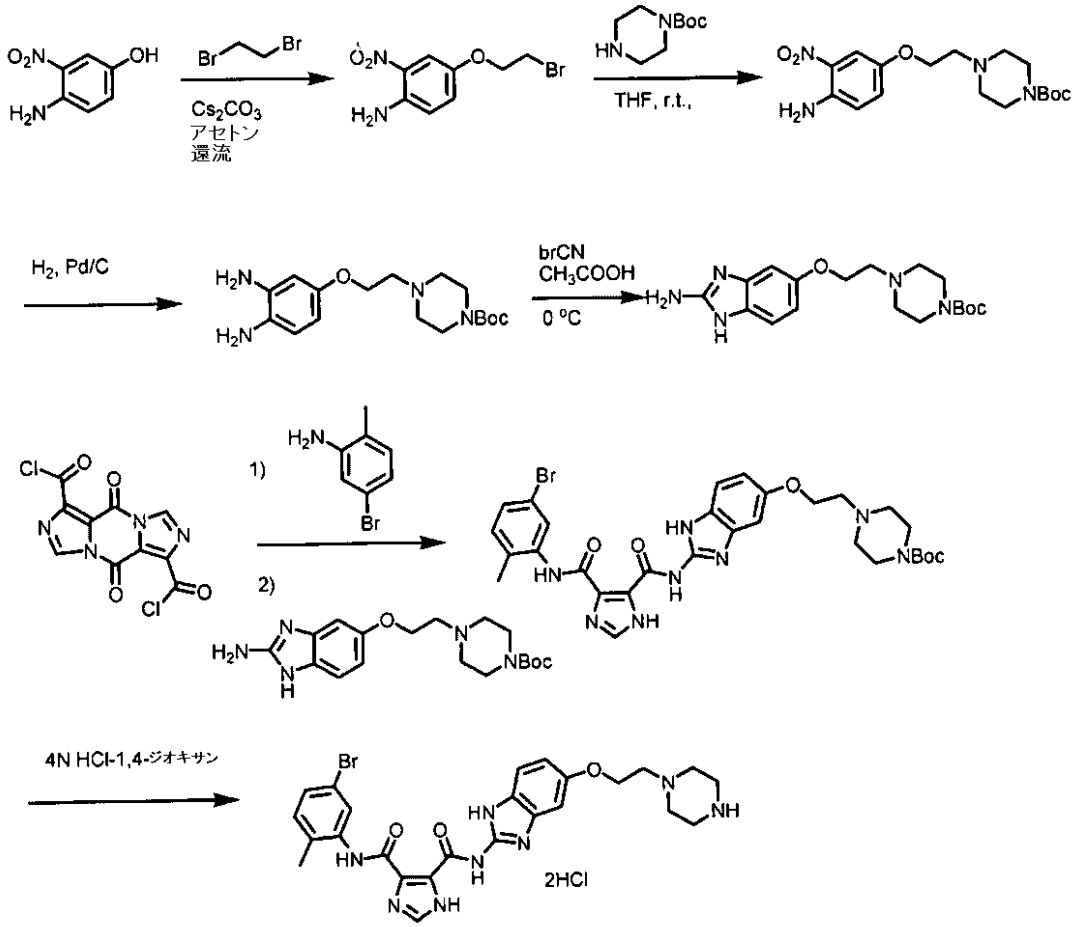
【０４３９】
【化６４】



２－（２－クロロエトキシ）－６－ニトロアニリンの合成
２－アミノ－３－ニトロフェノール（１０．０ｇ，６４．９ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、２００ｍＬの２－ブタノンに溶解し、炭酸カリウム（１８．０ｇ，０．１３ｍｏｌ）およびジクロロエタン（１５ｍＬ）を加えた。該懸濁液を、２０時間還流した。反応系を室温に放冷し、セライトのプラグによりろ過し、残った固体残渣を、酢酸エチルで洗浄した。合わせたろ液を減圧下で濃縮した。粗物質を、２００ｍＬの酢酸エチルに再溶解し、水、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮し９．８ｇの２－（２－クロロエトキシ）－６－ニトロアニリン（７０％の収率）を得た。これを、さらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８０（ｄ，１Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，１Ｈ），６．４２（ｂ，２Ｈ），４．３０（ｔ，２Ｈ），３

．９０（ｔ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２１７（ＭＨ＋）。
【０４４０】
２－（２－モルホリノエトキシ）－６－ニトロアニリンの合成
２－（２－クロロエトキシ）－６－ニトロアニリン（１．９ｇ，４．６３ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．５ｍＬ）を、５ｍＬのＤＭＡに溶解した。混合物を、圧力ビン中、１１０℃で一晩加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分離し、合わせた有機層を、水、ブリンで洗浄し、乾燥し、濃縮し、１．３ｇの２－（２－モルホリノエトキシ）－６－ニトロアニリンを得た。これを、さらに精製することなく、使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７８（ｄ，１Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ），６．７２（ｂ，２Ｈ），６．６１（ｄｄ，１Ｈ），４．１６（ｔ，２Ｈ），３．７５（ｔ，２Ｈ），２．８２（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：２６３（ＭＨ＋）。
【０４４１】
４－（２－モルホリノエトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成
４－（２－モルホリノエトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンを、実施例３８の４－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの手順に従って製造し、さらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２６３（ＭＨ＋）。
【０４４２】
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛７－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛７－［（２－モルホリン－４－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、４３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．２０（ｂｒ，１Ｈ），１０．３９（ｂｒ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．４４（ｍ，４Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ），２．７６（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５６８（ＭＨ＋）。
【０４４３】
実施例１００
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成
【０４４４】

【化６５】



４－（２－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリンの合成

５００ｍＬフラスコに、４－アミノ－３－ニトロフェノール（１５．４ｇ，１００ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を充填した。アセトン（３００ｍＬ）、炭酸セシウム（３９．０９ｇ，１２０ｍｍｏｌ）および１，３－ジブロモプロパン（４０．８４ｍＬ，４００ｍｍｏｌ）をフラスコに加え、還流温度で攪拌した。反応をＬＣＭＳでモニターした。６時間後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、アセトンで洗浄した。有機層を、減圧下、回転蒸発器で除去し、得られた物質を、ジクロロメタン中の４０％ヘキサンを溶出液として使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。２０ｇの４－（２－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリンを単離し、これを、さらに精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２７５（ＭＨ＋）。

【０４４５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１００ｍＬフラスコに、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－（２－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリン（２．２ｇ，８．４ｍｍｏｌ）を充填し、４－Ｎ－ｂｏｃ－ピペラジン（１．５６ｇ，８．４ｍｍｏｌ）を加え、室温で攪拌した。反応をＬＣＭＳでモニターした。３０分後、反応混合物を脱イオン水（１００ｍＬ）で処理し、音波処理した。得られた固体をろ過により集め、減圧乾燥し、１．７５ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５９％の収率）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：３６７（ＭＨ＋）。

【０４４６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３，４－ジアミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

水素化容器に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）エ

チル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．７４ｇ，４．７６ｍｍｏｌ）、エタノール（１００ｍＬ）およびチャコール（１ｇ）（ｗ／ｗ５０％水）上の１０％パラジウムを充填した。反応容器を、水素ガス（４０ｐｓｉ）の雰囲気下、Ｐａｒｒ水素添加装置上で振盪した。反応は２時間で完了したことが、ＬＣＭＳにより測定された。反応混合物を、セライトのプラグによりろ過し、メタノールで洗浄した。ろ過し、加圧下で蒸発させ、１．５３ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３，４－ジアミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９５％の収率）を得、さらに精製することなく、次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＩ）：３３７（ＭＨ＋）。

【０４４７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートジアセテートの合成

１００ｍＬフラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３，４－ジアミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５３ｇ，４．５４ｍｍｏｌ）、水（５０ｍＬ）および酢酸（２ｍＬ）を充填し、室温で１５分攪拌した。反応混合物を、氷浴中に置き、次いでシアノ化臭素（０．５２６ｇ，５ｍｍｏｌ）を充填し、０℃で攪拌し続けた。反応温度が室温に温まるまで放置し、一晩攪拌した。反応が完了したことが、ＬＣＭＳにより測定された。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をアセトンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、１．７ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを二酢酸塩の黒色泡状態として得た。ＭＳ（ＥＩ）：３６２（ＭＨ＋）。

【０４４８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－（４－（５－ブロモ－２－メチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－（４－（５－ブロモ－２－メチルフェニルカルバモイル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、６７％の収率で製造した。ＭＳ（ＥＩ）：６６８（ＭＨ＋）。

【０４４９】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用された方法と類似の方法を用い、４７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０８（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，１Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），２．８（ｔ，４Ｈ），２．７（ｔ，２Ｈ），２．５（ｍ，４Ｈ），２．３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５６７（ＭＨ＋）。

【０４５０】

実施例１０１

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例９３のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，１Ｈ），３．７０－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｔ，４Ｈ），２．５２－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．５８（ｓ，２Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：６０８．３（ＭＨ＋）。

【０４５１】

実施例１０２

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（ピリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［４－（ピリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例９３のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８１（ｓ，１Ｈ），１１．５８（ｓ，１Ｈ），１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，２Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，２Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．６７（Ｍ，４Ｈ），２．７３（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：６１５．４（ＭＨ＋）。

【０４５２】

実施例１０３

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－｛２－［（フェニルメチル）オキシ］エチル｝ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－｛２－［（フェニルメチル）オキシ］エチル｝ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例９３のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－ペンチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．９３（ｓ，１Ｈ），１０．２６（ｓ，１Ｈ），７．９９－８．０９（ｄ，１Ｈ），１．２８－７．３９（ｍ，７Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．８６－７．２７（ｄ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．６０（ｔ，２Ｈ），７３．０７（ｓ，４Ｈ），２．５９－２．６０（ｄ，６Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：５７８．６（ＭＨ＋）。

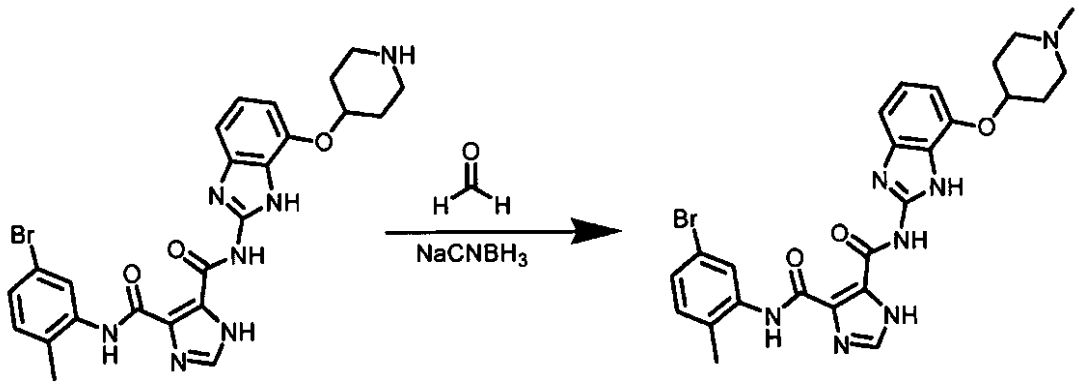
【０４５３】

実施例１０４

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０４５４】

【化６６】



Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド（０．１ｍｍｏｌ）を計測し、丸底フラスコに入れ、アセトニトリル（５ｍＬ）を加え、得られた溶液を２５℃で攪拌した。ホルムアルデヒド（１．０ｍｍｏｌ）およびシアノホウ水素化ナトリウム（０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、酢酸の添加により中性に保った。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル）で精製し、Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｍ，５Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：５５３．３（ＭＨ＋）。

【０４５５】

実施例１０５

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、Ｎ－メチルピペラジン（Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を利用して、Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．９７（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９０（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．２１（ｓ，４Ｈ），２．７８（ｓ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１３（ＭＨ＋）。

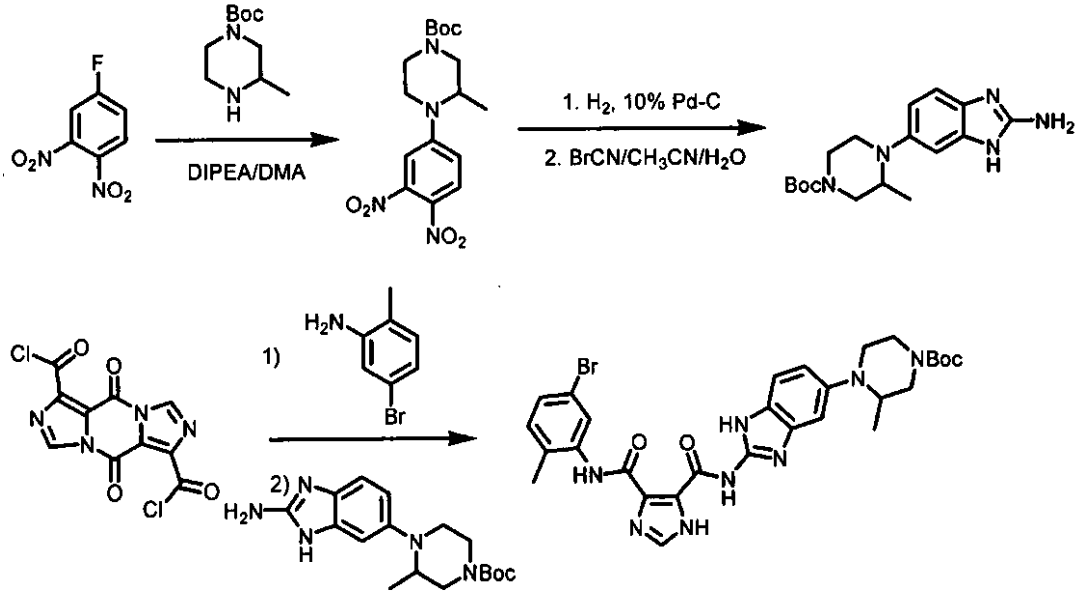
【０４５６】

実施例１０６

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの合成

【０４５７】

【化６７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，４－ジニトロフェニル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの合成

４－フルオロ－１，２－ジニトロベンゼン（０．９３ｇ，５．０ｍｍｏｌ，Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓから市販）およびｔｅｒｔ－ブチル３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ，５．０ｍｍｏｌ）を、３ｍＬのＤＭＡに溶解し、３ｍＬのジイソプロピルエチルアミンを加えた。混合物を５０℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、酢酸エチルと水との間で分離した。合わせた有機物を水、ブリンで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン中、２０％～４０％の酢酸エチル）で分離し、１．０ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（３，４－ジニトロフェニル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０５（ｄ，２Ｈ），６．８４（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．６０（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．１０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３６７（ＭＨ＋）。

【０４５８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例３８の４－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンに類似する方法を用い、定量的収率で製造した。これを、さらに精製することなく、使用した。ＭＳ（ＥＩ）：３３２（ＭＨ＋）。

【０４５９】

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－（２－｛［（５－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例１のＮ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似の方法を用い、５７％の収率で製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１０（ｂｒ，１Ｈ），９．７０（ｂｒ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．３０（

ｓ，１Ｈ），６．８５－７．４０（ｍ，５Ｈ），３．４５（ｍ，３Ｈ），３．０６（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６３７（ＭＨ＋）。

【０４６０】

実施例１０７

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（ジエチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（ジエチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１００のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０４（ｄ，１Ｈ），８．０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，１Ｈ），４．０（ｔ，２Ｈ），２．８（ｔ，２Ｈ），２．５５（ｑ，４Ｈ），２．３（ｓ，３Ｈ），１．０（ｔ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５４（ＭＨ＋）。

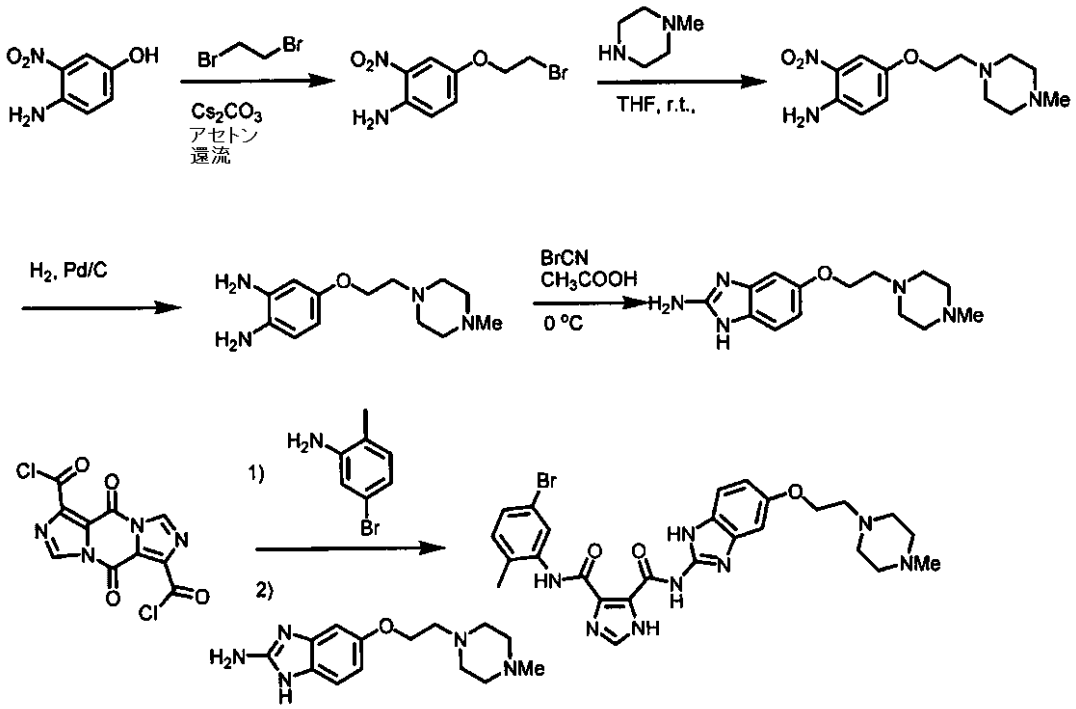
【０４６１】

実施例１０８

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０４６２】

【化６８】

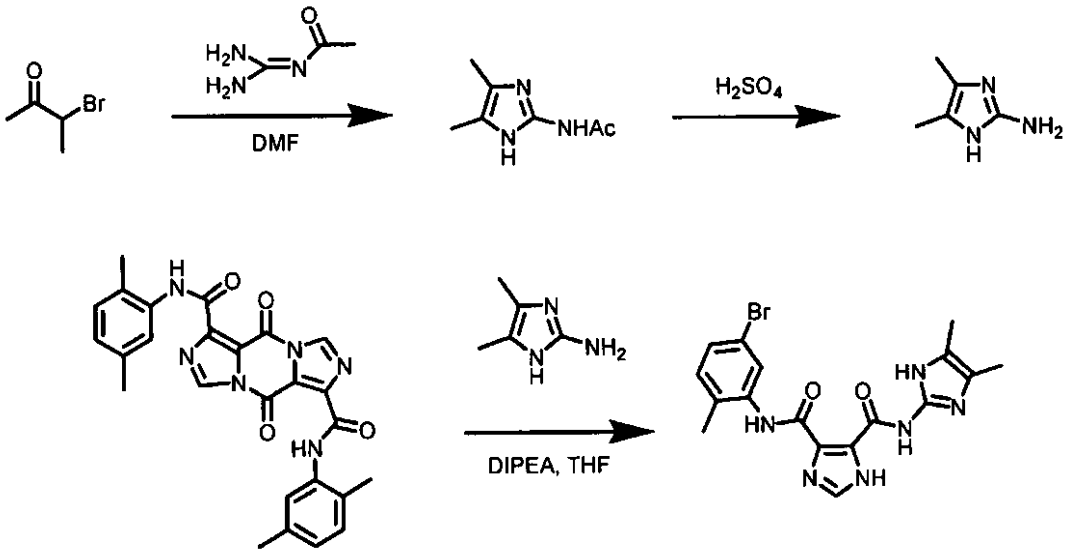


４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－ニトロアニリンの合成

１００ｍＬフラスコに、４－（３－ブロモエトキシ）－２－ニトロアニリン（８．０２ｍｍｏｌ）および４－メチルピペラジン（１０ｍＬ）を充填し、１００℃で攪拌した。反応をＬＣＭＳでモニターし、６０分で完了した。反応混合物を、水（１００ｍＬ）で処理し、超音波浴中で音波処理した。得られた固体をろ取し、減圧下乾燥し、１．４ｇの４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－ニトロアニリン（６９の収

率）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：２７６（ＭＨ＋）。
【０４６３】
４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンの合成
水素化容器に、４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－ニトロアニリン（１．３ｇ，４．７６ｍｍｏｌ）、エタノール（１００ｍＬ）およびチャコール（１ｇ）上の１０％パラジウムを充填した。反応容器を、Ｐａｒｒ水素添加装置で振盪した。２時間後、反応混合物をセライトのプラグによりろ過し、メタノールで洗浄した。得られたろ液を、減圧下で濃縮し、１．２ｇの４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンを、黒色固体（９５％の収率）として得、これを、さらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２５１（ＭＨ＋）。
【０４６４】
５－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成
１００ｍＬフラスコに、４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（４．３５ｍｍｏｌ）、水（５０ｍＬ）および酢酸（２ｍＬ）を充填し、室温で１５分攪拌した。反応混合物を氷浴に置き、次いで臭化シアン（０．５２６ｇ，５ｍｍｏｌ）を充填した。反応混合物を放置して室温まで暖め、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトンに再溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、１．７９ｇの５－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンを得た。この物資を、さらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２７６（ＭＨ＋）。
【０４６５】
Ｎ，^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似の方法を用い、３４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ），７．４－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，１Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），２．７（ｔ，２Ｈ），２．５６－２．４６（ｔ，ｂｒ，４Ｈ），２．３６－２．２８（ｔ，ｂｒ，４Ｈ），２．３（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８１（ＭＨ＋）。
【０４６６】
実施例１０９
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
【０４６７】

【化６９】



４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－アミンの合成

乾燥した丸底フラスコに、３－ブロモブタン－２－オンの０．３Ｍ（２０．０ｍｍｏｌ）溶液を充填した。乾燥ＤＭＦ中のアセチルグアニジン（６０．０ｍｍｏｌ）を該混合物に加えた。混合物を室温で９６時間攪拌した。溶剤を蒸留し、残渣を水洗し、ろ過し、乾燥し、メタノールで再結晶化させ、粗Ｎ－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミドを得た。この物質を、１００ｍＬの１：１のＭｅＯＨ：$Ｈ_2Ｏ$溶液中に、１．５ｍＬの$Ｈ_2ＳＯ_4$とともに懸濁し、１６時間（一晩）還流加熱した。次いで、反応混合物を室温まで放冷し、減圧で濃縮した。得られた粗物質を、エタノールおよびエーテルで処理し、超音波浴で処理し、減圧で濃縮した。粗生成物をさらに、シリカカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中５％ＭｅＯＨから出発し、ジクロロメタン中、５％から３５％のＭｅＯＨの増加）で精製し、６０９ｍｇの４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－アミンを得た。

$Ｎ^4$－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－$Ｎ^5$－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

乾燥した丸底フラスコに、$Ｎ^1$，$Ｎ^6$－ビス（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－５，１０－ジオキソ－５，１０－ジヒドロジイミダゾ［１，５－ａ：１’，５’－ｄ］ピラジン－１，６－ジカルボキサミド（４９０ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）および無水ＴＨＦ（１５ｍｌ）を充填した。この懸濁液に、無水ＤＭＦ（２ｍｌ）中の４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－アミン（１９６ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応混合物を５３℃で１６時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで放冷し、減圧で濃縮した。粗物質を、メタノールおよび１Ｍ塩酸で処理した。次いで、飽和炭酸カリウム溶液を加え、混合物を中性とした。得られた固体をろ取し、１Ｍ塩酸、飽和炭酸カリウム溶液およびジクロロメタンで洗浄した。逆相ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル）で精製し、３２ｍｇの$Ｎ^4$－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－$Ｎ^5$－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：７．９７（ｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＩ）：４１８．５（$ＭＨ^+$）。

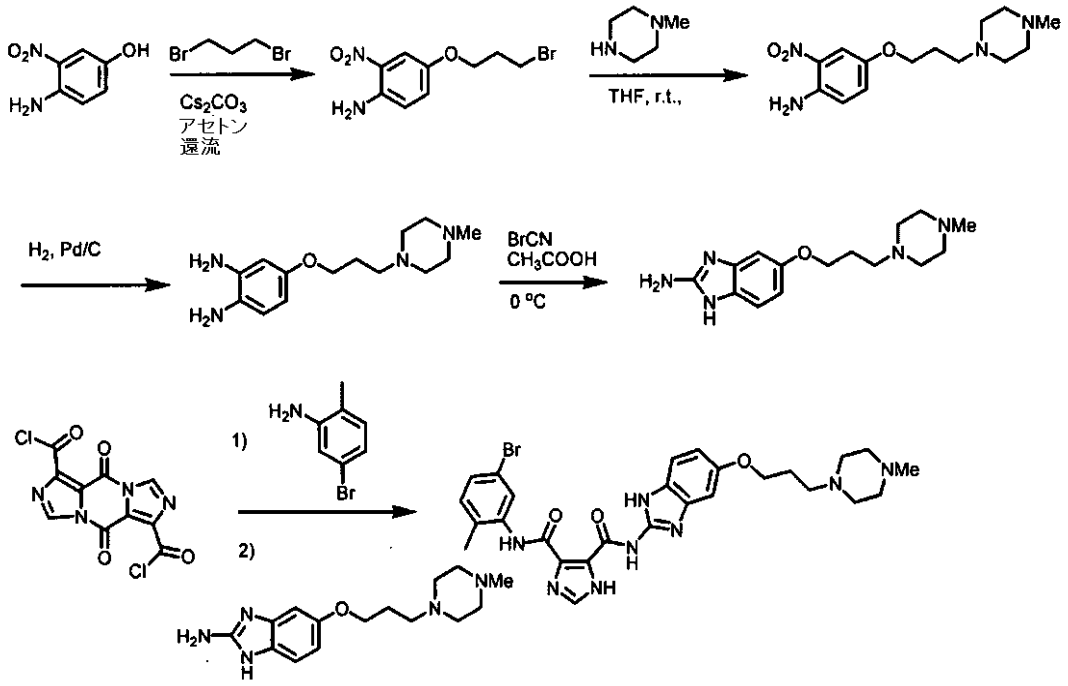
【０４６８】

実施例１１０

$Ｎ^4$－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－$Ｎ^5$－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０４６９】

【化７０】



４－（３－ブロモプロポキシ）－２－ニトロアニリンの合成

５００ｍＬフラスコに、４－アミノ－３－ニトロフェノール（１５．４ｇ，１００ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を充填した。アセトン（３００ｍＬ）、炭酸セシウム（３９．０９ｇ，１２０ｍｍｏｌ）および１，３－ジブロモプロパン（４０．８４ｍＬ，４００ｍｍｏｌ）を、フラスコに加え、還流温度で攪拌した。反応をＬＣＭＳによりモニターし、反応は６時間で完了した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、過剰のアセトンで洗浄した。有機層を減圧下、回転蒸発器で除去し、得られた褐色のゼラチンを、ジクロロメタン中の４０％ヘキサンを溶出液として使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。２０．０ｇの４－（３－ブロモプロポキシ）－２－ニトロアニリンが、暗色オレンジ色液体として得られ、これを、さらに精製することなく、使用した。ＭＳ（ＥＩ：２７６（ＭＨ＋）。

【０４７０】

４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－ニトロアニリンの合成

１００ｍＬフラスコに、４－（３－ブロモプロポキシ）－２－ニトロアニリン（２．２ｇ，８．０２ｍｍｏｌ）および４－メチルピペラジン（１０ｍＬ）を充填し、１００℃で攪拌した。反応をＬＣＭＳでモニターし、反応は３０分で完了した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で処理し、超音波浴で音波処理した。得られた固体をろ取し、減圧下乾燥し、１．５ｇの４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－ニトロアニリン（６０％の収率）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：２９５（ＭＨ＋）。

【０４７１】

４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンの合成

水素化容器に、４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－ニトロアニリン（１．４ｇ，４．７６ｍｍｏｌ）、エタノール（１００ｍＬ）およびチャコール（１ｇ）上の１０％パラジウムを充填した。反応容器をＰａｒｒ水素添加装置で振盪した。２時間後、反応混合物をセライトのプラグによりろ過し、メタノールで洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮し、１．２ｇの４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（９５％の収率）を得、これを、さらに精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＩ：２６５（ＭＨ＋）。

【０４７２】
５－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成
１００ｍＬフラスコに、４－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（１．１５ｇ，４．３５ｍｍｏｌ）、水（５０ｍＬ）および酢酸（２ｍＬ）を充填し、室温で１５分攪拌した。反応混合物を氷浴に置き、次いで臭化シアン（０．５２６ｇ，５ｍｍｏｌ）を充填した。反応混合物を放置し、室温まで暖め、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトンに再溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、１．７ｇの５－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンジアセテートを得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。ＭＳ（ＥＩ）：２９０（ＭＨ＋）。

【０４７３】
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用いて、４６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）：δ８．３５２（ｓ，１Ｈ），７．３５６（ｓ，１Ｈ），７．３０４（ｄ，ｂｒ，１Ｈ），７．０２１（ｓ，ｂｒ，１ｈ），６．６６８（ｑ，１Ｈ），３．９７２（ｔ，２Ｈ），２．４４７（ｔ，４Ｈ），２．３３６（ｓ，５Ｈ），２．１４２（ｓ，３Ｈ），１．８６８（ｔ，２Ｈ），３．５（ｓ，ｂｒ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５９７．３　ＭＨ＋）。

【０４７４】
実施例１１１
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３２１（ｓ，１Ｈ），７．４２２（ｓ，１Ｈ），７．３１１（ｄ，ｂｒ，１Ｈ），７．２５４（ｄ，２Ｈ），７．０３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），６．６８（ｑ，１Ｈ），３．９８９（ｔ，２Ｈ），３．５７９（ｔ，２Ｈ），３．４（ｓ，４Ｈ），２．４６（ｔ，２Ｈ），２．３７（ｔ，４Ｈ），２．３３３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８４．３（ＭＨ＋）。

【０４７５】
実施例１１２
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニ

ル）－N^5－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３２５（ｓ，１Ｈ），７．４０３（ｓ，１Ｈ），７．２５４（ｄ，２Ｈ），７．０２５（ｓ，ｂｒ，１ｈ），６．６７５（ｑ，１Ｈ），３．９７（ｔ，２Ｈ），３．４（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），２．３９８（ｔ，２Ｈ），２．３７９（ｓ，ｂｒ，５Ｈ），１．８４８（ｍ，２），１．４９６（ｍ，４Ｈ），１．３８９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８１（Ｍ＋）。

【０４７６】

実施例１１３

N^4－（２－ブロモ－５－メチルフェニル）－N^5－｛６－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

N^4－（２－ブロモ－５－メチルフェニル）－N^5－｛６－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のN^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．０４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．３６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．３４（ｍ，ｂｒ，３Ｈ），７．０５（ｍ，ｂｒ，１Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），４．０６（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｍ，ｂｒ，４Ｈ），１．３９（ｍ，ｂｒ，２Ｈ），１．２０（ｍ，ｂｒ，２Ｈ），０．８６（ｍ，ｂｒ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５６６（ＭＨ＋）。

【０４７７】

実施例１１４

N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N，^{5}－｛６－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

N^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－｛６－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のN^4－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^5－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：８．２４９（ｓ，１Ｈ）７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３４２－７．２６９（ｍ，３Ｈ），７．０３０（ｓ，１Ｈ），６．７０８（ｑ，１Ｈ），４．００７（ｔ，２Ｈ），２．５６５（ｔ，２Ｈ），２．４９５（ｍ，４Ｈ），２３３３（ｓ，３Ｈ），１．８９３（ｍ，２Ｈ），１．６８３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８４．３（ＭＨ＋）。

【０４７８】

実施例１１５

N^5－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^4－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

N^5－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－N^4－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のN^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．Ｍ

Ｓ（ＥＩ）：４６６（ＭＨ＋）。
【０４７９】
実施例１１６
Ｎ^{5}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{4}－｛６－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{5}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{4}－｛６－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似の方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．４（ｓ，１Ｈ）７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３４２－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．０３０（ｓ，１Ｈ），６．７０８（ｑ，１Ｈ），４．００７（ｔ，２Ｈ），２．５６５（ｔ，２Ｈ），２．４９５（ｍ，４Ｈ），１．８９３（ｍ，２Ｈ），１．６８３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５４３（ＭＨ＋）。
【０４８０】
実施例１１７
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０３（ｄ，２Ｈ），７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｔ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５２（ＭＨ＋）。
【０４８１】
実施例１１８
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（ジエチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［２－（ジエチルアミノ）エチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１００のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．７（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），９．３８（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．２（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．４８（ｔ，１Ｈ），７．４（ｄ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｄ，１Ｈ），４．３（ｔ，２Ｈ），３．５４（ｔ，２Ｈ），３．２５（ｑ，４Ｈ），１．２５（ｔ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５３０（ＭＨ＋）。
【０４８２】
実施例１１９
Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１００のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｔ，１Ｈ），７．２８（ｄ，ｂｒ，１Ｈ），６．９８（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），４．０３（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，ｂｒ，４Ｈ），１．４９（ｍ，ｂｒ，４Ｈ），１．３７（ｍ，ｂｒ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５４２（ＭＨ＋）。

【０４８３】

実施例１２０

１，１－ジメチルエチル４－｛３－［（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］プロピル｝ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－｛３－［（２－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］プロピル｝ピペラジン－１－カルボキシレートジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１１６（ｓ，１Ｈ），７．８２６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．３４８－７．３２８（ｍ，２Ｈ），７．２６７（ｄ，１Ｈ），７．０３３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），３．７３４－６．７０７（ｑ，１Ｈ），３．９８９（ｔ，２Ｈ），３．３（ｍ，４Ｈ），２．４７３（ｔ，２Ｈ），２．３３（ｍ，７Ｈ），１．８８７（ｍ，２Ｈ），１．４０５（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６８３．１（ＭＨ＋）。

【０４８４】

実施例１２１

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．２（ｓ，ｂｒ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），７．３（ｄ，１Ｈ），７．１５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．０（ｄ，１Ｈ），４．１３（ｔ，２Ｈ），３．７５（ｓ，ｂｒ，４Ｈ），３．５（ｓ，４Ｈ），３．３５（ｔ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５８３．１（ＭＨ＋）。

【０４８５】

実施例１２２

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛３－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛３－［４－（２－ヒド

ロキシエチル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ＋－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。この化合物を、Ｎ－（ヒドロキシエチル）ピペラジン（Ａｃｒｏｓにより市販）および３－（４－（２－（４－アミノ－３－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オールの形成法で得られた３－ブロモプロポキシ）－２－ニトロアニリンから製造した。接触水素添加により、３－（４－（２－（３，４－ジアミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オールを得、これを続いて３－（４－（２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オールに変換した。次に、ジオキソ－５Ｈ，１０Ｈ－ジイミダゾ［１，５－ａ；１’，５’－ｄ］ピラジン－１，６－ジカルボニルジクロライドを、無水ＴＨＦ中、ＤＩＰＥＡの存在下で、３－（４－（２－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イルオキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オールと反応させ、Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［５－（｛３－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝オキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１１６（ｄ，１Ｈ），８．０９１（ｓ，１Ｈ），７．５７８（ｄ，１Ｈ），７．３４２（ｑ，１Ｈ），７．２５７（ｄ，１Ｈ），７．２（ｄ，１Ｈ），７．１１２（ｑ，１Ｈ），４．２（ｔ，２Ｈ），ｍ　３．９１４（ｔ，２Ｈ），３．７４－３．６９３（ｄ，ｂｒ，８Ｈ），３．４６５（ｔ，２Ｈ），３．３９（ｔ，２Ｈ），２．３７５（ｔ，３Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６２７．３（ＭＨ＋）。

【０４８６】

実施例１２３

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペリジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド．ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．８１３（ｓ，１Ｈ），７．６１６（ｄ，２Ｈ），７．４１３（ｔ，１Ｈ）．７．２７８（ｄ，１Ｈ），６．９７４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），６．７０８（ｄ，１Ｈ），３．９５６（ｔ，２Ｈ），２．４１１－２．３３１（ｍ，６Ｈ），１．８５６（ｍ，２Ｈ），１．４８８（ｍ，４Ｈ），１．３６９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５６．１（ＭＨ＋）。

【０４８７】

実施例１２４

１，１－ジメチルエチル４－｛３－［（２－｛［（４－｛［（２，６－ジクロロフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］プロピル｝ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－｛３－［（２－｛［（４－｛［（２，６－ジクロロフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］プロピル｝ピペラジン－１－カルボキシレートを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［

３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．６６６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．６０５（ｄ，２Ｈ），７．３９４（ｔ，１Ｈ），７．２７７（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），６．９４４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），６．６７７（ｑ，１Ｈ），３．９６７（ｔ，２Ｈ），３．３（ｔ，４Ｈ），２．４４４（ｔ，２Ｈ），２．３３３（ｔ，４Ｈ），１．８５５（ｍ，２Ｈ），１．３８９（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６５７．３（ＭＨ＋）。

【０４８８】

実施例１２５

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（３－ピペラジン－１－イルプロピル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１１０のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１２９（ｓ，１Ｈ），７．５６３－７．５２８（ｍ，３Ｈ），７．４０６（ｔ，１Ｈ），７．２２８（ｄ，１Ｈ），７．１０５（ｑ，１Ｈ），４．２０５（ｔ，２Ｈ），３．７４８－３．６５２（ｍ，６Ｈ），３．５８９－３．５２２（ｍ，４Ｈ），２．３７８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５５７．１（ＭＨ＋）。

【０４８９】

実施例１２６

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１００のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛５－［（２－ピペラジン－１－イルエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．４６（ｔ，１Ｈ），６．７４（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｔ，２Ｈ），２．８０（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｍ，４Ｈ），１．６９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５２８（ＭＨ＋）。

【０４９０】

実施例１２７

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例１２の１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートで使用した方法に類似する方法を行い、次いで塩化水素を使用してＢｏｃ保護基を除去することによって製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．９７（ｄ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），

８．０５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，１Ｈ），６．８８（ｄ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，１Ｈ），３．８６（ｄ，２Ｈ），２．９０（ｍ，４Ｈ），２．７（ｄ，６Ｈ），１．９２（ｄ，２Ｈ），１．４４－１．５４（ｍ，４Ｈ），ＭＳ（ＥＩ）：５２７．３（ＭＨ＋）。

【０４９１】

実施例１２８

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ，^{4}－（５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１３．６（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１３．０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．１９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．３８（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．２５（ｍ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），１．９１（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｍ，２Ｈ），０．７１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４３０（ＭＨ＋）。

【０４９２】

実施例１２９

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１２の１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートで使用した方法と類似する方法を用い、次いで１，４－ジオキサン中で４Ｍ塩化水素を用いてＢｏｃ基を除去することによって製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．２（ｂｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｓ，２Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，２Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｍ，４Ｈ），２．２４（Ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｍ，４Ｈ）．（ＭＳ（ＥＩ）：４６２（ＭＨ＋）。

【０４９３】

実施例１３０

１，１－ジメチルエチル４－｛［（４－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

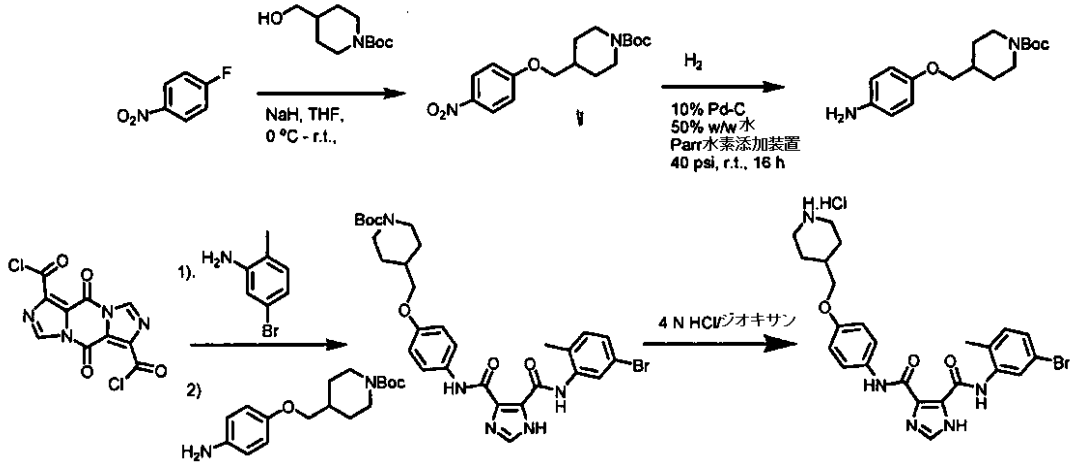
実施例１３１

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

１，１－ジメチルエチル４－｛［（４－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートおよびＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０４９４】

【化７１】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ニトロキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

水素化ナトリウム（油中６０％，７５ｍｍｏｌｅ，１．８０ｇ）を、無水ＴＨＦ（１２５ｍｌ）中、室温で、撹拌されたＮ－Ｂｏｃ－ピペリジン－４－メタノール（７０ｍｍｏｌｅ，１５．０７ｇ，Ａｓｔａｔｅｃｈから市販）の溶液にゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を室温で１時間撹拌した。４－フルオロニトロベンゼン（６９ｍｍｏｌｅ，９．８７ｇ，７．４５ｍｌ），Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を滴下した。添加完了後、反応混合物を室温でさらに１８時間撹拌した。反応を水でクエンチし、混合物をジクロロメタン（３×２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機混合物を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。得られた固体をヘキサンで粉砕し、ろ過し、風乾し、７．５２ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）．δ８．２０（ｄ，２Ｈ），７．０９（ｄ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｍ．，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３３７（ＭＨ＋）。

【０４９５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

水素添加容器に、酢酸エチル（２００ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ニトロキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．５３ｇ，１２６ｍｍｏｌｅ）、メタノール（５０ｍｌ））およびチャコール（１ｇ，５０％ｗ／ｗ水）上の１０％パラジウムを充填した。反応容器をＰａｒｒ水素添加装置で振盪した。２時間後、反応混合物をセライトのプラグによりろ過し、メタノールで洗浄した。得られたろ液を減圧下で濃縮して固体とし、これをヘキサンで粉砕し、３．４４ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９％の収率）を得、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）．６．５２（ｄ，２Ｈ），６．３５（ｄ，２Ｈ），５．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３０７（ＭＨ＋）。

【０４９６】

実施例１３２

１，１－ジメチルエチル４－｛［（４－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１，１－ジメチルエチル４－｛［（４－｛［（４－｛［（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ］－カルボニル｝１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝フ

ェニル）オキシ］－メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例１２の１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートで使用した方法と類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１３．２０（ｂｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｓ，２Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，２Ｈ），７．０５（，１Ｈ），６．９３（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，２Ｈ），３．９２（Ｍ，２Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：６１３（ＭＨ＋）。

【０４９７】

実施例１３３

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似する方法で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．９０（　ｄ，２Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，２Ｈ），３．８５（ｄ，２Ｈ），３．３７（ｄ，２Ｈ），２．８７（ｑ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１３（ＭＨ＋）。

【０４９８】

実施例１３４

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１０９のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似する方法を用い、４６％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．５５（ｓ，１Ｈ），１１．２２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｔ，１Ｈ）　，２．０５（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３９４（ＭＨ＋）。

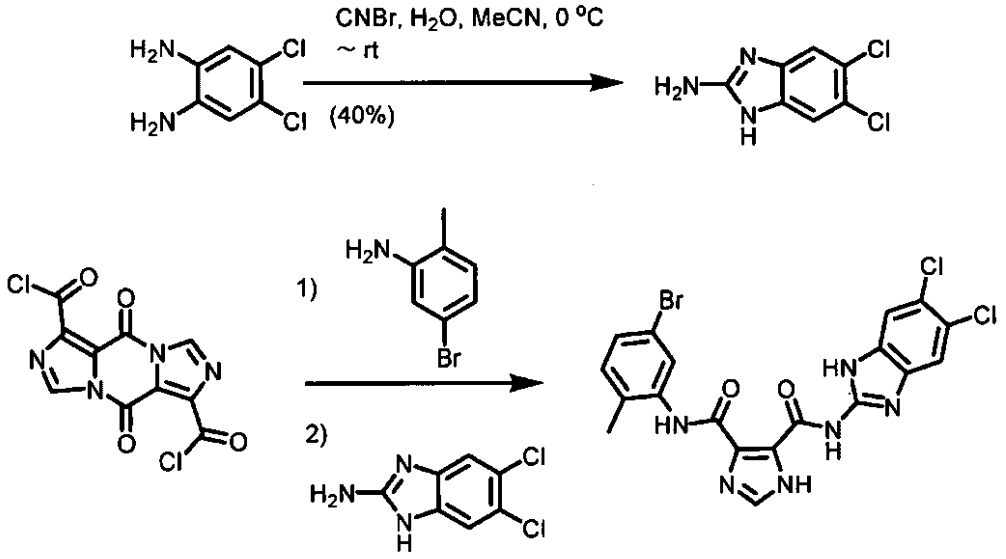
【０４９９】

実施例１３５

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－クロロ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－クロロ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似する方法を用い、２３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１　Ｈ），７．２８（ｄｄ，１Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４３５．０（ＭＨ＋）。

【０５００】
実施例１３６
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似する方法を用い、３７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０５（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｄｄ，１Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４０２．９（ＭＨ＋）。
【０５０１】
実施例１３７
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－１Ｈ－ピラゾール－５－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－１Ｈ－ピラゾール－５－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法と類似する方法を用い、３７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０７（ｓ，２Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，１Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），６．６５（ｄ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３８８．９（ＭＨ＋）。
【０５０２】
実施例１３８
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジクロロ１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
【０５０３】
【化７２】



５，６－ジクロロ１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成
アセトニトリル（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）中の４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミン（０．８１ｇ，０．５６２ｍｍｏｌ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、０℃で、臭化シアン（０．０６３ｇ，０．６ｍｍｏｌ）を用いて処理した。反応混合物を放置し室温に暖め、次いで１４時間攪拌した。次いで反応混合物を飽和炭素水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で処理し、振盪した。得られた固体をろ取し、水洗し、減圧下乾燥し、０

．４３ｇの５，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（収率，５０％）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：２０３（ＭＨ＋）。

【０５０４】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジクロロ１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジクロロ１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、３９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．３９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，２Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４７５．２（ＭＨ＋）。

【０５０５】

実施例１３９

Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－Ｎ．^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－Ｎ．^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１０９のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、３９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，１Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７６．９（ＭＨ＋）。

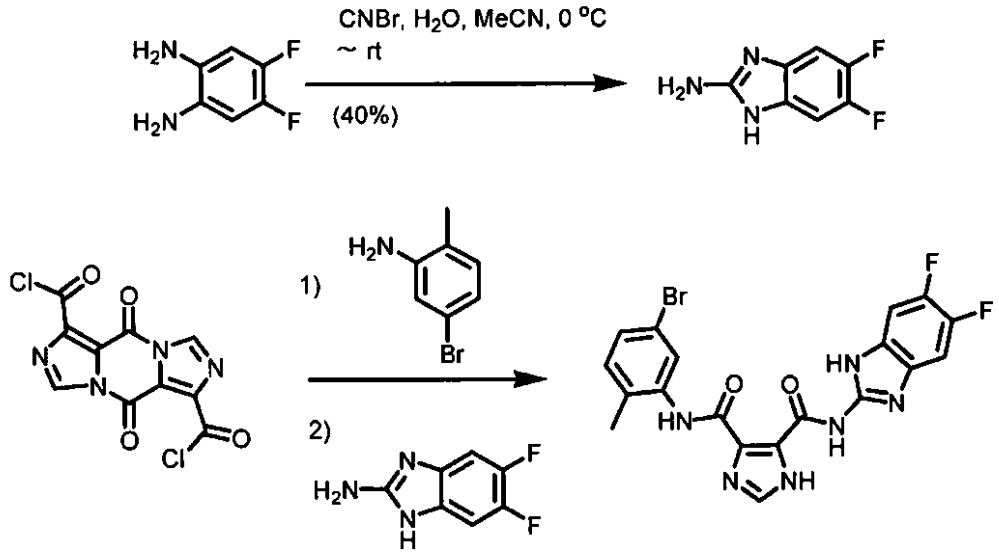
【０５０６】

実施例１４０

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０５０７】

【化７３】



５，６－ジフルオロ１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

アセトニトリル（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）中の４，５－ジフルオロベンゼン－１，２－ジアミン（０．６５１ｇ，０．５６２ｍｍｏｌ，Ｍａｔｒｉｘ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆ

ｉｃから市販）を、０℃で、臭化シアン（０．０６３ｇ，０．６ｍｍｏｌ）を用いて処理した。反応混合物を放置し室温に暖め、次いで１４時間攪拌した。次いで反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で処置し、振盪した。得られた固体を、ろ取し、水洗し、減圧下乾燥し、０．３９ｇの５，６－ジフルオロ１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（収率，４０％）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：１８６（ＭＨ＋）。

【０５０８】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５，６－ジクロロ１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似の方法を用い、４４％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４１（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４７５．２（ＭＨ＋）。

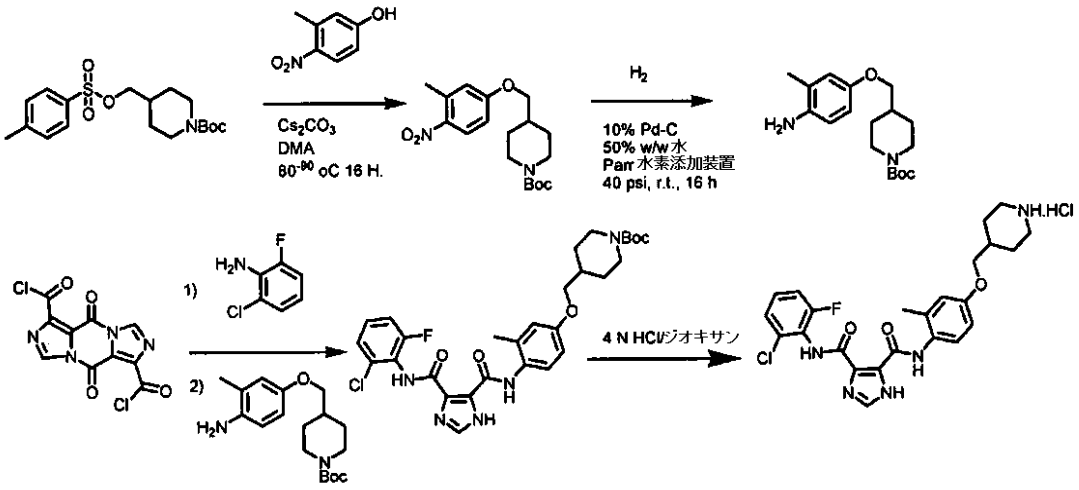
【０５０９】

実施例１４１

Ｎ^{5}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

【０５１０】

【化７４】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルボキシレート）ピペリジン（１０．７６ｇ，５０ｍｍｏｌｅ，１当量，Ａｓｔａｔｅｃｈから市販）を、無水ピリジン（４０ｍｌ）に溶解し、氷水－塩浴で０℃に冷却した。ｐ－トルエンスルホニルクロライド（１０．４８ｇ，５５ｍｍｏｌｅ，１．１当量）を、攪拌した反応混合物に一度に加えた。次いで、反応混合物を放置し室温まで暖め、１６時間攪拌した。反応混合物を、水（２００ｍｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍｌで３回）で抽出した。合わせた酢酸エチル溶液を、５％塩酸水溶液（２００ｍｌ）、水（２００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム溶液（２００ｍｌ）で洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、１６．８６ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率，９１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．８８（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），３．８４（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，２

Ｈ）１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３７０（ＭＨ＋）。

【０５１１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸セシウム（１６．２９ｇ，５０ｍｍｏｌｅ，２当量）を、撹拌した３－メチル－４－ニトロフェノール（３．８２ｇ，２５ｍｍｏｌｅ，１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０．１６ｇ，２７．５ｍｍｏｌｅ，１．１当量）の無水ＤＭＡ（２５ｍｌ）溶液に加えた。次いで、撹拌した反応混合物を、９０℃（サーモスタット制御の加熱マントル）に２２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで放冷し、セライトのプラグによりろ過した。次いで、反応フラスコおよびセライトを、酢酸エチル（２５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機溶液を分液ロートに移し、さらに酢酸エチル（３×２００ｍｌ）で抽出した。次いで、合わせた酢酸エチル溶液を、水（２×１００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させ、粗生成物を得た。この物質をジエチルエーテルで粉砕し、固体を得、これをろ取し、エーテルで洗浄し、６．８２ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（収率＝７８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ８．０６（ｄ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），３．９（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｍ，１．４６），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３５１（ＭＨ＋）。

【０５１２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６８ｇ，１６．２２ｍｍｏｌｅ）を、酢酸エチル（６０ｍｌ）およびメタノール（４０ｍｌ）に溶解した。該溶液を、６００ｍｇの炭素（５０％水ｗ／ｗ）上の１０％パラジウムで処理した。次いで、該スラリーをパーの水素添加装置で振盪し、４０ｐｓｉの水素ガスを用い、室温で処理した。１６時間後、スラリーをセライトのプラグによりろ過し、これを酢酸エチル（５０ｍｌ）およびメタノール（５０ｍｌ）で順番に洗浄した。次いで、得られたろ液を減圧で蒸発させ、３．４２ｇのｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートを、ピンク色の固体（１００％の収率）として得た。該物質を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ６．３４（ｄ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｄ，１Ｈ），５．８４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：３２１（ＭＨ＋）。

【０５１３】

Ｎ，^{5}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩の合成

Ｎ^{5}－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－Ｎ^{4}－｛２－メチル－４－［（ピペリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド塩酸塩を、実施例１２の１，１－ジメチルエチル４－｛［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートで使用した方法に類似する方法を用い、次いで、１，４－ジオキサン中で４Ｍ塩化水素を用いてＢｏｃ保護基を除去することによって製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１１（ｍ，１Ｈ），８．７２（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４４（（ｍ，２Ｈ）

，７．４１（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｄ，２Ｈ），３．３７（ｄ，２Ｈ），２．８７（ｑ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４８６（ＭＨ＋）。

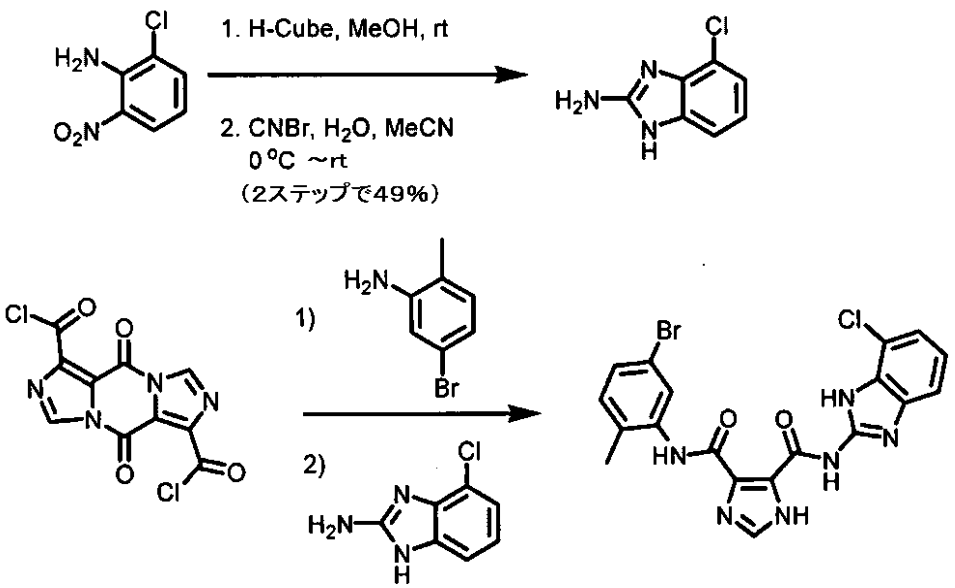
【０５１４】

実施例１４２

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０５１５】

【化７５】



３－クロロベンゼン－１，２－ジアミンの合成

２－クロロ－６－ニトロアニリン（１．０ｇ，５．８１ｍｍｏｌ，Ａｐｏｌｌｏ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌから市販）のメタノール（２０ｍＬ）溶液を、４０ｂａｒ、周囲温度、１ｍＬ／分の流速で動作する、Ｈ－Ｃｕｂｅ（登録商標）（Ｔｈａｌｅｓ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社）に通した。該Ｈ－Ｃｕｂｅ（登録商標）は、１０％Ｐｄ／Ｃカートリッジ（Ｃａｔｃａｒｔ（商標）を備えていた。水素添加条件に曝露した後、反応混合物を集め、濃縮した。該粗３－クロロベンゼン－１，２－ジアミンを、さらに精製することなく、使用した。ＭＳ（ＥＩ）：１４５（ＭＨ＋）。

【０５１６】

４－クロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

臭化シアンを、３－クロロベンゼン－１，２－ジアミン（０．８１ｇ，０．５７０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）の溶液に、０℃で加えた。反応混合物を放置し室温まで暖め、１４時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）でクエンチし、振盪した。得られた固体をろ取し，水洗し、減圧乾燥し、０．４９ｇの４－クロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（収率，４９％）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：１６８（ＭＨ＋）。

【０５１７】

Ｎ４－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、４９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１

Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），７．１１（ｔ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４７１．１（ＭＨ＋）。

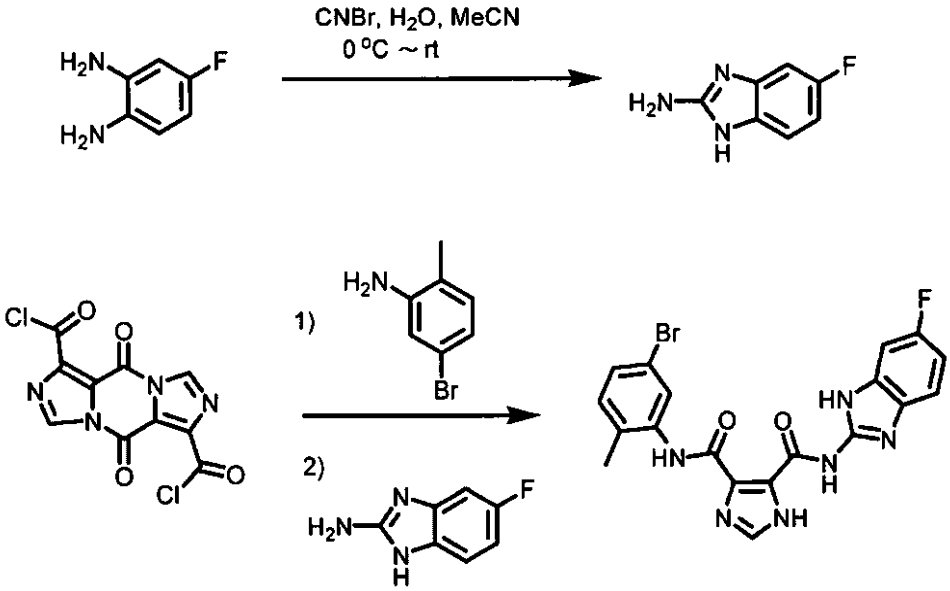
【０５１８】

実施例１４３

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０５１９】

【化７６】



５－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

臭化シアンを、４－フルオロ－１，２－フェニルジアミン（１．２６ｇ，１０ｍｍｏｌｅ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）のアセトニトリル（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）溶液に、０℃で加えた。反応混合物を放置し室温まで暖め、１４時間攪拌した。反応を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）でクエンチし、振盪した。得られた固体をろ取し、水洗し、減圧乾燥し、０．８９ｇの５－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（収率，５８％）を得た。ＭＳ（ＥＩ）：１５２（ＭＨ＋）。

【０５２０】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（５－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１４２のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、４９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１０．３７（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｔ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５７（ＭＨ＋）。

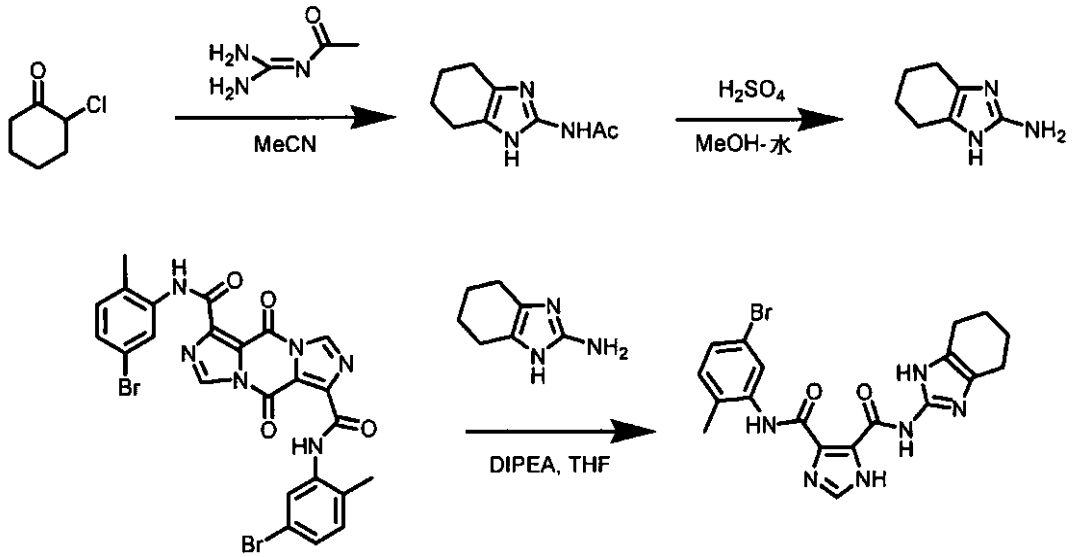
【０５２１】

実施例１４４

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０５２２】

【化７７】



Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトアミドの合成

Ｎ－アセチルグアニジン（１．５１６ｇ，１５ｍｍｏｌ，３当量，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）を、アセトニトリル（３０ｍｌ）中で２－クロロシクロヘキサノン（５ｍｍｏｌ，１当量）に加えた。反応混合物をアルゴン下、１２時間、還流加熱した。冷却すると蒸発乾固し、該残渣を水洗し、ろ過し、風乾し、０．４１３ｇのＮ－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトアミドを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１３．４（ｂｓ，１Ｈ），１０．３１（ｂｓ，１Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｍ，２Ｈ）．２．０２（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ）。

【０５２３】

４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）アセトアミド（０．４０ｇ）を、攪拌した、５滴の濃硫酸を含有する１：１のメタノール／水（５ｍＬ）溶液中、還元温度で１２時間加熱した。混合物を冷却し、冷凍乾燥機で蒸発乾固し、０．３１ｇの４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１３．４（ｂｓ，１Ｈ），６．５９（ｂｓ，２Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ）。

【０５２４】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドで使用した方法に類似する方法を用い、２９％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．１３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．９２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），６．３７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），８．１８（ｓ，１ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，２Ｈ），３．３９－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４４４（ＭＨ＋）。

【０５２５】

実施例１４５

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）によって精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４１８（ＭＨ＋）。

【０５２６】

実施例１４６

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：５０６（ＭＨ＋）。

【０５２７】

実施例１４７

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４３６（ＭＨ＋）。

【０５２８】

実施例１４８

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－［４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）；　ＭＳ（ＥＩ）：４３１（ＭＨ＋）。

【０５２９】

実施例１４９

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。（ＥＩ）：４３６（ＭＨ＋）。

【０５３０】

実施例１５０

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピリジン－４－イルメチ

ル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛４－［（ピリジン－４－イルメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：５０７（ＭＨ＋）。

【０５３１】

実施例１５１
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。（ＥＩ）：４３４（ＭＨ＋）。

【０５３２】

実施例１５２
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３，４－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３，４－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４６９（ＭＨ＋）。

【０５３３】

実施例１５３
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４３４（ＭＨ＋）。

【０５３４】

実施例１５４
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：３１４（ＭＨ＋）。

【０５３５】

実施例１５５
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成
Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジ

カルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４１４（ＭＨ＋）。

【０５３６】

実施例１５６

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（３，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと同じ方法を用い、分取ＨＰＬＣ（酢酸アンモニウム－アセトニトリル水溶液）での精製後に製造した。ＭＳ（ＥＩ）：４２８（ＭＨ＋）。

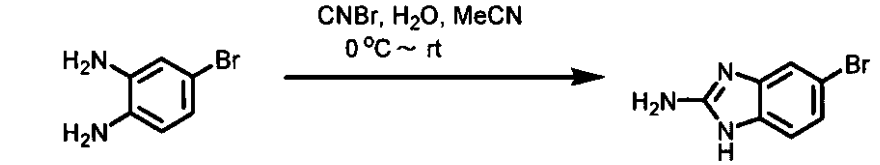
【０５３７】

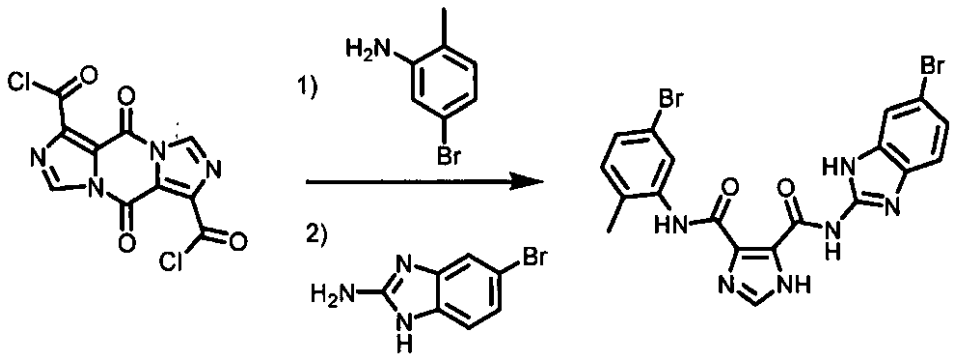
実施例１５７

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成スキーム

【０５３８】

【化７８】





５－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの合成

臭化シアンを、４－ブロモ－１，２－フェニルジアミン（１．８７ｇ，１０ｍｍｏｌｅ，Ａｌｄｒｉｃｈから市販）のアセトニトリル（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）溶液に、０℃で加えた。反応混合物を放置し室温まで暖め、１４時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）でクエンチし、振盪した。得られた固体をろ取し、水洗し、減圧乾燥し、１．１３ｇの５－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（収率，５３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＩ）：２１３（ＭＨ＋）。

【０５３９】

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－（５－ブロモ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１４２のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似の方法を用い、４１％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４４（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９１

（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１　Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：５１６．８（ＭＨ＋）。

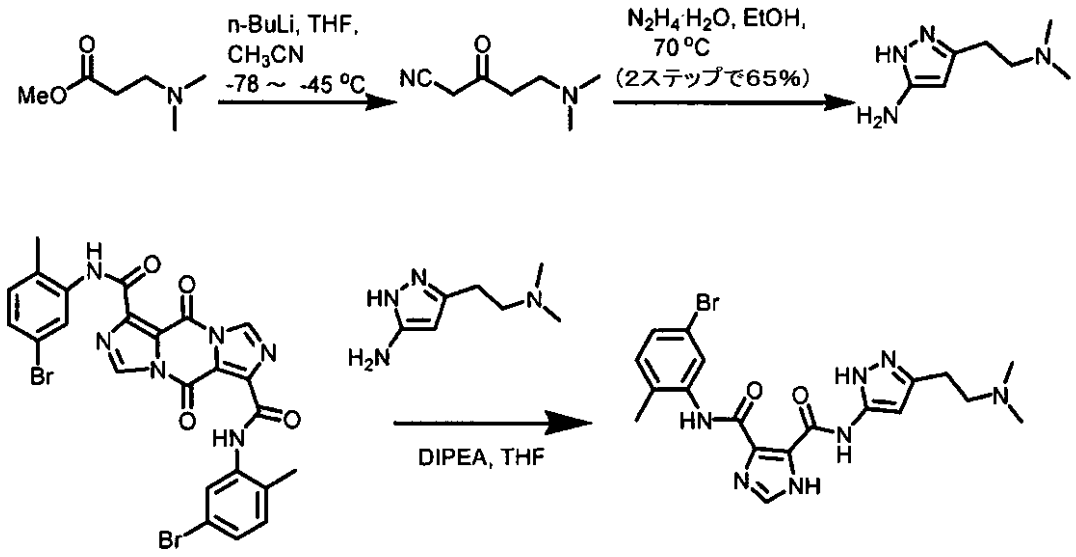
【０５４０】

実施例１５８

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

【０５４１】

【化７９】



（ジメチルアミノ）－３－オキソペンタンニトリルの合成

無水アセトニトリル（２．０５２ｇ，５０ｍｍｏｌ，２．２８ｍｌ）を、窒素雰囲気下、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（５９．０ｍＬの１．０Ｍヘキサン溶液，５９．０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１３０ｍＬ）溶液に加えた。反応系を－７８℃で１時間攪拌した。温度を－６０度に維持しながら、メチル３－（ジメチルアミノ）プロパノエート（５．４５ｍＬ，３８．１ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を放置し－４５℃まで暖め、２時間攪拌した。反応混合物を２Ｎ塩酸（５０ｍＬ）でクエンチし、水層を濃縮し、５．１ｇの（ジメチルアミノ）－３－オキソペンタンニトリルを得た。これを、さらに精製することなく使用した。

３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの合成

５－（ジメチルアミノ）－３－オキソペンタンニトリル（４．９ｇ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に、周囲温度で、ヒドラジン一水和物（１．７２ｍＬ，３５．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃に２時間加熱した。次いで、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、３．８１ｇの３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（２ステップで６５％）を得た。これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．６０（ｂｓ，１Ｈ），６．５２（ｂｓ，２Ｈ），６．１（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ）。

【０５４２】

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

Ｎ^{5}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－｛３－［２－（ジメチルアミノ）

エチル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１４２のＮ^{4}－（５－ブロモ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－（４－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドと類似する方法を用い、２７％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）：δ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｄ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｍ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５８．０（ＭＨ＋）。

【０５４３】

実施例１５９

Ｎ^{4}－［２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{4}－［２－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ^{5}－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例５のＮ^{5}－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドに類似する方法を用い、２５％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｄ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｍ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４５８．０（ＭＨ＋）。

【０５４４】

実施例１６０

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，６－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドを、実施例１のＮ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミドの合成に使用される一般的方法により、７３％の収率で製造した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）：４１５（ＭＨ＋）。

【０５４５】

先の実施例および合成スキーム（複数を含む）に記載した適正な合成ステップを使用し、および当業者が簡単に入手することができる適正な市販の反応物質および試薬に置き換えて、以下の化合物を製造した。

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５４６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．０（ｍ，４Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）．$C_{20}H_{18}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。

【０５４７】

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，６－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ），７．２０－７．１

５（ｍ，５Ｈ），２．２０（ｓ，６Ｈ）．$C_{20}H_{18}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。

【０５４８】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０７（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｓ，２Ｈ），７．３０（ｄｄ，２Ｈ），７．２０（ｔ，１Ｈ），７．１１（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．$C_{19}H_{16}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３６１（ＭＨ＋）。

【０５５０】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５５１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．４２（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．５８－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．０６（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）．$C_{19}H_{15}FN_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３７９（ＭＨ＋）。

【０５５２】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－［２－メチル－５－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５５３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ９．１４（ｍ，１Ｈ），８．４４（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｓ，４Ｈ），３．２９（ｓ，４Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），０．７８（ｓ，３Ｈ）．$C_{20}H_{18}N_6O_3$に関してＭＳ（ＥＩ）：３９１（ＭＨ＋）。

【０５５４】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－［２－（１－メチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５５５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，３Ｈ），７．４８（ｄｄ，３Ｈ），７．２６－７．３５（ｍ，２Ｈ）３．３０（ｍ１Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ）．$C_{21}H_{20}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。

【０５５６】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（２－エチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５５７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，２Ｈ），７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，２Ｈ），１．２５（ｄｄ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。

【０５５８】

Ｎ^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^5－（２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５５９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．５０（ｂｒ，１Ｈ），１１．１０（ｂｒ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ），７．６４－７．７４　ｍ，３Ｈ），７．３９－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．４５（ｍ，１Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１３ＢｒＮ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４２６（ＭＨ＋）。

【０５６０】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５６１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄｄ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，Ｈ），７．１－６．９５（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１３ＣｌＮ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８２（ＭＨ＋，Ｃｌ－３７，１００％），３８０（ＭＨ＋，Ｃｌ－３５，３２％）。
【０５６２】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－６－（１－メチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５６３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８６（ｄｄ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，Ｈ），７．１－６．９５（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１３Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３７２（ＭＨ＋）。
【０５６４】
Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５６５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．０（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），１２．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．２７（ｓ，２Ｈ），７．１９（Ｓ，１Ｈ），３．１２（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ），１．１７（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２２Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０３（ＭＨ＋）。
【０５６６】
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４，６－トリメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５６７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０（ｍ，３Ｈ），６．７４－６．７１（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：４０５（ＭＨ＋）。
【０５６８】
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５６９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．６５（ｂｒ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，２Ｈ），７．３６（ｄ，２Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，６Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。
【０５７０】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－メチル－４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５７１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．５０（ｂｒ，１Ｈ），８．

４５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．７１（ｍ，５Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１３ＦＮ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６５（ＭＨ＋）。

【０５７２】

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，６－ジエチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５７３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，３Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３９１（ＭＨ＋）。

【０５７４】

Ｎ^{4}－（５－アミノ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５７５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｂｒ，１Ｈ），１０．４０（ｂｒ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｍ，４Ｈ），１．１２（ｍ，６Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２２Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０３（ＭＨ＋）。

【０５７６】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－プロピルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．９（ｂｒ，１Ｈ），９．８５（ｂｒ，２Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２１Ｎ７Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：４３２（ＭＨ＋）。

【０５７８】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－プロピルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５７９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．０５（ｍ，８Ｈ），２．７８－２．６２（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．０－０．９４（ｍ，３Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。

【０５８０】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５８１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，２Ｈ），７．７２（ｄｄ，２Ｈ），７．４５（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｔ，１Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１４Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３４７（ＭＨ＋）。

【０５８２】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［（２－クロロフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０５８３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．３７（ｍ，５Ｈ），４．６９（ｍ，２Ｈ

）．$C_{19}H_{15}ClN_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３９５（MH^+）。
【０５８４】
N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５８５】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．３７（ｍ，５Ｈ），４．６９（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１５ＣｌＮ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３９５（ＭＨ＋）。
【０５８６】
N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－N^5－１Ｈ－イミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド．
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．９３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．２５（ｍ，７Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１５ＣｌＮ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３９５（ＭＨ＋）。
【０５８７】
N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル－N^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５８８】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．８５－ ７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｓ，２Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０８（Ｓ，１Ｈ），２．１３（ｓ，６Ｈ）．Ｃ１６Ｈ１６Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３２５（ＭＨ＋）。
【０５８９】
N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５９０】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４２－９．４０（ｔ，１Ｈ），９．０６－９．０５（ｔ，１Ｈ），８．０７－８．０４（ｔ，１Ｈ），７．８２－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｂ ｓ，２Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．０４（ｄ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。
【０５９１】
N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（３－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５９２】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９０（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．２０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２０－６．９５（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ，４Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０１（ＭＨ＋）。
【０５９３】
１，１－ジメチルエチル（２－｛２－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）カルバメート。
【０５９４】
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．２０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．４５－３０（ｍ，３Ｈ），７．０８－７．０（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１６Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６１（ＭＨ＋）。

【０５９５】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［４－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７０（ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｂｒ，１Ｈ），１０．４０（ｂｒ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４０－７－６０（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）．Ｃ２５Ｈ２７Ｎ７Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４９０（ＭＨ＋）。
【０５９６】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}～－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５９７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．８５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，２Ｈ），７．４９（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，２Ｈ），７．３７（ｔ，２Ｈ），７．２７（ｔ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ）．$C_{20}H_{18}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（MH^+）。
【０５９８】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２，５－ビス（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０５９９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．８５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，２Ｈ），７．４９（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，２Ｈ），７．３７（ｔ，２Ｈ），７．２７（ｔ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。
【０６００】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－シクロヘキシル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６０１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ８．０６（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，２Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４０７（ＭＨ＋）。
【０６０２】
Ｎ^{5}－（２－アセチルフェニル）－Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６０３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ８．０６（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，２Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４０７（ＭＨ＋）。
【０６０４】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［４－（ピペリジニルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６０５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．１４（ｂｒ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，１Ｈ），７．６２－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．２８－７．３６（ｍ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１６Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。
【０６０６】
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－キノリン－６－イル－１Ｈ－イミダゾー

ル－４，５－ジカルボキサミド。
【０６０７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．３５（ｂｒ ｓ），９．１１（ｂｒ ｓ），８．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７７（ｄ，１Ｈ），７．７１－７．６９（ｄｄ，２Ｈ），７．４４－７．４２（ｄｄ，２Ｈ），７．１０－７．０８（ｄ，２Ｈ），４．７０－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８２（ｍ，２Ｈ）．Ｃ２３Ｈ２３Ｎ７Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：４４６（ＭＨ＋）。
【０６０８】
１，１－ジメチルエチル｛３－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－４－メチルフェニル｝カルバメート。
【０６０９】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．９０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），９．１０－９．０９（ｄ，１Ｈ），９．０１－８．９９（ｄ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ）７．９４－７．９０（ｄｄ，１Ｈ），７．５８－７．５６（ｄ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｄ，１Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ）．Ｃ２２Ｈ１９Ｎ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ），３８６（ＭＨ＋）。
【０６１０】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（フェニルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６１１】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．１０（ｍ，７Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ，９Ｈ）．Ｃ２４Ｈ２５Ｎ７Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４７６（ＭＨ＋）。
【０６１２】
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６１３】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．１３（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｔ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，２Ｈ），４．５２（ｄ，２Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１６Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６１（ＭＨ＋）。
【０６１４】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－ナフタレン－１－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６１５】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｄ，２Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｄ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１６Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６１（ＭＨ＋）。
【０６１６】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６１７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１２．２８（ｓ，１Ｈ），１０．９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｍ

，２Ｈ），７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｍ，２Ｈ）．Ｃ２２Ｈ１６Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ），３９７（ＭＨ＋）。

【０６１８】

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

【０６１９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｄ，２Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｄ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１６Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６１（ＭＨ＋）。

【０６２０】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［３－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，２Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）．$C_{20}H_{18}N_6O_4$に関してＭＳ（ＥＩ）：４０７（ＭＨ＋）。

【０６２１】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［３－（１－メチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６２２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．３０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｍ，５Ｈ），７．１９（ｄｄ，２Ｈ），６．８４（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｄ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１６Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３７７（ＭＨ＋）。

【０６２３】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛［３－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．８８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３２（ｄ，２Ｈ），７．１１－７．０４（ｄ，２Ｈ），２．９３（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．２２（ｄ，６Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ），３８９（ＭＨ＋）。

【０６２５】

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

【０６２６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．１０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），９．５０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．６０－　６．７０（ｍ，８Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３９１（ＭＨ＋）。

【０６２７】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７２（ｓ，１Ｈ），１２．１７（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｔ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，２Ｈ），７．３０（ｔ，１Ｈ），７．１１（ｍ，３Ｈ），４．６９（ｄ，２Ｈ）．$C_{18}H_{15}N_7O_2$に関

してＭＳ（ＥＩ）：３６２（ＭＨ$^{+}$）。
【０６２９】
１，１－ジメチルエチル３－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート。
【０６３０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７２（ｓ，１Ｈ），１２．１７（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｔ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，２Ｈ），７．３０（ｔ，１Ｈ），７．１１（ｍ，３Ｈ），４．６９（ｄ，２Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１５Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６２（ＭＨ＋）。
【０６３１】
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６３２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８（ｂｒ，１Ｈ），１０．２（ｂｒ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．Ｃ２７Ｈ２９Ｎ７Ｏ５に関してＭＳ（ＥＩ）：５３２（ＭＨ＋）。
【０６３３】
Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６３４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５４（ｄ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．０６－７０４（ｄ，１Ｈ），８，２９（ｓ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ），２１．４（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１８Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ），３５３（ＭＨ＋）。
【０６３５】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６３６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）：δ１１．０（ｂｒ，１Ｈ），９．７６（ｂｒ，２Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，２Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３，３４（ｍ，２Ｈ），３．００（ｍ，２Ｈ）．Ｃ２１Ｈ１９Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０２（ＭＨ＋）。
【０６３７】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６３８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，２Ｈ），７．１２（ｄｄ，２Ｈ），４．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｔ，２Ｈ），１．８７－１．９８（ｍ，４Ｈ）．$C_{17}H_{19}N_{7}O_{2}$に関してＭＳ（ＥＩ）：３５４（ＭＨ＋）。
【０６３９】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６４０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７０（ｍ，１Ｈ），１２．２１（ｍ，１Ｈ），９．０４（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｄ，１Ｈ），７．４９－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｍ，６Ｈ），１．２４（ｍ，３Ｈ），１．０１（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１９Ｈ２２Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６７（ＭＨ＋）。

【０６４１】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－［２－（メチルスルホニル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６４２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．４２（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，２Ｈ），７．１０（ｄｄ，２Ｈ），６．９０（ｄ，２Ｈ），４．４７（ｄ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３９１（ＭＨ＋）。

【０６４３】

Ｎ^5－｛２－［２，５－ビス（メチルオキシ）フェニル］エチル｝－Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６４４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．４５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．４５（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１６Ｎ６Ｏ４Ｓに関してＭＳ（ＥＩ）：４２５（ＭＨ＋）。

【０６４５】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－［２－（エチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６４６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１２．７６（ｓ，１Ｈ），１０．８７－１０．８５（ｔ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），８．７２－８．６９（ｔ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．７２（ｄ，１Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．７４（ｄ，１Ｈ），６．７２－６．７１（ｄ，１Ｈ），６．７１－６．６９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２３Ｈ２６Ｎ４Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４２３（ＭＨ＋）。

【０６４７】

Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^5－メチル－Ｎ^5－（２－ピリジン－２－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６４８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．１５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，２Ｈ），７．４１（ｄｄ，２Ｈ），７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｔ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，２Ｈ），１．３９（ｄ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３９１（ＭＨ＋）。

【０６４９】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－メチル－Ｎ^4－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６５０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５３－８．５１（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５４（ｄ，１Ｈ），７．３５－７．３３（ｄ，２Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，２Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２３Ｎ５Ｏ２に関してＭ

Ｓ（ＥＩ）：３７８（ＭＨ＋）。
【０６５１】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－｛［シクロヘキシル（メチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６５２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．０４（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１８Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（ＭＨ＋）。
【０６５３】
Ｎ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－４－（３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イルカルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド。
【０６５４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８１（ｓ，１Ｈ），１２．４０（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，３Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．０５（ｍ，６Ｈ）．Ｃ２６Ｈ２９Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４７２（ＭＨ＋）。
【０６５５】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６５６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２４－６．９２（ｍ，４Ｈ），４．００－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９２（ｍ，２Ｈ）．Ｃ２１Ｈ１８Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８７（ＭＨ＋）。
【０６５７】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６５８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９５（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１５－６．９０（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．$C_{22}H_{22}N_{6}O_{2}$に関してＭＳ（ＥＩ）：４０３（ＭＨ＋）。
【０６５９】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２－ブチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６６０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．８０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．１０（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１８Ｎ４Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３３５（ＭＨ＋）。
【０６６１】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０６６２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９５（ｓ，１Ｈ），１２．３０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｄ，１Ｈ），７．５５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．０８（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｔ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２４（ｍ，２Ｈ），０．９－０．７５（ｍ，３Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２２Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０３（ＭＨ＋）。

【０６６３】

Ｎ^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^4－（２－モルホリン－４－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６６４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６７（ｍ，１Ｈ），１２．１７（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，２Ｈ），３．５９（ｔ，４Ｈ），３．５０（ｄｄ，２Ｈ），２．４５（ｍ，４Ｈ）．$C_{18}H_{21}N_7O_3$に関してＭＳ（ＥＩ）：３８４（MH^+）。

【０６６５】

Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^5－１Ｈ－インドール－５－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６６６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６７（ｍ，１Ｈ），１２．１７（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，２Ｈ），３．５９（ｔ，４Ｈ），３．５０（ｄｄ，２Ｈ），２．４５（ｍ，４Ｈ）．Ｃ１８Ｈ２１Ｎ７Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３８４（ＭＨ＋）。

【０６６７】

Ｎ^5－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^4－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６６８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９５（ｓ，１Ｈ），１２．４２（ｓ，１Ｈ），１２．１０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．０７（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．０８（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｄ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．００（ｍ，６　Ｈ）．Ｃ２６Ｈ２９Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４７２（ＭＨ＋）。

【０６６９】

１，１－ジメチルエチル５－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート。

【０６７０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９６（ｄ，２Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，２Ｈ，７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０７－７．０５（ｄ，１Ｈ），６．４５－６．４２（ｄ，１Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ）．Ｃ２１Ｈ１９Ｎ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３７４（ＭＨ＋）。

【０６７１】

Ｎ^5－［２－（２－アミノエチル）フェニル］－Ｎ^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６７２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

１２．４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｍ，２Ｈ），２，８３（ｍ，２Ｈ），２．０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１９Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３９０（ＭＨ＋）。

【０６７３】

Ｎ^{4}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{4}－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６７４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｂｒ，１Ｈ），１２．２０（ｂｒ，１Ｈ），１０．４０（ｂｒ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），４．４２８ｍ，２Ｈ），７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．Ｃ２６Ｈ２７Ｎ７Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：５０２（ＭＨ＋）。

【０６７５】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６７６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｄ，１Ｈ），７．６３－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，７Ｈ）．$C_{24}H_{18}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：４２３（ＭＨ＋）。

【０６７７】

５－｛［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ヒドラジノ］カルボニル｝－Ｎ－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド。

【０６７８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．４２（ｍ，４Ｈ），２．０４－３．０６（ｍ，４Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１９Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３９０（ＭＨ＋）。

【０６７９】

１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］フェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート。

【０６８０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．７８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４２ｄ，１Ｈ），７．０７（ｄ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。

【０６８１】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－｛２－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６８２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３３－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．６４（ｍ，５Ｈ），７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１３Ｆ３Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：４３１（ＭＨ＋）。

【０６８３】

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６８４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５９（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，１Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，２．１２）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。

【０６８５】

Ｎ^4－（２－クロロフェニル）－Ｎ^5－［（３－メチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６８６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．９０（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．３８（ｓ，１Ｈ），１２．２１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，３Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），２．２６（ｓ，６Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２１Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０４（ＭＨ＋）。

【０６８７】

Ｎ－（２，５－ジメチルフェニル）－５－［（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド。

【０６８８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｄ，１Ｈ），７．４６－７．４４（ｄ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９７（ｄ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，６Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。

【０６８９】

Ｎ^5－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル－Ｎ^4－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６９０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ．１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，４Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１７ＣｌＮ４Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３６９（ＭＨ＋）。

【０６９１】

Ｎ^5－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル－Ｎ^4－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１４－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．９４（Ｓ，１Ｈ），（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），７．０２－７．００（ｄ，１Ｈ），６．８６－６．８４（ｄ，１Ｈ），６．６８－６．６５（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２３Ｎ７Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０６（ＭＨ＋）

Ｎ^4－フェニル－Ｎ^5－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６９３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．００－７．９８（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．７３（ｄ，１Ｈ），７．５４－７．５２（ｄ，１Ｈ），７．４５

－７．４１（ｔ，１Ｈ），７．３２－７．２８（ｔ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０７（ｄ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２０Ｈ１７Ｎ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３９２（ＭＨ＋）。

【０６９４】

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６９５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１３（ｄ，１Ｈ），８．０６－８．０４（ｄ，１Ｈ），７．８３－７．８１（ｄ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｄ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１２ＣｌＮ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３９８（ＭＨ＋）。

【０６９６】

Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６９７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１３．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６８（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１６Ｈ１３Ｎ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３０８（ＭＨ＋）。

【０６９８】

Ｎ^{5}－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０６９９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．９６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７，７６０７．７４（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．４９（ｄ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１９Ｎ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３５０（ＭＨ＋）。

【０７００】

Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－［（２，４－ジメチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０７０１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．９８（ｂｒ，１Ｈ），９．４５（ｔ，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ），８．５８－８．５６（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），７．０２－７．００（ｄ，１Ｈ），４．５２－４．５０（ｄ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．Ｃ１９Ｈ１９Ｎ５Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３５０（ＭＨ＋）。

【０７０２】

Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－５－｛［４－（フェニルメチル）ピペラジン－１－イル］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド。

【０７０３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｂ　ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５１（２Ｈ），７．０２－７．００（ｍ，２Ｈ），５．０４－５．０３（

d，2H），2．24（s，3H），2．15（s，3H）．C21H20N6O2に関してMS（EI）：389（MH＋）。

【0704】

N^4－（2，4－ジメチルフェニル）－N^5－（フェニルメチル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド．

^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）：δ8．30（m，1H），7．65（dd，2H），7．40（dd，2H），7．14（d，1H），7．02（s，1H），6．98（d，1H），4．55（d，2H），2．32（s，3H），2．24（s，3H）．C21H20N6O2に関してMS（EI）：389（MH＋）。

【0705】

N^4－（2，4－ジメチルフェニル）－N^5－［2－（1H－インドール－3－イル）エチル］－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド．^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）：δ12．82（br s，1H） 8．85（s，1H），7．56（s，2H），7．43－7．23（m，6H），3．32（m，8H），3．08－3．06（m，2H），），2．48（s，6H）．C24H27N5O2に関してMS（EI）：402（MH＋）。

【0706】

5－{［4－（3－クロロフェニル）ピペラジン－1－イル］カルボニル}－N－（2，4－ジメチルフェニル）－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド。

【0707】

^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）：δ13．3（br s，1H），10．26（br s，1），8．25 ，7．21（m，2H），7．08（d，1H），7．02（d，1H），6．95（d，1H），6．83（m，2H），3．36（m，8H），2．34（s，3H），2．12（s，3H）．C23H24ClN5O2に関してMS（EI）：439（MH＋）。

【0708】

N－（2，4－ジメチルフェニル）－5－［（4－ピラジン－2－イルピペラジン－1－イル）カルボニル］－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド。

【0709】

^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）：δ13．4（br s，1H），10．25（br s，1H），8．40（m，1H），8．35（m，2H），8．25（s，1H），7．21（m，1H），7．04（m，2H），3．81（s，4H），3．34（s，4H），2．34（s，3H），2．12（s，3H）．C21H23N7O2に関してMS（EI）：406（MH＋）。

【0710】

N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－（2－メチルシクロヘキシル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド。

【0711】

^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）：δ13．70（m，1H），12．21（m，1H），9．04（m，1H），8．11（d，1H），7．49－7．57（m，2H），7．17（m，2H），3．26（m，2H），1．75（m，6H），1．24（m，3H），1．01（m，2H）．$C_{19}H_{22}N_6O_2$に関してMS（EI）：367（MH^+）。

【0712】

N^5－1H－ベンズイミダゾール－2－イル－N^4－（5－ブロモ－2－メチルフェニル）－1H－イミダゾール－4，5－ジカルボキサミド。

【0713】

^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）：δ8．36（s，1H），7．86（s，1H），7．64（m，2H），7．43（d，1H），7．38（dd，2H），7．33（d，1H），2．31（s，3H）．$C_{19}H_{15}BrN_6O_2$に関してM

Ｓ（ＥＩ）：４４０（ＭＨ$^{+}$）。
【０７１４】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（２，５－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７１５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．４１（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，２Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），７．３９－７．４２（ｍ，２Ｈ）．Ｃ$_{18}$Ｈ$_{12}$Ｃｌ$_{2}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$に関してＭＳ（ＥＩ）：４１６（ＭＨ$^{+}$）。
【０７１６】
メチル［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）オキシ］アセテート。
【０７１７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．８０（ｓ，１Ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２０－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，６Ｈ）．Ｃ２３Ｈ２２Ｎ６Ｏ５に関してＭＳ（ＥＩ）：４６３（ＭＨ＋）。
【０７１８】
Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７１９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．７８－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，６Ｈ）．Ｃ２４Ｈ２５Ｎ７Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４７６（ＭＨ＋）。
【０７２０】
Ｎ^{5}－（６－｛［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］オキシ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７２１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１０（ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｔ，３Ｈ），３．２０（ｔ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，ｂｒ，６Ｈ）．Ｃ２６Ｈ３０Ｎ８Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：５１９（ＭＨ＋）。
【０７２２】
Ｎ４－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ５－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７２３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．４（ｂｒ　ｓ　１Ｈ），１０．２６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｍ，１Ｈ０，７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄ，１Ｈ），６．８１（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｍ，２Ｈ）．Ｃ２４Ｈ２５Ｎ７Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：４６０（ＭＨ＋）。

【０７２４】
Ｎ５－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ４－［２－クロロ－５－（メチルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７２５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，２Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，２Ｈ），６．９４（ｄｄ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．$C_{19}H_{15}ClN_6O_3$に関してＭＳ（ＥＩ）：４１１．９（ＭＨ$^{+}$）。
【０７２６】
Ｎ５－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ４－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド：
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），７．０２（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｓ，４Ｈ），２．３９（ｓ，４Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ）．$C_{25}H_{28}N_8O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：４７３（ＭＨ＋）。
【０７２７】
［（２－｛［（４－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）オキシ］酢酸
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２０Ｎ６Ｏ５に関してＭＳ（ＥＩ）：４４９（ＭＨ＋）。
【０７２８】
Ｎ^{4}－（２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ^{5}－｛６－［（２－ヒドロキシエチル）オキシ］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７２９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，２Ｈ），４．００（ｔ，２Ｈ），３．７５（ｔ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２２Ｎ６Ｏ４に関してＭＳ（ＥＩ）：４３５（ＭＨ＋）。
【０７３０】
Ｎ^{4}－［５－（アゼチジン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－Ｎ^{5}－（２，４－ジメチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７３１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．０５（ｂｒ，１Ｈ），８．７９（ｂｒ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）．$C_{23}H_{23}N_7O_3$に関してＭＳ（ＥＩ）：４４６（ＭＨ＋）。
【０７３２】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７３３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．５６（ｓ，１Ｈ），８．９２

（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｓ，２Ｈ），７．６９（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ）．$C_{18}H_{15}N_7O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３６２．５（MH^+）。

【０７３４】

N^4－［５－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０７３５】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２１（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．$C_{22}H_{21}N_7O_3$に関してＭＳ（ＥＩ）：４３２（MH^+）。

【０７３６】

N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０７３７】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．６７（ｍ，２Ｈ），８．５０（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ）．$C_{19}H_{15}N_7O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３６２（MH^+）。

【０７３８】

１，１－ジメチルエチル３－［（２－｛［（５－｛［（２，４－ジメチルフェニル）アミノ］カルボニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル］アミノ｝－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート。

【０７３９】

^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）．$C_{28}H_{31}N_7O_5$に関してＭＳ（ＥＩ）：５４６（ＭＨ＋）。

【０７４０】

１，１－ジメチルエチル４－（｛４－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－３－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート。

【０７４１】

^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．２２（ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．$C_{29}H_{33}N_7O_5$に関してＭＳ（ＥＩ）：５６０（ＭＨ＋）。

【０７４２】

N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－［（４－メチルフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド：
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７０（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，４Ｈ），４．５１（ｄ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）．$C_{20}H_{18}N_6O_2$に関してＭＳ（ＥＩ）：３７５（MH^+）。

【０７４３】

Ｎ４－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ５－［２－メチル－５－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。

【０７４４】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．３９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｍ，３Ｈ），６．８７（ｍ，１Ｈ），５．６７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｍ，２Ｈ）．$C_{24}H_{25}N_7O_3$に関してＭＳ（ＥＩ）：４６０（ＭＨ＋）。
【０７４５】
１，１－ジメチルエチル３－（｛３－［（｛５－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝カルボニル）アミノ］－４－メチルフェニル｝オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート。
【０７４６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｍ，４Ｈ），６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９９（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｄ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．$C_{27}H_{29}N_7O_5$に関してＭＳ（ＥＩ）：５３２．７（MH^+）。
【０７４７】
１，１－ジメチルエチル４－（｛３－［（｛４－［（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルアミノ）カルボニル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル｝カルボニル）アミノ］－４－メチルフェニル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート。
【０７４８】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｍ，３Ｈ），７．１９－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．$C_{29}H_{33}N_7O_5$に関してＭＳ（ＥＩ）：５６０（ＭＨ＋）。
【０７４９】
N^4－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^5－（２，４－ジメチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７５０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２２（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｂｒ ｍ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：３８９（ＭＨ＋）。
【０７５１】
N^5－（２，４－ジメチルフェニル）－N^4－［６－（メチルオキシ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７５２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），７．１８－７．００（ｍ，３Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｍ，６Ｈ）．Ｃ２１Ｈ２０Ｎ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：４０５（ＭＨ＋）。
【０７５３】
N^5－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－N^4－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７５４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．８２（ｓ ｂｒ，１Ｈ），１２．２２（ｓ ｂｒ，１Ｈ），１０．６２（ｓ ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ），７．５１（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｍ，

２Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）Ｃ１８Ｈ１２ＢｒＦＮ６Ｏ２：４４４．９（ＭＨ$^{+}$）。
【０７５５】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－（４－｛４－［（エチルアミノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７５６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．１９－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．９７－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６２（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，７Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｍ，３Ｈ）．Ｃ２６Ｈ２９Ｎ９Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：５１６．１（ＭＨ＋）。
【０７５７】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－Ｎ^{4}－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７５８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．７９－６．７２（ｍ，２Ｈ）．Ｃ１８Ｈ１３ＦＮ６Ｏ３に関してＭＳ（ＥＩ）：３８１（ＭＨ＋）。
【０７５９】
Ｎ^{5}－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル－Ｎ^{4}－ビフェニル－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボキサミド。
【０７６０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．１８（ｍ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．Ｃ２２Ｈ２０Ｎ６Ｏ２に関してＭＳ（ＥＩ）：４０１（ＭＨ＋）。
【０７６１】
生物学的アッセイ
アッセイ実施例１
ＡＴＰ加水分解によるＪＡＫ－２キナーゼ活性の測定
ＪＡＫ－２キナーゼ活性を、ルシフェラーゼベース化学ルミネセンスを用いる残存ＡＴＰの定量化によって、ＡＴＰのペプチド基質依存性加水分解をモニタリングして、測定した。化合物評価に関し、ＤＭＳＯに溶解した０．５μｌの化合物を、アッセイ緩衝液（２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５，１０ｍＭの$MgCl_2$，０．０３％のトリトンおよび１ｍＭのＤＴＴ）に溶解した１０μｌのＪＡＫ－２に加えた。室温で３０分のプレインキュベーションの後、アッセイ緩衝液中の１０μｌのＡＴＰおよび基質ペプチドポリ－Ｇｌｕ－Ｔｙｒを加えることによって、反応を開始した。最終酵素、ＡＴＰおよびペプチド濃度は、それぞれ、３ｎＭ、１μＭおよび２μＭであった。室温で６０分のインキュベーション後、反応の進行を、１０μｌのキナーゼ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加によりクエンチし、化学ルミネセンスの測定を、Ｖｉｃｔｏｒリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で行った。化合物を除いた反応を、最大反応進行を決定するために使用した。化合物および酵素を除いた反応を、０反応進行を決定するために使用した。
【０７６２】
アッセイ実施例２
ＡＴＰ加水分解によるＪＡＫ－３キナーゼ活性の測定
酵素反応を１８０分かけて行い、酵素、ＡＴＰおよびペプチド濃度を、それぞれ、３０ｎＭ、２μＭおよび４μＭとしたこと以外は、ＪＡＫ－２と同じようにして、ＪＡＫ－３をアッセイした（アッセイ実施例１を参照）。
【０７６３】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が５０００μＭ未満である化合物に関する。

【０７６４】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が１０００μ未満である化合物に関する。

【０７６５】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が５００μ未満である化合物に関する。

【０７６６】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が２００μ未満である化合物に関する。

【０７６７】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が１００μ未満である化合物に関する。

【０７６８】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が５０μ未満である化合物に関する。

【０７６９】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が４０μ未満である化合物に関する。

【０７７０】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が３０μ未満である化合物に関する。

【０７７１】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が２５μ未満である化合物に関する。

【０７７２】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が２０μ未満である化合物に関する。

【０７７３】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が１５μ未満である化合物に関する。

【０７７４】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が１０μ未満である化合物に関する。

【０７７５】

他の実施形態は、表１による化合物であって、ＪＡＫ－２に対する活性が５μ未満である化合物に関する。

【０７７６】

先に記載したことから、本発明の特定の実施形態を、説明の目的で本明細書に記載しているが、本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、種々の改変を行ってもよいことは明らかであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲以外のものには限定されない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/020982

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D233/90 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14
A61K31/4178 A61K31/4184 A61P35/02 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PERCHELLET, ELISABETH M. ET AL: "Imidazole-4,5-dicarboxamide Derivatives with Antiproliferative Activity against HL-60 Cells" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 48(19), 5955-5965 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2005, XP002470716 table 1 ---- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 doubts 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 February 2008	13/03/2008

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Fanni, Stefano

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/020982

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BAURES, PAUL W. ET AL: "The Influence by Substituents on the Intermolecular Hydrogen-Bonding Interactions in Imidazole-4,5-dicarboxylic Acid Derivatives" CRYSTAL GROWTH & DESIGN , 6(9), 2047-2052 CODEN: CGDEFU; ISSN: 1528-748310.1021/CG060057I PB - AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2006, XP002470717 chart 1	1
X	NONOYAMA, KIYOKO ET AL: "Copper(II) and nickel(II) complexes of binucleating N,N'-disubstituted imidazole-4,5-dicarboxamides" POLYHEDRON , 13(6-7), 891-7 CODEN: PLYHDE; ISSN: 0277-538710.1016/S0277-5387(00)83006-5 DT - JOURNAL, 1994, XP002470718 figure 1	1
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVANOV, YU. E. ET AL: "Transformation of 5-(azidocarbonyl)-4-[(phenylamino)carbonyl]imidazo le in the Curtius reaction" XP002470719 retrieved from STN Database accession no. 2004:662614 abstract & DOPOVIDI NATSIONAL'NOI AKADEMII NAUK UKRAINI , (5), 146-151 CODEN: DNAUFL; ISSN: 1025-6415, 2004,	1
X	DATABASE CHEMCATS Chemical Astracts Service, Columbus, Ohio, US; 7 February 2006 (2006-02-07), XP002470720 retrieved from STN Order numbers: VT00091431 to VT00091455; VT0091388 to VT0091395; & 7 February 2006 (2006-02-07), AKOS SCREENING LIBRARY , P O BOX 141 BASEL, CH-4010 SWITZERLAND	1
X	WO 2005/013982 A (VERTEX PHARMA [US]; ARNOST MICHAEL J [US]; BEMIS GUY W [US]; DAVIES RO) 17 February 2005 (2005-02-17) page 15, paragraph 54 claims 1,3	1,27

-/—

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/020982

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/55128 A (HSC RES DEV LP [CA]; YISSUM RES DEV CO [IL]; ROIFMAN CHAIM M [CA]; GAZ) 21 September 2000 (2000-09-21) page 5, line 24 - line 25 claim 1	1,27

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

International Application No. PCT/US2007/020982

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 28-37 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

International application No.
PCT/US2007/020982

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/020982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005013982 A	17-02-2005	AU 2004263148 A1	17-02-2005
		CA 2534921 A1	17-02-2005
		EP 1663211 A1	07-06-2006
		JP 2007501257 T	25-01-2007
		US 2005261268 A1	24-11-2005
WO 0055128 A	21-09-2000	AT 255561 T	15-12-2003
		AU 3140300 A	04-10-2000
		CA 2265396 A1	12-09-2000
		DE 60006944 D1	15-01-2004
		DE 60006944 T2	11-11-2004
		EP 1161417 A1	12-12-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/454	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/454		
Ｃ０７Ｄ 401/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 401/14		
Ｃ０７Ｄ 401/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 401/12		
Ａ６１Ｋ 31/4709	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/4709		
Ａ６１Ｋ 31/4439	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/4439		
Ａ６１Ｋ 31/4725	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/4725		
Ａ６１Ｋ 31/5377	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/5377		
Ａ６１Ｋ 31/4164	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/4164		
Ａ６１Ｋ 31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/506		
Ｃ０７Ｄ 417/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 417/12		
Ａ６１Ｋ 31/428	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/428		
Ａ６１Ｋ 31/496	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/496		
Ａ６１Ｋ 31/497	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/497		
Ｃ０７Ｄ 405/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 405/14		
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 9/00		
Ａ６１Ｐ 7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 7/00		

(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,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ガラン, アダム アントニ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５０１, アラメダ, シーダー ストリート ８６５
(72)発明者 チェン, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１０３, サンフランシスコ, サウス バン ネス １４０, ナンバー４０７
(72)発明者 デュ, ホンワン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０３０, ミルブレー, リッチモンド ドライブ ４００, アパートメント ナンバー４
(72)発明者 フォーサイス, ティモシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５４１, ヘイワード, ウィンゲート ウェイ １９２８
(72)発明者 ヒュン, タイ パット
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４６０６, オークランド, ９ティーエイチ アベニュー １６３４
(72)発明者 ジョンソン, ヘンリー ウィリアム ビークロフト
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６６, サン ブルーノ, リンデン アベニュー ４４１
(72)発明者 カーニー, パトリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１１０, サンフランシスコ, ボカナ ストリート １９５
(72)発明者 リーイ, ジェームス ダブリュー.

アメリカ合衆国　９４５７７，　サン　リアンドロ，　カメリア　コート　１１８５
(72)発明者　リー，　マシュー　サンギーアップ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１２２，　サンフランシスコ，　モラガ　ストリート　４０４５
(72)発明者　マン，　グレース
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０３，　サン　マテオ，　ベントゥーラ　ウェイ　５５４
(72)発明者　リッジウェイ，　ブライアン　ヒュー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４００２，　ベルモント，　パーマー　アベニュー　２４０３
(72)発明者　タケウチ，　クレイグ　ステーシー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０１０，　バーリンゲーム，　キャロラン　アベニュー　１０９０，　ナンバー３０２
(72)発明者　チョウ，　ペイウェン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４３０３，　パロ　アルト，　サン　アントニオ　ロード　７６５，　ナンバー６８

Ｆターム(参考)　4C063　AA01　AA03　BB07　BB08　BB09　CC25　CC26　CC29　CC34　CC62
CC73　DD02　DD03　DD06　DD10　DD12　DD14　DD22　DD25　DD26
EE01
4C086　AA01　AA02　AA03　BC38　BC39　BC42　BC48　BC50　BC73　BC84
GA02　GA07　GA08　GA10　GA12　MA01　MA04　ZA36　ZA51　ZB26
ZC20