

(43) 国際公開日
2006年7月6日 (06.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/070806 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/023906

(22) 国際出願日: 2005年12月27日 (27.12.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-381951

2004年12月28日 (28.12.2004) JP

特願2005-069693 2005年3月11日 (11.03.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 春野 明弘 (HARUNO, Akihiro) [JP/JP]; 〒1010054 東京都神田錦町1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP). 三好 和久 (MIYOSHI, Kazuhisa) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 小田 伸行 (ODA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工

業株式会社内 Saitama (JP). 萩原 裕一 (HAGIWARA, Yuichi) [JP/JP]; 〒3670241 埼玉県児玉郡神川町大字元原字豊原200-22 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 山下 智宏 (YAMASHITA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 今野 泰生 (KONNO, Yasuo) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 数野 秀樹 (KAZUNO, Hideki) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

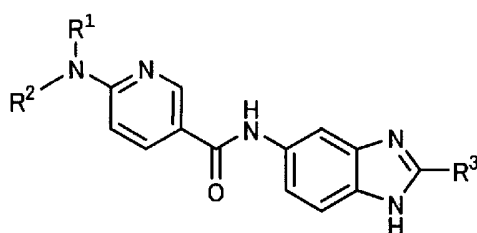
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLE COMPOUND AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規ベンゾイミダゾール化合物及び該化合物を含有する医薬組成物



(1)

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (1): [Chemical formula 1] [wherein R¹ and R² each represents H, (un)substituted C₁₋₆ alkyl, or (un)substituted C₃₋₇ cycloalkyl, provided that R¹ and R² may form, in cooperation with the adjacent nitrogen atom, a 4- to 8-membered (un)substituted heterocycle optionally having N or O besides that nitrogen atom in the ring structure; and R³ represents a 5- or 6-membered monocyclic unsaturated heterocyclic group having, in the ring structure, one

to three heteroatoms selected among N, O, and S, benzofuryl, etc. (these groups are (un)substituted)] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound or salt is useful in the prevention or treatment of diseases attributable to abnormal proliferation of prostatic interstitial cells, in particular, prostatic hypertrophy.

(57) 要約: 本発明は、一般式 (1) [化 1] [式中、R¹及びR²は、それぞれ、H、置換又は非置換のC1-C6アルキル基又は置換又は非置換のC3-C7シクロアルキル基を示すか、R¹及びR²は、隣接する窒素原子と共に環構造中に該窒素原子に加えて、N又はOを有していてもよい4~8員の置換又は非置換複素環を形成してもよく、R³は、環構造中にN、O及びSから選ばれる1~3個の複素原子を有する5~6員単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基等 (これら基は、置換又は非置換) を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、並びにこれを含有する医薬組成物を提供する。該化合物又は塩は、前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病、特に前立腺肥大症の予防又は治療に有用である。

WO 2006/070806 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

新規ベンゾイミダゾール化合物及び該化合物を含有する医薬組成物 技術分野

- [0001] 本発明は、新規ベンゾイミダゾール化合物又はその塩に関し、更に、該化合物又はその塩を含有する医薬組成物、より詳しくは、間質細胞の異常増殖に起因する疾病、特に前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病、例えば、前立腺肥大症の発症の予防、又は、前立腺肥大症の進行を抑制若しくは治療するための医薬組成物に関するものである。

背景技術

- [0002] 高齢者の割合が増加の一途をたどる我が国において、高齢者男性の日常生活を損なう代表的な疾患は、排尿障害を引き起こす原因となっている前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia; BPH) である。
- [0003] 前立腺肥大症の成因には、遺伝的要因と食生活などの環境的要因など、多数の要因が関与すると考えられるが、いまだその詳細なメカニズムは明らかになっていない。現在、我が国における前立腺肥大症患者は、厚生労働省の統計調査では、30～40万人といわれているが、潜在患者数は数百万人にのぼるといわれている。
- [0004] 前立腺は思春期以降に急激に発育増大し、30歳代で正常の大きさである胡桃ほどの大きさに成長する。30歳代以降では前立腺の内腺部分に筋線維性の間質部分と腺性部分が混在した状態で肥大した良性の腺腫が発生し、この腺腫の増大化が即ち前立腺肥大である。
- [0005] 組織学的な前立腺肥大の発生頻度は、40歳代で約25%、70歳代で約80%であったとの報告がなされている。この発生頻度は、欧米での報告とほぼ同様である。この良性腺腫の肥大に伴い、40歳代ではその約10%、70歳代ではその約40%において尿の勢いが弱くなる、排尿に時間を要する、などの排尿障害が生じる(非特許文献1)。
- [0006] 上述したとおり、前立腺肥大の原因と発生のメカニズムは未だ十分には解明されていないが、40歳頃から起こる性ホルモンの逆転現象、即ち男性ホルモンのテストステロンの分泌減少と、副腎で産生される女性ホルモンのエストロゲンの分泌量増加によ

り誘導される前立腺の間質成分の増殖が、その原因の一つとも言われている。また、前立腺腺管を構成している上皮細胞、その周囲を取り巻く間質細胞がそれぞれ様々な成長因子や増殖因子を産生することで、相互に増殖に影響を及ぼすという上皮細胞と間質細胞の相互作用も原因の一つとも言われている。

- [0007] 臨床症状的には、前立腺肥大により起こる排尿障害は、(1)内腺部に生じる良性腺腫の増大による尿道の機械的圧迫、及び、(2)前立腺の平滑筋組織の収縮による尿道の機能的圧迫の2つが大きな成因である。今日における前立腺肥大症の薬物治療は、その発生の原因を遮断するものではなく、上述のような臨床症状を和らげるための治療である。具体的には前立腺平滑筋組織の弛緩を目的として α_1 受容体遮断薬が、また、腺腫の縮小を目的として抗アンドロゲン剤が用いられている。
- [0008] しかしながら、 α_1 受容体遮断薬は前立腺平滑筋弛緩による機能的な尿道閉塞の緩解作用はあるものの、前立腺縮小作用はない。また、重症例においては外科手術への移行が避けられない(非特許文献2)。
- [0009] 一方、抗アンドロゲン剤では腺上皮の30%を縮小させるに過ぎず、またその縮小作用と症状の改善程度とは相関しない。
- [0010] また、排尿障害を主とする臨床症状をともなう前立腺肥大組織と、臨床症状をともなわない前立腺肥大組織で腺上皮と間質成分の構成比率を比べた場合、臨床症状をともなう場合に間質の構成比率が高いことから、臨床症状の発現に間質の増大が大きく関与していることも報告されている。
- [0011] また、前立腺肥大症の治療には、前立腺癌の存在の可能性について十分な注意が必要である。前立腺癌では上皮細胞のがん化に伴い上皮細胞が産生する前立腺特異抗原(Prostate specific antigen; PSA)が異常に産生され、血液中のPSA濃度が上昇する事が知られている。従って血中PSAは前立腺癌の指標(前立腺癌のマーカー)として臨床上診断に使用されている。このPSAは癌細胞を含む前立腺上皮細胞が分泌するために、抗アンドロゲン剤により上皮組織を退縮させた場合、前立腺癌の診断マーカーである血中PSA濃度を低下させる。そのために血液検査からは前立腺癌が存在しないか、もしくは縮小したと診断される可能性が高く、前立腺癌診断・治療に大きな影響を及ぼすことが問題とされている。

- [0012] また、PSAは前立腺液として精液中に分泌され、精液の凝固を阻止して、精子が生き続け自由に動き回れるように、受精を助ける役目を果たしている。加えて、抗アンドロゲン剤は抗男性ホルモン作用による性欲低下やインポテンスなどの性機能障害を引き起こす事が患者のQOL上問題となっている。したがって、今後の前立腺肥大症の治療には前立腺上皮組織に影響を与えず、いかに間質を縮小させるかが課題とされている(非特許文献3、4)。
- [0013] しかし、抗アンドロゲン剤に代表される既存の薬物療法は、上皮組織を退縮させるが、前立腺肥大の直接的な成因である前立腺間質細胞の増殖を抑制するものではない。
- [0014] 以上のようなことから、前立腺肥大症治療剤として従来用いられてきた、抗アンドロゲン剤や α_1 受容体遮断薬の有する上述の問題点を解消した、新規な前立腺肥大症治療剤の開発が強く望まれている。
- [0015] 従来、前立腺肥大症治療のために、ベンゾイミダゾール化合物を使用することが提案されている。
- [0016] 例えば、特許文献1(特開2000-095767号公報)及び特許文献2(特開2000-143635号公報)には、それぞれ性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤(GnRHアンタゴニスト)、血管新生阻害剤として、ベンゾイミダゾール骨格の5位置換基として、置換基を有していてもよいフェニルカルボニルアミノ基を有するベンゾイミダゾール化合物が開示されている。そして、特許文献1には、かかるベンゾイミダゾール化合物がGnRHアンタゴニストとして有用であり、その治療対象疾患として前立腺肥大症が記載されている。しかしながら、後述の実験例(表23の参考例12の化合物参照)に示すように、特許文献2に具体的に記載されている化合物は、本発明化合物と比較したin vivo試験で、前立腺間質組織肥大に対して全く効力を示さなかった。
- [0017] 特許文献3(国際公開WO2003/082186号公報)には、ベンゾイミダゾール骨格の2位置換基として、アミド等の置換基を有するフェニル基を有するベンゾイミダゾール化合物が開示されているが、制癌剤に関するものであり、前立腺肥大症に関する記載はない。
- [0018] 特許文献4(国際公開WO2004/041277号公報)には、ある種のベンゾイミダゾール

化合物が記載されているが、斯かる化合物がアンドロゲンに対するアンタゴニスト作用を有し、前立腺肥大症への適用が開示されているにとどまる。

- [0019] 特許文献5(国際公開2004/017963号公報)には、きわめて広範なベンゾイミダゾール化合物がその特許請求の範囲に記載されている。これらきわめて広範な化合物は、血液凝集因子Xa阻害剤として、血栓塞栓症の予防や治療等に有用であると開示されているにとどまり、前立腺肥大症に関する知見については開示されていない。

非特許文献1:泌尿器科MOOK, Urology, 6.前立腺肥大症, 金原出版株式会社

非特許文献2:European Urology, 43, p.528-534, 2003

非特許文献3:日本臨床, 52巻, 3号, p.255~260, 1994

非特許文献4:Supplement To Urology, Vol.43, No.2, p.7~16, Feb, 1994,

特許文献1:特開2000-095767号公報

特許文献2:特開2000-143635号公報

特許文献3:国際公開WO2003/082186号公報

特許文献4:国際公開WO2004/041277号公報

特許文献5:国際公開2004/017963号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0020] 本発明は、前立腺肥大症治療剤として従来用いられてきた α_1 受容体遮断薬や抗アンドロゲン剤が有する上述の問題点を解消した、新規な前立腺肥大症治療剤を提供することを目的とする。

- [0021] より詳しくは、本発明は、抗アンドロゲン作用によらないメカニズムで、前立腺肥大症の直接的な成因となる前立腺間質細胞の異常増殖に主として起因する前立腺間質の増大を直接的に制御することにより、前立腺肥大症の発症の治療、症状の進行を抑制及び／又は前立腺肥大症の治療に有用な薬剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0022] 本発明者らは、ヒト前立腺間質細胞の増殖を選択的に抑制する化合物を見出すべく、鋭意研究を重ねた。その結果、次の知見を得た。

- [0023] (1)特定の5位置換基を有するベンゾイミダゾール化合物が、ヒト前立腺間質細胞増

殖を抑制する、

(2)上記化合物が、ヒト前立腺上皮細胞の増殖に実質上影響を与えない、

(3)上記化合物が、PSA分泌を実質上抑制しない、

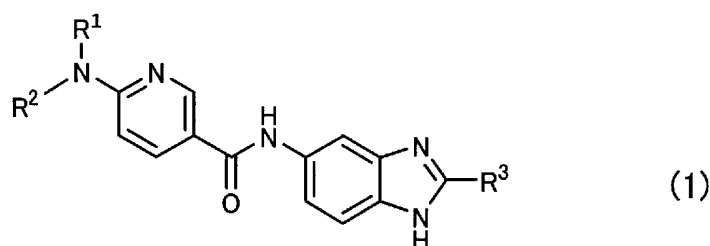
(4)上記化合物が、前立腺組織肥大を抑制する、

(5)従って、上記化合物が、間質細胞の異常増殖に基づく疾病、特に前立腺肥大症の治療に有用である。

[0024] 本発明は、これら知見に基づき、更に検討を重ねて完成されたものであり、次の新規ベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩、及び、該化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供するものである。

[0025] 項1 一般式(1)

[0026] [化1]



[0027] [式中、

R^1 及び R^2 は、それぞれ同一又は異なって、

(a)水素原子、

(b)(b1)「炭素数1～6のアルコキシ基」及び(b2)「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は、

(c)(c1)「炭素数1～6のアルコキシ基」及び(c2)「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基

を示すか、又は

R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員(好ましくは5員又は6員)の複素環基を形成していてもよく、該複

素環基は、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基及び炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

- [0028] R^3 は、環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基を示し、該複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基は、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。]

で表されるベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0029] 項2 R^1 及び R^2 は、それぞれ同一又は異なって、
- (a)水素原子、
 - (b)(b1)「炭素数1～3のアルコキシ基」及び(b2)「炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基、又は、
 - (c)(c1)「炭素数1～3のアルコキシ基」及び(c2)「炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基
- を示すか、又は

R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員(好ましくは5員又は6員)の複素環基を形成していてもよく、該複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基及び炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよく、

R^3 は、環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ば

れる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基を示し、該複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及び炭素数2～6の脂肪族アシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0030] 項3 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、メキシエチル基、メキシプロピル基、ジメチルアミノエチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を示すか、又は、

R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい5又は6員の単環式の飽和又は不飽和複素環基を形成しており、該複素環基は、炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよい項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0031] 項4 R^1R^2N -が、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メキシプロピルアミノ基、 N -(2-メキシエチル)- N -メチルアミノ基、 N,N,N' -トリメチルエチレンジアミノ基、シクロペンチルアミノ基であるか、又は、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよく、

R^3 が、環構造中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5員又は6員の単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0032] 項5 R^1R^2N -が、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭

素数1～3のアルキル基を1個有していてもよく、

R^3 が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基で置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい項1乃至4のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0033] 項6 R^1R^2N- が、1-ピロリジニル基、モルホリノ基又は4-メチルピペラジーン-1-イル基であり、 R^3 がピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基からなる群から選ばれる単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基はメチル基、メキシ基、ジメチルアミノメチル基、塩素原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい項1乃至5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0034] 項7 次のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩：

- 1) 2-(4-クロロピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
- 2) 2-(5-メキシピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
- 3) 2-(2-メキシ-4-メチルチアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
- 4) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
- 5) 2-(5-シアノピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
- 6) 2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
- 7) 2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-

イル}-カルボニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール。

- [0035] 項8 項1乃至7のいずれかに記載の化合物の少なくとも1種又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体を含む医薬組成物。
- [0036] 項9 項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含むことを特徴とする前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病の予防剤又は治療剤。
- [0037] 項10 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病が前立腺肥大症である項9記載の予防剤又は治療剤。
- [0038] 項11 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病の治療又は予防のための医薬を製造するための、項1乃至7のいずれかに記載のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
- [0039] 項12 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病が前立腺肥大症である項11記載の使用。
- [0040] 項13 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病を治療又は予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要とする患者に、項1乃至7のいずれかに記載のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む方法。
- [0041] 項14 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病が前立腺肥大症である項13記載の方法。

発明の効果

- [0042] 本発明化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、本発明化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、前立腺肥大症の発症予防、進行の抑制又は治療するための医薬品として有用である。
- [0043] 特に、本発明化合物又はその薬学的に許容される塩は、前立腺組織に於いて間質細胞に対する特異的増殖阻害活性を有しており、且つ、上皮細胞の増殖には実質上影響を及ぼさないこと、上皮細胞からのPSA分泌に実質上影響を及ぼさないこと、実質上ホルモン様作用を示さないこと等の特徴を持ち、前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病の予防及び治療、特に、前立腺肥大症、前立腺肥大に伴う排尿

困難、頻尿、残尿及び残尿感、尿意切迫、尿失禁、排尿痛などの諸症状の緩解又は予防に有用であり、TURP(経尿道的前立腺切除術)等の前立腺肥大症に対する外科治療後の再狭窄や、膀胱頸部硬化の予防にも適用できる。

[0044] 特に、本発明では、抗アンドロゲン剤を使用する場合の問題点が解消される。より詳しくは、本発明化合物又はその薬学的に許容される塩は、上皮細胞からのPSA(前立腺癌のマーカー)分泌に実質上影響を及ぼさない、前立腺癌の診断・治療に実質上悪影響を及ぼさない、受精にも実質上悪影響を与えない等の利点がある。加えて、本発明化合物又はその薬学的に許容される塩は、抗アンドロゲン剤のようなホルモン作用を実質上示さない、性欲低下、性機能障害等に関する患者のQOL低下の問題も実質上惹起しない。

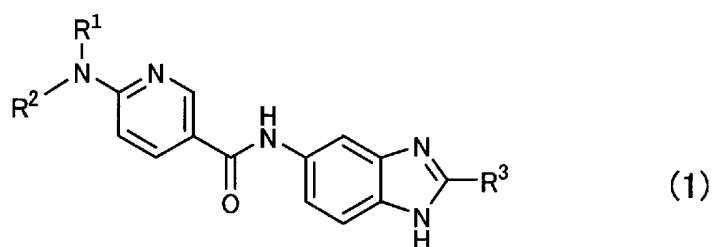
[0045] また、本発明の医薬組成物は、前立腺肥大症の排尿障害症状を緩和又は治療することも可能である。

発明を実施するための最良の形態

[0046] 本発明のベンゾイミダゾール化合物

本発明の新規ベンゾイミダゾール化合物は、一般式(1)

[0047] [化2]



[0048] [式中、

R^1 及び R^2 は、それぞれ同一又は異なって、

(a)水素原子、

(b)(b1)「炭素数1～6のアルコキシ基」及び(b2)「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は、

(c)(c1)「炭素数1～6のアルコキシ基」及び(c2)「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換

もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基

を示すか、又は

R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員(好ましくは5員又は6員)の複素環基を形成していてもよく、該複素環基は、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基及び炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

- [0049] R^3 は、環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基を示し、該複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基は、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。]

で表される。

- [0050] 本発明の上記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール化合物は、新規化合物であり、前記特許文献1～5に具体的には開示されていない化合物である。
- [0051] 例えば、特許文献1(特開2000-095767号公報)及び特許文献2(特開2000-143635号公報)には、ベンゾイミダゾール骨格の5位置換基として、置換基を有していてもよいフェニルカルボニルアミノ基を有するベンゾイミダゾール化合物が開示されている。しかし、本発明化合物は、ベンゾイミダゾール骨格の5位にニコチン酸アミド基を有する構造であることを特徴とする点で、化学構造的に相違する。また、後述の実験例(表23の参考例12の化合物参照)に示すように、特許文献1に具体的に記載されている化合物は、本発明化合物と比較したin vivo試験で、前立腺間質組織肥大に対して全く効力を示さなかった。

- [0052] 特許文献3(国際公開WO2003/082186号公報)には、ベンゾイミダゾール骨格の2位置換基として、アミド等の置換基を有するフェニル基を有するベンゾイミダゾール化合物が開示されている。しかし、本発明化合物は、ベンゾイミダゾール骨格の2位置換基が単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基であることを特徴とする点で、化学構造的に相違する。また、後述の実験例(表20の参考例10の化合物参照)に示すように、特許文献3に具体的に記載されている化合物は、本発明化合物と比較したin vitro試験で、間質細胞増殖のみでなく、上皮細胞増殖にも強い抑制作用を示し、さらに低濃度で細胞毒性を示すことが判った。
- [0053] 特許文献4(国際公開WO2004/041277号公報)には、ある種のベンゾイミダゾール化合物がアンドロゲンに対するアンタゴニスト作用を有する旨記載されているが、ベンゾイミダゾール骨格の5位置換基であるニコチン酸アミド部分に結合している置換基が、本発明化合物の特徴である対応する置換基であるアミノ基(R^1R^2N-)とは異なっており、化学構造的に相違する。しかも、本発明化合物は、アンドロゲンには作用せず、該ホルモンに作用する薬剤の有する前記問題点を解消した新規な前立腺肥大症治療剤である点でも異なっている。
- [0054] 特許文献5(国際公開WO2004/017963号公報)には、きわめて広範なイミダゾール化合物がその特許請求の範囲に記載されているが、一般式(1)で表される化合物、即ち、ベンゾイミダゾール骨格の2位置換基が、置換基を有していてもよく、環構造中に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1~3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、かつ、5位置換基が、アミノ基(R^1R^2N-)を置換基として有するニコチン酸アミド基であるベンゾイミダゾール化合物については開示がない。すなわち、特許文献5の実施例において具体的に記載されている化合物は、1) ベンゾイミダゾール骨格の5位置換基がアミノ基であるベンゾイミダゾール化合物、2) ベンゾイミダゾール骨格の5位置換基がウレア構造であるベンゾイミダゾール化合物、及び3) ベンゾイミダゾール5位置換基がアラルキル(ヘテロアラルキル)基であるベンゾイミダゾール化合物を開示しているのみである。

- [0055] 一般式(1)中、 R^1 及び R^2 で示される「炭素数1～6のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の直鎖状又は分枝状のアルキル基が例示され、好ましくは炭素数1～3のアルキル基であり、より好ましくはメチル基である。
- [0056] 一般式(1)中、 R^1 及び R^2 で示される「炭素数3～7のシクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が例示され、好ましくはシクロペンチル基である。
- [0057] 一般式(1)中、 R^1 及び R^2 が隣接する窒素原子と一緒に形成していてもよい、環構造中に、該窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から独立して選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員の「複素環基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピペラジノ基、ピロリル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等が例示され、好ましくはピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基又はピロリル基であり、より好ましくは1-ピロリジニル基、モルホリノ基、4-メチルピペラジニン-1-イル基であり、特に好ましくはモルホリノ基である。
- [0058] 一般式(1)中、 R^1 又は R^2 で表される炭素数1～6のアルキル基が、又は、 R^1 又は R^2 で表される炭素数3～7のシクロアルキル基が、又は、 R^1 及び R^2 が隣接する窒素原子とともに形成していてもよい複素環が、置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が例示され、好ましくは炭素数1～3のアルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。
- [0059] 一般式(1)中、 R^1 又は R^2 で表される炭素数1～6のアルキル基が、又は、 R^1 又は R^2 で表される炭素数3～7のシクロアルキル基が、又は、 R^1 及び R^2 が隣接する窒素原子とともに形成していてもよい複素環が、置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、イソブチルアミノ

基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルーn-ブチルアミノ基、メチルイソブチルアミノ基、エチルーn-ヘキシルアミノ基等が例示され、好ましくは炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基であり、より好ましくは炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノ基であり、特に好ましくはジメチルアミノ基である。

[0060] 一般式(1)中、 R^1 及び R^2 が隣接する窒素原子とともに形成していてもよい複素環が置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルキル基」としては上述のアルキル基が例示され、好ましくは炭素数1～3のアルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0061] 一般式(1)中、 R^3 で示される、「環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環」としては、例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基等が例示され、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基等、より好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基であり、特に好ましくは、イミダゾリル基である。

[0062] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルキル基」としては、上述のアルキル基が例示され、好ましくは炭素数1～3のアルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

[0063] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルコキシ基」としては、上述のアルコキシ基が例示され、好ましくは炭素数1～

3のアルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

- [0064] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「アシル基」としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基を広く示すことができ、脂肪族アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基等の炭素数2～6の脂肪族アシル基が例示され、芳香族アシル基としては、ベンゾイル基、3-トルイル基、4-トルイル基、2-メトキシベンゾイル基、2,4-ジメトキシベンゾイル基、 α -ナフチルカルボニル基、 β -ナフチルカルボニル基が例示され、好ましくは炭素数2～6の脂肪族アシル基であり、より好ましくはアセチル基である。
- [0065] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が例示され、好ましくは塩素原子である。
- [0066] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基」の「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」としては、上述の炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基が例示される。
- [0067] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基」の「炭素数1～6のアルキル基」としては、上述の炭素数1～6のアルキル基が例示される。
- [0068] 一般式(1)中、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基が置換基として有していてもよい「炭素数1

～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基」として、好ましくは、炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基であり、より好ましくはジメチルアミノメチル基である。

[0069] 好ましいベンゾイミダゾール化合物

上記本発明の化合物の中でも、 R^1 及び R^2 が、それぞれ同一又は異なって、(a)水素原子、(b)(b1)「炭素数1～3のアルコキシ基」及び(b2)「炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基、又は、(c)(c1)「炭素数1～3のアルコキシ基」及び(c2)「炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基を示すか、又は

R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員(好ましくは5員又は6員)の複素環基を形成してもよく、該複素環基は、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基及び炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよく、

R^3 が、環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基を示し、該複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及び炭素数2～6の脂肪族アシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物が好ましい。

[0070] 本発明では、特に次の化合物が好ましい。

[0071] (i) R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、ジメチルアミノエチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキ

シル基を示すか、又は、

R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい5又は6員の単環式の飽和又は不飽和複素環基を形成しており、該複素環基は、炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0072] (i-a) R^1 及び R^2 の一方が水素原子、メチル基又はエチル基であり、 R^1 及び R^2 の他方がメチル基、エチル基、メキシエチル基、メキシプロピル基、ジメチルアミノエチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0073] (i-b) R^1R^2N -が、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭素数1～3のアルキル基及び炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基(特にジメチルアミノ基)から選ばれる置換基を1個有していてもよい、一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0074] (i-c) R^1R^2N -が、炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基(特にジメチルアミノ基)を1個有していてもよいピロリジニル基、非置換ピラゾリニル基、炭素数1～3のアルキル基(特にメチル基)を1個有していてもよいピペラジノ基、非置換ピペリジニル基、非置換モルホリノ基及び非置換ピロリル基からなる群から選ばれる複素環基である、一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0075] (ii) R^1R^2N -が、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メキシプロピルアミノ基、N-(2-メキシエチル)-N-メチルアミノ基、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ基、シクロペンチルアミノ基であるか、又は、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよく、

R^3 が、環構造中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5員又は6員の単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のア

ルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0076] (ii-a) R^1R^2N- が、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メキシプロピルアミノ基、N-(2-メキシエチル)-N-メチルアミノ基、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ基、シクロペンチルアミノ基であるか、又は、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基(特に、ピペラジノ基)は炭素数1~3のアルキル基を1個有していてもよく、 R^3 が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、フリル基、チアジアゾリル基、ピリダジニル基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基及びチオニル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は、炭素数1~3のアルコキシ基、炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0077] (iii) R^1R^2N- が、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ基もしくはシクロペンチルアミノ基であるか、又は、 R^1R^2N- が、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭素数1~3のアルキル基を1個有していてもよく、 R^3 が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は、炭素数1~3のアルコキシ基、炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [0078] (iii-a) R^1R^2N- が、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ基もしくはシクロペンチルアミノ基であるか、又は、 R^1R^2N- が、ピロリジニル基、ピペラジノ基、モルホリノ基及びピロリ

ル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基(特に、ピペラジノ基)は炭素数1~3のアルキル基を1個有していてもよく、

R^3 が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、メチレンジオキシフェニル基及びジヒドロベンゾフリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は、炭素数1~3のアルコキシ基、炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子及びシアノ基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0079] (iv) R^1R^2N- が、1-ピロリジニル基、モルホリノ基又は4-メチルピペラジニン-1-イル基であり、 R^3 がピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基からなる群から選ばれる単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基はメチル基、メトキシ基、ジメチルアミノメチル基、塩素原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0080] (iv-a) R^1R^2N- が、1-ピロリジニル基、モルホリノ基又は4-メチルピペラジニン-1-イル基であり、 R^3 がピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基及びオキサゾリル基からなる群から選ばれる単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基はメチル基、メトキシ基、ジメチルアミノメチル基、塩素原子及びシアノ基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0081] (v) R^1R^2N- が、1-ピロリジニル基、モルホリノ基又は4-メチルピペラジニン-1-イル基であり、 R^3 が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基及びピリジル基からなる群から選ばれる単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基は、メチル基、メトキシ基、塩素原子及びシアノ基からなる群から選ばれる1~3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容され

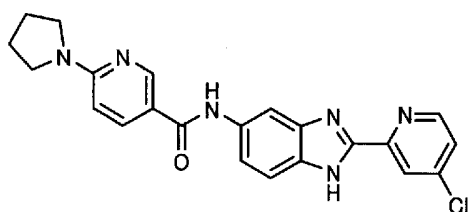
る塩。

[0082] (v-a) R^1R^2N- が、1-ピロリジニル基、モルホリノ基又は4-メチルピペラジン-1-イル基であり、 R^3 が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基及びピリジル基からなる群から選ばれる単環式不飽和複素環基であり、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基は、メチル基を1又は2個有していてもよく、ピリジル基は塩素原子及びシアノ基からなる群から選ばれる1～3個(特に1又は2個)の置換基を有していてもよい一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0083] 最も好ましい化合物としては、下記1)～7)に記載の名称、化学構造式で表される化合物が挙げられる:

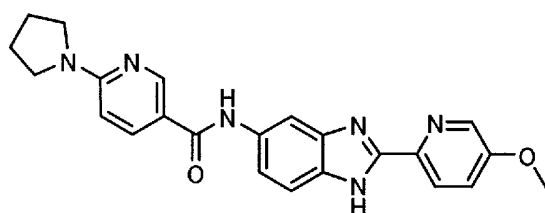
1) 2-(4-クロロピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0084] [化3]



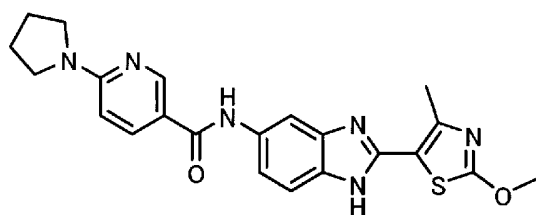
[0085] 2) 2-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0086] [化4]



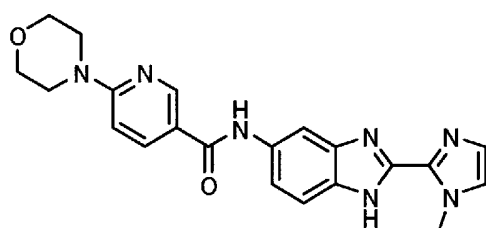
[0087] 3) 2-(2-メトキシ-4-メチルチアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0088] [化5]



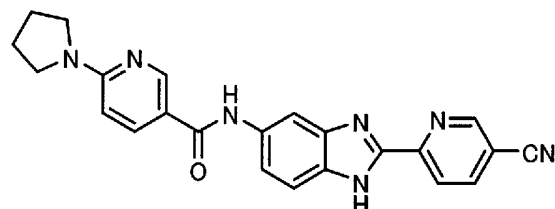
[0089] 4) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0090] [化6]



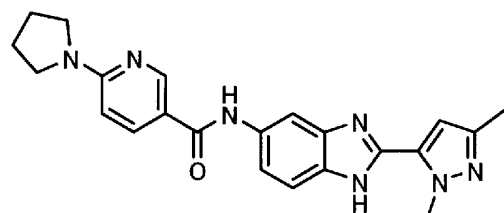
[0091] 5) 2-(5-シアノピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0092] [化7]



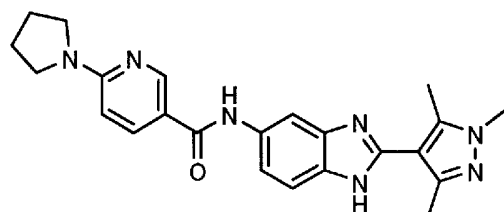
[0093] 6) 2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0094] [化8]



[0095] 7) 2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール。

[0096] [化9]



[0097] 本発明化合物においては、ベンゾイミダゾール骨格に基づく互変異性体が存在するが、それらも本発明に包含される。

[0098] 本発明化合物は置換基の種類によって光学異性体又は幾何異性体を生じることがあるが、本発明はそのいずれも包含するものである。そして、それらの異性体は、分割しても、混合物のままでも利用することができる。

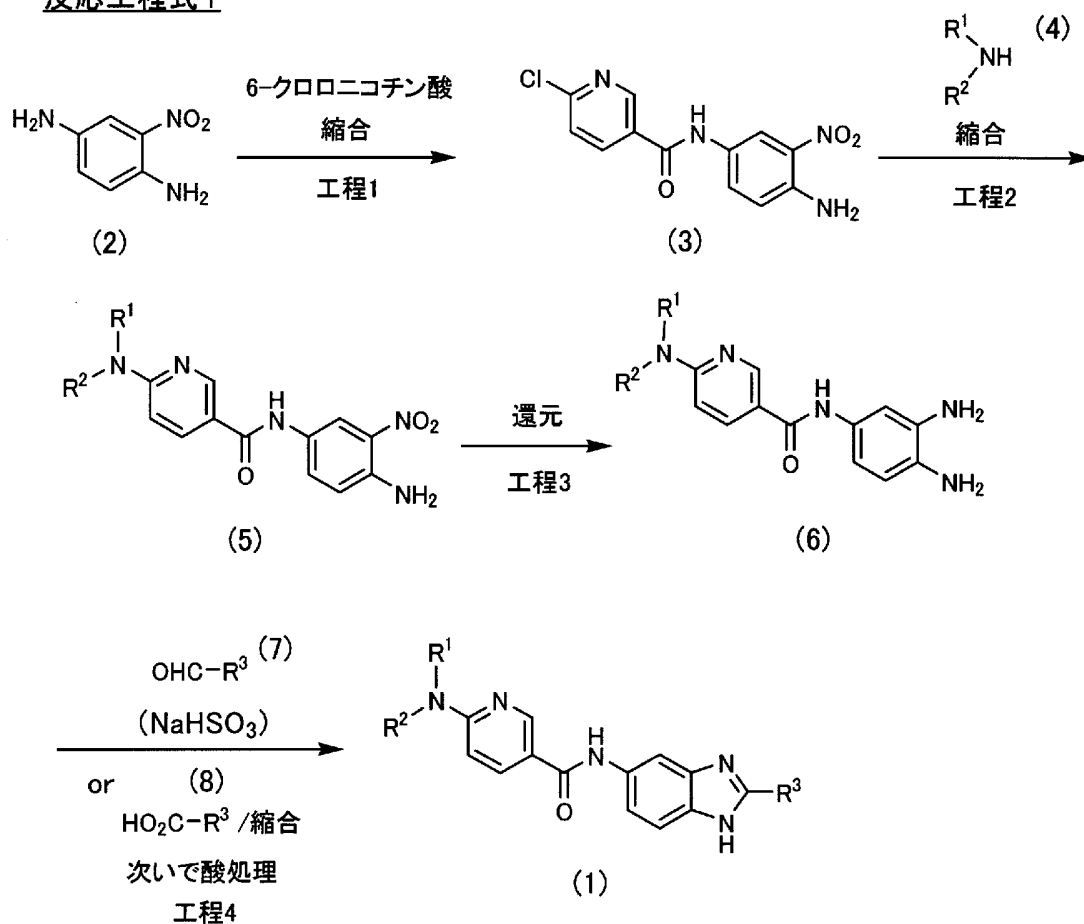
[0099] 本発明のベンゾイミダゾール化合物は、塩、特に、薬学的に許容される塩を形成することが出来る。その具体例としては、例えば、本発明のベンゾイミダゾール化合物中に酸性基が存在する場合は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ及びアルカリ土類金属塩、あるいはアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を形成することができる。本発明のベンゾイミダゾール化合物中に塩基性基が存在する場合には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を形成することができる。

[0100] 本発明のベンゾイミダゾール化合物は、水和物に代表される溶媒和物、無晶形(アモルファス)又は結晶多形も包含する。

[0101] 本発明のベンゾイミダゾール化合物の製造方法

本発明のベンゾイミダゾール化合物は、種々の方法で製造できるが、例えば、次の反応工程式1に記載の方法で合成することが出来る。

[0102] [化10]

反応工程式1

[0103] 上記反応工程式1に於いて、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じである。

[0104] 以下、各工程について説明する。

[0105] <工程1>

式(2)で表される2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミンを適当な溶媒中、縮合剤を用いて6-クロロニコチン酸と反応させることにより、式(3)で表されるアミド誘導体が得られる。

[0106] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン、コリジン、ルチジン、トリエチルアミン等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

[0107] 縮合剤としてはアミドの合成に一般的に用いられるものであれば特に制限は無く、

例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3,4-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム塩酸塩、1,1-カルボニルジイミダゾール、塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム、クロロギ酸イソプロピル、塩化ピバロイル、塩化チオニル、無水トリフルオロ酢酸等が利用できる。また縮合補助剤を用いてもよく、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が利用できる。

[0108] 工程1において、6-クロロニコチン酸1モルに対して、式(2)で表される2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミンを0.5~5.0モル、特に0.7~1.2モル使用するのが好ましく、縮合剤を1.0~5.0モル、特に1.0~1.5モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には氷冷下で反応を開始し、そのまま自然昇温させて反応を行い、その後10~80℃、特に15~30℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、1~72時間で完結する。

[0109] <工程2>

工程1で得られた化合物(3)を適当な溶媒中、一般式(4)で表されるアミンと塩基存在下に反応させることにより、一般式(5)で示される縮合体が得られる。

[0110] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

[0111] 塩基としては、無機塩基及び有機塩基のいずれであっても使用できる。無機塩基としては水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を、また、

有機塩基としてはピリジン、ルチジン、コリジン、N,N-(ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビスクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン等を用いることが出来る。また、液体の有機塩基は溶媒としても用いることが出来、更に、化合物(4)が液体のアミンである場合にはそのアミンを溶媒として用いることが出来る。

[0112] 工程2において、化合物(3)1モルに対して、式(4)で表されるアミンを1.0～10モル、特に2.0～5.0モル使用するのが好ましく、塩基を1.0～10モル、特に1.5～5.0モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には50～200℃、特に70～150℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、6～48時間程度で完結する。

[0113] <工程3>

工程2で得られた化合物(5)を適当な溶媒中還元に付すことにより、式(6)で表されるジアミン体を得られる。

[0114] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

[0115] 還元法としては、実験室で又は工業的に通常用いられている還元方法を用いることが出来、例えば、パラジウム炭素を用いた接触水素添加、ラネーニッケルを用いた還元、鉄粉を用いた還元、スズを用いた還元、ヒドラジンを用いた還元等を用いることが出来る。これら還元法の反応条件はよく知られている(M.R.Arnold, Ind. Eng.Chem., 48, p.1629, 1956参照)。このうち、ヒドラジンを用いた還元反応の具体例を後述の製造例3、5及び10に示す。

[0116] <工程4>

工程3で得られた化合物(6)は2種類の方法で、式(1)で表されるベンゾイミダゾール化合物に導くことが出来る。

- [0117] 第一の方法(合成法A)は、化合物(6)を適当な溶媒中、式(7)で表されるアルデヒド誘導体と閉環反応を行いベンゾイミダゾール化合物(1)を得るものである。適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えば酢酸エチル、酢酸ブチル、ジオキサン、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。本反応は一般的に亜硫酸水素ナトリウム存在下を実施されるが、ニトロベンゼンを溶媒として用いた場合にはその必要はない。化合物(6)1モルに対して、式(7)で示されるアルデヒド誘導体は0.7~2.0モル、特に0.9~1.5モル使用され、亜硫酸水素ナトリウムは、使用する場合、0.5~3.0モル程度、特に0.8~1.5モル程度使用されるのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には60~200℃、特に70~150℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、0.5~24時間程度で完結する。
- [0118] 第二の方法(合成法B)は、化合物(6)を適当な溶媒中、縮合剤を用いて、式(8)で示されるカルボン酸誘導体と反応させてアミド中間体を合成し、次いで該アミド中間体を酸性条件下で処理することにより閉環させ、ベンゾイミダゾール化合物(1)を得るものである。適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、ピリジン、コリジン、ルチジン、トリエチルアミン等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。
- [0119] 縮合剤としてはアミドの合成に一般的に用いられるものなら特に制限は無く、例えば工程1に関して例示した縮合剤を用いることが出来る。
- [0120] この合成法においては、反応物の使用量は広い範囲から選択できるが、一般には、化合物(6)1モルに対して、一般式(8)で示されるカルボン酸誘導体を0.5~2.0モル、特に0.8~1.0モル使用し、縮合剤を1.0~5.0モル、特に1.0~1.5モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には-10~50℃、特

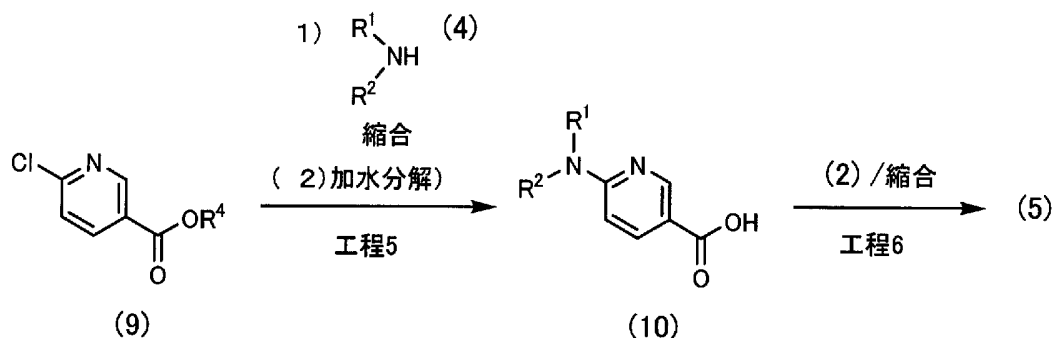
に0～30℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、1～36時間程度で完結する。

[0121] 上記酸性条件下での処理とは、上記アミド中間体を酸性媒体中で室温又は30～150℃程度に加熱して攪拌することを意味している。該酸性媒体としては、通常、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸又は塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸等の酸そのもの、或いはこれら有機酸又は鉱酸と適当な有機溶媒(例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサンが挙げられる)との混合物を例示できるが、これらの中でも酢酸そのものを酸性媒体として使用することが好ましい。

[0122] 反応工程式1に記載の化合物(5)は、下記反応工程式2によっても製造できる。

[0123] [化11]

反応工程式2



[0124] 反応工程式2において、R¹及びR²は前記に同じであり、R⁴は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示す。

[0125] <工程5>

式(9)で表される化合物が6-クロロニコチン酸(R⁴が水素)である場合は、化合物(9)を式(4)で表されるアミンと、反応工程式1の<工程2>と同様にして適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、式(10)で表されるカルボン酸が得られる。

[0126] また、式(9)で表される化合物が6-クロロニコチン酸エステル(R⁴が炭素数1～6のアルキル基)である場合は、化合物(9)を、式(4)で表されるアミンと、反応工程式1の<工程2>と同様にして反応させ、次いで加水分解反応に供することにより、式(10)で

表されるカルボン酸が得られる。本反応において、上記溶媒及び塩基は、＜工程2＞で使用するものがいずれも使用できる。

[0127] 縮合反応においては、化合物(9)1モルに対して、式(4)で表されるアミンを1.0～10モル、特に2.0～5.0モル使用するのが好ましく、塩基を1.0～10モル、特に1.5～5.0モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には50～200℃、特に70～150℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、6～48時間程度で完結する。

[0128] 引き続き加水分解反応は、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物の水溶液中での加水分解反応等の常法に従って行えばよい。

[0129] また、化合物(10)の R^1R^2N- がピロール環である場合には、公知の方法(DE222291)に準じて、6-アミノニコチン酸と2,5-ジメトキシテトラヒドロフランより合成することもできる(製造例26参照)。

[0130] ＜工程6＞

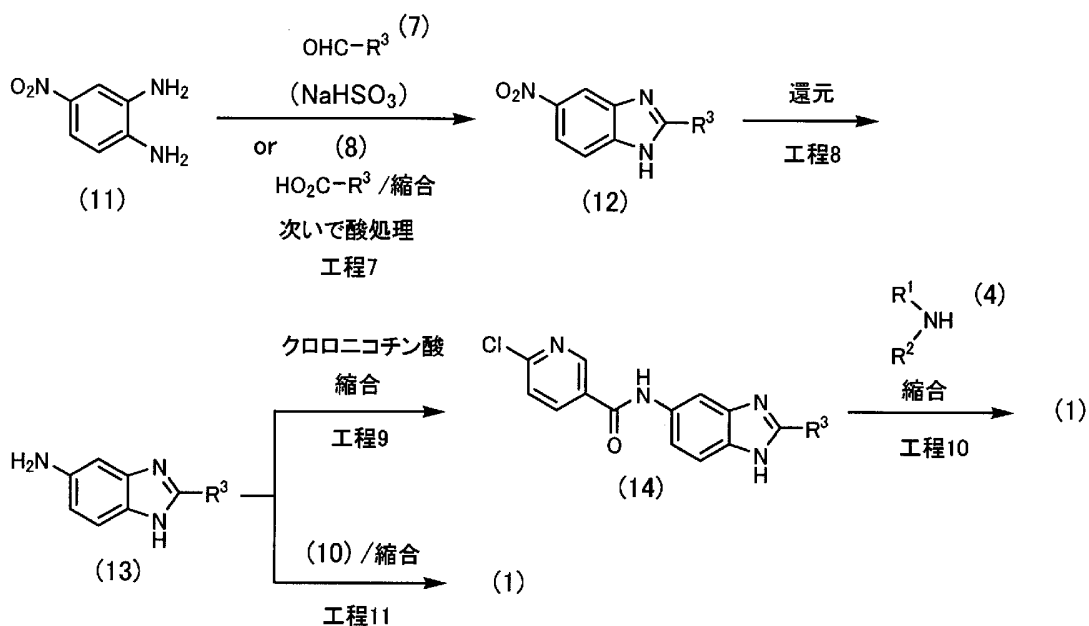
工程5で得られた化合物(10)は、式(2)で表される2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミンと反応工程式1の＜工程1＞と同様にして、適当な溶媒中で縮合剤を用いて、縮合反応させることにより、化合物(5)が得られる。本反応において、上記溶媒及び縮合剤は、＜工程1＞で使用するものがいずれも使用できる。

[0131] 化合物(10)1モルに対して、式(2)で表される2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミンを0.5～5.0モル、特に0.7～1.2モル使用するのが好ましく、縮合剤を1.0～5.0モル、特に1.0～1.5モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には氷冷下で反応を開始し、そのまま自然昇温させて反応を行い、その後10～80℃、特に15～25℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、1～72時間で完結する。

[0132] 本発明のベンゾイミダゾール化合物(1)は、下記反応工程式3に記載の方法でも合成することが出来る。

[0133] [化12]

反応工程式3



[0134] 反応工程式3において、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じである。

[0135] <工程7>

式(11)で表される4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミンを、反応工程式1の<工程4>と同様にして、2種類の方法により、式(12)で表される5-ニトロベンゾイミダゾール誘導体が得られる。

[0136] すなわち、第一の方法としては、反応工程式1の<工程4>に示される(合成法A)と同様にして、適当な溶媒中で、通常、亜硫酸水素ナトリウムの存在下に、化合物(11)と式(7)で表されるアルデヒド誘導体との閉環反応を行うことにより化合物(12)が得られる。本反応において、上記溶媒は、<工程4>の合成法Aで使用するものがいずれも使用できる。

[0137] 化合物(11)1モルに対して、式(7)で表されるアルデヒド誘導体を0.7～2.0モル、特に0.9～1.5モル使用し、亜硫酸水素ナトリウムを0.5～3.0モル程度、特に0.8～1.5モル程度使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には60～200℃、特に70～150℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、0.5～24時間程度で完結する。

[0138] また第二の方法としては、反応工程式1の<工程4>に示される(合成法B)と同様にして、適当な溶媒中で縮合剤を用いて、化合物(11)と式(8)で表されるカルボン酸

誘導体との縮合反応によりアミド中間体を得、得られたアミド中間体を、次いで酸性条件下での閉環反応に供することより、化合物(12)が得られる。本反応において、上記溶媒及び縮合剤は、＜工程4＞の合成法Bで使用するものがいずれも使用できる。

[0139] 化合物(11)1モルに対して、式(8)で表されるカルボン酸誘導体を0.5～2.0モル、特に0.8～1.0モル使用し、縮合剤を1.0～5.0モル、特に1.0～1.5モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には-10～50℃、特に0～30℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、1～36時間程度で完結する。

[0140] 上記酸性条件下での閉環反応とは、反応工程式1の＜工程4＞に示される酸性条件下での処理と同義であり、上記アミド中間体を酸性媒体中で室温又は30～150℃程度に加熱して攪拌することを意味している。

[0141] ＜工程8＞

工程7で得られた化合物(12)は、反応工程式1の＜工程3＞で示される還元反応と同様にして、式(13)で表されるアミン体を得られる。還元法としては、反応工程式1の＜工程3＞と同様、実験室で又は工業的に通常用いられている還元方法を用いることが出来る。このうち、パラジウム炭素を用いた接触水素添加を用いた還元反応の具体例を後述の製造例7に示す。

[0142] ＜工程9＞

工程8で得られた化合物(13)は、反応工程式1の＜工程1＞と同様にして、適応な溶媒中、縮合剤を用いて、6-クロロニコチン酸と反応させることにより、式(14)で表されるアミド誘導体を得られる。本反応において、上記溶媒及び縮合剤は、＜工程1＞で使用するものがいずれも使用できる。

[0143] 6-クロロニコチン酸1モルに対して、化合物(13)を0.5～5.0モル、特に0.7～1.2モル使用するのが好ましく、縮合剤を1.0～5.0モル、特に1.0～1.5モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には氷冷下で反応を開始し、そのまま自然昇温させて反応を行い、その後10～80℃、特に15～25℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、1～72時間で完結する。

[0144] ＜工程10＞

工程9で得られた化合物(14)は、反応工程式1の<工程2>と同様にして、適当な溶媒中、塩基の存在下で、式(4)で表されるアミンと反応させることにより、式(1)で表されるベンゾイミダゾール化合物に導くことが出来る。本反応において、上記溶媒及び塩基は、<工程1>で使用するものがいずれも使用できる。

[0145] 化合物(14)1モルに対して、式(4)で表されるアミンを1.0～10モル、特に2.0～5.0モル使用するのが好ましく、塩基を1.0～10モル、特に1.5～5.0モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には10～200℃、特に30～150℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、6～48時間程度で完結する。

[0146] <工程11>

工程8で得られた化合物(13)は、反応工程式2中の式(10)で表されるカルボン酸誘導体と、反応工程式1の<工程1>に示される縮合反応と同様に、適当な溶媒中、縮合剤を用いて反応させることにより、式(1)で表されるベンゾイミダゾール化合物に導くことが出来る。本反応において、上記溶媒及び縮合剤は、<工程1>で使用するものがいずれも使用できる。

[0147] 化合物(13)1モルに対して、化合物(10)を0.5～5.0モル、特に0.7～1.2モル使用するのが好ましく、縮合剤を1.0～5.0モル、特に1.0～1.5モル使用するのが好ましい。反応温度は、広い範囲から適宜選択できるが、一般には氷冷下で反応を開始し、そのまま自然昇温させて反応を行い、その後10～80℃、特に15～30℃で反応を行うのが好ましい。本反応は、通常、1～72時間で完結する。反応工程式1の<工程1>に示される縮合反応のうち、塩化チオニルを用いた縮合反応を使用して一般式(1)で表される化合物を製造する具体例を、後述の実施例41に示す。

[0148] <原料の入手法>

次に、上記反応工程式1～3に記載の製造法で使用する原料の入手法について説明する。

[0149] 反応工程式1の<工程1>において使用する式(2)で表される2-ニトロ-1,4-フェレンジアミン、反応工程式1の<工程1>、反応工程式2の<工程5>及び反応工程式3の<工程9>で使用する6-クロロニコチン酸、反応工程式2の<工程5>において使用する式(9)で表される6-クロロニコチン酸エステル、反応工程式3の<工程7>

において使用する4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミンは、いずれも公知で入手容易な化合物であるか又は公知方法に従って容易に製造できる。

[0150] 反応工程式1の<工程2>、反応工程式2の<工程5>、及び反応工程式3の<工程10>において使用する、式(4)で表されるアミンのうち、 R^1 及び R^2 が、それぞれ同一又は異なって、(a)水素原子、又は、(b)(b1)「炭素数1～6のアルコキシ基」及び(b2)「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、(c)(c1)「炭素数1～6のアルコキシ基」及び(c2)「炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基」からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基を示すアミンは、公知で入手容易な化合物であるか又は公知方法(例えば、ニトロ化合物や酸アミドの還元、ハロゲン化物の置換反応、Ritter反応(Org.React., 70, 4045(1948))、Hofmann転移(Org.React., 3, 267(1946)など)に従って容易に製造できる。

[0151] また、一般式(4)で表されるアミンのうち、 R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から独立して選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員の複素環基を形成しているアミン(複素環化合物)も、公知で入手容易な化合物であるか又は公知方法に従い製造できる。該複素環基が、前記置換基(炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、及び炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基)からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有しているアミン(複素環化合物)も、公知で入手容易な化合物であるか又は公知方法(例えば、アミン α 位の置換反応(Chem.Ber., 108, 1293(1975))、ヘテロDiels-Alder反応、Beckmann転移(Org.Synth., 66, 185(1988)など)に従って容易に製造できる。

[0152] 反応工程式1の<工程4>、及び反応工程式3の<工程7>において使用する、一般式(7)で表されるアルデヒド誘導体及び一般式(8)で表されるカルボン酸誘導体は、公知で入手容易な化合物であるか又は公知方法に従って容易に製造できる。

[0153] 公知方法については、 R^3 で表される単環式不飽和複素環、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基の環構造や、 R^3 が有する前記置換

基(炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基)によって適宜選択できるが、以下のような合成法が例示できる。

[0154] すなわち、式 $R^3\text{-COOR}^5$ (式中、 R^3 は前記に同じであり、上記の置換基を有していてもよい。 R^5 は、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示す。)で表されるカルボン酸又はカルボン酸エステル、或いは、式 $R^3\text{-CHO}$ (R^3 は前記に同じであり、上記の置換基を有していてもよい)で表されるアルデヒドは、公知で入手容易な化合物であるか又は公知方法に従って容易に製造できる。式 $R^3\text{-X}$ (X は水素又はハロゲン原子、 R^3 は前記に同じであり、上記の置換基を有していてもよい)で表される複素環化合物、ベンゾフラン化合物、ジヒドロベンゾフラン化合物又はメチレンジオキシベンゼン化合物に、カルボキシル基又はホルミル基を導入する公知の方法により製造できる。例えば、実施例77(Heterocycles 38(6), 1375-1382(1994))に示されるカルボキシル基を導入する合成法、製造例48、50(Vilismeyer-Haak反応)、実施例30(特開平11-335275)、或いは実施例62(WO96/35678)に示されるホルミル基を導入する合成法などが挙げられる。

[0155] また、式 $R^3\text{-COOR}^4$ (R^3 は上記の置換基を有していてもよい)で表されるカルボン酸又はカルボン酸エステル、或いは式 $R^3\text{-CHO}$ (R^3 は上記の置換基を有していてもよい)で表されるアルデヒドに、1)公知の方法(アルコキシ化反応、アルキル化反応、ハロゲン化反応、シアノ化反応、アシル化反応等)を用いて目的の置換基を直接導入してもよく、2) R^3 が有する置換基を、公知方法により変換する合成法を用いて目的の置換基に変換してもよい(例えば、製造例37～38、製造例41～45、製造例46～47、実施例21(Tetrahedron:Asymmetry, 12(7), 1047-1054;2001)、或い実施例46(Bull.Korean Chem.Soc.,23(5),661-662(2002)))。

[0156] また、一般式(7)で表されるアルデヒド誘導体及び一般式(8)で表されるカルボン酸誘導体は、製造例40(J.Heterocyclic Chem., 1979, 16, 799)や、実施例48(WO98/16526)に示される酸化反応を用いる合成法や、実施例34等々に示される、ホルムアルデヒドジメチルアセタール、ジメトキシアセトン及びアミジン誘導体からのピリミジン誘

導体の合成法 (Chem.Ber.97(12), 3407-3417(1964)) のような環形成反応等を用いて合成することも出来る。

[0157] こうして得られる式 R^3-COOR^5 (式中、 R^3 は前記に同じであり、 R^5 は、炭素数1～6のアルキル基を示す。) で表されるエステルは、常法に従って加水分解されて、目的の一般式(8)で表されるカルボン酸化合物に変換される。

[0158] 反応工程式1～3において使用される原料又は中間体の製造方法の代表的な例を、後述の製造例1～50に示す。

[0159] 以上の反応工程式1～3の反応において得られる製造中間体及び反応工程式1又は3で得られる本発明化合物は、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の合成化学上通常の分離手段で精製可能である。また反応工程式1又は3で、遊離形態で得られる本発明化合物は、常法に従って塩形成反応に供することにより、前記薬学的に許容される塩を形成することができる。また、塩形態で得られる本発明化合物は、常法に従って遊離形態又は他の塩の形態に変換することができる。

[0160] 本発明の医薬組成物

また、本発明は、本発明ベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の少なくとも1種を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

[0161] 本発明ベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の少なくとも1種を有効成分として含有する医薬組成物は、特に、間質細胞の異常増殖に起因する疾患の予防薬又は治療薬、とりわけ前立腺の間質細胞の異常増殖に起因する疾患の予防薬又は治療薬、典型的には、前立腺肥大症の予防薬又は治療薬として有用である。

[0162] また、本発明は、間質細胞の異常増殖に起因する疾患の予防薬又は治療薬、とりわけ前立腺の間質細胞の異常増殖に起因する疾患の予防薬又は治療薬、典型的には、前立腺肥大症の予防薬又は治療薬の製造のための、本発明ベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の少なくとも1種の使用を提供するものでもある。

[0163] 更に、本発明は、前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病、典型的には、前立腺肥大症を治療又は予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要とする

患者に、本発明ベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む方法を提供するものでもある。

- [0164] 本発明化合物又はその薬学的に許容される塩の少なくとも1種を、ヒトを含む哺乳動物の間質細胞の異常増殖、特に前立腺肥大症を含む上記疾患の治療に適用するには、通常、経口又は非経口で投与される。本発明ベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の投与量は年令、性別、体重、病状等により一定ではないが、間質細胞の異常増殖に起因する疾患の予防又は治療に有効な量であり、通常、成人一人当たり1日につき0.1～300mg、好ましくは1～100mgを、1回で又は2回もしくは3回に分けて経口あるいは非経口投与される。
- [0165] 本発明化合物は、薬学的担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤又はシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口又は非経口的に投与することができる。
- [0166] 薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。
- [0167] 賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロールナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール

、トリアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液が挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢類、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

[0168] 本発明化合物を投与することにより予防又は治療されうる前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病としては、前立腺肥大症、前立腺肥大に伴う排尿困難、頻尿、残尿及び残尿感、尿意切迫、尿失禁、排尿痛などの諸症状の緩解が挙げられ、TURP(経尿道的前立腺切除術)等の前立腺肥大症に対する外科治療後の再狭窄や、膀胱頸部硬化の予防にも適用できる。

[0169] また、間質細胞の過剰増殖・過活動に原因を發する疾病、例えば、間質性膀胱炎、前立腺炎、間質性肺炎、腎疾患(腎線維症、腎炎、腎不全、腎硬化症など)、肺疾患(例えば、肺線維症、肺炎など)、肝臓疾患(例えば、肝臓組織線維症、肝硬変、肝炎など)、皮膚疾患(例えば、創傷、強皮症、乾癬、ケロイドなど)、関節炎(例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節症など)、血管疾患(例えば、血管再狭窄、リウマチ性血管炎など)、種々臓器での組織線維症(種々の癌で併発する組織線維症を含む)、及び動脈硬化症(併発する組織線維症を含む)などにも適用でき得る。

[0170] また、本発明の少なくとも1種のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、既存の前立腺肥大症の治療薬と組み合わせて投与することもできる。

[0171] 既存の前立腺肥大症治療薬としては、例えば、従来前立腺肥大症治療に使用されている各種の薬剤が例示でき、特に、 α_1 受容体遮断薬及び抗アンドロゲン剤からなる群から選ばれる薬剤、又はセルニチンポーレンエキスなどの植物エキス製剤、八味地黄丸、牛車腎気丸等の漢方薬が挙げられる。

[0172] α_1 受容体遮断薬の典型例としては、塩酸タムスロシン、ナフトピジルが挙げられ、抗アンドロゲン剤の典型例としては、オキシンドロン、カプロン酸ゲストノロン、酢酸クロルマジノン、アリルエストレノール、フィナステライド、デュタステライドが挙げられる。

実施例

[0173] 次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に制約されるものではない。

[0174] なお、 ^1H -NMRスペクトルは、TMS(テトラメチルシラン)を内部標準として測定し、 δ 値(ppm)で化学シフトを示した。化学シフトは、かっこ内にプロトン数、吸収パターン、カップリング定数(J値)を示した。

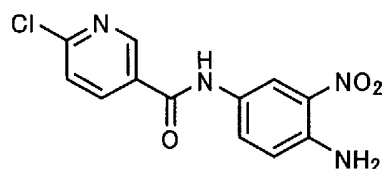
[0175] また、吸収パターンに関して、次の記号を使用する。s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=クワルテット、dd=ダブルダブルット、ddd=ダブルダブルダブルット、dt=ダブルトリプレット、dq=ダブルットクワルテット、m=マルチプレット、bs=ブロードシングレット。

[0176] また、化合物の構造式に関して、次の記号を使用する。Me=メチル、Et=エチル、Ac=アセチル、Ms=メタンスルホニル。

[0177] 製造例1

N-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-6-クロロニコチンアミド

[0178] [化13]



[0179] 2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミン(10g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩(14g)を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(100mL)に溶解し、得られた溶液を氷浴を用いて冷却した。この氷冷した溶液に、6-クロロニコチン

酸(10.8g)のDMF(100 mL)溶液を5分程度でゆつくり加え、容器を氷浴から外し、そのまま自然昇温させながら3日間攪拌した。反応液に水(400 mL)を加え30分間攪拌した。生成した不溶物をろ取し、水、メタノールで洗浄した。ヌツチェ上で風乾後、更に室温にて恒量になるまで風乾を行った。収量 18.5 g (100%) 褐色固体。

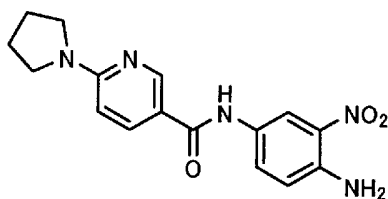
融点:>300°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.03(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.41(1H, s), 7.70(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J=2.4, 9.3\text{Hz}$), 8.33(1H, dd, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$), 8.50(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.93(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.45(1H, s)。

[0180] 製造例2

N-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド

[0181] [化14]



[0182] 製造例1で得られた化合物(70g)のDMF(700 mL)溶液に、炭酸カリウム(66g)及びピロリジン(85g)を加え、内温110°Cにて3時間攪拌した。原料消失後、DMFを留去した。残渣の黒色油状物に2%炭酸カリウム水溶液(500 mL)を加え、析出する固体をろ取した。その固体を別容器にて水(300 mL)で30分間攪拌洗浄し、ろ取した後、30分間ヌツチェ上で風乾後、さらに室温にて恒量になるまで風乾を行った。収量80.9 g (定量的)褐色固体。

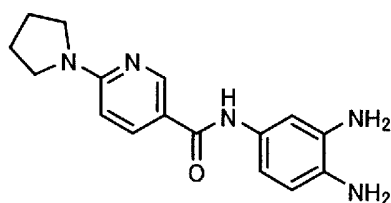
融点:240~242°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.95(4H, m), 3.44(4H, m), 6.50(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32(2H, s), 7.74(1H, dd, $J=2.4, 9.3\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.69(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.91(1H, s)。

[0183] 製造例3

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド

[0184] [化15]



[0185] 製造例2で得られた化合物(79g)をメタノール(2 L)に懸濁させ、活性炭(7.9g)、塩化第二鉄六水和物(3.8g)を投入し加熱した。還流開始後、ヒドラジーン水和物(80 mL)を10分かけて滴下した。そのまま還流下19時間攪拌後、原料消失を薄層クロマトグラフィーで確認した。反応液は40～50 °Cの状態ですり過し、活性炭を除いた。ろ液を減圧下濃縮し、約6～7割の溶媒が留去された時点で濃縮を中止した。ここに水(700 mL)を加え、そのまま30分攪拌したのち不溶物をろ取り、水(100 mL)で洗浄した。風乾後、減圧下50 °Cにて乾燥した。収量58g(82%)。淡褐色固体。

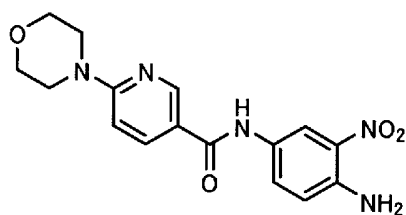
融点:211～214°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.05(4H, m), 3.51(4H, m), 6.53(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.62(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[0186] 製造例4

N-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-6-モルホリノニコチンアミド

[0187] [化16]



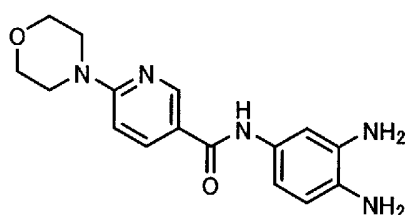
[0188] 製造例1で得られた化合物(100.0g)のDMA(1000 mL)溶液に炭酸カリウム(57.6 g)、モルホリン(75.0g)を加え、内温110°Cにて15時間攪拌した。原料消失を薄層クロマトグラフィーにより確認した後、水(2L)を加え、氷水浴で30分攪拌し、析出する固体をろ取した。得られた固体を水(3L)中で30分間攪拌し、ろ取した後、室温にて恒量になるまで風乾を行ったのち、減圧下40°Cにて乾燥した。収量104g(89%)赤橙色固体。融点:274～277°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.55–3.62(4H, m), 3.63(4H, m), 6.90(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.34(2H, bs), 7.74(1H, dd, $J=2.4, 9.2\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.72(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.99(1H, s)。

[0189] 製造例5

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-モルホリノニコチンアミド

[0190] [化17]



[0191] 製造例4で得られた化合物(50.0g)をメタノール(2L)に懸濁させ、活性炭(5g)、塩化鉄六水和物(500mg)を投入し加熱攪拌した。還流開始後、ヒドラジーン水和物(50 mL)を10分かけて滴下した。そのまま5時間攪拌後、原料消失を薄層クロマトグラフィーで確認した。その後、テトラヒドロフラン(THF)(100mL)を加え30分攪拌した。反応液は40～50℃に加熱した状態でろ過し、活性炭を除いた。活性炭は再度メタノール(1L)に懸濁し、還流下1時間攪拌した。得られたメタノール溶液を、再度40～50℃に加熱した状態でろ過し、活性炭を除いた。それぞれのろ液を合一し、減圧下濃縮することで固体を得た。得られた固体を水(1 L)に懸濁させ、30分攪拌したのち不溶物をろ取し、水(100 mL)で洗浄した。得られた固体を室温にて一夜風乾後、減圧下50℃にて乾燥した(恒量)。収量39.0g(85.5%)淡褐色固体。

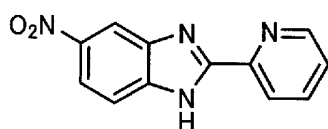
融点: 229～233℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.51–3.59(4H, m), 3.65–3.72(4H, m), 4.37(4H, bs), 6.43(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.05(1H, dd, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.50(1H, s)。

[0192] 製造例6

5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

[0193] [化18]



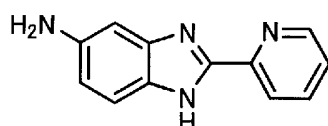
[0194] 4-ニトロ1,2-フェニレンジアミン(15.3g)をDMF(450 mL)に溶解し120℃まで加熱した。この溶液に亜硫酸水素ナトリウム(11.5g)を加えた後、ピリジン-2-カルボキシアルデヒド(11.8g)のDMF溶液50 mLを滴下した。滴下終了後、そのまま5時間攪拌を続けた。薄層クロマトグラフィーにて反応の終了を確認した後、反応混合物を放冷し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)で精製し、目的物15.2g(63%)を得た。黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.60–8.00(2H, m), 7.62(1H, dd, $J=4.9$, 7.6Hz), 8.04–8.20(1H, m), 8.30–8.80(1H, m), 8.40(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.80(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 13.79(1H, bs)。

[0195] 製造例7

5-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

[0196] [化19]



[0197] 製造例6で得られた化合物(15.2g)をDMF(120 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(10%Pd/C, 5.8g)を加え、パール圧力容器にて水素雰囲気下(4気圧)16時間反応させた。セライトろ過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)で精製し、目的物8.8g(66%)を得た。赤橙色固体。

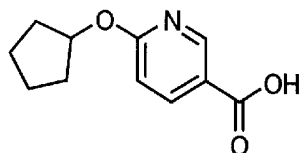
融点: 208~224℃(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.77(0.6H, bs), 5.04(1.4H, bs), 6.54(0.7H, dd, $J=1.5$, 8.8Hz), 6.61(0.3H, dd, $J=1.5$, 8.8Hz), 6.67(0.7H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.81(0.3H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.20(0.3H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (0.7H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.35–7.50(1H, m), 7.85–8.00(1H, m), 8.15–8.25(1H, m), 8.65(0.7H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.67(0.3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 12.46(0.7H, bs), 12.62(0.3H, bs)。

[0198] 製造例8

2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-5-カルボン酸

[0199] [化20]



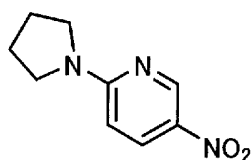
[0200] 6-クロロニコチン酸 (2.0g) をDMF(2.5 mL) に懸濁し、シクロペンチルアルコール(60 mL)、水酸化カリウム(3.4g) を加え、125℃ にて一晩撹拌した。反応液を冷却後、20%-酢酸水溶液(30 mL)、飽和食塩水(10mL) を加え、水層を酸性 (pH=5) にしたのち、酢酸エチルにて抽出した。油層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物410mg (15.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.78(6H, m), 1.88–2.02(2H, m), 5.40–5.47(1H, m), 6.83(1H, dd, $J=0.7, 8.6\text{Hz}$), 8.10(1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 8.71(1H, dd, $J=0.7, 2.4\text{Hz}$), 12.98(1H, bs)。

[0201] 製造例9

5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

[0202] [化21]



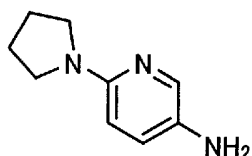
[0203] 2-クロロ-5-ニトロピリジン (3.0g)、ピロリジン (4.0g)、炭酸カリウム (5.2g) をDMA (15 mL) に懸濁し、150℃ にて一晩加熱した。反応液から不溶物をろ過により除去後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。収量3.6g(99%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87–2.09(4H, m), 3.45–3.60(4H, m), 6.56(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.20(1H, dd, $J=2.9, 9.5\text{Hz}$), 8.97(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$)。

[0204] 製造例10

5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

[0205] [化22]



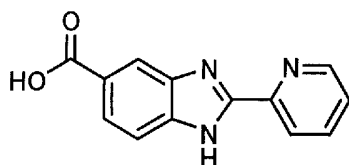
[0206] 製造例9で得られた化合物(3.6g)をメタノール(50mL)に溶解し、活性炭(400mg)、塩化第二鉄六水和物(200mg)を加え70℃に加熱した。還流が開始した時点で、ヒドラジンー水和物(3.6mL)をゆっくりと滴下した。得られた混合物を一晩攪拌した後、ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)にて精製し、目的物を得た。紫色固体2.0g(66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.85–1.92(4H, m), 3.23–3.32(4H, m), 4.29(2H, bs), 6.25(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90(1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 7.55(1H, d, $J=2.9$ Hz)。

[0207] 製造例11

2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

[0208] [化23]



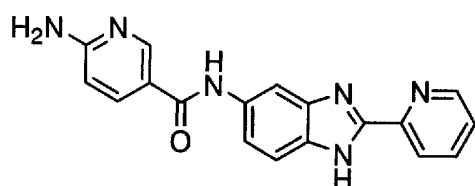
[0209] 3,4-ジアミノ安息香酸(5.0g)をDMA(30 mL)中加熱し、亜硫酸水素ナトリウム(4.1 g)を加えた。この混合物に、ピリジン-2-カルボキシアルデヒド(4.2g)のDMA溶液10mLを滴下した。滴下終了後、そのまま一晩攪拌を続けた。反応液を冷却後、水(60 mL)を加え、析出した固体を濾取、風乾後、60℃にて減圧乾燥し、目的物2.0g(25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) δ : 7.52(1H, dd, $J=4.6, 7.8$ Hz), 7.71(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90–8.04(2H, m), 8.33(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.39(1H, s), 8.76(1H, d, $J=4.6$ Hz)。

[0210] 製造例12

2-(ピリジン-2-イル)-5-[(2-アミノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0211] [化24]



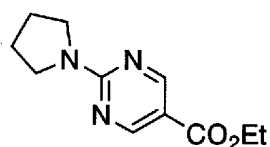
- [0212] 製造例7で得られた化合物(150mg)、6-アミノニコチン酸(108mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(96mg)のDMF溶液(10 mL)に、トリエチルアミン(440mg)、WSC塩酸塩(151mg)を室温に加え、18時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム(50 mL)、水(20 mL)を加え、析出固体を濾取、乾燥し、目的物118mgを得た。
融点:211~214°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :6.94(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.56–6.61(2H, m), 7.44–7.64(3H, m), 7.95–8.02(2H, m), 8.15(1H, m), 8.31(1H, m), 8.62(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.73(1H, m), 9.92(0.3H, s), 9.78(0.7H, s), 13.02(1H, s)。

- [0213] 製造例13

2-(1-ピロリジニル)-5-エトキシカルボニルピリミジン

- [0214] [化25]



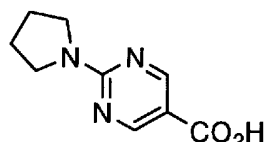
- [0215] 文献記載の方法(K. Ohta et al., Chem. Pharm. Bull., 48, 1504–1513(2000))に従って合成した2-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン(5.0g)、ピロリジン(2.35 mL)、炭酸カリウム(7.41g)及びDMA(100 mL)の混合物を80°Cで6時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(100 mL×3)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出し、有機層を水(100 mL×3)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテル(15 mL + 15 mL)混合溶媒中で結晶化させ、濾取、乾燥し、目的物4.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.93–1.97(4H, m), 3.54–3.57(4H, m), 4.26(dd, $J=7.2, 14.4\text{Hz}$), 8.77(2H, s)。

- [0216] 製造例14

2-(1-ピロリジニル)-5-カルボキシピリミジン

[0217] [化26]



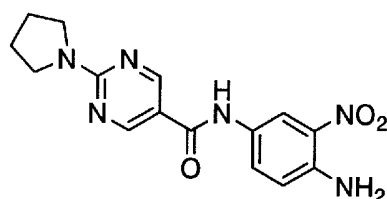
[0218] 製造例13で得られた化合物(4.5g)をTHF(45.5 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(15.1 mL)を加え、室温で11時間攪拌した。次いで反応温度を50℃に上げ、6時間40分後に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.0mL)を追加し、更に4時間攪拌した。反応終了後、反応液を1規定塩酸で中和し、析出した固体を濾取、乾燥し、目的物2.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.92–1.96(4H, m), 3.53–3.56(4H, m), 8.75(2H, s), 12.72(1H, bs)。

[0219] 製造例15

N-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)ピリミジン-5-カルボキシアミド

[0220] [化27]



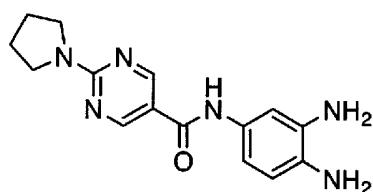
[0221] 製造例14で得られた化合物(2.0g)、2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミン(1.58g)、HO Bt(1.74g)、DMF(25 mL)の混合液にWSC塩酸塩(2.18g)を室温に加え、14時間50分攪拌した。反応終了後、反応液に2%炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。析出固体を濾取、乾燥し、目的物3.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.94–2.02(4H, m), 3.54–3.57(4H, m), 7.02(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.36(2H, s), 7.72(1H, dd, $J=2.4, 9.3\text{Hz}$), 8.45(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.86(2H, s)。

[0222] 製造例16

N-(3,4-ジアミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)ピリミジン-5-カルボキシアミド

[0223] [化28]



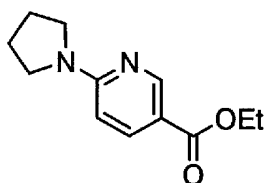
[0224] 製造例15で得られた化合物を製造例3と同様の方法で還元し、目的物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.91–1.95(4H, m), 3.51–3.55(4H, m), 4.28(2H, bs), 4.48(2H, bs), 6.43(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 8.80(2H, s), 9.54(1H, s)。

[0225] 製造例17

2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-カルボン酸エチル

[0226] [化29]



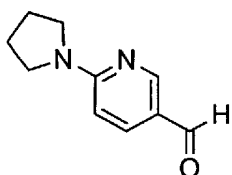
[0227] 2-クロロピリジン-5-カルボン酸エチル(5g)、ピロリジン(6.5 mL)、炭酸カリウム(4g)をDMA(50 mL)に混合し、100℃で一晩加熱攪拌した。放冷後無機物を濾別後、濾液に水を加え、析出した結晶を濾取することにより目的の化合物を5.7g(96%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.83–1.99(4H, m), 3.34–3.55(4H, m), 4.23(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89(1H, dd, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$), 8.61(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[0228] 製造例18

2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-カルボキシアルデヒド

[0229] [化30]



[0230] 製造例17で得られた化合物(5.7g)をTHF(100 mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(LAH) (1.5g)を注意深く加え1時間攪拌した。得られた混合物を氷水

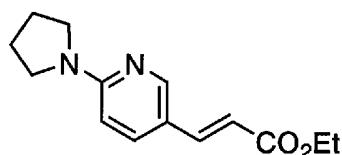
中に注ぎ、クロロホルムを加え、不溶物をセライトを用い除去し、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、固形物を除いた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルム(300 mL)、二酸化マンガンを(40g)を加え、4時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えると、沈殿物が生成し、濾取することにより目的の化合物(3.64g、80%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.78–2.08(4H, m), 3.49–3.67(4H, m), 6.57(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=2.2, 8.9\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.71(1H, s)。

[0231] 製造例19

3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]アクリル酸エチル

[0232] [化31]



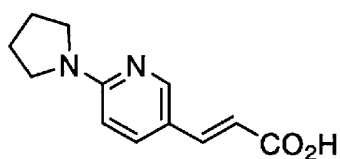
[0233] 氷冷下、ナトリウムメトキシド(0.65g)のメタノール(50 mL)溶液にジメチルホスホノ酢酸メチル(2.2 mL)を加え、30分攪拌した。さらに上記製造例18で得られた化合物(1.93g)のメタノール溶液(50 mL)を滴下し、室温に昇温し二日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、固形物を除いた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えると、沈殿物が生成し、濾取することにより目的の化合物(2.79g、定量的)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.81–1.98(4H, m), 3.36–3.47(4H, m), 3.68(3H, s), 6.36(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=2.4, 8.9\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[0234] 製造例20

3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]アクリル酸

[0235] [化32]



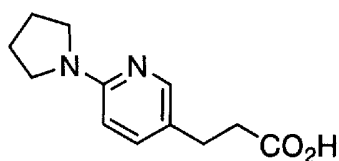
[0236] 製造例19で得られた化合物(1g)のメタノール溶液(50 mL)に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え室温で一晩攪拌した。さらに10時間加熱還流を行った。放冷後、1規定塩酸で中和すると沈殿が析出するので、濾取し、水、少量のメタノールで洗い込むことにより目的の化合物(0.56g、59%)を得た。

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.84–2.01(4H, m), 3.40–3.50(4H, m), 6.26(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.48(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.86(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 8.28(1H, d, $J=2.2$ Hz), 12.02(1H, s)。

[0237] 製造例21

3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]プロピオン酸

[0238] [化33]

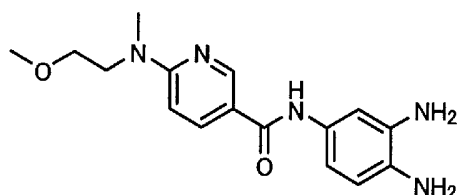


[0239] 製造例20で得られた化合物(0.16g)のDMF(10 mL)溶液に10%Pd/C(50mg)を加え、1気圧の水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより得た残渣をそのまま次の工程に用いた。

[0240] 製造例22

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ニコチンアミド

[0241] [化34]



[0242] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物とN-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を

得た。

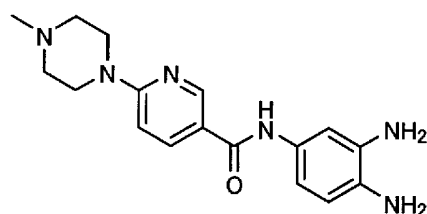
融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.08(3H, s), 3.25(3H, s), 3.52(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.27(2H, bs), 4.47(2H, bs), 6.44(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.63–6.71(2H, m), 6.93(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.64(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.45(1H, s)。

[0243] 製造例23

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

[0244] [化35]



[0245] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物と4-メチルピペラジンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

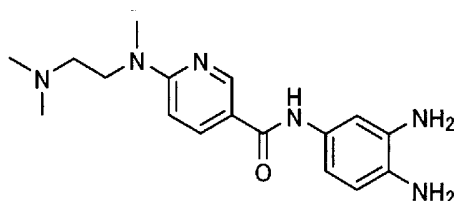
融点: 180–182°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.22(3H, s), 2.31–2.44(4H, m), 3.56–3.63(4H, m), 4.24(2H, bs), 4.48(2H, bs), 6.44(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.69(1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.45(1H, s)。

[0246] 製造例24

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-(N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ)ニコチンアミド

[0247] [化36]



[0248] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得

た。

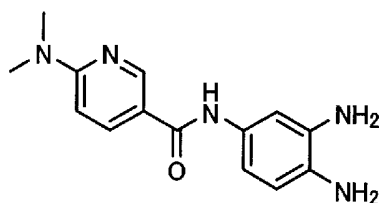
融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.18(6H, s), 2.41(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.06(3H, s), 3.68(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.26(2H, bs), 4.46(2H, bs), 6.44(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.69(1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.43(1H, s)。

[0249] 製造例25

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-ジメチルアミノニコチンアミド

[0250] [化37]



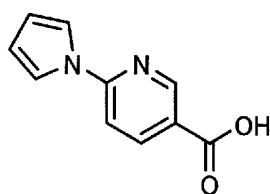
[0251] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物とジメチルアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.09(6H, s), 4.246(2H, bs), 4.46(2H, bs), 6.44(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.63–6.72(2H, m), 6.93(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.44(1H, s)。

[0252] 製造例26

6-(ピロール-1-イル)ニコチン酸

[0253] [化38]



[0254] 文献(DE222791)記載の方法に準じて、6-アミノニコチン酸(1.5 g)と2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(2.8 mL)を酢酸(20 mL)中、80℃で3時間加熱した。反応物を濃縮後、残渣をエタノールに懸濁し濾取した。さらに水で洗浄後、乾燥し目的物を得た。1.4

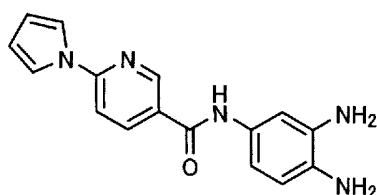
g (69%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.36(2H, dd, $J=2.2, 2.4\text{Hz}$), 7.76(2H, dd, $J=2.2, 2.4\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33(1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 8.91(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0255] 製造例27

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-(ピロール-1-イル)ニコチンアミド

[0256] [化39]



[0257] 製造例15と同様の方法に従い、製造例26で得られた化合物と2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

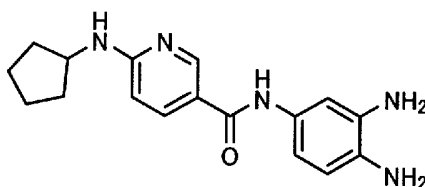
融点: 216-219°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.33(2H, bs), 4.52(2H, bs), 6.34(2H, dd, $J=2.2, 2.2\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.75(2H, dd, $J=2.2, 2.2\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.36(1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 8.91(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.81(1H, s).

[0258] 製造例28

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-シクロペンチルアミノニコチンアミド

[0259] [化40]



[0260] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物とシクロペンチルアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

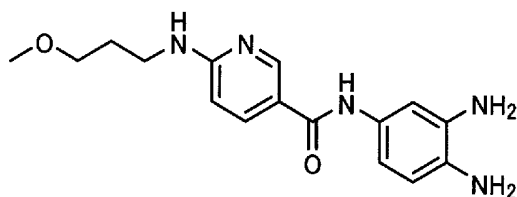
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39-1.71(6H, m), 1.87-1.97(2H, m), 4.11-4.26(3H, m), 4.41-4.47(2H, m), 6.42(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.44(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.66(1H, dd, $J=2.3, 8.$

2Hz), 6.91(1H, d, J=2.4Hz), 7.03(1H, d, J=6.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.55(1H, d, J=2.4Hz), 9.36(1H, s)。

[0261] 製造例29

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-(3-メトキシプロピルアミノ)ニコチンアミド

[0262] [化41]



[0263] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物と3-メトキシプロピルアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

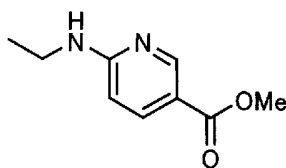
融点: 103-106°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70-1.80(2H, m), 3.23(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 3.38(2H, t, J=6.3Hz), 4.24(2H, bs), 4.45(2H, bs), 6.42(1H, d, J=8.3Hz), 6.45(1H, d, J=8.8Hz), 6.66(1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 6.91(1H, d, J=2.2Hz), 7.04(1H, t, J=5.6Hz), 7.85(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.56(1H, d, J=2.2Hz), 9.37(1H, s)。

[0264] 製造例30

6-エチルアミノニコチン酸メチル

[0265] [化42]



[0266] 6-クロロニコチン酸メチル(300 mg)、エチルアミン(338mg)と炭酸カリウム(483 mg)をDMF(20 mL)中150°Cにて12時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製した。目的物を白色固体で得た。220 mg(70%)。

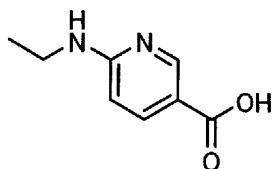
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 3.37(2H, dq, J=5.6, 7.1Hz), 3.87(3H, s), 4.90-5.02(1H, m), 6.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.74(1H, d, J

=2.2Hz)。

[0267] 製造例31

6-エチルアミノニコチン酸

[0268] [化43]



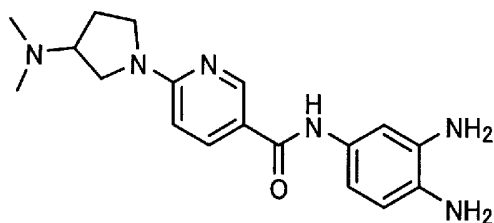
[0269] 製造例30 で得られた化合物(220 mg)をメタノール(5 mL)に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液(1.3 mL)を加えた。バス温50℃にて一晩攪拌したのち放冷し、6規定塩酸(0.9mL)を加えた。析出物を冷水で洗浄後、乾燥し目的物を得た。67 mg(33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.25-3.45(2H, m), 6.44(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[0270] 製造例32

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-[(3-ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ニコチンアミド

[0271] [化44]



[0272] 製造例2と同様の方法に従い、製造例1で得られた化合物と3-(ジメチルアミノ)ピロリジンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

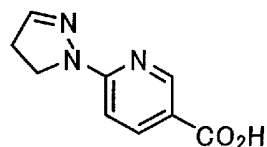
融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.74-1.86(1H, m), 2.10-2.23(7H, m), 2.71-2.81(1H, m), 3.10-3.18(1H, m), 3.26-3.41(1H, m), 3.58-3.77(2H, m), 4.26(2H, bs), 4.45(2H, bs), 6.43(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$), 8.64(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.43(1H, s)。

[0273] 製造例33

6-(2-ピラゾリン-1-イル)ニコチン酸

[0274] [化45]



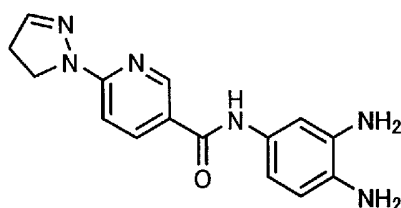
[0275] 製造例17と同様の方法に従い、6-クロロニコチン酸メチルと2-ピラゾリンより縮合体を得、更に製造例20と同様の方法で加水分解を行い、目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.94(2H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=10.2\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.98(1H, dd, $J=2.2, 10.6\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0276] 製造例34

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-(2-ピラゾリン-1-イル)ニコチンアミド

[0277] [化46]



[0278] 製造例15と同様の方法に従い、製造例33で得られた化合物と2-ニトロ-1,4-フェレンジアミンより縮合体を得、更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得た。

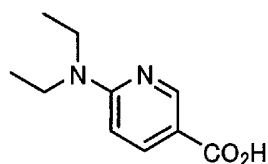
融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.93(2H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.27(2H, bs), 4.47(2H, bs), 6.44(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.19(1H, s), 7.20(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.06(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.70(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0279] 製造例35

6-ジエチルアミノニコチン酸

[0280] [化47]



[0281] 6-ジエチルアミノニコチン酸メチル (5.0g) をメタノール (12mL) に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (12mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。冷後、2規定塩酸で中和し、減圧下溶媒を留去し、得られた固体をそのまま次の反応に用いた。

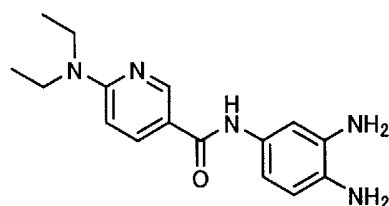
収量: 2.4g

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.54(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.87(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[0282] 製造例36

N-(3,4-ジアミノフェニル)-6-ジエチルアミノニコチンアミド

[0283] [化48]

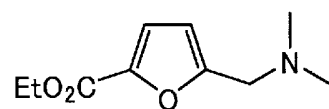


[0284] 製造例15と同様の方法に従い、製造例35で得られた化合物と2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミンより縮合体を得た。更に製造例3と同様の方法で還元を行い、目的物を得、精製せずに次の工程に用いた。

[0285] 製造例37

5-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-2-フランカルボン酸エチル

[0286] [化49]



[0287] 5-クロロメチル-2-フランカルボン酸エチル (5.0g) のDMF溶液 (20mL) に50%ジメチルアミン水溶液 (5mL) を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水 (30mL) を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (50mL+10mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を淡褐色油状物として得た。

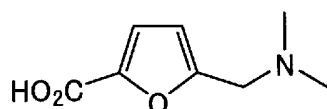
収量:3.8g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.29(6H, s), 3.54(2H, s), 4.35(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.33(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$)。

[0288] 製造例38

5-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-2-フランカルボン酸

[0289] [化50]



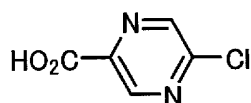
[0290] 製造例37で得られた化合物(3.8g)をメタノール(4.9mL)に溶解し、4規定水酸化ナトリウム(4.9mL)を加え、室温で攪拌した。4日後、4規定水酸化ナトリウム水溶液を追加し(970 μL)2時間攪拌した。反応終了後、反応液を6規定塩酸で中和し、溶媒を減圧留去した。得られた固体(5.0g)をそのまま次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23(6H, s), 3.58(2H, s), 6.48(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$)。

[0291] 製造例39

5-クロロ-2-ピラジンカルボン酸

[0292] [化51]



[0293] 5-クロロ-2-ピラジンカルボン酸エチル(863mg)をメタノール(10mL)に溶解し、水酸化リチウム水溶液(210mg/5mL)を氷冷下に加え、2時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、1規定塩酸で中和した。析出固体を濾取、乾燥し、目的物を得た。

。

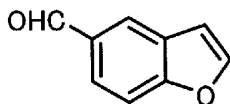
収量:248mg

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.92(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 9.01(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 13.92(1H, bs)。

[0294] 製造例40

ベンゾフラン-5-カルボキシアルデヒド

[0295] [化52]



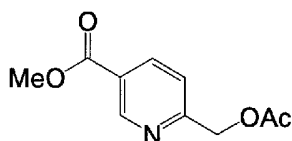
[0296] 文献(Liu et al. J. Heterocyclic Chem., 1979, 16, 799)記載の方法に従い、ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシアルデヒド(2.6g)より目的化合物(534mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.91(1H, dd, $J=1.0, 2.2\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=1.5, 8.6\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 10.08(1H, s)。

[0297] 製造例41

6-アセチルオキシメチルニコチン酸メチル

[0298] [化53]



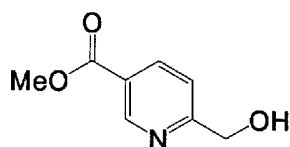
[0299] 6-メチルニコチン酸メチル(10g)をクロロホルム(100mL)に溶解し、氷冷下m-クロロ過安息香酸(m-CPBA)(80%, 20g)を加えた。一夜攪拌後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた残渣16.7gに無水酢酸100mLを加え100°Cで一夜加熱攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。固形物を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより目的化合物(5.45g、39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.13(3H, s), 3.88(3H, s), 7.55(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 9.03(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[0300] 製造例42

6-ヒドロキシメチルニコチン酸メチル

[0301] [化54]



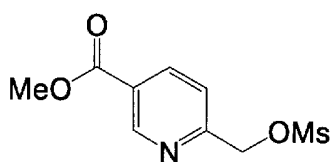
[0302] 製造例41で得られた化合物 (5.45g)のメタノール(100mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(2.4g)を加え室温で一夜攪拌した後、60℃で6時間加熱攪拌した。無機塩を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的の化合物(3.9g、90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.87(3H, s), 4.62(2H, s), 5.61(1H, bs), 7.61(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.29(1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 8.98(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[0303] 製造例43

6-(メタンスルホニルオキシメチル)ニコチン酸メチル

[0304] [化55]



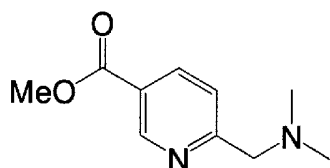
[0305] 氷冷下、製造例42で得られた化合物(0.2g)、2,6-ルチジン(0.3mL)の塩化メチレン(20mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.19mL)を加え、室温にて2日間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。固形物を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより目的の化合物(0.18g、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.13(3H, s), 3.97(3H, s), 5.39(2H, s), 7.58(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.37(1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 9.20(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[0306] 製造例44

6-ジメチルアミノメチルニコチン酸メチル

[0307] [化56]



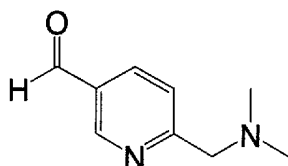
[0308] 製造例43で得られた化合物(0.3g)、50%ジメチルアミン水溶液(0.33g)をDMF(10mL)に加え室温で一夜攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)で精製することにより目的の化合物(0.12g、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31(6H, s), 3.66(2H, s), 3.95(3H, s), 7.51(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.27(1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 9.16(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[0309] 製造例45

2-ジメチルアミノメチルピリジン-5-カルボキシアルデヒド

[0310] [化57]



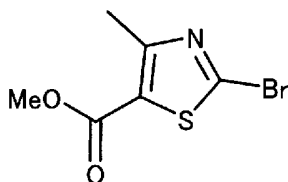
[0311] 製造例44で得られた化合物(1g)のTHF(100mL)溶液に、氷冷下LAH(0.4g)を少量ずつ加えた。1時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ入れ、クロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。固形物を濾別し、濾液を減圧濃縮後、クロロホルム(100mL)を加え、さらに二酸化マンガン(7g)を加え、一夜加熱還流した。放冷後固形物を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより目的の化合物(95mg、11%)を得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32(6H, s), 3.69(2H, s), 7.62(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.15(1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 9.01(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.1(1H, s)。

[0312] 製造例46

2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸メチル

[0313] [化58]



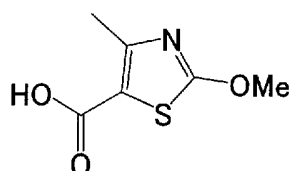
[0314] 2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル(152 g)をジメチルスルホキシド(DMSO)(800 mL)に溶解し、内温50℃以下で48%臭化水素(430 mL)を滴下した。

ついで亜硝酸ナトリウム(67 g)を水(250 mL)に溶解したものを2時間かけて滴下した。次に飽和炭酸水素カリウム水溶液で反応液をpH9に調整した。これを酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した(クロロホルム/メタノール=10/1)。黄色針状晶固体 109 g(52%)
 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2.72(3H, s), 3.87(3H, s)。

[0315] 製造例47

2-メキシ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸

[0316] [化59]



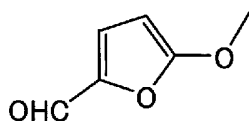
[0317] 製造例46で得られた化合物(40 g)をメタノール(400 mL)に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液(254 mL)を加え、内温50℃で一夜攪拌した。原料消失を薄層クロマトグラフィーにて確認後、6規定塩酸(189.4 mL)で中和した。析出した固体を水(100 mL)で洗浄後、乾燥し目的物を得た。28.0 g(95%)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2.49(3H, s), 4.04(3H, s), 13.19(1H, bs)。

[0318] 製造例48

5-メキシフルフラール

[0319] [化60]



[0320] 窒素雰囲気下、-78℃にて2-メキシフラン(5.0 g)のTHF(60 mL)溶液にn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液、26 mL, 66.0 mmol)を滴下した。ついで-40℃に昇温し3時間攪拌した後、無水DMF(4.3 mL)を滴下し、そのまま一晩自然昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、蒸留にて精製した。無色透明油状物2.6 g(40.4%)

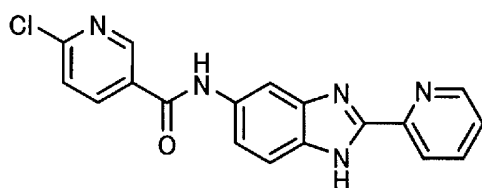
沸点: 125℃ / 20 mmHg

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.02(3H, s), 5.48(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 9.30(1H, s)。

[0321] 製造例49

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-クロロピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0322] [化61]



[0323] 6-クロロニコチン酸と製造例7で得られた化合物を原料として、製造例1の操作に従い目的化合物を合成した。

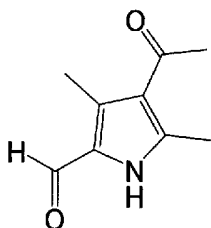
融点: 254-259°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.46-7.75(4H, m), 7.93-8.03(1H, m), 8.16-8.21(1H, m), 8.27-8.34(1H, m), 8.38(1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 8.70-8.74(1H, m), 8.98(1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.49(0.3H, s), 10.55(0.7H, s), 13.10(1H, s)。

[0324] 製造例50

4-アセチル-3,5-ジメチルピロール-2-カルボキシアルデヒド

[0325] [化62]



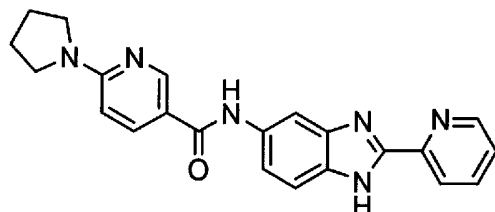
[0326] オキシ塩化リン($679\ \mu\text{L}$)にDMF($564\ \mu\text{L}$)を加え、室温で1時間攪拌した。ついで3-アセチル-2,4-ジメチルピロール(1.0g)のDMF(8mL)溶液をゆっくりと滴下し、そのまま5時間攪拌した。その後反応液を20%酢酸ナトリウム水溶液(15mL)にあげ、バス温10°Cで30分攪拌した。冷却後、クロロホルムで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。茶色固体 390 mg(32%)

このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0327] 実施例1

本発明に於けるベンゾイミダゾール誘導体の一般的合成例(合成法A)

[0328] [化63]



[0329] 2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

製造例3で得られた化合物(50mg)をDMF(2 mL)に溶解し、この溶液に亜硫酸水素ナトリウム(21mg)を加えた後、110℃でピリジン-2-カルボキシアルデヒド(24 μ L)のDMF溶液(1 mL)を滴下した。滴下終了後、そのまま2.5時間攪拌を続けた。薄層クロマトグラフィーにて反応の終了を確認した後、反応混合物を放冷し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物25mgを得た。

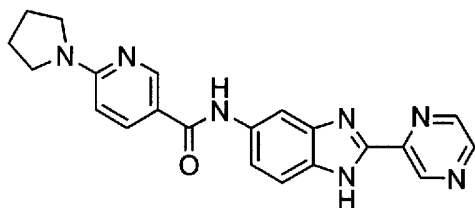
融点:148~151℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.92-2.01(4H, m), 3.40-3.51(4H, m), 6.52(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.46-7.68(3H, m), 7.98(1H, ddd, $J=1.2, 7.8, 7.8\text{Hz}$), 8.07(1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 8.16(1H, s), 8.29(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.98(1H, bs), 13.04(1H, bs)。

[0330] 実施例2

本発明に於けるベンゾイミダゾール誘導体の一般的合成例(合成法B)

[0331] [化64]



[0332] 2-(ピラジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1

H-ベンゾイミダゾール

製造例3で得られた化合物(149mg)及びピラジンカルボン酸(62mg)のDMA溶液(2 mL)に、WSC塩酸塩(106mg)を加え、室温で20時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーにて反応の終了を確認し、反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アミド中間体58mgを得た。この中間体を酢酸(2 mL)中、1時間加熱還流し、放冷した。混合物を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物51mgを得た。

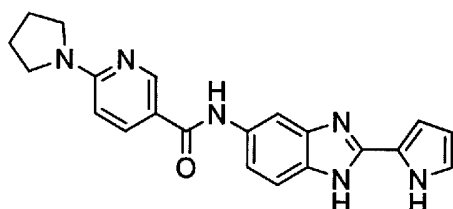
融点:>300°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.99-2.13(4H, m), 3.45-3.59(4H, m), 6.56(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.48-7.64(3H, bs), 8.07(1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$), 8.18(1H, bs), 8.65(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.70(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.74(1H, dd, $J=1.4, 2.4\text{Hz}$), 9.44(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$).

[0333] 実施例3

2-(ピロール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0334] [化65]

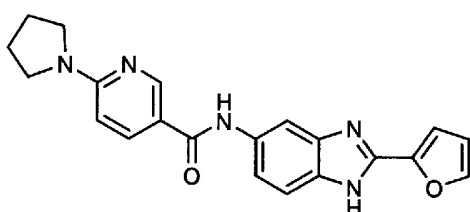


[0335] 製造例3で得られた化合物とピロール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0336] 実施例4

2-(フラン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0337] [化66]

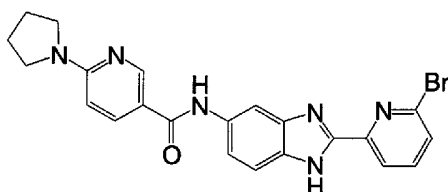


[0338] 製造例3で得られた化合物とフラン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0339] 実施例5

2-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0340] [化67]

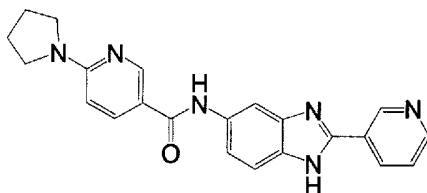


[0341] 製造例3で得られた化合物と6-ブロモピリジン-2-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0342] 実施例6

2-(ピリジン-3-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0343] [化68]

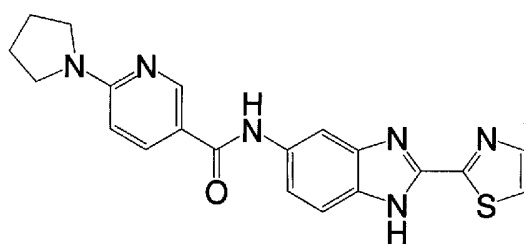


[0344] 製造例3で得られた化合物とピリジン-3-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0345] 実施例7

2-(チアゾール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0346] [化69]

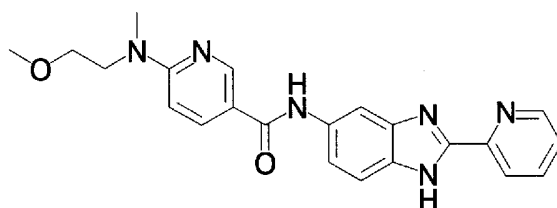


[0347] 製造例3で得られた化合物とチアゾール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0348] 実施例8

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-[N-(2-メトキシ)エチル-N-メチルアミノ]ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0349] [化70]

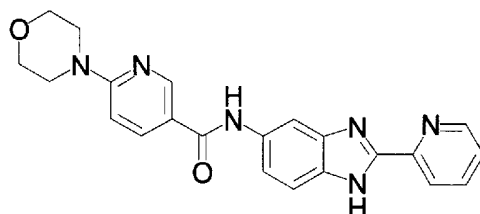


[0350] 製造例22で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0351] 実施例9

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(モルホリノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0352] [化71]

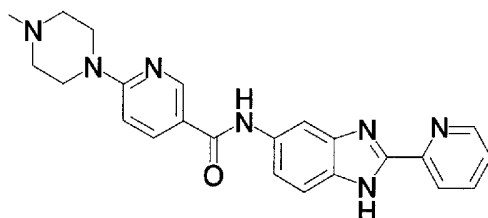


[0353] 製造例5で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0354] 実施例10

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0355] [化72]

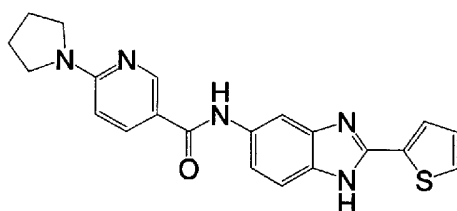


[0356] 製造例23で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0357] 実施例11

2-(チオフエン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0358] [化73]

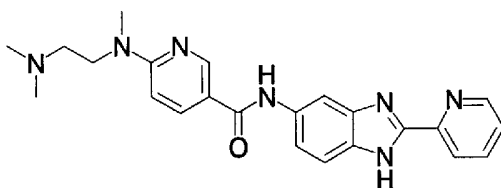


[0359] 製造例3で得られた化合物とチオフエン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0360] 実施例12

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0361] [化74]



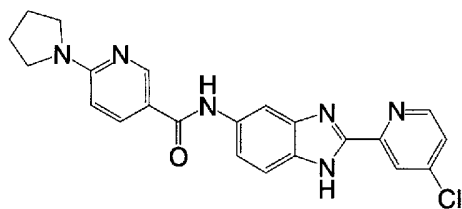
[0362] 製造例24で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって

縮合し、目的物を得た。

[0363] 実施例13

2-(4-クロロピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0364] [化75]

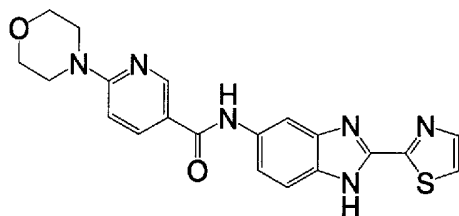


[0365] 製造例3で得られた化合物と4-クロロピリジン-2-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0366] 実施例14

2-(チアゾール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0367] [化76]

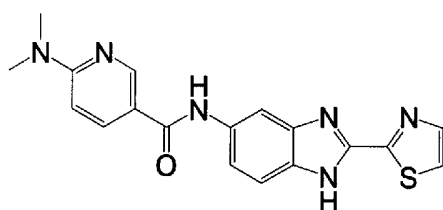


[0368] 製造例5で得られた化合物とチアゾール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0369] 実施例15

2-(チアゾール-2-イル)-5-[(2-ジメチルアミノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0370] [化77]

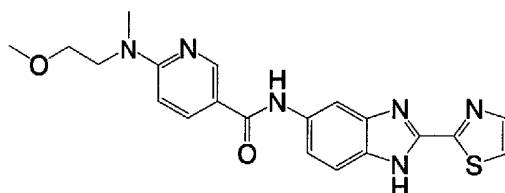


[0371] 製造例25で得られた化合物とチアゾール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0372] 実施例16

2-(チアゾール-2-イル)-5-[[2-(N-2-メトキシエチル-N-メチルアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0373] [化78]

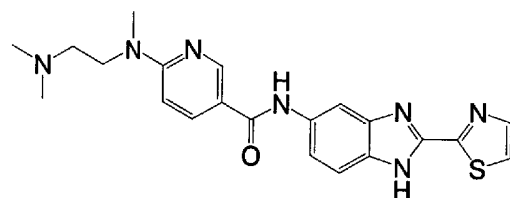


[0374] 製造例22で得られた化合物とチアゾール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0375] 実施例17

2-(チアゾール-2-イル)-5-[[2-(N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0376] [化79]

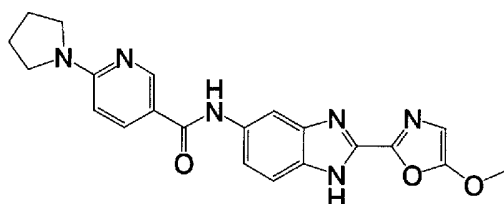


[0377] 製造例24で得られた化合物とチアゾール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0378] 実施例18

2-(4-メトキシオキサゾール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0379] [化80]

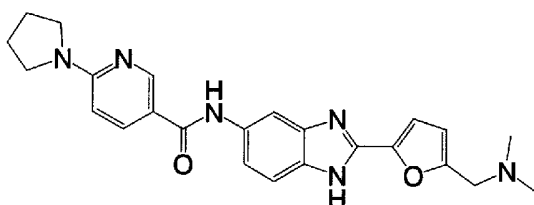


[0380] 製造例3で得られた化合物と4-メトキシオキサゾール-2-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0381] 実施例19

2-[(5-ジメチルアミノメチル)フラン-2-イル]-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0382] [化81]

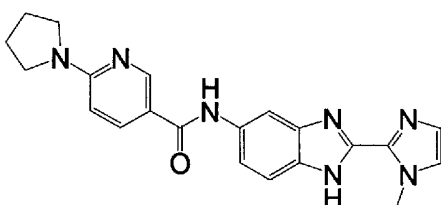


[0383] 製造例3で得られた化合物と製造例38で得られた化合物を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0384] 実施例20

2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0385] [化82]

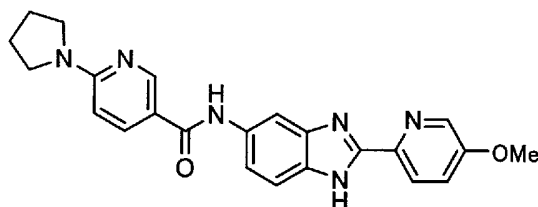


[0386] 製造例3で得られた化合物と1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0387] 実施例21

2-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0388] [化83]

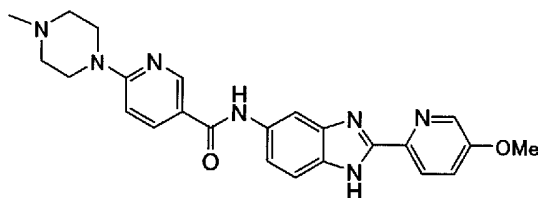


[0389] 製造例3で得られた化合物と文献(Tetrahedron:Asymmetry, 12(7), 1047-1054;2001)記載の方法によって合成した5-メトキシピリジン-2-カルボキシアレヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0390] 実施例22

2-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0391] [化84]

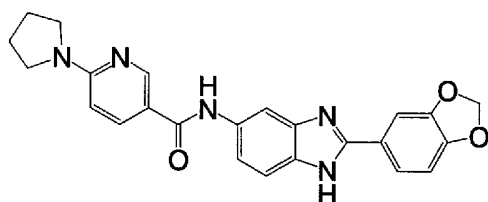


[0392] 製造例23で得られた化合物と文献(Tetrahedron:Asymmetry, 12(7), 1047-1054;2001)記載の方法によって合成した5-メトキシピリジン-2-カルボキシアレヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0393] 実施例23

2-[(メチレンジオキシ-4-イル)フェニル]-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0394] [化85]

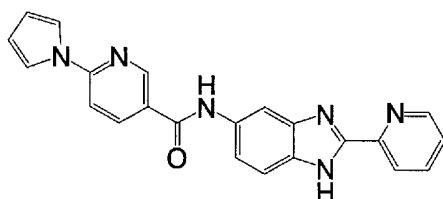


[0395] 製造例3で得られた化合物とピペロナールを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0396] 実施例24

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロール-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0397] [化86]

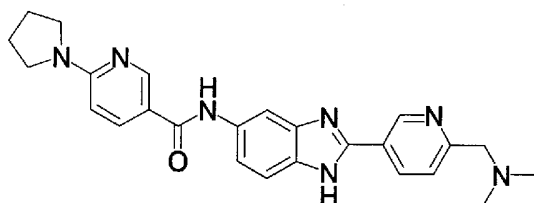


[0398] 製造例27で得られた化合物と2-ピリジンカルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0399] 実施例25

2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-5-イル]-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0400] [化87]

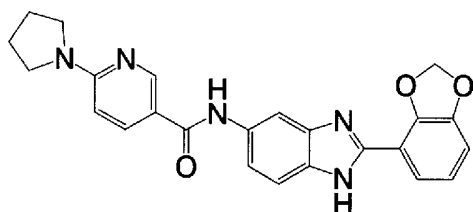


[0401] 製造例3で得られた化合物と製造例45で得られた化合物を合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0402] 実施例26

2-(メチレンジオキシフェニル-3-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0403] [化88]

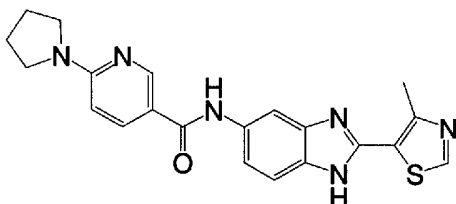


[0404] 製造例3で得られた化合物と2,3-メチレンジオキシベンズアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0405] 実施例27

2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0406] [化89]

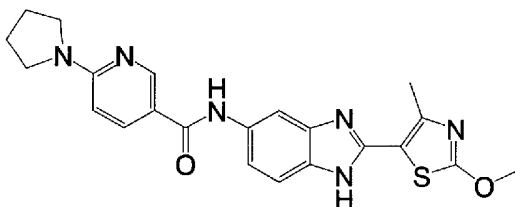


[0407] 製造例3で得られた化合物と4-メチルチアゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0408] 実施例28

2-(2-メトキシ-4-メチルチアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0409] [化90]



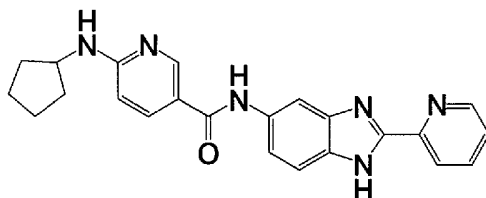
[0410] 製造例3で得られた化合物と製造例47で得られた化合物を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0411] 実施例29

2-(ピリジン-2-イル)-5-[(2-シクロペンチルアミノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-

1H-ベンゾイミダゾール

[0412] [化91]

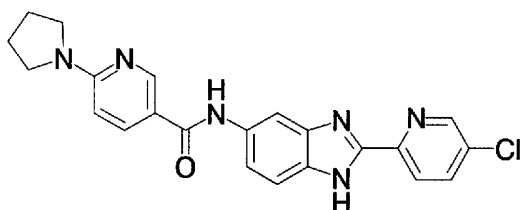


[0413] 製造例28で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0414] 実施例30

2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0415] [化92]

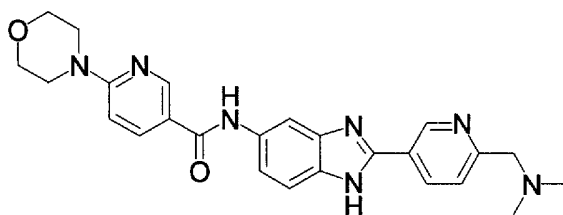


[0416] 製造例3で得られた化合物と文献(特開平11-335275)記載の方法によって合成した5-クロロピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0417] 実施例31

2-[(2-ジメチルアミノメチル)ピリジン-5-イル]-5-[[2-(モルホリノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0418] [化93]



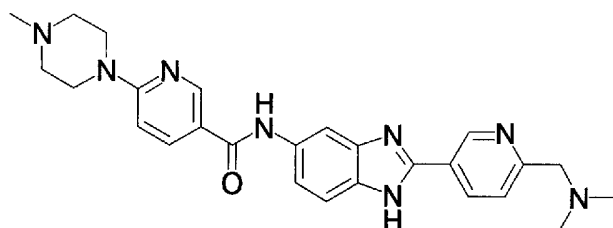
[0419] 製造例5で得られた化合物と製造例45で得られた化合物を合成法Aによって縮合

し、目的物を得た。

[0420] 実施例32

2-[(2-ジメチルアミノメチル)ピリジン-5-イル]-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピ
リジン-5-イル]カルボニルアミ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0421] [化94]

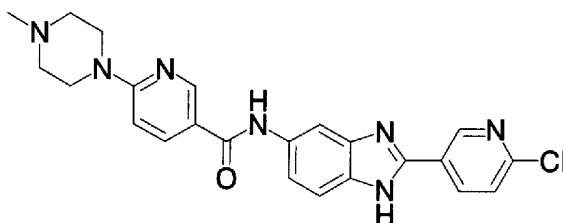


[0422] 製造例23で得られた化合物と製造例45で得られた化合物を合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0423] 実施例33

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カル
ボニルアミ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0424] [化95]

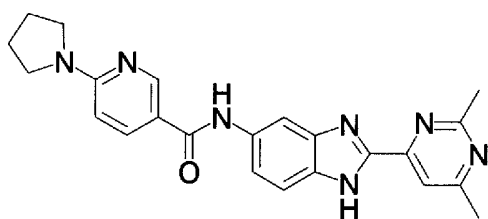


[0425] 製造例23で得られた化合物と6-クロロニコチン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0426] 実施例34

2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カル
ボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0427] [化96]

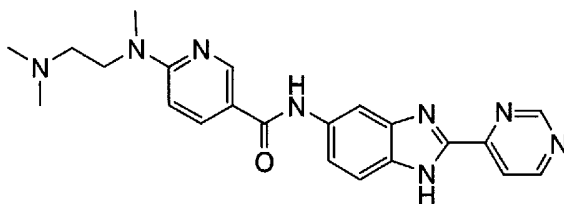


[0428] 製造例3で得られた化合物と文献 (Chem.Ber.97(12), 3407-3417(1964)) 記載の方法によって合成した2,6-ジメチルピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0429] 実施例35

2-(ピリミジン-4-イル)-5-[[2-(N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0430] [化97]

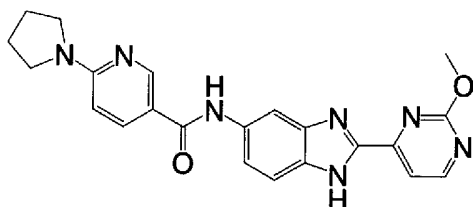


[0431] 製造例24で得られた化合物と文献 (Chem.Ber.97(12), 3407-3417(1964)) 記載の方法によって合成したピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0432] 実施例36

2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0433] [化98]



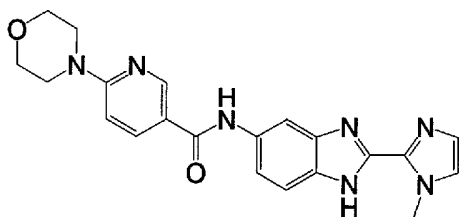
[0434] 製造例3で得られた化合物と文献 (Chem.Ber.97(12), 3407-3417(1964)) 記載の方法によって合成した2-メトキシピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって

縮合し、目的物を得た。

[0435] 実施例37

2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0436] [化99]

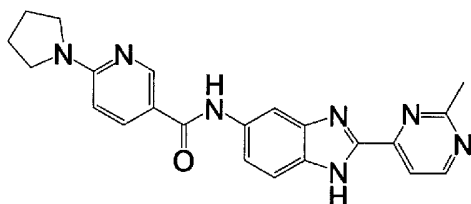


[0437] 製造例5で得られた化合物と1-メチルピロール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0438] 実施例38

2-(2-メチルピリミジン-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0439] [化100]

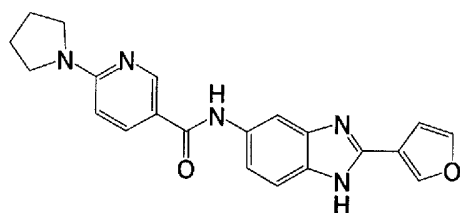


[0440] 製造例3で得られた化合物と文献 (Chem.Ber.97(12), 3407-3417(1964)) 記載の方法によって合成した2-メチルピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0441] 実施例39

2-(フラン-3-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0442] [化101]

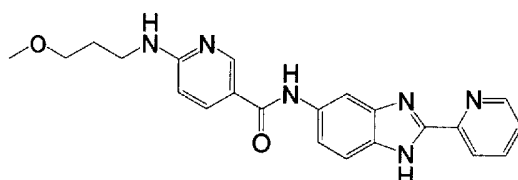


[0443] 製造例3で得られた化合物とフラン-3-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0444] 実施例40

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(3-メトキシプロピルアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0445] [化102]

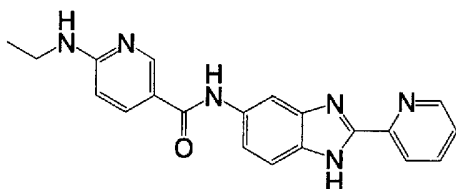


[0446] 製造例29で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0447] 実施例41

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-5-イル)-ピリジン-3-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0448] [化103]



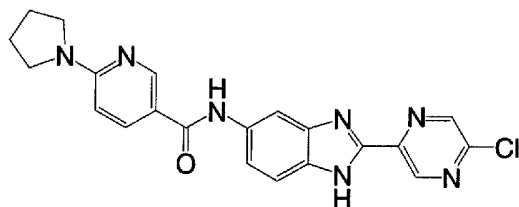
[0449] 製造例7および製造例31で得られた化合物をC法(後出:参考例1)によって縮合し、目的物を得た。

[0450] 実施例42

2-(5-クロロピラジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニル

アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0451] [化104]

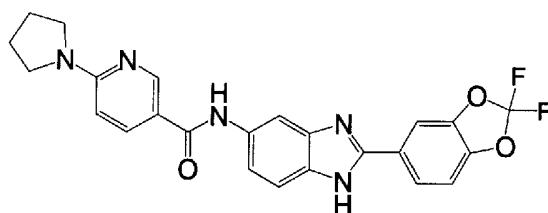


[0452] 製造例3で得られた化合物と製造例39で得られた化合物を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0453] 实施例43

2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピロリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0454] [化105]

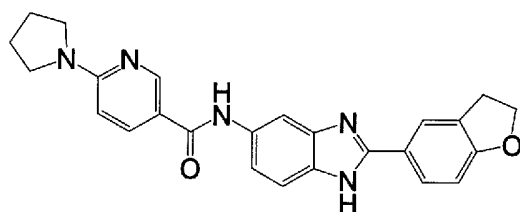


[0455] 製造例3で得られた化合物と2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシアリデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0456] 实施例44

2-(ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピロリジン-5-イル]カルボ
ニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0457] [化106]

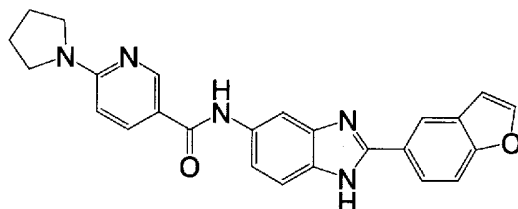


[0458] 製造例3で得られた化合物とジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0459] 実施例45

2-(ベンゾフラン-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0460] [化107]

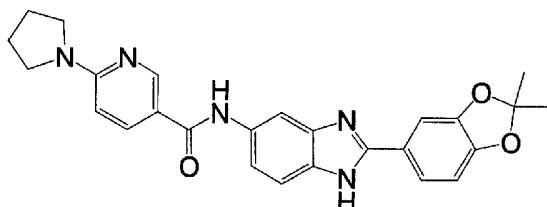


[0461] 製造例3で得られた化合物と製造例40で得られた化合物を合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0462] 実施例46

2-(2,2-ジメチルベンゾジオキソール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0463] [化108]

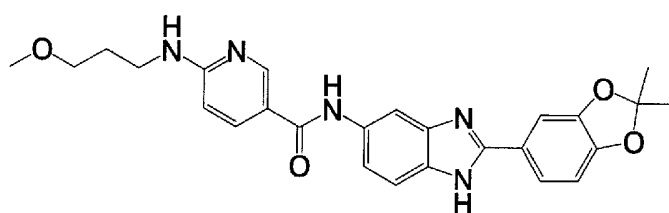


[0464] 製造例3で得られた化合物と文献(Bull.Korean Chem.Soc.,23(5),661-662(2002))記載の方法によって合成した2,2-ジメチルベンゾジオキソール-5-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0465] 実施例47

2-(2,2-ジメチルベンゾジオキソール-5-イル)-5-[[2-(3-メトキシプロピルアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0466] [化109]

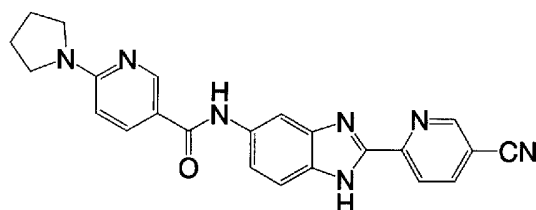


[0467] 製造例29で得られた化合物と文献(Bull.Korean Chem.Soc.,23(5),661-662(2002))記載の方法によって合成した2,2-ジメチルベンゾジオキソール-5-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0468] 実施例48

2-(5-シアノピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0469] [化110]

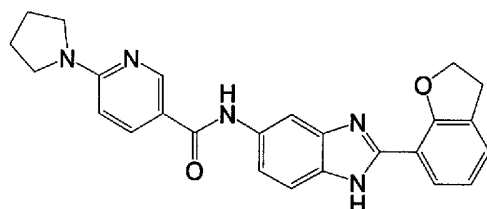


[0470] 製造例3で得られた化合物と文献(WO98/16526)記載の方法によって合成した5-シアノピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0471] 実施例49

2-(ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0472] [化111]

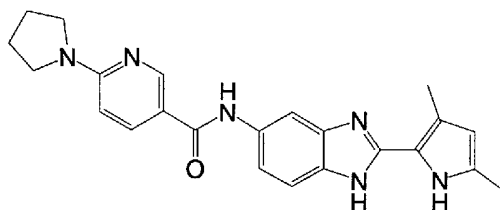


[0473] 製造例3で得られた化合物とジヒドロベンゾフラン-7-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0474] 実施例50

2-(2,4-ジメチルピロール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0475] [化112]

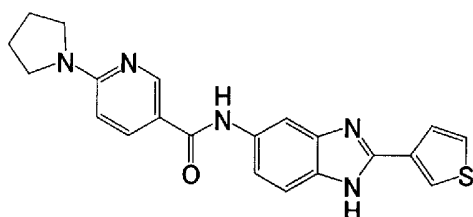


[0476] 製造例3で得られた化合物と2,4-ジメチルピロール-5-カルボキシアリデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0477] 実施例51

2-(チオフェン-3-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0478] [化113]

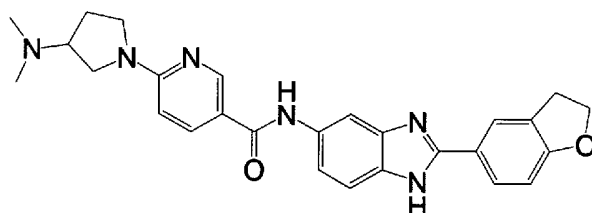


[0479] 製造例3で得られた化合物とチオフェン-3-カルボキシアリデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0480] 実施例52

2-(ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-[[2-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0481] [化114]



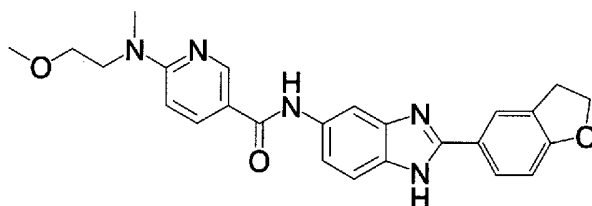
[0482] 製造例32で得られた化合物とジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシアリデヒドを合成

法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0483] 実施例53

2-(ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-[[2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0484] [化115]

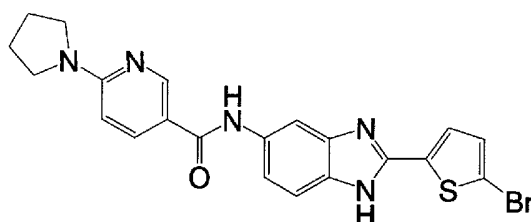


[0485] 製造例22で得られた化合物とジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシアリドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0486] 実施例54

2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0487] [化116]

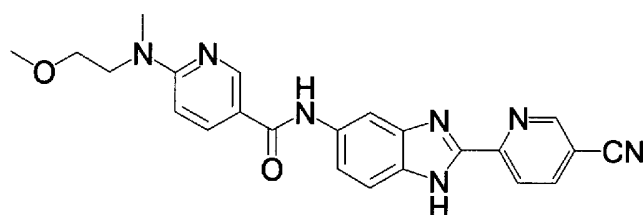


[0488] 製造例3で得られた化合物と5-ブロモチオフェン-2-カルボキシアリドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0489] 実施例55

2-(5-シアノピリジン-2-イル)-5-[[2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0490] [化117]

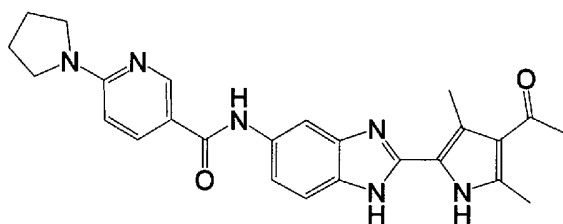


[0491] 製造例22で得られた化合物と文献(WO98/16526)記載の方法によって合成した5-シアノピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0492] 実施例56

2-(3-アセチル-2,4-ジメチルピロール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0493] [化118]

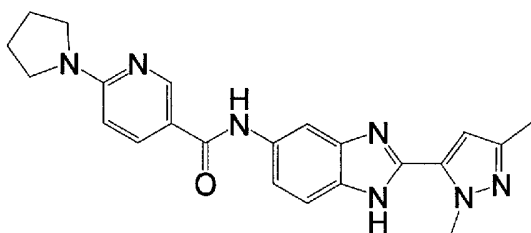


[0494] 製造例3で得られた化合物と製造例50で得られた化合物を合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0495] 実施例57

2-(1,3-ジメチルピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0496] [化119]

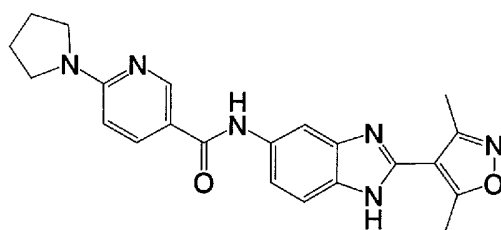


[0497] 製造例3で得られた化合物と1,3-ジメチルピラゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0498] 実施例58

2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0499] [化120]

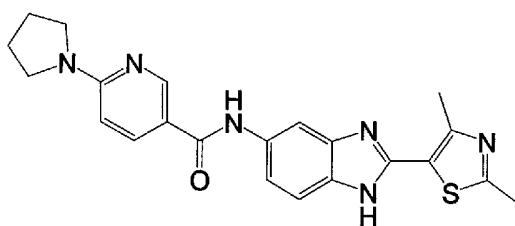


[0500] 製造例3で得られた化合物と3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0501] 実施例59

2-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0502] [化121]

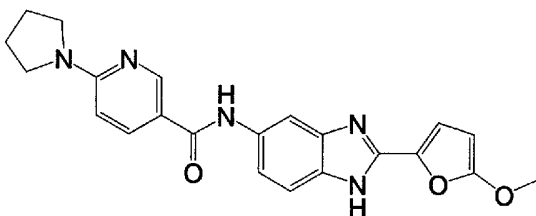


[0503] 製造例3で得られた化合物と2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0504] 実施例60

2-(5-メトキシフラン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0505] [化122]

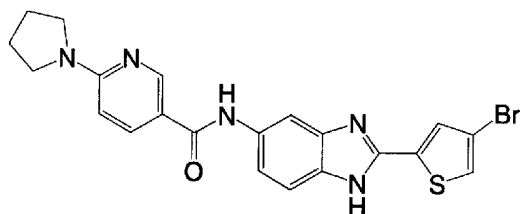


[0506] 製造例3で得られた化合物と製造例48で得られた化合物を合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0507] 実施例61

2-(4-ブロモチオフエン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボ
ニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0508] [化123]

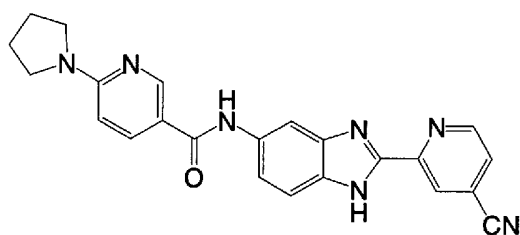


[0509] 製造例3で得られた化合物と4-ブロモチオフエン-2-カルボキシアルデヒドを合成法A
によって縮合し、目的物を得た。

[0510] 実施例62

2-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボ
ニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0511] [化124]

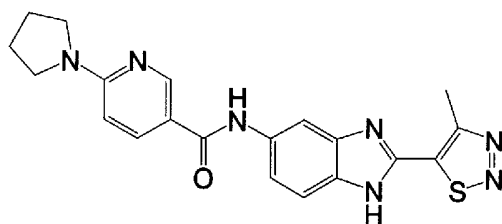


[0512] 製造例3で得られた化合物と文献(WO96/35678)記載の方法によって合成した4-
シアノピリジン-2-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0513] 実施例63

2-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イ
ル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0514] [化125]

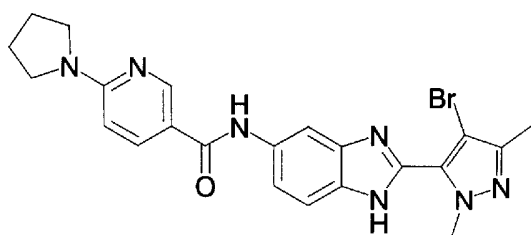


[0515] 製造例3で得られた化合物と4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0516] 実施例64

2-(4-ブromo-1,3-ジメチルピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0517] [化126]

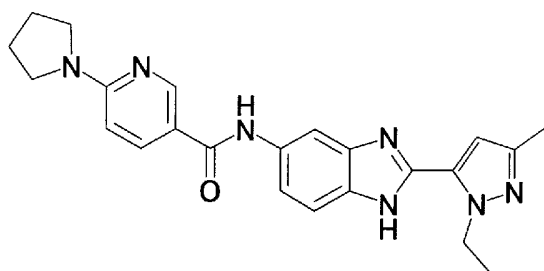


[0518] 製造例3で得られた化合物と4-ブromo-1,3-ジメチル-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0519] 実施例65

2-(1-エチル-3-メチルピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0520] [化127]

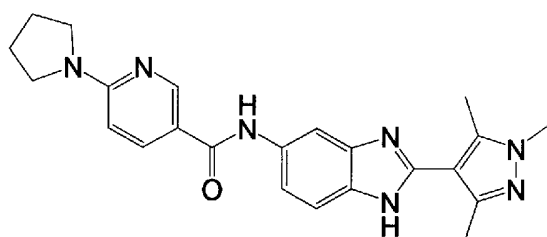


[0521] 製造例3で得られた化合物と1-エチル-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0522] 実施例66

2-(1,3,5-トリメチルピラゾール-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0523] [化128]

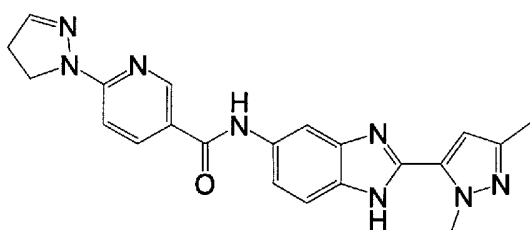


[0524] 製造例3で得られた化合物と1,3,5-トリメチルピラゾール-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0525] 実施例67

2-(1,3-ジメチルピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピラゾリン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0526] [化129]

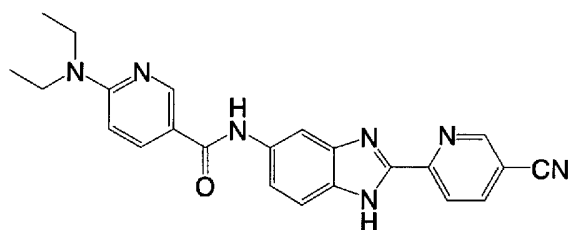


[0527] 製造例34で得られた化合物と1,3-ジメチルピラゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0528] 実施例68

2-(5-シアノピリジン-2-イル)-5-[(2-ジエチルアミノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0529] [化130]

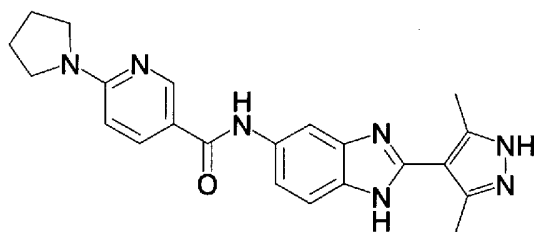


[0530] 製造例36で得られた化合物と文献(WO98/16526)記載の方法によって合成した5-シアノピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0531] 実施例69

2-(3,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0532] [化131]

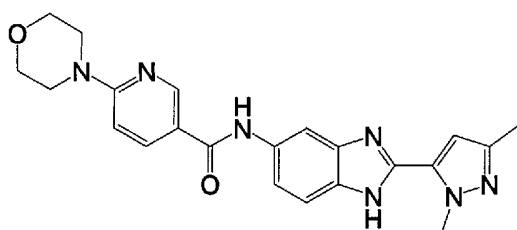


[0533] 製造例3で得られた化合物と3,5-ジメチルピラゾール-4-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0534] 実施例70

2-(1,3-ジメチルピラゾール-5-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0535] [化132]

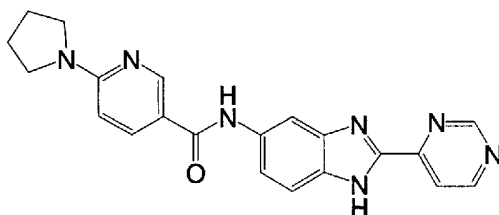


[0536] 製造例5で得られた化合物と1,3-ジメチルピラゾール-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0537] 実施例71

2-(ピリミジン-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0538] [化133]

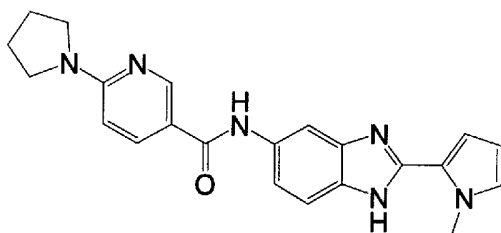


[0539] 製造例3で得られた化合物と文献(Chem.Ber.97(12), 3407-3417(1964))記載の方法によって合成したピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0540] 実施例72

2-(1-メチルピロール-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0541] [化134]

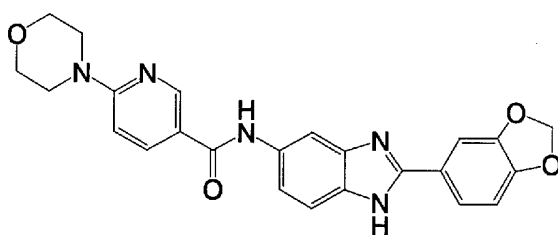


[0542] 製造例3で得られた化合物と1-メチルピロール-2-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0543] 実施例73

2-(メチレンジオキシフェニル-4-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0544] [化135]

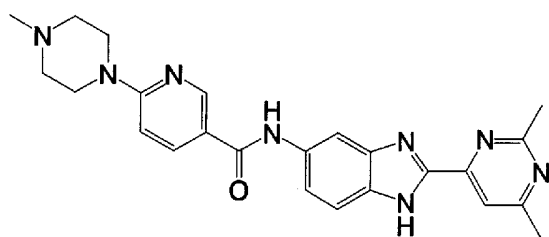


[0545] 製造例5で得られた化合物とピペロナールを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0546] 実施例74

2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0547] [化136]

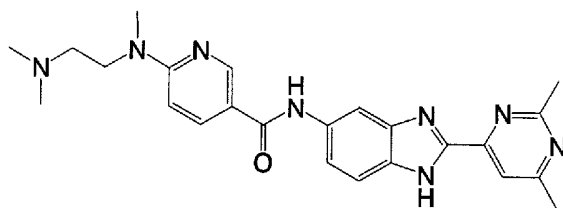


[0548] 製造例23で得られた化合物と文献 (Chem. Ber. 97(12), 3407-3417(1964)) 記載の方法によって合成した2,6-ジメチルピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0549] 実施例75

2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-[[2-(N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0550] [化137]

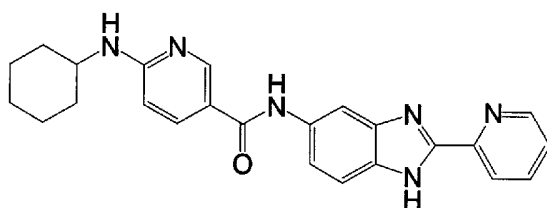


[0551] 実施例1と同様の方法に従って、製造例24で得られた化合物と文献 (Chem. Ber. 97(12), 3407-3417(1964)) 記載の方法によって合成した2,6-ジメチルピリミジン-4-カルボキシアルデヒドを合成法Aによって縮合し、目的物を得た。

[0552] 実施例76

2-(ピリジン-2-イル)-5-[(2-シクロヘキシルアミノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0553] [化138]

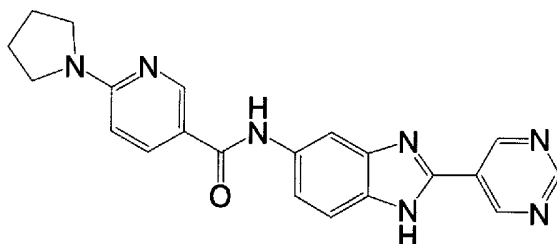


[0554] 製造例49で得られた化合物とシクロヘキシルアミンを製造例2と同様の方法で縮合し、目的物を得た。

[0555] 実施例77

2-(ピリジン-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-
1H-ベンゾイミダゾール

[0556] [化139]

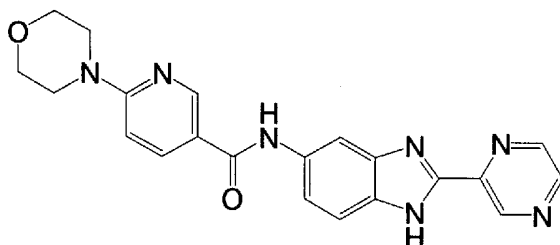


[0557] 製造例3で得られた化合物と文献(Heterocycles 38(6), 1375-1382(1994))記載の方法によって合成したピリジン-5-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

[0558] 実施例78

2-(ピラジン-2-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベン
ゾイミダゾール

[0559] [化140]

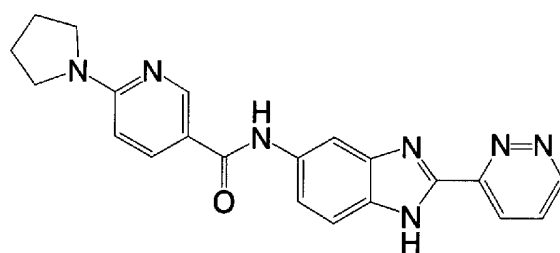


[0560] 製造例5で得られた化合物とピラジン-2-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。

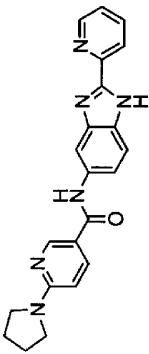
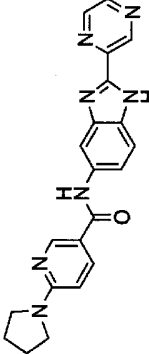
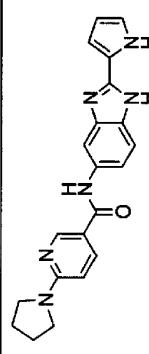
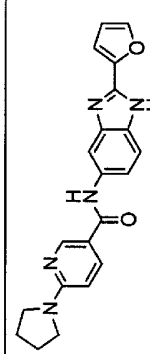
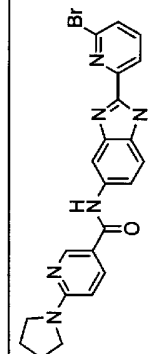
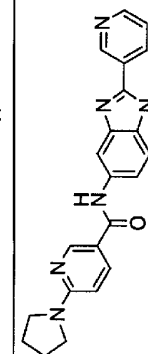
[0561] 実施例79

2-(ピリダジン-3-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-
1H-ベンゾイミダゾール

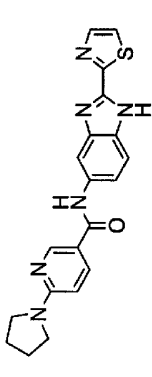
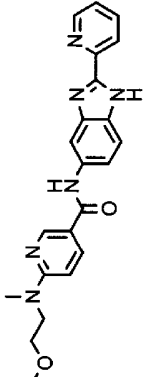
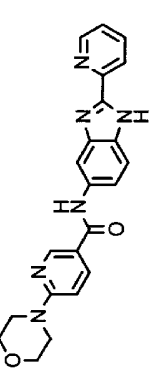
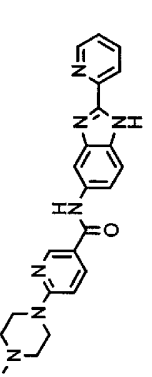
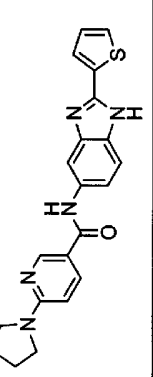
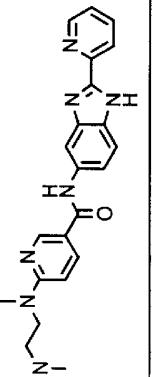
[0562] [化141]



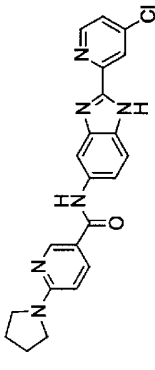
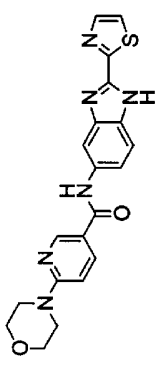
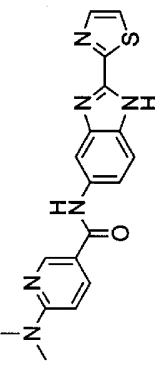
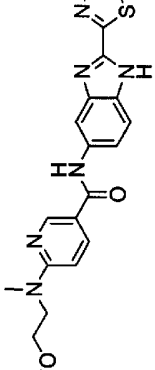
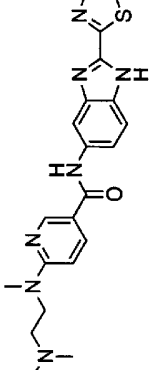
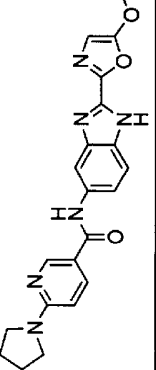
- [0563] 製造例3で得られた化合物とピリダジン-3-カルボン酸を合成法Bによって縮合し、目的物を得た。
- [0564] 実施例1～79で得られた化合物の構造式、融点、¹H-NMRデータ、及び、合成に使用した合成法(A、B又はC)を表1～14に示す。
- [0565] [表1]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR (δ, ppm) NMR溶媒	合成法
1		148-151	1.92-2.01(4H, m), 3.40-3.51(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.46-7.68(3H, m), 7.98(1H, ddd, J=1.2, 7.8, 7.8Hz), 8.07(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.16(1H, s), 8.29(1H, d, J=7.8Hz), 8.71(1H, d, J=4.9Hz), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.98(1H, bs), 13.04(1H, bs) :DMSO-d6	A
2		>300	1.99-2.13(4H, m), 3.45-3.59(4H, m), 6.56(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.64(3H, bs), 8.07(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.18(1H, bs), 8.65(1H, d, J=2.4Hz), 8.70(1H, d, J=2.4Hz), 8.74(1H, dd, J=1.4, 2.4Hz), 9.44(1H, d, J=1.4Hz) :CD3OD	B
3		188-192	2.01-2.15(4H, m), 3.45-3.60(4H, m), 6.27(1H, dd, J=2.7, 3.6Hz), 6.56(1H, d, J=9.0Hz), 6.87(1H, dd, J=1.5, 3.6Hz), 7.00(1H, dd, J=1.2, 2.4Hz), 7.3-7.5(3H, m), 7.98(1H, bs), 8.07(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.69(1H, d, J=2.0Hz) :CD3OD	A
4		166-170	2.00-2.14(4H, m), 3.45-3.58(4H, m), 6.55(1H, d, J=9.2Hz), 6.67(1H, dd, J=1.7, 3.4Hz), 7.18(1H, d, J=3.2Hz), 7.4-7.5(3H, bs), 7.75(1H, dd, J=1.0, 1.7Hz), 8.07(1H, d, J=9.0Hz), 8.69(1H, d, J=2.4Hz) :CD3OD	A
5		283-288 (decomp.)	1.89-2.03(4H, m), 3.39-3.53(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-8.32(7H, m), 8.74(1H, d, J=2.2Hz), 9.96(0.3H, s), 10.0(0.7H, s), 12.99(1H, s) :DMSO-d6	B
6		158-160	2.03-2.10(4H, m), 3.45-3.60(4H, m), 6.57(1H, d, J=9.5Hz), 7.35-7.70(1H, m), 7.64(2H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 8.08(1H, dd, J=2.7, 9.2Hz), 8.05-8.25(1H, m), 8.49(1H, ddd, J=1.6, 2.4, 8.6Hz), 8.66(1H, dd, 1.1, J=4.9Hz), 8.71(1H, d, J=2.4Hz), 9.26(1H, d, J=2.4Hz) :CD3OD (270MHz)	A

[0566] [表2]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
7		173-175	1.91-2.01(4H, m), 3.39-3.52(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.64(2H, m), 7.91-8.32(4H, m), 8.74(1H, d, J=2.0Hz), 10.00(1H, s) :DMSO-d ₆	A
8		アモルファス	3.10(3H, s), 3.31(3H, s), 3.53(2H, t, J=5.6Hz), 3.77(2H, t, J=5.6Hz), 6.71(1H, d, J=9.0Hz), 7.42-7.67(3H, m), 7.92-8.36(4H, m), 8.68-8.80(2H, m), 9.96(0.3H, s), 10.02(0.7H, s), 13.04(1H, bs) :DMSO-d ₆	A
9		265-286	3.54-3.64(4H, m), 3.68-3.78(4H, m), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.44-7.69(3H, m), 7.91-8.05(1H, m), 8.09-8.21(2H, m), 8.27-8.35(1H, m), 8.69-8.74(1H, m), 8.79(1H, d, J=2.4Hz), 10.03(0.3H, s), 10.09(0.7H, s), 13.06(1H, bs) :DMSO-d ₆	A
10		141-145	2.23(3H, s), 2.40(4H, t, J=5.0Hz), 3.64(4H, t, J=5.0Hz), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.65(3H, m), 7.95-8.04(1H, m), 8.11(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.17(1H, dd, J=1.6, 10.6Hz), 8.27-8.35(1H, m), 8.70-8.75(1H, m), 8.77(1H, d, J=2.4Hz), 10.00(0.3H, s), 10.06(0.7H, m), 13.05(1H, bs) :DMSO-d ₆	A
11		>300	1.91-2.01(4H, m), 3.40-3.51(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, s), 7.44(1H, m), 7.51(1H, m), 7.70(1H, d, J=5.0Hz), 7.78(1H, s), 8.06(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.14(1H, m), 8.74(1H, d, J=2.0Hz), 9.97(1H, s), 12.82(1H, s) :DMSO-d ₆	A
12		87-111 (decomp.)	2.20(6H, s), 2.43(2H, t, J=7.0Hz), 3.09(3H, s), 3.71(2H, t, J=7.0Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.67(3H, m), 7.95-8.39(4H, m), 8.67-8.83(2H, m), 9.96(0.3H, s), 10.02(0.7H, s), 13.05(1H, bs) :DMSO-d ₆	A

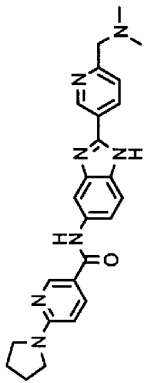
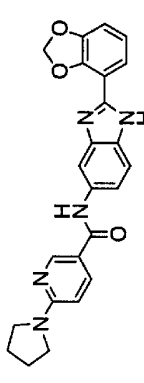
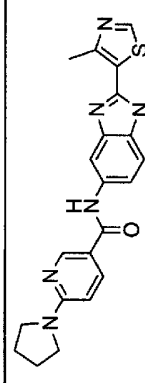
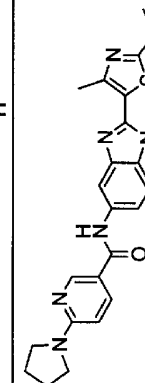
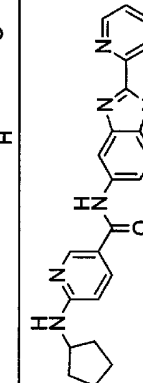
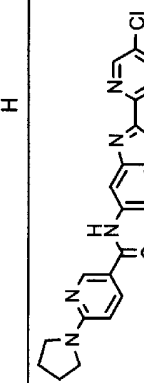
[0567] [表3]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
13		150-153	1.90-2.04(4H, m), 3.47-3.54(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.55(2H, bs), 7.66(1H, dd, J=1.9, 5.4Hz), 8.09(1H, dd, J=6.6, 9.0Hz), 8.20(1H, s), 8.30(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.4Hz), 8.76(1H, d, J=2.4Hz), 10.0(1H, bs), 13.2(1H, bs) :DMSO-d6	B
14		>300	3.61(4H, t, J=4.8Hz), 3.72(4H, t, J=4.8Hz), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.69(2H, m), 7.89-7.99(1H, m), 8.04-8.28(3H, m), 8.79(1H, d, J=2.4Hz), 10.07(0.3H, s), 10.13(0.7H, s), 13.32(1H, bs) :DMSO-d6	A
15		148-156	3.12(6H, s), 6.72(1H, d, J=9.3Hz), 7.44-7.70(2H, m), 7.92-8.27(4H, m), 8.76(1H, d, J=2.4Hz), 10.00(0.3H, s), 10.07(0.7H, s), 13.31(1H, bs) :DMSO-d6	A
16		アモルファス	3.11(3H, s), 3.27(3H, s), 3.54(2H, t, J=5.6Hz), 3.79(2H, t, J=5.6Hz), 6.73(1H, d, J=9.0Hz), 7.37-7.67(2H, m), 7.88-7.99(1H, m), 8.01-8.25(3H, m), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 10.00(0.3H, s), 10.70(0.7H, s), 13.31(1H, bs) :DMSO-d6	A
17		アモルファス	2.19(6H, s), 2.43(2H, t, J=6.8Hz), 3.09(3H, s), 3.71(2H, t, J=6.8Hz), 6.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.70(2H, m), 7.91-8.28(4H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.98(0.3H, s), 10.05(0.7H, m), 13.29(1H, bs) :DMSO-d6	A
18		205-210	1.90-2.00(4H, m), 3.42-3.52(4H, m), 4.00(3H, s), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 6.63(1H, s), 7.43(0.3H, d, J=9.0Hz), 7.50(0.7H, d, J=9.0Hz), 7.61(0.7H, d, J=8.6Hz), 7.66(0.3H, d, J=8.8Hz), 8.06(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.13(0.3H, s), 8.17(0.7H, s), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 9.95(0.3H, s), 10.01(0.7H, s), 13.16(0.7H, s), 13.20(0.3H, s) :DMSO-d6	B

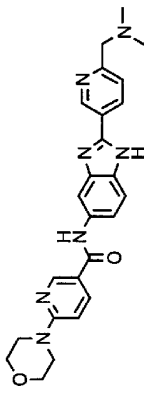
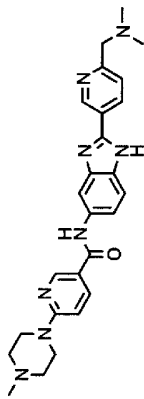
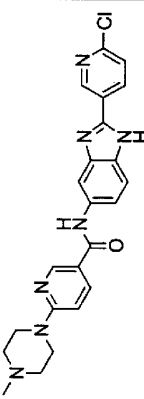
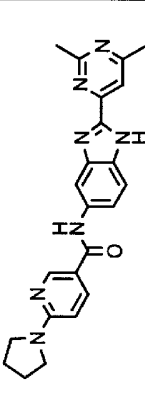
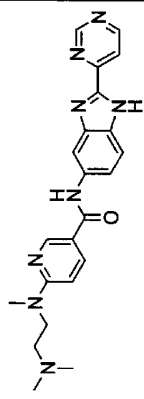
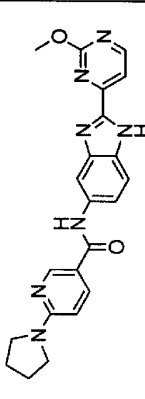
[0568] [表4]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
19		235-240 (decomp.)	1.99-2.13(4H, m), 2.35(6H, s), 3.45-3.59(4H, m), 3.66(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.6Hz), 6.56(1H, d, J=3.4Hz), 7.14(1H, d, J=3.4Hz), 7.45-7.55(2H, m), 8.07(2H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.70(1H, d, J=1.7Hz): CD ₃ OD	B
20		298-300	1.95-2.00(4H, m), 3.44-3.50(4H, m), 4.17(3H, s), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, d, J=1.0Hz), 7.40-7.62(3H, m), 8.06-8.15(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 9.96(1H, m), 12.89(1H, s): DMSO-d ₆	A
21		240-245	1.93-2.00(4H, m), 3.43-3.51(4H, m), 3.93(3H, s), 6.53(1H, d, J=6.8Hz), 7.42-7.54(2H, m), 7.59(1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.08(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.13(1H, bs), 8.26(1H, d, J=8.5Hz), 8.42(1H, d, J=2.9Hz), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.97(1H, bs), 12.86(1H, bs): DMSO-d ₆	A
22		130-134	2.23(3H, s), 2.33-2.43(4H, m), 3.59-3.67(4H, m), 3.93(3H, s), 6.92(1H, d, J=9.0Hz), 7.40(3H, m), 8.06-8.31(3H, m), 8.41(1H, d, J=2.7Hz), 8.76(1H, d, J=2.2Hz), 9.98(0.3H, s), 10.04(0.7H, s), 12.88(1H, bs): DMSO-d ₆	A
23		170-172	1.94-1.99(4H, m), 3.42-3.49(4H, m), 6.11(2H, s), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.08(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.52(1H, m), 7.63-7.71(2H, m), 8.04-8.16(2H, m), 8.74(1H, d, J=2.0Hz), 9.93(1H, m), 12.63(1H, m): DMSO-d ₆	A
24		238-240	6.37(2H, s), 7.50-7.70(3H, m), 7.78-7.81(2H, m), 7.89(1H, m), 8.01(1H, m), 8.21(1H, m), 8.33(1H, m), 8.46(1H, m), 8.74(1H, m), 9.02(1H, m), 10.43(1H, m), 13.11(1H, m): DMSO-d ₆	A

[0569] [表5]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
25		アモルファス	1.94-1.99(4H, m), 2.22(6H, s), 3.41-3.50(4H, m), 3.59(2H, s), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.42-7.64(3H, m), 8.07(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.10-8.24(1H, m), 8.39-8.49(1H, m), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 9.21(1H, bs), 9.94(0.3H, s), 10.01(0.7H, s), 12.95(1H, bs) :DMSO-d6	A
26		191-193	1.94-2.02(4H, m), 3.42-3.51(4H, m), 6.25-6.26(2H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 6.98-7.06(2H, m), 7.42-7.66(3H, m), 8.06-8.24(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 9.96(1H, m), 12.21(1H, m) :DMSO-d6	A
27		168-172	1.94-2.01(4H, m), 2.79(3H, m), 3.42-3.52(4H, m), 6.53(1H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.47(1H, m), 7.56-7.60(1H, m), 8.07(1H, dd, J=1.4, 9.0Hz), 8.10(0.3H, s), 8.23(0.7H, s), 8.75(1H, d, J=2.2Hz), 9.10(1H, s), 9.95(0.3H, s), 10.02(0.7H, s), 12.59(0.7H, bs), 12.61(0.3H, bs) :DMSO-d6	B
28		148-152	1.93-2.00(4H, m), 2.61(3H, s), 3.40-3.52(4H, m), 4.07(3H, s), 6.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.60(2H, m), 8.00-8.21(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.93(0.3H, s), 9.99(0.7H, s), 12.38(1H, s) :DMSO-d6	B
29		159-161	1.41-1.75(6H, m), 1.89-2.00(2H, m), 4.19(1H, m), 6.50(1H, d, J=9.0Hz), 7.15(1H, m), 7.43-7.63(3H, m), 7.90-8.02(2H, m), 8.15(1H, m), 8.29(1H, m), 8.66(1H, d, J=2.0Hz), 8.71(1H, m), 9.92(1H, m), 13.03(1H, s) :DMSO-d6	A
30		249.5-253.5	1.93-2.20(4H, m), 3.43-3.55(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.71(2H, m), 8.03-8.22(3H, m), 8.26-8.35(1H, m), 8.73-8.81(2H, m), 9.95(0.3H, s), 10.02(0.7H, s), 13.12(1H, bs) :DMSO-d6	A

[0570] [表6]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
31		155-158	2.23(6H, s), 3.57-3.64(6H, m), 3.69-3.75(4H, m), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.44-7.68(3H, m), 8.14(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.23(1H, bs), 8.46(1H, d, J=7.6Hz), 8.79(1H, d, J=2.4Hz), 9.23(1H, bs), 10.10(1H, bs), 13.02(1H, bs):DMSO-d6	A
32		アモルファス	2.23(9H, s), 2.38-2.43(4H, m), 3.60(2H, s), 3.61-3.67(4H, m), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.68(3H, m), 8.11(1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 8.12-8.27(1H, m), 8.41-8.52(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.4Hz), 9.23(1H, bs), 10.08(1H, bs), 13.00(1H, bs):DMSO-d6	A
33		156-163	2.23(3H, s), 2.41(4H, t, J=5.1Hz), 3.64(4H, t, J=5.1Hz), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.70(2H, m), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 8.11(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.17(0.3H, s), 8.26(0.7H, s), 8.45-8.55(1H, m), 8.77(1H, d, J=2.7Hz), 9.10-9.20(1H, m), 10.03(0.3H, s), 10.10(0.7H, s), 13.07(0.7H, s), 13.12(0.3H):DMSO-d6	B
34		244-252.5 (decomp.)	1.93-2.02(4H, m), 2.53(3H, s), 2.71(3H, s), 3.44-3.51(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.70(2H, m), 7.98-8.01(1H, m), 8.08(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.18-8.25(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.4Hz), 9.98(0.3H, bs), 10.06(0.7H, bs), 13.16(1H, bs):DMSO-d6	A
35		128-132	2.19(6H, s), 2.43(2H, t, J=7.0Hz), 3.09(3H, s), 3.71(2H, t, J=7.0Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.73(2H, m), 8.07(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.23-8.32(2H, m), 8.76(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, m), 9.34(1H, s), 10.05(1H, m), 13.39(1H, s):DMSO-d6	A
36		172-174	1.94-2.02(4H, m), 3.43-3.53(4H, m), 4.07(3H, s), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.53-7.71(2H, m), 7.89(1H, m), 8.08(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.28(1H, m), 8.74-8.80(2H, m), 10.04(1H, m), 13.23(1H, s):DMSO-d6	A

[0571] [表7]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
37		>300	3.61-3.80(8H, m), 4.17(3H, s), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, s), 7.41(1H, s), 7.48-7.55(1H, m), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 8.14(1H, d, J=6.4Hz), 8.78(1H, d, J=2.4Hz), 10.01(0.3H, s), 10.07(0.7H, s), 12.90(1H, s):DMSO-d6	A
38		177-180	1.92-2.02(4H, m), 2.75(3H, s), 3.41-3.53(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.51-7.70(2H, m), 8.03-8.10(2H, m), 8.22(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 8.83(1H, m), 10.01(1H, m), 13.21(1H, s):DMSO-d6	A
39		197-200	1.91-2.01(4H, m), 3.41-3.52(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.05(1H, m), 7.42-7.53(2H, m), 7.84(1H, m), 8.06(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.09(1H, s), 8.34(1H, s), 8.74(1H, d, J=2.0Hz), 9.93(1H, s), 12.65(1H, s):DMSO-d6	A
40		188-190	1.74-1.84(2H, m), 3.25(3H, s), 3.32-3.39(2H, m), 3.41(2H, t, J=6.3Hz), 6.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.14-7.22(1H, m), 7.44-7.65(3H, m), 7.92-8.03(2H, m), 8.14(0.3H, d, J=1.7Hz), 8.18(0.7H, d, J=1.7Hz), 8.30(0.7H, d, J=7.8Hz), 8.32(0.3H, d, J=7.8Hz), 8.67(1H, d, J=2.4Hz), 8.70-8.75(1H, m), 9.91(0.3H, s), 9.97(0.7H, s), 13.05(1H, bs):DMSO-d6	A
41		235-238	1.16(3H, t, J=7.3Hz), 3.30-3.40(2H, m), 6.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.11-7.20(1H, m), 7.43-7.65(3H, m), 7.91-8.03(2H, m), 8.14(0.3H, d, J=1.7Hz), 8.18(0.7H, d, J=1.7Hz), 8.29(0.7H, d, J=7.8Hz), 8.32(0.3H, d, J=7.8Hz), 8.68(1H, d, J=2.4Hz), 8.70-8.76(1H, m), 9.91(0.3H, s), 9.97(0.7H, s), 13.04(1H, bs):DMSO-d6	C
42		>300	1.89-2.03(4H, m), 3.39-3.53(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.54(1H, m), 7.60-7.68(1H, m), 8.07(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.20-8.23(1H, m), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 8.92(1H, d, J=1.5Hz), 9.27(1H, d, J=1.5Hz), 9.98(0.3H, s), 10.04(0.7H, s), 13.30(1H, s):DMSO-d6	B

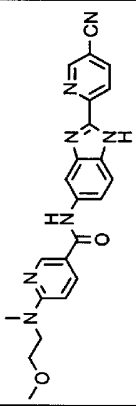
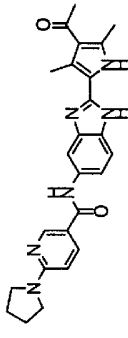
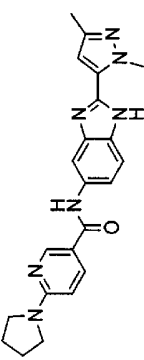
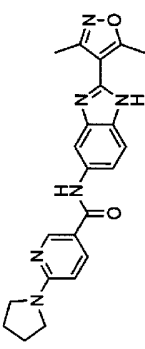
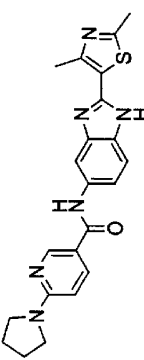
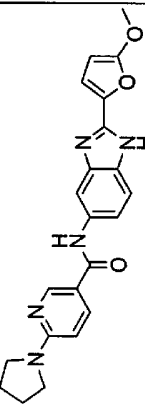
[0572] [表8]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
43		>300	1.91-2.05(4H, m), 3.40-3.54(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.62(3H, m), 8.00-8.12(3H, m), 8.21(1H, s), 8.75(1H, d, J=2.2Hz), 9.93(0.3H, s), 10.00(0.7H, s), 12.85(0.7H, s), 12.89(0.3H, s) :DMSO-d6	A
44		171-174	1.90-2.04(4H, m), 3.28(2H, t, J=8.5Hz), 3.40-3.54(4H, m), 4.62(2H, t, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.5Hz), 7.42-7.50(2H, bs), 7.90(1H, d, J=8.5Hz), 8.03-8.12(3H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.94(1H, s), 12.56(1H, s) :DMSO-d6	A
45		165-170	1.91-2.05(4H, m), 3.40-3.54(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.11(1H, d, J=2.2Hz), 7.44-7.60(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.07-8.20(3H, m), 7.10(1H, d, J=2.2Hz), 8.44-8.47(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.4Hz), 9.93(0.3H, s), 10.00(0.7H, s), 12.80(0.7H, s), 12.83(0.3H, s) :DMSO-d6	A
46		163-166	1.69(6H, s), 1.92-2.01(4H, m), 3.41-3.53(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 6.99(1H, d, J=8.1Hz), 7.36-7.71(4H, m), 8.00-8.18(2H, m), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 9.89(0.3H, s), 9.95(0.7H, s), 12.57(0.7H, s), 12.61(0.3H, s) :DMSO-d6	A
47		127-129	1.70(6H, s), 1.79(2H, tt, J=6.6, 6.6Hz), 3.25(3H, s), 3.30-3.45(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.23(1H, m), 7.35-7.71(4H, m), 7.88-8.23(2H, m), 8.66(1H, d, J=2.4Hz), 9.86(0.3H, s), 9.93(0.7H, s), 12.58(0.7H, s), 12.62(0.3H, s) :DMSO-d6	A
48		>250 (decomp.)	1.85-1.98(4H, m), 3.35-3.48(4H, m), 6.46(1H, d, J=9.0Hz), 7.38-7.67(2H, m), 8.01(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.17(1H, bs), 8.31-8.43(2H, m), 8.69(1H, d, J=2.4Hz), 9.11(1H, s), 9.99(1H, bs), 13.26(1H, bs) :DMSO-d6	A

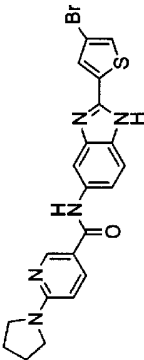
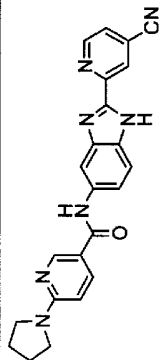
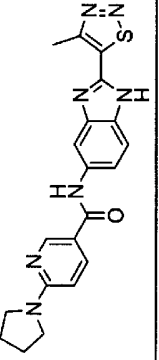
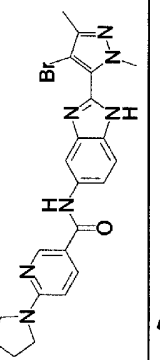
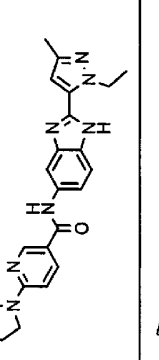
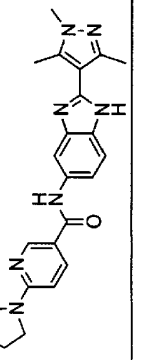
[0573] [表9]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
49		182-185	1.95-1.99(4H, m), 3.29-3.36(2H, m), 3.42-3.50(4H, m), 4.80(2H, t, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.00(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, dd, J=1.0, 7.3Hz), 7.36-7.50(1H, m), 7.55(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, d, J=7.8Hz), 8.08(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.10-8.30(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.95(1H, s), 11.96(1H, bs):DMSO-d6	A
50		187-189	1.94-2.01(4H, m), 2.21(3H, s), 2.35(3H, s), 3.41-3.51(4H, m), 5.74(1H, s), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.50(2H, m), 8.06-8.08(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.2Hz), 9.90(1H, s), 10.97(1H, s), 11.69(1H, bs):DMSO-d6	A
51		195-198	1.91-2.02(4H, m), 3.41-3.52(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.55(2H, m), 7.70-7.76(2H, m), 8.06(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.12(1H, s), 8.20(1H, d, J=2.0Hz), 8.74(1H, d, J=2.0Hz), 9.95(1H, s):DMSO-d6	A
52		150-153	1.76-1.89(1H, m), 2.13-2.25(1H, m), 2.22(6H, s), 2.75-2.84(1H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.24-3.44(3H, m), 3.60-3.82(2H, m), 4.62(2H, t, J=8.6Hz), 6.55(1H, d, J=8.8Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.55(2H, m), 7.87-8.00(1H, m), 8.15-8.31(3H, m), 8.75(1H, d, J=2.2Hz), 9.90(0.3H, s), 9.97(0.7H, s), 12.56(0.7H, s), 12.59(0.3H, s):DMSO-d6	A
53		120-122	3.11(3H, s), 3.27(3H, s), 3.31(2H, t, J=8.8Hz), 3.54(2H, t, J=5.6Hz), 3.79(2H, t, J=5.6Hz), 4.62(2H, t, J=8.8Hz), 6.72(1H, d, J=9.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.3Hz), 7.35-7.55(2H, m), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.98-8.18(3H, m), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 9.98(1H, bs), 12.57(1H, bs):DMSO-d6	A
54		274-276	1.84-2.01(4H, m), 3.36-3.50(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.35(1H, d, J=4.0Hz), 7.38-7.64(3H, m), 8.00-8.21(2H, m), 8.71(1H, m), 9.98(1H, s), 12.90(1H, s):DMSO-d6	A

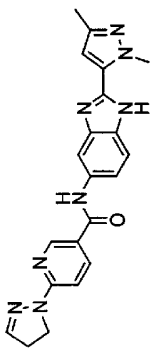
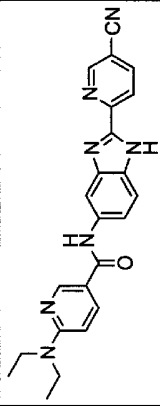
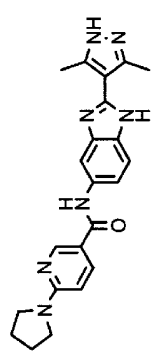
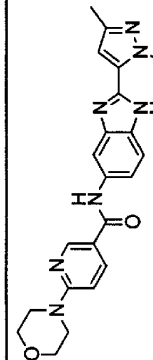
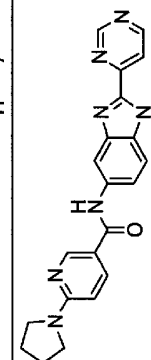
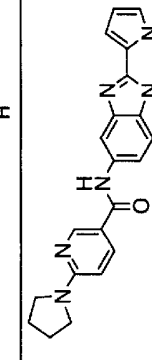
[0574] [表10]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
55		アモルファス	3.10(3H, s), 3.26(3H, s), 3.53(2H, t, J=5.4Hz), 3.77(2H, t, J=5.4Hz), 6.71(1H, d, J=9.0Hz), 7.05-7.72(4H, m), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.34-8.46(2H, m), 8.72(1H, s), 9.82(1H, bs) :DMSO-d6	A
56		118-120	1.96-1.99(4H, m), 2.39(3H, s), 2.57(3H, s), 2.67(3H, s), 3.40-3.51(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.49(2H, m), 8.07(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.0-8.25(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.2Hz), 9.94(1H, bs), 11.73(1H, bs), 12.01(1H, bs) :DMSO-d6	A
57		282.5-285	1.91-2.05(4H, m), 2.23(3H, s), 3.40-3.54(4H, m), 4.23(3H, s), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 6.72(1H, s), 7.49-7.61(2H, bs), 8.07(1H, dd, J=1.7, 8.8Hz), 8.19(1H, bs), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.99(1H, bs), 12.73(1H, bs) :DMSO-d6	B
58		160-163	1.91-2.05(4H, m), 2.50(3H, s), 2.69(3H, s), 3.40-3.54(4H, m), 6.53(1H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.61(2H, m), 8.06-8.12(1H, m), 8.26(1H, s), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.93(0.3H, s), 10.00(0.7H, s), 12.29(1H, s) :DMSO-d6	B
59		158-162	1.89-2.03(4H, m), 2.66(3H, s), 2.69(3H, s), 3.39-3.53(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.42-7.45(1H, m), 7.52-7.57(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.19(1H, d, J=2.0Hz), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 9.91(0.3H, s), 9.98(0.7H, s), 12.45(1H, d, J=2.2Hz) :DMSO-d6	B
60		160-165 (decomp.)	1.90-2.02(4H, m), 3.42-4.50(4H, m), 3.93(3H, s), 5.62(1H, d, J=3.4Hz), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.06(1H, d, J=3.2Hz), 7.43(2H, bs), 8.00-8.09(2H, m), 8.73(1H, d, J=2.4Hz), 9.92(1H, s), 12.59(1H, bs) :DMSO-d6	A

[0575] [表11]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
61		205-208	1.93-2.00(4H, m), 3.41-3.51(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.46(1H, m), 7.54(1H, m), 7.75(1H, m), 7.83(1H, s), 8.06(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.17(1H, m), 8.74(1H, d, J=2.0Hz), 9.95(0.3H, s), 10.00(0.7H, s), 12.89(1H, s) :DMSO-d6	A
62		>180 (decomp.)	1.89-2.02(4H, m), 3.40-3.55(4H, m), 6.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.70(2H, m), 7.89-7.97(1H, m), 8.07(1H, dd, 2.4, 8.8Hz), 8.18-8.24(1H, m), 8.54-8.64(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 8.91-8.98(1H, m), 9.96(0.3H, bs), 10.03(0.7H, bs), 13.23(1H, bs) :DMSO-d6	B
63		167-170	1.95-1.98(4H, m), 3.05(3H, s), 3.42-3.52(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.74(2H, m), 8.06(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.21-8.29(1H, m), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 9.95-10.10(1H, m), 13.04(1H, bs) :DMSO-d6	B
64		150.5-154	1.88-2.01(4H, m), 2.21(3H, s), 3.40-3.52(4H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.38-7.73(2H, m), 8.07(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.15-8.36(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 10.03(1H, bs), 13.23(1H, bs) :DMSO-d6	B
65		149-153.5	1.37(3H, t, J=7.1Hz), 1.91-1.99(4H, m), 2.23(3H, s), 3.41-3.51(4H, m), 4.73(2H, q, J=7.1Hz), 6.52(1H, d, J=9.3Hz), 6.69-6.73(1H, m), 7.41-7.69(2H, m), 8.06(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz), 8.13-8.21(1H, m), 8.74(1H, d, J=1.2Hz), 9.92(0.3H, s), 10.00(0.7H, s), 12.70(1H, bs) :DMSO-d6	B
66		170-183	1.91-2.04(4H, m), 2.38(3H, s), 2.49(3H, s), 3.38-3.52(4H, m), 3.74(3H, s), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.36-7.53(2H, m), 8.02-8.18(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.87(0.3H, s), 9.94(0.7H, s), 11.85(1H, d, J=8.0Hz) :DMSO-d6	A

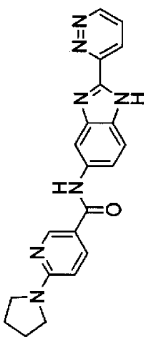
[0576] [表12]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
67		266-268	2.97(2H, t, J=10.8Hz), 3.22(3H, s), 3.88(2H, t, J=10.2Hz), 4.22(3H, s), 6.71(1H, d, J=6.8Hz), 7.21(1H, d, J=1.5Hz), 7.25(1H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.55(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.8Hz), 8.12-8.20(2H, m), 8.79(1H, d, J=2.4Hz), 10.07(0.3H, s), 10.14(0.7H, s), 12.74(0.7H, s), 12.78(0.3H, s) :DMSO-d6	B
68		290-295 (decomp.)	1.13(6H, t, J=6.8Hz), 3.56(4H, q, J=6.8Hz), 6.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.73(2H, m), 8.04(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.23(1H, s), 8.39-8.46(2H, m), 8.73(1H, d, J=2.4Hz), 9.16(1H, d, J=1.7Hz), 10.02(1H, bs), 13.30(1H, bs) :DMSO-d6	A
69		207-212	1.90-2.00(4H, m), 2.43(6H, s), 3.40-3.52(4H, m), 6.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.55(2H, m), 7.91-8.93(2H, m), 8.72(1H, d, J=2.2Hz), 9.91(0.3H, s), 9.97(0.7H, s), 11.78(1H, bs), 12.5(1H, bs) :DMSO-d6	B
70		260.5-265.5	2.24(3H, s), 3.63-3.78(8H, m), 4.18(3H, s), 6.86(1H, s), 7.14(1H, d, J=9.3Hz), 7.68-7.77(2H, m), 8.30(1H, dd, J=2.4, 9.3Hz), 8.36(1H, s), 8.78(1H, d, J=2.4Hz), 10.51(1H, s) :DMSO-d6	B
71		285-287	1.92-2.02(4H, m), 3.39-3.54(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.71(2H, m), 8.07(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.22-8.30(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 8.96(1H, m), 9.33(1H, s), 10.03(1H, m), 13.38(1H, s) :DMSO-d6	A
72		158-163	1.94-2.01(4H, m), 3.42-3.51(4H, m), 4.07(3H, s), 6.14(1H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 6.83(1H, m), 6.97(1H, m), 7.37(1H, m), 7.48(1H, m), 8.02-8.09(2H, m), 8.73(1H, d, J=2.0Hz), 9.86(0.3H, s), 9.94(0.7H, s), 12.33(1H, s) :DMSO-d6	A

[0577] [表13]

実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
73		159-165	3.55-3.67(4H, m), 3.68-3.76(4H, m), 6.12(2H, s), 6.93(1H, d, J=9.3Hz), 7.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.37-7.74(4H, m), 8.02-8.20(2H, m), 8.78(1H, d, J=2.4Hz), 10.07(1H, bs), 12.65(1H, bs):DMSO-d6	A
74		169-171	2.23(3H, s), 2.37-2.43(4H, m), 2.54(3H, s), 2.71(3H, s), 3.56-3.70(4H, m), 6.93(1H, d, J=9.0), 7.49-7.71(2H, m), 7.95-8.04(1H, m), 8.12(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.19-8.25(1H, m), 8.77(1H, d, J=2.4Hz), 10.04(0.3H, s), 10.11(0.7H, s), 13.17(1H, bs):DMSO-d6	A
75		アモルファス	2.19(6H, s), 2.43(2H, t, J=6.8Hz), 2.53(3H, s), 2.71(3H, s), 3.09(3H, s), 3.71(2H, t, J=6.8Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.47-7.71(2H, m), 7.96-8.04(1H, m), 8.07(1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 8.19-8.28(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.2Hz), 9.99(0.3H, s), 10.07(0.7H, s), 13.14(1H, bs):DMSO-d6	A
76		145-147	1.11-1.40(5H, m), 1.55-1.77(3H, m), 1.87-1.96(2H, m), 3.79(1H, m), 6.50(1H, d, J=9.0Hz), 7.02(1H, m), 7.43-7.64(3H, m), 7.89-8.01(2H, m), 8.11-8.32(2H, m), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.71(1H, m), 9.86(0.3H, s), 9.93(0.7H, s), 13.02(1H, s):DMSO-d6	実施例76
77		>300	1.91-2.02(4H, m), 3.40-3.52(4H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.46-7.71(2H, m), 8.07(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.26(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 9.27(1H, s), 9.45(2H, s), 10.03(1H, m), 13.16(1H, s):DMSO-d6	B
78		153.5-158.5	3.57-3.61(4H, m), 3.69-3.75(4H, m), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.78(2H, m), 8.14(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.23(1H, d, J=2.0Hz), 8.71-8.84(3H, m), 9.48(1H, d, J=1.5Hz), 10.11(1H, bs):DMSO-d6	B

[0578] [表14]

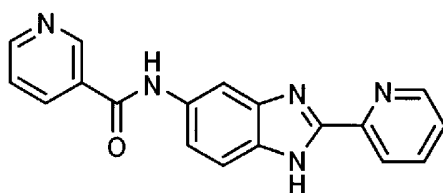
実施例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
79		177-179	1.91-2.04(4H, m), 3.40-3.54(4H, m), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.47-7.73(2H, m), 7.88(1H, dd, J=5.0, 9.0Hz), 8.08(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 8.47(1H, m), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 9.31(1H, s), 9.99(0.3H, s), 10.04(0.7H, s), 13.53(1H, s):DMSO-d6	B

[0579] また、比較のために、本発明化合物と構造類似の化合物を、下記の参考例1～12において合成した。

[0580] 参考例1: (合成法C)

2-(ピリジン-2-イル)-5-[(ピリジン-3-イル)-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0581] [化142]

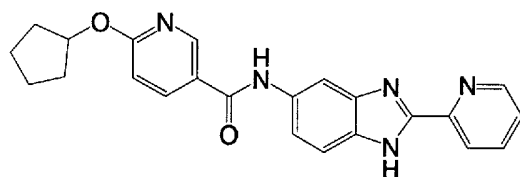


ニコチン酸(177.0mg)を塩化チオニル5mLに溶解し、50℃にて30分撹拌した。その後溶媒留去し、得られた残渣にジクロロメタン(30mL)、製造例7で得られたアミン(100mg)、トリエチルアミン(139mL)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)で精製し、目的物50 mg(33%)を得た。茶色固体。

[0582] 参考例2

2-(ピリジン-2-イル)-5-[(2-シクロペンチルオキシピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0583] [化143]

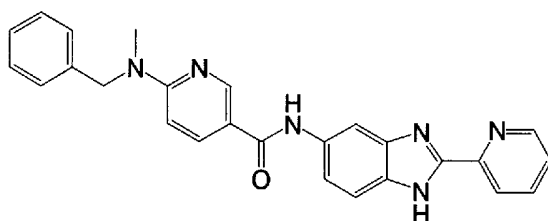


[0584] 製造例7で得られた化合物と製造例8で得られた化合物をC法によって縮合し、目的物を得た。

[0585] 参考例3

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ピリジン-5-イル]カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0586] [化144]

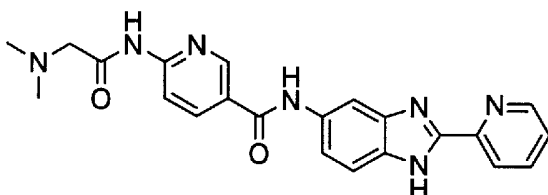


[0587] 製造例49で得られた化合物とベンジルメチルアミンを製造例1と同様の方法で縮合し、目的物を得た。

[0588] 参考例4

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(N,N-ジメチルアミノアセチルアミノ)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0589] [化145]

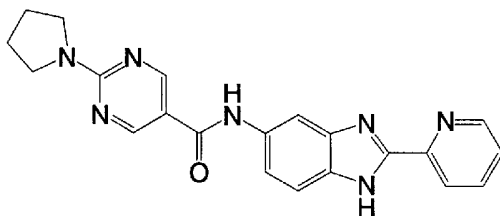


[0590] 製造例12で得られた化合物 (50mg) とジメチルグリシン塩酸塩 (23mg) のDMF溶液 (1 mL) にWSC塩酸塩 (35mg) を室温で加え、12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的物6mgを得た。

[0591] 参考例5

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0592] [化146]

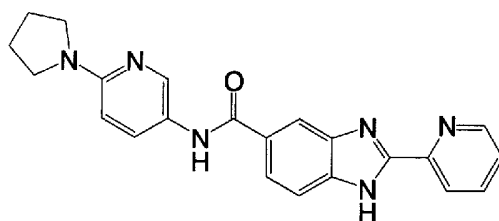


[0593] 製造例16で得られた化合物とピリジン-2-カルボキシアルデヒドとをA法によって縮合し、目的物を得た。

[0594] 参考例6

2-(ピリジン-2-イル)-N-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-1H-ベンゾイミダゾール5-カルボキシアミド

[0595] [化147]

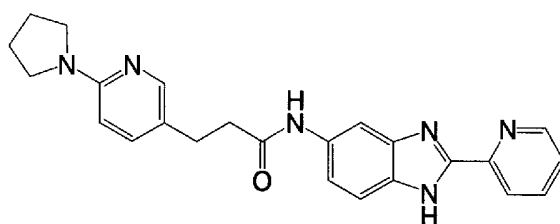


[0596] 製造例11で得られた化合物(480 mg)を塩化チオニル(50 mL)に懸濁させ、60℃にて30分攪拌した。これを濃縮乾固し、得られた残渣をクロロホルム(50 mL)に懸濁し、氷冷下トリエチルアミン(320 mL)、次いで製造例10の化合物(342 mg)を加えた。そのまま昇温しながら一晩攪拌後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。黄色固体。

[0597] 参考例7

2-(ピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-プロパノイルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0598] [化148]

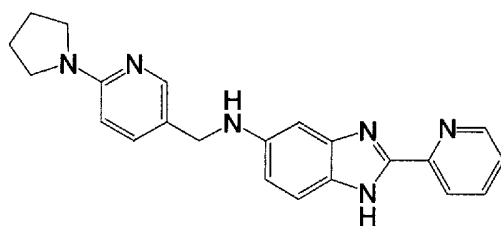


[0599] 製造例7で得られた化合物と製造例21で得られた化合物をC法によって縮合し、目的物を得た。

[0600] 参考例8

2-(ピリジン-2-イル)-5-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イルメチルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0601] [化149]

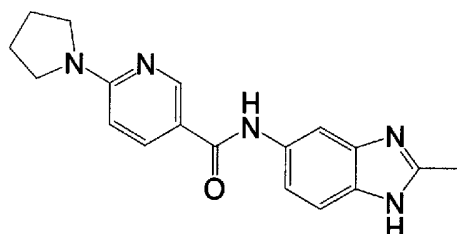


[0602] 実施例1の化合物(200mg)をTHF(50 ml)に懸濁し、氷冷下、LAH(50mg)を加え、室温に昇温後、さらにLAH(150mg)を加え一晩攪拌した。反応液を氷に注ぎ、クロロホルムを加え、不溶物をセライトを用い濾別し、濾液をクロロホルムで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。固形物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)で精製することにより目的化合物26mg(13%)を得た。

[0603] 参考例9

2-メチル-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0604] [化150]

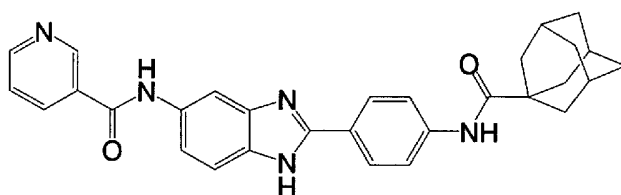


[0605] 製造例3で得られた化合物(100mg)と酢酸(5ml)を還流下、10時間40分攪拌した。反応終了後、酢酸を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物を得た。

[0606] 参考例10

2-(4-アダマンチルカルボニルアミノ)フェニル-5-[(ピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0607] [化151]

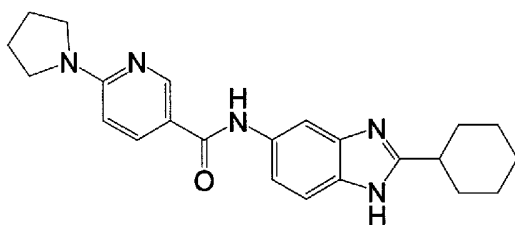


[0608] WO 03/082186記載の方法に従って目的物を得た。

[0609] 参考例11

2-シクロヘキシル-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1
H-ベンゾイミダゾール

[0610] [化152]

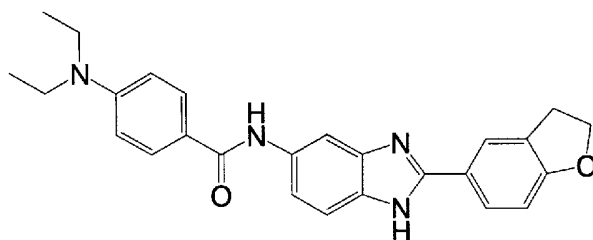


[0611] 製造例3で得られた化合物とシクロヘキシルアルデヒドを合成法Aによって縮合し、
目的物を得た。

[0612] 参考例12

2-(ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-[(4-ジエチルアミノフェニル-5-イル)カルボニルア
ミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0613] [化153]

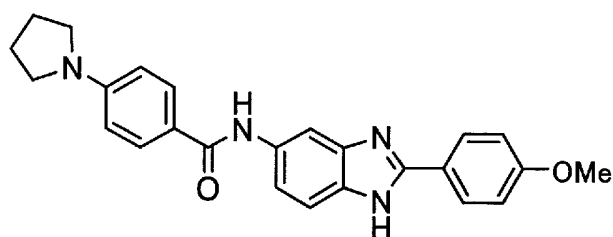


[0614] 特開2000/95767号記載の方法に従って目的物を得た。

[0615] 参考例13

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピロリジノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

[0616] [化154]

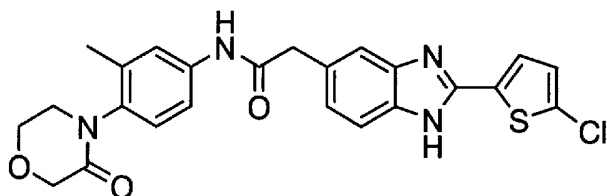


[0617] 特開2000/95767号記載の方法に従って目的物を得た。

[0618] 参考例14

2-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-N-[3-メチル-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]アセトアミド

[0619] [化155]

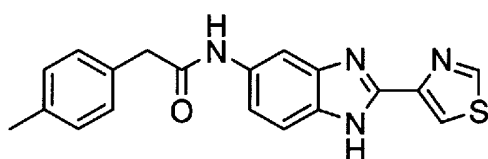


[0620] WO 04/017963記載の方法に従って目的物を得た。

[0621] 参考例15

N-(2-チアゾール-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-p-トルイルアセトアミド

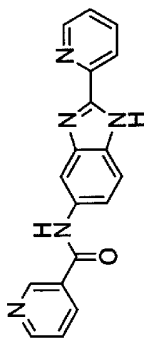
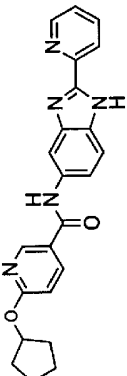
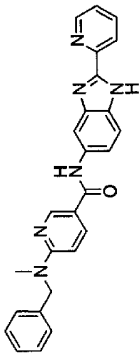
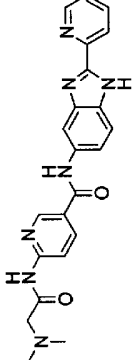
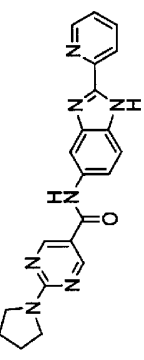
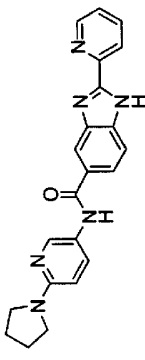
[0622] [化156]



[0623] WO 04/041277記載の方法に従って目的物を得た。

[0624] 上記参考例1～15により得られた参考例化合物の構造、融点、¹H-NMRデータ、及び合成法を表15～17に示す。

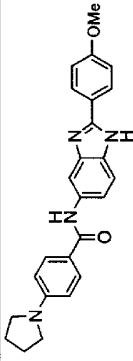
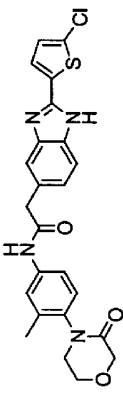
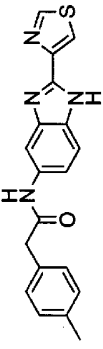
[0625] [表15]

参考例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
1		153-156	7.45-7.70(4H, m), 7.97(1H, dt, J=1.7, 7.8Hz), 8.20-8.32(2H, m), 8.39(1H, dt, J=7.9, 2.0Hz), 8.71-8.75(2H, m), 9.10-9.15(1H, m) :CD3OD	C
2		158-161	1.55-1.80 (6H, m), 1.92-2.06(2H, m), 5.42-5.50(1H, m), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.70(3H, m), 7.95-8.03(1H, m), 8.15-8.40(3H, m), 8.73(1H, d, J=4.2Hz), 8.80(1H, d, J=2.7Hz), 10.24(0.3H, s), 10.30(0.7H, s), 13.08(1H, bs) :DMSO-d6	C
3		アモルファス	3.13(3H, s), 4.90(2H, s), 6.76(1H, d, J=9.0Hz), 7.18-7.66(9H, m), 7.80-8.36(3H, m), 8.66-8.79(2H, m), 9.99(0.3H, s), 10.05(0.7H, s), 13.05(1H, bs) :DMSO-d6	参考例3
4		258-261	2.30(6H, s), 3.12(2H, s), 7.48-7.54(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.82(1H, s), 7.84(1H, s), 7.96-8.05(3H, m), 8.20-8.34(2H, m), 8.73(1H, s), 10.00(1H, s), 10.20(1H, s), 13.07(1H, s) :DMSO-d6	参考例4
5		272-275	1.89-2.04(4H, m), 3.45(1H, m), 3.49-3.63(4H, m), 7.46-7.51(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.95-8.01(1H, m), 8.14(1H, s), 8.28-8.32(1H, m), 8.71(1H, s), 8.90(2H, s) :DMSO-d6	A
6		268-271	1.89-1.99 (4H, m), 3.35-3.43(4H, m), 6.47(1H, d, J=9.0Hz), 7.51-7.93(4H, m), 8.01-8.07(1H, m), 8.16(0.5H, s), 8.32-8.45(2.5H, m), 8.72-8.81(1H, m), 10.04(0.5H, s), 10.12(0.5H, s), 13.38(0.5H, s), 13.47(0.5H, s) :DMSO-d6	参考例6

[0626] [表16]

参考例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
7		アモルファス	1.85-1.95(4H, m), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.78(2H, t, J=7.6Hz), 3.28-3.33(4H, m), 6.37(1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.65(3H, m), 7.93-8.01(2H, m), 8.02-8.13(1H, m), 8.28(1H, d, J=7.8Hz), 8.71(1H, d, J=4.6Hz), 9.94(1H, bs), 12.99(1H, bs) :DMSO-d6	C
8		169-172	1.81-1.95(4H, m), 3.29-3.34(4H, m), 4.11(2H, d, J=5.8Hz), 6.05(1H, t, J=5.8Hz), 6.39(1H, d, J=8.8Hz), 6.51-6.77(2H, m), 7.13-7.55(3H, m), 7.83-7.96(1H, m), 8.00-8.25(1H, m), 8.63(1H, d, J=4.6Hz), 12.46(0.7H, s), 12.62(0.3H, s) :DMSO-d6	参考例8
9		115-120	1.95-2.01(4H, m), 2.46(3H, s), 3.40-3.52(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.31-7.45(2H, m), 8.02(1H, s), 8.06(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.73(1H, d, J=2.2Hz), 9.90(1H, s), 12.09(1H, s) :DMSO-d6	参考例9
10		235-239	1.50-2.10(15H, m), 7.45-7.62(3H, m), 7.86(2H, d, J=8.8Hz), 8.07(2H, d, J=8.8Hz), 8.17(1H, s), 8.32(1H, d, J=8.0Hz), 8.76(1H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 9.13(1H, d, J=2.0Hz), 9.34(1H, s), 10.47(1H, s), 11.92(1H, bs) :DMSO-d6	WO03/ 082186
11		178-179	1.21-1.45(3H, m), 1.54-1.85(5H, m), 1.93-2.06(6H, m), 2.81(1H, m), 3.41-3.53(4H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.47(2H, m), 7.92-8.09(2H, m), 8.73(1H, d, J=2.0Hz), 9.87(1H, m), 12.00(1H, s) :DMSO-d6	A
12		158-162 (lit. 161-165)	1.12(6H, t, J=6.8Hz), 3.27(2H, t, J=8.6Hz), 3.41(4H, q, J=6.8Hz), 4.61(2H, t, J=8.6Hz), 6.71(2H, d, J=8.8Hz), 6.91(1H, d, J=8.3Hz), 7.41-7.52(2H, m), 7.84(2H, d, 8.8Hz), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, s), 8.11(1H, s), 9.82(1H, s), 12.60(1H, bs):DMSO-d6	特開2000- 95767

[0627] [表17]

参考例 番号	構造式	融点(°C)	¹ H-NMR(δ, ppm) NMR溶媒	合成法
13		256.5-259.5 lit. 271-273	1.05(3H, t, J=6.8Hz), 1.95(4H, bs), 3.30(4H, bs), 3.43(2H, q, J=6.8Hz), 3.83(3H, s), 6.59(2H, d, J=9.0Hz), 7.09(2H, d, J=9.0Hz), 7.37-7.58(2H, m), 7.88(2H, d, J=8.8Hz), 8.01-8.19(3H, m), 9.83(1H, bs), 12.61(1H, bs)	特開2000-95767
14		155-260	2.10(3H, s), 3.37-3.49(1H, m), 3.58-3.69(1H, m), 3.73(2H, bs), 3.90-4.02(2H, m), 4.10-4.27(2H, m), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.18-7.25(1H, m), 7.26(1H, d, J=4.2Hz), 7.45-7.55(4H, m), 7.65(1H, d, J=3.9Hz), 10.20(1H, bs), 12.96(1H, bs)	WO04/017963
15		251-257	2.27(3H, s), 3.59(2H, s), 7.12(2H, d, J=7.8Hz), 7.19-7.59(4H, m), 7.98(0.3H, d, J=1.7Hz), 8.05(0.7H, d, J=1.7Hz), 8.38(0.7H, d, J=2.0Hz), 8.42(0.3H, d, J=2.0Hz), 9.29-9.31(1H, m), 10.08(0.3H, s), 10.16(0.7H, s), 12.84(0.7H, s), 12.86(0.3H, s)	WO04/041277

[0628] 実験例1(間質細胞増殖の抑制作用)

正常ヒト前立腺間質細胞の増殖に対する抑制作用を、以下のようにして試験した。

[0629] フラスコにて培養したヒト前立腺間質細胞PrSC (CAMBREX社製、カタログ番号CC-2508)を回収後、線維芽細胞用増殖培地FGM-2 (CAMBREX社製)中に懸濁し、96穴マイクロタイタープレートに播種(5000個/ウェル)し、37℃で1日間インキュベートした。

[0630] 播種翌日、0.1%BSA (bovine serum albumin、シグマ・アルドリッチ社製)と1%ペニシリン/ストレプトマイシン液(シグマ・アルドリッチ社製)を含有するDMEM培地 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium、シグマ・アルドリッチ社製)に置換し、37℃で1日間インキュベートした。その後、該DMEM培地に、ヒト前立腺上皮細胞PrEC (CAMBREX社製、カタログ番号CC-2555)とヒト前立腺間質細胞PrSCの培養上清 (Conditioned Medium; 以下「CM」という)と被験化合物を溶媒(ジメチルスルホキシド(DMSO))に溶解して添加し、37℃で3日間インキュベートした。

[0631] 次いで、各ウェルに生細胞数測定試薬WST-1 (10 μ L/ウェル; 和光純薬社製)を添加し、さらに37℃で1時間インキュベートした。次いで、マイクロプレートリーダー (和光純薬社製)を用いて、450nmの吸光度を測定し、At (CMと被験化合物添加時の吸光度)を得た。この際、CMと、被験化合物の溶媒のみを添加して、同様に操作して得られた吸光度をAc (CMと、被験化合物の溶媒のみ添加時の吸光度)とした。また、CMを添加せずに被験化合物の溶媒のみを添加して、同様に操作して得られた吸光度をAo (CM非添加及び被験化合物の溶媒のみ添加時の吸光度)とした。

[0632] この吸光度の測定値を用い、以下の式により、被験化合物の間質細胞増殖抑制率(%)を算出した:

$$\text{間質細胞増殖抑制率(\%)} = [(Ac - At) / (Ac - Ao)] \times 100$$

[式中、AcはCMと、被験化合物の溶媒のみ添加時の吸光度を示し、AtはCMと被験化合物添加時の吸光度を示し、AoはCM非添加及び被験化合物の溶媒のみ添加時の吸光度を示す。]。

[0633] 被験化合物の濃度と間質細胞増殖抑制率の回帰直線より、50%抑制濃度であるIC₅₀ (μ M)を算出した。

[0634] 実験例2(上皮細胞増殖の抑制作用)

正常ヒト前立腺上皮細胞の増殖に対する抑制作用を、以下のようにして試験した。

[0635] フラスコにて培養したヒト前立腺上皮細胞PrEC (CAMBREX社製、カタログ番号CC-2555)を回収後、前立腺上皮細胞用増殖培地PrEGM (CAMBREX社製)中に懸濁し、96穴マイクロタイタープレートに播種(5000個/ウェル)し、37℃で2日間インキュベートした。その後、被験化合物(3 μ M)を溶媒(DMSO)に溶解して添加し、37℃で2日間インキュベートした。

[0636] 次に、各ウェルに生細胞数測定試薬WST-1(10 μ L/ウェル;和光純薬社製)を添加し、さらに37℃で3時間インキュベートした。次に、マイクロプレートリーダー(和光純薬社製)を用いて、450nmの吸光度を測定し、At(被験化合物添加時の吸光度)を得た。この際、被験化合物の溶媒のみを添加して、同様に操作して得られた吸光度をAc(被験化合物の溶媒のみ添加時の吸光度)とした。

[0637] この吸光度の測定値を用い、以下の式により、被験化合物(3 μ M)の上皮細胞増殖抑制率(%)を算出した:

$$\text{上皮細胞増殖抑制率(\%)} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

[式中、Acは被験化合物の溶媒のみ添加時の吸光度を示し、Atは被験化合物添加時の吸光度を示す。]。

[0638] 実験例3(前立腺癌細胞からのPSA分泌抑制作用)

ヒト前立腺癌細胞LNCaP(ATCC、カタログ番号:CRL-1740)からの前立腺特異抗原(PSA)分泌に対する抑制作用を、以下のようにして試験した。

[0639] フラスコにて培養したLNCaPを回収後、2%のウシ胎仔血清(FBS =Fetal Bovine Serum)を含む0.45%グルコース、1 mMピルビン酸、10 mM HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic Acid)添加RPMI-1640培地(シグマ・アルドリッチ社製)中に懸濁し、96穴マイクロタイタープレートに播種(5000個/ウェル)し、37℃で1日間インキュベートした。更に、培地を0.1% FBSを含む0.45%グルコース、1 mMピルビン酸、10mMHEPES添加RPMI-1640培地に交換し、37℃で1日間培養することにより細胞周期の同調を行った。

[0640] その後、10 nMの5 α -Dihydrotestosterone (DHT、和光純薬社製)DMSO溶液刺激

下で被験化合物 ($3 \mu\text{M}$) を溶媒(DMSO)に溶解して添加し、 37°C で2日間インキュベートした。次いで、培養上清を回収し、上清中のPSA濃度をイムノアッセイシステム(製品名「Access」(登録商標)、Beckman Coulter社製)により測定し、Pt(DHTと被験化合物添加時のPSA濃度)を得た。この際、DHTと、被験化合物の溶媒のみを添加して、同様に操作して得られたPSA濃度をPc(DHTと、被験化合物の溶媒のみ添加時のPSA濃度)とした。また、DHTと被験化合物それぞれの溶媒のみを添加して同様に操作して得られたPSA濃度をPo(各溶媒のみ添加時のPSA濃度)とした。

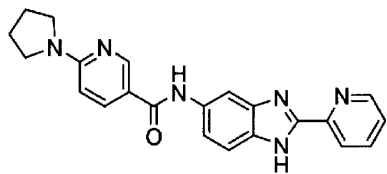
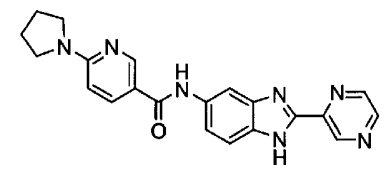
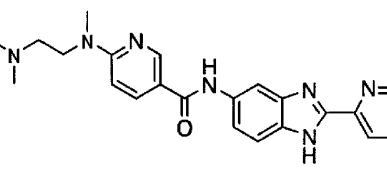
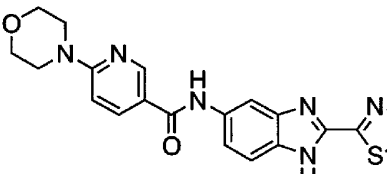
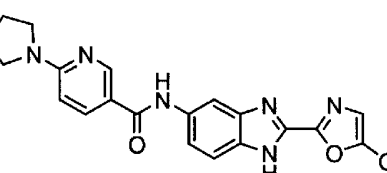
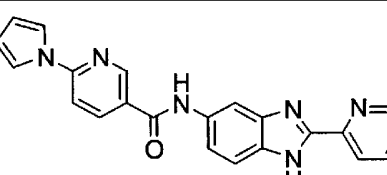
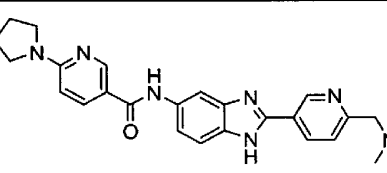
[0641] このPSA濃度測定値を用い、以下の式により、被験化合物 ($3 \mu\text{M}$) のPSA分泌抑制率(%)を算出した:

$$\text{PSA分泌抑制率(\%)} = [(Pc - Pt) / (Pc - Po)] \times 100$$

[式中、PcはDHTと、被験化合物の溶媒のみ添加時のPSA濃度を示し、PtはDHTと被験化合物添加時のPSA濃度を示し、Poは各溶媒のみ添加時のPSA濃度を示す。]。

[0642] 実験例1～3で示した方法を用いて被験化合物(実施例1、2、12、14、18、24、25、29、31、32、33、35、36、37、38、70で得た本発明化合物)を評価した結果を表18～20に示す。また、対照薬として、前立腺肥大症の治療に現在使用されている抗アンドロゲン剤である酢酸クロルマジノン及び参考例1～10および13～15で得られた参考化合物を使用した以外は実験例1～3と同様にして得た評価結果を表20～22に示す。

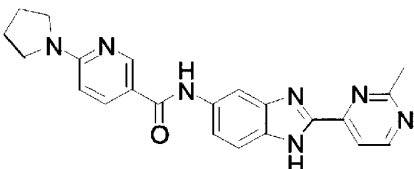
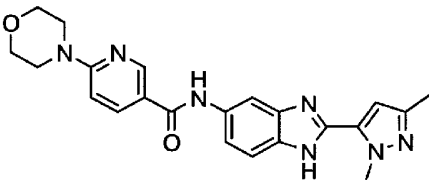
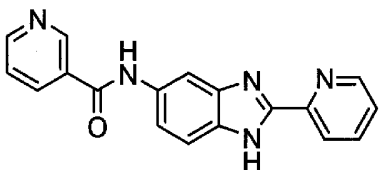
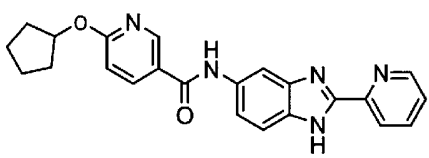
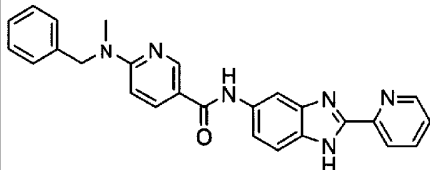
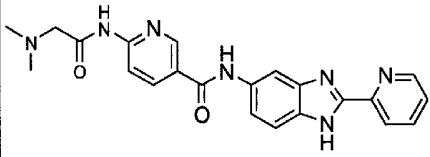
[0643] [表18]

実施例 番号	構造式	間質細胞 増殖抑制	上皮細胞 増殖抑制 率	PSA 分泌抑制 率
		IC ₅₀ (μM)	% at 3 μM	% at 3 μM
1		0.43	17.4	-9.2
2		0.63	23.6	3.6
12		0.55	26.8	-28.3
14		1.36	20.9	-8.1
18		0.56	6.8	-9.3
24		0.25	18.1	10.6
25		0.35	19.1	11.5

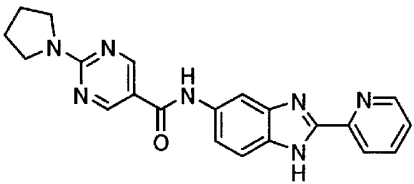
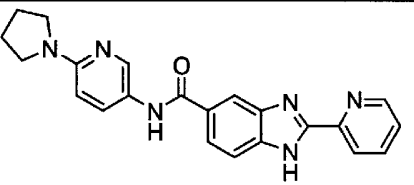
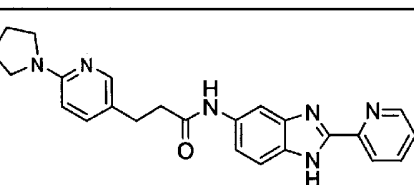
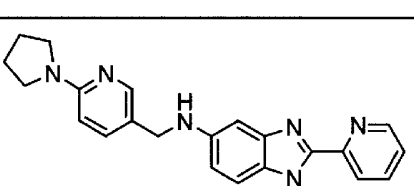
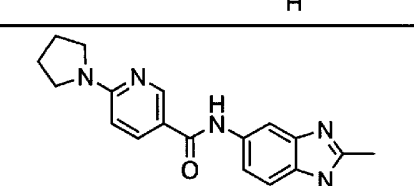
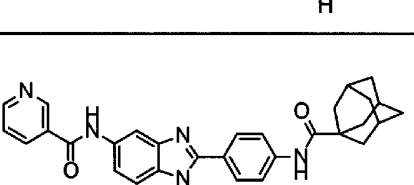
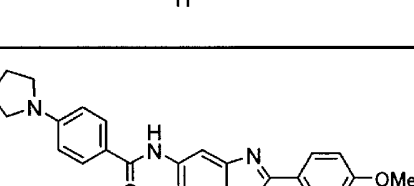
[0644] [表19]

実施例 番号	構造式	間質細胞 増殖抑制	上皮細胞 増殖抑制 率	PSA 分泌抑制 率
		IC ₅₀ (μM)	% at 3 μM	% at 3 μM
29		0.49	44.2	-4.0
31		0.025	-1.4	6.3
32		<0.3	26.2	3.9
33		0.34	-2.3	-8.5
35		0.38	19.7	9.0
36		0.67	24.8	10.4
37		0.55	39.1	3.5

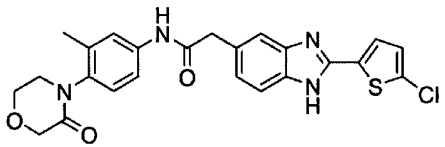
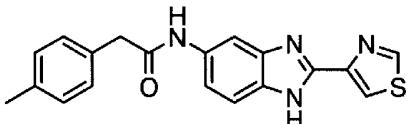
[0645] [表20]

実施例 番号	構造式	間質細胞 増殖抑制	上皮細胞 増殖抑制 率	PSA 分泌抑制 率
		IC ₅₀ (μM)	% at 3 μM	% at 3 μM
38		0.99	24.1	2.5
70		1.27	0.2	-4.8
対照薬	酢酸クロルマジノン (1 μM)	1.7	—	25.0
参考例 1		>3	63.9	11.7
参考例 2		>3	35.3	27.2
参考例 3		>3	30.3	80.5
参考例 4		>3	21.3	-22.3

[0646] [表21]

実施例 番号	構造式	間質細胞 増殖抑制	上皮細胞 増殖抑制 率	PSA 分泌抑制 率
		IC ₅₀ (μM)	% at 3 μM	% at 3 μM
参考例 5		>3	25.0	19.5
参考例 6		1.26	45.0	31.0
参考例 7		>10	15.5	30.1
参考例 8		>3	19.7	74.2
参考例 9		>3	10.6	14.6
参考例 10		0.033 0.1 μMより細胞毒性	66.8 (0.1 μM)	49.3 (0.1 μM)
参考例 13		0.3	63.2	19.5

[0647] [表22]

実施例 番号	構造式	間質細胞 増殖抑制	上皮細胞 増殖抑制 率	PSA 分泌抑制 率
		IC ₅₀ (μM)	% at 3 μM	% at 3 μM
参考例 14		>3	5.6	25.7
参考例 15		2.1	-3.8	13.1

[0648] 表18～22から次のことが明らかである:

(a)参考例1～4の化合物のように、本発明ベンゾイミダゾール化合物の5位置換基であるニコチン酸アミドに、置換基を有さない、又は一般式(1)で示されるアミノ基(R¹R²N-)以外の置換基を有する化合物は、間質細胞増殖の抑制作用を示さなかった。

[0649] (b)参考例5の化合物のように、本発明ベンゾイミダゾール化合物の5位置換基であるニコチン酸アミドのピリジン環部分が、他の不飽和複素環である化合物も、間質細胞増殖の抑制作用を示さなかった。

[0650] (c)参考例6の化合物のように、本発明ベンゾイミダゾール化合物の5位置換基であるニコチン酸アミドのアミド結合が逆になった化合物は、強い上皮細胞増殖の抑制作用を示し、また、PSA分泌抑制作用が大きい。

[0651] (d)参考例7～8の化合物のように、本発明ベンゾイミダゾール化合物の5位置換基であるニコチン酸アミドのアミド結合が、他の結合に変換された化合物でも、間質細胞増殖の抑制作用を示さなかった。

[0652] (e)参考例9の化合物のように、本発明ベンゾイミダゾール化合物の2位置換基である単環式不飽和複素環が、アルキル基(メチル基)に変換された化合物は、間質細胞増殖の抑制作用を示さなかった。

- [0653] (f)参考例10の化合物は特許文献3記載の化合物であり、本発明ベンゾイミダゾール化合物の2位置換基がアミド基を有するフェニル基に変換された化合物であるが、間質細胞だけでなく、上皮細胞の増殖も強く抑制し、さらに低濃度から細胞毒性を認めた。
- [0654] (g)参考例13の化合物は特許文献1記載の化合物であり、ベンゾイミダゾール化合物の5位置換基がフェニルカルボニルアミノ基を有する化合物であるが、間質細胞だけでなく、上皮細胞の増殖も強く抑制した。
- [0655] (h)参考例14の化合物は特許文献5記載の化合物であり、ベンゾイミダゾール化合物の2位置換基がチエニル基を有し、5位置換基がフェニルアミノカルボニルメチル基を有する化合物であるが、間質細胞増殖の抑制作用を示さなかった。
- [0656] (i)参考例15の化合物は特許文献4記載の化合物であり、ベンゾイミダゾール化合物の2位置換基がチアゾリル基を有し、5位置換基がベンジルカルボニルアミノ基を有する化合物であるが、間質細胞増殖の抑制作用を示さなかった。
- [0657] (j)また、対照薬の酢酸クロルマジノンに間質細胞増殖抑制作用を殆ど示さず、また、PSA分泌は本発明化合物より低濃度 (1 μ M) で抑制した。
- [0658] (k)一方、特定のアミノ基 (R^1R^2N-) を有する一般式(1)で示される本発明化合物は、優れた間質細胞増殖抑制作用を示すが、上皮細胞増殖には影響をほとんど与えず、また、前立腺癌のマーカーであるPSA分泌に対してもほとんど影響を与えない。従って、本発明化合物は、前立腺癌の診断・治療に対して大きな悪影響を及ぼさないことが判る。
- [0659] 以上の結果より、一般式(1)で示される本発明ベンゾイミダゾール化合物のインビトロでの効果が明らかとなった。
- [0660] 実験例4(前立腺間質組織肥大モデル)
インビボ(in vivo)前立腺間質組織肥大抑制作用は以下のようにして試験した。
- [0661] エーテル麻酔下で妊娠20日のCD・IGSラット(日本チャールス・リバー社製)より胎仔を摘出し、胎仔を過麻酔により屠殺した。その後雄性胎仔より泌尿生殖洞(UGS)を摘出し、以下の実験に使用した。
- [0662] 7週齢の雄性CD・IGSラット(日本チャールス・リバー社製)をエーテル麻酔下で開

腹し、摘出したUGSを前立腺腹葉被膜下に移植した。閉腹後、約3時間の回復時間を設け、必要に応じて塩酸塩とした被験化合物を溶媒(ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC))に溶解又は懸濁し、強制経口投与した。被験化合物はその後1日1回3週間反復経口投与した。最終投与の翌日、ラットをエーテル過麻酔により屠殺し、移植UGSを摘出し重量測定を行い、 U_t を得た。この際、被験化合物の溶媒のみを投与した動物から得られたUGS重量を U_c とした。

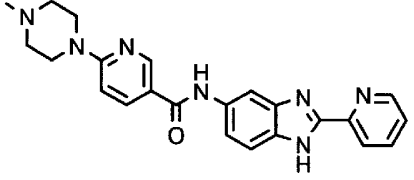
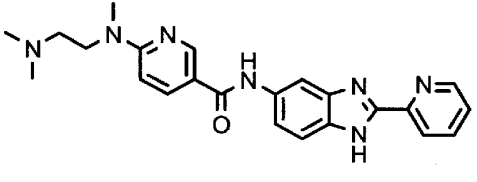
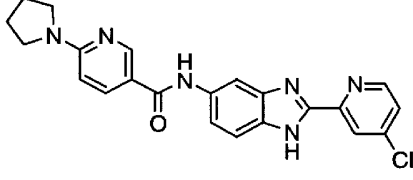
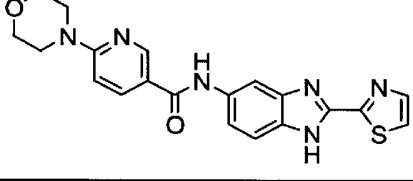
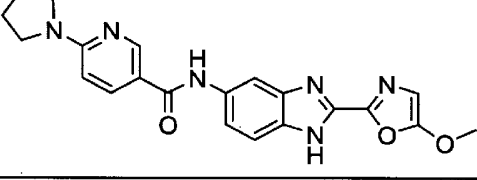
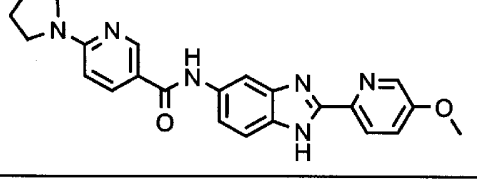
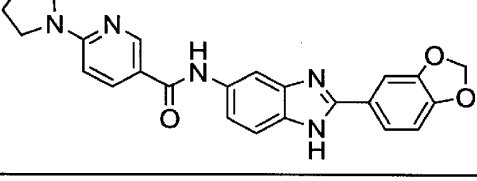
[0663] この重量測定値を用い、次の式から、UGS重量増加抑制率(%)を求めた：

$$\text{UGS重量増加抑制率(\%)} = [1 - (U_t / U_c)] \times 100$$

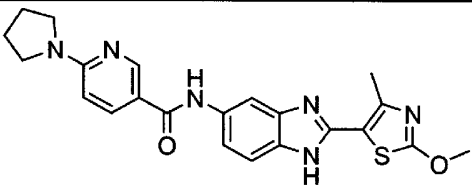
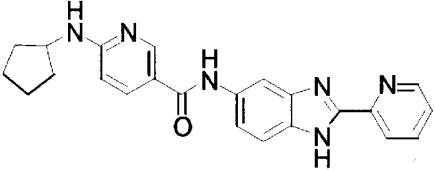
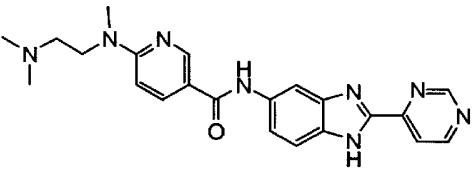
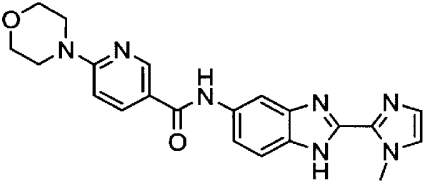
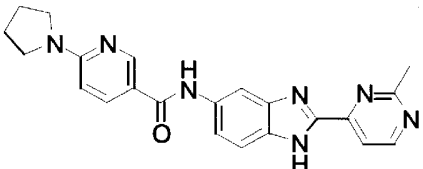
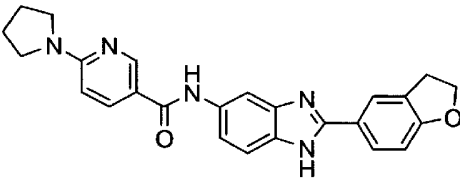
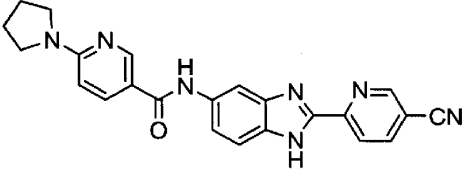
[式中、 U_c は、溶媒投与群のUGS重量を示し、 U_t は被験化合物投与群のUGS重量を示す。]。

[0664] 実験例4で示した方法を用いて被験化合物(実施例10、12、13、14、18、21、23、28、29、35、37、38、44、48、57、59、72で得た本発明化合物、対照薬としての酢酸クロルマジノン及び参考例11及び12で得られた参考化合物)を評価した結果を表23～25に示す。

[0665] [表23]

実施例 番号	構造式	UGS重量増加 抑制率	投与量
		%	mg/kg, po
10		20.8	100
12		10.4	30
13		22.8	10
14		32.7	100
18		32.9	10
21		36.8	30
23		37.1	30

[0666] [表24]

実施例 番号	構造式	UGS重量増加 抑制率	投与量
		%	mg/kg, po
28		35.3	100
29		33.3	10
35		33.8	10
37		40.8	10
38		53.7	100
44		29.2	10
48		31.9	30

[0667] [表25]

実施例 番号	構造式	UGS重量増加 抑制率	投与量
		%	mg/kg, po
57		40.5	10
59		35.4	30
72		40.9	10
対照薬	酢酸クロルマジノン	2.6	3
		19.1	10 (毒性用量)
参考例 11		0.7	100
参考例 12		0.4	10

[0668] 表23～25から次のことが明らかである:

(a)参考例11の化合物のように、本発明ベンゾイミダゾール化合物の2位置換基である単環式不飽和複素環が、シクロアルキル基(シクロヘキシル基)に変換された化合物は、100mg/kgの用量でも前立腺肥大抑制作用を示さなかった。

[0669] (b)参考例12の化合物は特許文献1及び2記載の化合物であり、本発明ベンゾイミダゾール化合物の5位置換基であるニコチン酸アミドのピリジン環部分が、フェニル環である化合物であるが、この化合物も前立腺肥大抑制作用を示さなかった。

[0670] (c)また、対照薬の酢酸クロルマジノン[®]は、毒性用量である10mg/kgの投与量においても20%程度のUGS重量抑制率しか示さなかった。

[0671] (d)一方、本発明化合物は、比較的低い投与量で優れた前立腺間質組織肥大抑制作用を示す。

[0672] 以上の結果より、一般式(1)で示される本発明ベンゾイミダゾール化合物の、インビボでの優れた前立腺肥大抑制作用が明らかとなった。

[0673] 実験例5(アンドロゲン誘発前立腺上皮組織肥大モデル)

in vivoアンドロゲン誘発上皮組織肥大抑制作用は以下のようにして試験した。

[0674] エーテル麻酔下で7週齢の雄性CD・IGSラット(日本チャールス・リバー社)を去勢し、1週間後に一部の動物より前立腺腹葉を摘出し、重量測定を実施して、得られた重量を「Cast」とした。さらに、他の動物はエーテル麻酔下でテストステロンペレット(Innovative Research of America社製)を腹部皮下に植え込んだ。閉腹後、約3時間の回復時間を設け、必要に応じて塩酸塩とした被験化合物を溶媒(HPMC)に溶解又は懸濁し、強制経口投与した。被験化合物はその後1日1回2週間反復経口投与した。なお、最終投与の翌日、ラットをエーテル過麻酔により屠殺し、前立腺腹葉を摘出し、重量を測定して得られた重量を「Tt」とした。この際、被験化合物の溶媒のみを投与した動物から得られた前立腺腹葉重量を「Tc」とした。

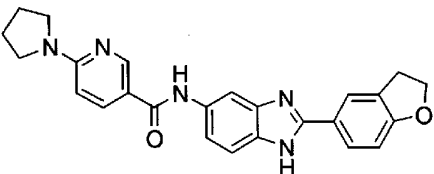
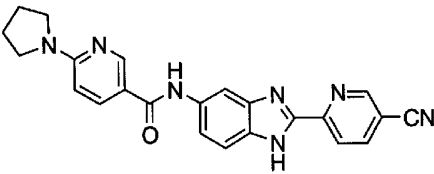
[0675] この重量測定値を用い、次の式から、前立腺腹葉重量増加抑制率(%)を求めた：

$$\text{前立腺腹葉重量増加抑制率(\%)} = [1 - (Tt - \text{Cast}) / (Tc - \text{Cast})] \times 100$$

[式中、Ttは、テストステロンペレット移植後、被験化合物を投与した群の前立腺腹葉重量を示し、Tcはテストステロンペレット移植後、溶媒のみを投与した群の前立腺腹葉重量を示し、Castは去勢1週間後の前立腺腹葉重量を示す。]

実験例5で示した方法を用いて被験化合物(実施例44及び48の本発明化合物、対照薬としての酢酸クロルマジノン)を評価した結果を表26に示す。

[0676] [表26]

実施例 番号	構造式	前立腺腹葉 重量 増加抑制率	投与量
		%	mg/kg, po
44		-8.3	30
		-2.4	100
48		5.9	30
		-14.1	100
対照薬	酢酸クロルマジノン	60.3	3
		93.4	10 (毒性用量)

[0677] 表26から次のことが明らかである:

一般式(1)で示される本発明ベンゾイミダゾール化合物は、アンドロゲンに対する作用を有しないため、表26のように抑制作用が見られなかった。一方、抗アンドロゲン剤である対照薬の酢酸クロルマジノンは、用量依存的に抑制作用を示した。

[0678] 以下に、本発明化合物を活性成分とする製剤の例を掲げる。

[0679] 製剤例1 錠剤

実施例13の化合物 50mg

トウモロコシデンプン 50mg

微結晶セルロース 50mg

ハイドロキシプロピルセルロース 15mg

乳糖 47mg

タルク 2mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

エチルセルロース 30mg

不飽和グリセリド 2mg

二酸化チタン 2mg

上記配合割合で、常法に従い、1錠当たり250mgの錠剤を調製した。

[0680] 製剤例2 顆粒剤

実施例21の化合物 300mg

乳糖 540mg

トウモロコシデンプン 100mg

ハイドロキシプロピルセルロース 50mg

タルク 10mg

上記配合割合で、常法に従い、1包当たり1000mgの顆粒剤を調製した。

[0681] 製剤例3 カプセル剤

実施例27の化合物 100mg

乳糖 30mg

トウモロコシデンプン 50mg

微結晶セルロース 10mg

ステアリン酸マグネシウム 3mg

上記配合割合で、常法に従い、1カプセル当たり193mgのカプセル剤を調製した。

[0682] 製剤例4 注射剤

実施例37の化合物 100mg

塩化ナトリウム 3.5mg

注射用蒸留水適量

(1アンプル当たり2ml)

上記配合割合で、常法に従い、注射剤を調製した。

[0683] 製剤例5 シロップ剤

実施例48の化合物 200mg

精製白糖 60g

パラヒドロキシ安息香酸エチル 5mg

パラヒドロキシ安息香酸ブチル 5mg

香料適量

着色料適量

精製水適量

上記配合割合で、常法に従い、シロップ剤を調製した。

[0684] 製剤例6 坐剤

実施例57の化合物 300mg

ウィテップゾールW-35 1400mg

(登録商標、ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸のモノー、ジー及びトリグリセライド混合物、ダイナマイトノーベル社製)

上記配合割合で、常法に従い、坐剤を調製した。

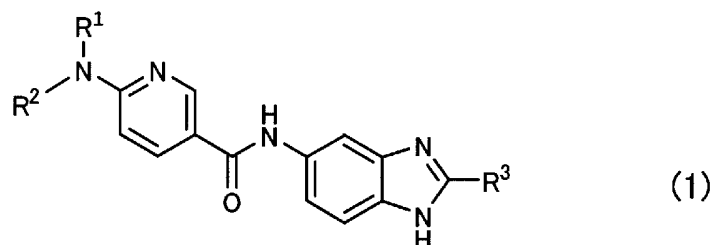
産業上の利用可能性

- [0685] 本発明の、間質細胞の増殖を抑制する新規ベンゾイミダゾール誘導体又はそれらの塩は、前立腺組織に於いて間質細胞に対する特異的増殖阻害活性を有しており、且つ、上皮細胞の増殖には実質上影響を及ぼさないこと、上皮細胞からのPSA産生に実質上影響を及ぼさないこと、実質上ホルモン様作用を示さないこと等の特徴を持ち、前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病、特に前立腺肥大症の予防薬又は治療薬として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



[式中、

R¹及びR²は、それぞれ同一又は異なって、

(a)水素原子、

(b)(b1)炭素数1～6のアルコキシ基及び(b2)炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は、

(c)(c1)炭素数1～6のアルコキシ基及び(c2)炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基

を示すか、又は

R¹及びR²は、隣接する窒素原子と一緒に、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員の複素環基を形成していてもよく、該複素環基は、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基及び炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。

R³は、環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基を示し、該複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基は、炭素数1～

6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基を有する炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。]

で表されるベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2] R^1 及び R^2 は、それぞれ同一又は異なって、

(a)水素原子、

(b)(b1)炭素数1～3のアルコキシ基及び(b2)炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基、又は、

(c)(c1)炭素数1～3のアルコキシ基及び(c2)炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基

を示すか、又は

R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい4～8員の複素環基を形成していてもよく、該複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基及び炭素数1～3のアルキル基でモノ置換もしくはジ置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる1個の置換基を有していてもよく、

R^3 は、環構造中に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5又は6員の単環式不飽和複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基を示し、該複素環基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基又はメチレンジオキシフェニル基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基でジ置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及び炭素数2～6の脂肪族アシル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [3] R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、メキシエチル基、メキシプロピル基、ジメチルアミノエチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を示すか、又は、

R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環構造中に、該隣接する窒素原子に加えて、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1個の複素原子を有していてもよい5又は6員の単環式の飽和又は不飽和複素環基を形成しており、該複素環基は、炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよい請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [4] R^1R^2N -が、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メキシプロピルアミノ基、N-(2-メキシエチル)-N-メチルアミノ基、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミノ基、シクロペンチルアミノ基であるか、又は、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよく、

R^3 が、環構造中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から独立して選ばれる1～3個の複素原子を有する5員又は6員の単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基で置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [5] R^1R^2N -が、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基及びピロリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は炭素数1～3のアルキル基を1個有していてもよく、

R^3 が、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルキル基で置換されたアミノメチル基、ハロゲン原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [6] R^1R^2N- が、1-ピロリジニル基、モルホリノ基又は4-メチルピペラジニン-1-イル基であり、 R^3 がピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基及びフリル基からなる群から選ばれる単環式不飽和複素環基であり、該単環式不飽和複素環基はメチル基、メキシ基、ジメチルアミノメチル基、塩素原子、シアノ基及びアセチル基からなる群から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [7] 次のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩：
- 1) 2-(4-クロロピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
 - 2) 2-(5-メキシピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
 - 3) 2-(2-メキシ-4-メチルチアゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
 - 4) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-[2-(モルホリノピリジン-5-イル)カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
 - 5) 2-(5-シアノピリジン-2-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
 - 6) 2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール
 - 7) 2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-カルボニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール。
- [8] 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物の少なくとも1種又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体を含む医薬組成物。
- [9] 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含むことを特徴とする前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病の予防剤又は治療剤。
- [10] 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病が前立腺肥大症である請求項9記載の

予防剤又は治療剤。

- [11] 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求項1乃至7のいずれかに記載のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
- [12] 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病が前立腺肥大症である請求項11記載の使用。
- [13] 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病を治療又は予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要とする患者に、請求項1乃至7のいずれかに記載のベンゾイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む方法。
- [14] 前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病が前立腺肥大症である請求項13記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14 (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **A61K31/496** (2006.01), **A61K31/497** (2006.01), **A61K31/506** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61P13/08** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D405/14** (2006.01), **C07D409/14** (2006.01),

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)

A61K31/4439, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/506, A61K31/5377, A61P13/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14

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 practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-095767 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 04 April, 2000 (04.04.00), Full text; particularly, Claims 1, 2, 4, 12; page 38, referential example 54; page 61, referential example 117 (Family: none)	1-12
A	WO 2004/041277 A1 (MERCK & CO., INC.), 21 May, 2004 (21.05.04), Full text; particularly, Claims 1, 15, 17; page 85, table 3, compounds 3 to 35 & EP 1581217 A1	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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
27 February, 2006 (27.02.06)

Date of mailing of the international search report
07 March, 2006 (07.03.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023906

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VLAHOS C.J., KRIAUCIUNAS T.D., FALCONE J.F., HIRSCH K.S., Platelet-Derived Growth Factor Induces Proliferation of Hyperplastic Human Prostatic Stromal Cells, Journal of cellular biochemistry, 1993, Vol.52, No.4, pages 404 to 413. Full text	1-12
A	US 5763473 A (AMERICAN HOME PROD CORP., US), 09 June, 1998 (09.06.98), Full text (Family: none)	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023906

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. ☒ Claims Nos.: 13 and 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra sheet.
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 all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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

International application No.

PCT/JP2005/023906

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D413/14(2006.01), **C07D417/14**(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of Box No. II-1 of continuation of first sheet (2)

(With respect to subject matter for search)

The "method of the treatment or prevention of diseases attributable to abnormal proliferation of prostatic interstitial cells" of claim 13 and claim 14, in which claim 13 is cited, falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

Therefore, claim 13 and claim 14, in which claim 13 is cited, relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. C07D401/14 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61K31/506 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61P13/08 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D405/14 (2006.01), C07D409/14 (2006.01), C07D413/14 (2006.01), C07D417/14 (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K 31/4439, A61K 31/496, A61K 31/497, A61K 31/506, A61K 31/5377, A61P 13/08, A61P 43/00, C07D 401/14, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 2000-095767 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2000.04.04, 文献全体。特に、特許請求の範囲 1、2、4、12、第38頁の参考例54、第 61頁の参考例117 (ファミリーなし)	1-12	
A	WO 2004/041277 A1 (MERCK & CO INC) 2004.05.21, 文献全体。特に特許請求の範囲 1、15、17、第85頁表3の化合物3-35 & EP 1581217 A1	1-12	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 27.02.2006		国際調査報告の発送日 07.03.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 高岡 裕美 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4C 3337

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	VLAHOS C J, KRIAUCIUNAS T D, FALCONE J F, HIRSCH K S. Platelet-Derived Growth Factor Induces Proliferation of Hyperplastic Human Prostatic Stromal Cells, Journal of cellular biochemistry, 1993, Vol.52, No. 4, page 404-413. 文献全体	1-12
A	US 5763473 A (AMERICAN HOME PROD CORP, US) 1998.06.09, 文献全体 (ファミリーなし)	1-12

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13、14 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
特別ページを参照。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

〈調査の対象に関して〉（第Ⅱ欄の続き）

請求の範囲13及びこれを引用する請求の範囲14に係る「前立腺間質細胞の異常増殖に起因する疾病を治療又は予防する方法」は、治療による人体の処置方法に該当する。

したがって、請求の範囲13及びこれを引用する請求の範囲14は、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。