

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年2月21日(21.02.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/024898 A1

(51) 国際特許分類:

<i>C07D 235/06</i> (2006.01)	<i>A61P 21/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/343</i> (2006.01)	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/416</i> (2006.01)	<i>A61P 25/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4184</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>A61K 31/423</i> (2006.01)	<i>A61P 27/02</i> (2006.01)
<i>A61K 31/428</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/433</i> (2006.01)	<i>A61P 31/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)	<i>A61P 31/10</i> (2006.01)
<i>A61K 31/454</i> (2006.01)	<i>A61P 31/16</i> (2006.01)
<i>A61K 31/496</i> (2006.01)	<i>A61P 31/18</i> (2006.01)
<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)	<i>A61P 31/22</i> (2006.01)
<i>A61P 1/02</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)	<i>A61P 37/02</i> (2006.01)
<i>A61P 1/18</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61P 9/00</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 9/10</i> (2006.01)	<i>C07D 231/56</i> (2006.01)
<i>A61P 11/00</i> (2006.01)	<i>C07D 235/08</i> (2006.01)
<i>A61P 11/06</i> (2006.01)	<i>C07D 235/10</i> (2006.01)
<i>A61P 13/00</i> (2006.01)	<i>C07D 235/12</i> (2006.01)
<i>A61P 13/10</i> (2006.01)	<i>C07D 235/14</i> (2006.01)
<i>A61P 13/12</i> (2006.01)	<i>C07D 235/26</i> (2006.01)
<i>A61P 15/00</i> (2006.01)	<i>C07D 263/56</i> (2006.01)
<i>A61P 15/04</i> (2006.01)	<i>C07D 307/79</i> (2006.01)
<i>A61P 15/06</i> (2006.01)	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
<i>A61P 15/08</i> (2006.01)	<i>C07D 403/04</i> (2006.01)
<i>A61P 17/00</i> (2006.01)	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)

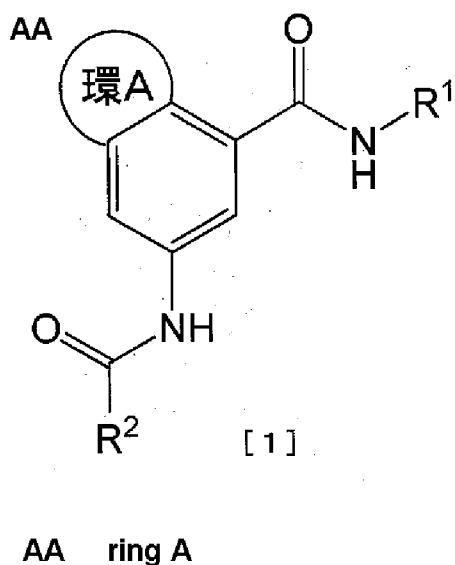
<i>A61P 17/02</i> (2006.01)	<i>C07D 405/04</i> (2006.01)
<i>A61P 17/06</i> (2006.01)	<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)	<i>C07D 409/12</i> (2006.01)
<i>A61P 19/06</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>A61P 19/10</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/070902
- (22) 国際出願日: 2012年8月17日(17.08.2012)
- (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 2011-179134 2011年8月18日(18.08.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大津 博則(OTSU, Hironori) [JP/JP]; 〒5800015 大阪府松原市新堂二丁目4-74 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 清水 尚人(SHIMIZU, Naoto); 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL DRUG

(54) 発明の名称: ヘテロ環誘導体及び医薬



(57) Abstract: The primary purpose of the present invention is to provide a novel heterocyclic derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Examples of the present invention can include a heterocyclic compound represented by general formula (1), a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. (In the formula, R1 and R2 are identical or different and represent an aromatic ring or the like, and the ring (A) represents a heterocycle.) This compound or pharmaceutically acceptable salt thereof has high mPGES-1 inhibitory activity and can be used as a prophylactic agent or therapeutic agent for diseases involving mPGES-1, e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis, temporomandibular joint disease, low back pain, endometriosis, dysmenorrhea, overactive bladder, malignancy, or neurodegenerative disease.

(57) 要約: 本発明の主目的は、新規なヘテロ環誘導体又はその医薬上許容される塩を提供することにある。本発明として、例えば、次の一般式[1]で表されるヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩を挙げることができる。(式中、R¹、R²は、同一又は異なって、芳香環等を表し、環Aは、ヘテロ環を表す。)本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、高いmPGES-1阻害活性を有しており、mPGES-1が関与する疾患、例えば、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腫瘍、又は神経変性疾患の予防剤又は治

療剤として用いることができる。



(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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW,

MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：ヘテロ環誘導体及び医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なヘテロ環誘導体に関するものである。

背景技術

[0002] 炎症の局所ではプロスタグランジン（PG）類が多量に産生され、炎症の進展に関与している。プロスタグランジン類の産生は、ホスホリパーゼA₂により膜グリセロリン脂質からのアラキドン酸の遊離から始まり、次いで遊離されたアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ（COX）によりプロスタグランジンH₂（PGH₂）へと変換される。PGH₂はプロスタグランジンE₂（PGE₂）、プロスタグランジンF₂α（PGF₂α）、プロスタグランジンD₂（PGD₂）、プロスタグランジンI₂（PGI₂）およびトロンボキサンA₂（TXA₂）を含むプロスタグランジン類へと変換される。これらのプロスタグランジン類は、炎症誘導作用を含む様々な生理学的又は病態生理学的活性を有することが知られており、特にPGE₂は急性炎症および慢性炎症における炎症誘導物質として、さらには発熱や痛覚過敏を誘発することが知られている。非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）および選択的COX-2阻害剤は、COX-1および／又はCOX-2阻害作用に基づくPGE₂の産生を抑制することで抗炎症作用を示す。PGE₂合成酵素（PGES）は、炎症メディエーターであるPGE₂の合成経路の最終段階を担っている。PGESには現在、膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1（mPGES-1）（例えば、非特許文献1参照）、mPGES-2（例えば、非特許文献2参照）及び細胞質型PGES（cPGES）（例えば、非特許文献3参照）の3つのサブタイプの存在が知られている。このうちmPGES-1はCOX-2と同様に主に炎症時に誘導され、炎症病変のPGE₂産生に深く関与している。一方、cPGESは構成型のPGESで、主にCOX-1と共存し恒常的なPGE₂産生に関与している（例えば

、非特許文献4参照)。m P G E S - 2 に関しては、いずれの C O X にも連関するという報告があり、一定の見解を得ていない。m P G E S - 1 欠損マウスの検討から、種々の炎症モデル、例えば、酢酸ライジングモデル（例えば、非特許文献5参照）、関節炎モデル（例えば、非特許文献5、6参照）、多発性硬化症モデル（例えば、非特許文献7参照）、発熱モデル（例えば、非特許文献8参照）での病態進展にm P G E S - 1 の関与が示唆されている。また、m P G E S - 1 阻害剤は、C O X - 2 依存的な P G E 2 産生のみを阻害するため N S A I D s や C O X - 2 阻害剤に比べて種々の副作用の軽減が見込まれる。C O X - 2 阻害剤による心血管イベントリスクの上昇には、C O X - 2 依存的な P G I 2 産生の阻害による凝固系や血管収縮性の亢進が寄与しているものと考えられている（非特許文献9参照）。これに対し、m P G E S - 1 阻害剤は P G I 2 産生を阻害しないため、C O X - 2 阻害剤で問題となっている心血管イベントリスクを高めないと考えられる（非特許文献10参照）。m P G E S - 1 阻害剤は、炎症に関与する P G E 2 産生のみを阻害することで、安全性の高い抗炎症剤となることが期待される。従って、m P G E S - 1 阻害活性を示し P G E 2 産生を抑制することができる薬剤は炎症性疾患などのm P G E S - 1 の関与する疾患の治療又は予防に有益である。

なお、m P G E S - 1 阻害剤としての先行技術には、ノバセイド社の特許出願（特許文献1、2参照）、及びベーリンガー社の特許出願が挙げられる（特許文献3参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：WO2009/103778

特許文献2：US2010/0324086

特許文献3：WO2011/048004

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Jakobssonら、Proc. Natl. Acad. Sc

i. USA, 1999, 96, 7220-7225

非特許文献2: Tanikawaら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 291, 884-889

非特許文献3: Taniokaら、J. Biol. Chem., 2000, 275, 32775-32782

非特許文献4: Murakamiら、J. Biol. Chem., 2000, 275, 32783-32792

非特許文献5: Kameiら、J. Biol. Chem., 2004, 279, 33684-33695

非特許文献6: Kojimaら、J. Immunol., 2008, 108, 3861-3868

非特許文献7: Kimuraら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 106, 21807-21812

非特許文献8: Engblomら、Nat. Neurosci., 2003, 6, 1137-1138

非特許文献9: Foudiら、Cardiovasc. Res., 2009, 81, 269-277

非特許文献10: Chengら、J. Clin. Invest., 2006, 116, 1391-1399

非特許文献11: J. Biol. Chem., 2004, 279 (13), 12647-12658

非特許文献12: Biomed. Pharmacother., 2011, 65 (1), 77-84

非特許文献13: Acta. Med. Okayama, 2008, 62 (6), 373-378

非特許文献14: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106, 21807-21812

非特許文献15: J. Biol. Chem., 279 (32), 33684-

3 3 6 9 5

非特許文献16: J. Immunol., 2008, 180, 8361-8368

非特許文献17: Glia, 2011, 59, 208-218

非特許文献18: J. Burn. Care. Res., 2011, 32 (1), 79-90

非特許文献19: J. Biol. Chem., 2003, 278 (21), 19396-19405

非特許文献20: Oncogene, 2012, 31 (24), 2943-2952

非特許文献21: Cancer Res., 2008, 68 (9), 3251-3259

非特許文献22: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 14507-14512

非特許文献23: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103 (31), 11790-11795

非特許文献24: J. Rheumatol., 2005, 32 (5), 887-895

非特許文献25: J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 326, 754-763

非特許文献26: Kidney Int., 2011, 79 (1), 77-88

非特許文献27: J. Immunol., 2012, 188, 4093-4102

非特許文献28: Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2004, 287, L981-L991

非特許文献29: Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2005, 288, L1010-L1016

非特許文献30: J. Immunol., 2012, 188, 4093-4102

非特許文献31: Oncogene, 2012, 31(24), 2943-2952

非特許文献32: Arthritis Res. Ther., 2011, 13, R6

発明の概要

発明が解決しようとする課題

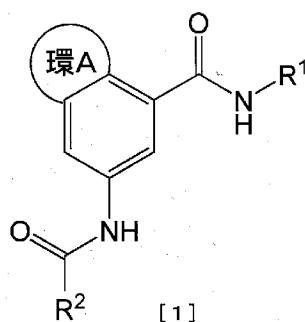
[0005] 本発明の主目的は、新規なヘテロ環誘導体又はその医薬上許容される塩を提供することにある。また、本発明は、かかるヘテロ環誘導体又は医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することも主な目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、後述する新規なヘテロ環誘導体又はその医薬上許容される塩が優れた mPGE₂-1 阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

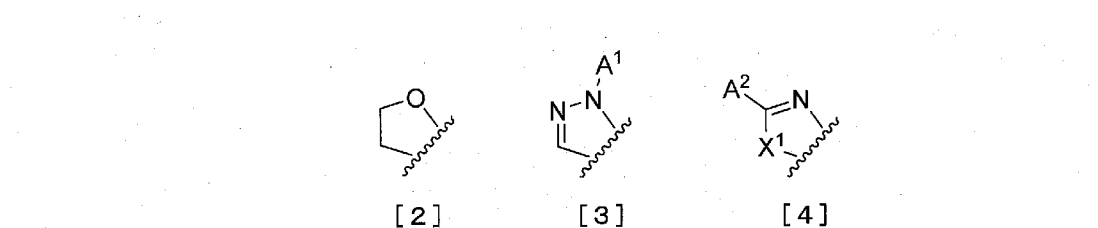
[0007] 本発明として、次の一般式 [1] で表されるヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体（以下、「本発明化合物」という。）又はその医薬上許容される塩を挙げることができる。

[化1]



式中、環Aは、次の一般式 [2]、[3]、又は [4] で表される基を表す。

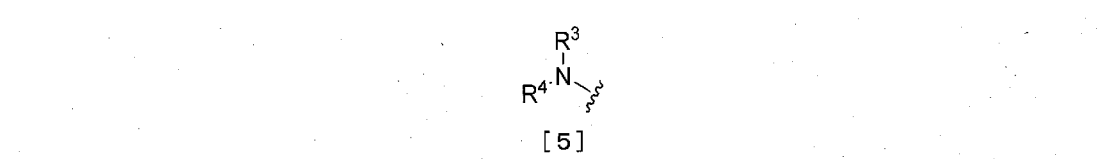
[化2]



[式中、 X^1 は、NH、N-アルキル、又はOを表す。 A^1 は水素、又はアルキルを表す。 A^2 は、

- i) 水素、
- i i) ハロゲン、
- i i i) ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、飽和環状アミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、及びアルキルカルボニルオキシからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル、
- i v) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいシクロアルキル、
- v) アルコキシ、
- v i) アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル、若しくはオキソで置換されていてもよい飽和複素環基、
- v i i) アルキルチオ、
- v i i i) アルキルスルホニル、
- i x) アルキルスルフィニル、
- x) 次の一般式 [5] で表される基、

[化3]



(式中、 R^3 、 R^4 は、同一又は異なって、

a) 水素、
b) モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和環状アミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和複素環基、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、アルキルオキシカルボニル、及びアルキルチオからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、又は

c) シクロアルキル

を表す。)、又は

x i) アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、若しくはヒドロキシルで置換されていてもよい飽和環状アミノを表す。]

R¹は、フェニル、ベンジル、ナフチル、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ヘテロアリール、ヘテロアリールメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-3-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-4-イル、又はアルキルを表し、かかるフェニル、ベンジル、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールメチルは、

i) ハロゲン、

ii) ハロゲン、ヒドロキシ、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル、

iii) アルコキシ、

iv) ヒドロキシ、並びに

v) シアノ

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい。

R²は、フェニル、又はピリジルを表し、かかるフェニル、ピリジルは、

i) ハロゲン、

- i i) アルキルスルホニル、
- i i i) 1個ないし3個のハロゲン、又はアルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、
- i v) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに、
- v) アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、フェニル及びハロゲンからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい。

以下の(A)～(C)記載の本発明化合物又はその医薬上許容される塩が好ましい。

(A) 環Aが一般式[4]で表される基であり、X¹がNHである本発明化合物又はその医薬上許容される塩。

(B) R¹がフェニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-3-イル、又は1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-4-イルであり、かかるフェニルが、

- i) ハロゲン、
- i i) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、
- i i i) アルコキシ、及び
- i v) シアノ

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい、本発明化合物又はその医薬上許容される塩。

(C) R²がフェニルであり、かかるフェニルが、

- i) ハロゲン、
- i i) アルキルスルホニル、
- i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、並びに

i v) アルコシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、

v) ハロゲン、アルコシ、アルコシアルコシ、シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択される 1 個ないし 3 個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される 1 個ないし 3 個の基で置換されていてもよい、本発明化合物又はその医薬上許容される塩。

また、環 A が、一般式 [4] で表される基であり、 X^1 が、NH であり、 A^2 が、

i) 水素、

i i) ハロゲン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、飽和環状アミノカルボニル、アルコシ、アルコシアルコシ、及びアルキルカルボニルオキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、

i i i) アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル、かかるアルキルは、1 個ないし 3 個のハロゲンで置換されていてもよい、

i v) アルコシ、

v) アルキル若しくはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい飽和複素環基、v i) アルキルチオ、

v i i) アルキルスルホニル、

v i i i) アルキルスルフィニル、

i x) モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和環状アミノ、テトラヒドロフリル、モルホリノ、アルコシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、及びアルキルチオからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキルで置換されているアミノ、

x) シクロアルキルで置換されているアミノ、又は

x i) アルキル、ジアルキルアミノ、アルコシ、若しくはヒドロキシルで置換されていてもよい飽和環状アミノであり、

R¹が、

i) ハロゲン、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいフェニル、

i i) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、

i i i) 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、

i v) ハロゲン、若しくは、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいベンジル、

v) シクロアルキル、

v i) シクロアルキルメチル、

v i i) ナフチル、

v i i i) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいピリジルメチル、

i x) チエニル、

x) チエニルメチル、

x i) ベンゾチアゾリル、

x i i) ベンゾチアジアゾリル、

x i i i) インドリル、又は

x i v) アルキルであり、

R²は、フェニル、又はピリジルを表し、かかるフェニルは、

i) ハロゲン、

i i) アルキルスルホニル、

i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、

i v) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに

v) ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される 1 個ないし 3 個の基で置換されていてもよく、
 かかるピリジルは、ハロゲンで置換されていてもよい、
 本発明化合物又はその医薬上許容される塩がより好ましい。

更に、環 A が、一般式 [4] で表される基であり、 X^1 が、NH であり、
 A^2 が、アルコキシで置換されているアルキル、ジアルキルアミノ、テトラヒ
 ドロフリル、テトラヒドロフリルメチル、アルコキシアルキルアミノ、又は
 無置換若しくは 1 個ないし 3 個のハロゲン置換のアルキルで置換されてい
 てもよいシクロアルキルであり、

R^1 が、1 個のハロゲン、及び 1 個のメチルで置換されているフェニルであり、

R^2 が、1 個のトリフルオロメチル、又は 2 個のハロゲンで置換されていても
 よいフェニルである、本発明化合物又はその医薬上許容される塩が更に好ま
 しい。

また、次の (1) ~ (239) いずれかに記載の本発明化合物又はその医
 薬上許容される塩が特に好ましい。

(1) N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1 H-ベンズイミ
 ダゾール-4-カルボキサミド

(2) N-シクロヘキシル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] カルボニル } アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサ
 ミド

(3) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリ
 フルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1 H-ベンズイミダゾ
 ール-4-カルボキサミド

(4) N- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -6- ({ [2
 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1 H-ベンズ
 イミダゾール-4-カルボキサミド

(5) N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5- ({ [2- (

トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ} - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(6) N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(7) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 5-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(8) N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-インダゾール-7-カルボキサミド

(9) N-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-インダゾール-7-カルボキサミド

(10) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-(メトキシメチル) - 6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(11) 2-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] - 6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(12) N-シクロヘキシル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(13) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(14) N-シクロペンチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(15) N-シクロブチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(16) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(17) N-シクロヘキシル-2-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(18) 2-エチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(19) N-シクロヘキシル-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(20) 2-(メトキシメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(21) 2-(メトキシメチル)-N-(2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(22) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(23) N-(2-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(24) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メチルベンジル)-6-(

{ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(25) N- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(26) N- (4-tert-ブチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(27) 2- (メトキシメチル) - N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(28) N- (2, 4-ジメチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(29) N- (2-クロロ-4-メチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(30) N- (3, 4-ジメチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(31) N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(32) N- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(33) 2- (メトキシメチル) - N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル

-] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
(34) N-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (35) 2-(メトキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (36) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (37) N-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (38) N-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (39) N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (40) N-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (41) 2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (42) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミ

ノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(43) 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(44) 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(45) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(46) N-シクロヘキシル-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(47) 1-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(48) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(49) N-シクロヘキシル-1-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(50) 1-エチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(51) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(52) 2-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(53) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(54) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(55) 2-エトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(56) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-クロロ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(57) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(58) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メチルプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(59) 2-(2-メチルプロピル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(60) tert-ブチル 3-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}アゼチジン

－ 1 － カルボキシレート

(61) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－[(メチルアミノ)メチル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド

(62) {4－[(3－クロロ－2－メチルフェニル)カルバモイル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－2－イル}メチルアセテート

(63) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド

(64) 2－[(2R)－テトラヒドロフラン－2－イル]－N－[2－(トリフルオロメチル)ベンジル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド

(65) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド

(66) 2－[(2S)－テトラヒドロフラン－2－イル]－N－[2－(トリフルオロメチル)ベンジル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド

(67) 2－(1－アセチルアゼチジン－3－イル)－N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド

(68) tert－ブチル (2S)－2－{4－[(3－クロロ－2－メチルフェニル)カルバモイル]－6－({[2－(トリフルオロメチル)

フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}
ピロリジン-1-カルボキシレート

(69) tert-ブチル (2R) - 2 - {4 - [(3-クロロ-2-
メチルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}
ピロリジン-1-カルボキシレート

(70) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2S) - ピ
ロリジン-2-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル]
カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(71) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2S) - 1
-メチルピロリジン-2-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボ
キサミド

(72) 2 - [(2S) - 1-アセチルピロリジン-2-イル] - N - (3-
クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カル
ボキサミド

(73) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2-メトキシ
エトキシ) メチル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル]
カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(74) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (1-メトキシ
-2-メチルプロパン-2-イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カル
ボキサミド

(75) 2-tert-ブチル-N - (3-クロロ-2-メチルフェニル)
) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ
) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(76) 2-tert-ブチル-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)

フェニル] カルボニル} アミノ) -N- { [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(77) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (2-エトキシエチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(78) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (エトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(79) 2- (エトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -N- { [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(80) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (2-メトキシエチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(81) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (2, 2-ジメチルプロピル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(82) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-シクロプロピル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(83) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (2-メチルペンタン-2-イル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(84) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (1-メチルシクロプロピル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(85) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(86) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(87) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(88) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(89) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(90) N-(2-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(91) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(92) 6-{ [(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メトキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(93) 6-{ [(2-クロロ-5-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(94) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(95) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(96) 6-{[(2-ブロモフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(97) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(98) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(99) 6-{[(2-クロロ-3-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(100) 6-{[(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(101) 6-{[(2-ブロモ-6-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(102) 6-{[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(103) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-ク

ロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] アミノ} -2-(メトキシメチル)
)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(104) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-4-メチルフェニル) カルボニル] アミノ} -2-(メトキシメチル)
)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(105) 6-{[(5-ブロモ-2-クロロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)
)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(106) 6-{[(2-ブロモ-5-クロロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)
)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(107) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-5-メチルフェニル) カルボニル] アミノ} -2-(メトキシメチル)
)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(108) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[5-メチル-2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(109) 6-({[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(110) 6-({[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(111) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(112) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-2-

- (メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (113) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-[({2-クロロ-5-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル}カルボニル)アミノ]-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (114) 6-({[2-クロロ-5-(2-エトキシエトキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (115) 6-({[2-クロロ-5-(3-メトキシプロピル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (116) 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロパー1-イン-1-イル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (117) 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロピル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (118) 6-({[2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (119) 6-({[2-クロロ-5-(エトキシメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (120) 6-[({2-クロロ-5-[2-(2-エトキシエトキシ)メチル]フェニル}カルボニル)アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェ

ニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 1) 6 - ({ [2-クロロ-5-(2-シクロプロピルエチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 2) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - ({ [2-クロロ-5-(2-フェニルエチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 3) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロペンチル-6 - ({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 4) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロペンチル-6 - { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 5) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロペンチル-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 6) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 7) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 8) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イル] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(129) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(130) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(131) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(132) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(133) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(134) 2-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(135) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(136) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]

] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
(137) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(138) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(エチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(139) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(140) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(シクロペンチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(141) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(142) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(143) 2-[ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(144) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(145) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(モ

ルホリン-4-イル) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(146) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(147) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(148) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(149) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3S) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(150) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(151) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ピロリジン-1-イル) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(152) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [3 - (ジ

メチルアミノ) プロピル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(153) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2-ジメチルプロピル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(154) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ジプロパン-2-イルアミノ) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(155) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (モルホリン-4-イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(156) 2-アミノ-N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(157) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(158) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(3-メチルオキセタン-3-イル) メチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(159) tert-ブチル N - {4 - [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシネ

ート

(160) N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシン

(161) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(162) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(163) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (ピロリジン-1-イル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(164) 2- (アゼチジン-1-イル) -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(165) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(166) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(167) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} -6- ({ [2- (トリ

フルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(168) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(169) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(170) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(2R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(171) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(2S)-1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(172) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(173) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メトキシプロピル) アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(174) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-

4-カルボキサミド

(175) 2-[(2-tert-ブトキシエチル) アミノ] -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(176) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(177) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-{ [2-(メチルスルファニル) エチル] アミノ} -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(178) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メチルスルファニル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(179) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メチルスルホニル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(180) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メチルスルフィニル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(181) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(ジメチルアミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(182) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -6-{ [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} -2-(ジメチルアミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(183) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(184) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(185) 6-{[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(186) 6-{[(2-ブロモ-6-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(187) 6-{[(2-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)フェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(188) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(189) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(190) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(191) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-

ージクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - [(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(192) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5-ージクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - { [2- (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(193) 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [2- (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(194) 2- [(2-tert-ブトキシエチル) アミノ] - 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(195) 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(196) 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(197) 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(198) 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル]

アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(199) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(200) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2S) - 1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ} - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(201) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(202) N - (4-tert-ブチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(203) N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(204) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(205) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(206) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (ジメチルアミノ) - 1

H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(207) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(208) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(209) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(210) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(211) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-{[(2-(メチルスルホニル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(212) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(2-メトキシエチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(213) 2-(メトキシメチル)-N-フェニル-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(214) 2-(メトキシメチル)-N-プロピル-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(215) 2-(メトキシメチル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(216) N-ベンジル-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(217) N-(シクロヘキシルメチル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(218) 2-(メトキシメチル)-N-(ナフタレン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(219) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-3-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(220) N-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(221) N-(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチオフェン-6-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(222) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(223) N-(1H-インドール-5-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(224) N-(1,3-ベンゾチアジアゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(225) N-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(226) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(227) N-(5-クロロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(228) N-(2-ベンジルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(229) 2-(メトキシメチル)-N-(キノリン-8-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(230) N-(シクロヘプチルメチル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(231) N-(1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(232) N-(6-クロロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(233) N-[3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(234) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(235) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3-クロロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(236) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(237) 6-{[(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(238) 6-({[2-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(239) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-クロロ-5-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

[0008] 以下に本明細書における各用語について詳述する。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

「アルキル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～8のもの、具体的には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチルを挙げることができる。なかでも、炭素数1～6のアル

キルが好ましく、炭素数 1～3 のアルキルがより好ましい。

「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルアミノカルボニル」、「ジアルキルアミノカルボニル」、「アルキルカルボニルオキシ」、「アルキルオキシカルボニル」、「アルキルカルボニル」、「アルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルフィニル」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシアルキルアミノ」のアルキル部分としては、上記の「アルキル」と同様のものを挙げるができる。

「アルコキシ」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～8 のもの、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシを挙げるができる。

「アルコキシアルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシアルキルアミノ」のアルコキシ部分としては、上記の「アルコキシ」と同様のものを挙げるができる。

「ヘテロアリール」としては、1～2 環性であって、構成原子として、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子 1～3 個を有する芳香環を挙げるができる。具体的には、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、オキサジアゾリル（

例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ベンゾチアジアゾリル(例えば、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、)、ベンゾチアゾリル(例えば、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル、)、インドリル(例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル、)、ベンゾチオフェニル(例えば、1-ベンゾチオフェン-2-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イル、1-ベンゾチオフェン-4-イル、1-ベンゾチオフェン-5-イル、1-ベンゾチオフェン-6-イル、1-ベンゾチオフェン-7-イル、)、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェニル(例えば、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-2-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-3-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-4-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-5-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-6-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-7-イル)、キノリル(キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル)、1, 3-ベンズオキサゾール-2-イルを挙げることができる。

「ヘテロアリールメチル」のヘテロアリール部分としては、上記の「ヘテロアリール」と同様のものを挙げるができる。

「飽和環状アミノ」としては、例えば、環構成原子として、O又はSを1個有していてもよい、Nを1個又は2個有する4員～7員の飽和環状アミノ基、具体的には、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-テトラヒドロピリミジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ホモピペラジニル、オキサゾリジノ-3-イルを挙げるができる。

「飽和環状アミノカルボニル」の飽和環状アミノ部分としては、上記の「飽和環状アミノ」と同様のものを挙げるができる。

「飽和複素環基」としては、例えば、環構成原子として、N又はOを1個有する4員ないし6員の飽和複素環基、具体的には、例えば、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニルを挙げるができる。

「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数3～8のもの、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチルを挙げるができる。

「シクロアルキルメチル」のシクロアルキル部分としては、上記の「シクロアルキル」と同様のものを挙げるができる。

「ナフチル」としては、例えば、1-ナフチル、2-ナフチルを挙げるができる。

「ピリジル」としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルを挙げるができる。

「アルキニル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のアルキニルを挙げるができる。具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペン

チニル、4-ペンチニルを挙げることができる。

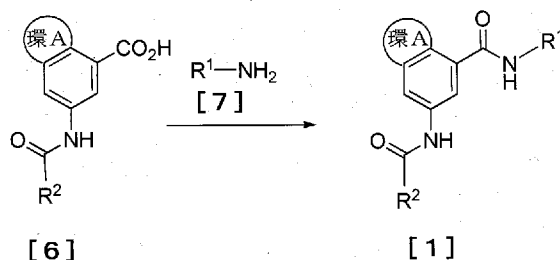
発明を実施するための形態

[0009] 本発明化合物は、公知化合物又は容易に合成可能な中間体から、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後、反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

なお、本明細書において記載の簡略化のために、次にあげる略号を用いることもある。p-: para-, t-: tert-, s-: sec-, m-: meta-, THF: テトラヒドロフラン、DMF: N, N-ジメチルホルムアミド、DMA: N, N-ジメチルアセトアミド、HBTU: O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、TFA: トリフルオロ酢酸、DME: エチレングリコールジメチルエーテル、NMP: N-メチル-2-ピロリドン、DMSO: ジメチルスルホキシド、MeOH: メタノール、EtOH: エタノール。

[0010] 製法 1

[化4]



(式中、環A、R¹、R²は前記と同義である。)

本反応は、化合物[6]と化合物[7]との縮合反応であって、縮合反応

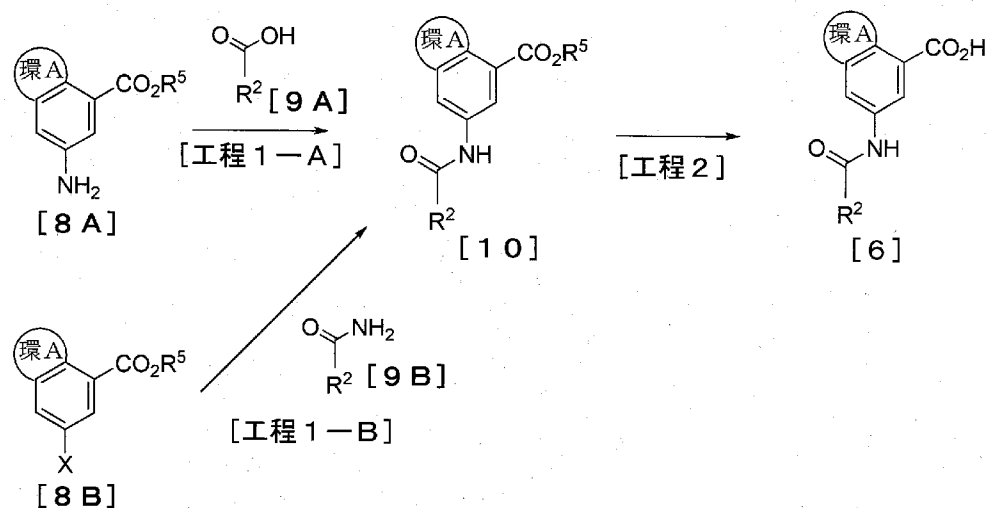
としてそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。化合物〔6〕のカルボン酸又はその反応性誘導体と、アミン誘導体〔7〕を反応させることにより、本発明化合物を合成することができる。化合物〔6〕の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。化合物〔6〕を用いる場合には、塩基の存在又は非存在下において、縮合剤を使用して、 -20°C ～ 100°C の範囲内で反応を行うことができる。本反応に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、HBTU、HATU、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。本反応に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。使用しうる添加剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。化合物〔7〕及び縮合剤の使用量としては、例えば、化合物〔6〕1モルに対して1倍モル～3倍モルの範囲内が適当である。塩基の使用量としては、例えば、化合物〔6〕に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内であ

る。

[0011] 化合物 [6] は、例えば、次に挙げる製法に従って製造することができる。

。

[化5]



(式中、環A、R²は、前記と同義である。Xは、ハロゲンを表し、R⁵は、アルキルを表す。)

工程 1-A

本反応は、化合物 [8A] と化合物 [9A] との縮合反応であって、製法 1 に準じて化合物 [10] を合成することができる。

工程 1-B

本反応は、化合物 [8B] と化合物 [9B] とのパラジウム触媒を用いたカップリング反応であって、それ自体公知の方法に準じて行われる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4-ジオキサン、THFなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は、塩基の存在下、20℃～200℃の範囲内で、また必要に応じてマイクロウェーブを用いて行われる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

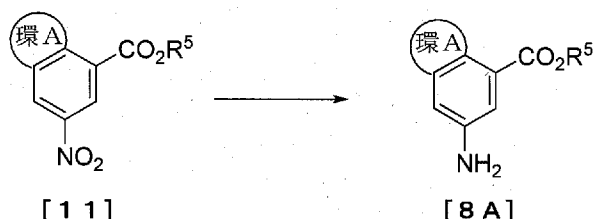
(O)、酢酸パラジウム(II)が挙げられる。かかるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール1モルに対して、0.001モル～0.3モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジーtert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、ビス[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル、トリtert-ブチルホスフィン等を挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムtert-ブトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。塩基の使用量としては、例えば、化合物[8B]に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

工程2

化合物[10]を公知の方法に準じて加水分解することにより化合物[6]を製造することができる。反応は通常、酸又は塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては、例えば、MeOH、EtOHなどのアルコール類、THF、ジオキサンなどのエーテル類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0℃～100℃の範囲内で行われ、反応時間は通常30分～24時間の範囲内である。

[0012] 化合物[8A]は、例えば、以下の製法で製造することができる。

[化6]



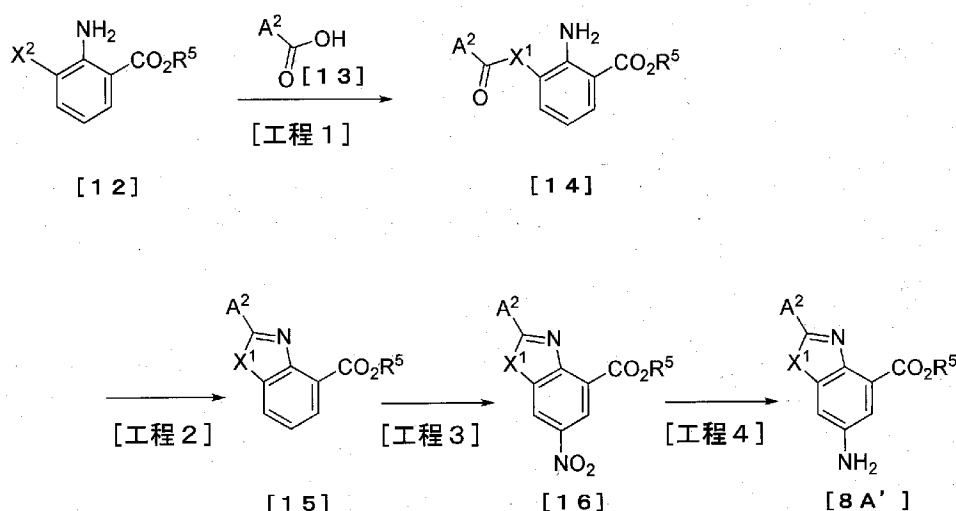
(式中、環A、 R^5 は、前記と同義である。)

本反応は、化合物[11]の芳香族アミンへの還元反応であり、常法によって行うことができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中で、水素ガス雰囲気下、化合物[11]とラネーニッケル、パラジウム、ロジウム、白金等を含む触媒を用いる接触水素還元、リチウムアルミニウムヒドリド等を用いるヒドリド還元、還元鉄試薬と塩化アンモニウム等を用いる鉄還元、亜鉛末と酢酸等を用いる亜鉛還元等を行うことで達成される。その他、ハイドロサルファイトナトリウムなどの硫化物を用いる方法や、パラジウム-炭素等の金属触媒下、ギ酸アンモニウム、ヒドラジンなどで還元する方法もある。溶媒の例としては、化合物の種類や用いる試薬の種類に従って選択されるが、例えば、トルエン、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、DMF、又はMeOH、EtOH、tert-ブタノール等のアルコール類及び水が挙げられ、単独あるいは混合物として使用することができる。反応温度は、用いられる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常 0°C ～ 300°C の範囲内、好ましくは 20°C ～ 150°C の範囲内である。

なお、化合物[8A]の環Aが、一般式[2]又は[3]で表される基である場合、文献記載の方法(WO2008/65508)に準じて製造することができる。

また、化合物[8A]の環Aが一般式[4]で表される基である場合、文献記載の方法(例えば、EP2226315、J. Org. Chem., 1960, 25, 942)に準じて製造することができる。また、例えば、以下の製法に準じても合成することができる。

[化7]



(式中、 X^1 、 R^5 、 A^2 は、前記と同義である。 X^2 は、 NH_2 、又は OH を表す。)

工程 1

本反応は化合物 [12] と、化合物 [13] 又はその反応性誘導体とのアシル化反応であり、アシル化反応としてそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。化合物 [13] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミド)、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アシル化反応に通常用いられるものを挙げることができる。化合物 [13] を用いる場合には、塩基の存在又は非存在下において、縮合剤を使用して、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲内で反応を行うことができる。本反応に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、HBTU、HATU、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。本反応に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。使用

しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。使用しうる添加剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。塩基の使用量としては、例えば、化合物[13]に対して1~10当量、好ましくは1~4当量である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分~24時間の範囲内が適当である。化合物[13]及び縮合剤の使用量としては、例えば、化合物[12]1モルに対して1倍モル~3倍モルの範囲内が適当である。

工程2

本反応は化合物[14]の分子内での酸触媒を用いた環化反応であり、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。本反応は、適当な溶媒中もしくは無溶媒中で行われ、使用しうる酸としては、塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、ポリリン酸、塩化ホスホリルなどを挙げることができ、通常0℃~200℃の範囲内で行うことができる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、MeOH、EtOHなどのアルコール類、1,4-ジオキサン、THFなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分~48時間の範囲内が適当である。

工程3

本反応は、化合物[15]を原料としたニトロ化反応であり、公知の方法

に準じて行われる。ニトロ化剤としては通常、硝酸、混酸、金属硝酸塩、硝酸アセチル、五酸化二窒素、ニトロニウム塩（例えば、ニトロニウムテトラフルオロボラート、ニトロニウムトリフルオロメタンスルホナート）等が用いられる。反応溶媒は、反応に影響しなければ特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒やペンタン、TFA、スルホラン、アセトニトリル等が用いられる。

本反応は、中性条件下又は酸性条件下で行われ、酸性条件下で行われる場合には、一般的に用いる酸として、例えば、硫酸、硝酸、酢酸、無水酢酸が挙げられる。また、上記反応溶媒を用いなくて、これらの酸のみを反応溶媒として用いる場合もある。

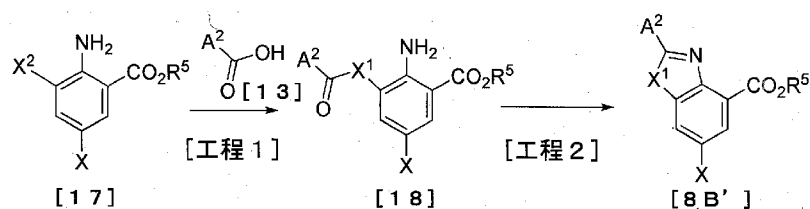
反応温度は、用いられる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常 -20°C ～室温の範囲内で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間の範囲内が適当である。

工程4

本反応は、化合物[16]の芳香族アミンへの還元反応であり、化合物[8A]の製法に準じて化合物[8A']を製造することができる。

[0013] 化合物[8B]は、文献記載の方法（例えば、J. Med. Chem., 1999, 42, 5020、WO2008/65508）に準じて製造することができるが、化合物[8B]の環Aが一般式[4]で表される基である場合、例えば、以下の製法によっても製造することができる。

[化8]



（式中、 A^2 、 X 、 X^1 、 X^2 、 R^5 は、前記と同義である。）

工程1

本反応は化合物[17]と、化合物[13]又はその反応性誘導体との縮

合であり、前述の化合物〔8 A'〕の製法における工程 1 に準じて化合物〔1 8〕を製造することができる。

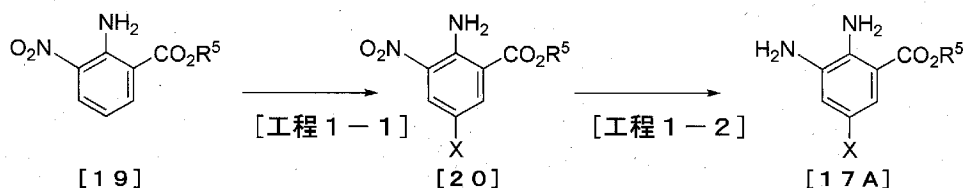
工程 2

本反応は化合物〔1 8〕の分子内のアシル基とアミノ基の酸触媒を用いた環化反応であり、前述の化合物〔8 A'〕の製法における工程 2 に準じて化合物〔8 B'〕を製造することができる。

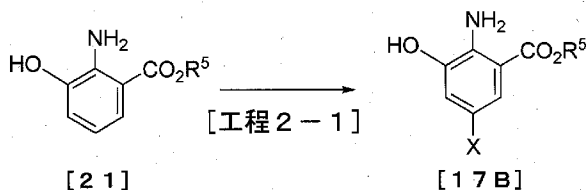
なお、化合物〔1 7〕は、例えば、以下の製法により製法することができる。

〔化9〕

X^2 が $-NH_2$ の場合



X^2 が $-OH$ の場合



(式中、X、 R^5 は、前記と同義である。)

工程 1-1

本反応は化合物〔1 9〕のハロゲン化反応であり、ハロゲン化反応としてそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。使用しうるハロゲン化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、ヨウ素などを挙げることができ、通常 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ の範囲内で行うことができる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4-ジオキサン、THFなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒を

挙げることができる。また、必要に応じ適当な塩基を添加することもあり、使用しうる塩基としては、例えば、ピリジン、N，N-ジイソプロピルエチルアミンなどを挙げることができる。塩基の使用量としては、例えば、化合物〔19〕に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間の範囲内が適当である。

工程1-2

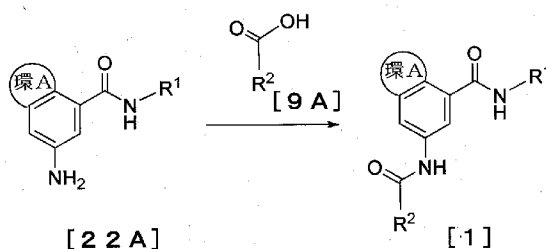
本反応は、化合物〔20〕の芳香族アミンへの還元反応であり、前述の化合物〔8A〕の製法に準じて化合物〔17A〕を製造することができる。

工程2-1

本反応は化合物〔21〕のハロゲン化反応であり、前述の化合物〔17〕の製法における工程1-1に準じて化合物〔17B〕を製造することができる。

[0014] 製法2

[化10]

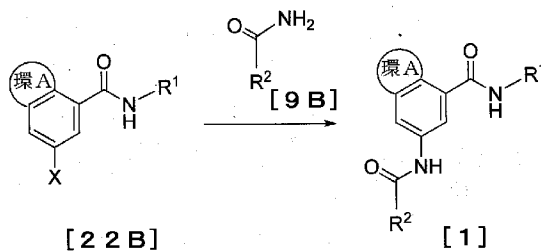


(式中、環A、R¹、R²は前記と同義である。)

本反応は、化合物〔22A〕と化合物〔9A〕との縮合反応であって、製法1に準じて本発明化合物を製造することができる。

[0015] また、本発明化合物は、以下の方法でも製造することができる。

[化11]

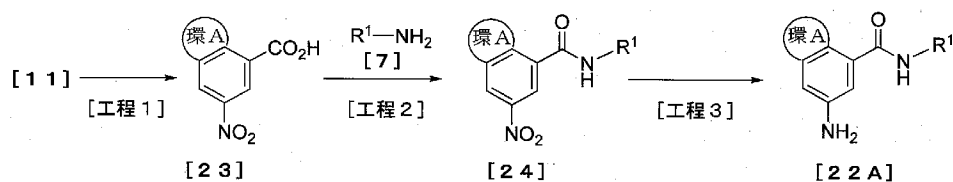


(式中、環A、 R^1 、 R^2 、Xは前記と同義である。)

本反応は、化合物[22B]と化合物[9B]とのカップリング反応であって、化合物[6]の製法における工程1-Bに準じて、本発明化合物を製造することができる。

[0016] 化合物[22A]は、例えば、次の製法に準じて製造することができる。

[化12]



(式中、環A、 R^1 は前記と同義である。)

工程1

本反応は、化合物[11]を出発原料とした加水分解反応であり、前記の化合物[6]の製法における工程2に準じて化合物[23]を製造することができる。

工程2

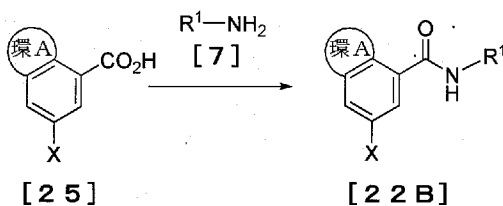
本反応は、化合物[23]と化合物[7]との縮合反応であって、製法1に準じて化合物[24]を製造することができる。

工程3

本反応は、化合物[24]の芳香族アミンへの還元反応であり、化合物[8A]の製法に準じて化合物[22A]を製造することができる。

[0017] また、化合物[22B]は、例えば、次の製法で製造することもできる。

[化13]



(式中、環A、 R^1 、Xは前記と同義である。)

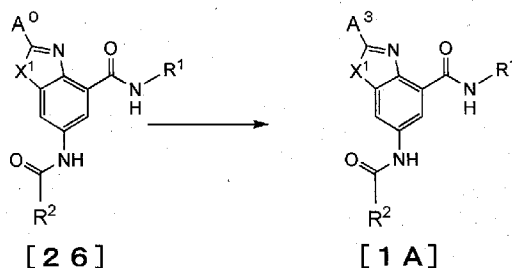
本反応は、化合物[25]と化合物[7]との縮合反応であって、製法1に準じて化合物[22B]を合成することができる。

なお、化合物[25]は、文献記載の方法（例えば、EP234872B1; US6387938B1; Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 2271; J. Med. Chem., 1999, 42, 5020等）に準じて製造できる。また前述の化合物[8B]を、化合物[6]の製造における工程2に準じて加水分解することにより製造することもできる。

[0018] 製法3

環Aが一般式[4]で表される基であって、 A^2 がアルキルチオ、アルコキシ、又は一般式[5]で表される基である場合は、例えば、下記の製法によっても製造することができる。

[化14]



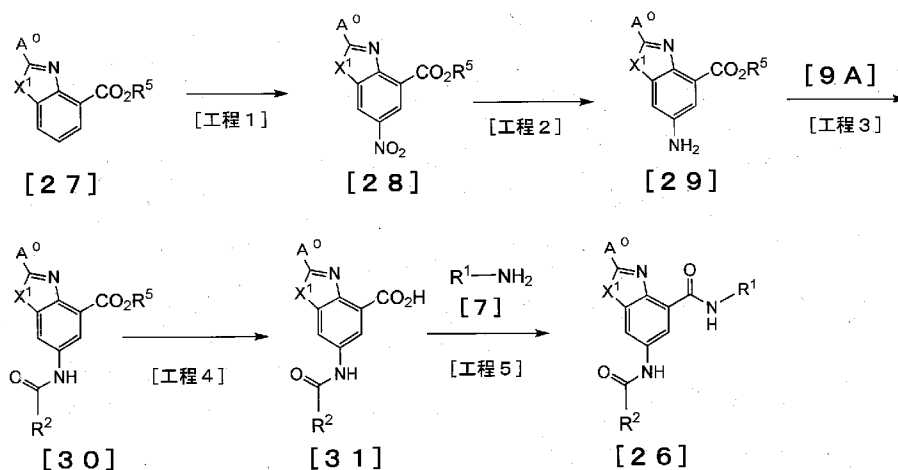
(式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 は前記と同義である。 A^0 は、ハロゲン、メシラート、トシラートを表し、 A^3 はアルキルチオ、アルコキシ、もしくは一般式[5]で表される基を表す)

[0019] 本反応は、化合物[26]のアミン類、金属アルコキシや、置換チオールによる求核置換反応であり、公知の方法に準じて行われる。本反応は、適当

な溶媒中もしくは無溶媒中で過剰の試薬を用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、THF、ジエチルエーテルなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、MeOH、EtOHなどのアルコール類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また溶媒の代わりに、反応に用いるアミンを過剰に使用し溶媒の代わりとすることもできる。反応温度は、用いられる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常0℃～200℃の範囲内で行われ、塩基の使用量としては、例えば、化合物[26]に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間の範囲内が適当である。

[0020] 化合物[26]は、例えば、下記の製法に準じて製造することができる。

[化15]



(式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 A^0 は前記と同義である。)

[0021] 工程 1

本反応は、化合物[27]を出発原料としたニトロ化反応であり、化合物[8A']の製造における工程3に準じて製造することができる。

なお、化合物〔27〕は文献記載の方法（例えば、WO2006/116412；J. Med. Chem.，1993，36，2182）に準じて製造することができる。

工程2

本反応は、化合物〔28〕の芳香族アミンへの還元反応であり、化合物〔8A〕の製法に準じて、化合物〔29〕を製造することができる。

工程3

本反応は、化合物〔29〕と化合物〔9A〕の縮合反応であり、製法1に準じて化合物〔30〕を製造することができる。

工程4

化合物〔30〕の加水分解反応であり、化合物〔6〕の製造における工程2に準じて化合物〔31〕を製造することができる。

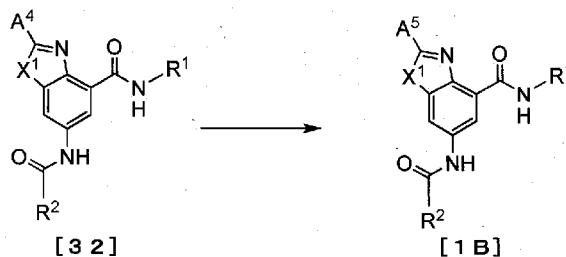
工程5

本反応は、化合物〔31〕と化合物〔7〕との縮合反応であって、製法1に準じて化合物〔26〕を合成することができる。

[0022] 製法4

環Aが一般式〔4〕で表される基であって、 A^2 がアルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで表される基である化合物の場合は、例えば、下記の製法により製造することもできる。

[化16]



（式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 は、前記と同義である。 A^4 は、アルキルチオを表し、 A^5 は、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルを表す。）

本反応は、化合物〔32〕を出発原料とした酸化反応であり、常法に準じ

て行うことができる。例えば、この反応は適当な溶媒中で、過マンガン酸カリウム、メタクロロ過安息香酸、オキソノー過硫酸塩化合物等の過酸化物と反応させることで達成される。溶媒の具体例としては、原料の種類に従って選択されるべきであり、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、THF、1,4-ジオキサン、DME、トルエン、MeOH等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。酸化剤の量は原料化合物に対して、0.5当量～10当量の範囲内、好ましくは0.9当量～3当量の範囲内である。反応温度は、用いられる化合物及び試薬の種類によって異なるが、通常-20℃～80℃の範囲内、好ましくは0℃～50℃の範囲内である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間の範囲内が適当である。

[0023] 本発明化合物は、そのまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

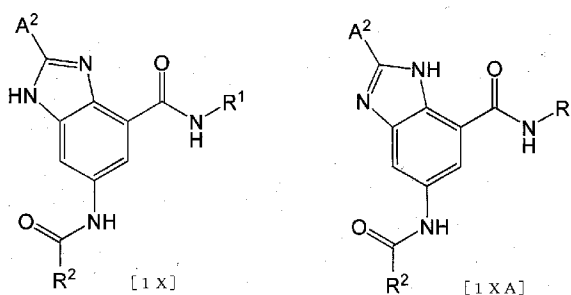
例えば、本発明化合物の塩酸塩は、本発明化合物を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0024] 本発明化合物の一部は不斉炭素を有するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。光学異性体は、例えば、後述の実施例のようにして得られたラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

また、本発明化合物のうち、互変異性体を形成し得るものは、各互変異性体及び、それらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

例えば、環 A が一般式 [4] で表される基であり、X¹ が NH である、一般式 [1] で表されるヘテロ環誘導体（即ち、次の一般式 (1 X) で表されるヘテロ環誘導体）は、一般式 [1 X A] で表されるヘテロ環誘導体を形成し得る。

[化17]



(式中、R¹、R²、A²は、前記と同義である。)

[0025] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、後記の試験例に示すように、mPGE₂-1 阻害活性を有している。また、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、mPGE₂-1 阻害活性を有することから、PGE₂ 産生阻害作用、鎮痛作用、抗炎症作用を有する。

したがって、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、例えば、mPGE₂-1 が関与する疾患、PGE₂ が関与する疾患、鎮痛作用や抗炎症作用により有効性が期待できる疾患の予防剤又は治療剤として用いることができる。

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用できる疾患としては、例えば、炎症性大腸炎（例えば、非特許文献 11 を参照）、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症（例えば、非特許文献 12 を参照）、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿（例えば、非特許文献 13 を参照）、間質性膀胱炎、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症）（例えば、非特許文献 14 を参照）、乾癬、関節リ

ウマチ（例えば、非特許文献 15、非特許文献 16 を参照）、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛（例えば、非特許文献 17 を参照）、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ、風邪、带状疱疹、AIDS）、細菌性感染症、真菌感染症、火傷（例えば、非特許文献 18 を参照）、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍（例えば、結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌など）（例えば、非特許文献 19、非特許文献 20、非特許文献 21 を参照）、アテローム性動脈硬化症（例えば、非特許文献 22）、脳卒中（例えば、非特許文献 23 を参照）、痛風、関節炎、変形性関節症（例えば、非特許文献 24、非特許文献 25 を参照）、若年性関節炎、強直性脊椎炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎（例えば、非特許文献 26 を参照）、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息（例えば、非特許文献 27 を参照）、慢性閉塞性肺疾患（例えば、非特許文献 28 を参照）、肺線維症（非特許文献 29 を参照）、アレルギー性疾患（非特許文献 30 を参照）、家族性大腸腺腫症（例えば、非特許文献 31 を参照）、強皮症（例えば、非特許文献 32 を参照）、滑液包炎、子宮筋腫、前立腺炎、癌における痛みを挙げることができる。

[0026] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩を医薬として投与する場合、本発明化合物又はその医薬上許容される塩をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%~99.5%、好ましくは0.1%~90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01 mg～5 g／成人の範囲内、好ましくは、1 mg～500 mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内に持続的に投与することができる。

実施例

[0027] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

なお、高速液体クロマト質量分析計；LCMSの測定条件は以下の通りである。

分析機器：ACUITY UPLC MS/PDA システム（ウォーターズ社製）

質量分析計：Waters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器：ACUITY PDA 検出器（210～400 nm）

カラム：Acuity BEH C₁₈, 1.7 μm, 2.1×50 mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40℃

溶媒；

A液：0.1%ギ酸／H₂O（v/v；以下、同様）

B液：0.1%ギ酸／アセトニトリル

Gradient condition；

Method A：

0.0–2.5 min；%A液／%B液 = 90／10 → 10／90

2. 5 – 3. 0 min ; %A液 / %B液 = 10 / 90

3. 0 – 3. 5 min ; %A液 / %B液 = 0 / 100

Method B :

0. 0 – 2. 5 min ; %A液 / %B液 = 50 / 50 → 10 / 90

2. 5 – 3. 0 min ; %A液 / %B液 = 10 / 90

3. 0 – 3. 5 min ; %A液 / %B液 = 0 / 100

また、観測された質量分析の値 [MS (m/z)] (MS : マススペクトロメトリー) を m/z で表し、保持時間を R_t (分) で表す。

[0028] 参考例 1 2-クロロ-5-(エトキシメチル)安息香酸

メチル 5-(ブロモメチル)-2-クロロベンゾエート (WO 2010 / 132999 に記載の方法に準じて合成) (0. 2 g)、炭酸カリウム (0. 21 g)、EtOH (3 mL)、THF (3 mL) の混合物を 80℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を室温とした後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル 2-クロロ-5-(エトキシメチル)ベンゾエート (0. 15 g) を得た。これを THF-MeOH-H₂O (3 : 3 : 2、8 mL) に溶解し、水酸化リチウム水和物 (0. 15 g) を加え室温にて 14 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸にて酸性とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (0. 12 g) を淡黄色油状物として得た。

参考例 2 2-クロロ-5-[(2-エトキシエトキシ)メチル]安息香酸

参考例 1 と同様の方法により、EtOH の代わりに 2-エトキシエタノールを用い、標記化合物を得た。

参考例 3 2-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)安息香酸

5-ブロモ-2-クロロ安息香酸エチル (1. 9 g) の DMF (12 mL) 溶液に、トルエン (0. 3 mL)、シクロプロピルアセチレン (714 mg)、ヨウ化銅 (275 mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)

パラジウム（1.01 g）、トリエチルアミン（20.1 mL）を加え、アルゴン雰囲気下、脱気後100℃にて攪拌した。8時間後、室温に冷却した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、不溶物をセライトにて濾過した。母液を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後濃縮した。カラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル 2-クロロ-5-（シクロプロピルエチニル）ベンゾエート（1.86 g）を褐色油状物として得た。これをMeOH-THF（1：1、60 mL）に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液（20 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物に水を加えジエチルエーテルにて分液した。水層を分離し、1 N 塩酸にて酸性とした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留固体をn-ヘキサンにて洗浄し、標記化合物（1.02 g）を肌色粉末として得た。

参考例4 2-クロロ-5-（2-シクロプロピルエチル）安息香酸

2-クロロ-5-（シクロプロピルエチニル）安息香酸（200 mg）の酢酸エチル溶液（20 mL）に10%パラジウム炭素（40 mg）を加え、水素雰囲気下（0.2 MPa）にて攪拌した。14時間後、反応液をセライトにて濾過し、母液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（190 mg）を黄色油状物として得た。

参考例5 2-クロロ-5-（2-フェニルエチル）安息香酸

[工程1] 2-クロロ-5-（フェニルエチニル）安息香酸

参考例3と同様の方法により、シクロプロピルアセチレンの代わりにフェニルアセチレンを用いて、2-クロロ-5-（フェニルエチニル）安息香酸を黄色粉末として得た。

[工程2] 2-クロロ-5-（2-フェニルエチル）安息香酸

参考例4と同様の方法により、2-クロロ-5-（シクロプロピルエチニル）安息香酸の代わりに2-クロロ-5-（フェニルエチニル）安息香酸を用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

参考例6 5-（3-tert-ブトキシ-1-プロピニル）-2-クロロ

安息香酸

参考例 3 と同様の方法により、シクロプロピルアセチレンの代わりに *tert*-ブチルプロパルギルエーテルを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

参考例 7 5-(3-*tert*-ブトキシプロピル)-2-クロロ安息香酸

参考例 4 と同様の方法により、2-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)安息香酸の代わりに 5-(3-*tert*-ブトキシ-1-プロピニル)-2-クロロ安息香酸を用い、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

参考例 8 2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)安息香酸

[工程 1] 2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)安息香酸

参考例 3 と同様の方法により、シクロプロピルアセチレンの代わりに 2-メチル-3-ブチン-2-オールを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程 2] 2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)安息香酸

参考例 4 と同様の方法により、2-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)安息香酸の代わりに 2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)安息香酸を用い、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

参考例 9 3-メトキシ-N, 2, 2-トリメチルプロパン-1-アミン

[工程 1] *tert*-ブチル (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)カルバメート

3-アミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノール (6.98 g)、炭酸ナトリウム (7.18 g) の 1, 4-ジオキサン-H₂O (1:1, 240 mL) 溶液を氷冷下で攪拌し、ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (14.77 g) を加え、5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮

し、標記化合物（12.7 g）を無色固体として得た。

[工程2] 3-メトキシ-N, 2, 2-トリメチルプロパン-1-アミン
60% ナトリウムヒドريد（1.89 g）のDMF（60 mL）溶液を
氷冷下で攪拌し、tert-ブチル（3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル
プロピル）カルバメート（3.84 g）のDMF（45 mL）溶液をゆっく
り滴下した。5分後にヨウ化メチル（10.73 g）を加えた後、室温にて
攪拌した。3時間後、反応液にジエチルエーテルを加え有機層を分離し、水
、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残
留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル（3-メ
トキシ-2, 2-ジメチルプロピル）メチルカルバメート（3.1 g）を無
色オイルとして得た。これを氷冷下で攪拌し、TFA（8 mL）を加えた後
、室温にて攪拌した。1時間後再び氷冷下で攪拌し、1N 水酸化ナトリウ
ム水溶液にてpH約9とし、ジエチルエーテルにて抽出した。ジエチルエー
テル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し標記化合物（2.6 g）を
淡黄色油状物として得た。

参考例10 5-ブトキシ-2-クロロ安息香酸

2-クロロ-5-フルオロ安息香酸（50 mg）、1-ブタノール（26
3 μ L）のTHF（0.5 mL）、DMF（3 mL）溶液にカリウム t-
ブトキシド（329 mg）を加え、マイクロウェーブ反応装置（Biotage
社製, Initiator）を用いて120℃、10分間反応した。反
応液を室温に冷却後、水及び2M 塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテル
にて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（17 m
g）を白色粉末として得た。

[0029] 参考例11 2-クロロ-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)安息香酸

[工程1] メチル 2-クロロ-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ベン
ゾエート

メチル 2-クロロ-5-ヒドロキシベンゾエート（50 mg）、炭酸カ

リウム（111 mg）のアセトン（1 mL）懸濁液に2-ヨード-1, 1-ジフルオロエタン（35 μ L）を加え、マイクロウェーブ反応装置（Biotage社製, Initiator）にて120℃、10分間反応した。更に130℃、15分間反応した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（55 mg）を黄色油状物として得た。

[工程2] 2-クロロ-5-（2, 2-ジフルオロエトキシ）安息香酸

メチル 2-クロロ-5-（2, 2-ジフルオロエトキシ）ベンゾエート（55 mg）のMeOH溶液（1 mL）に1 M 水酸化リチウム水溶液（0.88 mL）を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を氷冷下で攪拌し、2 M 塩酸をゆっくり加えてpH 2~3とし、析出固体を濾取した。これを少量の水及びジエチルエーテルの順に洗浄した後、減圧下乾燥し、標記化合物（28 mg）を白色粉末として得た。

参考例12 2-クロロ-5-（4, 4, 4-トリフルオロブトキシ）安息香酸

[工程1] メチル 2-クロロ-5-（4, 4, 4-トリフルオロブトキシ）ベンゾエート

メチル 2-クロロ-5-ヒドロキシベンゾエート（50 mg）、炭酸カリウム（111 mg）のアセトン（1 mL）懸濁液に1-ブロモ-4, 4, 4-トリフルオロブタン（50 μ L）を加え、マイクロウェーブ反応装置（Biotage社製, Initiator）にて120℃、10分間反応した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（74 mg）を無色油状物として得た。

[工程2] 2-クロロ-5-（4, 4, 4-トリフルオロブトキシ）安息香酸

メチル 2-クロロ-5-（4, 4, 4-トリフルオロブトキシ）ベンゾエート（74 mg）のMeOH溶液（1 mL）に1 M 水酸化リチウム水溶液（0.99 mL）を加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を氷冷下で

攪拌し、2 M 塩酸をゆっくり加えてpH 2～3とし、析出固体を濾取した。これを水で洗浄した後、減圧下乾燥し、標記化合物（49 mg）を白色粉末として得た。

[0030] 実施例1 N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

[工程1] メチル 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチル（1.0 g）のギ酸（>87%）懸濁液に5%パラジウム炭素（100 mg）を加え、100℃で加熱攪拌した。23時間後、反応液を室温に冷却し、セライトにて触媒を濾別後、母液を減圧濃縮した。残留固体をジエチルエーテルにて攪拌洗浄後、固体を濾取し、標記化合物（872 mg）を無色粉末として得た。

[工程2] メチル 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（315 mg）を濃硫酸（3 mL）に溶解し氷浴上にて攪拌した。これに硝酸カリウム（199 mg）を少量ずつ加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ氷浴上攪拌下3 N 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物（334 mg）を無色粉末として得た。

[工程3] メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（304 mg）をMeOH（10 mL）に懸濁し、5%パラジウム炭素（30 mg）を加え水素（1気圧）雰囲気下攪拌した。セライトにて触媒を濾別しMeOHにて洗浄後、母液を減圧濃縮し、標記化合物（269 mg）を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 192 (M+H) +

[工程4] メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (266 mg) の脱水THF溶液 (12 mL) にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (284 μ L) を加え氷冷下で攪拌した。これに2- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (284 μ L) の脱水THF溶液 (5 mL) をゆっくり滴下し同温で3時間攪拌した。氷水を加えた後THFを減圧留去し、飽和重曹水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル $\rightarrow$ 酢酸エチル/MeOH) で精製し、標記化合物 (309 mg) を微黄色粉末として得た。

[工程5] 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (356 mg) をMeOH (10 mL) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え室温で終夜攪拌した。MeOHを減圧留去した後、残留物に水を加え氷冷攪拌下、1N 塩酸にてpH 5とし析出物を濾取し、乾燥し、標記化合物 (276 mg) を微褐色粉末として得た。

[工程6] N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (50 mg) のDMF (2 mL) 溶液にN'- (エチルカルボンイミドイル) -N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン塩酸塩 (33 mg) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (23 mg) 、トリエチルアミン (24 μ L) を加え氷冷下で攪拌し、

2-（トリフルオロメチル）ベンジルアミン（24 μ L）を加え、室温にて一晩攪拌した。内容物を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン／酢酸エチル（1：1）にて洗浄し濾取し、標記化合物（61 mg）を無色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 507（M+H）⁺

実施例2 N-シクロヘキシル-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例1工程6と同様の方法により、2-（トリフルオロメチル）ベンジルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 431（M+H）⁺

実施例3 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸（実施例1工程5）（40 mg）のDMF（2 mL）溶液にHBTU（53 mg）、トリエチルアミン（20 μ L）を加え氷冷で攪拌し、3-クロロ-2-メチルアニリン（17 μ L）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン／酢酸エチル（1：1）にて洗浄し濾取し、標記化合物（33 mg）を無色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 473（M+H）⁺

実施例5 N-〔（1-ヒドロキシシクロヘキシル）メチル〕-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベン

ズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 1 工程 6 と同様の方法により、2-（トリフルオロメチル）ベンジルアミンの代わりに、1-アミノメチル-1-シクロヘキサノールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 461 (M+H)⁺

実施例 6 N-〔2-（トリフルオロメチル）ベンジル〕-5-（〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル} アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

〔工程 1〕エチル 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート

5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸（1.0 g）の EtOH（15 mL）溶液に濃硫酸（0.5 mL）を加え 30 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、EtOH を留去した。残留物に水を加え酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（1.07 g）を淡黄色粉末として得た。

〔工程 2〕エチル 5-（〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル} アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート

エチル 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート（600 mg）、2-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（501 mg）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（Xantphos）（96 mg）、炭酸セシウム（1.01 g）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（114 mg）に 1,4-ジオキサン（20 mL）を加えた。脱気した後、アルゴン雰囲気下、100℃で 24 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロトグラフィーで精製し、標記化合物（220 mg）を微黄色粉末として得た。

〔工程 3〕 5-（{〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸

工程 2 で得たエチル 5-（{〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート（220 mg）の EtOH（5 mL）懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液（1 mL）を加え 80℃にて 4 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し EtOH を減圧留去した。残留物に水を加え氷冷攪拌下、1 N 塩酸にて pH 3 とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（195 mg）を微黄色粉末として得た。

〔工程 4〕 N-〔2-（トリフルオロメチル）ベンジル〕-5-（{〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

5-（{〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸（35 mg）の DMF 溶液（2 mL）に N'-（エチルカルボニイミドイル）-N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン塩酸塩（23 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（23 mg）、トリエチルアミン（17 μ L）を加え氷冷下で攪拌し、2-（トリフルオロメチル）ベンジルアミン（15 μ L）を加え、室温にて一晩攪拌した。内容物を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残留物を n-ヘキサン／酢酸エチル（1：1）にて洗浄し濾取し、標記化合物（43 mg）を無色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 509（M+H）⁺、R_t=2.31 分（method A）

実施例 7 N-シクロヘキシル-5-（{〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

実施例6工程4と同様の方法により、2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 433 (M+H)⁺, R_t = 2.25分 (method A)

実施例8 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

実施例3と同様の方法により、6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに、5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸を用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺, R_t = 2.47分 (method A)

実施例9 N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド
[工程1] メチル 5-ブロモ-1-({[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-7-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下メチル 5-ブロモ-1H-インダゾール-7-カルボキシレート (WO2008/65508に準じて合成) (658mg) のDMF溶液 (20mL) を氷冷下で攪拌し、60%水素化ナトリウム (124mg) をゆっくり加えた後、同温にて30分間攪拌した。これに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (544 μ L) をシリンジでゆっくり滴下した後室温にて攪拌した。4時間後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロ

トグラフィーで精製し、標記化合物（696 mg）を微黄色オイルとして得た。

〔工程2〕メチル 5- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール - 7-カルボキシレート

工程1で得たメチル 5-ブロモ-1- { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール-7-カルボキシレートを用いて、実施例6工程2と同様の方法により、2- (トリフルオロメチル) ベンズアミドの代わりにカルバミン酸ベンジルを用い、標記化合物を微黄色オイルとして得た。

〔工程3〕メチル 5-アミノ-1- { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール-7-カルボキシレート

メチル 5- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール-7-カルボキシレート（364 mg）のMeOH（10 mL）溶液に5%パラジウム炭素（55 mg）を加え、常圧水素雰囲気下終夜撹拌した。反応液をセライト濾過し、MeOHにて洗浄した。母液を減圧濃縮し標記化合物（234 mg）を緑色粉末として得た。

〔工程4〕メチル 5- ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール-7-カルボキシレート

メチル 5-アミノ-1- { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール-7-カルボキシレート（231 mg）を用いて、実施例1工程4と同様の方法により標記化合物（323 mg）を無色粉末として得た。

〔工程5〕5- ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H-インダゾール-7-カルボン酸

メチル 5- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-インダゾール-7-カルボキシレート (321 mg) を用いて、実施例1工程5と同様の方法により標記化合物 (291 mg) を無色粉末として得た。

[工程6] N-シクロヘキシル-5- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-インダゾール-7-カルボキサミド

工程5で得た5- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-インダゾール-7-カルボン酸 (48 mg) のDMF溶液 (2 mL) にHBTU (46 mg)、トリエチルアミン (17 μ L) を加え室温で撹拌した。これにシクロヘキシルアミン (12.5 μ L) を加え同温で終夜撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン/酢酸エチル (10:1) にて固体化し濾取し、N-シクロヘキシル-5- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1- [2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] -インダゾール-7-カルボキサミド59 mgを無色粉末として得た。これをMeOH (2 mL) に溶解し、6N 塩酸 (2 mL) を加え、60~80℃オイルバス上にて撹拌した。10時間後溶媒を減圧留去し、残留物に氷水を加え析出物を濾取、乾燥し、標記化合物 (33 mg) を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 431 (M+H)⁺、R_t=1.91分 (method A)

元素分析値 C₂₂H₂₁F₃N₄O₂+0.1H₂Oとして

計算値 (%) C: 61.13 H: 4.94 N: 12.96

実測値 (%) C: 60.93 H: 4.91 N: 12.71

実施例10 N-[2- (トリフルオロメチル) ベンジル]-5- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-インダ

ゾールー 7-カルボキサミド

実施例 9 工程 6 と同様の方法により、シクロヘキシルアミンの代わりに、2-（トリフルオロメチル）ベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺, R_t = 2.05 分 (method A)

[0031] 実施例 11 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 2-アミノ-3-[(メトキシアセチル)アミノ]ベンゾエート

2,3-ジアミノ安息香酸メチル (3.0 g) の THF 溶液 (50 mL) に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.0 mL) を加え氷冷下で撹拌した。これにメトキシアセチルクロリド (1.81 mL) の THF 溶液 (10 mL) をゆっくり滴下した。そのまま同温で 3 時間撹拌後、飽和重曹水を加えた後 THF を減圧留去した。残留物に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.60 g) を淡黄色粉末として得た。

[工程 2] メチル 2-（メトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-アミノ-3-[(メトキシアセチル)アミノ]ベンゾエート (280 mg) を酢酸 (6 mL) に溶解し、100℃で 0.5 時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸を減圧留去し得られた残留物に氷冷下で飽和重曹水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (241 mg) を淡黄色粉末として得た。

[工程 3] メチル 2-（メトキシメチル）-6-ニトロ-1H-ベンズイ

ミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程2と同様の方法により、メチル 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (240 mg) を用い、標記化合物 (274 mg) を無色粉末として得た。

[工程4] メチル 6-アミノ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程3と同様の方法により、メチル 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (271 mg) を用い、標記化合物 (202 mg) を黄色粉末として得た。

[工程5] メチル 2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程4と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 6-アミノ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (200 mg) を用い、標記化合物 (281 mg) を無色粉末として得た。

[工程6] 2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1工程5と同様の方法により、メチル 6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (278 mg) を用い、標記化合物 (263 mg) を無色粉末として得た。

[工程7] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

ル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 5 3 m g) の DMF 溶液 (5 m L) に、HBTU (1 7 8 m g) 、トリエチルアミン (6 5 μ L) を加え室温で攪拌下、3 - クロロ - 2 - メチルアニリン (5 6 μ L) を加え、終夜攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (1 6 5 m g) を無色粉末として得た。

[工程 8] N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

工程 7 で得られた N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (1 6 5 m g) を EtOH (3 m L) に懸濁し、1 M 塩酸 (0 . 3 2 m L) を加え攪拌、均一溶液とした後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルから粉末化し濾取、乾燥し、標記化合物 (1 6 7 m g) を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺、R_t = 2.41 分 (method A)

元素分析値 C₂₅H₂₀ClF₃N₄O₃ · HCl + 1.0H₂O として

計算値 (%) C : 52.55 H : 4.06 N : 9.81

実測値 (%) C : 52.35 H : 3.96 N : 9.89

実施例 12 2 - メチル - N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] -

6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにアセチルクロリドを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を微黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺, R_t=1.74分 (method A)

元素分析値 C₂₅H₁₈F₆N₄O₂·HCl+1.5H₂Oとして

計算値(%) C: 51.42 H: 3.80 N: 9.60

実測値(%) C: 51.68 H: 3.81 N: 9.45

実施例 13 N-シクロヘキシル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにアセチルクロリドを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を微黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺, R_t=1.52分 (method A)

実施例 14 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにアセチルクロリドを用い、標記化合物を微黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺, R_t=2.10分 (method A)

実施例 15 N-シクロペンチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール

－４－カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりにアセチルクロリドを、３クロロ－２－メチルアニリンの代わりにシクロペンチルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 431 (M+H)⁺、R_t = 1.39 分 (method A)

実施例 16 N－シクロブチル－２－メチル－６－（{[２－（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりにアセチルクロリドを、３クロロ－２－メチルアニリンの代わりにシクロブチルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 417 (M+H)⁺、R_t = 1.29 分 (method A)

実施例 17 N－（３クロロ－２－メチルフェニル）－２－エチル－６－（{[２－（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりにプロピオニルクロリドを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺、R_t = 2.39 分 (method A)

実施例 18 N－シクロヘキシル－２－エチル－６－（{[２－（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりにプロピオニルクロリドを、３クロロ－２－メチルアニリンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺、R_t = 1.75 分 (method A)

o d A)

実施例 19 2-エチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりにプロピオニルクロリドを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 535 (M+H)⁺, R_t = 1.96 分 (method A)

実施例 20 N-シクロヘキシル-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺, R_t = 1.97 分 (method A)

[0032] 実施例 21 2-(メトキシメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 の工程 1 ～工程 7 に準じて、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 551 (M+H)⁺, R_t = 2.12 分 (method A)

実施例 22 2-(メトキシメチル)-N-(2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H

ーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3ークロロー2ーメチルアニリンの代わりにオルトトルイジンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺、R_t=1.06分 (method B)

実施例 23 2ー(メトキシメチル)ーNー(4ーメチルフェニル)ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3ークロロー2ーメチルアニリンの代わりにパラトルイジンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺、R_t=1.06分 (method B)

実施例 24 Nー(2ークロロベンジル)ー2ー(メトキシメチル)ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3ークロロー2ーメチルアニリンの代わりに2ークロロベンジルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺、R_t=2.04分 (method A)

実施例 25 2ー(メトキシメチル)ーNー(4ーメチルベンジル)ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3ークロロー2ーメチルアニリンの代わりに4ーメチルベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺、R_t=1.99分 (method A)

実施例 26 Nー(4,4ージフルオロシクロヘキシル)ー2ー(メトキシ

メチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに4, 4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺, R_t = 1.88 分 (method A)

実施例 27 N - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに4-tert-ブチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 525 (M+H)⁺, R_t = 1.63 分 (method B)

実施例 28 2 - (メトキシメチル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに1-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 537 (M+H)⁺, R_t = 1.39 分 (method B)

実施例 29 N - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2, 4-ジメチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺, R_t = 1.24分 (method B)

実施例30 N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-4-メチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺, R_t = 1.42分 (method B)

[0033] 実施例31 N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3,4-ジメチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺, R_t = 1.22分 (method B)

実施例32 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-クロロ-4-メチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺, R_t = 1.46分 (method B)

実施例33 N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩

酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに5-アミノインダンを用い、標記化合物を灰色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺, R_t = 2.36 分 (method A)

実施例 34 2-(メトキシメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺, R_t = 2.44 分 (method A)

実施例 35 N-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の THF 溶液 (2 mL) を氷冷下で攪拌し、触媒量の DMF を加えた後、塩化オキサリル (7.7 μL) を添加した。1 時間後、塩化オキサリル (7.7 μL) を追加し、更に 1 時間攪拌した後、揮発成分を減圧留去した。残留物を THF (2 mL) に溶解し、2-フルオロアニリン (8.8 μL)、トリエチルアミン (11 μL) の順に加え、1 時間室温で攪拌した。反応液に飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残留物を n-ヘキサン/ジエチルエーテルにて固体化し、標記化合物 (21 mg) を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺, R_t=2.14分 (method A)

実施例36 2-(メトキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-6-
-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例11の工程1～工程7に準じて、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにオルト-アニシジンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 499 (M+H)⁺, R_t=2.07分 (method A)

実施例37 2-(メトキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-6-
-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例11の工程1～工程7に準じて、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにパラ-アニシジンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 499 (M+H)⁺, R_t=1.96分 (method A)

実施例38 N-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメ
チル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)ア
ミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例11の工程1～工程7に準じて、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-ブromo-2-メチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺, R_t=2.45分 (method A)

実施例39 N-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-2-(メトキシメ
チル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)ア
ミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わ

りに3-クロロ-2-メチルベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.19分 (method A)

実施例40 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例35と同様の方法により、2-フルオロアニリンの代わりに2,6-ジフルオロアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺, R_t = 1.94分 (method A)

[0034] 実施例41 N-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (実施例38) (85mg) のDMF溶液 (0.5mL) にシアン化亜鉛 (60%含有, 60mg) を加え、脱気後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (88mg) を加え、100℃で24時間攪拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (14mg) を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺, R_t = 1.02分 (method B)

実施例42 2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-{ [3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボ

キサミド 二塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(アミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 552 (M+H)⁺、 R_t = 1.86 分 (method A)

実施例 43 N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-6-メチルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺、 R_t = 2.35 分 (method A)

実施例 44 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-(シアノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (EP 1479681 に記載の方法に準じて合成) (226 mg) の濃硫酸 (5 mL) 溶液を氷冷下で攪拌し、硝酸カリウム (117 mg) を数回に分けてゆっくり加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ3N水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。残留物をMeOHにて洗浄し濾取、乾燥し、標記化合物 (243 mg) を得た。

[工程2] メチル 6-アミノ-2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1 1工程4と同様の方法により、メチル 2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

[工程3] メチル 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1 工程4と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 6-アミノ-2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を橙色粉末として得た。

[工程4] 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1 工程5と同様の方法により、メチル 6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

[工程5] 2-(2-アミノ-2-オキソエチル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例1 1工程7と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-(

{ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2- (2-アミノ-2-オキソエチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を微黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺, R_t = 1. 86分 (method A)

実施例45 2- (2-アミノ-2-オキソエチル) -N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11工程7と同様の方法により、2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2- (2-アミノ-2-オキソエチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2- (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを用い、標記化合物を微黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 564 (M+H)⁺, R_t = 1. 72分 (method A)

実施例46 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

[工程1] メチル 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (実施例1工

程4) (189 mg) のTHF溶液 (5 mL) を氷冷下で攪拌し、NaH (60%、25 mg) をゆっくり加えて同温で30分攪拌後、室温にて更に1時間攪拌した。再び氷冷下で攪拌し、ヨウ化メチル (81 μ L) をゆっくり加えた後、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (78 mg) を無色粉末として得た。

[工程2] 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1 工程5と同様の方法を用い、メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートに代わってメチル 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

[工程3] N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例11 工程7と同様の方法により、2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸に代わって1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を無色粉末として得た。
MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺、R_t = 1.44分 (method B)

実施例47 N-シクロヘキシル-1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール

－4－カルボキサミド

実施例46と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

実施例48 1-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例46と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺、 R_t = 1.06分 (method B)

実施例49 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例46と同様の方法により、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺、 R_t = 2.53分 (method A)

実施例50 N-シクロヘキシル-1-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例46と同様の方法により、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺、 R_t = 2.14分 (method A)

[0035] 実施例51 1-エチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-

6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例46と同様の方法により、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 535 (M+H)⁺, R_t=2.28分 (method A)

実施例52 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

[工程1] 6-ブロモ-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボン酸

5-ブロモ-3-ヒドロキシアントラニル酸 (Eur. J. Med. Chem., 1999, 34, 729に記載の方法に準じて合成) (400mg) のキシレン溶液 (30mL) にアセチルクロリド (135μL)、トリエチルアミン (265μL)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (130mg) を加えて8時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (471mg) を得た。

[工程2] 6-ブロモ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

6-ブロモ-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボン酸 (136mg) のDMF溶液 (2mL) にHBTU (242mg)、トリエチルアミン (110μL) を加え室温で攪拌下、3-クロロ-2-メチルアニリン (76μL) を加えた。終夜攪拌後、反応液を氷水に加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーで精製し、標記化合物（53 mg）を白色粉末として得た。

[工程3] N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-メチル-6-（
 { [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1, 3-
 ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

実施例6工程2と同様の方法により、エチル 5-ブロモ-2, 3-ジヒ
 ドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレートに代わり、6-ブロモ-
 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-メチル-1, 3-ベンズオ
 キサゾール-4-カルボキサミドを用い、標記化合物を白色粉末として得た
 。

MS (ESI) m/z 488 (M+H)⁺, R_t = 1.96分 (method B)

実施例53 2-メチル-N-[2-（トリフルオロメチル）ベンジル]-6-
（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-
1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

[工程1] 6-ブロモ-2-メチル-N-[2-（トリフルオロメチル）ベ
 ンジル]-1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

実施例52工程2と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリン
 の代わりに、2-（トリフルオロメチル）ベンジルアミンを用い、標記化
 合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-メチル-N-[2-（トリフルオロメチル）ベンジル]-6-
 -（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1
 , 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

実施例6工程2と同様の方法により、エチル 5-ブロモ-2, 3-ジヒ
 ドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレートに代わり、6-ブロモ-
 2-メチル-N-[2-（トリフルオロメチル）ベンジル]-1, 3-ベン
 ズオキサゾール-4-カルボキサミドを用い、標記化合物を白色粉末として
 得た。

MS (ESI) m/z 522 (M+H)⁺, R_t = 2.49分 (method B)

d A)

実施例 5 4 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - エチル - 6 -
({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 ,
3 - ベンズオキサゾール - 4 - カルボキサミド

[工程 1] 6 - ブロモ - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンズオキサゾール - 4 - カ
ルボン酸

実施例 5 2 工程 1 と同様の方法により、アセチルクロリドの代わりに、プ
ロピオニルクロリドを用い、標記化合物を得た。

[工程 2] 6 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - エ
チル - 1 , 3 - ベンズオキサゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 5 2 工程 2 と同様の方法により、6 - ブロモ - 2 - メチル - 1 , 3
- ベンズオキサゾール - 4 - カルボン酸の代わりに、6 - ブロモ - 2 - エチ
ル - 1 , 3 - ベンズオキサゾール - 4 - カルボン酸を用い、標記化合物を得
た。

[工程 3] N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - エチル - 6 - (
{ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 , 3
- ベンズオキサゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 6 工程 2 と同様の方法により、エチル 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - カルボキシレートに代わり、6 - ブロモ -
N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンズオ
キサゾール - 4 - カルボキサミドを用い、標記化合物を粉末として得た。

MS (ESI) m/z 502 (M + H) ⁺、R t = 2.29 分 (m e t h o
d B)

実施例 5 5 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - エトキシ - 6
- ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1
H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

[工程 1] メチル 2 - エトキシ - 6 - ニトロ - 1 H - ベンズイミダゾール
- 4 - カルボキシレート

メチル 2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (J. Med. Chem., 1993, 36, 2182に記載の方法に準じて合成) (500 mg) の濃硫酸溶液 (5 mL) を氷冷下で攪拌し、硝酸カリウム (275 mg) を少量ずつ加えた後、室温にて攪拌した。2.5時間後、反応液を氷に注ぎ水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物 (595 mg) を白色粉末として得た。

[工程2] メチル 6-アミノ-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程3と同様の方法により、メチル 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-エトキシ-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[工程3] メチル 2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程4と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 6-アミノ-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

[工程4] 2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1工程5と同様の方法により、メチル 6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を無色粉末として

得た。

[工程 5] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 工程 7 と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに、2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺, R_t=1.72 分 (method B)

実施例 56 2-エトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 55 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 551 (M+H)⁺, R_t=1.32 分 (method B)

実施例 57 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-クロロ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに3-クロロ-2, 2-ジメチルプロピオニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺, R_t=2.75 分 (method B)

o d A)

実施例 58 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(ジメチルアミノ) メチル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 2- (クロロメチル) -6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 工程 2 と同様の方法により、メチル 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2- (クロロメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (WO 2003/106430 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を微黄色粉末として得た。

[工程 2] メチル 2- [(ジメチルアミノ) メチル] -6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2- (クロロメチル) -6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (72 mg) のアセトニトリル溶液 (3 mL) に 2 M ジメチルアミン/MeOH 溶液 (1.3 mL) を加え、80℃にて一晩撹拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (68 mg) を微黄色固体として得た。

[工程 3] メチル 6-アミノ-2- [(ジメチルアミノ) メチル] -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 工程 3 と同様の方法により、メチル 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2- [(ジメチルアミノ) メチル] -6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を黄色アモルファスとして得た。

[工程 4] メチル 2- [(ジメチルアミノ) メチル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 工程 4 と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートに代わり、メチル 6-アミノ-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

[工程 5] 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例 1 工程 5 と同様の方法により、メチル 6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートに代わり、メチル 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を黄色アモルファスとして得た。

[工程 6] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 工程 7 と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸に代わり、2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺, R_t = 1.54 分 (method A)

実施例 59 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メチルプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドに代わり、

ソバレリルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺, R_t = 1.95分 (method B)

実施例60 2-(2-メチルプロピル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにイソバレリルクロリドを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺, R_t = 1.20分 (method B)

[0036] 実施例61 tert-ブチル 3-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}アゼチジン-1-カルボキシレート

実施例11の工程1～工程7に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボニルクロリド(US6020368に記載の方法に準じて合成)を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 628 (M+H)⁺, R_t = 1.87分 (method B)

実施例62 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(メチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

[工程1] メチル 2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル)アミノ]メチル}-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキ

シレート

メチル 2-（クロロメチル）-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（実施例58工程1）（72mg）のアセトニトリル溶液（2mL）に40%メチルアミン／MeOH溶液（0.27mL）を加え、80℃にて攪拌した。1時間後、溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物（68mg）を脱水THF（2mL）に溶解し、トリエチルアミン（93μL）を加え氷冷攪拌下、ジ-tert-ブチルジカルボナート（141μL）を加えた。3時間後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（54mg）を微黄色アモルファスとして得た。

〔工程2〕メチル 6-アミノ-2- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程3と同様の方法により、メチル 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } -6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を黄色アモルファスとして得た。

〔工程3〕メチル 2- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1工程4と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 6-アミノ-2- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を微黄

色アモルファスとして得た。

[工程4] 2- { [(t e r t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1 工程5と同様の方法により、メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2- { [(t e r t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を黄色アモルファスとして得た。

[工程5] N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(メチルアミノ) メチル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例1 1 工程7と同様の方法により、2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに、2- { [(t e r t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、2- { [(t e r t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (9 m g) を得た。これを塩化メチレン (1 m L) に溶解し、氷冷下で攪拌下、T F A (0. 5 m L) を加え、0. 5 時間攪拌した。反応液に氷を加え飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(メチルアミノ) メチル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)

ー1 H-ベンズイミダゾールー4-カルボキサミド (5 mg) を微黄色粉末として得た。これを MeOH (0.5 mL) に溶解し、1 M 塩酸 (2 当量) にて処理、濃縮し、標記化合物 (5 mg) を微黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 1.55 分 (method A)

実施例 63 {4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-2-イル}メチル アセテート

[工程 1] メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-ニトロ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-(クロロメチル)-6-ニトロ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (実施例 58 工程 1) (99 mg) の DMF 溶液 (1 mL) に酢酸ナトリウム (17 mg) を加え、50℃にて攪拌した。6 時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (65 mg) を無色粉末として得た。

[工程 2] メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-アミノ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 工程 3 と同様の方法により、メチル 6-ニトロ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-ニトロ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[工程 3] メチル 2-[(アセチルオキシ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 工程 4 と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-[(アセチル

ルオキシ)メチル] - 6 - アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレートを用い、標記化合物を微黄色アモルファスとして得た。

[工程4] 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例1 工程5と同様の方法により、メチル 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレートの代わりに、メチル 2 - [(アセチルオキシ) メチル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレートを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

[工程5] { 4 - [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } メチル アセテート

2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 (50 mg)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (49 μ L) の塩化メチレン - THF (1 : 1) 混液 (2 mL) を氷冷下で攪拌し、アセチルクロリド (19 μ L) を加えた後、一晩室温で攪拌した。反応液を冷えた10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残留物をDMF (3 mL) に溶解し、HBTU (65 mg)、トリエチルアミン (24 μ L) を加え室温で攪拌下、3 - クロロ - 2 - メチルアニリン (16 μ L) を添加した。一晩攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (6 mg) を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺、R_t = 2.41分 (me t

h o d A)

実施例 6 4 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(2 R) -
テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボ
キサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに (2 R) - テトラヒドロ - 2 - フランカルボニルクロリド (WO 2 0 0 6 / 7 9 6 4 2 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 4 3 (M + H) ⁺、R t = 2 . 5 6 分 (m e t h o d A)

元素分析値 C₂₇H₂₂ClF₃N₄O₃ · HCl + 1 . 5 H₂O として

計算値 (%) C : 5 3 . 4 8 H : 4 . 3 2 N : 9 . 2 4

実測値 (%) C : 5 3 . 2 6 H : 4 . 1 7 N : 9 . 1 9

実施例 6 5 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - N - [2
- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カ
ルボキサミド

実施例 1 1 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに (2 R) - テトラヒドロ - 2 - フランカルボニルクロリド (WO 2 0 0 6 / 7 9 6 4 2 に記載の方法に準じて合成) を、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンの代わりに 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 7 7 (M + H) ⁺、R t = 2 . 2 5 分 (m e t h o d A)

実施例 6 6 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(2 S) -
テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボ

キサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに (2S) - テトラヒドロ - 2 - フランカルボニルクロリド (WO 2006 / 79642 に記載の方法に準じて合成) を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺, R_t = 2.56 分 (method A)

実施例 67 2 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに (2S) - テトラヒドロ - 2 - フランカルボニルクロリド (WO 2006 / 79642 に記載の方法に準じて合成) を、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンの代わりに 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 577 (M+H)⁺, R_t = 2.25 分 (method A)

実施例 68 2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

tert - ブチル 3 - { 4 - [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } アゼチジン - 1 - カルボキシレート (実施例 61) (50 mg) の塩化メチレン溶液 (2 mL) にチオアニソール (50 μL) を加え氷冷攪拌下、TFA (1 mL) を加えた後、室温にて攪拌した。2 時間後、反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチ

ルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。n-ヘキサン／酢酸エチルにて粉末化した後、濾取、乾燥し、2-(アゼチジン-3-イル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (38 mg) を得た。これをTHF (1 mL) に溶解し、ピリジン (23 μ L) を加え氷冷下で攪拌した。これにアセチルクロリド (7.7 μ L) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (7.5 mg) を得た。これをMeOH (0.5 mL) に溶解し、1M 塩化水素／MeOHにて処理、濃縮し、標記化合物 (5.5 mg) を微灰色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 570 (M+H)⁺, R_t=1.98分 (method A)

実施例69 tert-ブチル (2S)-2-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート

実施例11の工程1～工程7に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりにtert-ブチル (2S)-2-(クロロカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (Tetrahedron Asymmetry, 2007, 18, 2011に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 642 (M+H)⁺, R_t=2.77分 (method A)

実施例 70 tert-ブチル (2R)-2-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート

実施例 11 の工程 1 ～ 工程 7 に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりに tert-ブチル (2R)-2-(クロロカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (Tetrahedron Asymmetry, 2007, 18, 2011 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 642 (M+H)⁺, Rt = 2.77 分 (method A)

[0037] 実施例 71 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩

tert-ブチル (2S)-2-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート (26 mg) (実施例 69) の酢酸エチル溶液 (2 mL) に 4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に n-ヘキサンを加えて析出物を濾取し、乾燥し、標記化合物 (20 mg) を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺, Rt = 1.65 分 (method A)

実施例 72 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(2S) -ピロリジン-2-イル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (実施例 7 1) (25 mg) の MeOH 溶液 (0.4 mL) に 38% ホルムアルデヒド水溶液 (7.2 μ L) を加え、室温にて一晩攪拌した。これに 2-ピコリン-ボラン (10 mg) を加えて 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (11 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺, R_t = 1.67 分 (method A)

実施例 7 3 2- [(2S) -1-アセチルピロリジン-2-イル] -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(2S) -ピロリジン-2-イル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (実施例 7 1) (26 mg) の THF 溶液 (0.5 mL) にピリジン (12 μ L) を加え、氷冷下で攪拌した。これにアセチルクロリド (5.1 μ L) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (15 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 584 (M+H)⁺, R_t = 2.26 分 (method A)

実施例 7 4 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(2-メトキシエトキシ) メチル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに 2- (メトキシエトキシ) アセチルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺, R_t = 2.43 分 (method A)

実施例 75 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) -6- ({[2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに 3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイルクロリド (Bull. Chem. Soc. Jpn., 2001, 74, 1695 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺, R_t = 2.82 分 (method A)

実施例 76 2-tert-ブチル-N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({[2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに塩化ピバロイルを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺, R_t = 3.03 分 (method A)

実施例 77 2-tert-ブチル-6- ({[2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -N- {[3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに塩

化ピバロイルを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(アミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 564 (M+H)⁺, R_t = 2.39分 (method A)

実施例78 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに3-エトキシプロピオニルクロリド (EP1803350に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺, R_t = 2.69分 (method A)

実施例79 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(エトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにエトキシアセチルクロリド (US2004/39038に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.77分 (method A)

実施例80 2-(エトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-{ [3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにエトキシアセチルクロリド (US2004/39038に記載の方法に準じて

合成)を、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-(アミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 566 (M+H)⁺, R_t = 2.18分 (method A)

[0038] 実施例 81 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに3-メトキシプロピオニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.58分 (method A)

実施例 82 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにtert-ブチルアセチルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺, R_t = 3.25分 (method A)

実施例 83 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺, R_t = 2.91分 (method A)

実施例84 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メチルペンタン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに2, 2-ジメチルペンタノイルクロリド (J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 1518に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺, R_t = 3.16分 (method B)

実施例85 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに1-メチル-シクロプロパンカルボニルクロリド (WO2009/68512に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t = 3.16分 (method A)

元素分析値 $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot HCl + 1.0H_2O$ として

計算値 (%) C: 55.78 H: 4.33 N: 9.64

実測値 (%) C: 55.48 H: 3.94 N: 9.63

実施例86 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに塩

化ピバロイルを、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-クロロ-4-メチルアニリン用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺, R_t = 2.83分 (method B)

実施例87 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] メチル 6-アミノ-2-tert-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例11工程1～工程4と同様の方法により、工程1のメトキシアセチルクロリドの代わりに塩化ピバロイルを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-tert-ブチル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1工程4、工程5と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 6-アミノ-2-tert-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの代わりに2,5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を得た。

[工程3] 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11工程7、工程8と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2-tert-ブチル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺, R_t = 2.97分 (method B)

実施例88 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11工程7、工程8と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2-tert-ブチル-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ }-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-クロロ-4-メチルアニリンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺, R_t = 3.05分 (method B)

実施例89 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例11の工程1～工程7に準じて、メトキシアセチルクロリドの代わりに1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボニルクロリド (WO 2005/23773に記載の方法に準じて合成)を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺, R_t = 3.15分 (method A)

実施例90 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

[工程1] 2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-({[2-(トリフ

ルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例 46 と同様の方法により、メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用いて、標記化合物を得た。

[工程 2] N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 工程 7 と同様の方法により、2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに 2- (メトキシメチル) - 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.58 分 (method A)

[0039] 実施例 91 N- (2-クロロベンジル) - 2- (メトキシメチル) - 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 の [工程 7] と同様の方法により、2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに 2- (メトキシメチル) - 1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに 2-クロロベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.25分 (method A)

実施例92 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] 6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

メチル 2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (実施例11工程3) (4.8g) のMeOH懸濁液 (120mL) に水酸化リチウム水和物 (4.56g)、水 (54mL) を加え、室温で16時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応液に1N塩酸をゆっくり加え酸性 (pH≒2) とし、析出物を濾取、乾燥し、2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (4.6g) を得た。2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (4.6g) のDMF溶液 (90mL) に、HBTU (8.23g)、トリエチルアミン (2.19g)、3-クロロ-2-メチルアニリン (3.07g) の順に加え、18時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、1時間攪拌後、析出物を濾取し、水、酢酸エチルの順に洗浄し、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (7.2g) を淡黄色粉末として得た。N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (7.2g) のMeOH-THF (1:1、120mL) 溶液に1%白金+0.1%銅-活性炭 (デグサタイプCF105 R/W) (1.4g) を加え、水素雰囲気下 (3気圧) 攪拌した。4時間後、触媒を濾別し、母液を濃縮した。残留固体を酢酸エチルで洗浄し、6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (5.1g) を淡黄色粉末として得た。

[工程2] 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

6-アミノ-N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (40 mg) の THF 溶液 (1 mL) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (24 μ L) を加え、氷冷下で攪拌した。これに 2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリド (24 mg) を加え 3 時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg) を得た。これを酢酸エチル (2 mL) に溶解し、4 N 塩化水素/酢酸エチル (1.2 当量) にて処理し、析出物を濾取、乾燥し、標記化合物 (40 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺, R_t = 2.39 分 (method A)

実施例 93 6- { [(2-クロロ-4-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-メトキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 92 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2-クロロ-4-フルオロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺, R_t = 2.40 分 (method A)

実施例 94 6- { [(2-クロロ-5-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル)

ル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-5-フルオロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺、R_t = 2.41 分 (method A)

実施例 9 5 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺、R_t = 2.36 分 (method A)

実施例 9 6 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロニコチノイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺、R_t = 2.16 分 (method A)

実施例 9 7 6-{[(2-ブロモフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-ブロモベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t = 2.39分 (method A)

実施例 98 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 92 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2,6-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺, R_t = 2.46分 (method A)

実施例 99 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 92 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2,5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺, R_t = 2.54分 (method A)

実施例 100 6-{[(2-クロロ-3-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 92 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-3-フルオロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺, R_t = 2.43分 (method A)

[0040] 実施例 101 6-{[(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メト

キシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 519 (M+H)⁺, R_t = 2.46 分 (method A)

実施例 102 6- {[(2-ブロモ-6-クロロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メトキシメチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-6-ブロモベンゾイルクロリド (WO 2008/124575 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺, R_t = 2.50 分 (method A)

実施例 103 6- {[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メトキシメチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メトキシメチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg) の DMF 溶液 (1.5 mL) に HBTU (66 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (30 μL)、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸 (38 mg) の順に加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、6- {[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メトキシメチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (46 m

g) を得た。これを酢酸エチル (2 mL) に溶解し、4 N 塩化水素／酢酸エチル (1.2 当量) にて処理し、析出物を濾取、乾燥し、標記化合物 (24 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺, R_t = 2.44 分 (method A)

実施例 104 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに 2-クロロ-6-メチル安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺, R_t = 2.44 分 (method A)

実施例 105 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに 2-クロロ-4-メチル安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺, R_t = 2.47 分 (method A)

実施例 106 6-{[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに 5-ブロモ-2-クロロ安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺, R_t = 2.62 分 (method A)

o d A)

実施例 107 6- { [(2-ブロモ-5-クロロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-クロロ安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺, R_t = 2.63 分 (method A)

実施例 108 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- { [(2-クロロ-5-メチルフェニル) カルボニル] アミノ } -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2-クロロ-5-メチル安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺, R_t = 2.54 分 (method A)

実施例 109 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [5-メチル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに5-メチル-2- (トリフルオロメチル) 安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.59 分 (method A)

実施例 110 6- ({ [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (

メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2, 5-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)⁺, R_t = 2.76分 (method A)

[0041] 実施例111 6-({[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ) - N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-(メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2, 4-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)⁺, R_t = 2.80分 (method A)

実施例112 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6-({[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ) - 2-(メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 535 (M+H)⁺, R_t = 2.68分 (method A)

実施例113 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6-({[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ) - 2-(メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 551 (M+H)⁺, R_t = 2.76 分 (method A)

実施例 114 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-[(2-クロロ-5-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル)カルボニル]アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

アルゴン雰囲気下、2-イソプロポキシエタノール (172 μ L) の NMP 溶液 (1.5 mL) にカリウム *tert*-ブトキシド (168 mg) を加え室温で攪拌した。10 分後、反応液に2-クロロ-5-フルオロ安息香酸 (87 mg) を加えた後、130°C にて4時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却した後、水を加え、1N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、粗2-クロロ-5-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エトキシ]安息香酸を得た。これをDMF (2 mL) に溶解し、HATU (61 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (29 μ L)、6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg) の順に加え室温で攪拌した。12 時間後、反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-[(2-クロロ-5-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル)カルボニル]アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (41 mg) を白色粉末として得た。これを酢酸エチル (2 mL)

に溶解し、4 N塩化水素／酢酸エチル（1.2当量）にて処理し、析出物を濾取、乾燥し、標記化合物（28 mg）を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)⁺、R_t=3.14分 (method A)

実施例115 6-（{[2-クロロ-5-（2-エトキシエトキシ）フェニル]カルボニル}アミノ）-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例114と同様の方法により、2-イソプロポキシエタノールの代わりに2-エトキシエタノールを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺、R_t=2.71分 (method A)

実施例116 6-（{[2-クロロ-5-（3-メトキシプロピル）フェニル]カルボニル}アミノ）-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2-クロロ-5-（3-メトキシプロピル）安息香酸（Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 2204に記載の方法に準じて合成）を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺、R_t=2.73分 (method A)

実施例117 6-（{[5-（3-tert-ブトキシ-1-プロピニル）-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ）-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに5-（3-tert-ブトキシ-1-プロピニル）-2-クロロ安

息香酸（参考例6）を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 593 (M+H)⁺, R_t=3.17分 (method A)

実施例118 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロピル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに5-(3-tert-ブトキシプロピル)-2-クロロ安息香酸（参考例7）を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)⁺, R_t=3.28分 (method A)

実施例119 6-({[2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)安息香酸（参考例8）を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 569 (M+H)⁺, R_t=2.64分 (method A)

実施例120 6-({[2-クロロ-5-(エトキシメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例103と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2-クロロ-5-(エトキシメチル)安息香酸（参考例1）を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺, R_t=2.52分 (method A)

o d A)

[0042] 実施例 1 2 1 6 - [({ 2 - クロロ - 5 - [(2 - エトキシエトキシ) メチル] フェニル } カルボニル) アミノ] - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 0 3 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - クロロ - 5 - [(2 - エトキシエトキシ) メチル] 安息香酸 (参考例 2) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI +) m / z 585 (M + H) ⁺、R t = 2. 51 分 (m e t h o d A)

実施例 1 2 2 6 - ({ [2 - クロロ - 5 - (2 - シクロプロピルエチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 1 0 3 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - クロロ - 5 - (2 - シクロプロピルエチル) 安息香酸 (参考例 4) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI +) m / z 551 (M + H) ⁺、R t = 2. 92 分 (m e t h o d A)

実施例 1 2 3 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - クロロ - 5 - (2 - フェニルエチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 0 3 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - クロロ - 5 - (2 - フェニルエチル) 安息香酸 (参考例 5) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI +) m / z 587 (M + H) ⁺、R t = 2. 98 分 (m e t h o d A)

実施例 1 2 4 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-シクロペンチル-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

〔工程 1〕メチル 2-シクロペンチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 1 工程 1～工程 3 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

〔工程 2〕6-アミノ-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-シクロペンチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 9 2 工程 1 と同様の方法により、メチル 2-（メトキシメチル）-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 2-シクロペンチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

〔工程 3〕N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-シクロペンチル-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、6-アミノ-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの代わりに6-アミノ-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-シクロペンチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、2-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 541（M+H）⁺、R_t=3.21分（method A）

実施例 1 2 5 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-シクロペンチル-6-（{[（2,5-ジクロロフェニル）カルボニル]アミノ}-1H

ーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、6ーアミノーNー（3ークロロー2ーメチルフェニル）ー2ー（メトキシメチル）ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミドの代わりに6ーアミノーNー（3ークロロー2ーメチルフェニル）ー2ーシクロペンチルー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミドを、2ークロロー6ーフルオロベンゾイルクロリドの代わりに、2, 5ージクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺, R_t = 3.32 分 (method A)

実施例 1 2 6 6ー{[(2ークロロー6ーフルオロフェニル)カルボニル]アミノ}ーNー（3ークロロー2ーメチルフェニル）ー2ーシクロペンチルー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例 9 2 工程 2 と同様の方法により、6ーアミノーNー（3ークロロー2ーメチルフェニル）ー2ー（メトキシメチル）ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミドの代わりに6ーアミノーNー（3ークロロー2ーメチルフェニル）ー2ーシクロペンチルー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 525 (M+H)⁺, R_t = 3.24 分 (method A)

実施例 1 2 7 6ー{[(2ークロロー6ーフルオロフェニル)カルボニル]アミノ}ーNー（3ークロロー2ーメチルフェニル）ー2ー[(2R)ーテトラヒドロフランー2ーイル]ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 6ーニトロー2ー[(2R)ーテトラヒドロフランー2ーイル]ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキシレート

実施例 1 1 工程 1 ～工程 3 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに(2R)ーテトラヒドロー2ーフランカルボニルクロリド (W

02006/79642に記載の方法に準じて合成)を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[工程2] 6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例92工程1と同様の方法により、メチル 2-(メトキシメチル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 6-ニトロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートをを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

[工程3] 6-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例92工程2と同様の方法により、6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの代わりに6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t=2.75分 (method A)

実施例128 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例92工程2と同様の方法により、6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール

ルー 4-カルボキサミドの代わりに 6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺, R_t=2.80 分 (method A)

実施例 129 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 92 工程 2 と同様の方法により、6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの代わりに 6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺, R_t=2.86 分 (method A)

実施例 130 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに (S)-(-)-2-ピロリドン-5-カルボニルクロリド (Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2259 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺, R_t = 2.03分 (method A)

[0043] 実施例 131 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、メトキシアセチルクロリドの代わりに (R)-(+)-2-ピロリドン-5-カルボニルクロリド (Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2259 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺, R_t = 2.03分 (method A)

実施例 132 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

2,3-ジアミノ安息香酸メチル (680mg)、エチル 3-アミノ-3-エトキシアクリレート塩酸塩 (880mg) の EtOH 溶液 (12mL) を 60℃ にて攪拌した。2 時間後、EtOH を減圧留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (1.14g) を淡黄色固体として得た。

[工程 2] メチル 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 11 工程 3～工程 5 と同様の方法により、出発原料としてメチル 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 2-

(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[工程3] メチル 2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (80 mg) にピロリジン (1 mL) を加え、70℃にて攪拌した。30分後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、酢酸エチル層を減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (74 mg) を白色粉末として得た。

[工程4] 2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

メチル 2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (74 mg)、水酸化リチウム水和物 (66 mg) のMeOH-水 (1:1、2 mL) 溶液を50℃にて攪拌した。30分後、溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え氷冷攪拌下、1N 塩酸にて中和した。析出物を濾取し、ジエチルエーテルにて洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物 (60 mg) を淡黄色粉末として得た。

[工程5] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (30 mg)、HATU (30 mg) のD

MF 溶液 (0.5 mL) に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (28 μ L)、3-クロロ-2-メチルアニリン (10 μ L) を加え室温で攪拌した。15 分後、反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡黄色粉末 (28 mg) を得た。これを MeOH (1 mL) に懸濁し、2 N 塩化水素/EtOH 溶液 (1 当量) を加え、均一溶液となった後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化後、洗浄し、濾取した。減圧乾燥し、標記化合物 (20 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 584 (M+H)⁺、R_t = 2.24 分 (method A)

実施例 133 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 132 工程 3 と同様の方法により、ピロリジンの代わりに 40% ジメチルアミン水溶液および THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[工程 2] 2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例 132 工程 4 と同様の方法により、メチル 2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}

ル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを用い、
標記化合物を灰色粉末として得た。

[工程3] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例132工程5と同様の方法により、2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺, R_t=2.12分 (method A)

実施例134 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] メチル 2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例132工程3と同様の方法により、ピロリジンの代わりに40%メチルアミン水溶液およびTHFを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例132工程4と同様の方法により、メチル 2-[2-オキソ-2

ー（ピロリジンー１－イル）エチル］－６－（{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル］カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボキシレートの代わりにメチル ２－〔２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－６－（{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル］カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボキシレートを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

〔工程３〕 Ｎ－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－２－〔２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－６－（{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル］カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド 塩酸塩

実施例１３２工程５と同様の方法により、２－〔２－オキソ－２－（ピロリジンー１－イル）エチル］－６－（{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル］カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボン酸の代わりに２－〔２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］－６－（{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル］カルボニル}アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボン酸を用い、標記化合物を薄赤色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺、R_t = 1.98分 (method A)

実施例１３５ ２－クロロ－Ｎ－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－６－（{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル］カルボニル}アミノ）－１
Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

〔工程１〕 メチル ２－クロロ－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボキシレート

メチル ２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾールー４－カルボキシレート（US2009/186879に記載の方法に準じて合成）（2.0g）の塩化ホスホリル（18mL）溶液を120℃にて攪拌した。2.5時間後、過剰の塩化ホスホリルを減圧留去した。残留物に氷冷下

で、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（1.5 g）を白色粉末として得た。

〔工程2〕メチル 2-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1 工程2と同様の方法により、メチル 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（1.46 g）を用い、標記化合物（0.98 g）を淡黄色粉末として得た。

〔工程3〕メチル 6-アミノ-2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（0.87 g）のMeOH溶液（100 mL）に1%白金+0.1%銅-活性炭（デグサタイプCF105 R/W）（0.19 g）を加え、水素雰囲気下（0.2 MPa）にて攪拌した。4時間後、反応液をセライトにて濾過し、MeOHにて洗浄後、母液を濃縮し、標記化合物（0.78 g）を黄色粉末として得た。

〔工程4〕メチル 2-クロロ-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1 工程4と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 6-アミノ-2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（0.78 g）を用い、標記化合物（0.69 g）を無色粉末として得た。

〔工程5〕2-クロロ-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1 工程5と同様の方法により、メチル 6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール

ー４－カルボキシレートに代わって、メチル ２－クロロ－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキシレート（６８８ｍｇ）を用い、標記化合物（６２０ｍｇ）を白色粉末として得た。

[工程６] ２－クロロ－Ｎ－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド

２－クロロ－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボン酸（１．２７ｇ）ＴＨＦ（１３ｍＬ）溶液に氷冷下で攪拌し、塩化オキサリル（１．４２ｍＬ）を滴下した。これにＤＭＦ（５滴）を加えた後、室温にて２時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化オキサリルを減圧下留去した後、残留物にトルエンを加え減圧濃縮し、乾燥した。これをＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、３－クロロ－２－メチルアニリン（０．４２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．３ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下で攪拌しゆっくり滴下した。１時間後反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（０．５８ｇ）を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺, R_t = 2.56分 (method A)

実施例 136 N－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－２－[（２－メトキシエチル）アミノ]－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド
塩酸塩

２－クロロ－Ｎ－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド（４０ｍｇ、実施例 135）に２－メトキ

シエチルアミン（2 mL）を加え、ステンレス耐圧容器を用いて封管し、150℃にて攪拌した。17時間後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-〔（2-メトキシエチル）アミノ〕-6-（〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド（35 mg）を白色粉末として得た。これをMeOH（1 mL）に溶解し、2N塩化水素/EtOH溶液（1当量）を加え、攪拌後濃縮した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化し、析出物を濾取、乾燥することにより、標記化合物（28 mg）を白色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 546（M+H）⁺、R_t=1.80分（method A）

実施例137 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕-6-（〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに2-アミノエタノールを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 532（M+H）⁺、R_t=1.58分（method A）

実施例138 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メチルアミノ）-6-（〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩 実施例

136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに40%メチルアミン水溶液を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 502（M+H）⁺、R_t=1.69分（method A）

実施例139 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（エチルア

ミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} ア
ミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに
70%エチルアミン水溶液を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 1.80 分 (method A)

実施例 1 4 0 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(2, 2
- ジメチルプロピル) アミノ] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フ
ェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキ
サミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに
ネオペンチルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺, R_t = 2.22 分 (method A)

元素分析値 C₂₈H₂₇Cl₃N₅O₂ · HCl + 0.5 H₂O として

計算値 (%) C : 55.73 H : 4.84 N : 11.61

実測値 (%) C : 55.99 H : 4.75 N : 11.69

[0044] 実施例 1 4 1 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (シクロペ
ンチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボ
ニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに
シクロペンチルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺, R_t = 2.10 分 (method A)

実施例 1 4 2 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピペリジ
ン - 1 - イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボ
ニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに

ピペリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺, R_t = 2.54分 (method A)

実施例 143 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに1-メチルピペラジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺, R_t = 1.63分 (method A)

実施例 144 2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりにジエタノールアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 576 (M+H)⁺, R_t = 1.66分 (method A)

実施例 145 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに50%ジメチルアミン水溶液を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 2.13分 (method A)

元素分析値 C₂₅H₂₁ClF₃N₅O₂ · HCl + 0.5H₂Oとして

計算値 (%) C: 53.49 H: 4.13 N: 12.48

実測値 (%) C : 53.44 H : 4.17 N : 12.39

実施例 146 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(モルフォリン-4-イル)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 4-(2-アミノエチル)モルホリンを用い、標記化合物を桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 601 (M+H)⁺, R_t = 1.53 分 (method A)

実施例 147 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに N,N-ジメチルエチレンジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺, R_t = 1.51 分 (method A)

実施例 148 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび EtOH を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺, R_t = 1.77 分 (method A)

実施例 1 4 9 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに (S) - (-) - 3 - ジメチルアミノピロリジン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンおよび E t O H を用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 585 (M + H) ⁺、R t = 1. 53 分 (m e t h o d A)

実施例 1 5 0 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンおよび E t O H を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 558 (M + H) ⁺、R t = 1. 75 分 (m e t h o d A)

[0045] 実施例 1 5 1 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ } - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに N, N - ジエチルエチレンジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 587 (M + H) ⁺、R t = 1. 57 分 (m e t h o d A)

実施例 1 5 2 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [2 - (

ピロリジン-1-イル) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 1 - (2 - アミノエチル) ピロリジンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)⁺, R_t = 1.59 分 (method A)

実施例 1 5 3 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 573 (M+H)⁺, R_t = 1.43 分 (method A)

実施例 1 5 4 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロピル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに N, N, 2, 2 - テトラメチル - 1, 3 - プロパンジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 601 (M+H)⁺, R_t = 1.56 分 (method A)

実施例 1 5 5 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ジプロパン-2-イルアミノ) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフ

ルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに N, N-ジイソプロピルエチレンジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 615 (M+H)⁺, R_t = 1.69 分 (method A)

実施例 1 5 6 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりにモルホリンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺, R_t = 2.25 分 (method A)

実施例 1 5 7 2-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 4-メトキシベンジルアミンを用い、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(4-メトキシベンジル) アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (97 mg) を黄色粉末として得た。これを TFA (2 mL) に溶解し、70℃にて2時間攪拌した。TFAを減圧留去し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (35

mg)を得た。これをMeOH(3mL)に懸濁し、2N塩化水素/MeOH溶液(0.3mL)を加え溶解させた後、MeOHを減圧留去した。残留物を2-プロパノール-ジエチルエーテルにて固体化し、濾取後、乾燥することにより、標記化合物(21mg)を黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺, R_t=1.62分 (method A)

実施例158 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]

カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺, R_t=1.81分 (method A)

実施例159 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]アミノ} -6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メタンアミン(US2009/76062に記載の方法に準じて合成)を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺, R_t=1.66分 (method A)

実施例160 tert-ブチル N-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]

ル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシ
ネート 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに
グリシン tert-ブチルエステル用い、標記化合物を淡黄色粉末として
得た。

MS (ESI+) m/z 602 (M+H)⁺, R_t = 2.42 分 (method A)

[0046] 実施例 1 6 1 N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモ
イル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} ア
ミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシン 塩酸塩

tert-ブチル N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カ
ルバモイル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニ
ル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシネート (95
mg) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に TFA (1 mL) を室温に加え、1
時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に氷冷下で、1 N 水酸化ナトリ
ウム水溶液を加え中和後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を無水硫
酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーに
て精製し、N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル
] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ
) -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシン (50 mg) を白色粉
末として得た。N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモ
イル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} ア
ミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシン (16 mg) を M
eOH に懸濁し、2 N 塩化水素/EtOH 溶液 (1 当量) を加え撹拌、溶
解させた後、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化後
、濾取、乾燥し、標記化合物 (12 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺, R_t = 1.74 分 (method A)

実施例 1 6 2 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (80 mg) の DMF (2 mL) 溶液に水酸化ナトリウム粉末 (6.2 mg) を加え、室温で 30 分攪拌した後、ヨウ化メチル (8.7 μ L) を加え、17 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (20 mg) を白色粉末として得た。これを MeOH に懸濁し、2 N 塩化水素 / EtOH (1 当量) を加え攪拌、溶解させた後、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルにて洗浄後、濾取、乾燥し、標記化合物 (15 mg) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 588 (M+H)⁺, R_t = 2.06 分 (method A)

実施例 1 6 3 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピルアミン (WO 2007/28051 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 588 (M+H)⁺, R_t = 2.11分 (method A)

元素分析値 $C_{29}H_{29}ClF_3N_5O_3 \cdot HCl + 0.5H_2O$ として

計算値 (%) C: 54.98 H: 4.93 N: 11.06

実測値 (%) C: 54.94 H: 4.63 N: 11.09

実施例164 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりにピロリジンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺, R_t = 2.15分 (method A)

元素分析値 $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_2 \cdot HCl + 1.0H_2O$ として

計算値 (%) C: 54.37 H: 4.39 N: 11.74

実測値 (%) C: 54.34 H: 4.66 N: 12.26

実施例165 2-(アゼチジン-1-イル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

2-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (80mg、実施例135)、アゼチジン塩酸塩 (60mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (208 μ L) のEtOH溶液 (1.8mL) を、マイクロウェーブ反応装置 (Biotage社、Initiator) を用いて、120℃、20分間反応した。反応液を減圧濃縮後、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(アゼチジン-1-イル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (27mg) を得た。これをM

e O H (1 m L) に溶解し、 2 N 塩化水素 / M e O H 溶液 (1 当量) を加え、攪拌後濃縮した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化し、析出物を濾取、乾燥することにより、標記化合物 (2 1 m g) を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 2 8 (M + H) ⁺、R t = 2 . 0 9 分 (m e t h o d A)

実施例 1 6 6 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、 2 - メトキシエチルアミンの代わりに 3 - メトキシアゼチジン塩酸塩、N, N - ジイソプロピルエチルアミンおよび E t O H を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 5 8 (M + H) ⁺、R t = 2 . 2 0 分 (m e t h o d A)

実施例 1 6 7 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、 2 - メトキシエチルアミンの代わりに 1 - アミノ - 2 - メチル - 2 - プロパノール (W O 2 0 0 9 / 5 7 8 2 7 に記載の方法に準じて合成) および T H F を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 6 0 (M + H) ⁺、R t = 1 . 8 7 分 (m e t h o d A)

実施例 1 6 8 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] アミノ } - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに (S) - (+) - テトラヒドロフルフリルアミンおよび THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺, R_t = 2.04 分 (method A)

実施例 1 6 9 N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ } - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに (R) - (-) - テトラヒドロフルフリルアミンおよび THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺, R_t = 2.04 分 (method A)

元素分析値 $C_{28}H_{25}Cl_3N_5O_3 \cdot HCl + 0.7H_2O$ として

計算値 (%) C : 54.15 H : 4.45 N : 11.28

実測値 (%) C : 54.16 H : 4.57 N : 11.19

実施例 1 7 0 N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ } - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに (S) - (+) - 2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールおよび THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺, R_t = 1.98 分 (method A)

[0047] 実施例 1 7 1 N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2 R) - 1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ } - 6 - ({ [

2-（トリフルオロメチル）フェニル}カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに（R）-（-）-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールおよびTHFを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 574（M+H）⁺、Rt=1.98分（method A）

実施例172 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2- {[（2S）-1-ヒドロキシ-3，3-ジメチルブタン-2-イル}アミノ}-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル}カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに（S）-tert-ロイシノールおよびTHFを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 588（M+H）⁺、Rt=2.20分（method A）

実施例173 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2- [（3-メトキシ-2，2-ジメチルプロピル）（メチル）アミノ]-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル}カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例136と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに3-メトキシ-N，2，2-トリメチルプロパン-1-アミン（参考例9）およびTHFを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 602（M+H）⁺、Rt=2.71分（method A）

実施例174 N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2- [（3-メトキシプロピル）アミノ]-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル}カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

ド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 3-メトキシプロピルアミンおよび THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 560 (M+H)⁺、 R_t = 2.10 分 (method A)

実施例 175 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに 2-アミノエチルイソプロピルエーテルおよび THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺、 R_t = 2.29 分 (method A)

実施例 176 2-[(2-tert-ブトキシエチル)アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 136 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに O-tert-ブチル-2-アミノエタノールおよび THF を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 588 (M+H)⁺、 R_t = 2.42 分 (method A)

実施例 177 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに2-メトキシ-2-メチルプロピルアミンおよびTHFを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺、Rt = 2.30分 (method A)

実施例 1 7 8 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(メチルスルファニル)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 3 6 と同様の方法により、2-メトキシエチルアミンの代わりに2-(メチルチオ)エチルアミンおよびTHFを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 562 (M+H)⁺、Rt = 2.51分 (method A)

実施例 1 7 9 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

[工程1] メチル 2-(メチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-スルファニル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (WO 2003/106430に記載の方法に準じて合成) (1.0g) のDMF (15 mL) 溶液に炭酸カリウム (700 mg)、ヨウ化メチル (0.32 mL) を加え、室温で攪拌した。3日後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (860 mg) を白色粉末として得た。

[工程2] メチル 2-(メチルスルファニル)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 工程 2 と同様の方法により、メチル 1H-ベンズイミダゾール

ー４ーカルボキシレートの代わりに、メチル ２ー（メチルスルファニル）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレート（８６０ｍｇ）を用い、標記化合物（８４０ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。

〔工程３〕メチル ６ーアミノー２ー（メチルスルファニル）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレート

実施例１工程３と同様の方法により、メチル ６ーニトロー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレートの代わりに、メチル ２ー（メチルスルファニル）ー６ーニトロー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレート（８４０ｍｇ）を用い、標記化合物（３８０ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。

〔工程４〕メチル ２ー（メチルスルファニル）ー６ー（〔２ー（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル）アミノ）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレート

実施例１工程４と同様の方法により、メチル ６ーアミノー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレートの代わりに、メチル ６ーアミノー２ー（メチルスルファニル）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレート（１５０ｍｇ）を用い、標記化合物（２５０ｍｇ）を白色粉末として得た。

〔工程５〕２ー（メチルスルファニル）ー６ー（〔２ー（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル）アミノ）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボン酸

実施例１工程５と同様の方法により、メチル ６ー（〔２ー（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル）アミノ）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレートの代わりに、メチル ２ー（メチルスルファニル）ー６ー（〔２ー（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル）アミノ）ー１Ｈーベンズイミダゾールー４ーカルボキシレート（２５０ｍｇ）を用い、標記化合物（２４０ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。

〔工程６〕Ｎー（３ークロロー２ーメチルフェニル）ー２ー（メチルスル

アニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル }
アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 1 3 5 工程 6 と同様の方法により、2 - クロロ - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸の代わりに 2 - (メチルスルファニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 (4 5 m g) を用い、標記化合物 (3 5 m g) を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 1 9 (M + H) ⁺、R t = 2 . 7 9 分 (m e t h o d A)

実施例 1 8 0 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (3 3 m g) の Me O H (5 m L) 溶液にオキソニー過硫酸塩化合物 (7 5 m g) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え室温で攪拌した。1 7 時間後、オキソニー過硫酸塩化合物 (5 0 m g) の水溶液 (0 . 5 m L) を追加し更に 3 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を分離し、減圧濃縮後、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (1 1 m g) を白色粉末として得た。

MS (E S I +) m / z 5 5 1 (M + H) ⁺、R t = 2 . 5 4 分 (m e t h o d A)

[0048] 実施例 1 8 1 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メチルスルフィニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メチルスルファニル)

－6－（{〔2－（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）
 －1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド（26mg）のTHF（
 3mL）溶液にm－クロロ過安息香酸（75%、12mg）の水溶液（1m
 L）を加え室温で攪拌した。3時間後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和
 重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃
 縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（10
 mg）を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI+）m/z 535（M+H）⁺、R_t=2.42分（method A）

実施例182 6－{〔（2－クロロ－6－フルオロフェニル）カルボニル
 〕アミノ}－N－（3－クロロ－2－メチルフェニル）－2－（ジメチルア
 ミノ）－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド 塩酸塩

〔工程1〕メチル 2－（ジメチルアミノ）－1H－ベンズイミダゾール－
 4－カルボキシレート

2，3－ジアミノ安息香酸メチル（4.2g）の塩化メチレン（75mL）
 ）溶液にジクロロメチレン）ジメチルイミニウムクロリド（4.93g）を
 加え、50℃オイルバス上にて攪拌した。1時間後、反応液に飽和重曹水を
 加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離後、飽和食塩水にて洗浄し、
 減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物
 （4.7g）を淡黄色固体として得た。

〔工程2〕メチル 2－（ジメチルアミノ）－6－ニトロ－1H－ベンズイ
 ミダゾール－4－カルボキシレート

実施例1工程2と同様の方法により、メチル 1H－ベンズイミダゾール
 －4－カルボキシレートの代わりに、メチル 2－（ジメチルアミノ）－1
 H－ベンズイミダゾール－4－カルボキシレート（4.57g）を用い、標
 記化合物（1.8g）を橙色粉末として得た。

〔工程3〕2－（ジメチルアミノ）－6－ニトロ－1H－ベンズイミダゾー
 ル－4－カルボン酸

メチル 2-（ジメチルアミノ）-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート（1.5 g）、水酸化リチウム水和物（2.4 g）のTHF-H₂O（1：1、100 mL）溶液を50℃にて攪拌した。2時間後、減圧下THFを留去し、残留物に氷冷攪拌下、1N塩酸を加えpH5とした。析出物を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物（1.38 g）を黄色固体として得た。

[工程4] N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（ジメチルアミノ）-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

2-（ジメチルアミノ）-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸（520 mg）、HBTU（1.03 g）のDMF（6 mL）溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（942 μL）、3-クロロ-2-メチルアニリン（323 μL）を加え室温で攪拌した。15時間後、反応液を酢酸エチル-THF（1：1）で希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をMeOHで洗浄し、標記化合物（650 mg）を黄色固体として得た。

[工程5] 6-アミノ-N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（ジメチルアミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（ジメチルアミノ）-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド（580 mg）のMeOH-THF（1：1、60 mL）懸濁液に、2N塩化水素/EtOH（1 mL）を加えた。これに1%白金+0.1%銅-活性炭（デグサタイプCF105 R/W）（150 mg）を加え、水素雰囲気下（0.2 MPa）激しく攪拌した。3時間後、反応液をセライトにて濾過し、母液を濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（265 mg）を褐色粉末として得た。

[工程6] 6- { [（2-クロロ-6-フルオロフェニル）カルボニル] ア

ミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (30 mg) の THF (1 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (22 μ L) を加え、氷冷下で攪拌した。これに 2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリド (13 μ L) をゆっくり加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (30 mg) を淡黄色粉末として得た。これを MeOH (1 mL) に懸濁し、1 N 塩化水素 / MeOH (1 当量) を加え均一溶液とした後、MeOH を減圧留去した。残留物を n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) にて粉末化後、濾取、減圧乾燥し、標記化合物 (23 mg) を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 500 (M+H)⁺, R_t = 2.13 分 (method A)

実施例 183 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2-(ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 182 工程 6 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 2.19 分 (method A)

実施例 184 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 4-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2-(ジメチルアミノ) -

1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 182 工程 6 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2, 4-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 2.31 分 (method A)

実施例 185 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 182 工程 6 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 2.31 分 (method A)

元素分析値 $C_{24}H_{20}Cl_3N_5O_2 \cdot HCl + 0.5 H_2O$ として

計算値 (%) C: 51.27 H: 3.94 N: 12.46

実測値 (%) C: 51.10 H: 4.02 N: 12.45

実施例 186 6-{[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 182 工程 6 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2-ブロモ-6-フルオロベンゾイルクロリド (WO 2007/144327 に記載の方法に準じて合成) を用い、標記化合物を灰色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺, R_t = 2.23 分 (method A)

実施例 187 6-{[(2-ブロモ-6-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミ

ノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例182工程6と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-ブロモ-6-クロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を淡褐色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 560 (M+H)⁺, R_t=2.29分 (method A)

実施例188 6-({[2-クロロ-5-(シクロプロピルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

2-クロロ-5-(シクロプロピルエチル)安息香酸(33mg、参考例3)、6-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(50mg)、HATU(72mg)のDMF溶液(1mL)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(66μL)を加え、室温で攪拌した。17時間後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-({[2-クロロ-5-(シクロプロピルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(74mg)を得た。これをMeOH(1mL)に懸濁し、2N塩化水素/EtOH溶液(1当量)を加え、均一溶液とした後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルにて粉末化後、濾取、減圧乾燥し、標記化合物(58mg)を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺, R_t=2.60分 (method A)

実施例189 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(3-ヒドロキシ-

2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] メチル 2-クロロ-6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例1 工程4と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 6-アミノ-2-クロロ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを、2- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドの代わりに、2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物 (1. 68 g) を無色アモルファスとして得た。

[工程2] 2-クロロ-6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1 工程5と同様の方法により、メチル 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 2-クロロ-6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (1. 68 g) を用い、標記化合物 (1. 41 g) を白色粉末として得た。

[工程3] 2-クロロ-N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例1 35 工程6と同様の方法により、2-クロロ-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2-クロロ-6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を白色固体として得た。

[工程4] N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2- [(3-ヒドロキシ-2,

2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

2-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg)、3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール (400 mg) に THF (1 mL) を加え、ステンレス耐圧容器を用いて封管し、150℃にて攪拌した。8時間後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg) を淡黄色粉末として得た。これを MeOH (1 mL) に溶解し、2 N 塩化水素/EtOH 溶液 (1 当量) を加え、攪拌後濃縮した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化し、析出物を濾取、乾燥することにより、標記化合物 (40 mg) を白色粉末として得た。
MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺、Rt = 2.06 分 (method A)

実施例 190 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 189 と同様の方法により、3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノールの代わりに 3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 588 (M+H)⁺、Rt = 2.41 分 (method A)

[0049] 実施例 191 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2-ヒドロキシ-

2-メチルプロピル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 189 と同様の方法により、3-アミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノールの代わりに2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 560 (M+H)⁺, R_t = 2.12 分 (method A)

実施例 192 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 189 と同様の方法により、3-アミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノールの代わりに2-メトキシ-2-メチルプロピルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺, R_t = 2.48 分 (method A)

実施例 193 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-{[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 189 と同様の方法により、3-アミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノエチルイソプロピルエーテルを用い、標記化合物を乳白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 574 (M+H)⁺, R_t = 2.60 分 (method A)

元素分析値 C₂₇H₂₆Cl₃N₅O₃ · HCl + 0.1H₂Oとして

計算値 (%) C: 52.89 H: 4.47 N: 11.42

実測値 (%) C: 52.55 H: 4.10 N: 11.36

実施例 194 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [2- (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] 2-クロロ-6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 189 工程 1 ~ 工程 3 と同様の方法により、工程 1 の 2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドの代わりに 2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を白色固体として得た。

[工程 2] 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [2- (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

2-クロロ-6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg)、2-アミノエチルイソプロピルエーテル (32 mg) に THF (1 mL) を加え、ステンレス耐圧容器を用いて封管し、150℃にて攪拌した。17 時間後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [2- (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (41 mg) を淡黄色粉末として得た。これを MeOH (1 mL) に溶解し、2N 塩化水素/EtOH 溶液 (1 当量) を加え、攪拌後濃縮した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化し、析出物を濾取、乾燥することにより、標記化合物 (35 mg) を白色粉末として得た。MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺、Rt = 2.41 分 (meth

o d A)

実施例 195 2-[(2-tert-ブトキシエチル)アミノ]-6-{
[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3
-クロロ-2-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボ
キサミド 塩酸塩

実施例 194 工程 2 と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピル
 エーテルの代わりに O-tert-ブチル-2-アミノエタノールを用い、
 標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺, R_t=2.49 分 (meth
 o d A)

実施例 196 6-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル
]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メト
キシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 194 工程 2 と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピル
 エーテルの代わりに 3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピルアミンを用い
 、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺, R_t=2.51 分 (meth
 o d A)

実施例 197 6-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル
]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メト
キシ-2-メチルプロピル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カ
ルボキサミド 塩酸塩

実施例 194 工程 2 と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピル
 エーテルの代わりに 2-メトキシ-2-メチルプロピルアミンを用い、標記
 化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺, R_t=2.34 分 (meth
 o d A)

実施例 198 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 194 工程 2 と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピルエーテルの代わりに (S) - (+) -テトラヒドロフルフリルアミンを用い、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺、R_t = 2.28 分 (method A)

実施例 199 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 194 工程 2 と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピルエーテルの代わりに (R) - (-) -テトラヒドロフルフリルアミンを用い、標記化合物を薄桃色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺、R_t = 2.28 分 (method A)

実施例 200 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 194 工程 2 と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピルエーテルの代わりに 3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺、R_t = 2.22 分 (method A)

[0050] 実施例 201 6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル

〕アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2S) - 1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ} - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例194工程2と同様の方法により、2-アミノエチルイソプロピルエーテルの代わりに (S) - (+) - 2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺, R_t = 2.31分 (method A)

実施例202 N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

メチル 6-アミノ-2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (400mg、実施例135工程3)、トリエチルアミン (209μL) のTHF (18mL) 溶液を氷冷下で攪拌し、2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (316μL) をゆっくり滴下した。1時間後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗メチル 2-クロロ-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを得た。これをTHF (15mL) およびMeOH (7mL) に溶解し、1N水酸化リチウム水溶液 (9mL) を加え、室温で終夜攪拌した。THF、MeOHを減圧留去後、残留物に水を加え氷冷攪拌下、1N塩酸にて中和し、析出物を濾取することにより、粗2-クロロ-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を得た。これをTHF (10mL) に溶解した後、40%ジメチルアミン水溶液 (7mL) を

加え、120℃にて14時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、THFを除去し、残留物に水を加えた。これを氷冷撹拌下、1N塩酸にてpH3~4とし、析出物を濾取後、ジエチルエーテルにて洗浄、減圧乾燥し、標記化合物(589mg)を微黄色固体として得た。

[工程2]

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸(50mg)、HATU(82mg)のDMF(1mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(88μL)、3-クロロ-4-メチルアニリン(26μL)を加え、室温で撹拌した。1時間後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(65mg)を白色粉末として得た。これをMeOH(1.5mL)に懸濁し、2N塩化水素/MeOH(1当量)を加え、撹拌後濃縮した。残留物をジエチルエーテルにて粉末化し、析出物を濾取、乾燥することにより、標記化合物(40mg)を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺、R_t=2.20分 (method A)

実施例203 N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例202工程2と同様の方法により、3-クロロ-4-メチルアニリ

ンの代わりに4-tert-ブチルアニリンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 524 (M+H)⁺, R_t=2.30分 (method A)

実施例204 N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例202工程2と同様の方法により、3-クロロ-4-メチルアニリンの代わりに5-アミノインダンを用い、標記化合物を灰色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺, R_t=2.11分 (method A)

実施例205 6-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] 6-アミノ-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例182工程4と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-クロロ-4-メチルアニリンを用い、N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(520mg)を黄色粉末として得た。これを実施例182工程5と同様に反応し、標記化合物(358mg)を黄色粉末として得た。

[工程2] 6-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

6-アミノ-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチル

アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (50 mg) の THF (1.5 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (37 μ L) を加え、氷冷下で攪拌した。これに 2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリド (24 μ L) をゆっくり加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、6- { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } - N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2- (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (30 mg) を淡黄色粉末として得た。これを MeOH (1 mL) に懸濁し、2N 塩化水素 / MeOH (1 当量) を加え均一溶液とした後、MeOH を減圧留去した。残留物を n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) にて粉末化後、濾取、減圧乾燥し、標記化合物 (24 mg) を薄紫色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 500 (M+H)⁺, R_t = 2.20 分 (method A)

実施例 206 N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6- { [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2- (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 205 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を薄紫色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 2.26 分 (method A)

実施例 207 N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2- (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 205 工程 2 と同様の方法により、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに 2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標

記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺, R_t = 2.39分 (method A)

元素分析値 $C_{24}H_{20}Cl_3N_5O_2 \cdot HCl$ として

計算値 (%) C: 52.10 H: 3.83 N: 12.66

実測値 (%) C: 51.96 H: 3.61 N: 12.76

実施例208 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] メチル 6-アミノ-2-シクロプロピル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例11工程1～工程4と同様の方法により、工程1のメトキシアセチルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例1工程4、工程5と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 6-アミノ-2-シクロプロピル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの代わりに2,5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を得た。

[工程3] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11工程7、工程8と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-

ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺, R_t = 1.88分 (method A)

実施例209 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例11工程7、工程8と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに2-シクロプロピル-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-クロロ-4-メチルアニリンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺, R_t = 1.85分 (method A)

実施例210 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程1] メチル 6-アミノ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例11工程1～工程4と同様の方法により、工程1のメトキシアセチルクロリドの代わりに1-メチル-シクロプロパンカルボニルクロリド (WO 2009/68512に記載の方法に準じて合成)を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-(1-メチルシクロプロピル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例 1 工程 4、工程 5 と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートにメチル 6-アミノ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの代わりに 2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を得た。

[工程 3] N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 工程 7、工程 8 と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに 2-(1-メチルシクロプロピル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t=2.12 分 (method A)

[0051] 実施例 2 1 1 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 工程 7、工程 8 と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに 2-(1-メチルシクロプロピル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに 3-クロロ-4-メチルアニリンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t=2.18 分 (method A)

実施例 2 1 2 N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (メチルスルホニル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 1 0 3 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに2- (メチルスルホニル) 安息香酸を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t = 2.08 分 (method A)

実施例 2 1 3 N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} -2- (2-メトキシエチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

[工程 1] メチル 6-アミノ-2- (2-メトキシエチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 1 工程 1 ~ 工程 4 と同様の方法により、工程 1 のメトキシアセチルクロリドの代わりに3-メトキシプロピオニルクロリドを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程 2] 2- (2-メトキシエチル) -6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸

実施例 1 工程 4、工程 5 と同様の方法により、メチル 6-アミノ-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの代わりにメチル 6-アミノ-2- (2-メトキシエチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートを、2- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドの代わりに2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用い、標記化合物を得た。

[工程 3] N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -6- { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} -2- (2-メトキシエチル) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 工程 7、工程 8 と同様の方法により、2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)

－1 H－ベンズイミダゾール－4－カルボン酸の代わりに2－（2－メトキシエチル）－6－{〔（2，5－ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ}－1 H－ベンズイミダゾール－4－カルボン酸を、3－クロロ－2－メチルアニリンの代わりに3－クロロ－4－メチルアニリンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺, R_t = 2.43分 (method A)

実施例214 2－（メトキシメチル）－N－フェニル－6－（{〔2－（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）－1 H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3－クロロ－2－メチルアニリンの代わりにアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 469 (M+H)⁺, R_t = 2.01分 (method A)

実施例215 2－（メトキシメチル）－N－プロピル－6－（{〔2－（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）－1 H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3－クロロ－2－メチルアニリンの代わりにn－プロピルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 435 (M+H)⁺, R_t = 1.61分 (method A)

実施例216 2－（メトキシメチル）－N－（ピリジン－3－イル）－6－（{〔2－（トリフルオロメチル）フェニル〕カルボニル}アミノ）－1 H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド 塩酸塩

実施例11と同様の方法により、3－クロロ－2－メチルアニリンの代わりに3－アミノピリジンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 470 (M+H)⁺, R_t = 1.25分 (method A)

実施例 2 1 7 N-ベンジル-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにベンジルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺、R_t=1.83 分 (method A)

実施例 2 1 8 N-(シクロヘキシルメチル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにシクロヘキサンメチルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺、R_t=2.11 分 (method A)

実施例 2 1 9 2-(メトキシメチル)-N-(ナフタレン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに1-ナフチルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 519 (M+H)⁺、R_t=2.29 分 (method A)

実施例 2 2 0 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-3-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに3-アミノチオフェンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺、R_t=1.92 分 (method A)

o d A)

[0052] 実施例 2 2 1 N - (2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに4-アミノ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺, R_t = 2. 16 分 (metho d A)

実施例 2 2 2 N - (1 , 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチオフェン - 6 - イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに6-アミノベンゾ [b] チオフェン 1, 1-ジオキシドを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺, R_t = 1. 82 分 (metho d A)

実施例 2 2 3 2 - (メトキシメチル) - N - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-チオフェンメチルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺, R_t = 1. 77 分 (metho d A)

実施例 2 2 4 N - (1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - (メトキシメチル)

ル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

実施例 1 1 と同様の方法により、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンの代わりに 5 - アミノインドールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺、R_t = 1.75 分 (method A)

実施例 2 2 5 N - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンの代わりに 2 - アミノベンゾチアゾールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺、R_t = 2.20 分 (method A)

実施例 2 2 6 N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンの代わりにネオペンチルアミンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 463 (M+H)⁺、R_t = 1.95 分 (method A)

実施例 2 2 7 2 - (メトキシメチル) - N - (チオフェン - 2 - イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンの代わりに 2 - アミノチオフェンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺、R_t = 1.94 分 (method A)

実施例 228 N-(5-クロロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-アミノ5-クロロベンズオキサゾールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺, R_t=2.09分 (method A)

実施例 229 N-(2-ベンジルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-ベンジルアニリンを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺, R_t=2.34分 (method A)

実施例 230 2-(メトキシメチル)-N-(キノリン-8-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに8-アミノキノリンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺, R_t=2.03分 (method A)

[0053] 実施例 231 N-(シクロヘプチルメチル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりにシクロヘプタンメチレンアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として

得た。

MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺, R_t = 2.23分 (method A)

実施例 232 N-(1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-アミノベンズオキサゾールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺, R_t = 1.80分 (method A)

実施例 233 N-(6-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに2-アミノ-6-クロロベンズオキサゾールを用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺, R_t = 2.09分 (method A)

実施例 234 N-[3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 11 と同様の方法により、3-クロロ-2-メチルアニリンの代わりに(2-アミノ-6-クロロフェニル)メタノール(J. Med. Chem., 2005, 48, 2080に記載の方法に準じて合成)を用い、標記化合物を無色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺, R_t = 2.08分 (method A)

o d A)

実施例 235 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

実施例 207 で得た N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (200 mg) の MeOH (2 mL) 懸濁液にメタンスルホン酸 (1 当量) を加え室温で攪拌した。同温で 30 分攪拌後、グラスフィルターにて結晶を濾取、減圧乾燥し、標記化合物 180 mg を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{20}Cl_3N_5O_2 \cdot CH_3SO_3H + 1.5H_2O$ として

計算値 (%) C: 46.92 H: 4.25 N: 10.94

実測値 (%) C: 46.85 H: 4.04 N: 10.89

実施例 236 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 235 と同様の方法により、メタンスルホン酸の代わりに p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (1 当量) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{20}Cl_3N_5O_2 \cdot C_7H_8O_3S + 1.2H_2O$ として

計算値 (%) C: 52.40 H: 4.31 N: 9.86

実測値 (%) C: 52.24 H: 4.28 N: 9.95

実施例 237 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 硫酸塩

実施例 235 と同様の方法により、メタンスルホン酸の代わりに硫酸 (1 当量) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{20}Cl_3N_5O_2 \cdot H_2SO_4 + 1.5H_2O$ として

計算値 (%) C : 44.91 H : 3.93 N : 10.91

実測値 (%) C : 44.71 H : 3.81 N : 10.85

実施例 238 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

実施例 11 で得た N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (250 mg) の MeOH (2 mL) 懸濁液にメタンスルホン酸 (1 当量) を加え室温で攪拌した。同温で 30 分攪拌後、MeOH を留去し、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{20}ClF_3N_4O_3 \cdot CH_3SO_3H + 1.0H_2O$ として

計算値 (%) C : 49.49 H : 4.15 N : 8.88

実測値 (%) C : 49.20 H : 4.14 N : 8.78

実施例 239 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 238 と同様の方法により、メタンスルホン酸の代わりに p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (1 当量) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{20}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$ として

計算値 (%) C : 55.78 H : 4.10 N : 8.13

実測値 (%) C : 55.62 H : 4.12 N : 8.16

実施例 240 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}

アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 硫酸塩

実施例 238 と同様の方法により、メタンスルホン酸の代わりに硫酸（1 当量）を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{20}ClF_3N_4O_3 \cdot H_2SO_4 + 0.5 H_2O$ として

計算値 (%) C : 48.12 H : 3.72 N : 8.98

実測値 (%) C : 48.34 H : 3.57 N : 8.99

[0054] 実施例 241 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

実施例 85 で得た N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (250 mg) の MeOH (2 mL) 懸濁液にメタンスルホン酸 (1 当量) を加え室温で攪拌した。同温で 30 分攪拌後、MeOH を留去し、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot CH_3SO_3H + 0.5 H_2O$ として

計算値 (%) C : 53.21 H : 4.31 N : 8.86

実測値 (%) C : 52.97 H : 4.14 N : 8.90

実施例 242 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 241 と同様の方法により、メタンスルホン酸の代わりに p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (1 当量) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot C_7H_8O_3S$ として

計算値 (%) C : 58.41 H : 4.32 N : 8.01

実測値 (%) C : 58.13 H : 4.50 N : 8.00

実施例 243 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 硫酸塩

実施例 241 と同様の方法により、メタンスルホン酸の代わりに硫酸 (1 当量) を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

元素分析値 $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot H_2SO_4 + 0.6H_2O$ として

計算値 (%) C : 51.00 H : 3.99 N : 8.81

実測値 (%) C : 51.35 H : 4.39 N : 8.85

実施例 244 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに 3-フルオロピリジン-2-カルボン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺, R_t = 2.17 分 (method A)

実施例 245 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3-クロロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸の代わりに 3-クロロピコリン酸を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺, R_t = 2.08 分 (method A)

実施例 246 N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシ

メチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の代わりに 3, 5 - ジクロロイソニコチン酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺, R_t = 2.24 分 (method A)

実施例 247 6 - { [(5 - ブトキシ - 2 - クロロフェニル) カルボニル] アミノ } - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の代わりに参考例 10 で合成した 5 - ブトキシ - 2 - クロロ安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺, R_t = 2.67 分 (method A)

実施例 248 6 - ({ [2 - クロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) フェニル] カルボニル } アミノ) - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の代わりに参考例 11 で合成した 2 - クロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) 安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺, R_t = 1.66 分 (method A)

実施例 249 N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - クロロ - 5 - (4, 4, 4 - トリフルオロブトキシ) フェニル] カルボニル } アミノ) - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 103 と同様の方法により、2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸の

代わりに参考例 12 で合成した 2-クロロ-5-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)安息香酸を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI+) m/z 609 (M+H)⁺, R_t = 1.99 分 (method A)

[0055] 実施例 1 ~ 実施例 249 の構造式を表 1 ~ 表 14 に示す。

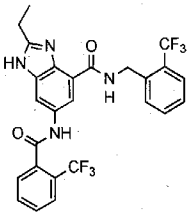
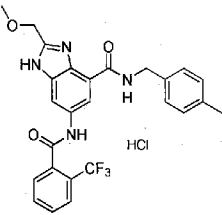
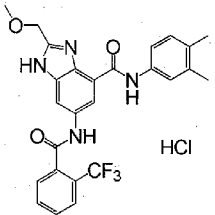
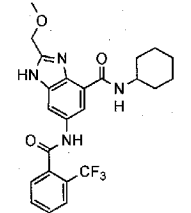
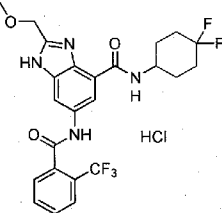
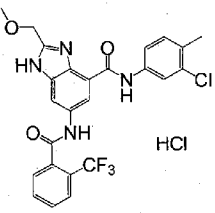
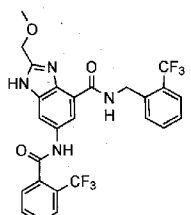
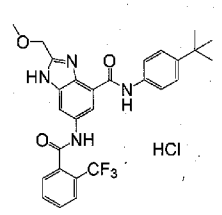
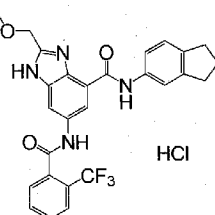
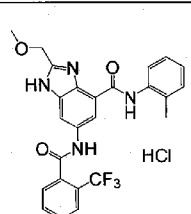
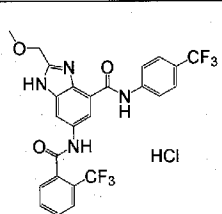
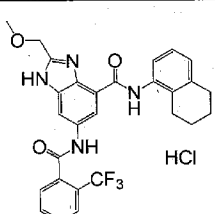
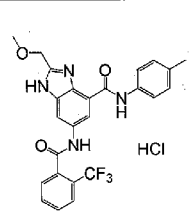
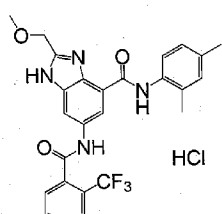
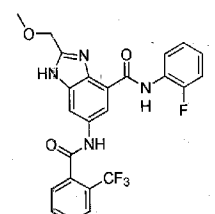
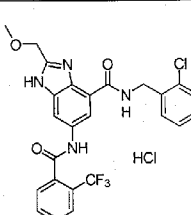
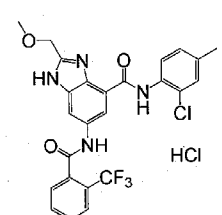
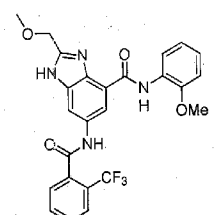
[0056]

[表1]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
1		7		13	
2		8		14	
3		9		15	
		10		16	
5		11		17	
6		12		18	

[0057]

[表2]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
19		25		31	
20		26		32	
21		27		33	
22		28		34	
23		29		35	
24		30		36	

[0058]

[表3]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
37		43		49	
38		44		50	
39		45		51	
40		46		52	
41		47		53	
42		48		54	

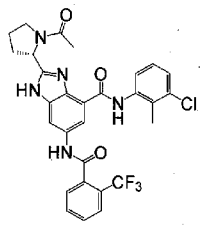
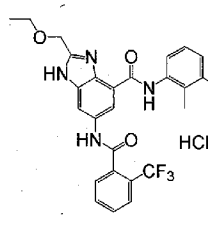
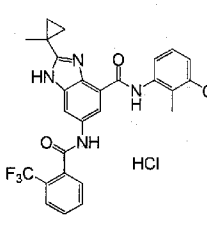
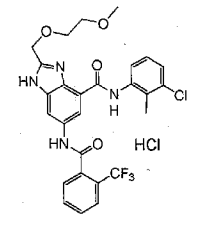
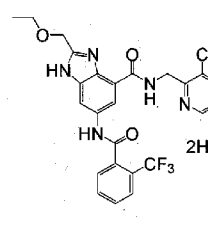
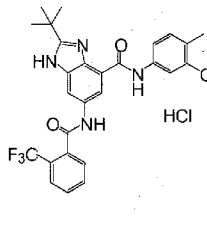
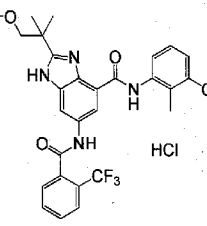
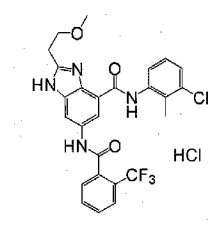
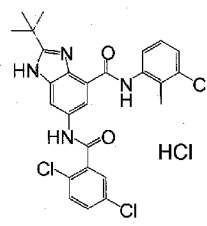
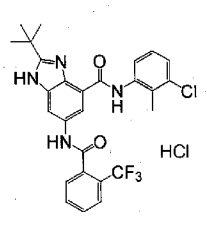
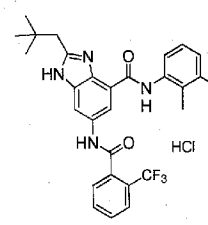
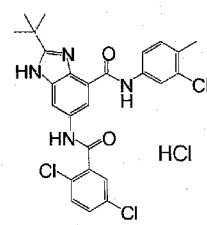
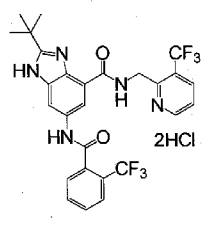
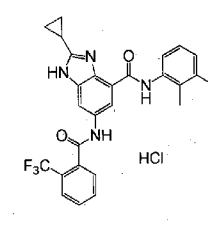
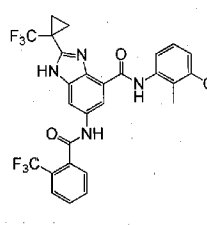
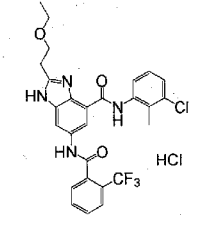
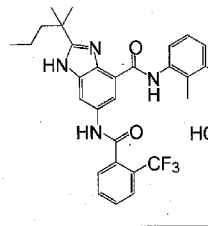
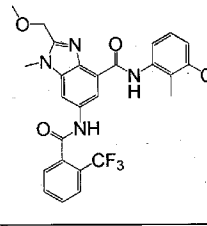
[0059]

[表4]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
55		61		67	
56		62		68	
57		63		69	
58		64		70	
59		65		71	
60		66		72	

[0060]

[表5]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
73		79		85	
74		80		86	
75		81		87	
76		82		88	
77		83		89	
78		84		90	

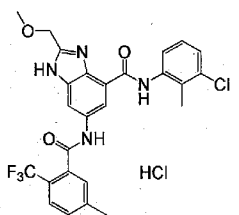
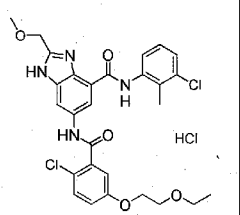
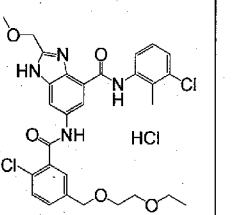
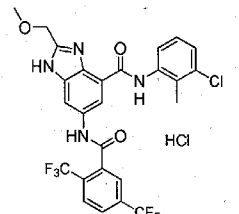
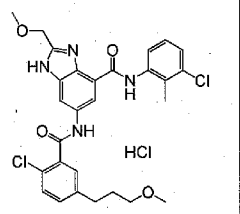
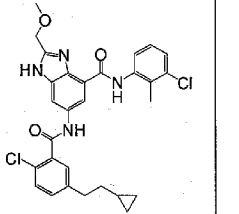
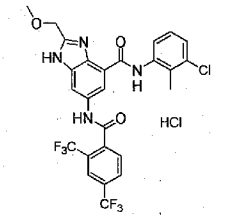
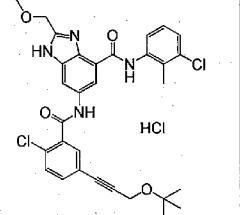
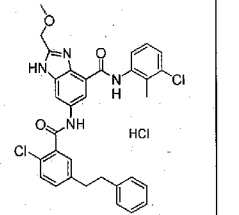
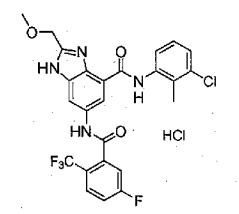
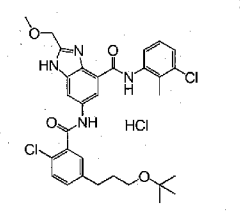
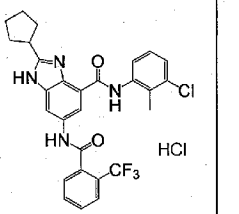
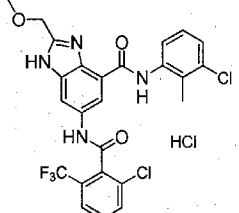
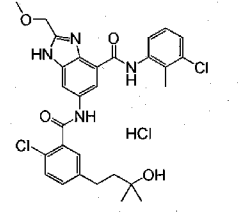
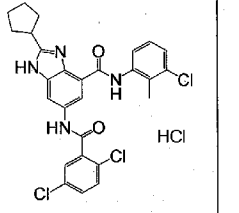
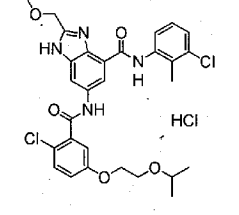
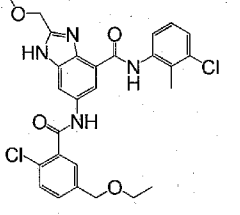
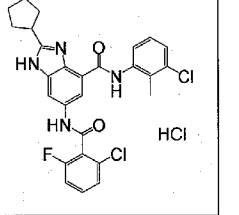
[0061]

[表6]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
91		97		103	
92		98		104	
93		99		105	
94		100		106	
95		101		107	
96		102		108	

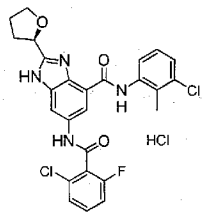
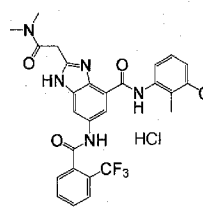
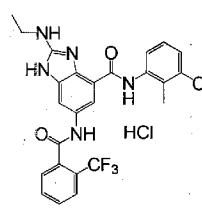
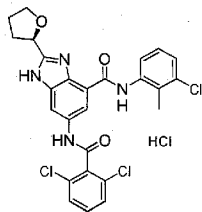
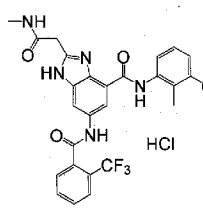
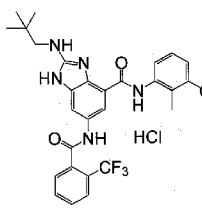
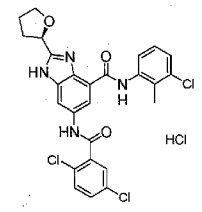
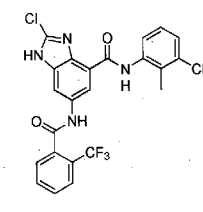
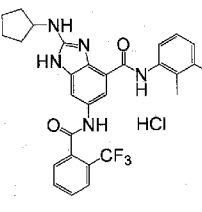
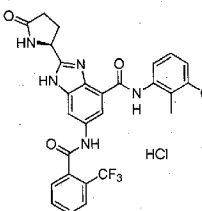
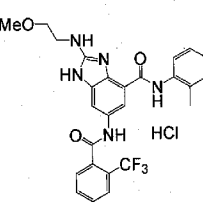
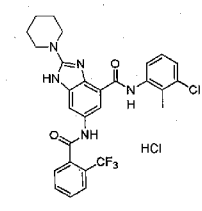
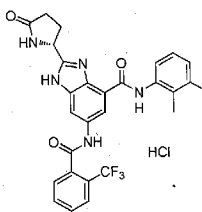
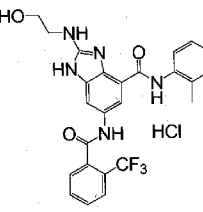
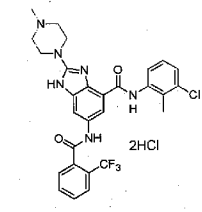
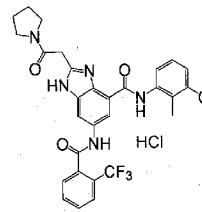
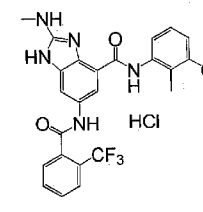
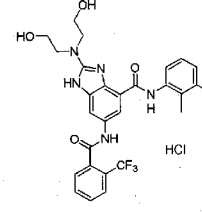
[0062]

[表7]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
109		115		121	
110		116		122	
111		117		123	
112		118		124	
113		119		125	
114		120		126	

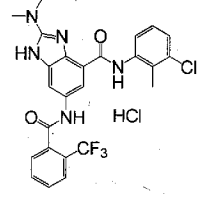
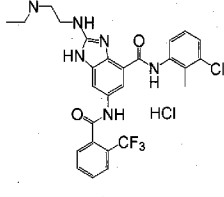
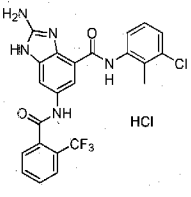
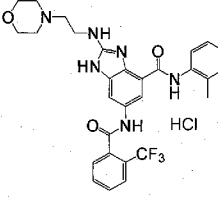
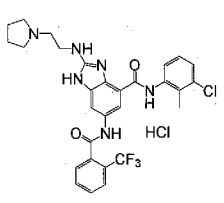
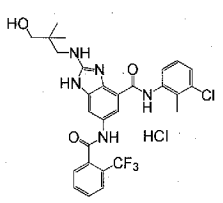
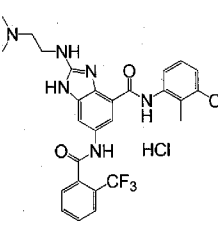
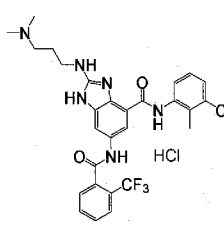
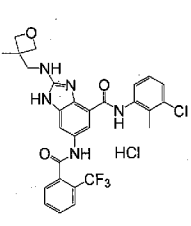
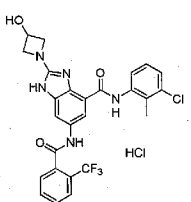
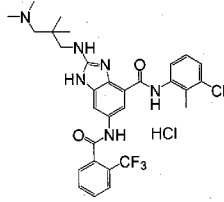
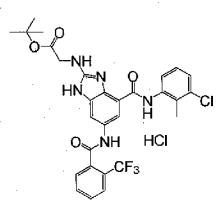
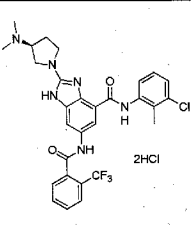
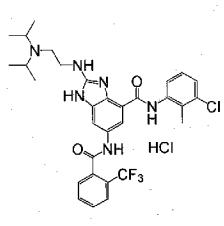
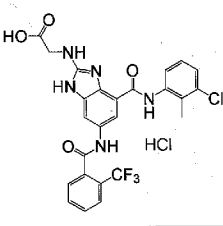
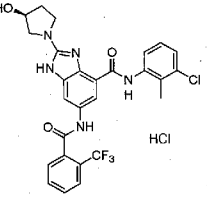
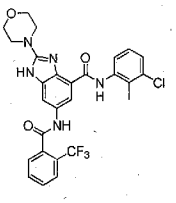
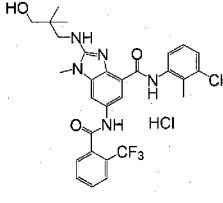
[0063]

[表8]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
127		133		139	
128		134		140	
129		135		141	
130		136		142	
131		137		143	
132		138		144	

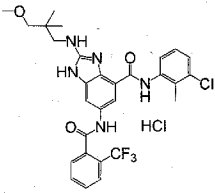
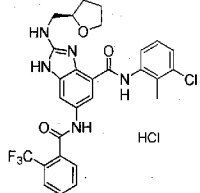
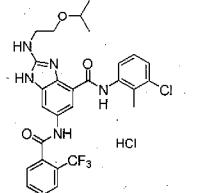
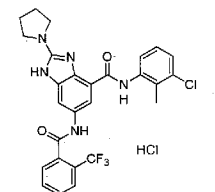
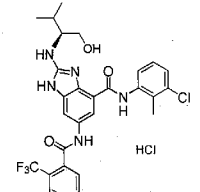
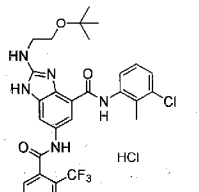
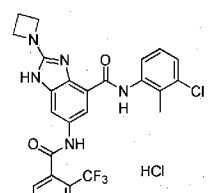
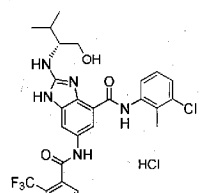
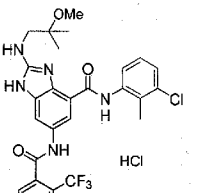
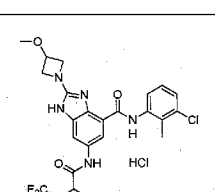
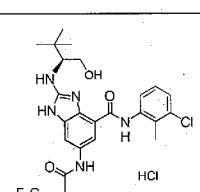
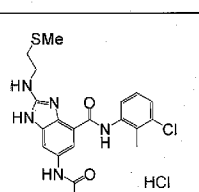
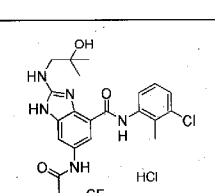
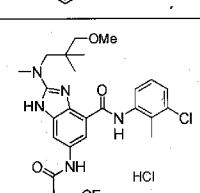
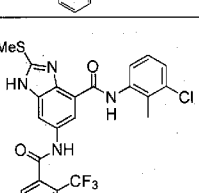
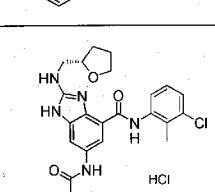
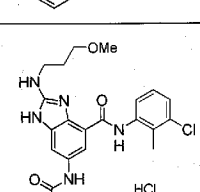
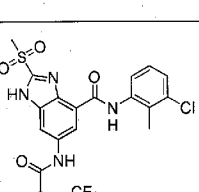
[0064]

[表9]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
145		151		157	
146		152		158	
147		153		159	
148		154		160	
149		155		161	
150		156		162	

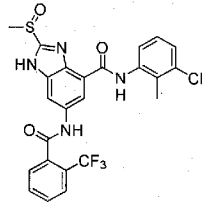
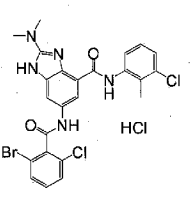
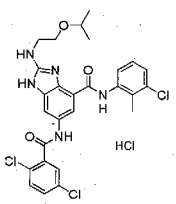
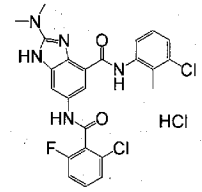
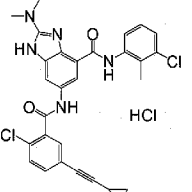
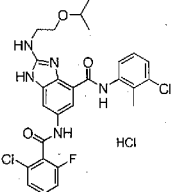
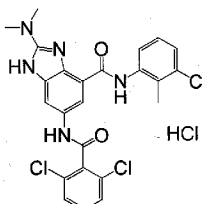
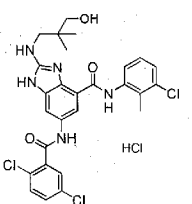
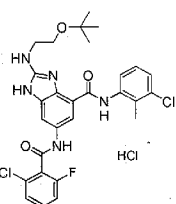
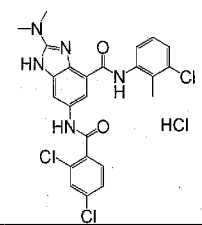
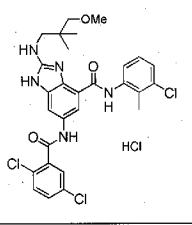
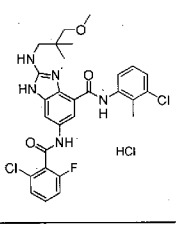
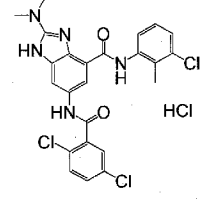
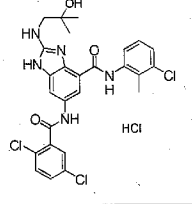
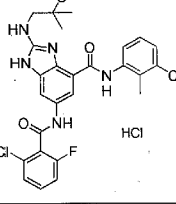
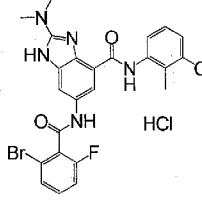
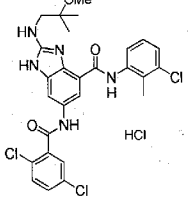
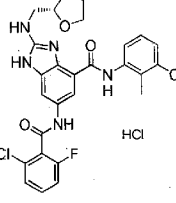
[0065]

[表10]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
163		169		175	
164		170		176	
165		171		177	
166		172		178	
167		173		179	
168		174		180	

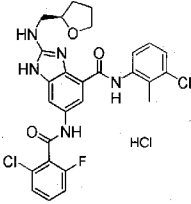
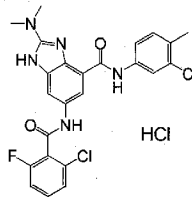
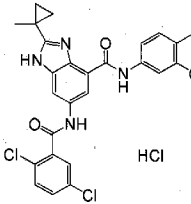
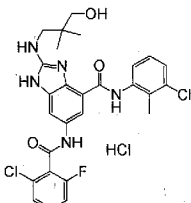
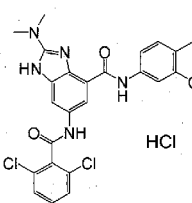
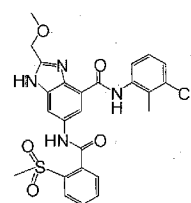
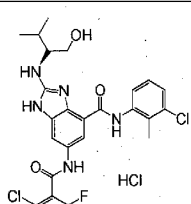
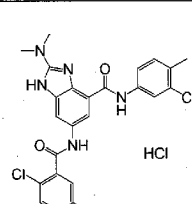
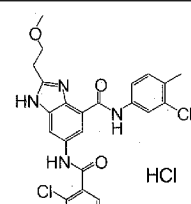
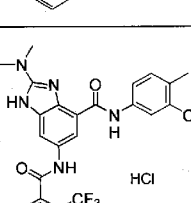
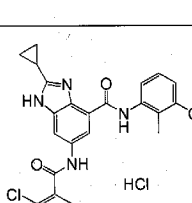
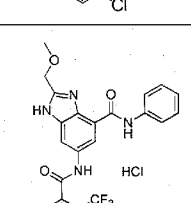
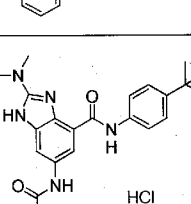
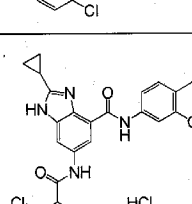
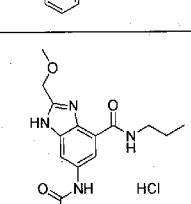
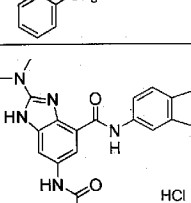
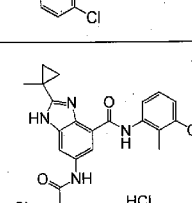
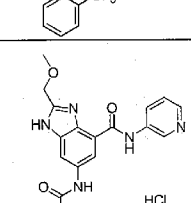
[0066]

[表11]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
181		187		193	
182		188		194	
183		189		195	
184		190		196	
185		191		197	
186		192		198	

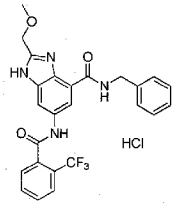
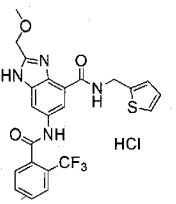
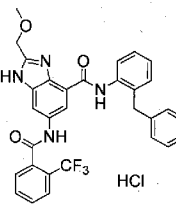
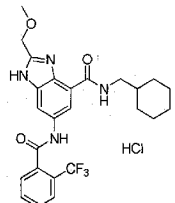
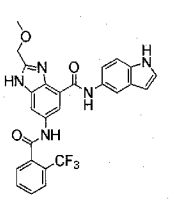
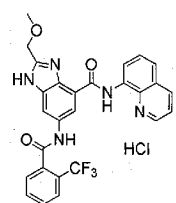
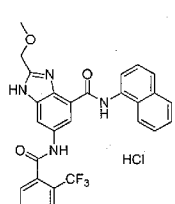
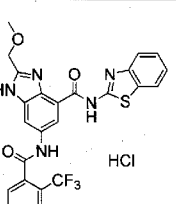
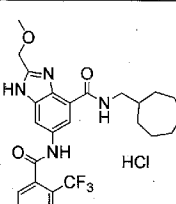
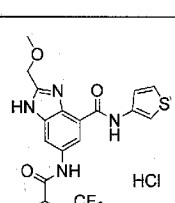
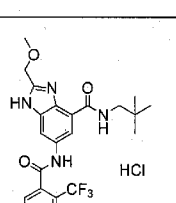
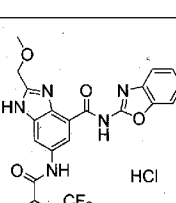
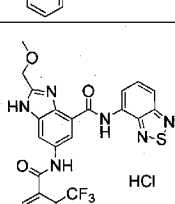
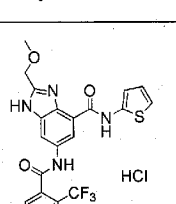
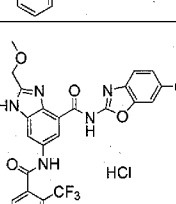
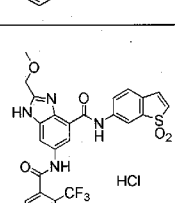
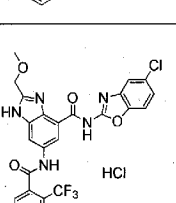
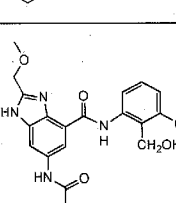
[0067]

[表12]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
199		205		211	
200		206		212	
201		207		213	
202		208		214	
203		209		215	
204		210		216	

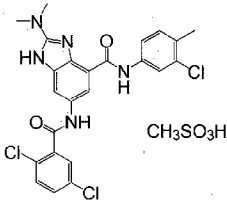
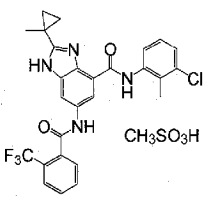
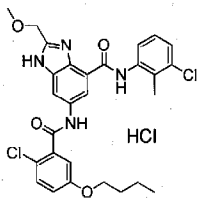
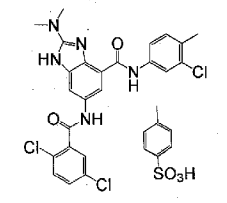
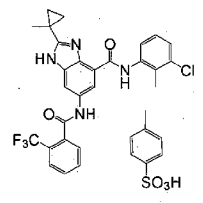
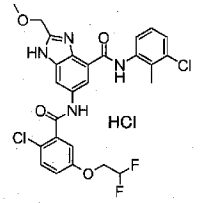
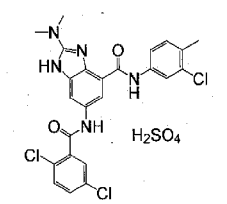
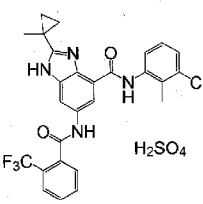
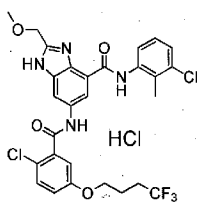
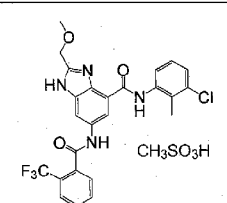
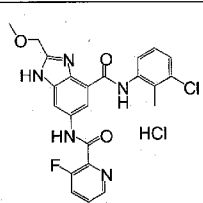
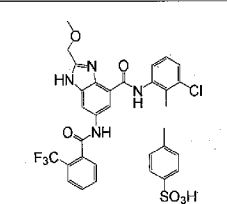
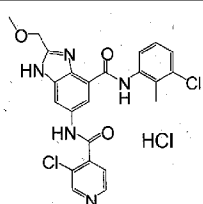
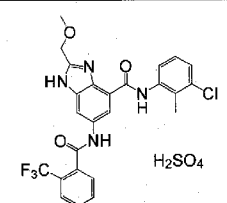
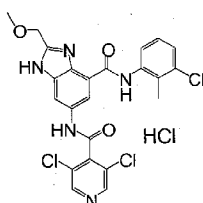
[0068]

[表13]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
217		223		229	
218		224		230	
219		225		231	
220		226		232	
221		227		233	
222		228		234	

[0069]

[表14]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
235		241		247	
236		242		248	
237		243		249	
238		244			
239		245			
240		246			

[0070] 試験例 1 mPGES-1 阻害活性試験

ヒトmPGES-1 cDNAをコードするプラスミドを一過的にトランスフェクトしたCHO-K1細胞からmPGES-1ミクロソーム標本を調製

した。m P G E S - 1 ミクロソーム標本を、還元型グルタチオンを含んだリン酸カリウム緩衝液 pH 7.4 中で希釈し、試験化合物の DMSO 溶液、もしくは、DMSO（いずれも DMSO 終濃度 1%）を加え、20 分間 4℃でインキュベートした。次に P G H 2 基質を終濃度 1 μ M に調製した溶液を添加することにより酵素反応を開始し、4℃で 60 秒間インキュベートした。塩化第二鉄及びクエン酸塩溶液（終濃度でそれぞれ 1 mg/mL 及び 50 mM）を加えることにより反応を終了した。形成された P G E 2 を H T R F キット（C i s b i o I n t e r n a t i o n a l 製品カタログ # 6 2 P 2 A P E C）を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びミクロソーム標本のない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照における P G E 2 産生を差し引いた陽性対照における P G E 2 産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いて I C 50 値を測定した。

[0071] 試験例 2 A 5 4 9 細胞を用いた P G E 2 及び P G F 2 α の産生阻害試験

ヒト A 5 4 9 細胞 2×10^4 個を 100 μ L / ウェル（96 ウェルプレート）で播種し、一晩インキュベートした。次に培地を除去してリン酸緩衝生理食塩液で洗浄した後、試験化合物の DMSO 溶液、もしくは DMSO（いずれも DMSO 終濃度 0.1%）を含む 3% F B S 含有 R P M I 培地に置換した。60 分インキュベートした後、I L - 1 β （5 ng / ウェル）を加えて、24 時間 37℃でインキュベートした。その後、培地中の P G E 2 を H T R F キット（C i s b i o I n t e r n a t i o n a l 製品カタログ # 6 2 P 2 A P E C）を用いて、P G F 2 α を E I A キット（C a y m a n c h e m i c a l c o m p a n y 製品カタログ # 5 1 6 0 1 1）を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及び I L - 1 β のない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照における P G E 2 及び P G F 2 α 産生を差し引いた陽性対照における P G E 2 及び P G F 2 α 産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いて I C 50 値を測定した。

試験例 1 及び試験例 2 の結果を、表 15～表 18 に示す（表中、“－” は未実施を表す）。

[0072] [表15]

実施例	mPGES-1 阻害作用 IC50 (nM)	A549 細胞 PGE2 産生阻害 IC50 (nM)	実施例	mPGES-1 阻害作用 IC50 (nM)	A549 細胞 PGE2 産生阻害 IC50 (nM)
1	12.7	88.9	39	10.4	236.9
2	7.6	240.5	40	194.5	300.2
3	1.5	24.6	41	52.5	145.0
			42	28.5	1857.9
5	453.4	－	43	70.7	438.3
6	27.4	－	44	4.1	1101.2
7	105.1	341.6	45	4.9	2084.5
8	160.3	105.8	46	26.0	230.8
9	452.2	－	47	269.6	－
10	332.8	－	48	49.9	146.3
11	6.6	12.9	49	100.3	375.3
12	7.1	41	50	140.3	810.2
13	35.1	75.6	51	120.2	330.4
14	3.8	15.2	52	40.2	280.7
15	37.4	465.0	53	179.3	279.9
16	63.9	1303.5	54	23.2	225.3
17	9.8	21.6	55	2.7	64.3
18	21.6	110.1	56	7.5	85.0
19	9.4	47.8	57	0.5	16.8
20	5.6	98	58	5.4	157.0
21	8.3	69.4	59	2.1	12.9
22	4.8	104.2	60	19.8	8.0
23	7.2	115.7	61	3.2	66.7
24	10.5	750.6	62	11.0	51.6
25	89.0	849.6	63	5.6	54.8
26	171.5	871.5	64	2.3	20.1
27	2.4	16.0	65	9.6	72.2
28	3.3	114.4	66	9.9	57.3
29	3.5	85.5	67	11.0	56.4
30	1.8	210.1	68	63.4	10000<
31	4.1	69.0	69	10.0	21.6
32	5.2	71.7	70	4.6	146.9
33	3.0	33.6	71	33.1	227.2
34	4.9	27.6	72	9.8	60.0
35	20.3	204.6	73	18.6	76.4
36	147.2	234.2	74	71.3	10.4
37	23.3	265.1	75	31.7	19.7
38	6.6	17.4	76	0.2	5.5

[0073]

[表16]

実施例	mPGES-1 阻害作用 IC50 (nM)	A549 細胞 PGE2 産生阻害 IC50 (nM)	実施例	mPGES-1 阻害作用 IC50 (nM)	A549 細胞 PGE2 産生阻害 IC50 (nM)
77	1.7	32.9	115	11.5	37.0
78	96.8	176.8	116	9.7	251.5
79	15.0	284.6	117	583.8	-
80	29.4	1251.4	118	7.3	5.3
81	5.0	404.5	119	207.6	-
82	0.4	6.3	120	57.5	513.2
83	9.8	16.5	121	6.3	432.4
84	0.8	6.5	122	9.7	1000<
85	0.5	3.7	123	8.7	99.8
86	1.0	5.1	124	2.2	3.2
87	5.7	6.9	125	25.6	56.9
88	15.1	9.2	126	5.6	13.1
89	1.2	2.1	127	6.3	144.1
90	117.7	348.4	128	1	253.3
91	327.3	-	129	59.4	177.6
92	6.7	32.2	130	3.9	10000<
93	4.2	153.5	131	32.8	10000<
94	9.1	182.1	132	2.2	590.4
95	5.1	105.3	133	7.0	487.5
96	34.0	125.7	134	10.3	921.3
97	6.1	43.1	135	0.3	87.3
98	6.0	11.9	136	2.4	61.9
99	3.7	18.9	137	3.3	1106.7
100	33.3	122.2	138	2.2	87.4
101	77.8	117.9	139	1.9	72.8
102	1.6	49.1	140	0.2	33.0
103	2.8	59.6	141	0.4	36.5
104	2.9	71.1	142	0.4	82.7
105	8.9	324.6	143	5.3	87.5
106	4.5	63.8	144	9.7	2992.1
107	1.5	42.0	145	1.6	13.0
108	11.5	87.9	146	3.1	128.9
109	7.8	8.7	147	15.8	185.9
110	2.6	35.5	148	1.9	324.4
111	764.8	-	149	1.0	43.3
112	2.6	186.7	150	2.1	375.8
113	約 0.1	1.2	151	11.6	327.5
114	3.5	8.8	152	31.6	854.4

[0074]

[表17]

実施例	mPGES-1 阻害作用 IC50 (nM)	A549 細胞 PGE2 産生阻害 IC50 (nM)	実施例	mPGES-1 阻害作用 IC50 (nM)	A549 細胞 PGE2 産生阻害 IC50 (nM)
153	22.3	617.8	191	3.9	49.5
154	20.0	64.4	192	9.9	18.1
155	100.6	208.7	193	0.4	18.9
156	1.6	24.6	194	0.4	33.8
157	3.9	10856.6	195	2.3	17.2
158	8.5	82.2	196	6.5	35.9
159	403.3	-	197	5.2	34.4
160	7.6	71.6	198	6.0	34.1
161	3.8	10000<	199	9.7	43.2
162	23.8	52.2	200	4.6	107.6
163	5.9	23.2	201	0.5	253.0
164	0.3	13.3	202	4.9	5.9
165	1.3	7.4	203	1.4	5.2
166	3.2	29.0	204	1.0	12.2
167	1.0	217.3	205	3.7	25.6
168	3.2	23.9	206	3.2	74.5
169	2.4	88.6	207	3.6	6.2
170	3.2	17.8	208	0.7	13.0
171	4.7	97.8	209	1.0	10.3
172	4.5	134.4	210	4.7	13.8
173	1.1	60.8	211	2.5	8.5
174	2.0	117.2	212	42.3	305.4
175	3.6	143.9	213	0.9	141.6
176	0.3	138.4	214	5.2	60.7
177	8.3	45.2	215	140.4	772.5
178	1.2	12.8	216	203.6	-
179	3.6	20.2	217	26.9	316.7
180	1.1	773.6	218	5.3	42.8
181	1.1	705.0	219	2.0	26.0
182	1.6	38.4	220	8.6	-
183	1.9	6.1	221	2.2	-
184	1.0	138.2	222	661.1	-
185	4.5	5.6	223	68.2	-
186	6.1	13.9	224	26.5	-
187	3.6	12.7	225	15.6	-
188	456.9	1019.5	226	26.9	-
189	1.4	24.5	227	0.1	-
190	0.1	7.0	228	1.7	-

[0075]

[表18]

実施例	mPGES-1 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	A549 細胞 PGE ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)	実施例	mPGES-1 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	A549 細胞 PGE ₂ 産生阻害 IC ₅₀ (nM)
229	2.3	39	244	56.2	104
230	1.9	100	245	25.7	166
231	1.9	150	246	35.9	132
232	7.7	125	247	68.4	55
233	2.5	195	248	201	-
234	97.4	198	249	404	-

[0076] 試験例3 ヒト全血を用いたPGE₂の産生阻害試験

Brideauら (Inflamm. Res., vol. 45, p. 68, 1996) の報告を参考にヒト全血アッセイを実施した。ボランティアから新たに採取した静脈血をヘパリン入りチューブに採血した。これらの対象は外観上炎症症状がなく、採血前少なくとも7日間NSAIDを服用していないことを条件とした。血液に試験化合物のDMSO溶液、もしくはDMSO (いずれもDMSO終濃度0.25%) を加え、20分間37℃でインキュベートした。その後、細菌由来LPS (リン酸緩衝食塩水で希釈した大腸菌血清型O111:B4) を終濃度100 μg/mLに調整して加え、24時間37℃でインキュベートした。24時間インキュベーション後に血液を4℃にて5分間2000 rpmで遠心し、上清中のPGE₂をHTRFキット (Cisbio International製品カタログ#62P2APEC) を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びLPSのない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照におけるPGE₂産生を差し引いた陽性対照におけるPGE₂産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いてIC₅₀値を測定した。

[0077] 試験例4 マウス空気嚢モデルを用いたPGE₂産生阻害試験

BALB/cマウスの背部に3日おきに2回滅菌空気を注入することで空気嚢を作製した。2回目の空気注入の3日後に空気嚢内に0.5%ザイモサンを注入した。その5時間後に空気嚢内に10 μMのインドメタシンを含む

リン酸緩衝生理食塩液を1 mL 注入して空気嚢内を洗浄し、その洗浄液中に含まれる白血球数及びPGE 2量を測定した。PGE 2はHTRFキット（Cisbio International 製品カタログ# 62P2APEC）を用いて定量化した。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁してザイモサン投与の1時間前に経口投与した。メチルセルロース溶液のみを投与した群を対象として比較検討した。

[0078] 試験例 5 ラット薬物動態試験

試験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して、10 mg / 5 mL の投与液を調製した。絶食条件下の雌性SDラットに10 mg / kg で経口投与し、投与1、2、4、6時間後に頸静脈から採血した。血液を遠心分離して血漿を分離し、血漿を除タンパク処理した後にHPLCで試験化合物の血漿中濃度を測定した。

[0079] 試験例 6 マウス酢酸ライジングを用いた鎮痛作用評価試験

ddYマウスに0.6%酢酸溶液（10 mL / kg）を腹腔内に投与することで誘発される疼痛関連行動を指標に鎮痛作用を評価した。疼痛関連行動としては、酢酸投与後20分間のライジング回数を計測した。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して酢酸溶液投与の1時間前に経口投与した。メチルセルロース溶液のみを投与した群を対象として比較検討した。

[0080] 試験例 7 マウスホルマリンテストを用いた鎮痛作用評価試験

ICRマウスの右後肢の足底に5%ホルマリン溶液（0.02 mL / マウス）を投与することで誘発される疼痛関連行動を指標に鎮痛作用を評価した。疼痛関連行動としては、ホルマリン投与後30分間の足舐め行動時間を計測した。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁してホルマリン溶液投与の1時間前に経口投与した。メチルセルロース溶液のみを投与した群を対象として比較検討した。

[0081] 試験例 8 ラットカラゲニン誘発足浮腫モデルを用いた抗炎症作用評価試験

S D ラットの右後肢の足底に 0.5 % カラゲニン溶液 (0.1 mL / ラット) を投与することで誘発される足浮腫を指標に抗炎症作用を評価した。カラゲニン溶液投与前及び投与 3 時間後にラット足容積測定装置 (U n i c o m I n c.、製品カタログ # T K - 1 0 5) を用いて足容積を測定し、カラゲニン投与前の容積に対する増加容積を腫脹度とした。対照群の平均腫脹度に対する被験薬物投与群の平均腫脹度から抑制率を求めた。試験化合物は 0.5 % メチルセルロース溶液に懸濁してカラゲニン溶液投与の 1 時間前に経口投与した。メチルセルロース溶液のみを投与した群を対象として比較検討した。

[0082] 試験例 1 及び 2 に記載のとおり、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、高い m P G E S - 1 阻害活性を示し、P G E 2 の産生を阻害することから、特に、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿、間質性膀胱炎、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症）、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ、風邪、带状疱疹、A I D S）、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍（例えば、結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌など）、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、強直性脊椎炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫、癌における痛みの予防剤又は治療剤として有用である。

[0083] 製剤例 1

錠剤（内服錠）

処方 1 錠 80 m g 中

実施例 1 の本発明化合物	5. 0 m g
トウモロコシ澱粉	46. 6 m g
結晶セルロース	24. 0 m g
メチルセルロース	4. 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	0. 4 m g

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

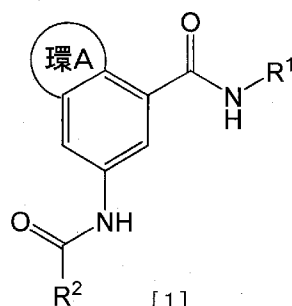
産業上の利用可能性

[0084] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、m P G E S - 1 阻害活性を示すことから、特に、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿、間質性膀胱炎、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症）、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ、風邪、帯状疱疹、A I D S）、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍（例えば、結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌など）、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、強直性脊椎炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫、癌における痛みの予防剤又は治療剤として有用である。

請求の範囲

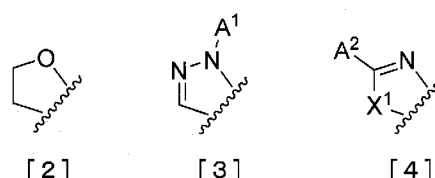
[請求項1] 次の一般式〔1〕で表されるヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩。

[化1]



式中、環Aは、次の一般式〔2〕、〔3〕、又は〔4〕で表される基を表す。

[化2]



[式中、X¹は、NH、N-アルキル、又はOを表す。A¹は水素、又はアルキルを表す。A²は、

- i) 水素、
- i i) ハロゲン、
- i i i) ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、飽和環状アミノカルボニル、アルコキシ、アルコシアルコキシ、及びアルキルカルボニルオキシからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル、
- i v) アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル、かかるアルキルは、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよい、

v) アルコキシ、

v i) アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル、
若しくはオキソで置換されていてもよい飽和複素環基、

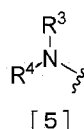
v i i) アルキルチオ、

v i i i) アルキルスルホニル、

i x) アルキルスルフィニル、

x) 次の一般式 [5] で表される基、

[化3]



(式中、 R^3 、 R^4 は、同一又は異なって、

a) 水素、

b) モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルで置換されて
いてもよい飽和環状アミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和複
素環基、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、アルキ
ルオキシカルボニル、及びアルキルチオからなる群から選択される基
で置換されていてもよいアルキル、又は

c) シクロアルキル

を表す。) 又は、

i x) アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、
アルコキシ、若しくはヒドロキシルで置換されていてもよい飽和環状
アミノ

を表す。]

R^1 は、フェニル、ベンジル、ナフチル、シクロアルキル、シクロア
ルキルメチル、ヘテロアリール、ヘテロアリールメチル、1, 2, 3
, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロナフタレン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-

4-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-3-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-4-イル、又はアルキルを表し、かかるフェニル、ベンジル、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールメチルは、

i) ハロゲン、

ii) ハロゲン、ヒドロキシ、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル、

iii) アルコキシ、

iv) ヒドロキシ、並びに

v) シアノ

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい。

R^2 は、フェニル、又はピリジルを表し、かかるフェニル、ピリジルは、

i) ハロゲン、

ii) アルキルスルホニル、

iii) 1個ないし3個のハロゲン、又はアルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、

iv) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに、

v) アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、フェニル、及びハロゲンからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい。

[請求項2]

環Aが一般式〔4〕で表される基であり、 X^1 がNHである、請求項1記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容

される塩。

[請求項3]

R^1 がフェニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-3-イル、又は1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-4-イルであり、かかるフェニルが、

i) ハロゲン、

ii) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、

iii) アルコキシ、及び

iv) シアノ

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい、請求項1記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩。

[請求項4]

R^2 がフェニルであり、かかるフェニルが、

i) ハロゲン、

ii) アルキルスルホニル、

iii) アルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、

iv) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに

v) ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい請求項1記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩。

[請求項5]

環Aが、一般式[4]で表される基であり、 X^1 が、NHであり、 A^2 が、

i) 水素、

i i) ハロゲン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、飽和環状アミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、及びアルキルカルボニルオキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、

i i i) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいシクロアルキル、

i v) アルコキシ

v) アルキル若しくはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい飽和複素環基、v i) アルキルチオ、

v i i) アルキルスルホニル、

v i i i) アルキルスルフィニル、

i x) モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和環状アミノ、テトラヒドロフリル、モルホリノ、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、及びアルキルチオからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキルで置換されているアミノ、

x) シクロアルキルで置換されているアミノ、又は

x i) アルキル、ジアルキルアミノ、アルコキシ、若しくはヒドロキシルで置換されていてもよい飽和環状アミノであり、

R¹が、

i) ハロゲン、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいフェニル、

i i) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、

i i i) 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、

i v) ハロゲン、若しくは、1個ないし3個のハロゲンで置換されて

いてもよいアルキルで置換されていてもよいベンジル、
v) シクロアルキル、
v i) シクロアルキルメチル、
v i i) ナフチル、
v i i i) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいピリジルメチル、
i x) チエニル、
x) チエニルメチル、
x i) ベンゾチアゾリル、
x i i) ベンゾチアジアゾリル、
x i i i) インドリル、又は
x i v) アルキルであり、
 R^2 は、フェニル、又はピリジルを表し、かかるフェニルは、
i) ハロゲン、
i i) アルキルスルホニル、
i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、
i v) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに
v) ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル
からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよく、
かかるピリジルは、ハロゲンで置換されていてもよい、
請求項1記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩。

[請求項6] 環Aが、一般式〔4〕で表される基であり、 X^1 が、NHであり、 A^2 が、アルコキシで置換されているアルキル、ジアルキルアミノ、

テトラヒドロフリル、テトラヒドロフリルメチル、アルコキシアシルアミノ、又は無置換若しくは1個ないし3個のハロゲン置換のアシルで置換されていてもよいシクロアシルであり、

R¹が、1個のハロゲン、及び1個のメチルで置換されているフェニルであり、

R²が、1個のトリフルオロメチル、又は2個のハロゲンで置換されていてもよいフェニルである、請求項1記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩。

[請求項7] 次の(1)～(239)のいずれかである、請求項1記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩。

(1) N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2) N-シクロヘキシル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(3) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (4) N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(5) N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(6) N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(7) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(8) N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド

(9) N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド

(10) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(11) 2-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(12) N-シクロヘキシル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(13) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(14) N-シクロペンチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(15) N-シクロブチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(16) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エチル-

6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(17) N-シクロヘキシル-2-エチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(18) 2-エチル-N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(19) N-シクロヘキシル-2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(20) 2- (メトキシメチル) -N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(21) 2- (メトキシメチル) -N- (2-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(22) 2- (メトキシメチル) -N- (4-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(23) N- (2-クロロベンジル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(24) 2- (メトキシメチル) -N- (4-メチルベンジル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(25) N- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -2- (メト

キシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(26) N - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(27) 2 - (メトキシメチル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(28) N - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(29) N - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(30) N - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(31) N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(32) N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(33) 2 - (メトキシメチル) - N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)

ル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(34) N-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(35) 2-(メトキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(36) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(37) N-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(38) N-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(39) N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(40) N-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(41) 2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-N-{ [3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(42) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-(メトキシ

シメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
(43) 2 - (2-アミノ-2-オキソエチル) - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(44) 2 - (2-アミノ-2-オキソエチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(45) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 1-メチル-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(46) N-シクロヘキシル-1-メチル-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(47) 1-メチル-N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(48) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 1-エチル-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(49) N-シクロヘキシル-1-エチル-6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(50) 1-エチル-N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(51) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(52) 2-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(53) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(54) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-エトキシ-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(55) 2-エトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(56) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-クロロ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(57) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(58) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メチルプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(59) 2-(2-メチルプロピル)-N-[2-(トリフルオロ

メチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニ
ル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール- 4 -カルボ
キサミド

(60) tert-ブチル 3 - { 4 - [(3-クロロ- 2-メチ
ルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル
) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール- 2
-イル} アゼチジン- 1 -カルボキシレート

(61) N - (3-クロロ- 2-メチルフェニル) - 2 - [(メチ
ルアミノ) メチル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニ
ル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール- 4 -カルボ
キサミド

(62) { 4 - [(3-クロロ- 2-メチルフェニル) カルバモイ
ル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル
} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール- 2 -イル} メチル アセテ
ート

(63) N - (3-クロロ- 2-メチルフェニル) - 2 - [(2 R
) -テトラヒドロフラン- 2 -イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾ
ール- 4 -カルボキサミド

(64) 2 - [(2 R) -テトラヒドロフラン- 2 -イル] - N -
[2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミ
ダゾール- 4 -カルボキサミド

(65) N - (3-クロロ- 2-メチルフェニル) - 2 - [(2 S
) -テトラヒドロフラン- 2 -イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾ
ール- 4 -カルボキサミド

(66) 2 - [(2 S) -テトラヒドロフラン- 2 -イル] - N -

[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(67) 2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(68) tert-ブチル (2S)-2-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート

(69) tert-ブチル (2R)-2-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート

(70) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(71) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(72) 2-[(2S)-1-アセチルピロリジン-2-イル]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(73) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-

メトキシエトキシ)メチル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)
フェニル]カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4
-カルボキサミド

(74) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (1-メ
トキシ-2-メチルプロパン-2-イル) - 6 - ({ [2 - (トリフ
ルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミ
ダゾール-4-カルボキサミド

(75) 2-tert-ブチル-N - (3-クロロ-2-メチルフェ
ニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルボ
ニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(76) 2-tert-ブチル-6 - ({ [2 - (トリフルオロメ
チル)フェニル]カルボニル} アミノ) - N - { [3 - (トリフルオ
ロメチル)ピリジン-2-イル]メチル} - 1H-ベンズイミダゾー
ル-4-カルボキサミド

(77) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2-エ
トキシエチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]
カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサ
ミド

(78) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (エトキ
シメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]カル
ボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(79) 2 - (エトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロ
メチル)フェニル]カルボニル} アミノ) - N - { [3 - (トリフル
オロメチル)ピリジン-2-イル]メチル} - 1H-ベンズイミダゾ
ール-4-カルボキサミド

(80) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2-メ
トキシエチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]
カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサ

ミド

(81) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(82) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(83) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メチルペンタン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(84) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(85) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(86) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(87) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(88) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダ

ゾールー４－カルボキサミド

(89) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－(メトキシメチル)－1－メチル－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(90) N－(2－クロロベンジル)－2－(メトキシメチル)－1－メチル－6－({[2－(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(91) 6－{ [(2－クロロ－6－フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}－N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－(メトキシメチル)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(92) 6－{ [(2－クロロ－4－フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}－N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－メトキシメチル－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(93) 6－{ [(2－クロロ－5－フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}－N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－(メトキシメチル)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(94) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－6－{ [(2－クロロフェニル)カルボニル]アミノ}－2－(メトキシメチル)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(95) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－6－{ [(2－クロロピリジン－3－イル)カルボニル]アミノ}－2－(メトキシメチル)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(96) 6－{ [(2－ブromoフェニル)カルボニル]アミノ}－N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－2－(メトキシメチル)－1H－ベンズイミダゾールー４－カルボキサミド

(97) N－(3－クロロ－2－メチルフェニル)－6－{ [(2, 6－ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}－2－(メトキシメ

チル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(98) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(99) 6-{[(2-クロロ-3-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(100) 6-{[(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(101) 6-{[(2-ブロモ-6-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(102) 6-{[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(103) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(104) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(105) 6-{[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(106) 6-{[(2-ブロモ-5-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メ

- トキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
(107) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-5-メチルフェニル) カルボニル] アミノ} - 2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (108) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({ [5-メチル-2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (109) 6-({ [2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (110) 6-({ [2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (111) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({ [5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (112) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({ [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (113) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-[({ [2-クロロ-5-[2-(プロパン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル] カルボニル} アミノ)] - 2-(メトキシメチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(114) 6-({[2-クロロ-5-(2-エトキシエトキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(115) 6-({[2-クロロ-5-(3-メトキシプロピル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(116) 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロパー1-イン-1-イル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(117) 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロピル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(118) 6-({[2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(119) 6-({[2-クロロ-5-(エトキシメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(120) 6-[({2-クロロ-5-[(2-エトキシエトキシ)メチル]フェニル}カルボニル)アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 1) 6- ({ [2-クロロ-5-(2-シクロプロピルエチル)フェニル]カルボニル} アミノ) -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 2) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({ [2-クロロ-5-(2-フェニルエチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 3) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロペンチル-6-({ [2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 4) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロペンチル-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル] アミノ} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 5) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロペンチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 6) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 7) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル] アミノ} -2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(1 2 8) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル] アミノ} -2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-

ーカルボキサミド

(129) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(130) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(131) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(132) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(133) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(134) 2-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(135) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(136) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(137) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(138) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(エチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(139) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(140) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(シクロペンチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(141) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(142) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(143) 2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロ

メチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(144) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(145) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(モルホリン-4-イル) エチル] アミノ} -6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(146) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ} -6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(147) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(148) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(149) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(150) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(ジエチルアミノ) エチル] アミノ} -6-({[2-(トリフル

オロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(151) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(152) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(153) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(154) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(ジプロパン-2-イルアミノ)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(155) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(156) 2-アミノ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(157) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-

ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(158) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]アミノ}-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(159) tert-ブチル N-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}グリシネート

(160) N-{4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)カルバモイル]-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}グリシン

(161) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-1-メチル-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(162) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(163) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(164) 2-(アゼチジン-1-イル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(165) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(166) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(167) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(168) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(169) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(170) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(171) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2S)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(172) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(173) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メトキシプロピル) アミノ] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(174) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ} -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(175) 2-[(2-tert-ブトキシエチル) アミノ] -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(176) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(177) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(メチルスルファニル) エチル] アミノ} -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(178) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(179) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(180) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(181) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(182) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル] アミノ} -2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(183) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 4-ジクロロフェニル)カルボニル] アミノ} -2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(184) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル] アミノ} -2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(185) 6-{ [(2-ブromo-6-フルオロフェニル)カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(186) 6-{ [(2-ブromo-6-クロロフェニル)カルボニル] アミノ} -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(187) 6-({[2-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)フェニル]カルボニル} アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチル

フェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(188) N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - [(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(189) N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(190) N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(191) N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - [(2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(192) N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ } - 2 - { [2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ } - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(193) 6 - { [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) カルボニル] アミノ } - N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - { [2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ } - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(194) 2 - [(2 - tert - ブトキシエチル) アミノ] - 6 - { [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) カルボニル] アミノ }

ーNー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(195) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -Nー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(196) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -Nー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- [(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(197) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -Nー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- {[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(198) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -Nー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- {[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(199) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -Nー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(200) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} -Nー(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- {[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ} -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(201) Nー(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-([2-(トリフルオロメチル) フェニル] カ

ルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(202) N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(203) N-(2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル)-2-(ジメチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(204) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ} -N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(205) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ} -2-(ジメチルアミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(206) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ} -2-(ジメチルアミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(207) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ} -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(208) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ} -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(209) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ} -2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 0) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} -2-(1-メチルシクロプロピル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 1) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({ [2-(メチルスルホニル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 2) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} -2-(2-メトキシエチル)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 3) 2-(メトキシメチル)-N-フェニル-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 4) 2-(メトキシメチル)-N-プロピル-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 5) 2-(メトキシメチル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 6) N-ベンジル-2-(メトキシメチル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 7) N-(シクロヘキシルメチル)-2-(メトキシメチル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2 1 8) 2-(メトキシメチル)-N-(ナフタレン-1-イル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(219) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-3-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(220) N-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(221) N-(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチオフェン-6-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(222) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(223) N-(1H-インドール-5-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(224) N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(225) N-(2,2-ジメチルプロピル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(226) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフェン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(227) N-(5-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2-

イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(228) N - (2-ベンジルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(229) 2 - (メトキシメチル) - N - (キノリン-8-イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(230) N - (シクロヘプチルメチル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(231) N - (1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(232) N - (6-クロロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(233) N - [3-クロロ-2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(234) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - { [(3-フルオロピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } - 2 - (メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(235) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - { [(

3-クロロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(236) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(237) 6-{[(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(238) 6-({[2-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(239) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-クロロ-5-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

[請求項8] 請求項1ないし7いずれかに記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項9] 請求項1ないし7いずれかに記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するmPGE₁阻害剤。

[請求項10] 請求項1ないし7いずれかに記載のヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿

、間質性膀胱炎、神経変性疾患、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、強直性脊椎炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫、癌における痛みの予防剤又は治療剤。

- [請求項11] 神経変性疾患が、アルツハイマー病又は多発性硬化症である、請求項10記載の予防剤又は治療剤。
- [請求項12] ウイルス感染症が、インフルエンザ、風邪、带状疱疹又はAIDSである、請求項10記載の予防剤又は治療剤。
- [請求項13] 悪性腫瘍が、結腸癌、乳癌、肺癌又は前立腺癌である、請求項10記載の予防剤又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPlus/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	WO 2009/103778 A1 (NOVASAID AB.), 27 August 2009 (27.08.2009), entire text & US 2010/0324086 A1	1-13
A	WO 2011/048004 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 28 April 2011 (28.04.2011), entire text & US 2011/0263556 A1	1-13
A	WO 2008/071944 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 19 June 2008 (19.06.2008), entire text & JP 2010-513253 A & EP 2102177 A	1-13

☒ 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
03 September, 2012 (03.09.12)

Date of mailing of the international search report
11 September, 2012 (11.09.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070902

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/099379 A2 (TRANSTECH PHARMA, INC.), 21 September 2006 (21.09.2006), claim 34 & JP 2008-533151 A & US 2009/0326006 A1 & EP 1863771 A1 & CN 101142194 A	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070902

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

C07D235/06(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P15/04(2006.01)i, A61P15/06(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D231/56(2006.01)i, C07D235/08(2006.01)i, C07D235/10(2006.01)i, C07D235/12(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i, C07D235/26(2006.01)i, C07D263/56(2006.01)i, C07D307/79(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D235/06, A61K31/343, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/423, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61P1/02, A61P1/04, A61P1/18, A61P9/00, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/00, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/04, A61P15/06, A61P15/08, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/10, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/06, A61P25/28, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/10, A61P31/16, A61P31/18, A61P31/22, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D231/56, C07D235/08, C07D235/10, C07D235/12, C07D235/14, C07D235/26, C07D263/56, C07D307/79, C07D401/12, C07D403/04, C07D403/12, C07D405/04, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D417/12

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

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 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

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/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 請求項の番号
A	WO 2009/103778 A1 (NOVASAID AB) 2009.08.27, 全文 & US 2010/0324086 A1	1-13
A	WO 2011/048004 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2011.04.28, 全文 & US 2011/0263556 A1	1-13
A	WO 2008/071944 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2008.06.19, 全文 & JP 2010-513253 A & EP 2102177 A	1-13

☒ 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

の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

03.09.2012

国際調査報告の発送日

11.09.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A/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)

植原 克典

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9840

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 請求項の番号
A	WO 2006/099379 A2 (TRANSTECH PHARMA, INC.) 2006.09.21, CLAIM34 & JP 2008-533151 A & US 2009/0326006 A1 & EP 1863771 A1 & CN 101142194 A	1-8

発明の属する分野の分類

C07D235/06(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i,
A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P1/18(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P15/04(2006.01)i, A61P15/06(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/06(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i,
A61P31/22(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D231/56(2006.01)i, C07D235/08(2006.01)i,
C07D235/10(2006.01)i, C07D235/12(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i,
C07D235/26(2006.01)i, C07D263/56(2006.01)i, C07D307/79(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,
C07D405/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D235/06, A61K31/343, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/423, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61P1/02, A61P1/04, A61P1/18, A61P9/00, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/00, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/04, A61P15/06, A61P15/08, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/10, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/06, A61P25/28, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/10, A61P31/16, A61P31/18, A61P31/22, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D231/56, C07D235/08, C07D235/10, C07D235/12, C07D235/14, C07D235/26, C07D263/56, C07D307/79, C07D401/12, C07D403/04, C07D403/12, C07D405/04, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D417/12