

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-511518**(P2004-511518A)**(43) 公表日 **平成16年4月15日(2004.4.15)**

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	2 G O 4 5
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4188	A 6 1 K 31/4188	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/437	A 6 1 K 31/437	4 C O 8 4
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 778 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-535660 (P2002-535660)	(71) 出願人	000204343
(86) (22) 出願日	平成13年10月15日 (2001.10.15)		ファイザー株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成15年4月18日 (2003.4.18)		東京都渋谷区代々木3丁目22番7号 新宿文化クイントビル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2001/001942	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02002/032422		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成14年4月25日 (2002.4.25)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	60/241,825		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成12年10月19日 (2000.10.19)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 リウマチ様関節炎の治療のための E P 4 受容体インヒビター

(57) 【要約】

本発明は、プロスタグランジン E P 4 受容体 (E P 4) 活性を阻害する剤を投与することを含む、哺乳動物におけるリウマチ様関節炎の治療方法に関する。インビボにおいて E P 4 活性を選択的に阻害する剤の同定方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物におけるリウマチ様関節炎の治療方法であって、プロスタグランジン E P 4 受容体 (E P 4) 活性を阻害する剤を投与することを含む、上記治療方法。

【請求項 2】

前記剤が、インターロイキン (I L) - 6 レベルを低下させ、血清アミロイド A (S A A) レベルを低下させ、関節炎症を低下させ、関節過形成を低下させ、関節強直を低下させ、そして／又は関節の可動性を高めるために十分な量で、投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

10

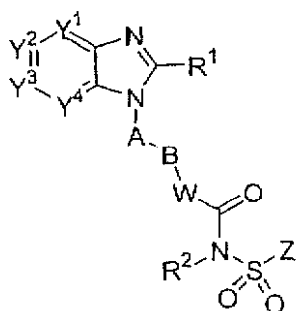
【請求項 4】

前記剤が、E P 4 選択的である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記剤が、以下の式 (I) :

【化 1】



(I)

20

[式中、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、窒素原子、CH基、又はC(L)基から独立して選択され；

R¹は、水素原子、C₁-₈アルキル基、C₂-₈アルケニル基、C₂-₈アルキニル基、C₃-₇シクロアルキル基、C₁-₈アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC₁-₈アルコキシ基、C₁-₈アルキル-S(O)_m-基、Q¹-基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、アミノ基、モノー又はジ- (C₁-₈アルキル) アミノ基、C₁-₄アルキル-C(=O)-N(R³)-基、又はC₁-₄アルキル-S(O)_m-N(R³)-基であり、ここで、前記C₁-₈アルキル基、C₂-₈アルケニル基、及びC₂-₈アルキニル基は、場合により、ハロゲン原子、C₁-₃アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、C₁-₄アルコキシ基、C₁-₄アルキル-S(O)_m-基、C₃-₇シクロアルキル基、シアノ基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、1, 2-ジヒドロナフチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、Q¹-基、Q¹-C(=O)-基、Q¹-O-基、Q¹-S(O)_m-基、Q¹-C₁-₄アルキル-O-基、Q¹-C₁-₄アルキル-S(O)_m-基、Q¹-C₁-₄アルキル-C(O)-N(R³)-基、Q¹-C₁-₄アルキル-N(R³)-基、又はC₁-₄アルキル-C(O)-N(R³)-基で置換されていることがあり；

40

Q¹は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4

50

つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー (C_{1-4} アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 基、又は $NH_2(HN=)C-$ 基で置換されていることがある 5~12 員の単環式又は二環式芳香族環基であり；

10

A は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがある 5~6 員の単環式芳香族環基であり、ここで、前記 5~6 員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー (C_{1-4} アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、アセチル基、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 基、及び $NH_2(HN=)C-$ 基から選択される置換基 3 つ以下で置換されていることがあり；

20

B は、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキレン基、 C_{3-7} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 $-O-C_{1-5}$ アルキレン基、 C_{1-2} アルキレン- $O-C_{1-2}$ アルキレン基、又は C_{1-6} アルキレン基であって、場合により、オキソ基又は C_{1-3} アルキル基で置換されていることがあり；

W は、 NH 基、 $N-C_{1-4}$ アルキル基、酸素原子、イオウ原子、 $N-OR^5$ 基、又は共有結合であり；

R^2 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 OH 基、又は C_{1-4} アルコキシ基であり；

Z は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがある 5~12 員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記 5~12 員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー (C_{1-4} アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $NH_2(HN=)C-$ 基、 $Q^2-S(O)m-$ 基、 Q^2-O- 基、 $Q^2-N(R^3)-$ 基、又は Q^2- 基で置換されていることがあり；

40

L は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー (C_{1-4} アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 基、 $NH_2(HN=)C-$ 基、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 基、 $R^3N(R^4)S(O)m-$ 基、 Q^2- 基、 $Q^2-C(=O)-$ 基、 Q^2-O- 基、 Q^2-C_{1-4} アルキル- $O-$ 基であるか、あるいは隣接する L 基 2 つが、場合により一緒になって、環メンバー 3 又は 4

50

つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は（隣接していない）炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

mは、0、1、又は2であり；

R^3 及び R^4 は、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；

R^5 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C$ -基、又は C_{1-4} アルキル- $O-(O=)C$ -基であり；そして

Q^2 は、5～12員の単環式若しくは二環式芳香族環基、又は5～12員の三環式環基であって、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがあり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノ-又はジ- $(C_{1-4}$ アルキル)アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C$ -基、 R^3 (R^4) $C(=O)N$ -基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH$ -基、又は NH_2 ($HN=$) C -基で置換されていることがある]で表されるアリール又はヘテロアリール縮合イミダゾール化合物又は薬剤学的に許容することのできるその塩である、請求項1に記載の方法。

10

20

【請求項6】

インビボにおいてEP4活性を選択的に阻害する剤の同定方法であって、以下のステップ：

リウマチ様関節炎をもつ動物モデルに、剤を、投与し、ここで、上記剤は、EP4活性を選択的に阻害するか又はEP4に選択的に結合するものとして同定され；そして
関節炎症、関節の膨れ、関節強直、インターロイキン(IL)-6、SAAタンパク質、及び／又は関節可動性を計測する；

を含み、ここで、上記剤が、上記動物において、低下した関節炎症、低下した関節の膨れ、低下した関節強直、低下したインターロイキン(IL)-6、低下したSAAタンパク質、及び／又は高まった関節可動性を引き起こす場合、上記剤は、インビボにおいてEP4活性を選択的に阻害するものとして同定される、前記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の分野

本発明は、プロスタグランジンEP4受容体活性を阻害する剤を投与することによるリウマチ様関節炎の治療方法に関する。本発明は、インビボにおいてプロスタグランジンEP4受容体を選択的に阻害する剤を同定する方法をも含む。

【0002】

背景

プロスタグランジン E_2 (PGE_2) は、関節炎の病因に関連する強力なモジュレーターである。 PGE_2 は、 PGE 受容体の少なくとも4つのサブタイプ、EP1、EP2、EP3、及びEP4といわれるもの、に結合する。分子の研究は、全てのサブタイプが、G-プロテイン結合受容体サブファミリーに属する7-トランスメンブラン・スパンニング受容体であることを明らかにした(Robert et al., Am. Soc. Pharm. Exp. Ther. 46 : 205-29, 1994)。EP1活性化は、G-プロテイン-仲介メカニズムを介しての細胞内カルシウムの放出を刺激し；

40

EP2とEP4は両者とも、刺激性G-プロテインを介してアデニレート・シクラーゼを活性化するが、特定のリガンドに対するそれらの応答は相違し；そしてEP3は、阻害性G-プロテインを介してアデニレート・シクラーゼを阻害する(Robert et al., 前掲, Negishi et al., Biochimica Biophys. A

50

c t a 1 2 5 9 : 1 0 9 - 2 0 , 1 9 9 5) 。

【0003】

PGE₂ - 仲介シグナリングにおける各種EP受容体の働きをさらに明らかにするために、各EP受容体が破壊のために標的とされているところのノックアウト・マウス株が開発された (Stock et al., J. Clin. Invest. 107 : 325-31, 2001 ; Tillee et al., J. Clin. Invest. 103 : 1539-45, 1999 ; Fleming et al., Am. J. Physiol. 275 : F955-61, 1998 ; Nguyen et al., Nature 390 : 78-84, 1997) 。

【0004】

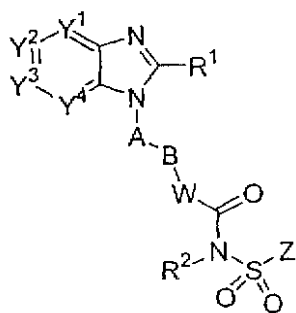
本発明の要約

本発明は、リウマチ様関節炎の治療方法に関する。第1の局面においては、本発明は、プロスタグランジンEP4受容体 (EP4) 活性を阻害する剤を投与することを含む哺乳動物におけるリウマチ様関節炎の治療方法に関する。好ましくは、上記剤は、上記哺乳動物におけるインターロイキン (IL) - 6レベルを低下させ、血清アミロイドA (SAA) レベルを低下させ、関節炎症を低下させ、関節過形成を低下させ、関節強直を低下させ、そして／又は関節可動性を高めるために十分な量で投与される。好ましくは、上記哺乳動物は、ヒトであり、そして／又は上記剤はEP4選択的である。

【0005】

他の好ましい局面においては、上記剤は、以下の式 (I) :

【化2】



(I)

[式中、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、窒素原子、CH基、又はC(L)基から独立して選択され；

【0006】

R¹は、水素原子、C₁-8アルキル基、C₂-8アルケニル基、C₂-8アルキニル基、C₃-7シクロアルキル基、C₁-8アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC₁-8アルコキシ基、C₁-8アルキル-S(O)_m-基、Q¹-基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、アミノ基、モノー又はジ- (C₁-8アルキル) アミノ基、C₁-4アルキル-C(=O)-N(R³)-基、又はC₁-4アルキル-S(O)_m-N(R³)-基であり、ここで、前記C₁-8アルキル基、C₂-8アルケニル基、及びC₂-8アルキニル基は、場合により、ハロゲン原子、C₁-3アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、C₁-4アルコキシ基、C₁-4アルキル-S(O)_m-基、C₃-7シクロアルキル基、シアノ基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、1, 2-ジヒドロナフチル基、ピロリジニル基、ピペリ

10

20

30

40

50

ジル基、オキソピロリジニル基、オキソペペリジル基、 Q^1 -基、 $Q^1-C(=O)$ -基、 Q^1-O -基、 $Q^1-S(O)m$ -基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- O -基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- $S(O)m$ -基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- $C(O)-N(R^3)$ -基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- $N(R^3)$ -基、又は C_{1-4} アルキル- $C(O)-N(R^3)$ -基で置換されていることがあり；

【0007】

Q^1 は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)$ -基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C$ -基、 $R^3N(R^4)C(=O)$ -基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -基、又は $NH_2(HN=)C$ -基で置換されていることがある5~12員の単環式又は二環式芳香族環基であり；

10

【0008】

Aは、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5~6員の単環式芳香族環基であり、ここで、前記5~6員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、アセチル基、 $R^3N(R^4)C(=O)$ -基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -基、及び $NH_2(HN=)C$ -基から選択される置換基3つ以下で置換されていることがあり；Bは、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキレン基、 C_{3-7} シクロアルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 $-O-C_{1-5}$ アルキレン基、 C_{1-2} アルキレン- $O-C_{1-2}$ アルキレン基、又は C_{1-6} アルキレン基であって、場合により、オキソ基又は C_{1-3} アルキル基で置換されていることがあり；

20

30

Wは、 NH 基、 $N-C_{1-4}$ アルキル基、酸素原子、イオウ原子、 $N-OR^5$ 基、又は共有結合であり；

【0009】

R^2 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 OH 基、又は C_{1-4} アルコキシ基であり；Zは、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5~12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5~12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)$ -基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $NH_2(HN=)C$ -基、 $Q^2-S(O)m$ -基、 Q^2-O -基、 $Q^2-N(R^3)$ -基、又は Q^2 -基で置換されていることがあり；

40

【0010】

50

Lは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー（ C_{1-4} アルキル）アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 基、 $NH_2(HN=)C-$ 基、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 基、 $R^3N(R^4)S(O)m-$ 基、 Q^2- 基、 $Q^2-C(=O)-$ 基、 Q^2-O- 基、 Q^2-C_{1-4} アルキル- $O-$ 基であるか、あるいは隣接するL基2つが、場合により一緒になって、環メンバー3又は4つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は（隣接していない）炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

10

【0011】

mは、0、1、又は2であり；

R^3 及び R^4 は、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；

R^5 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C-$ 基、又は C_{1-4} アルキル- $O-(O=)C-$ 基であり；そして

Q^2 は、5～12員の単環式若しくは二環式芳香族環基、又は5～12員の三環式環基であって、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがあり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジー（ C_{1-4} アルキル）アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C-$ 基、 $R^3(R^4)C(=O)N-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ 基、又は $NH_2(HN=)C-$ 基で置換されていることがある] で表されるアリール又はヘテロアリール縮合イミダゾール化合物又は薬剤学的に許容することのできるその塩である。

20

30

【0012】

他の局面においては、本発明は、リウマチ様関節炎をもつ動物モデルに剤を投与し、ここで、上記剤は、EP4活性を選択的に阻害し又はEP4に選択的に結合するものとして同定され、そして関節炎症、関節の膨れ、関節強直、インターロイキン（IL）-6、SAAタンパク質、及び／又は関節可動性を計測することを含む、インビボにおいてEP4活性を選択的に阻害する剤を同定する方法であって、上記剤が、上記動物において、低下した関節炎症、低下した関節の膨れ、低下した関節強直、低下したインターロイキン（IL）-6、低下したSAAタンパク質、及び／又は高まった関節可動性を引き起こす場合、上記剤が、インビボにおいてEP4活性を選択的に阻害するものとして同定される、前記方法を提供する。

40

【0013】

当業者は、本発明を記載する本明細書及び添付の請求の範囲中に使用される用語を十分に理解するであろう。しかしながら、別段の定めなき限り、以下の用語は、以下に説明するような意味をもつ。

【0014】

「EP4受容体活性」又は「EP4活性」は、 $PG E_2$ 刺激に対するcAMPレベルにおけるEP4-仲介上昇を意味する。

【0015】

「EP4活性を阻害する剤」又は「EP4阻害剤」は、EP4受容体の生物学的活性を低

50

下させ又は弱める剤を意味する。このような剤は、タンパク質、例えば、抗-EP4抗体、核酸、アミノ酸、ペプチド、炭水化物、小（低）分子（有機又は無機）、又は他のいずれかの化合物又は組成物であって、細胞内に存在するEP4受容体の量を低下させ、又はEP4受容体の結合又はシグナリング活性を低下させることにより、EP4受容体の活性を低下させるものを含む。

【0016】

「選択的」EP4阻害剤は、本分野において知られた標準的な方法により測定されるとき、EP1、EP2又はEP3活性の阻害についてのIC₅₀よりも、少なくとも10倍、好ましくは、少なくとも100倍小さいIC₅₀をもって、EP4活性を阻害する剤である。

10

【0017】

本明細書において、用語「アルキル基」は、直鎖状又は分枝鎖状の一価の飽和炭化水素基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソ-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ネオペンチル基などを挙げることができる。

本明細書において、用語「アルケニル基」は、二重結合少なくとも1つを有する炭化水素基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、エテニル基、プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基などを挙げることができる。

本明細書において、用語「アルキニル基」は、三重結合少なくとも1つを有する炭化水素基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、エチニル基、プロペニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基などを挙げることができる。

20

【0018】

本明細書において、用語「ハロ」及び「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味し、フッ素原子又は塩素原子が好ましい。

本明細書において、用語「シクロアルキル基」は、飽和炭素環式環基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル基などを挙げることができる。

本明細書において、用語「アルコキシ基」は、O-アルキル基（ここで、「アルキル」は、前記で規定されたとおりの意味である）を意味する。

30

【0019】

本明細書において、用語「単環式芳香族環基」は、炭素環式又は複素環式（酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子0～4つを含む）の単環式芳香族環基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、フェニル基、ピラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、チオフェニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、フラザニル基などを挙げることができる。

【0020】

本明細書において、用語「二環式芳香族環基」は、炭素環式又は複素環式（酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子0～4つを含む）の単環式又は二環式芳香族環基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、ナフチル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基キノキサリニル基などを挙げることができる。

40

【0021】

本明細書において、用語「アルキレン基」は、各末端炭素原子から水素原子1つを除去した（直鎖状又は分枝鎖状の）飽和炭化水素を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基などを挙げることができる。

50

本明細書において、用語「シクロアルキレン基」は、二価のシクロアルキル基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、及びシクロヘプチレン基などを挙げるができる。

本明細書において、用語「アルケニレン基」は、二重結合少なくとも1つを有する直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素鎖スペーサー基 (spacer radical) を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CHCH}-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ 基などを挙げるができる。

【0022】

本明細書において、用語「アルキニレン基」は、三重結合少なくとも1つを有する直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素鎖スペーサー基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基、 $-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 基、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ 基などを挙げるができる。

本明細書において、用語「三環式環基」は、飽和炭素環式環基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、アダマンチル基、トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカンなどを挙げるができる。

本明細書において、用語「隣接するL基2つが、場合により一緒になって、環メンバー3又は4つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は（隣接していない）炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがある」は、以下に限定されるものでないが、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基などを意味する。

【0023】

本明細書において、用語「アリール基」は、芳香族基を意味し、例えば、以下に限定されるものでないが、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、ビフェニルなどを挙げるができる。

本明細書において、用語「保護基」は、「Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greeneら編, John Wiley & Sons, 1991」に記載の典型的なヒドロキシ保護基又はアミノ保護基から選択されるヒドロキシ保護基又はアミノ保護基を意味する。

【0024】

用語「治療する」は、本明細書中に使用するとき、この用語がそれに適用される場所の障害又は症状、又はこのような障害又は症状の中の1以上の兆候の進行を、反転させ、軽減し、阻害するか、又はそれを防止することをいう。用語「治療」は、本明細書中に使用するとき、上記に定義した「治療する」行為をいう。

【0025】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び請求の範囲から明らかであろう。本発明は、特定の態様について説明するが、実施されうる他の変更及び修正も本発明の部分であり、そしてまた添付の請求の範囲内にあると理解されるであろう。本願は、一般に、本発明の本質に従う本発明の均等物、変化物、使用、又は改作物をも包含すると意図され、そしてこれらは、本分野において知られた又は慣用実務内にある。本開示から逸脱したものをも含む。核酸及びポリペプチドの製造及び使用に関する追加のガイダンスは、分子生物学、タンパク質科学、及び免疫学の標準的なテキストブック中に見られる（例えば、Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Sciences Publishing, Inc., New York, NY, 1986; Hames et al., Nucleic Acid Hybridization, IL Press, 1985; Molecular Cloning, Sambrook et al., Current Protocols in Molecular Biology, Eds. Ausubel et al.

l., John Wiley and Sons ; Current Protocols in Human Genetics, Eds. Dracopoli et al., John Wiley and Sons ; Current Protocols in Protein Science, Eds. John E. Coligan et al., John Wiley and Sons ; 及び Current Protocols in Immunology, Eds. John E. Coligan et al., John Wiley and Sons を参照のこと）。ここに挙げた文献の全てを、全体として、本明細書中に援用する。

【0026】

詳細な説明

10

本発明は、EP4 活性を阻害する剤を投与することによる。リウマチ様関節炎の兆候の治療方法に関する。本発明は、EP4 ノックアウト・マウスが、抗-ⅠⅠ型コラーゲン抗体の投与による疾患誘導の後に生じる関節炎の発展性の兆候（リウマチ様関節炎の実験モデル）に対して比較的抵抗性があるという発見に基づく。本発明は、例えば、抗リウマチ様関節炎薬としての使用のための、インビボにおいてEP4 活性を阻害する剤を同定するためのスクリーニング方法にも関する。

【0027】

治療方法

EP4 阻害剤として同定された剤は、関節炎症、関節の膨れ、関節強直、インターロイキン（IL）-6、及び／又は血清アミロイドAタンパク質（SAA）を低下させるために十分な、そして／又は関節可動性を高めるために十分な投与量で、投与される。このような治療の有効量は、処置されるべき特定の症状、患者の症状、投与経路、配合処方、実務者の判断、その他の要因であって、本開示に照らして当業者に明らかなものに依存する、日常的な最適化技術を用いて、決定されるであろう。

20

【0028】

EP4 活性を阻害する剤は、治療用組成物中に取り込まれることができる。このようなEP4 阻害剤は、小（低）分子、核酸、例えば、EP4 アンチセンス核酸、アミノ酸、ペプチド、炭水化物、及び抗EP4 抗体を含みうる。好ましくは、このような剤は、医薬として許容されるデリバリー媒体又は担体と混合される。EP4 抗体の例は、例えば、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、抗-イディオタイプ、キメラ又は単鎖抗体、Fab、F(ab')₂、及びFab 発現ライブラリー断片、scFV 分子、並びにそれらのエピトープ結合性断片を含む。その発現を阻害するための、EP4 遺伝子又はmRNA に向けられたアンチセンス・オリゴヌクレオチドは、標準的な技術に従って作られる（例えば、Agrawal et al. Methods in Molecular Biology: Protocols for Oligonucleotides and Analogs, Vol. 20 (1993) を参照のこと）。

30

【0029】

本明細書中に使用するとき、医薬として許容されるデリバリー媒体は、医薬投与に適合した、溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、及び等張及び吸収遅延剤を含む。上記媒体は、他の活性又は不活性成分を含むこともでき、そしてその組成に基づいて、関節組織を標的とする。

40

【0030】

治療用組成物は、その意図する投与経路に適するように配合される。投与経路の非制限的例は、非経口、例えば、静脈内、皮膚内、皮下、経口（例えば、摂取又は吸入）、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸投与を含む。溶液又は懸濁液は、Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)) 中に記載されるように調製されうる。

【0031】

このようなEP4 阻害剤の治療効果は、例えば、ED₅₀（集団の50%において治療的

50

に有効な投与量)を決定するための、細胞培養又は実験動物における標準的な治療手順により、本開示に照らして、測定されうる。

【0032】

細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投薬レンジの処方において使用されることができる。この投与量は、配合処方及び投与経路に従って変動しうる。本発明に係る方法において使用されるEP4阻害剤に関しては、この治療の有効投与量は、まず、細胞培養アッセイから推定されうる。細胞培養において決定されたIC₅₀を含む循環血漿濃度範囲を達成するための投与量が、動物モデルにおいて処方されうる。このような情報は、ヒトにおいて有用な投与量をより正確に決定するために使用されうる。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィーにより計測されうる。

10

【0033】

当業者は、特定の範囲であって、非制限的に、疾患又は障害の重度、前処理、哺乳動物の一般健康状態及び／又は年齢、その他の存在する疾患を含むものが、哺乳動物を有効に治療するために要求される投与量及びタイミングに影響を及ぼすことができるということを理解するであろう。そのうえ、治療の有効量のEP4阻害剤による哺乳動物の治療は、単一の処置を含むことができ、又は好ましくは、一連の処置を含むこともできる。

【0034】

抗EP4抗体に関しては、好ましい投与量は、一般に、10mg/kg～20mg/kg体重である。一般に、部分的にヒト化された抗体及び完全ヒト抗体は、他の抗体よりも、人体内で、より長い半減期をもつ。したがって、より低い投与量及びより低頻度の投与が可能である。脂質化の如き修飾が、抗体を安定化し、そして取り込み及び組織浸透を高めるために使用されうる。抗体の脂質化方法は、Cruikshank et al. (J. Acquired Immune Deficiency Syndromes Hum. Retrovirol. 14 : 193, 1997)中に記載されている。

20

【0035】

投与されうるEP4阻害剤(例えば、アンタゴニスト)は、以下にさらに説明するような、そして2000年10月19日に出願された米国プロビジョナル出願第60/241,825号中、及び2001年10月10日ごろ出願され、そして“Aryl or Heteroaryl Fused Imidazole Compounds as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents”と題する、Akioyoshi et al., による通常出願中に記載されているような、式(1)のアリール及びヘテロアリール縮合イミダゾール化合物を含む。投与されうる他のEP4阻害剤は、EP0985663、WO00/15608、WO00/03980、WO98/55468、WO00/01874、WO01/42281、WO01/02855、WO01/10426、WO00/16760、WO00/18744、WO00/16760、WO00/21532、WO00/18405、EP0855389、GB2330307、及びGB2075503中に記載されたものを含む。

30

【0036】

実施例A

40

1. EP4受容体ノックアウト・マウスにおけるリウマチ様関節炎兆候の低下

方法

遺伝子修飾マウスの作製

EP1受容体ノックアウト(EP1-KO)、EP2-KO、EP3-KO、及びEP4-KOマウスを、先に記載されたように作製した(それぞれ、Stock et al., J. Clin. Invest. 107 : 325-31, 2001; Tille et al., J. Clin. Invest. 103 : 1539-45, 1999; Fleming et al., Am. J. Physiol. 275 : F955-61, 1998; Nguyen et al., Nature 390 : 78-84, 1997)。EP1-KOマウスを、DBA1/JacJ遺伝子バックグラウ

50

ンド上で維持した。EP2-KOとEP4-KOマウスを、129×DBA/2×C57/B16遺伝子バックグラウンド上で維持した。EP2とEP4の1腹の野生型マウス(WT)を、対照として使用した。EP3-KO動物を、129Sr/Er遺伝子バックグラウンド上で維持した。全ての実験を、8～10週齢のマウス(体重約20g)上で行った。

【0037】

リウマチ様関節炎の誘導及び視覚による評価

II型コラーゲンに対するモノクローナル抗体を用いて、マウスにおいて関節炎を誘導した(mAb処理)。このmAb処理は、0日目におけるマウス内へのモノクローナル抗体カクテル(Chemicon International Inc., Temecula, CA)の腹膜内(i.p.)注射(400μl, 10mg/ml)を含むものであった。24時間後、マウスに、リポ多糖(LPS)(100μl, 0.25mg/ml)(Chemicon International Inc.)を、i.p.注射した。上記抗体注射の後10日間、関節の膨れ(swelling)、赤み(redness)、及び強直(ankylosis)の程度により、関節炎を評価した。視覚的要因の全てを、合計して、脚(paw)当り、0～3のスコアとし、そして各動物について、0～12の合計スコアに合計した。

10

【0038】

組織学的評価

抗体注射から10日後(10日目)に、マウスを、CO₂窒息により安楽死させ、そして組織サンプルを、軟骨構造の評価、細胞性、酸ムコ多糖に関するSafranin-O染色、及び滑液炎症及び過形成の評価を含む包括的組織学的評価に供して、Modified Mankinスコアを導いた(Mankin, et al., J. Bone and Joint Surgery 53 : 523-537, 1971)。骨関節炎をもつヒトにおける関節軟骨の変化を定量するために元々開発されたので、上記Mankinスケールを、げっ歯類のサイズを反映し、そして滑液炎症を含むように、げっ歯類のために、修正した。このスコアは、上記試験において観察された病変のスペクトルのために開発された相対重度スケールに対し格付けされた(関節炎兆候の最も重い形態について4を指定する)0～4のスケールに、基づくものであった。

20

【0039】

9A4-免疫組織化学染色を、先に記載されたように行った(Ottness et al., Matrix Biology 18 : 331-41, 1999)。上記スコアを、以下のように格付けした：スコア=0、正常軟骨；スコア=4、重度の骨及び軟骨損傷を反映する拡散染色)。

30

【0040】

血清採取

安楽死後、マウスから、心臓穿刺により軽く減圧して、採血した。血液を、Microtainer(商標)血清分離管(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)内に集め、そして4℃で10分間1000×gにおいて遠心分離した。血清画分を集め、そしてPGE₂(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)、IL-6(R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN)、及び血清アミロイドA(SAA)(Biosource International, Camarillo, CA)レベルについてアッセイするまで、-20℃で保存した。

40

【0041】

滲出(しんしゅつ)液採取

腹膜マクロファージを、10日目に安楽死させたマウスの腹部から皮膚を除去し、そして腹腔内に8mlの洗浄液(500ml Hank's Balanced Salt Solution, 1ml 1% EDTA)を注射することにより、採取した。この溶液を、腹腔から集め、そして氷上、50mlコニカル・ポリスチレン管内に入れた。上記サン

50

ルを、室温で $300 \times g$ において 10 分間、遠心分離した。(腹膜滲出液を含む) 洗浄液を単離し、そしてアッセイするまで、 -20°C で保存した。インターロイキン (IL) -6 と PGE_2 のレベルを、先に記載されたように計測した。全タンパク質含量を、BCA アッセイにより測定した (Pierce Chemical, Rockford, IL)。

【0042】

腹膜マクロファージの培養

先に記載されたように腹膜マクロファージを採取した後、細胞を、洗浄溶液で 2 回、そして修飾 DMEM (DMEM, 1% 胎児ウシ血清、1% ペニシリン/ストレプトマイシン) で 2 回、洗浄した。細胞を、10 ml 修飾 DMEM 中に再懸濁させ、そしてその細胞濃度を、修飾 DMEM 中 $10^6 / \text{ml}$ に希釈した。細胞を、96 ウェル・プレート内に入れ ($100 \mu\text{l} / \text{ウェル}$)、そして 1~2 時間、 37°C 、95% O_2 、5% CO_2 においてインキュベートした。インキュベーション後、上清を、滅菌組織培養フンド内での反転により上記プレートから除去した。各ウェルを、PBS で 2 回洗浄し、そして次にマクロファージを、 37°C 、95% O_2 、5% CO_2 において 18 時間インキュベートした。各ウェルからの上清を、次に、注意しながら除去し、そして先に記載されたように IL-6 について分析するまで、 -20°C において静置した。

【0043】

β -ヘキサミニダーゼ・レベルを、残存マクロファージからの細胞溶解産物中で計測し、そして細胞数のバラツキについて正規化するために使用した。上清を回収後、腹膜マクロファージを、 $200 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ の溶解バッファー (25 mM HEPES, pH 7, 0.5% Triton X-100, 250 mM NaCl) 及びタンパク質分解酵素阻害剤 ($1 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ ペプスタチン、 $1 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ ロイペプチン、0.1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル、全て Sigma Chemical Co., St. Louis, MO から入手可能) を添加することにより、溶解した。プレートを 30 分間、氷上でインキュベートし、そして溶解産物を回収した。溶解産物サンプル ($10 \mu\text{l}$) を、50 μl 基質 (50 mM クエン酸ナトリウム、pH 4, 0.2% Triton X-100, 2 mM p-ニトロフェニル N-アセチル-β-D-グルコサミン (Sigma Chemical Co.)) と混合し、そして 37°C で 60 分間インキュベートした。反応を、100 μl の炭酸塩停止溶液 (0.11 M Na_2CO_3 , 0.09 M NaHCO_3 、最終 pH 約 10) を用いて停止し、そしてウェルの吸収を、415 nm で読んだ。

【0044】

定量的 mRNA 測定

肝臓及び腹膜マクロファージを、10 日目に安楽死させたマウスから収穫し、そしてドライ・アイス上で急速冷凍した。全 RNA を、Maxiprep カラム (Qiagen, Valencia, CA) を用いて単離し、そしてアッセイされるまで -80°C で保存した。260 及び 280 nm における吸収を測定して、RNA レベル及び純度を推定した。全サンプルが、1.7 以上の A_{260} 対 A_{280} 比をもっていた。グリセルアルデヒド 3 リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) と IL-1 mRNA のレベルを、酵素イムノアッセイ (Quantikine (商標)、R&D systems) により測定した。GAPDH レベルを、IL-1 mRNA レベルを正規化するために使用した。

【0045】

センス・プライマーとアンチセンス・プライマー、それぞれ、ggtcattcttactcatcgccacctctc (配列番号 1) と tcccactaacctcatccaccacaag (配列番号 2) (Suzawa, et al. Endocrinology 141: 1554-1559, 2000) を用いた、逆転写ポリメラーゼ・チェイン・リアクション (RT-PCR) により、WT 及び EP4-KO の肝及び腹膜マクロファージ内の EP4 mRNA を計測した。サイクル条件は、 94°C 2 分間; 94°C 30 秒間、 65°C 30 秒間、及び 75°C 60 秒間の 30 サイクル; そして 72°C 2

分間であった。

【0046】

結果

関節炎の視覚によるスコア

ノックアウト・マウスの各系統及びその対応のWT遺伝子対照を、mAb処理後のリウマチ様関節炎の発展についてテストした。WTマウスにおける関節炎の徴候は、mAb処理から3～4日後に現われ、そして10日目までにそれらの最大に達した。それゆえ、関節炎発展の最終評価を、全マウス系統において10日目に行った。4つの野生型遺伝子対照の全てが、10日目における関節炎についてかなりのスコアに発展した。これは、遺伝子バックグラウンドにおける差が、疾患の重度及び／又は発生率における検出しうる差を導かなかったことを示す（それぞれ、図1と図2）。 10

【0047】

EP1-KO、EP2-KO、及びEP3-KO mAb処理マウスは、関節炎兆候の発生率又は重度において、それらの適当なWT対照からの有意差を示さなかった。これに対して、EP4-KO mAb処理マウスは、mAb-処理 WT対照に比較して、上記兆候の重度（図1）、関節炎兆候を示したマウスの数（図2）、及び罹患関節の数（図3）における有意な低下を示した。関節炎の重度における差は、疾患の発展の時間経過の全体を通じて明らかであった（図4）。

【0048】

組織学

Modified Mankinsスコアにより示されるように（表1）、MAb-処理 EP4-KOマウスは、それらのmAb-処理 WT対照に比較して有意に改善された組織学をも示した。MAb-処理 WTマウスは、しばしば、軟骨表面上の多数の浸食の形成、細胞過形成、プロテオプリカンの損失、及びパヌス（pannus）の形成を伴う、関節炎の重度の形態に発展した。mAb-処理 EP4-KOマウスの関節軟骨は、このような損傷から有意に保護された（表1）。I型コラーゲンの分解と相関する、9A4免疫組織化学染色も、mAb-処理 EP4-KOマウスに比較して、mAb-処理 WTマウスにおいて高まった。これは、mAb-処理 EP4-KOマウスにおける軟骨完全性の上昇を示す（表1）。 20

【0049】

【表1】

30

表1

	mAb-処理WT 平均±s. e. m. (n)	mAb-処理EP4-KO 平均±s. e. m. (n)
Mankinスコア	11.1±0.4(14)	4.7±0.7(15)
9A4スコア	1.8±0.5(14)	0.2±0.1(15)

40

【0050】

関節炎関連炎症の臨床的生物マーカー

関節炎の臨床的生物マーカーを、mAb-処理及び非処理、EP4-KO及びWTマウスの血清及び腹膜滲出液中で、測定した。WT非処理対照と比較したとき、SAAレベルは、WT mAb-処理群において有意に上昇した。これに対し、EP4-KOマウスは、mAb処理の結果として、上記炎症マーカーの血清レベルの上昇を示さなかった（表2）。

50

【0051】

mAb処理後のIL-6の血清レベルは、mAb処理EP4-KO群とWT群の両者において、上昇した。但し、WT群は、より大きな程度に、上昇した（表2）。IL-6とPGE₂の腹膜滲出液レベルは、同じパターンに従った（表2）。mAb処理EP4-KOマウスにおけるこれらのレベルは、非処理EP4-KOマウスに比較して上昇したが、mAb処理WTマウスに比較して、有意に低下した。

【0052】

【表2】

表2

	非処理		MAb-処理	
	WT	EP4-KO	WT	EP4-KO
コラーゲン 11 mAb (U/ μ l)	30 $\pm$ 1 (6)	37 $\pm$ 3 (6)	*2226 $\pm$ 276 (8)	*2790 $\pm$ 69 (8)
SAA (μ g/ml)	552 $\pm$ 138 (6)	209 $\pm$ 72 (6)	*3952 $\pm$ 1555 (8)	293 $\pm$ 57 (8)
血清IL-6 (pg/ml)	8 $\pm$ 5 (6)	8 $\pm$ 5 (6)	*159 $\pm$ 69 (8)	*61 $\pm$ 25 (8)
滲出物IL-6 (pg/ml)	1 $\pm$ 1 (6)	1 $\pm$ 1 (6)	*19 $\pm$ 6 (6)	6 $\pm$ 3 (6)
滲出物PGE ₂ (pg/ml)	803 $\pm$ 608 (6)	182 $\pm$ 48 (6)	*3346 $\pm$ 561 (8)	1541 $\pm$ 415 (8)

*2-way ANOVA及びBonferroni事後テストにより $p < 0.05$

【0053】

mAb処理された、WTマウスとEP4-KOマウス間の腹膜滲出液中に検出された炎症メディエーターのレベルの有意差を考慮して、これらの動物から単離された腹膜マクロファージの特性を、IL-6レベルについてさらに特徴付けた。

【0054】

ベースライン条件下、WTマクロファージは、EP4-KOマクロファージよりも、有意に多くのIL-6を放した（それぞれ、8.6 $\pm$ 0.1 ng/ml/ β -ヘキサミニダーゼ OD (n=3)、及び5.4 $\pm$ 0.2 ng/ml/ β -ヘキサミニダーゼ OD (n=3)、 $p < 0.05$ ）。シグナリング特性の完全性を、WT細胞とEP4-KO細胞を1 μ g/ml LPSとともにインキュベートすることによりテストした。これらの条件下、WTマクロファージとEP4-KOマクロファージ間にIL-6レベルにおいて差は検出されなかった（それぞれ、36.4 $\pm$ 6.7 ng/ml/ β -ヘキサミニダーゼ OD (n=3)、及び34.9 $\pm$ 8.2 ng/ml/ β -ヘキサミニダーゼ OD (n=3)）。

【0055】

肝及び腹膜マクロファージ内のmRNA

肝マクロファージと腹膜マクロファージは、炎症メディエーターの合成及び放出に関する。非処理WTとEP4-KOマウスの間のIL-1 mRNAレベル（IL-1 RNA (pg)/GAPDH RNA (pg)）における差は検出されなかった（それぞれ、36.4 $\pm$ 6.7 (n=4)と34.9 $\pm$ 8.2 (n=4)）。しかしながら、mAb処理後、EP4-KOマウスにおいて、レベルは有意に低下した（WTについて57.4 $\pm$ 4.4 (n=4)、EP4-KOについて20.6 $\pm$ 2.7 (n=4)、2-way AN

OVAにより $p < 0.05$)。

EP4 mRNAの計測は、WT肝及び腹膜マクロファージ内でのEP4発現を確信させた。予想されるように、EP4-KOサンプル中には、EP4 mRNAは検出されなかった。

【0056】

EP4アンタゴニスト処理ラットにおけるリウマチ様関節炎兆候の低下

方法

アジュバント関節炎の誘導

0日目に右後足蹠内への (Neuroscience 78 : 843-850, 1997)、100 μ lの液体パラフィン (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan) 中300 μ gのM. Tuberculosis H37 RA (Difco Laboratories Inc., Detroit, MI) の注射により、関節炎を、0日目の雄、Sprague-Dawleyラット (115~145g, Japan SLC Inc., Shizuoka, Japan) において誘導した。

【0057】

化合物処理

上記の式(1)内に包含されるEP4アンタゴニスト (化合物Aと化合物B、60mg/kg、1日2回)、ピロキシカム (Feldene (商標)、3mg/kg、毎日)、ロフェコキシブ (Vioxx (商標)、1.5mg/kg、1日2回)、及び対照媒体を、それぞれ、0.1%メチルセルロース (MC) 中に懸濁し、そして体重100g当り1mlの容量において、0~14日目まで5つのラット群において別々に非経口的に投与した。

【0058】

評価

後肢の容量を、0日目、アジュバント注射の直前、及び注射後、1日目、4日目、7日目、11日目、及び14日目に、ハイドロプレチスモメーター (hydropneumometer) (Ugo Basile, Comerio, Italy) により計測した。足の膨れ (Paw swelling (%)) を、以下のように計算した (Agents and Actions 34 : 63-65, 1991) :

【0059】

膨れ (%) = {X日目の容量 (ml) - 0日目の容量 (ml)} / 0日目の容量 (ml) $\times 100$

【0060】

14日目に、各足の関節炎スコアを、以下に記載したように評価した。各動物についての合計関節炎スコアは、4つの肢の全てについての上記スコアの合計であった (Agents and Actions 27 : 356-358 ; 1989)。0のスコアを、関節炎兆候のない肢のために使用し；1のスコアを、2以下の指又は足の局所的一部に、赤み及び膨れをもつ肢のために使用し；2のスコアを、3以上の指、又は2以下の指、かつ、足の局所的一部に赤み及び膨れをもつ肢のために使用し；3のスコアを、3以上の指、かつ、足の局所的一部に、又は1以下の指、かつ足全体に赤み及び膨れをもつ肢のために使用し；4のスコアを、3以上の指、かつ、足全体に赤み及び膨れをもつ肢のために使用した。

【0061】

統計分析

データを、平均 $\pm$ SEM (n=8) として表し、そして有意差を、t-検定又はMann-Whitney Rank Sum検定により評価した (* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.005$ 、化合物により処理されなかった疾患群からは有意差がない)。

【0062】

結果アジュバント関節炎の足浮腫

アジュバントの注射後、同側の足内の足容量の速い、かつ、時間依存性の増加が存在した。9日目から12日目まで、関節炎の浮腫兆候は、注射部位の関節だけではなく、体全体の関節に広がった。EP4アンタゴニスト化合物Aと化合物Bにより処理された群は、実験期間の全体の間、同側の足内の有意に抑制された浮腫の形成を示した（図5と図6）。14日目、化合物Aと化合物Bは、それぞれ、45.6%と47.1%程、足の浮腫を阻害した（表3）。これらの効果は、ピロキシカム処理群の効果に匹敵するものであった。ロフェコキシブ処理群は、より弱い活性を示した。

【0063】

10

【表3】

表3

	%阻害 同じ側の脚	%阻害 反対側の脚
化合物A	45.6**	74.9
化合物B	47.1**	73.0
Piroxicam	50.8**	96.2*
Rofecoxib	37.1*	25.6

20

【0064】

関節炎スコア

図7に示すように、EP4アンタゴニスト化合物Aと化合物Bにより処理された群は、それぞれ、34.1%と29.6%程低下された、14日目における有意に低下した関節炎スコアを示した（表4）。

30

【0065】

【表4】

表4

	%阻害
化合物A	34.1*
化合物B	29.6*
Piroxicam	26.7**
Rofecoxib	18.5**

40

【0066】

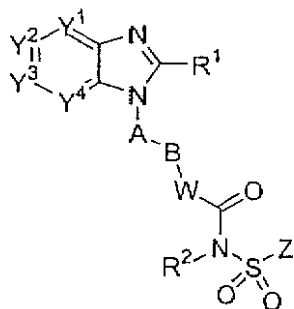
まとめると、上記の結果は、EP4アンタゴニストによる処理が、慢性炎症性疾患、例えば、リウマチ様関節炎における抗炎症効果を作り出し、そして関節炎の形成を阻害することを証明する。

50

【0067】

EP4アンタゴニスト：式（I）のアリール及びヘテロアリール縮合イミダゾール化合物
式（I）のアリール及びヘテロアリール縮合イミダゾール化合物は、以下の式：

【化3】



(I)

10

20

をもち、又はその医薬として許容される塩である。

【0068】

前記式（I）で表される化合物において、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、好ましくは、窒素原子、CH基、及びC（L）基から独立して選択され；

Lが、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、モノー又はジー（ C_{1-4} アルキル）アミノ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキルC（=O）-基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル-O（O=）C-基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(O)N(R^4)$ -基、 $R^3N(R^4)C(O)$ -基、 $R^3N(R^4)S(O)_m$ -基、 Q^2 -基、 $Q^2-C(O)$ -基、 Q^2-O -基、 Q^2-C_{1-4} アルキル-O-基であるか、あるいは隣接するL基2つが、場合により一緒になって、環メンバー3又は4つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は（隣接していない）炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

30

mが、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；そして

40

Q^2 が、5～12員の単環式若しくは二環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがあり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、モノー又はジー（ C_{1-4} アルキル）アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル-O（O=）C-基、 $R^3(R^4)C(O)N$ -基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル-O（O=）C-基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ

50

基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、又は $C_1 - 4$ アルキル- $C(=O)NH$ -基で置換されていることがあり；

【0069】

より好ましい Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、窒素原子、 CH 基、及び $C(L)$ 基から独立して選択され；

L が、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、モノー又はジ- ($C_1 - 4$ アルキル) アミノ基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基、シアノ基、 $HO-C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキル $C(=O)$ -基、 $HO(O=)C$ -基、 $C_1 - 4$ アルキル- $O(O=)C$ -基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、 $R^3 C(=O)N(R^4)$ -基、 $R^3 N(R^4)C(=O)$ -基、 $R^3 N(R^4)S(O)m$ -基、 Q^2 -基、 $Q^2-C(=O)$ -基、 Q^2-O -基、 $Q^2-C_1 - 4$ アルキル- O -基であるか、あるいは隣接する L 基2つが、場合により一緒になって、環メンバー3又は4つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は（隣接していない）炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

m が、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び $C_1 - 4$ アルキル基から独立して選択され；そして Q^2 が、5若しくは6員の単環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含んでおり、ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、場合によりハロゲン原子で置換されていることがあり；

【0070】

より好ましい Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、窒素原子、 CH 基、及び $C(L)$ 基から独立して選択され；

m が、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び $C_1 - 4$ アルキル基から独立して選択され；そして Q^2 が、5若しくは6員の単環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、場合によりイオウ原子1つを含むことがあり、ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、場合によりハロゲン原子で置換されていることがあり；

【0071】

より好ましい Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、窒素原子、 CH 基、及び $C(L)$ 基から独立して選択され；

L が、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基、シアノ基、 $HO-C_1 - 4$ アルキル基、アセチル基、 $R^3 N(R^4)C(=O)$ -基、 $R^3 N(R^4)S(O)m$ -基、 Q^2 -基、 $Q^2-C(=O)$ -基、 Q^2-O -基、 $Q^2-C_1 - 4$ アルキル- O -基であるか、あるいは隣接する L 基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成し；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び $C_1 - 4$ アルキル基から独立して選択され；そして

Q^2 が、5又は6員の単環式芳香族環系であり；

【0072】

より好ましい Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、窒素原子、 CH 基、及び $C-L$ 基から独立して選択され；

L が、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、 $-C(=O)NH_2$ 基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接する L 基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成する；

【0073】

より好ましい Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、以下の (a) ～ (t) からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

(a) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、 Y^2 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(b) Y^1 が、CH基であり、 Y^2 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(c) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(d) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、 Y^2 が、窒素原子であり、そして Y^4 が、CH基である；

(e) Y^1 が、C (L) 基であり、そして Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基である；

(f) Y^1 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^2 が、C (L) 基である；

(g) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、C (L) 基である；

10

(h) Y^1 及び Y^2 が、C (L) 基であり、そして Y^3 及び Y^4 が、CH基である；

(i) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^2 及び Y^4 が、CH基である；

(j) Y^1 及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^2 及び Y^3 が、C (L) 基である；

(k) Y^1 及び Y^2 が、CH基であり、 Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(l) Y^1 及び Y^3 が、CH基であり、 Y^2 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(m) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基である；

(n) Y^1 及び Y^2 が、C (L) 基であり、 Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

20

(o) Y^1 、 Y^2 、及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^3 が、C (L) 基である；

(p) Y^1 及び Y^2 が、C (L) 基であり、 Y^3 が、窒素原子であり、そして Y^4 が、CH基である；

(q) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^2 及び Y^4 が、窒素原子である；

(r) Y^1 が、C (L) 基であり、 Y^2 及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(s) Y^2 が、C (L) 基であり、 Y^1 及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；及び

(t) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、CH基である；
Lが、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、 $-C(=O)NH_2$ 基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接するL基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成する；

30

【0074】

最も好ましい Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、以下の (a) ~ (k) からなる群から選択され：

(a) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、 Y^2 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(b) Y^1 が、CH基であり、 Y^2 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

40

(c) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(d) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、 Y^2 が、窒素原子であり、そして Y^4 が、CH基である；

(e) Y^1 が、C (L) 基であり、そして Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基である；

(f) Y^1 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^2 が、C (L) 基である；

(g) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、C (L) 基である；

(h) Y^1 及び Y^2 が、C (L) 基であり、そして Y^3 及び Y^4 が、CH基である；

(i) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^2 及び Y^4 が、CH基である；

(j) Y^1 及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^2 及び Y^3 が、C (L) 基である；及び

(k) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、CH基である；

50

Lが、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、 $-C(=O)NH_2$ 基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接するL基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成する。

【0075】

式(I)で表される化合物において、

R^1 は、好ましくは、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アルキル-S(O)m-基、 Q^1 -基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-8} アルキル)アミノ基、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-N(R^3)-基、又は C_{1-4} アルキル-S(O)m-N(R^3)-基であり、ここで、前記 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、及び C_{2-8} アルキニル基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、 C_{1-4} アルコキシ-基、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-基、 C_{3-7} シクロアルキル-基、シアノ基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、1, 2-ジヒドロナフチル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 -基、 Q^1 -C(=O)-基、 Q^1 -O-基、 Q^1 -S(O)m-基、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-基、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-S(O)m-基、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R^3)-基、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-N(R^3)-基、又は C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R^3)-基で置換されていることがあり；

Q^1 が、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキルC(=O)-基、 $HO(O=)C$ -基、 C_{1-4} アルキル-O(O)C-基、 $R^3N(R^4)C(=O)$ -基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -基、又は NH_2 ($HN=$)C-基で置換されていることがある5~12員の単環式又は二環式芳香族環基であり；

mが、0又は2であり；そして

R^3 が、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり；

【0076】

より好ましい R^1 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 Q^1 -基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-8} アルキル)アミノ基であり、ここで、前記 C_{1-8} アルキル基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、 C_{1-4} アルコキシ-基、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-基、 C_{3-7} シクロアルキル-基、シアノ基、インダニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 -基、 Q^1 -C(O)-基、 Q^1 -O-基、 Q^1 -S-基、又は Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-基、又は C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R^3)-基で置換されていることがあり；

Q^1 が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、及び C_{1-4} アルキルC(=O)-基で置換されていることがある5~12員の単環式芳香族環基であり；そして

mが、0又は2であり；

【0077】

より好ましい R^1 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8}

アルキニル基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、 Q^1 - 基、又はモノー又はジー ($C_1 - 8$ アルキル) アミノ基であり、ここで、前記 $C_1 - 8$ アルキル基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 3$ アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ アルキル-S (O) m-基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル-基、シアノ基、インダニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 - 基、 $Q^1 - C (=O) -$ 基、 $Q^1 - O -$ 基、 $Q^1 - S -$ 基、 $Q^1 - C_1 - 4$ アルキル-O-基、又は $C_1 - 4$ アルキル-C (O) -N (H) -基で置換されていることがある；

Q^1 が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 4 つ以下を含むことがある 5 又は 6 員の単環式芳香族環基であり；そして

m が、0 又は 2 であり；

10

【0078】

より好ましい R^1 は、 $C_1 - 5$ アルキル基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、又は Q^1 - 基、モノー又はジー ($C_1 - 8$ アルキル) アミノ基であり、ここで、前記 $C_1 - 5$ アルキル基は、場合により、 $C_1 - 3$ アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 - 基、又は $C_1 - 4$ アルキル-C (O) -N (H) -基で置換されていることがある；そして

Q^1 が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 2 つ以下を含むことがある 5 ~ 12 員の単環式芳香族環系であり；

【0079】

より好ましい R^1 は、場合により $C_1 - 3$ アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、5 又は 6 員の単環式芳香族環基（ここで、前記 5 又は 6 員の単環式芳香族環基は、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 1 又は 2 つを含む）、又は $C_1 - 4$ アルキル-C (O) -N (H) -基で置換されていることのある、 $C_1 - 5$ アルキル基、モノー又はジー ($C_1 - 8$ アルキル) アミノ基、ピロリジニル基、又はピリジル基であり；

20

【0080】

最も好ましい R^1 は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ネオペンチル基、シアゾリルエチル、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピリジル基、又は 1-アセチルアミノ-1-メチルエチルである。

【0081】

式 (I) で表される化合物において、

R^2 は、好ましくは、水素原子又は $C_1 - 4$ アルキル基であり、最も好ましくは水素原子である。

30

【0082】

式 (I) で表される化合物において、

A は、好ましくは、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 2 つ以下を含むことがある 5 ~ 6 員の単環式芳香族環基（ここで、前記 5 ~ 6 員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、及びハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基から選択される置換基 2 つ以下で置換されていることがある）であり、より好ましくは、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、又は $C_1 - 4$ アルコキシ基で置換されていることがある 5 ~ 6 員の単環式芳香族環基であり、より好ましくは、場合によりハロゲン原子又は $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていることがある 5 ~ 6 員の単環式芳香族環系であり、より好ましくは 5 ~ 6 員の単環式芳香族環系であり、最も好ましくは、フェニル基又はピリジル基である。

40

【0083】

式 (I) で表される化合物において、

B は、好ましくは、場合によりオキソ基又は $C_1 - 3$ アルキル基で置換されていることのある $C_3 - 7$ シクロアルキレン基又は $C_1 - 6$ アルキレン基であり、より好ましくは、場合により $C_1 - 3$ アルキル基で置換されていることのある $C_1 - 3$ アルキレン基であり、

50

より好ましくは、場合によりメチル基で置換されていることのある C_{1-2} アルキレン基であり、最も好ましくは、エチレン基又はプロピレン基である。

【0084】

式 (I) で表される化合物において、

Wは、好ましくは、NH基、 $N-C_{1-4}$ アルキル基、酸素原子、又はN-OH基であり、より好ましくは、NH基、 $N-C_{1-2}$ アルキル基、又は酸素原子であり、最も好ましくは、NH基、 $N-CH_3$ 基、又は酸素原子である。

【0085】

式 (I) で表される化合物において、

Zは、好ましくは、場合により、窒素原子、酸素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 基、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-4} アルキル $C(=O)NH-$ 基、 $Q^2-S(O)m-$ 基、 Q^2-O- 基、 $Q^2-N(R^3)-$ 基、又は Q^2- 基で置換されていることがあり；

mが、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；そして

Q^2 が、5～12員の単環式若しくは二環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがあり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、モノ-又はジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキル $O(O=)C-$ 基、 $R^3(R^4)C(=O)N-$ 基、 $HO(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキル $O(O=)C-$ 基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、又は C_{1-4} アルキル $C(=O)NH-$ 基で置換されていることがあり；

【0086】

より好ましいZは、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 基、 C_{1-4} アルキル $O(O=)C-$ 基、 $Q^2-S(O)m-$ 基、 Q^2-O- 基、 $Q^2-N(R^3)-$ 基、又は Q^2- 基で置換されていることがあり；

mが、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；そして

Q^2 が、5若しくは6員の単環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含んでおり、ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、場合によりハロゲン原子で置換されていることがあり；

【0087】

より好ましいZは、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 基、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 基、 $Q^2-S(O)m-$ 基、 Q^2-O- 基、 $Q^2-N(R^3)-$ 基、又は Q^2- 基で置換されていることがあり；

m が、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；そして Q^2 が、5若しくは6員の単環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、場合によりイオウ原子1つを含むことがあり、ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、場合によりハロゲン原子で置換されていることがあり；

【0088】

より好ましい Z は、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ニトロ基、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 基、又は Q^2- 基で置換されていることがあり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；そして Q^2 が、5又は6員の単環式芳香族環系であり；

【0089】

より好ましい Z は、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含む5～10員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～10員の単環式芳香族環基は、場合により、クロロ基、ブロモ基、メチル基、ニトロ基、 $CH_3C(=O)NH-$ 基、 $tBuC(=O)NH-$ 基、又はフェニル基で置換されていることがあり；

【0090】

最も好ましい Z は、フェニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ナフチル基、又はベンゾチエニル基であり、前記フェニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、及びチエニル基は、場合により、クロロ基、ブロモ基、メチル基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ニトロ基、及びフェニル基から独立して選択される置換基1～3つで置換されていることがある。

【0091】

本発明の化合物の好ましい群には、式(I) [式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、窒素原子、 CH 基、及び $C(L)$ 基から独立して選択され；

R^1 が、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アルキル- $S(O)m-$ 基、 Q^1- 基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-8} アルキル) アミノ基、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)-N(R^3)-$ 基、又は C_{1-4} アルキル- $S(O)m-N(R^3)-$ 基であり、ここで、前記 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、及び C_{2-8} アルキニル基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、 C_{1-4} アルコキシ-基、 C_{1-4} アルキル- $S(O)m-$ 基、 C_{3-7} シクロアルキル-基、シアノ基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、1, 2-ジヒドロナフチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、 Q^1- 基、 $Q^1-C(=O)-$ 基、 Q^1-O- 基、 $Q^1-S(O)m-$ 基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- $O-$ 基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- $S(O)m-$ 基、 Q^1-C_{1-4} アルキル- $C(=O)-N(R^3)-$ 基、又は C_{1-4} アルキル- $C(=O)-N(R^3)-$ 基で置換されていることがあり；

Q^1 が、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノー又はジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$ アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノ

10

20

30

40

50

スルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキル $C(=O) -$ 基、 $HO(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキル $-O(O)C -$ 基、 $R^3 N(R^4)C(=O) -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、 $R^3 C(=O)N(R^4) -$ 基、又は $NH_2(HN=)C -$ 基で置換されていることがある 5～12 員の単環式又は二環式芳香族環基であり；
A が、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 2 つ以下を含むことがある 5～6 員の単環式芳香族環基であり、ここで、前記 5～6 員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、及びハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基から選択される置換基 2 つ以下で置換されていることがある；

10

B が、場合によりオキソ基又は $C_1 - 3$ アルキル基で置換されていることがある $C_3 - 7$ シクロアルキレン基又は $C_1 - 6$ アルキレン基であり；

W が、NH 基、 $N - C_1 - 4$ アルキル基、酸素原子、又は $N - OH$ 基であり；

R^2 が、水素原子又は $C_1 - 4$ アルキル基であり；

Z が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがある 5～12 員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記 5～12 員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルケニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 $HO - C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキル $C(=O) -$ 基、 $R^3 C(=O)N(R^4) -$ 基、 $HO(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキル $-O(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 - 4$ アルキル $-C(=O)NH -$ 基、 $Q^2 - S(O)m -$ 基、 $Q^2 - O -$ 基、 $Q^2 - N(R^3) -$ 基、又は $Q^2 -$ 基で置換されていることがある；

20

L が、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、モノー又はジー ($C_1 - 4$ アルキル) アミノ基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基、シアノ基、 $HO - C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ $- C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキル $C(=O) -$ 基、 $HO(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキル $-O(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、 $R^3 C(=O)N(R^4) -$ 基、 $R^3 N(R^4)C(=O) -$ 基、 $R^3 N(R^4)S(O)m -$ 基、 $Q^2 -$ 基、 $Q^2 - C(=O) -$ 基、 $Q^2 - O -$ 基、 $Q^2 - C_1 - 4$ アルキル $-O -$ 基であるか、あるいは隣接する L 基 2 つが、場合により一緒になって、環メンバー 3 又は 4 つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子 1 つ又は (隣接していない) 炭素原子 2 つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

30

m が、0 又は 2 であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び $C_1 - 4$ アルキル基から独立して選択され；そして

Q^2 が、5～12 員の単環式若しくは二環式芳香族環基、又は 8～12 員の三環式環基であって、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがあり、ここで、前記 5～12 員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルケニル基、 $C_1 - 4$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ アルキルチオ基、モノー又はジー ($C_1 - 4$ アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO - C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ $- C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキル $-(O=)C -$ 基、 $R^3(R^4)C(=O)N -$ 基、 $HO(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキル $-O(O=)C -$ 基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、又は $C_1 - 4$ アルキル $-C(=O)NH -$ 基で置換されていることがある」で表される化合物が含まれる。

40

50

【0092】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式 (I) [式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、窒素原子、CH基、及びC(L)基から独立して選択され；

R^1 が、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 Q^1 ー基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、アミノ基、モノー又はジー(C_{1-8} アルキル)アミノ基であり、ここで、前記 C_{1-8} アルキル基は、場合により、ハロゲン原子、 C^{1-3} アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、 C_{1-4} アルコキシー基、 C_{1-4} アルキルーS(O)mー基、 C_{3-7} シクロアルキルー基、シアノ基、インダニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 ー基、 Q^1 ーC(O)ー基、 Q^1 ーOー基、 Q^1 ーSー基、 Q^1 ー C_{1-4} アルキルーOー基、又は C_{1-4} アルキルーC(O)ーN(R^3)ー基で置換されていることがあり；

Q^1 が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、及び C_{1-4} アルキルC(=O)ー基で置換されていることがある5～12員の単環式芳香族環基であり；

Aが、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていることのある5～6員の単環式芳香族環基であり；

Bが、場合によりオキソ基又は C_{1-3} アルキル基で置換されていることがある C_{3-7} シクロアルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基であり；

Wが、NH基、N- C_{1-4} アルキル基、酸素原子、又はN-OH基であり；

R^2 が、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり；

Zが、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 R^3 C(=O)N(R^4)ー基、 C_{1-4} アルキルーO(O=)Cー基、 Q^2 ーS(O)mー基、 Q^2 ーOー基、 Q^2 ーN(R^3)ー基、又は Q^2 ー基で置換されていることがあり；

Lが、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルコキシ基、モノー又はジー(C_{1-4} アルキル)アミノ基、シアノ基、HO- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-4} アルキルC(=O)ー基、HO(O=)Cー基、 C_{1-4} アルキルーO(O=)Cー基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 R^3 C(=O)N(R^4)ー基、 R^3 N(R^4)C(=O)ー基、 R^3 N(R^4)S(O)mー基、 Q^2 ー基、 Q^2 ーC(=O)ー基、 Q^2 ーOー基、 Q^2 ー C_{1-4} アルキルーOー基であるか、あるいは隣接するL基2つが、場合により一緒になって、環メンバー3又は4つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は(隣接していない)炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

mが、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び C_{1-4} アルキル基から独立して選択され；そして

Q^2 が、5若しくは6員の単環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含んでおり、ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、場合によりハロゲン原子で置換されていることがある]で表される化合物が含まれる。

【0093】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式 (I) [式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、窒素原子、CH基、及びC(L)基から独立して選択され；

R^1 が、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基

、又は $C_3 - 7$ シクロアルキル基であり、ここで、前記 $C_1 - 8$ アルキル基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 3$ アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ アルキル-S (O) m-基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、シアノ基、インダニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 -基、 $Q^1 - C(=O)$ -基、 $Q^1 - O$ -基、 $Q^1 - S$ -基、 $Q^1 - C_1 - 4$ アルキル-O-基、又は $C_1 - 4$ アルキル-C (O) -N (R^3)-基で置換されていることがあり；

Q^1 が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子4つ以下を含むことがある5又は6員の単環式芳香族環基であり；

A が、場合によりハロゲン原子又は $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていることのある5～6員の単環式芳香族環系であり； 10

B が、場合によりオキソ基又は $C_1 - 3$ アルキル基で置換されていることのある $C_3 - 7$ シクロアルキレン基又は $C_1 - 6$ アルキレン基であり；

W が、NH基、N- $C_1 - 4$ アルキル基、酸素原子、又はN-OH基であり；

R^2 が、水素原子又は $C_1 - 4$ アルキル基であり；

Z が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルケニル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 $R^3 C(=O)N(R^4)$ -基、 $C_1 - 4$ アルキル-O (O=) C-基、 $Q^2 - S(O)m$ -基、 $Q^2 - O$ -基、 $Q^2 - N(R^3)$ -基、又は Q^2 -基で置換されていることがあり； 20

L が、ハロゲン原子、 $C_1 - 4$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_1 - 4$ アルコキシ基、シアノ基、HO- $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキルC(=O)基、HO(O=)C-基、 $C_1 - 4$ アルキル-O(O=)C-基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 - 7$ シクロアルキル基、 $R^3 C(=O)NR^4$ -基、 $R^3 N(R^4)C(=O)$ -基、 $R^3 N(R^4)S(O)m$ -基、 Q^2 -基、 $Q^2 - C(=O)$ -基、 $Q^2 - O$ -基、 $Q^2 - C_1 - 4$ アルキル-O-基であるか、あるいは隣接するL基2つが、場合により一緒になって、環メンバー3又は4つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子1つ又は（隣接していない）炭素原子2つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり； 30

m が、0又は2であり；

R^3 及び R^4 が、水素原子及び $C_1 - 4$ アルキル基から独立して選択され；そして

Q^2 が、5若しくは6員の単環式芳香族環基、又は8～12員の三環式環基であって、場合によりイオウ原子1つを含むことがあり、ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、場合によりハロゲン原子で置換されていることがある]で表される化合物が含まれる。

【0094】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式(I) [式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が 40、窒素原子、CH基、及びC(L)基から独立して選択され；

R^1 が、 $C_1 - 5$ アルキル基、又は $C_3 - 7$ シクロアルキル基であり、ここで、前記 $C_1 - 5$ アルキル基は、場合により、 $C_1 - 3$ アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジル基、 Q^1 -基、又は $C_1 - 4$ アルキル-C (O) -N (H) -基で置換されていることがあり；

Q^1 が、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子2つ以下を含むことがある5～12員の単環式芳香族環系であり；

A が、5～6員の単環式芳香族環系であり；

B が、場合により $C_1 - 3$ アルキル基で置換されていることのある $C_1 - 3$ アルキレン基であり；

Wが、NH基、N-C₁₋₂アルキル基、又は酸素原子であり；

R²が、水素原子であり；

Zが、場合により窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含むことがある5～12員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～12員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、ニトロ基、R³C(=O)N(R⁴)-基、又はQ²-基で置換されていることがあり；

Lが、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルコキシ基、シアノ基、HO-C₁₋₄アルキル基、アセチル基、R³N(R⁴)C(=O)-基、R³N(R⁴)S(O)m-基、Q²-基、Q²-C(=O)-基であるか、あるいは隣接するL基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成し； 10

R³及びR⁴が、水素原子及びC₁₋₄アルキル基から独立して選択され；そして

Q²が、5又は6員の単環式芳香族環系である]で表される化合物が含まれる。

【0095】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式(I) [式中、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴が、窒素原子、CH基、及びC-L基から独立して選択され；

R¹が、場合により、C₁₋₃アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、5又は6員の単環式芳香族環基(ここで、前記5又は6員の単環式芳香族環基は、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子1又は2つを含む)、又はC₁₋₄アルキル-C(O)-N(R³)-基で置換されていることのあるC₁₋₅アルキル基であり； 20

Aが、フェニル基であり；

Bが、場合によりメチル基で置換されていることのあるC₁₋₂アルキレン基であり；

Wが、NH基、N-CH₃基、又は酸素原子であり；

R²が、水素原子であり；

Zが、窒素原子及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子3つ以下を含む5～10員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記5～10員の単環式芳香族環基は、場合により、クロロ基、ブロモ基、メチル基、ニトロ基、CH₃C(=O)NH-基、tBuC(=O)NH-基、又はフェニル基で置換されていることがあり；そして

Lが、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、-C(=O)NH₂基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接するL基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成する]で表される化合物が含まれる。 30

【0096】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式(I) [式中、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴が、窒素原子、CH基、及びC-L基から独立して選択され；

R¹が、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ネオペンチル基、チアゾリルエチル、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピリジル基、又は1-アセチルアミノ-1-メチルエチル基であり；

Aが、フェニル基であり；

Bが、エチレン基又はプロピレン基であり； 40

Wが、NH基、N-CH₃基、又は酸素原子であり；

R²が、水素原子であり；

Zが、フェニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ナフチル基、又はベンゾチエニル基であり、前記フェニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、及びチエニル基は、場合により、クロロ基、ブロモ基、メチル基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ニトロ基、及びフェニル基から独立して選択される置換基1～3つで置換されていることがあり；そして

Lが、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、-C(=O)NH₂基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接するL基2つ 50

が一緒になってメチレンジオキシ基を形成する]で表される化合物が含まれる。

【0097】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式(I) [式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、以下の(a)～(s)からなる群から選択され：

(a) Y^1 及び Y^3 が、C(L)基であり、 Y^2 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(b) Y^1 が、CH基であり、 Y^2 及び Y^3 が、C(L)基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(c) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、C(L)基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(d) Y^1 及び Y^3 が、C(L)基であり、 Y^2 が、窒素原子であり、そして Y^4 が、CH基である； 10

(e) Y^1 が、C(L)基であり、そして Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基である；

(f) Y^1 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^2 が、C(L)基である；

(g) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、C(L)基である；

(h) Y^1 及び Y^2 が、C(L)基であり、そして Y^3 及び Y^4 が、CH基である；

(i) Y^1 及び Y^3 が、C(L)基であり、そして Y^2 及び Y^4 が、CH基である；

(j) Y^1 及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^2 及び Y^3 が、C(L)基である；

(k) Y^1 及び Y^2 が、CH基であり、 Y^3 が、C(L)基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(l) Y^1 及び Y^3 が、CH基であり、 Y^2 が、C(L)基であり、そして Y^4 が、窒素原子である； 20

(m) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH基である；

(n) Y^1 及び Y^2 が、C(L)基であり、 Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(o) Y^1 、 Y^2 、及び Y^4 が、CH基であり、そして Y^3 が、C(L)基である；

(p) Y^1 及び Y^2 が、C(L)基であり、 Y^3 が、窒素原子であり、そして Y^4 が、CH基である；

(q) Y^1 及び Y^3 が、C(L)基であり、そして Y^2 及び Y^4 が、窒素原子である；

(r) Y^1 が、C(L)基であり、 Y^2 及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；及び 30

(s) Y^2 が、C(L)基であり、 Y^1 及び Y^3 が、CH基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

R^1 が、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ネオペンチル基、シアゾリルエチル、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピリジル基、又は1-アセチルアミノ-1-メチルエチル基であり；

Aが、フェニル基であり；

Bが、エチレン基又はプロピレン基であり；

Wが、NH基、N-CH₃基、又は酸素原子であり；

R^2 が、水素原子であり；

Zが、フェニル基、ピラゾリル基、シアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ナフチル基、又はベンゾチエニル基であり、前記フェニル基、ピラゾリル基、シアゾリル基、チアジアゾリル基、及びチエニル基は、場合により、クロロ基、プロモ基、メチル基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ニトロ基、及びフェニル基から独立して選択される置換基1～3つで置換されていることがあり；そして 40

Lが、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、-C(=O)NH₂基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接するL基2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成する]で表される化合物が含まれる。

【0098】

本発明の化合物の更に好ましい群には、式(I) [式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が 50

、以下の (a) ~ (j) からなる群から選択され：

(a) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、 Y^2 が、CH 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(b) Y^1 が、CH 基であり、 Y^2 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(c) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^4 が、窒素原子である；

(d) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、 Y^2 が、窒素原子であり、そして Y^4 が、CH 基である；

(e) Y^1 が、C (L) 基であり、そして Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH 基である；

(f) Y^1 、 Y^3 、及び Y^4 が、CH 基であり、そして Y^2 が、C (L) 基である；

10

(g) Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が、CH 基であり、そして Y^4 が、C (L) 基である；

(h) Y^1 及び Y^2 が、C (L) 基であり、そして Y^3 及び Y^4 が、CH 基である；

(i) Y^1 及び Y^3 が、C (L) 基であり、そして Y^2 及び Y^4 が、CH 基である；
及び

(j) Y^1 及び Y^4 が、CH 基であり、そして Y^2 及び Y^3 が、C (L) 基である；

R^1 が、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ネオペンチル基、チアゾリルエチル、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピリジル基、又は 1-アセチルアミノ-1-メチルエチル基であり；

A が、フェニル基であり；

B が、エチレン基又はプロピレン基であり；

20

W が、NH 基、N-CH₃ 基、又は酸素原子であり；

R^2 が、水素原子であり；

Z が、フェニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ナフチル基、又はベンゾチエニル基であり、前記フェニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、及びチエニル基は、場合により、クロロ基、ブロモ基、メチル基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ニトロ基、及びフェニル基から独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで置換されていることがあり；そして

L が、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、アセチル基、-C(=O)NH₂ 基、トリフルオロメチルオキシ基、メタンスルホニル基、又は 1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であるか、あるいは隣接する L 基 2 つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成する] で表される化合物が含まれる。

30

【0099】

本発明の好ましい個々の化合物は、以下のとおりである：

3-(4-{2-[(5-クロロ-1, 3-ジメチル-1h-ピラゾール-4-イル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；

3-(4-{2-[(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；

N-[5-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}スルホニル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]アセトアミド；

40

6-エチル-5-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-f]ベンゾイミダゾール；

6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

【0100】

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[メチル(4-メチルフェニル

50

-) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] - 1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;
- 5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2-プロピル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-ブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2-ネオペンチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2-[2-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 3-{4-[2-(({[(4-ピフェニルスルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 【0101】**
- 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-{4-[2-(({[(1-ナフチルスルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-{4-[2-(({[(2-ナフチルスルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(2-チエニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 3-(4-{2-[({[(5-クロロ-2-チエニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 3-(4-{2-[({[(4, 5-ジクロロ-2-チエニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 3-{4-[2-(({[(1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;
- 3-(4-{2-[({[(2-クロロフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-

b] ピリジン；

2-エチル-5, 6-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；

5, 6-ジクロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-B]ピリジン；

【0102】

5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン； 10

6-シアノ-2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；

2-エチル-4, 6-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン；

4-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール；

7-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール； 20

5-メトキシ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール；

5-アセチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール；

5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

2-エチル-5-ヒドロキシ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

2-エチル-4, 5-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール； 30

【0103】

4, 6-ジメチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール；

5, 6-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

5, 6-ジクロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール； 40

2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル-(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート；

6-クロロ-5-トリフルオロメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェネチル-(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート；

5-クロロ-6-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール； 50

〕アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド;

2-エチル-3-{4-[2-({ [({ 3-[ヒドロキシ(オキシド)アミノ]フェニル}スルホニル)アミノ]カルボニル}アミノ)エチル]フェニル} - 5, 7-ジメチル - 3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

3-(4-{2-[({ [(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

【0104】

n-[4-({ [({ 2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル}アミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)フェニル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド;

3-(4-{2-[({ [(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

3-(4-{2-[({ [(3-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

3-(4-{2-[({ [(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

3-(4-{2-[({ [(5-ブromo-2-チエニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

3-(4-{2-[({ [(2-ブromoフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

3-{4-[2-({ [({ 4-クロロ-3-ニトロフェニル}スルホニル)アミノ]カルボニル}アミノ)エチル]フェニル} - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン;

2-[4-(2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート;

2-{4-[5, 7-ジメチル-2-(メチルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート;

【0105】

N-{ [(2-{4-[5, 7-ジメチル-2-(メチルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド;

N-{ [(2-{4-[2-エチル-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド;

2-エチル-4, 6-ジメチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール - 5-カルボキサミド;

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(2-クロロフェニル)スルホニルカーバメート;

2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-ピリジニル}エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカー

バメート；

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (5-メチル-2-ピリジニル) スルホニルカーバメート；

2- {4- [6-クロロ-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

2- {4- [6-クロロ-2- (4-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

2- {4- [5- (アミノカルボニル) -6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (メチルスルホニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド；

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (メチルスルホニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

【0106】

N- [({2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] -2-チオフェンスルホンアミド；

2- [4- (4, 6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

2- [4- (2-ブチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニルカーバメート；

2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

(1S) -2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

2- {6- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] -3-ピリジニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

【0107】

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド；及び

N- { [(2- {4- [5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド；

2- {4- [2- (1, 1-ジメチルエチル) -4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート；

10

20

30

40

50

2- {4- [2- [1- (アセチルアミノ) -1-メチルエチル] -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

6-クロロ-2-エチル-1- (4- {2- [メチル ({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド ; 及びこれらの塩。

【0108】

本発明の最も好ましい個々の化合物は、以下のとおりである :

6-エチル-5- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] ベンゾイミダゾール ; 10

6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール ;

2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

5, 7-ジメチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2- [2- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン ; 20

2-エチル-5, 7-ジメチル-3- (4- {2- [({ [(2-チエニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン ;

【0109】

3- (4- {2- [({ [(2-クロロフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン ;

2-エチル-5, 6-ジメチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン ; 30

5, 6-ジクロロ-2-エチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン ;

2-エチル-4, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン ;

5-メトキシ-2-エチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) ベンゾイミダゾール ;

5-アセチル-2-エチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) ベンゾイミダゾール ; 40

5-シアノ-2-エチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール ;

2-エチル-5-ヒドロキシ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール ;

2-エチル-4, 5-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール ;

【0110】

4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル- (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート ; 及び 50

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド;

2-[4-(2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

2-{4-[5, 7-ジメチル-2-(メチルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

N-{[(2-{4-[5, 7-ジメチル-2-(メチルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド; 10

N-{[(2-{4-[2-エチル-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド;

2-エチル-4, 6-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド;

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (2-クロロフェニル) スルホニルカーバメート; 20

2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (5-メチル-2-ピリジニル) スルホニルカーバメート;

【0111】

2-{4-[6-クロロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート; 30

2-{4-[6-クロロ-2-(4-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

2-{4-[5-(アミノカルボニル)-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

N-{[(2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド;

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート; 40

N-[({2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] -2-チオフエンスルホンアミド;

2-[4-(4, 6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

2-[4-(2-ブチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート;

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニルカーバメート; 50

2 - { 4 - [4 , 6 - ジメチル - 2 - (3 - フェニルプロピル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

【 0 1 1 2 】

2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (2 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

(1 S) - 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

2 - { 6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

N - { [(2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド ; 及び

N - { [(2 - { 4 - [5 , 7 - ジメチル - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

2 - { 4 - [2 - [1 - (アセチルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート ;

6 - クロロ - 2 - エチル - 1 - (4 - { 2 - [メチル ({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 及びこれらの塩。

【 0 1 1 3 】

式 (I) の化合物の合成

代表的な式 (I) の化合物及び式 (I) の化合物の合成方法を、以下の実施例 1 ~ 380 に記載する。追加の一般的合成スキームは、2000年10月19日に出願された米国プロビジョナル出願第 60 / 241, 825 号中、及び、2001年10月10日ごろに出願され、そして “ Aryl or Heteroaryl Fused Imidazole Compounds as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents ” と題する、Akiyoshi et al. , による通常出願中に記載されている。

【 0 1 1 4 】

以下の実施例においては、特に断らない限り、全ての操作は、室温又は周囲温度、すなわち 18 ~ 25 °C の範囲で実施した；溶媒の蒸発は、浴温 60 °C 以下で、減圧下でロータリーエバポレーターを使用して実施した；反応は、薄層クロマトグラフィー (TLC) によって観察した、反応時間は単なる例示である；融点 (mp) は、補正されていない (多形の結果異なる融点となることがある) ；全ての単離した化合物の構造及び純度は、以下に示す手法の少なくとも一つで確認した：薄層クロマトグラフィー (TLC) [メルクシリカゲル 60 F₂₅₄ がプレコートされた TLC プレート] 、質量分析、核磁気共鳴 (NMR) 、赤外線吸収スペクトル (IR) 、又は微量分析。収率は、単なる例示である。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、メルクシリカゲル 60 (230 - 400 メッシュ ASTM) を用いて実行した。低分解能質量スペクトルデータ (EI) は、オートマス [Automas] 120 (商品名) [JEOL] 質量分析計により得た。

【 0 1 1 5 】

10

20

30

40

50

低分解能質量スペクトルデータ (ESI) は、クワトロ [Quattro] II (商品名) [Micromass] 質量分析計又は ZMD [Micromass] により得た。NMR データは、溶媒として、特に断らない限り、ジューテロ化クロロホルム (99.8% D) 又はジューテロ化ジメチルスルホキシド (99.9% D) を用い、内部基準としてのテトラメチルシラン (TMS) に関して ppm (parts per million) で、270 MHz [JEOL JNM-LA 270 (商品名) 分光計] 又は 300 MHz [JEOL JNM-LA 300 (商品名) 分光計] で決定した。使用する慣用的な略語は以下のとおりである: s は一重線 (シングレット)、d は二重線 (ダブルット)、t は三重線 (トリプレット)、q は四重線 (クォーテット)、quint は五重線 (クインテット)、m は多重線 (マルチプレット)、br. は幅広 (ブロード) など。IR スペクトルは、シマズ [Shimadzu] 赤外スペクトルメーター (IR-470) によって測定した。化学記号は、それらの通常の意味に用いられ; bp は沸点、mp は融点、L はリットル、mL はミリリットル、g はグラム、mg はミリグラム、mol はモル、mmol はミリモル、eq. は当量、quant. は定量的収率である。

10

【0116】

実施例 1

2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ} エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン

工程 1: 4,6-ジメチル-3-ニトロ-2(1H)-ピリジノン

20

水酸化アンモニウム (水中 25% NH₃, 400 mL) 中のエチルニトロアセテート (80.0 g, 601 mmol) の混合物を、室温で 3 日間攪拌し、次いでその溶液を風乾により濃縮した。その残さを水 (450 mL) に溶解した。その溶液に 2,4-ペンタンジオン (73.1 g, 730 mmol)、ピリジン (16.2 mL, 200 mmol)、及び酢酸 (11.4 mL, 200 mmol) を添加し、そしてその混合物を、更に 7 日間攪拌した。得られた沈殿物をろ過によって集め、そして減圧下で乾燥させ、黄色固形物として標記化合物 35.0 g (35%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.44 (1H, br. s), 6.06 (1H, s), 2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s)

【0117】

30

工程 2: 2-クロロ-4,6-ジメチル-3-ニトロピリジン

オキシ塩化リン (35 mL, 187.3 mmol) 中の 4,6-ジメチル-3-ニトロ-2(1H)-ピリジノン (工程 1, 10.0 g, 29.7 mmol) の混合物を 95°C で 3 時間攪拌し、それから 45°C に冷却した。過剰な量のオキシ塩化リンは、減圧下 45°C で留去した。その残さを室温に冷却し、そしてジクロロメタン (75 mL) で希釈した。得られた溶液を 0°C に冷却し、そして 2N 塩酸 (50 mL) をその溶液に滴下した。その有機層を分離し、そして 2N 塩酸 (4 × 25 mL)、水性 2N-NaOH (2 × 50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、そして減圧下で濃縮し、白色固形物として標記化合物 10.0 g (90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.07 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.35 (3H, s)

40

【0118】

工程 3: 2-{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール

2-クロロ-4,6-ジメチル-3-ニトロピリジン (工程 2, 1.3 g, 7.0 mmol) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコール (1.4 g, 10.2 mmol) の混合物を封管に収容し、そして 150°C で 3 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、そしてヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色固形物として標記化合物 1.6 g (80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.55 (1H, br. s), 7.57 (2H, d, J =

50

8. 4 H z), 7. 2 0 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 6. 5 2 (1 H, s), 3. 8 4 (2 H, t, J = 6. 4 H z), 2. 8 5 (2 H, t, J = 6. 4 H z), 2. 5 4 (3 H, s), 2. 4 2 (3 H, s)

【0119】

工程4: 2- {4- [(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール

酢酸エチル (15 mL) 中の 2- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程3, 1. 6 g, 5. 6 mmol) の攪拌した溶液に、10% Pd-C (160 mg) を添加した。その混合物を、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。前記パラジウム触媒をろ過によって取り除き、そしてエタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、淡黄色固形物として標記化合物 1. 3 g (92%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7. 1 0 (4 H, s), 6. 6 1 (1 H, s), 3. 8 1 (2 H, t, J = 6. 4 H z), 2. 8 0 (2 H, t, J = 6. 4 H z), 2. 3 6 (3 H, s), 2. 1 9 (3 H, s)

【0120】

工程5: 2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

トルエン (30 mL) 中の 2- {4- [(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程4, 1. 3 g, 5. 1 mmol) の攪拌した懸濁液に、塩化プロピオン (990 mg, 10. 7 mmol) を 0℃ で滴下し、そしてその反応混合物を、還流温度で2時間加熱した。冷却後、その混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層を水性 2N-NaOH (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去し、褐色固形物として標記化合物 1. 8 g (定量的収率) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7. 4 1 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 7. 3 3 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 6. 9 0 (1 H, s), 4. 3 7 (2 H, t, J = 6. 9 H z), 3. 0 4 (2 H, t, J = 6. 9 H z), 2. 8 2 (2 H, q, J = 7. 6 H z), 2. 6 5 (3 H, s), 2. 5 2 (3 H, s), 2. 3 5 (2 H, q, J = 7. 6 H z), 1. 2 7 (3 H, t, J = 7. 6 H z), 1. 1 4 (3 H, t, J = 7. 6 H z)

【0121】

工程6: 2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール

メタノール/THF (v/v, 1: 1, 28 mL) 中の 2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程5, 1. 75 g, 5. 1 mmol) の溶液に、水性 4N-LiOH (4. 6 mL, 18. 4 mmol) を添加し、そして得られた混合物を室温で攪拌した。3時間後、その混合物を濃縮した。その残さを水 (30 mL) に溶解し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (2: 1 から 0: 1 で勾配溶離) で溶離しシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡褐色固形物として標記化合物 1. 3 g (86%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7. 4 0 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 7. 3 1 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 6. 9 1 (1 H, s), 3. 8 1-3. 7 5 (2 H, m), 3. 4 7 (1 H, br. s), 2. 9 2 (2 H, t, J = 6. 9 H z), 2. 8 1 (2 H, q, J = 7. 6 H z), 2. 6 6 (3 H, s), 2. 5 1 (3 H, s), 1. 2 7 (3 H, t, J = 7. 6 H z)

【0122】

工程7: 3- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

10

20

30

40

50

トルエン（40 mL）中の 2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エタノール（工程 6, 2.2 g, 7.4 mmol）の溶液に、塩化チオニル（2.0 mL, 23.6 mmol）を添加し、そして得られた混合物を 80℃で 3 時間攪拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そしてその残さを、ヘキサン／酢酸エチル（2：1 から 1：1 で勾配溶離）で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として標記化合物 2.1 g（90%）を得た。

¹H-NMR（CDCl₃）δ 7.41（2H, d, J=8.4 Hz）, 7.35（2H, d, J=8.4 Hz）, 6.90（1H, s）, 3.78（2H, t, J=7.4 Hz）, 3.15（2H, t, J=7.4 Hz）, 2.83（2H, q, J=7.6 Hz）, 2.71（3H, s）, 2.54（3H, s）, 1.28（3H, t, J=7.6 Hz）
【0123】

工程 8：2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチルアジド

DMF（50 mL）中の 3-〔4-（2-クロロエチル）フェニル〕-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン（工程 7, 2.8 g, 9.0 mmol）及び KI（1.5 g, 9.0 mmol）の攪拌した溶液に、ナトリウムアジド（1.2 g, 18.0 mmol）を添加し、次いで得られた混合物を 100℃で一晩攪拌した。その反応混合物を水（100 mL）に注ぎ入れ、そして酢酸エチル（100 mL）で抽出した。その有機層を水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、それから乾燥した（Na₂SO₄）。溶媒除去後、その粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（1：1）で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として標記化合物 2.35 g（85%）を得た。

¹H-NMR（CDCl₃）δ 7.41（2H, d, J=8.4 Hz）, 7.35（2H, d, J=8.4 Hz）, 6.90（1H, s）, 3.59（2H, t, J=7.1 Hz）, 2.99（2H, t, J=7.1 Hz）, 2.83（2H, q, J=7.6 Hz）, 2.65（3H, s）, 2.52（3H, s）, 1.27（3H, t, J=7.6 Hz）
【0124】

工程 9：2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチルアミン

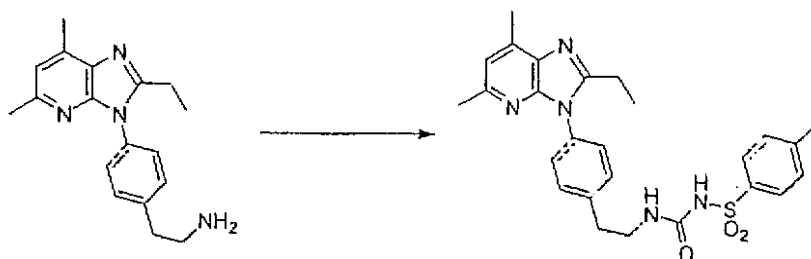
メタノール（50 mL）中の 2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチルアジド（工程 8, 2.35 g, 7.3 mmol）の溶液に、10% Pd-C（200 mg）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。その混合物をセライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮した。その残さをジクロロメタン／メタノール／トリエチルアミン（100：5：1）で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として標記化合物 2.01 g（94%）を得た。

¹H-NMR（CDCl₃）δ 7.39（2H, d, J=8.4 Hz）, 7.32（2H, d, J=8.4 Hz）, 6.90（1H, s）, 3.05（2H, t, J=7.3 Hz）, 2.88-2.78（4H, m）, 2.65（3H, s）, 2.51（3H, s）, 1.28（3H, t, J=7.6 Hz）

【0125】

工程 10：2-エチル-5,7-ジメチル-3-（4-〔2-〔（〔4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕カルボニル）アミノ〕エチル〕フェニル〕-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン

【化 4】



10

ジクロロメタン（15 mL）中の 2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチルアミン（工程 9, 1.2 g, 4.0 mmol）の溶液に、p-トルエンスルホニルイソシアネート（805 mg, 4.0 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒除去後、その残さをジクロロメタン/メタノール（20：1）で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として標記化合物 1.10 g（56%）を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.12 (1H, br. s), 3.55–3.46 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.74–2.64 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0126】

実施例 2

30

2-エチル-5,7-ジメチル-3-（4-〔2-〔（〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕カルボニル〕アミノ〕エチル〕フェニル）-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン、ナトリウム塩

メタノール（20 mL）中の 2-エチル-5,7-ジメチル-3-（4-〔2-〔（〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕カルボニル〕アミノ〕エチル〕フェニル）-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン（実施例 1, 5.0 g, 10.2 mmol）の溶液に、水性 2N-NaOH（5.1 mL, 10.2 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で 5 分間攪拌し、そして濃縮した。その残留固形物をろ過によって収集し、そして減圧下 50 °C で乾燥させ、白色固形物として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.31–7.39 (4H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, s), 3.15 (2H, br. s), 2.66–2.75 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.20 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

40

【0127】

実施例 3

2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチル（4-メチルフェニル）スルホニルカーバメート
ジクロロメタン（10 mL）中の 2-〔4-（2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エタノール（実施例 1 の工程 6,

50

300 mg, 1.0 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホニルイソシアネート (237 mg, 1.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒除去後、残留固形物から酢酸エチルで再結晶化し、白色固形物として標記化合物 454 mg (92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22 (4H, s), 6.92 (1H, s), 4.87 (1H, br. s), 4.35 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

【0128】

10

実施例 4

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({メチル[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

THF (10 mL) 中の 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (実施例 1, 200 mg, 0.41 mmol) の攪拌した溶液に、氷冷しながらリチウムジイソプロピルアミド (LDA) の溶液 (ヘプタン/ヘキサン/エチルベンゼン溶液中 2.0 N, 0.8 mL, 1.6 mmol) を 10 分間かけて滴下した。添加終了後、更に 20 分間同じ温度で攪拌を続けた。得られた混合物に MeI (0.5 mL) を 0℃で滴下し、そして室温で 15 時間攪拌した。その混合物をリン酸塩緩衝溶液 (100 mL) の溶液に注ぎ入れ、そしてジクロロメタン (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。残さをジクロロメタン/メタノール (10:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、無色油状体として標記化合物 10 mg (5%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53-7.25 (7H, m), 6.89 (1H, s), 3.65-3.55 (2H, m), 3.14 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

30

【0129】

実施例 5

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[メチル({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

工程 1: N-{2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル}-N-メチルアミン

3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (実施例 1 の工程 7, 627 mg, 9.0 mmol) とメチルアミン溶液 (40%メタノール中, 6 mL) と水 (6 mL) との混合物を、封管に収容し、そして 130℃で一晩加熱した。その反応混合物をジクロロメタン (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。その有機相を分離し、そしてその水性相をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。その一体とした有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、そして乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物をジクロロメタン/メタノール (5:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として標記化合物 523 mg (85%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 4.73 (1H, br. s), 2.93 (4H, s), 2.82 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.

50

5.1 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0130】

工程2: 2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[メチル({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

ジクロロメタン(10 mL)及びトリエチルアミン(2 mL)中のN-{2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル}-N-メチルアミン(工程1, 523 mg, 1.7 mmol)の溶液に、p-トルエンスルホニルイソシアネート(400 mg, 2.0 mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒除去後、その残さをジクロロメタン/メタノール(10:1)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として標記化合物358 mg(42%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.93(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14(2H, d, J = 8.4 Hz), 6.92(1H, s), 3.66-3.49(2H, m), 3.51(3H, s), 2.93-2.70(4H, m), 2.65(3H, s), 2.50(3H, s), 2.38(3H, s), 1.24(3H, t, J = 7.2 Hz)

【0131】

実施例6

2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

工程1: 1-(4-アミノフェニル)-2-プロパノール

1-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノール(「Schadt, F. L.ら; J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 228」, 2.2 g, 12.3 mmol)、鉄粉(3.3 g, 59.1 mmol)、塩化アンモニウム(370 mg, 6.9 mmol)、エタノール(48 mL)、及び水(24 mL)の混合物を、還流温度で2時間加熱した。その混合物を冷却し、そしてセライトのパッドを通してろ過した。その濾液を濃縮した。その残さを酢酸エチル(200 mL)で希釈し、そして水(2×100 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状体として標記化合物1.45 g(78%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.00(2H, d, J = 8.6 Hz), 6.64(2H, d, J = 8.8 Hz), 3.99-3.89(1H, m), 3.60(2H, br s), 2.72-2.52(2H, m), 1.22(3H, d, J = 6.2 Hz)

【0132】

工程2: 1-{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}-2-プロパノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、1-(4-アミノフェニル)-2-プロパノール(工程1)及び2-クロロ-4,6-ジメチル-3-ニトロピリジン(実施例1の工程2)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.59(1H, br. s), 7.58(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20(2H, d, J = 8.4 Hz), 6.53(1H, s), 4.13-4.01(1H, m), 2.82-2.64(2H, m), 2.55(3H, s), 2.44(3H, s), 1.25(3H, d, J = 6.2 Hz)

【0133】

工程3: 1-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}-2-プロパノール

エタノール/水(v/v, 31:8, 39 mL)中の1-{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}-2-プロパノール(工程2, 500

10

20

30

40

50

mg, 1.66 mmol)、鉄粉(440 mg, 7.88 mmol)、塩化アンモニウム(80 mg, 1.5 mmol)の混合物を、還流温度で2時間加熱した。その混合物を冷却し、そしてセライトのパッドを通してろ過した。その濾液を濃縮した。その残さをジクロロメタン(200 mL)で希釈し、そして水(2×100 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。溶媒を除去し、褐色固形物として標記化合物450 mg(定量的収率)を得た。

TLC Rf = 0.10 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

【0134】

工程4: 2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル・プロピオネート

10

実施例1の工程5に記載の手順に従って、1-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}-2-プロパノール(工程3)及び塩化プロピオンルから標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.30 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

【0135】

工程5: 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-プロパノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル・プロピオネート(工程4)から標記化合物を調製した。

20

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.40(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33(2H, d, J = 8.0 Hz), 6.91(1H, s), 4.16-4.07(1H, m), 2.90-2.76(4H, m), 2.66(2H, s), 2.52(3H, s), 1.32-1.22(6H, m)

【0136】

工程6: 3-[4-(2-クロロプロピル)フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-プロパノール(工程5)から標記化合物を調製した。

30

TLC Rf = 0.50 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

【0137】

工程7: 2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロプロピル)フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.40(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34(2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91(1H, s), 3.81-3.74(1H, m), 2.95-2.79(4H, m), 2.66(3H, s), 2.52(3H, s), 1.35(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.27(3H, t, J = 7.5 Hz)

40

【0138】

工程8: 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-プロパナミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチルアジド(工程7)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.40-7.31(4H, m), 6.90(1H, s), 3.31-3.20(1H, m), 2.87-2.77(3H, m), 2.66-2.58(4H, m), 2.52(3H, s), 1.28(3H, t, J = 8.3 Hz), 1

50

. 19 (3H, d, J = 6.8 Hz)

【0139】

工程9: 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル]-2-プロパナミン (工程8) から標記化合物を調製した。

融点: 128°C; MS (ESI) m/z 506.19 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.19 (6H, m), 6.90 (1H, s), 4.08-4.02 (1H, m), 2.84-2.72 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.20-1.13 (6H, m) 10

【0140】

実施例7

2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、1-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル]-2-プロパノール (実施例6の工程5) から標記化合物を調製した。 20

融点: 108°C; MS (ESI) m/z 507.18 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (4H, s), 6.91 (1H, s), 5.10-5.04 (1H, m), 2.95-2.76 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.28-1.21 (6H, m)

【0141】

実施例8

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-2-プロピル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン 30

工程1: 2-[4-(5, 7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・ブチレート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (実施例1の工程4) 及び塩化ブチリルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, s), 4.39 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.77, (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.32 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.81-1.58 (4H, m), 1.00-0.86 (6H, m) 40

【0142】

工程2: 2-[4-(5, 7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(5, 7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・ブチレート (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (1H, s), 4.00-3.89 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.6 50

5 (3 H, s), 2.51 (3 H, s), 1.80-1.64 (2 H, m), 0.92 (3 H, t, J = 7.4 Hz)

【0143】

工程3: 3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

MS(EI)m/z 327 (M⁺)

【0144】

工程4: 2-[4-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程3)から標記化合物を調製した。

MS(EI)m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.42 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1 H, s), 3.60 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 2.77 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 2.65 (3 H, s), 2.52 (3 H, s), 1.75-1.62 (2 H, m), 0.90 (3 H, t, J = 7.4 Hz)

【0145】

工程5: 2-[4-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.42 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 6.88 (1 H, s), 3.89 (2 H, br. s), 3.18 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 3.01 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 2.75 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.64 (3 H, s), 2.48 (3 H, s), 1.78-1.63 (2 H, m), 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz)

【0146】

工程6: 5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.86 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1 H, s), 6.10 (1 H, br. s), 3.58-3.46 (2 H, m), 2.87 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.71-2.59 (5 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 1.74-1.61 (2 H, m), 0.89 (3 H, t, J = 7.0 Hz)

【0147】

実施例9

2-イソプロピル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

工程1: 5-ブromo-4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジノール

10

20

30

40

50

トリフルオロ酢酸／水（v／v，2：1，30 mL）の5-ブロモ-4，6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニルアミン（Heitsch, H.ら；Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 673., 2.0 g, 8.1 mmol）の溶液に、亜硝酸ナトリウム（1.1 g, 16 mmol）を室温で少しずつ添加し、次いでその反応混合物を一晩攪拌した。得られた沈殿物をろ過によって集め、水で洗浄し、そして減圧下で乾燥させ、標記化合物 2.2 g（定量的収率）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 2.53（3H, s），2.38（3H, s）

【0148】

工程2：3-ブロモ-6-クロロ-2，4-ジメチル-5-ニトロピリジン

実施例1の工程2に記載の手順に従って、5-ブロモ-4，6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジノール（工程1）から標記化合物を調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 2.72（3H, s），2.41（3H, s）

【0149】

工程3：2-〔4-〔（5-ブロモ-4，6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル）アミノ〕フェニル〕エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、3-ブロモ-6-クロロ-2，4-ジメチル-5-ニトロピリジン（工程2）及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 8.66（1H, br. s），7.51（2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$ ），7.22（2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$ ），3.90-3.77（2H, m），2.88（2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$ ），2.65（3H, s），2.59（3H, s） 20

【0150】

工程4：2-〔4-〔（3-アミノ-5-ブロモ-4，6-ジメチル-2-ピリジニル）アミノ〕フェニル〕エタノール

実施例1の工程4に記載の手順に従って、2-〔4-〔（5-ブロモ-4，6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル）アミノ〕フェニル〕エタノール（工程3）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 7.12（4H, s），6.21（1H, s），3.38（1H, br. s），3.82（2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$ ），2.80（2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$ ），2.54（3H, s），2.38（3H, s） 30

【0151】

工程5：2-〔4-（6-ブロモ-2-イソプロピル-5，7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4，5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチル・2-メチルプロパノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-〔4-〔（3-アミノ-5-ブロモ-4，6-ジメチル-2-ピリジニル）アミノ〕フェニル〕エタノール（工程4）及び塩化イソブチリルから標記化合物を調製した。

MS（EI）m/z 457（ M^+ ）

【0152】

工程6：2-〔4-（6-ブロモ-2-イソプロピル-5，7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4，5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エタノール 40

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-〔4-（6-ブロモ-2-イソプロピル-5，7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4，5-b〕ピリジン-3-イル）フェニル〕エチル・2-メチルプロパノエート（工程5）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 7.45（2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$ ），7.30（2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$ ），3.96（2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ），3.15-3.03（1H, m），2.97（2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ），2.76（3H, s），2.67（3H, s），1.34（6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$ ）

【0153】

工程7：6-ブロモ-3-〔4-（2-クロロエチル）フェニル〕-2-イソプロピル 50

5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(6-ブロモ-2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.15-3.02 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 1.33 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)

【0154】

工程 8: 2-[4-(6-ブロモ-2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアジド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6-ブロモ-3-[4-(2-クロロエチル) フェニル]-2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (工程 7) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 412 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.60 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.16-3.02 (1H, m), 3.02 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.77 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.33 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)

【0155】

工程 9: [4-(2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2-[4-(6-ブロモ-2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアジド (工程 8) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s), 6.60 (2H, br. s), 3.32-3.00 (5H, m), 2.65 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.31 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0156】

工程 10: 2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、[4-(2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン (工程 9) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.87 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.08 (1H, br. s), 3.56-3.43 (2H, m), 3.02-2.89 (1H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.67 (3H, s), 2.41 (6H, s), 1.26 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0157】

実施例 10

2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (実施例 9) から標記化合物を調製

10

20

30

40

50

した。

MS (ESI) m/z 506 (M+H)⁺

【0158】

実施例 11

2-ブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

工程 1: 2-[4-(6-ブロモ-2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・ペンタノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-5-ブロモ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (実施例 9 の工程 4) 及び塩化ペンタノイルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 485 (M⁺) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.37 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.05 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.75 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.75-1.54 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz)

【0159】

工程 2: 2-[4-(6-ブロモ-2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(6-ブロモ-2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・ペンタノエート (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 401 (M⁺)

【0160】

工程 3: 6-ブロモ-2-ブチル-3-[4-(2-クロロエチル) フェニル]-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(6-ブロモ-2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 419 (M⁺)

【0161】

工程 4: 2-[4-(6-ブロモ-2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアジド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6-ブロモ-2-ブチル-3-[4-(2-クロロエチル) フェニル]-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 426 (M⁺) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.61 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.75 (3H, s), 2.67 (3H, s), 1.75-1.60 (2H, m), 1.36-1.20 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz)

【0162】

工程 5: 2-[4-(2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2-[4-(6-ブロモ-2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアジド (工程 4) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (2H

, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 3.52–3.22 (4H, m), 3.01 (2H, br. s), 2.90 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 2.74 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.79–1.62 (2H, m), 1.41–1.23 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0163】

工程6: 2-ブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程5)から標記化合物を調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.86 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.09 (1H, br. s), 3.56–3.44 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.70–2.59 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.69–1.43 (2H, m), 1.30–1.18 (2H, m), 0.80 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

【0164】

実施例12

2-ブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ナトリウム塩 20

実施例2に記載の手順に従って、2-ブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(実施例11)から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 520 ($M+H$)⁺

【0165】

実施例13

2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン 30

工程1: 2-[4-(2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・3-メチルブタノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール(実施例1の工程4)及び塩化イソバレルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 407 (M^+)

【0166】

工程2: 2-[4-(2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール 40

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・3-メチルブタノエート(工程1)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 323 (M^+)

【0167】

工程3: 3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-イソブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール(工程2) 50

）から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 341 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 3.80 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.18 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.68 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.14-1.96 (1H, m), 0.86 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

【0168】

工程4: 2-[4-(2-イソブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-イソブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程3)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 348 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 3.60 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.69 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.08-1.98 (1H, m), 0.87 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)

【0169】

工程5: 2-[4-(2-イソブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-イソブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 3.09 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.80 (2H, br. s), 2.68 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.18-2.00 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0170】

工程6: 2-イソブチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-イソブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.14 (1H, br. s), 3.55-3.42 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.53 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.10-1.92 (1H, m), 0.81 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

【0171】

実施例14

2-イソブチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、2-イソブチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例13)から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z 520 (M+H)⁺

【0172】

実施例15

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-ネオペンチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

工程1: 2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・3, 3-ジメチルブタノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-{4-[({3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ}フェニル]エタノール(実施例1の工程4)及びtert-ブチルアセチルクロライドから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 435 (M⁺)

【0173】

工程2: 2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・3, 3-ジメチルブタノエート(工程1)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 337 (M⁺)

【0174】

工程3: 3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.89 (1H, s), 3.81 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.18 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.79 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 0.89 (9H, s)

【0175】

工程4: 2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(工程3)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 362 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.78 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.53 (3H, s), 0.88 (9H, s)

【0176】

工程5: 2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程4)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 336 (M⁺)

【0177】

工程6: 2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミ

10

20

30

40

50

ダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (2-ネオペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.86 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.18 (1H, br. s), 3.56-3.46 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.60 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.40 (3H, s), 0.87 (9H, s)

10

【0178】

実施例 16

5, 7-ジメチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-ネオペンチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、5, 7-ジメチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-ネオペンチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (実施例 15) から標記化合物を調製した。

$\text{MS (ESI)} m/z$ 534 ($\text{M}+\text{H}^+$)

20

【0179】

実施例 17

5, 7-ジメチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2- [2- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

工程 1: N- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -N- (4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (実施例 1 の工程 3) から標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.46 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

【0180】

工程 2: N² - [4- (2-クロロエチル) フェニル] -4, 6-ジメチル-2, 3-ピリジンジアミン

実施例 6 の工程 3 に記載の手順に従って、N- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -N- (4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミン (工程 1) から標記化合物を調製した。

40

$\text{MS (EI)} m/z$ 383 (M^+)

【0181】

工程 3: 3- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5, 7-ジメチル-2- [2- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

ジクロロメタン (10 mL) 中の N² - [4- (2-クロロエチル) フェニル] -4, 6-ジメチル-2, 3-ピリジンジアミン (工程 2, 276 mg, 1.0 mmol) 及び 3- (1, 3-チアゾール-2-イル) プロパン酸 (157 mg, 1.0 mmol) の混合物に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド, ヒドロクロライド (WSC) (192 mg, 1.0 mmol) を一度に添加した。その反応混合物を一

50

晩室温で攪拌した。前記反応混合物を減圧下で濃縮した。その残さをトルエン（20 mL）に懸濁し、そして150℃で5時間加熱した。その反応混合物を水（50 mL）に注ぎ入れ、その有機相を分離し、そしてその水性相を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。一体とした有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、そして乾燥した（ Na_2SO_4 ）。溶媒除去後、その粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（1：1）で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物210 mg（53%）を得た。

MS (EI) m/z 396 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s), 3.78 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.69–3.50 (2H, m), 3.39–3.20 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s)

【0182】

工程4：2-（4-（5, 7-ジメチル-2-〔2-（1, 3-チアゾール-2-イル）エチル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル）エチルアジド
実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-〔4-（2-クロロエチル）フェニル〕-5, 7-ジメチル-2-〔2-（1, 3-チアゾール-2-イル）エチル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン（工程3）から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 403 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s), 3.63–3.54 (4H, m), 3.34–3.26 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 2.53 (3H, s)

【0183】

工程5：2-（4-（5, 7-ジメチル-2-〔2-（1, 3-チアゾール-2-イル）エチル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル）エチルアミン
実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-（4-（5, 7-ジメチル-2-〔2-（1, 3-チアゾール-2-イル）エチル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル）エチルアジド（工程4）から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 377 (M^+)

【0184】

工程6：5, 7-ジメチル-3-（4-（2-〔（〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕カルボニル）アミノ〕エチル〕フェニル）-2-〔2-（1, 3-チアゾール-2-イル）エチル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-（4-（5, 7-ジメチル-2-〔2-（1, 3-チアゾール-2-イル）エチル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル）エチルアミン（工程5）から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 575 ($M+H$)⁺ ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.83 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.19–7.15 (3H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.21 (1H, br. s), 3.52–3.40 (4H, m), 3.20–3.13 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.41 (3H, s)

【0185】

実施例18

3-〔4-〔2-（〔（4-ビフェニルスルホニル）アミノ〕カルボニル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

工程1：フェニル・2-〔4-（2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルカーバメート

氷浴で冷却したジクロロメタン (26 mL) 中の 2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン (実施例 1 の工程 9, 1.55 g, 5.3 mmol) 及びトリエチルアミン (0.80 mL, 5.8 mmol) の攪拌した溶液に、クロロギ酸フェニル (0.69 mL, 5.5 mmol) を滴下し、そしてその混合物を周囲温度で攪拌した。30 分間後、その反応混合物を水性飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) とジクロロメタン (30 mL) との間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水性相をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。一体とした有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下で濃縮した。残さをジクロロメタン/ヘキサンから再結晶化し、淡褐色結晶として標記化合物 1.90 g (87%) を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43–7.11 (9H, m), 6.91 (1H, s), 5.50 (1H, br. s), 3.57 (2H, シュード q, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0186】

工程 2: 3-{4-[2-({ [(4-ビフェニルスルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} - 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

DMF (3 mL) 中の 4-ビフェニルスルホンアミド (「Greenlee, W. J. ; Walsh, T. F. ら; Eur. Pat. Appl., EP 617001 (1994)」, 56 mg, 0.24 mmol) の攪拌した溶液に、 NaH (60% オイル分散液, 20 mg, 0.5 mmol) を室温で添加した。5 分間後、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (工程 1, 100 mg, 0.24 mmol) を添加し、そしてその混合物を更に 1 時間攪拌した。その混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、そしてジエチルエーテル ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。その一体とした抽出物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そして乾燥した (MgSO_4)。溶媒を除去し、白色油状固形物を得た。分取 TLC (酢酸エチル) によって精製を行い、無色油状体として標記化合物 66 mg (50%) を得た。 20

$\text{MS (ESI)} m/z$ 554 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.60–7.53 (2H, m), 7.48–7.36 (3H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.11 (1H, br. t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.54 (2H, dt, $J=5.9, 6.0\text{ Hz}$), 2.89 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.64 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.18 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$) 30

【0187】

実施例 19

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{4-[2-({ [(1-ナフチルスルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} - 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン 40

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及び 1-ナフチルスルホンアミド (Arnsald, M. ; Neumann, W. P. Chem. Ber., 1991, 124, 1997 ; Khorgami, M. H. Synthesis, 1972, 574) から標記化合物を調製した。

$\text{MS (ESI)} m/z$ 528 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.52–8.48 (1H, m), 8.36 (1H, dd, $J=1.1, 7.3\text{ Hz}$), 8.11 (1 50

H, d, 8.3 Hz), 8.00–7.94 (1H, m), 7.63–7.50 (3H, m), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 6.32 (1H, br. t, J=5.7 Hz), 3.50 (2H, dt, J=5.9, 6.0 Hz), 2.82 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.68 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0188】

実施例 20

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{4-[2-(2-ナフチルスルホニル)アミノ]カルボニル}アミノ)エチル}フェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

10

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及び 2-ナフチルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 528 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.60 (1H, s), 8.01–7.84 (5H, m), 7.64–7.52 (2H, m), 7.20–7.08 (4H, m), 6.92 (1H, s), 6.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.52–3.45 (2H, q, J=6.1 Hz), 2.84–2.80 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.71–2.62 (2H, q, J=6.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.22–1.16 (3H, t, J=6.6 Hz)

20

【0189】

実施例 21

2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[2-(2-チエニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ)エチル}フェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及び 2-チオフエンスルホンアミド (Huang, H. C.; Reinhard, E. J.; Reitz, D. B. tetrahedron Lett., 1994, 35, 7201.; Graham, S. L.; Scholz, T. H. Synthesis, 1986, 1031) から標記化合物を調製した。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J=1.3, 4.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.3, 4.9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J=3.8, 5.0 Hz), 6.92 (1H, s), 6.05 (1H, t, J=5.3 Hz), 3.53 (2H, q, J=6.2 Hz), 2.96 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.67 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz)

40

【0190】

実施例 22

3-(4-{2-[2-(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ)エチル}フェニル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及び 5-クロロ-2-チオフエンスルホンアミドから標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 518 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99 (1

50

H, s), 7.58–7.56 (1H, m), 7.23–7.15 (4H, m), 6.94–6.92 (1H, m), 6.04 (1H, br), 3.53–3.51 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.73–2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0191】

実施例 2 3

3-(4-{2-[(4,5-ジクロロ-2-チエニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及び 5,6-ジクロロ-2-チオフェンスルホンアミドから標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 552 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (1H, s), 7.27–7.14 (4H, m), 6.84 (1H, s), 3.47 (2H, br), 2.75 (2H, br), 2.69 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.64 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0192】

実施例 2 4

3-{4-[2-(1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル)アミノ]カルボニル}アミノ]エチル}フェニル}-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及び 1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド (Chern, J.; Leu, Y.; J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, S. L.; Shepard, K. L.; J. Med. Chem., 1989, 32, 2548) から標記化合物を調製した。

融点: 128.0–130.0 °C; MS (ESI) m/z 534 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.05–8.00 (3H, m), 7.50–7.42 (2H, m), 7.36 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.4 Hz), 6.96 (1H, s), 6.61–6.56 (1H, m), 3.34–3.28 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.68 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.54 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0193】

実施例 2 5

3-(4-{2-[(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン (実施例 1 の工程 9) 及び 2-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートから標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 512 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.21–8.17 (1H, d, 7.7 Hz), 7.57–7.43 (3H, m), 7.32–7.22 (4H, m), 6.93 (s, 1H), 6.34 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.56–3.49 (2H, q, J=6.3 Hz), 2.89–2.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80–2.71 (q, 2H, J=7.6 Hz), 2.67 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28–1.22 (3H, t, J=7.6 Hz)

10

20

30

40

50

【0194】

実施例 26

2-エチル-5-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル
] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ
リジン

工程 1: 2-{4-[(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル}
エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン
[「Takayama, K., Iwata, M., Kono, N. ら, 特開平 11-29
2877 (1999)」; 「Ding, C. Z., Hunt, J. T., Kim, S. ら 10
, PCT 国際公開公報 WO9730992 (1997)」] 及び 4-アミノフェニルエチ
ルアルコールから標記化合物を調製した。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.24 (1H
, d, J=9.1 Hz), 7.28-7.33 (4H, m), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 3.89 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.89 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.81 (3H, s)

【0195】

工程 2: 2-{4-[(3-アミノ-6-メチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル}
エタノール

メタノール (100 mL) 中の 2-{4-[(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)
アミノ] フェニル} エタノール (工程 1, 4.6 g, 16.9 mmol) の溶液に、1 20
0% Pd-C (300 mg) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で 2 時間攪拌し
た。その混合物をセライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮した。その残さを
、ヘキサン/酢酸エチル (1:2 から 1:5 で勾配溶離) で溶離するフラッシュカラムク
ロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物として標記化合物 3.8 g (92%) を得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.10-7.16 (4H, m), 6.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.19 (1H, s),
3.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.35 (3H, s)

【0196】

工程 3: 2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-6-メチル-2-
ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化
合物を調製した。

MS (EI) m/z 337 (M⁺)

【0197】

工程 4: 2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
-3-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 40
3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.56 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0198】

工程 5: 2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
-3-イル) フェニル] エチルアジド

THF (20 mL) 中の 2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール (工程 4, 217 mg, 0.77 mmol) の混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (0.3 mL, 1.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (380 mg, 1.5 mmol)、及びジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.4 mL, 1.5 mmol) を添加した。その混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。溶媒除去後、その残さを、ヘキサン/酢酸エチル (1:1 から 1:2 で勾配溶離) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、褐色油状体として標記化合物 70 mg (30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.34-7.44 (4H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.60 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0199】

工程 6: 2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0200】

工程 7: 2-エチル-5-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン (工程 6) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 476 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.17 (1H, br. s), 3.52 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.69 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0201】

実施例 27

2-エチル-5-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-5-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (実施例 26) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.36 (4H, s), 7.11-7.15 (3H, m), 2.67-2.75 (4H, m), 2.50 (2H, br. s), 2.45 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.21-1.24 (3H, m)

【0202】

実施例 28

2-エチル-5-メトキシ-3-(4-{2-[({[4-メチルフェニル]スルホニル}アミノ)}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

工程1: 2-{4-[(6-メトキシ-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.59 (1H, br. s), 8.38 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.20 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz)

【0203】

工程2: 2-{4-[(3-アミノ-6-メトキシ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

エタノール/水 (v/v, 2:1, 90 mL) 中の2-{4-[(6-メトキシ-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程1, 3.52 g, 12.17 mmol)、鉄粉 (3.4 g, 60.84 mmol)、及び塩化アンモニウム (325 mg, 6.08 mmol) の混合物を、還流温度で1時間加熱した。冷却後、その触媒を取り除き、そして濾液を濃縮した。その残さを酢酸エチル (100 mL) で抽出し、そして水で洗浄した。その有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮し黒色油状体として標記化合物 3.41 g (定量的収率) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.75 (1H, br. s), 6.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz)

【0204】

工程3: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-6-メトキシ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.50 (ヘキサン/酢酸エチル = 2:1)

【0205】

工程4: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.98-3.88 (2H, m), 3.82 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.81 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【0206】

工程5: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2-(4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル)エタノール (工程4) から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

TLC Rf = 0.78 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)

【0207】

工程6: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.92(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40-7.31(4H, m), 6.67(1H, d, J = 8.6 Hz), 3.82(3H, s), 3.13-3.10(2H, m), 3.00-2.97(2H, m), 2.80(2H, q, J = 7.6 Hz), 1.33(3H, t, J = 7.6 Hz)

【0208】

工程7: 2-エチル-5-メトキシ-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.95(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34-7.27(6H, m), 6.69(1H, d, J = 8.7 Hz), 6.55(1H, m), 3.79(3H, s), 3.60-3.53(2H, m), 2.90(2H, t, J = 6.8 Hz), 2.77(2H, q, J = 7.4 Hz), 1.30(3H, t, J = 7.4 Hz)

【0209】

実施例29

2-エチル-5-メトキシ-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、2-エチル-5-メトキシ-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例28)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.94(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41-7.34(4H, m), 7.12(2H, d, J = 8.1 Hz), 6.68(1H, d, J = 8.4 Hz), 3.71(3H, s), 3.14(2H, m), 2.75-2.68(4H, m), 2.27(3H, s), 1.20(3H, t, J = 7.5 Hz); IR(KBr) ν_{max} 1597, 1518, 1489, 1425, 1389, 1261, 1130, 1086 cm⁻¹

【0210】

実施例30

6-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

工程1: 2-{4-[(5-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.96(1H, br. s), 8.32-8.31(2H, m), 7.55(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24(2H, d, J = 8.3 Hz), 3.85(2H, m), 2.86(2H, t, J = 6.6 Hz), 2.32(3H, s)

【0211】

工程2: 2- {4- [(3-アミノ-5-メチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル}
エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2- {4- [(5-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (1H, m), 7.08-7.00 (4H, m), 6.80 (1H, m), 3.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.19 (3H, s)

【0212】

工程3: 2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

10

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2- {4- [(3-アミノ-5-メチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC Rf=0.74 (ジクロロメタン/メタノール=10:1)

【0213】

工程4: 2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程3) から標記化合物を調製した。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 3.91-3.85 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0214】

工程5: 2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エタノール (工程4) から標記化合物を調製した。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.59 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0215】

工程6: 2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアジド (工程5) から標記化合物を調製した。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.91-2.78 (4H, m), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0216】

工程7: 2-エチル-6-メチル-3- (4- {2- [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

この反応は、実施例1の工程10に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-6-

50

メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン (工程6) から実施した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.86-7.82 (3H, m), 7.33-7.21 (6H, m), 6.27 (1H, m), 3.52-3.49 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0217】

実施例 3 1

6-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ナトリウム塩

10

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-6-メチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (実施例 30) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.36 (4H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.13 (2H, m), 2.78-2.71 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1518, 1423, 1375, 1283, 1250, 1128, 1084 cm^{-1}

20

【0218】

実施例 3 2

6-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

工程 1: 2-{4-[(5-クロロ-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 5-ジクロロ-3-ニトロピリジン [「Marfat, A., Robinson, R. P., US pat. Appl., US 5811432 (1998)」; 「Haessig, R., Siegrist, U., Eur. Pat. Appl., EP 483061 (1992)」] 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.00 (1H, br. s), 8.51-8.50 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.88-3.87 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

30

【0219】

工程 2: 2-{4-[(3-アミノ-5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例 2 の工程 2 に記載の手順に従って、2-{4-[(5-クロロ-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.19-7.01 (4H, m), 6.97 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, br. s), 3.81 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

【0220】

工程 3: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

TLC $R_f=0.43$ (ヘキサン/酢酸エチル=2:1)

50

【0221】

工程4：2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.31(2H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, s), 3.92(2H, t, J=6.4Hz), 2.95(2H, t, J=6.4Hz), 2.83(2H, q, J=7.4Hz), 1.36(3H, t, J=7.4Hz)

10

【0222】

工程5：2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.25(1H, d, J=2.2Hz), 8.02(1H, d, J=2.2Hz), 7.46(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(2H, d, J=8.3Hz), 3.60(2H, t, J=7.2Hz), 3.00(2H, t, J=7.2Hz), 2.84(2H, q, J=7.5Hz), 1.37(3H, t, J=7.5Hz)

20

【0223】

工程6：2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.22(1H, d, J=2.1Hz), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.32(2H, d, J=8.2Hz), 3.13-3.08(2H, m), 2.95-2.78(4H, m), 1.36(3H, t, J=7.6Hz)

30

【0224】

工程7：6-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.20(1H, d, J=2.2Hz), 8.03(1H, d, J=2.2Hz), 7.77(2H, d, J=8.1Hz), 7.38-7.27(6H, m), 6.51-6.48(1H, m), 3.57-3.50(2H, m), 2.90(2H, t, J=6.8Hz), 2.81(2H, t, J=7.5Hz), 1.34(3H, t, J=7.5Hz)

40

【0225】

実施例33

6-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-

50

3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (実施例 3 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.24–8.21 (2 H, m), 7.60 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.42–7.34 (4 H, m), 7.12 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.13 (2 H, m), 2.81–2.69 (4 H, m), 2.27 (3 H, s), 1.24 (3 H, t, $J=7.4\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1597, 1516, 1421, 1375, 1246, 1128, 1084 cm^{-1}

【0226】

実施例 3 4

2-エチル-5, 6-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

10

工程 1: 2-{4-[(5, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

トルエン (80 mL) 中の 2-クロロ-5, 6-ジメチル-3-ニトロピリジン (「Godard, A., Rocca, P., Pomel, V. ら, J. Organomet. Chem., 1996, 517, 25」; 「Rocca, P., Marsais, F., Godard, A. ら, tetrahedron Lett., 1993, 34, 2937」, 3.3 g, 17.5 mmol)、4-アミノフェニルエチルアルコール (3.6 g, 26.3 mmol)、及び 2, 6-ルチジン (3.7 mL) の混合物を還流温度下で 19 時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして 1 N-NaOH 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色固形物として標記化合物 1.8 g (37%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1 H, br. s), 7.68 (2 H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.24 (2 H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.88 (2 H, dt, $J=6.1, 7.6\text{ Hz}$), 2.88 (2 H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.49 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 1.43 (1 H, t, $J=6.1\text{ Hz}$)

【0227】

工程 2: 2-{4-[(3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

30

実施例 2 8 の工程 2 に記載の手順に従って、2-{4-[(5, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.97 (2 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.92 (2 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.71 (1 H, s), 6.22 (1 H, br. s), 3.67 (2 H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.68 (2 H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.29 (3 H, s), 2.12 (3 H, s)

【0228】

工程 3: 2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

40

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1 H, br. s), 7.42 (2 H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.34 (2 H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.37 (2 H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.05 (2 H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.80 (2 H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.49 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 2.37–2.28 (2 H, m), 1.34 (3 H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.18 (3 H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0229】

50

工程 4 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 296 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.75 (1H, br. s), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.92 (2H, br. t, J = 6.6 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.80 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz)

10

【0230】

工程 5 : 3 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, br. s), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.81 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.50 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz)

20

【0231】

工程 6 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアジド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、3 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (工程 5) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, br. s), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.80 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz)

30

【0232】

工程 7 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアジド (工程 6) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (1H, br. s), 7.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.95 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.47 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz)

40

【0233】

工程 8 : 2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアミン (工程 7) から標記化合物を調製した。

50

MS (ESI) m/z 492 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.24 (1H, m), 3.51 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.66 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

【0234】

実施例 35

2-エチル-5, 6-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ナトリウム塩

10

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-5, 6-ジメチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (実施例 34) から標記化合物を調製した。

融点: 156.0-158.5℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.58 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.19-7.13 (4H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.01 (1H, br. s), 3.15-2.98 (2H, m), 2.59-2.55 (2H, m), 2.50 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

20

【0235】

実施例 36

2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール (実施例 34 の工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 493 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.25-7.16 (4H, m), 4.35 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.93 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.73 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

30

【0236】

実施例 37

5, 6-ジクロロ-2-エチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

工程 1: 2-{4-[(5, 6-ジクロロ-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]}フェニル}エタノール

40

実施例 34 の工程 1 に記載の手順に従って、3-ニトロ-2, 5, 6-トリクロロピリジン (Horn, U., Mutterer, F., Weiss, C. D. Helv. Chim. Acta., 1976, 59, 190) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 327 (M^+); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.11 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.93-3.86 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=6.6$ Hz)

【0237】

50

工程 2 : 2 - { 4 - [(3 - アミノ - 5 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(5 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 297 (M⁺)

【 0 2 3 8 】

工程 3 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(3 - アミノ - 5 , 6 - ジクロロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.63 (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1)

【 0 2 3 9 】

工程 4 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 335 (M⁺) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【 0 2 4 0 】

工程 5 : 3 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【 0 2 4 1 】

工程 6 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアジド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、3 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (工程 5) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 360 (M⁺) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.81 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【 0 2 4 2 】

工程 7 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアミン

メタノール (10 mL) 中の 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアジド (工程 6 , 69 mg , 0.2 mmol) の溶液に、リンドラー触媒 (5 mg) を添加した。得られた混合物を、水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。その混合物を、セライトのパッドを通じてろ過し、そして

10

20

30

40

50

濾液を濃縮した。分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝10：1）により精製を実施して、無色固形物として標記化合物60mg（94%）を得た。

MS（EI） m/z 334（ M^+ ）； ^1H -NMR（ $CDCl_3$ ） δ 8.11（1H，s），7.43（2H，d， $J=8.3$ Hz），7.30（2H，d， $J=8.3$ Hz），3.11（2H，t， $J=6.6$ Hz），2.92（2H，t， $J=6.6$ Hz），2.81（2H，q， $J=7.5$ Hz），1.35（3H，t， $J=7.5$ Hz）

【0243】

工程8：5，6-ジクロロ-2-エチル-3-（4-（2-（（4-メチルフェニル）スルホニル）アミノ）カルボニル）アミノ）エチル）フェニル-3H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-（4-（2-エチル-5，6-ジクロロ-3H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン-3-イル）フェニル）エチルアミン（工程7）から標記化合物を調製した。

融点：188.0-189.0℃；MS（ESI） m/z 532（ $M+H$ ） $^+$ ； ^1H -NMR（ $CDCl_3$ ） δ 8.12（1H，s），7.77（2H，d， $J=8.4$ Hz），7.36-7.25（6H，m），6.49（1H，br. t， $J=5.9$ Hz），3.54（2H，dt， $J=5.9$ ，7.0 Hz），2.90（2H，t， $J=7.0$ Hz），2.78（2H，q， $J=7.5$ Hz），2.41（3H，s），1.33（3H，t， $J=7.5$ Hz）

【0244】

実施例38

5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3-（4-（2-（（4-メチルフェニル）スルホニル）アミノ）カルボニル）アミノ）エチル）フェニル-3H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン

工程1：2-（4-（（6-クロロ-5-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル）アミノ）フェニル）エタノール

実施例34の工程1に記載の手順に従って、2，6-ジクロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン（Horn，U.；Mutterer，F.；Weis，C. D. Helv. Chim. Acta.，1976，59，190）及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

^1H -NMR（ $CDCl_3$ ） δ 10.05（1H，br. s），8.34（1H，s），7.57（2H，d， $J=7.7$ Hz），7.24（2H，d， $J=7.7$ Hz），3.86（2H，t， $J=5.9$ Hz），2.87（2H，t， $J=5.9$ Hz），2.33（3H，s）

【0245】

工程2：2-（4-（（3-アミノ-6-クロロ-5-メチル-2-ピリジニル）アミノ）フェニル）エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-（4-（（6-クロロ-5-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル）アミノ）フェニル）エタノール（工程1）から標記化合物を調製した。

^1H -NMR（ $CDCl_3$ ） δ 7.14-7.08（4H，m），6.86（1H，s），6.21（1H，br. s），3.79（2H，t， $J=6.4$ Hz），2.78（2H，t， $J=6.4$ Hz），2.33（3H，s）

【0246】

工程3：2-（4-（5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン-3-イル）フェニル）エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-（4-（（3-アミノ-6-クロロ-5-メチル-2-ピリジニル）アミノ）フェニル）エタノール（工程2）及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS（EI） m/z 371（ M^+ ）

10

20

30

40

50

【0247】

工程4：2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

MS(EI) m/z 315 (M⁺) ; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.87(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 3.92(2H, t, J=6.6Hz), 2.96(2H, t, J=6.6Hz), 2.79(2H, q, J=7.7Hz), 2.47(3H, s), 1.34(3H, t, J=7.7Hz) 10

【0248】

工程5：3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-5-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

MS(EI) m/z 333 (M⁺) ; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.88(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(2H, d, J=8.3Hz), 3.79(2H, t, J=7.3Hz), 3.17(2H, t, J=7.3Hz), 2.80(2H, q, J=7.0Hz), 2.48(3H, s), 1.35(3H, t, J=7.0Hz) 20

【0249】

工程6：2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-5-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.87(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.34(2H, d, J=8.4Hz), 3.59(2H, t, J=7.1Hz), 2.98(2H, t, J=7.1Hz), 2.81(2H, q, J=7.6Hz), 2.48(3H, s), 1.35(3H, t, J=7.6Hz) 30

【0250】

工程7：2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.88(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 3.07(2H, t, J=6.8Hz), 2.87(2H, t, J=6.8Hz), 2.80(2H, q, J=7.3Hz), 2.48(3H, s), 1.34(3H, t, J=7.3Hz) 40

【0251】

工程8：5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3-(4-{2-[4-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程7)から標記化合物を調製した。

融点：205-206℃ ; MS(ESI) m/z 512 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR(C 50

DC1₃) δ 7.90 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 – 7.23 (6H, m), 6.46 (1H, br. s), 3.55 – 3.49 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz)
【0252】

実施例 39

5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

工程 1: 2-{4-[(6-クロロ-4-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール 10

実施例 34 の工程 1 に記載の手順に従って、2, 6-ジクロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン [Inubushi, A.; Kawano, E.; Shimada, Ke. ら; PCT 国際公開公報 WO 98 024 42 (1998)] 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.56 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.64 (1H, s), 3.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.55 (3H, s)

【0253】

工程 2: 2-{4-[(3-アミノ-6-クロロ-4-メチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-{4-[(6-クロロ-4-メチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 277 (M⁺)

【0254】

工程 3: 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-6-クロロ-4-メチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。 30

TL C Rf = 0.46 (酢酸エチル/ヘキサン = 1:1)

【0255】

工程 4: 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 315 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 4.00 – 3.85 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.83 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.68 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz) 40

【0256】

工程 5: 3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。 50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 3.79 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.17 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0257】

工程6: 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(工程5)から標記化合物を調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 3.56 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0258】

工程7: 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン

THF (5 mL) 中の 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアジド(工程6, 57 mg, 0.2 mmol) の攪拌した溶液に、トリフェニルホスフィン (47 mg, 0.2 mmol) を室温で添加した。前記添加終了後、同じ温度で、更に3時間攪拌を継続した。得られた混合物に水 (0.1 mL) を室温で添加し、そしてその反応混合物を室温で20時間攪拌した。その混合物を濃縮し、無色固形物を得た。分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=10:1:1) によって精製を実施して、無色固形物として標記化合物 13 mg (25%) を得た。

20

MS (EI) m/z 313 (M^+)

【0259】

工程8: 5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

30

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルアミン(工程7)から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 512 ($M+H^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.34-7.23 (6H, m), 7.09 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 3.56-3.52 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0260】

実施例40

40

2-エチル-7-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-6-[(メチルスルホニル)アミノ]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

工程1. 2-{4-[(4-メチル-3, 5-ジニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-クロロ-4-メチル-3, 5-ジニトロピリジン (Czuba, Roczn. Chem., 1967, 41, 479) 及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.90 (1H, s), 8.50 (1H, br s), 7.40 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.8

50

2 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.84 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.62 (3 H, s)

【0261】

工程2: 2- {4- [(3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール

アセトニトリル (14 mL) 中の 2- {4- [(4-メチル-3, 5-ジニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程1, 4.2 g, 13.1 mmol)、トリエチルアミン (9.6 mL, 68.9 mmol)、及び 10% Pd-C (624 mg, 0.59 mmol) の攪拌した溶液に、アセトニトリル (6.2 mL) 中のギ酸 (2.3 mL, 61.0 mmol) の溶液を、0℃で30分間かけて滴下した。室温で5時間攪拌後、その混合物をセライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮した。その残さをジクロロメタン (100 mL) に溶解した。その溶液を水性 1N-NaOH (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (1:1 から 1:2 で勾配溶離) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、赤色結晶として標記化合物 2.2 g (60%) を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1 H, s), 7.42 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 6.7 (1 H, br s), 3.85 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.86 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.47 (3 H, s)

20

【0262】

工程3: 2- [4- (2-エチル-7-メチル-6-ニトロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2- {4- [(3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.03 (1 H, s), 7.48 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 4.38 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.07 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.03 (3 H, s), 2.87 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 2.35 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 1.35 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.13 (3 H, t, J = 7.4 Hz)

30

【0263】

工程4: 2- [4- (6-アミノ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

メタノール (100 mL) 中の 2- [4- (2-エチル-7-メチル-6-ニトロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程3, 2.5 g, 6.6 mmol) 及び 10% Pd-C (250 mg, 0.23 mmol) の懸濁液を、水素雰囲気下で2時間攪拌した。その懸濁液を、セライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮し、褐色油状体として標記化合物 2.4 g (99%) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (1 H, s), 7.41 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 4.35 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 3.51 (2 H, br. s), 3.03 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.82 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 2.53 (3 H, s), 2.35 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 1.29 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.44 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

【0264】

工程5: 2- (4- {2-エチル-7-メチル-6- [(メチルスルホニル) アミノ] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル} フェニル) エチル・プロピオネート

ジクロロメタン (18 mL) 中の 2- [4- (6-アミノ-2-エチル-7-メチル-3

50

H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程4, 1.0g, 3.0mmol) 及びピリジン (280mg, 3.5mmol) の攪拌した溶液に、塩化メタンスルホン (372mg, 3.3mmol) を0℃で添加し、そしてその混合物を室温で16時間攪拌した。その反応を水 (10mL) で急冷し、そしてその混合物をジクロロメタン (50mL) で抽出した。その有機層をブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。酢酸エチル (1:1 から 1:2 で勾配溶離) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製を実施して、黄褐色油状体として標記化合物 890mg (70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.26 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.00 (1H, br. s), 4.35 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.03-3.01 (5H, m), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.75 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0265】

工程6: N- {2-エチル-3- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- (4- {2-エチル-7-メチル-6- [(メチルスルホン) アミノ] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル} フェニル) エチル・プロピオネート (工程5) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.52 (1H, br. s), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.03 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz)

【0266】

工程7: N- {3- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド

実施例1の工程7に記載の手順に従って、N- {2-エチル-3- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド (工程6) から標記化合物を調製した。

TLC Rf=0.40 (酢酸エチル)

【0267】

工程8: N- {3- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、N- {3- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド (工程7) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.26 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.65 (1H, br. s), 3.59 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.03 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.75 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0268】

工程9: N- {3- [4- (2-アミノエチル) フェニル] -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド

実施例1の工程9に記載の手順に従って、N- {3- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} メタンスルホンアミド (工程8) から標記化合物を調製した。

TLC Rf=0.05 (酢酸エチル)

【0269】

工程 10 : 2-エチル-7-メチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-6-[(メチルスルホニル) アミノ]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、N-{3-[4-(2-アミノエチル) フェニル]-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル}メタンスルホンアミド (工程 9) から標記化合物を調製した。

融点 : 166 °C ; MS (ESI) m/z 571.25 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.31-7.18 (6H, m), 6.39 (1H, br. s), 3.48-3.46 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.82-2.71 (7H, m), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz)

【0270】

実施例 41

6-シアノ-2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

工程 1, 6-ヒドロキシ-2, 4-ジメチルニコチノニトリル

5%水性硫酸 (600 mL) 中の 6-アミノ-2, 4-ジメチルニコチノニトリル (「Sato, K. ら; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1969, 42, 2319」, 22.4 g, 152 mmol) の攪拌した溶液に、水 (100 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (25.2 g, 365 mmol) の溶液を 0 °C で滴下し、そしてその混合物を、室温で 16 時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過によって収集して、標記化合物 10.2 g (45%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.27 (1H, br. s), 6.17 (1H, s), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s)

【0271】

工程 2 : 6-ヒドロキシ-2, 4-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル

硝酸 (発煙, 36 mL) 及び硫酸 (18 mL) の攪拌した混合物に、6-ヒドロキシ-2, 4-ジメチルニコチノニトリル (工程 1, 9.0 g, 60.8 mmol) を一度に添加し、そしてその混合物を室温で攪拌した。1 時間後、その混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、そして水性 2N-NaOH で中和した。得られた沈殿物をろ過によって収集して、標記化合物 3.2 g (27%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s)

【0272】

工程 3 : 6-クロロ-2, 4-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル

6-ヒドロキシ-2, 4-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル (工程 2, 3.2 g, 16.6 mmol) のオキシ塩化リン (20 mL) の混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。冷却後、その混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れた。得られた混合物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮し、褐色固形物として標記化合物 2.3 g (66%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.82 (3H, s), 2.52 (3H, s)

【0273】

工程 4 : 6-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-2, 4-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、6-クロロ-2, 4-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル (工程 3) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.37 (1H, br. s), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.89-3.87 (2H, m

), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.72 (3H, s), 2.65 (3H, s), 1.46 (1H, t, J = 5.8 Hz)

【0274】

工程5: 5-アミノ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-2,4-ジメチルニコチノニトリル

実施例1の工程4に記載の手順に従って、6-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-2,4-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, br. s), 3.89-3.82 (2H, m), 3.11 (2H, br. s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.58 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.44 (1H, t, J = 5.6 Hz)

【0275】

工程6: 2-[4-(6-シアノ-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、5-アミノ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-2,4-ジメチルニコチノニトリル(工程5)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.4 (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

【0276】

工程7: 2-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(6-シアノ-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.01-3.94 (2H, m), 3.49-3.47 (1H, m), 3.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.86 (3H, s), 2.83 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.74 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0277】

工程8: 3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル(工程7)から標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.8 (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

【0278】

工程9: 3-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル(工程8)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.62 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.86 (3H, s), 2.82 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.73 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0279】

工程10: 3-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、3-〔4-(2-アジドエチル)フェニル〕-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-6-カルボニトリル (工程 9) から標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.05 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

【0280】

工程 11 : 6-シアノ-2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-〔(〔4-メチルフェニル)スルホニル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}フェニル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、3-〔4-(2-アミノエチル)フェニル〕-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-6-カルボニトリル (工程 10) から標記化合物を調製した。 10

融点 : 133℃ ; MS (ESI) m/z 517.12 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.25 (6H, m), 6.46 (1H, br. s), 3.56-3.54 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.85 (3H, s), 2.76 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.68 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 6.2 Hz)

【0281】

実施例 4 2

2-エチル-4, 6-ジメチル-1-(4-{2-〔(〔4-メチルフェニル)スルホニル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}フェニル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン 20

工程 1 : 2-{4-〔(2, 6-ジメチル-3-ニトロ-4-ピリジニル)アミノ〕フェニル}エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、4-クロロ-2, 6-ジメチル-3-ニトロピリジン (Tanaka, A. ら ; J. Med. Chem., 1999, 41, 4408) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.74 (1H, br. s), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.68 (1H, s), 3.95-3.89 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.72 (3H, s), 2.36 (3H, s) 30

【0282】

工程 2 : 2-{4-〔(3-アミノ-2, 6-ジメチル-4-ピリジニル)アミノ〕フェニル}エタノール

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、2-{4-〔(2, 6-ジメチル-3-ニトロ-4-ピリジニル)アミノ〕フェニル}エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 (1H, s), 5.82 (1H, br. s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.18 (2H, br. s), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.44 (3H, s), 2.35 (3H, s) 40

【0283】

工程 3 : 2-〔4-(2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-1-イル)フェニル〕エチル・プロピオネート

2-{4-〔(3-アミノ-2, 6-ジメチル-4-ピリジニル)アミノ〕フェニル}エタノール (工程 2, 2.4 g, 9.3 mmol)、無水プロピオン酸 (13 mL, 101 mmol)、及びプロピオン酸 (13 mL, 174 mmol) の混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。冷却後、その混合物を水性 2N-NaOH (150 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3×150 mL) で抽出した。その一体とした有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (20 : 1 から 10 : 1 で勾配溶離) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムク 50

ロマトグラフィーによって精製して、褐色油状体として標記化合物 2.3 g (69%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.44 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, s), 4.38 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.88 (3H, s), 2.82 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.56 (3H, s), 2.36 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.7 Hz)

【0284】

工程 4: 2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール

10

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.73 (1H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.54 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0285】

工程 5: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

20

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

TL C Rf = 0.1 (酢酸エチル)

【0286】

工程 6: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (工程 5) から標記化合物を調製した。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.7 Hz), 6.72 (1H, s), 3.62 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.02 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.56 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0287】

工程 7: 2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (工程 6) から標記化合物を調製した。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.90-2.78 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz)

【0288】

工程 8: 2-エチル-4,6-ジメチル-1-(4-{2-[4-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル]フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチルアミン (工程 7

50

）から標記化合物を調製した。

融点：143℃；MS (ESI) m/z 492.12 ($M+H$)⁺；¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1H, s), 3.58-3.51 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.89 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.53 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0289】

実施例 43

2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール 10

工程 1：2-[4-(2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2-クロロニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.47 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 7.40-7.16 (6H, m), 6.81-6.70 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.5 Hz)

【0290】

工程 2：2-[4-(2-アミノアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、2-[4-(2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。 20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.15-6.96 (4H, m), 6.82-6.66 (4H, m), 5.14 (1H, s), 3.80 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75 (2H, br. s), 2.79 (2H, t, J=6.6 Hz)

【0291】

工程 3：2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノアニリノ)フェニル]エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 322 (M^+)；¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.79 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.06 (5H, m), 4.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.6 Hz) 30

【0292】

工程 4：2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81-7.75 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.25-7.08 (3H, m), 3.98 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0293】

工程 5：2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 291 (M^+)；¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81-7.76 50

(1 H, m), 7.43 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.40–7.06 (5 H, m), 3.62 (2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.04 (2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.80 (2 H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.27 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0294】

工程6：2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.80–7.74 (1 H, m), 7.45–7.06 (7 H, m), 3.06 (2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.89 (2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.76 (2 H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0295】

工程7：2-エチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.75 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.71 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.39–7.14 (8 H, m), 7.07 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.68 (1 H, br. s), 3.62–3.54 (2 H, m), 2.94 (2 H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.79 (2 H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.41 (3 H, s), 1.33 (3 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$)

【0296】

実施例44

2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(実施例43の工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.93 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.85–7.75 (2 H, m), 7.40–7.15 (7 H, m), 7.08 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 4.77 (1 H, br. s), 4.36 (2 H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.00 (2 H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.78 (2 H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.44 (3 H, s), 1.32 (3 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$)

【0297】

実施例45

4-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1：2-[4-(3-メチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

2-ニトロ-3-メチルアニリン(「Newman, M. S.; Kannan R. J. Org. Chem., 1976, 41, 3356」, 1.9 g, 12.4 mmol)、4-ブロモフェニルエチルアルコール(2.5 g, 12.4 mmol)、K₂CO₃(1.7 g, 12.4 mmol)、及びCuI(230 mg, 1.24 mmol)の混合物を封管に収容し、そして200℃で2時間加熱した。冷却後、その混合物を水(100 mL)に注ぎ入れ、そして酢酸エチル(300 mL)で抽出した。その有機層を水性2N-NaOH(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色油状体として標記化合物700 mg(21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.77 (1 H, br. s), 7.09–7.45 (6 H, m), 6.69 (1 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.83 (2 H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$)

), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.59 (3H, s)

【0298】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-3-メチルアニリノ)フェニル]エタノール

実施例26の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(3-メチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.02 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.0 Hz, 7.7 Hz), 6.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.15 (1H, br. s), 3.75 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.19 (3H, s)

10

【0299】

工程3: 2-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-3-メチルアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC R_f = 0.6 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)

【0300】

工程4: 2-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.43 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 3.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.71 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0301】

工程5: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 3.81 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.72 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0302】

工程6: 2-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

40

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 3.61 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.72 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0303】

50

工程 7: 2- [4- (2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.04-7.11 (2H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 3.07 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.84 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.71 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

10

【0304】

工程 8: 2-エチル-4-メチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程 7) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 477 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.33-7.41 (4H, m), 7.15 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.01-7.07 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.19 (2H, br. s), 2.68-2.74 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1602, 1519, 1429, 1230, 1130, 1085 cm^{-1}

20

【0305】

実施例 46

4-メチル-2-エチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-4-メチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール (実施例 45) から標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.33-7.41 (4H, m), 7.15 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.01-7.07 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.19 (2H, br. s), 2.68-2.74 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1602, 1519, 1429, 1230, 1130, 1085 cm^{-1}

【0306】

実施例 47

40

2-エチル-5-メチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2- [(4-メチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 45 の工程 1 に記載の手順に従って、4-メチル-2-ニトロアニリン及び4-ヨードフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.35 (1H, br. s), 8.00 (1H, s), 7.33-7.09 (6H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.30 (3H, s)

【0307】

工程 2: 2- [(2-アミノ-4-メチルアニリノ) フェニル] エタノール

50

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[(4-メチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程 1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.05 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.67-6.64 (3H, m), 6.58-6.55 (1H, m), 5.06 (1H, br. s), 3.80-3.78 (4H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.28 (3H, s)

【0308】

工程 3: 2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エチル・プロピオネート]

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-4-メチルアニリノ)フェニル]エタノール(工程 2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。 10

TLC $R_f=0.33$ (ヘキサン/酢酸エチル=2:1)

【0309】

工程 4: 2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エタノール]

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エチル・プロピオネート(工程 3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.99-6.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$) 20

【0310】

工程 5: 2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エチルアジド]

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エタノール(工程 4)から標記化合物を調製した。

TLC $R_f=0.74$ (ヘキサン/酢酸エチル=1:1) 30

【0311】

工程 6: 2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エチルアミン]

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エチルアジド(工程 5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.01-6.95 (2H, m), 4.85 (2H, br. s), 3.30-3.25 (2H, m), 3.16-3.11 (2H, m), 2.76 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 40

【0312】

工程 7: 2-エチル-5-メチル-1-[(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチルフェニル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-[(4-(2-エチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エチルアミン(工程 6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42-7.36 (6H, m), 7.00-6.91 (2H, m), 6.53-6.49 (1H, 50

m), 3.29-3.24 (2H, m), 2.79-2.65 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【0313】

実施例 48

2-エチル-5-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-5-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 47) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.60 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.42-7.33 (5H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.7 Hz), 6.96 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.71-2.66 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1514, 1285, 1232, 1130, 1086 cm^{-1}

10

【0314】

実施例 49

2-ブチル-5-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]ブチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[4-(2-ブチル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート

20

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-4-メチルアニリノ) フェニル] エタノール (実施例 47 の工程 2) 及び塩化ペンタノイルから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.56-7.55 (1H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.29-7.26 (2H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 4.38 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.47 (3H, s), 2.33 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.80-1.55 (4H, m), 1.41-1.23 (4H, m), 0.94-0.83 (6H, m)

30

【0315】

工程 2: 2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.55 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47 (3H, s), 1.79-1.68 (2H, m), 1.36-1.23 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz)

40

【0316】

工程 3: 2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.56 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03-6.95 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.7

50

5 (2 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.47 (3 H, s), 1.80–1.68 (2 H, m), 1.37–1.26 (2 H, m), 0.85 (3 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

【0317】

工程4: 2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程2)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1 H, s), 7.40 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.26 (2 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.01–6.94 (2 H, m), 3.15 (2 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.98 (2 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.74 (2 H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 2.46 (3 H, s), 1.77–1.67 (2 H, m), 1.35–1.28 (2 H, m), 0.84 (3 H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$)

【0318】

工程5: 2-ブチル-5-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (2 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.54 (1 H, m), 7.31–7.21 (6 H, m), 7.03–6.95 (2 H, m), 6.67–6.63 (1 H, m), 3.61–3.54 (2 H, m), 2.91 (2 H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.73 (2 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.47 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 1.76–1.65 (2 H, m), 1.36–1.28 (2 H, m), 0.83 (3 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

【0319】

実施例50

2-ブチル-5-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]ブチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、2-ブチル-5-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例49)から標記化合物を調製した。

融点: 130–140 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (2 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.40–7.31 (5 H, m), 7.11 (2 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.98–6.92 (2 H, m), 3.15 (2 H, m), 2.71–2.66 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 1.67–1.57 (2 H, m), 1.31–1.21 (2 H, m), 0.79 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1514, 1400, 1130, 1086 cm^{-1}

【0320】

実施例51

6-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[4-(5-メチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-フルオロ-4-メチルニトロベンゼン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.51 (1 H, br. s), 8.10 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.20–7.31 (4 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.58 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.91 (2 H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.89 (t, J

= 6.4 Hz), 2.27 (3H, s)

【0321】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-5-メチルアニリノ)フェニル]エタノール

実施例26の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(5-メチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.70-6.72 (3H, m), 3.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.61 (2H, br. s), 2.78 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.22 (3H, s)

【0322】

工程3: 2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-5-メチルアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオンルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 2.36 (2H, q, J=7.7 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.7 Hz)

【0323】

工程4: 2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19-7.30 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.88 (1H, s), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0324】

工程5: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.65 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.88 (1H, s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0325】

工程6: 2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.08 (1H, d

, $J = 8.2 \text{ Hz}$), $6.87 (1\text{H}, s)$, $3.62 (2\text{H}, t, J = 7.0 \text{ Hz})$, $3.01 (2\text{H}, t, J = 7.0 \text{ Hz})$, $2.77 (2\text{H}, q, J = 7.6 \text{ Hz})$, $2.37 (3\text{H}, s)$, $1.33 (3\text{H}, t, J = 7.6 \text{ Hz})$

【0326】

工程7: 2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 7.64 (1\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$, $7.40 (2\text{H}, d, J = 8.2 \text{ Hz})$, $7.28 (2\text{H}, d, J = 8.2 \text{ Hz})$, $7.07 (1\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$, $6.88 (1\text{H}, s)$, $3.07 (2\text{H}, br. s)$, $2.87 (2\text{H}, t, J = 6.8 \text{ Hz})$, $2.76 (2\text{H}, q, J = 7.6 \text{ Hz})$, $2.40 (3\text{H}, s)$, $1.33 (3\text{H}, t, J = 7.6 \text{ Hz})$ 10

【0327】

工程8: 6-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程7)から標記化合物を調製した。 20

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 7.73 (2\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$, $7.66 (1\text{H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.27-7.38 (6\text{H}, m)$, $7.09 (1\text{H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $6.88 (1\text{H}, s)$, $3.59-3.63 (2\text{H}, m)$, $2.95 (2\text{H}, t, J = 6.6 \text{ Hz})$, $2.77 (2\text{H}, q, J = 7.5 \text{ Hz})$, $2.41 (3\text{H}, s)$, $2.39 (3\text{H}, s)$, $1.33 (3\text{H}, t, J = 7.5 \text{ Hz})$

【0328】

実施例52

6-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩 30

実施例2に記載の手順に従って、6-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例51)から標記化合物を調製した。

融点: $151-165^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6) \delta 7.64 (2\text{H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.51 (1\text{H}, d, J = 8.2 \text{ Hz})$, $7.33-7.42 (4\text{H}, m)$, $7.15 (2\text{H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.02 (1\text{H}, dd, J = 1.4 \text{ Hz}, 8.2 \text{ Hz})$, $6.87 (1\text{H}, s)$, $3.18 (2\text{H}, br. s)$, $2.65-2.78 (4\text{H}, m)$, $2.34 (3\text{H}, s)$, $2.78 (3\text{H}, s)$, $1.21 (3\text{H}, t, J = 7.6 \text{ Hz})$ 40

【0329】

実施例53

7-メチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[4-(2-メチル-6-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例45の工程1に記載の手順に従って、6-メチル-2-ニトロアニリン及び4-ブロモフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 8.28 (1\text{H}, br. s)$, $7.96 (1\text{H}, d, J = 8.4 \text{ Hz})$, $7.39-7.44 (1\text{H}, m)$, $7.02-7.12 (3\text{H}, m)$, $6.72 (2\text{H}, d, J = 8.4 \text{ Hz})$, $3.82 (2\text{H}, t, J = 6.5 \text{ Hz})$, 2.8 50

1 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 2.08 (3 H, s)

【0330】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-6-メチルアニリノ)フェニル]エタノール

実施例26の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(2-メチル-6-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 6.97-7.03 (3 H, m), 6.66 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 6.52 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 4.97 (1 H, br. s), 3.86 (2 H, br. s), 3.79 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.76 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.16 (3 H, s)

【0331】

工程3: 2-[4-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-6-メチルアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.6 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)

【0332】

工程4: 2-[4-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.63 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.41 (2 H, m), 7.26-7.31 (2 H, m), 7.14 (1 H, dd, J = 7.4 Hz, 8.0 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 3.98 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.01 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.63 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 1.89 (3 H, s), 1.31 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

【0333】

工程5: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.64 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.39 (4 H, m), 7.14 (1 H, dd, J = 7.4 Hz, 8.1 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 3.81 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 2.63 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 1.88 (3 H, s), 1.32 (3 H, t, J = 7.6 Hz)

【0334】

工程6: 2-[4-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.64 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.39 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1 H, dd, J = 7.4 Hz, 8.1 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 3.61 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 3.02 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 2.63 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 1.89 (3 H, s), 1.31 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

【0335】

10

20

30

40

50

工程 7 : 2 - [4 - (2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)
フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 7 - メチル - 1 H -
ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチルアジド (工程 6) から標記化合物を調
製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7. 64 (1 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 7. 36 (2 H, d, $J = 8. 2 \text{ Hz}$), 7. 28 (2 H, d, $J = 8. 2 \text{ Hz}$), 7. 14 (1 H, d, $J = 7. 5 \text{ Hz}$, 7. 9 Hz), 6. 91 (1 H, d, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 3. 06 (2 H, t, $J = 6. 8 \text{ Hz}$), 2. 87 (2 H, t, $J = 6. 8 \text{ Hz}$), 2. 63 (2 H, q, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 1. 89 (3 H, s), 1. 32 (3 H, t, $J = 7. 5 \text{ Hz}$) 10

【 0 3 3 6 】

工程 8 : 2 - エチル - 7 - メチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 7 - メチル - 1 H -
ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチルアミン (工程 7) から標記化合物を
調製した。

$\text{MS (ESI)} m/z$ 477 ($\text{M} + \text{H}^+$), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7. 75 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 62 (1 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 7. 28 - 7. 33 (5 H, m), 7. 14 (2 H, d, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 6. 91 (1 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 6. 72 (1 H, br. s), 3. 58 (2 H, d, $J = 6. 8 \text{ Hz}$), 2. 93 (2 H, t, $J = 6. 8 \text{ Hz}$), 2. 62 (2 H, q, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 2. 41 (3 H, s), 1. 86 (3 H, s), 1. 29 (3 H, t, $J = 7. 6 \text{ Hz}$) 20

【 0 3 3 7 】

実施例 5 4

7 - メチル - 2 - エチル - 3 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2 - エチル - 7 - メチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (実施例 5 3) から標記化合物を調製した。 30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 63 (2 H, d, $J = 7. 4 \text{ Hz}$), 7. 47 (1 H, d, $J = 8. 1 \text{ Hz}$), 7. 36 (4 H, s), 7. 15 (2 H, d, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 7. 06 (1 H, dd, $J = 7. 2 \text{ Hz}$, 8. 1 Hz), 6. 87 (1 H, d, $J = 7. 2 \text{ Hz}$), 5. 99 (1 H, br. s), 3. 16 (2 H, br. s), 2. 76 (2 H, br. s), 2. 52 (2 H, q, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 2. 28 (3 H, s), 1. 82 (3 H, s), 1. 19 (3 H, t, $J = 7. 6 \text{ Hz}$); $\text{IR (KBr)} \nu_{\text{max}}$ 3400, 1610, 1525, 1290, 1132, 1095, 820, 751 cm^{-1} 40

【 0 3 3 8 】

実施例 5 5

4 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2 - [4 - (3 - クロロ - 2 - ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

2, 6 - ジクロロニトロベンゼン (「 Norman, M. H. ; Chen, N. ら ; PCT 国際公開 WO 99 40091 (1999) 」, 「 Spada, A. P. , Fink, C. A. , Myers, M. R. , PCT 国際公開 WO 92 05177 (1992) 」, 6. 3 g, 32. 8 mmol)、4 - アミノフェニルエチルアルコール (4. 9 g, 36 mmol)、及び酢酸ナトリウム (3. 2 g, 39. 3 mmol) の混合物を封管に収容し 50

、そして160℃で3時間加熱した。冷却後、その混合物を水(100mL)に注ぎ入れ、そして酢酸エチル(300mL)で抽出した。その有機層を水性2N-NaOH(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、それから乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、赤色油状体として標記化合物4.57g(72%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.09-7.28(6H, m), 6.91(1H, dd, J=2.0, 7.1Hz), 3.87(2H, t, J=6.6Hz), 2.86(2H, t, J=6.6Hz)

【0339】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-3-クロロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(3-クロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.06-7.10(3H, m), 7.00(1H, dd, J=1.0Hz, 7.9Hz), 6.62-6.73(3H, m), 5.16(1H, br. s), 4.14(2H, br. s), 3.81(2H, t, J=6.1Hz), 2.77(2H, t, J=6.1Hz)

【0340】

工程3: 2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-3-クロロアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TL C Rf=0.5(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

【0341】

工程4: 2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.31(3H, m), 7.09(1H, d, J=7.9Hz), 6.96(1H, dd, J=0.9Hz, 7.9Hz), 3.99(2H, t, J=6.6Hz), 3.00(2H, t, J=6.6Hz), 2.84(2H, q, J=7.5Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz)

【0342】

工程5: 4-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, s), 7.10(1H, d, J=8.1Hz), 6.98(1H, d, J=8.1Hz), 3.81(2H, t, J=7.1Hz), 3.19(2H, t, J=7.1Hz), 2.84(2H, q, J=7.6Hz), 1.31(3H, t, J=7.6Hz)

【0343】

工程6: 2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、4-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製し

10

20

30

40

50

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29–7.33 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 7.7 Hz), 6.96 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.84 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0344】

工程7：2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、から標記化合物を調製した。2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド (工程6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.29–7.33 (3H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.7\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.85 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0345】

工程8：4-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(4-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン (工程7) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.28–7.38 (7H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.69 (1H, br. s), 3.58 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0346】

実施例56

4-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、4-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)

アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例54) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.41 (4H, s), 7.29 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.12–7.18 (3H, m), 7.02–7.04 (1H, m), 3.18 (2H, br. s), 2.70–2.79 (4H, m), 2.27 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 3385, 1602, 1519, 1433, 1174, 1130, 1085, 813 cm^{-1}

【0347】

実施例57

5-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1：2-[4-(4-クロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 5-ジクロロニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.42 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.35–7.10 (6H, m), 3.96–3.85 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=7.0$ Hz)

【0348】

工程 2: 2- [4- (2-アミノ-4-クロロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 6 の工程 3 に記載の手順に従って、2- [4- (4-クロロ-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30–7.05 (4H, m), 6.83–6.62 (3H, m), 5.15 (1H, br. s), 3.86–3.75 (2H, m), 3.75 (2H, br. s), 2.77 (2H, t, $J=7.0$ Hz)

【0349】

工程 3: 2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- (2-アミノ-4-クロロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.07 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.36 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0350】

工程 4: 2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 3.99 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0351】

工程 5: 2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 325 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0352】

工程 6: 2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、2- [4- (5-クロロ-2-エチル-1H

10

20

30

40

50

ーベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.0$, 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0353】

工程7: 5-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

10

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.6$, 1.8 Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.73 (1H, br. s), 3.59-3.53 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

20

実施例58

2-[4-(5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (実施例57の工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.92 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.5$, 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.74 (1H, br. s), 4.37 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

30

【0354】

実施例59

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[(5-クロロ-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2,4-ジクロロニトロベンゼン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.52 (1H, br. s), 8.16 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=9.2$, 2.2 Hz), 3.92 (q, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.92 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$)

【0355】

工程2: 2-[(2-アミノ-5-クロロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-[(5-クロロ-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12-7.09 (3H, m), 6.92 (1H, dd

50

, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.78-6.70 (3H, m), 5.16 (1H, br. s), 3.83 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz)

【0356】

工程3: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-5-クロロアニリノ) フェニル] エタノール (工程2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.38 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0357】

工程4: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.26 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.99 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.78 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.72 (1H, t, J = 5.6 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0358】

工程5: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 325 (M⁺)

【0359】

工程6: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド (工程5) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.19 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.66 (2H, br. s), 3.23-3.17 (2H, m), 3.08-3.04 (2H, m), 2.75 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0360】

工程7: 6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン (工程6) から標記化合物を

調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30–7.20 (6H, m), 7.05 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.73 (1H, m), 3.62–3.55 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0361】

実施例 60

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

10

実施例 2 に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 59) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.38 (4H, m), 7.22 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.15 (2H, m), 2.74–2.66 (4H, m), 2.25 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1516, 1398, 1178, 1130, 1084 cm^{-1}

20

【0362】

実施例 61

4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェネチル-(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (実施例 59 の工程 4) から標記化合物を調製した。

融点: 183–187°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (4H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1744, 1516, 1352, 1225, 1165 cm^{-1}

30

【0363】

実施例 62

2-ブチル-6-クロロ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]ブチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート

40

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-5-クロロアニリノ)フェニル]エタノール (実施例 59 の工程 2) 及び塩化ペンタノイルから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.38 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.33 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.81–1.70 (2H, m), 1.66–1.56 (2H, m), 1.40–1.28 (4H, m), 0.94–0.84 (6H, m)

50

【0364】

工程2：2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.29-7.26 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.00 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.24-2.19 (1H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.37-1.26 (2H, m), 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

【0365】

工程3：2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例の工程4に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.80-1.70 (2H, m), 1.40-1.26 (2H, m), 0.86 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

【0366】

工程4：2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程2)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.11 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.81-1.70 (2H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

【0367】

工程5：2-ブチル-6-クロロ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30-7.20 (6H, m), 7.05 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.77-6.72 (1H, m), 3.61-3.55 (2H, m), 2.96-2.92 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 1.78-1.67 (2H, m), 1.35-1.26 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

【0368】

10

20

30

40

50

実施例 6 3

2-ブチル-6-クロロ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ブチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-ブチル-6-クロロ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 6 2) から標記化合物を調製した。

融点: 137-145 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65-7.63 (1H, m), 7.59 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.38 (4H, s), 7.23-7.20 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 3.15 (2H, m), 2.72-2.67 (4H, m), 2.26 (3H, s), 1.66-1.61 (2H, m), 1.29-1.22 (2H, m), 0.79 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1603, 1520, 1458, 1396, 1130, 1086 cm^{-1}

【0369】

実施例 6 4

7-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[4-(2-クロロ-6-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 3-ジクロロニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, br. s), 8.00 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.81 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

【0370】

工程 2: 2-[4-(2-アミノ-6-クロロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[4-(2-クロロ-6-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.04 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 6.82 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 6.66 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 6.59 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 5.36 (1H, br. s), 3.94 (2H, br. s), 3.78 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.75 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

【0371】

工程 3: 2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-6-クロロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオンから標記化合物を調製した。

TLC $R_f=0.6$ (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)

【0372】

工程 4: 2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-6-クロロアニリノ) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 (1H, dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 7.0 Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.11-7.20 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.65 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t

, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0373】

工程5：7-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, dd, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 7.1 Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.11-7.17 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$) 10

【0374】

工程6：2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、7-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.11-7.28 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.64 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$) 20

【0375】

工程7：2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.11-7.19 (2H, m), 3.06 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$) 30

【0376】

工程8：7-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[4-メチルフェニル]スルホニル}アミノ)カルボニル]アミノ}エチル)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(7-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程7)から標記化合物を調製した。 40

MS (ESI) m/z 498 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.29-7.32 (6H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 6.72 (1H, br. s), 3.59 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.64 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0377】

実施例65

7-クロロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[4-メチルフェニル]スルホニル 50

】アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、7-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例64)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.62-7.64(3H, m), 7.31-7.39(4H, m), 7.14-7.20(4H, m), 6.00(1H, br. s), 3.17(2H, br. s), 2.75(2H, br. s), 2.55(2H, q, J=7.8 Hz), 2.29(3H, s), 1.21(3H, t, J=7.8 Hz); IR(KBr) ν_{max} 3380, 2891, 1605, 1520, 1425, 1285, 1126, 1075, 798 cm⁻¹

10

【0378】

実施例66

5-フルオロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[4-(4-フルオロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2, 5-ジフルオロニトロベンゼン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 9.32(1H, s), 7.88-7.93(1H, m), 7.11-7.30(5H, m), 3.90(2H, t, J=6.2 Hz), 2.90(2H, t, J=6.2 Hz)

20

【0379】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-4-フルオロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例26の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(4-フルオロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 6.98-7.06(3H, m), 6.60(2H, d, J=8.2 Hz), 6.49(1H, dd, J=2.8 Hz, 12.8 Hz), 6.41(1H, dd, J=2.8 Hz, 8.4 Hz), 4.99(1H, br. s), 3.94(2H, br. s), 3.79(2H, br. s), 2.76(2H, t, J=6.4 Hz)

30

【0380】

工程3: 2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-4-フルオロアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS(EI) m/z 340 (M⁺)

【0381】

工程4: 2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-4-フルオロアニリノ)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

40

¹H-NMR(CDCI₃) δ 7.40-7.47(3H, m), 7.28(2H, d, J=8.0 Hz), 6.88-7.02(2H, m), 3.98(2H, t, J=6.3 Hz), 3.01(2H, t, J=6.3 Hz), 2.78(2H, q, J=7.5 Hz), 1.34(3H, t, J=7.5 Hz)

【0382】

工程5: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調

50

製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42–7.46 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.89–7.02 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0383】

工程6：2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43–7.45 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.89–7.02 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0384】

工程7：2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程6)から標記化合物を調製した。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40–7.46 (3H, m), 7.27–7.29 (2H, m), 6.87–6.99 (2H, m), 3.06 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0385】

工程8：5-フルオロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程7)から標記化合物を調製した。 30

$\text{MS (ESI)} m/z$ 481 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.35–7.45 (3H, m), 7.24–7.29 (4H, m), 6.87–7.00 (2H, m), 6.73 (1H, br. s), 3.57 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0386】

実施例67

5-フルオロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール、ナトリウム塩 40

実施例2に記載の手順に従って、5-フルオロ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例66)から標記化合物を調製した。

融点：135–146°C ; $\text{MS (ESI)} m/z$ 481 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.39–7.48 (5H, m), 6.97–7.15 (4H, m), 5.92 (1H, br. s), 2.67–2.76 (4H, m), 2.51 (2H, br. s), 2.27 (3H, s), 1.23 (3 50

H, t, J = 7.6 Hz)

【0387】

実施例 68

2-ブチル-6-フルオロ-1-{2-[({[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[4-(5-フルオロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4-ジフルオロニトロベンゼン及び 4-アニノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.61 (1H, br. s), 8.26 (1H, dd, J = 6.1, 9.5 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 2.6, 11.3 Hz), 6.47 (1H, ddd, J = 2.2, 7.2, 9.7 Hz), 3.91 (2H, dt, J = 6.2, 6.2 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.52 (1H, t, J = 5.7 Hz)

【0388】

工程 2: 2-[4-(2-アミノ-5-フルオロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[4-(5-フルオロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.7, 10.1 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 5.7, 8.6 Hz), 6.63 (1H, ddd, J = 2.7, 8.4, 8.4 Hz), 5.30 (1H, s), 3.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.4 Hz)

【0389】

工程 3: 2-[4-(2-ブチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-5-フルオロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 2) 及び塩化ペンタノイルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J = 4.8, 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.04-6.95 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 4.38 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.33 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.81-1.55 (4H, m), 1.42-1.25 (4H, m), 6.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz)

【0390】

工程 4: 2-[4-(2-ブチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート (工程 3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J = 4.8, 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 2.4, 9.0, 9.5 Hz), 4.10-3.85 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.84-1.69 (2H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz)

【0391】

工程 5: 2-[4-(2-ブチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- (2-ブチル-6-フルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 337 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 (1H, d, $J=4.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.04-6.94 (1H, m), 6.77 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.86-1.69 (2H, m), 1.41-1.2 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

【0392】

10

工程 6 : 2- [4- (2-ブチル-6-フルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、2- [4- (2-ブチル-6-フルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (1H, dd, $J=4.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.05-6.95 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.82-1.69 (2H, m), 1.41-1.24 (2H, m), 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

20

【0393】

工程 7 : 2-ブチル-6-フルオロ-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1 H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (2-ブチル-6-フルオロ-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=4.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.32-7.24 (4H, m), 7.00 (1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 11.2\text{ Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$), 3.64-3.54 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.74 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.80-1.65 (2H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

30

【0394】

実施例 69

2-ブチル-6-フルオロ-1- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} -1 H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-ブチル-6-フルオロ-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) ベンゾイミダゾール (実施例 69) から標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70-7.57 (3H, m), 7.39 (4H, br), 7.14 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.11-7.02 (1H, m), 8.85 (1H, dd, $J=2.4, 9.2\text{ Hz}$), 3.48-3.34 (2H, m), 3.17 (2H, br), 2.80-2.65 (4H, m), 2.28 (3H, s), 1.72-1.55 (2H, m), 1.35-1.20 (2H, m), 0.80 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$) ; IR (KBr) ν_{max} 3387, 2872, 1601, 1516, 1479, 1400, 1130, 1086 cm^{-1}

【0395】

50

実施例 70

2-エチル-6-フルオロ-1-(4-{2-[({[4-メチルフェニル]スルホニル}アミノ)カルボニル]アミノ}エチル)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-5-フルオロアニリン)フェニル]エタノール (実施例 68 の工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 340 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J=4.8, 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=2.5, 8.8, 9.5 Hz), 6.77 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.35 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.4 Hz)

【0396】

工程 2: 2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=2.5, 8.8, 9.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0397】

工程 3: 6-フルオロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 302 (M⁺)

【0398】

工程 4: 2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6-フルオロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 309 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.68 (1H, d, J=4.8, 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=2.5, 8.8, 9.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 3.62 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz)

【0399】

工程 5: 2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1

H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.68 (1H, dd, $J=4.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.98 (1H, ddd, $J=2.4, 8.8, 8.8\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.37 (2H, br. s), 3.18 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0400】

工程6: 2-エチル-6-フルオロ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

10

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(6-フルオロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン (工程5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.7, 4.9\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.32-7.23 (4H, m), 7.00 (1H, ddd, $J=9.5, 8.7, 2.5\text{ Hz}$), 6.79-6.69 (2H, m), 3.63-3.53 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

20

【0401】

実施例71

5-メトキシ-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[4-(4-メトキシ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-クロロ-5-メトキシニトロベンゼン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 9.33 (1H, br. s), 7.63 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.17-7.27 (5H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 3.88 (2H, br. s), 3.82 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

30

【0402】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-4-メトキシアニリノ)フェニル]エタノール

実施例26の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(4-メトキシ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.03 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.59 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.28-6.36 (2H, m), 3.77-3.85 (5H, m), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

40

【0403】

工程3: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-4-メトキシアニリノ)フェニル]エタノール (工程2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.12-7.29 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}, 8.8\text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.36 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

50

1. 14 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0404】

工程4: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27-7.30 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.8 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.86 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.77 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0405】

工程5: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26-7.33 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.78 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0406】

工程6: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル・メチルエーテル

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27-7.32 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.7 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.7 Hz)

【0407】

工程7: 2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル・メチルエーテル(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.7 Hz), 3.86 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.77 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0408】

工程8: 5-メトキシ-2-エチル-3-(4-{2-[4-(メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1

10

20

30

40

50

H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程7) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.23-7.34 (7H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.7 Hz), 6.67 (1H, br. s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, 6.4 Hz), 2.75 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0409】

実施例72

5-メトキシ-2-エチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、5-メトキシ-2-エチル-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例72) から標記化合物を調製した。

融点: 163-175°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.34-7.41 (4H, m), 7.12-7.18 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 3.78 (3H, s), 2.66-2.76 (4H, m), 2.50 (2H, br. s), 2.78 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 3363, 2833, 1596, 1404, 1128, 1085, 1026, 950 cm^{-1}

【0410】

実施例73

2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (実施例71の工程4) から標記化合物を調製した。

融点: 95-98°C; MS (ESI) m/z 494 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.93 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.23-7.30 (3H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 4.33 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.84 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.68 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1743, 1596, 1517, 1487, 1444, 1278, 1159, 1074, 813 cm^{-1}

【0411】

実施例74

2-エチル-6-メトキシ-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[(5-メトキシ-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-クロロ-4-メトキシニトロベンゼン [2-chloro-4-methoxynitrobenzene] 及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.74 (1H, br. s), 8.18 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=9.5$, 2.8 Hz), 3.90 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.90 (3H, t,

$J = 6.6 \text{ Hz}$)

【0412】

工程2: 2-[(2-アミノ-5-メトキシアニリノ)フェニル]エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-[(5-メトキシ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.80 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.76-6.73 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8 \text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.71 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$)

【0413】

工程3: 2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-5-メトキシアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオンルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 352 (M^+)

【0414】

工程4: 2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6 \text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 4.00 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 2.74 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0415】

工程5: 2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例26の工程4に記載の手順に従って、2-(4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル)エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

TLC $R_f = 0.50$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

【0416】

工程6: 2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0417】

工程7: 2-エチル-6-メトキシ-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル]フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物

10

20

30

40

50

を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.35–7.23 (6H, m), 6.89 (1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{ Hz}$), 6.66 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.59–3.57 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.73 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0418】

実施例 7 5

2-エチル-6-メトキシ-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール、ナトリウム塩

10

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-6-メトキシ-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 7 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41–7.35 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 3.67 (3H, s), 3.15 (2H, m), 2.73–2.62 (4H, m), 1.19 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1595, 1516, 1485, 1454, 1400, 1157, 1128, 1086 cm^{-1}

20

【0419】

実施例 7 6

5-トリフルオロメチル-2-エチル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]フェニル}エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2-クロロ-5-トリフルオロメチルニトロベンゼン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.68 (1H, br. s), 8.50 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}, 9.2\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.19–7.26 (3H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$)

【0420】

工程 2: 2-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]フェニル}エタノール

実施例 2 6 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]フェニル}エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10–7.16 (3H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

【0421】

工程 3: 2-{4-[2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]フェニル}エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (1H, s), 7.42–7.47 (2H, m)

50

, 7. 27-7. 31 (2H, m), 7. 13 (2H, d, = 8. 4 Hz), 4. 39 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 08 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 80 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 2. 36 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 1. 36 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 14 (3H, t, J = 7. 6 Hz)

【0422】

工程4: 2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・プロピオネート (工程3) から標記化合物を調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8. 05 (1H, s), 7. 49 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 44 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 30 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 16 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 4. 01 (2H, t, J = 6. 4 Hz), 3. 03 (2H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 80 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 1. 36 (3H, t, J = 7. 6 Hz)

【0423】

工程5: 2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程4) から標記化合物を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 05 (1H, s), 7. 22-7. 48 (5H, m), 7. 15 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 3. 62 (2H, t, J = 6. 8 Hz), 3. 02 (2H, t, J = 6. 8 Hz), 2. 80 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 1. 36 (3H, t, J = 7. 5 Hz)

【0424】

工程6: 2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアジド (工程5) から標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8. 05 (1H, s), 7. 44 (3H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 29 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 16 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 3. 09 (2H, t, J = 6. 8 Hz), 2. 89 (2H, t, J = 6. 8 Hz), 2. 81 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 1. 36 (3H, t, J = 7. 6 Hz)

【0425】

工程7: 5-トリフルオロメチル-2-エチル-3- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアミン (工程6) から標記化合物を調製した。

40

MS (ESI) m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8. 03 (1H, s), 7. 80 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 73 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 38-7. 43 (3H, m), 7. 26-7. 29 (2H, m), 7. 13 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 70 (1H, br. s), 3. 57 (2H, t, 6. 7 Hz), 2. 94 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 2. 80 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 2. 43 (3H, s), 1. 34 (3H, t, J = 7. 6 Hz)

【0426】

実施例77

50

5-トリフルオロメチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール、ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、5-トリフルオロメチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例76)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (1H, s), 7.61-7.66 (4H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 7.14 (2H, d, 7.9 Hz), 3.09 (2H, br. s), 2.60-2.83 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.13 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

10

【0427】

実施例78

5-アセチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 1-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-3-ニトロフェニル}エタノン

DMF (60 mL) 中の2-クロロ-5-アセチルニトロベンゼン(「Oelschlaeger, H., Schreiber, O., Liebig's Ann. Chem., 1961, 641, 81」, 2 g, 10 mmol)、4-アミノフェニルエチルアルコール(1.64 g, 12 mmol)、及び NaHCO_3 (1 g, 12 mmol)の混合物を150℃で3時間加熱した。冷却後、その混合物に水(100 mL)を注ぎ入れ、そして酢酸エチル(300 mL)で抽出した。その有機層を水性2N-NaOH(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、次いで乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色油状体として標記化合物1.36 g (45%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.83 (1H, br. s), 8.20 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=2.1\text{ Hz}$, 9.3 Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.57 (3H, s)

30

【0428】

工程2: 1-{3-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]フェニル}エタノン

実施例1の工程4に記載の手順に従って、1-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-3-ニトロフェニル}エタノン(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=2.0\text{ Hz}$, 8.2 Hz), 7.11-7.17 (3H, m), 6.94 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 5.72 (1H, br. s), 3.85 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.65 (2H, br. s), 2.83 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.52 (3H, s)

40

【0429】

工程3: 2-4-(5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニルエチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、1-{3-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]フェニル}エタノン(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC $R_f=0.4$ (ヘキサン/酢酸エチル=1:1)

【0430】

工程4: 1-{2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベ

50

ンゾイミダゾール-5-イル} エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-4-(5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル) エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 1.38 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

10

【0431】工程 5: 1-{1-[4-(2-クロロエチル) フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、1-{2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.83 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 1.38 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

20

【0432】工程 6: 1-{1-[4-(2-アジドエチル) フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、1-{1-[4-(2-クロロエチル) フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.63 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.67 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

30

【0433】工程 7: 1-{1-[4-(2-アミノエチル) フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1-{1-[4-(2-アジドエチル) フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 1.38 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

40

【0434】工程 8: 5-アセチル-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ} エチル) フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

50

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、1 - {1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル} エタノール (工程 7) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 505 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.88 (1 H, dd, $J=1.1$ Hz, 8.6 Hz), 7.73 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 - 7.31 (4 H, m), 7.10 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.74 (1 H, br. s), 3.59 (2 H, t, $J=6.9$ Hz), 2.95 (2 H, t, $J=6.9$ Hz), 2.80 (2 H, q, $J=7.6$ Hz), 2.67 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 1.36 (3 H, t, $J=7.6$ Hz)

10

【0435】

実施例 79

5 - アセチル - 2 - エチル - 3 - (4 - {2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ} エチル} フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、5 - アセチル - 2 - エチル - 1 - (4 - {2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ} エチル} フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (実施例 78) から標記化合物を調製した。

融点: 155 - 160 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.32 (1 H, d, $J=1.6$ Hz), 7.81 (1 H, dd, $J=1.6$ Hz, 8.6 Hz), 7.62 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.42 (4 H, s), 7.12 - 7.17 (3 H, m), 3.18 (2 H, br. s), 2.71 - 2.79 (4 H, m), 2.63 (3 H, s), 2.27 (3 H, s), 1.25 (3 H, t, $J=7.4$ Hz); IR (KBr) ν_{max} 3373, 1676, 1604, 1519, 1294, 1130, 1085, 885, 813 cm⁻¹

20

【0436】

実施例 80

2 - エチル - 5 - メチルスルホニル - 1 - (4 - {2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ} エチル} フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

30

工程 1: 2 - {4 - [4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリノ] フェニル} エタノール

エタノール中の 2 - クロロ - 5 - メチルスルホニルニトロベンゼン (「Kavaliek, J. ら; Collect. Czech. Chem. Commun, 1971, 36, 209」, 2 g, 8.5 mmol)、4 - アミノフェニルエチルアルコール (1.4 g, 10.2 mmol)、及び Na₂CO₃ (1.4 g, 12.7 mmol) の混合物を、100 °C で 16 時間攪拌した。その不溶物をろ過で取り除き、そしてエタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、そしてその残さをヘキサン/酢酸エチル (1:4) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物として標記化合物 960 mg (34%) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.84 (1 H, br. s), 8.82 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 7.79 (1 H, dd, $J=2.1$ Hz, 9.1 Hz), 7.36 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 - 7.38 (3 H, m), 3.94 (2 H, br. s), 3.07 (3 H, s), 2.93 (2 H, t, $J=6.6$ Hz)

【0437】

工程 2: 2 - {4 - [2 - アミノ - 4 - (メチルスルホニル) アニリノ] フェニル} エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - {4 - [4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリノ] フェニル} エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.31 (1 H, s), 7.28 (1 H, s), 7.16

50

－7. 2 1 (3 H, m), 6. 9 6 (2 H, d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$), 5. 5 6 (1 H, b r. s), 3. 8 6 (2 H, t, $J = 6. 4 \text{ Hz}$), 3. 7 6 (2 H, b r. s), 3. 0 3 (3 H, s), 2. 8 4 (2 H, t, $J = 6. 4 \text{ Hz}$)

【0438】

工程3：2－{4－[2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2－{4－[2－アミノ－4－(メチルスルホニル)アニリノ]フェニル}エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC $R_f = 0. 8$ (ジクロロメタン/メタノール=10:1)

10

【0439】

工程4：2－{4－[2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2－{4－[2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8. 3 8 (1 H, d, $J = 1. 4 \text{ Hz}$), 7. 7 7 (1 H, d d, $J = 1. 4 \text{ Hz}$, 8. 6 Hz), 7. 5 0 (2 H, d, $J = 8. 4 \text{ Hz}$), 7. 2 4－7. 3 2 (2 H, m), 7. 2 2 (1 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 4. 0 1 (t, $J = 6. 6 \text{ Hz}$), 3. 0 8 (3 H, s), 3. 0 2 (2 H, t, $J = 6. 6 \text{ Hz}$), 2. 8 2 (2 H, q, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 1. 3 7 (3 H, t, $J = 7. 6 \text{ Hz}$)

20

【0440】

工程5：1－[4－(2－クロロエチル)フェニル]－2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2－{4－[2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8. 3 8 (1 H, d, $J = 1. 6 \text{ Hz}$), 7. 7 8 (1 H, d, $J = 1. 6 \text{ Hz}$, 8. 6 Hz), 7. 4 9 (2 H, d, $J = 8. 1 \text{ Hz}$), 7. 3 2 (2 H, d, $J = 8. 1 \text{ Hz}$), 7. 2 3 (1 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 3. 8 4 (2 H, t, $J = 6. 9 \text{ Hz}$), 3. 2 2 (2 H, t, $J = 6. 9 \text{ Hz}$), 3. 0 8 (3 H, s), 2. 8 2 (2 H, q, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 1. 3 8 (3 H, t, $J = 7. 5 \text{ Hz}$)

30

【0441】

工程6：1－[4－(2－アジドエチル)フェニル]－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イルメチルスルホン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1－[4－(2－クロロエチル)フェニル]－2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8. 3 8 (1 H, d, $J = 1. 5 \text{ Hz}$), 7. 7 8 (1 H, d d, $J = 1. 5 \text{ Hz}$, 8. 6 Hz), 7. 4 9 (2 H, d, $J = 8. 4 \text{ Hz}$), 7. 3 2 (2 H, d, $J = 8. 4 \text{ Hz}$), 7. 2 1 (1 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 3. 6 4 (2 H, t, $J = 6. 9 \text{ Hz}$), 3. 0 8 (3 H, s), 3. 0 3 (2 H, t, $J = 6. 9 \text{ Hz}$), 2. 8 3 (2 H, q, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 1. 3 7 (3 H, t, $J = 7. 6 \text{ Hz}$)

40

【0442】

工程7：2－{4－[2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1－[4－(2－アジドエチル)フェニル]－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イルメチルスルホン(工程6)から標

50

記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21–7.30 (3H, m), 3.03–3.08 (5H, m), 2.89 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0443】

工程 8 : 2-エチル-5-(メチルスルホニル)-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-{4-[2-エチル-5-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチルアミン (工程 7) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.27–7.32 (4H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.70 (1H, br. s), 3.59 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.35 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0444】

実施例 8 1

2-エチル-5-メチルスルホニル-3-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール、ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-5-(メチルスルホニル)-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 8 0) から標記化合物を調製した。

融点: 171–178 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (1H, br. s), 7.51–7.62 (3H, m), 7.32 (4H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.09–3.25 (7H, m), 2.63–2.66 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.13 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 3386, 1604, 1519, 1396, 1299, 1128, 1085, 962, 887 cm^{-1}

【0445】

実施例 8 2

5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2-[(4-シアノ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル基、及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.80 (1H, br. s), 8.54 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=9.1$, 2.0 Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 3.94–3.91 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.81 (1H, m)

【0446】

工程 2 : 2-[(2-アミノ-4-シアノアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 2 8 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[(4-シアノ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18–7.10 (3H, m), 7.01–6.95 (4H, m), 6.09 (1H, m), 3.97 (2H, br. s), 3.83–3.82 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.31 (1H, m)

【0447】

工程3：2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-4-シアノアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 347 (M+)

【0448】

工程4：2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, s), 7.50–7.43 (3H, m), 7.32–7.28 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.00 (2H, q, $H=6.4\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0449】

工程5：2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

TLCR $R_f=0.83$ (ジクロロメタン/メタノール=10:1)

【0450】

工程6：2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, s), 7.47–7.42 (3H, m), 7.29–7.26 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0451】

工程7：5-シアノ-2-エチル-1-[(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (1H, d, $J=0.9\text{ Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.43–7.40 (3H, m), 7.30–7.26 (4H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.74 (1H, m), 3.60–3.58 (2H, m), 2.96 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0452】

実施例83

5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール、ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例82)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.19(1H, d, J=1.5 Hz), 7.59(2H, d, J=7.9 Hz), 7.54(1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.41(4H, s), 7.23(1H, d, J=8.4 Hz), 7.11(2H, d, J=7.9 Hz), 3.14(2H, m), 2.78-2.70(4H, m), 2.26(3H, s), 1.24(3H, t, J=7.4 Hz)

【0453】

実施例84

2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

工程1: 2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

2-[4-(5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(実施例82の工程4, 200mg, 0.68mmol)、DMSO(0.06mL, 0.82mmol)、及びメタノール(10mL)の混合物に、過酸化水素の30%水溶液(0.12mL, 1.0mmol)及び水性0.2M-NaOH(0.06mL)を添加した。その混合物を50℃で4時間攪拌し、それから冷却した。その混合物を水(50mL)に注ぎ入れ、そして酢酸エチル(100mL)で抽出した。その有機層を水性2N-NaOH(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、次いで乾燥(Na₂SO₄)及び濃縮して、淡黄色固形物として標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.23(1H, d, J=1.1 Hz), 7.96(1H, br. s), 7.76(1H, dd, J=1.1 Hz, 8.4 Hz), 7.42-7.51(4H, m), 7.25(1H, br. s), 7.09(1H, d, J=8.4 Hz), 3.70(2H, t, J=6.6 Hz), 2.85(2H, t, J=6.9 Hz), 2.76(2H, q, J=7.4 Hz), 1.24(3H, t, J=7.4 Hz)

【0454】

工程2: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.17(1H, d, J=1.7 Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 Hz, 8.5 Hz), 7.46(2H, d, J=8.3 Hz), 7.33(2H, d, J=8.3 Hz), 7.15(1H, d, J=8.5 Hz), 3.83(2H, t, J=7.0 Hz), 3.21(2H, t, J=7.0 Hz), 2.82(2H, q, J=7.6 Hz), 1.37(3H, t, J=7.6 Hz)

【0455】

工程3: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程2)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ 8.17(1H, d, J=1.5 Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.46(2H, d, J=8.2 Hz), 7.

3.2 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0456】

工程4: 1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程9に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.21 (1H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.28-7.31 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.05 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0457】

工程5: 2-エチル-1-(4-{2-[({4-メチルフェニル)スルホニル}アミノ)カルボニル]アミノ}エチル)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程4)から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 506 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8.13 (1H, s), 7.65-7.73 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.16-7.21 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 3.31 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.69 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.21 (3H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0458】

実施例85

6-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({4-メチルフェニル)スルホニル}アミノ)カルボニル]アミノ}エチル)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-4-ニトロベンゾニトリル

実施例1の工程3に記載の手順に従って、3-クロロ-4-ニトロベンゾニトリル(Tsujii, K. Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 2399)及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 383 (M^+)

【0459】

工程2: 3-[4-(2-クロロエチル)アニリノ]-4-ニトロベンゾニトリル

実施例1の工程7に記載の手順に従って、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-4-ニトロベンゾニトリル(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.46 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 1.7 \text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J = 8.8$, 1.7 Hz), 3.77 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.13 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$)

【0460】

工程3: 4-アミノ-3-[4-(2-クロロエチル)アニリノ]ベンゾニトリル

実施例1の工程4に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)アニリノ]-4-ニトロベンゾニトリル(工程2)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 383 (M^+)

【0461】

工程4：1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル

実施例1の工程5に記載の手順に従って、4-アミノ-3-[4-(2-クロロエチル)アニリノ]ベンゾニトリル(工程3)及び塩化プロピオンから標記化合物を調製した。
MS(EI)m/z 309(M⁺); ¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.82(1H, d, J=8.6 Hz), 7.53(1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.48(2H, d, J=8.3 Hz), 7.42(1H, d, J=2.0 Hz), 7.31(2H, d, J=8.3 Hz), 3.84(2H, t, J=7.0 Hz), 3.21(2H, t, J=7.0 Hz), 2.82(2H, q, J=7.4 Hz), 1.39(3H, t, J=7.4 Hz)

【0462】

工程5：2-[4-(6-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル(工程4)から標記化合物を調製した。
MS(EI)m/z 316(M⁺); ¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.83(1H, d, J=8.4 Hz), 7.54(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.50(2H, d, J=8.3 Hz), 7.40(1H, d, J=2.0 Hz), 7.30(2H, d, J=8.3 Hz), 3.64(2H, t, J=6.5 Hz), 3.04(2H, t, J=6.5 Hz), 2.83(2H, q, J=7.3 Hz), 1.37(3H, t, J=7.3 Hz)

【0463】

工程6：2-[4-(6-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(6-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.11(2H, br. s), 7.87(1H, d, J=8.4 Hz), 7.64(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.60-7.53(5H, m), 3.20-3.02(4H, m), 2.79(2H, q, J=7.4 Hz), 1.28(3H, t, J=7.4 Hz)

【0464】

工程7：6-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(6-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。
¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.83(1H, d, J=8.4 Hz), 7.74(2H, d, J=8.4 Hz), 7.53(1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.43(2H, d, J=8.4 Hz), 7.39(1H, d, J=1.5 Hz), 7.33(2H, d, J=8.4 Hz), 7.29(2H, d, J=8.4 Hz), 6.75(1H, br. s), 3.65-3.54(2H, m), 2.97(2H, t, J=7.0 Hz), 2.82(2H, q, J=7.5 Hz), 2.42(3H, s), 1.37(3H, t, J=7.5 Hz)

【0465】

実施例86

2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カ

ルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール- 6 -カルボキサミド

2-メチル-2-プロパノール (10 mL) 中の 6-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 85, 162 mg, 0.33 mmol) の溶液に、粉末状の KOH (66 mg, 1.0 mmol) を添加した。得られた混合物を還流温度で 3 時間加熱した。溶媒除去後、その反応混合物をジクロロメタン (50 mL) とリン酸緩衝溶液 (50 mL) との間で分配した。その有機相を分離し、そしてその水性相をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。その一体とした有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残留固形物を酢酸エチルから再結晶化し、白色固形物として標記化合物 105 mg (63%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.79 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71-7.63 (2H, m), 7.35-7.25 (4H, m), 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.75 (2H, br. s), 6.55 (1H, br. s), 3.54 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0466】

実施例 87

5-[(tert-ブチルアミノ)スルホニル]-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: N-(tert-ブチル)-4-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (200 mL) 中の tert-ブチルアミン (5.1 g, 70 mmol) の攪拌した溶液に、4-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホニルクロライド (17.9 g, 70 mmol) のジクロロメタン (100 mL) の溶液を室温で 30 分間かけて滴下し、そしてそれからその反応混合物を 2 時間攪拌した。その反応混合物に水 (100 mL) を注ぎ入れ、その有機相を分離し、そしてその水性相を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その一体とした有機抽出物を水 (50 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮して、黄色固形物として標記化合物 21.3 g (定量的収率) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.95 (1H, br. s), 1.28 (9H, s)

【0467】

工程 2: N-(tert-ブチル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、N-(tert-ブチル)-4-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (工程 1) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 393 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.76 (1H, br. s), 8.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.42 (1H, br. s), 3.97-3.88 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.27 (9H, s)

【0468】

工程 3: N-(tert-ブチル)-4-[4-(2-クロロエチル)アニリノ]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、N-(tert-ブチル)-4-[4-(2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシエチル) アニリノ] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 411 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.77 (1H, br. s), 8.77 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=2.0$, 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.46 (1H, br. s), 3.76 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.28 (9H, s)

【0469】

工程 4 : 3 - アミノ - N - (tert - ブチル) - 4 - [4 - (2 - クロロエチル) アニリノ] ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、N - (tert - ブチル) - 4 - [4 - (2 - クロロエチル) アニリノ] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=2.0$, 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.49 (1H, br. s), 4.64 (1H, br. s), 3.77 (2H, br. s), 3.69 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.24 (9H, s)

【0470】

工程 5 : N - (tert - ブチル) - 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、3 - アミノ - N - (tert - ブチル) - 4 - [4 - (2 - クロロエチル) アニリノ] ベンゼンスルホンアミド (工程 4) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 419 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=2.0$, 8.3 Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.62 (1H, br. s), 3.83 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$) 1.24 (9H, s)

【0471】

工程 6 : 1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル] - N - (tert - ブチル) - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、N - (tert - ブチル) - 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド (工程 5) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 426 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=2.0$, 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.47 (1H, br. s), 3.62 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$) 1.24 (9H, s)

【0472】

工程 7 : 1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - N - (tert - ブチル) - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル] - N - (tert - ブチル) - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド (工程 6) から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.88 (1H, br. s), 3.09 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.23 (9H, s)

【0473】

工程 8 : 5 - [(tert-ブチルアミノ) スルホニル] - 2 - エチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - N - (tert-ブチル) - 2 - エチル - 1H-ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド (工程 7) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 598 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.77-7.69 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33-7.25 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.65 (1H, br. s), 4.59 (1H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 1.23 (9H, s)

【0474】

実施例 88

5 - (アミノスルホニル) - 2 - エチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール

5 - [(tert-ブチルアミノ) スルホニル] - 2 - エチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール (実施例 87, 330 mg, 0.55 mmol) のトリフルオロ酢酸 (10 mL) の溶液を 80 °C で 2 時間加熱した。その混合物を濃縮し、そして残さをジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で溶離するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物 215 mg (73%) を得た。

MS (ESI) m/z 542 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.77-7.69 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33-7.25 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.65 (1H, br. s), 4.59 (1H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 1.23 (9H, s)

【0475】

実施例 89

2 - エチル - 1 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2 - [4 - (2, 4 - ジニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2 - クロロ - 1, 5 - ジニトロベンゼン及び 4 - アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.95 (1H, s), 9.18 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=2.7, 9.7\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.93 (2H, dt, $J=5.7, 6.2\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, J

10

20

30

40

50

= 6.8 Hz), 1.50 (1H, t, J = 5.7 Hz)

【0476】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-4-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例40の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(2,4-ジニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73-7.67 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 5.80 (1H, s), 3.88 (2H, dt, J = 5.7, 6.0 Hz), 3.69 (2H, br. s), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.48 (1H, br)

10

【0477】

工程3: 2-[4-(2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-4-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.68 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.97 Hz), 4.39 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.81 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.15 (3H, q, J = 7.5 Hz)

20

【0478】

工程4: 2-[4-(5-アミノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

エタノール/水 (v/v, 2:1, 15 mL) 中の2-[4-(2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3, 1.12 g, 3.0 mmol)の攪拌した溶液に、塩化アンモニウム(80 mg, 1.5 mmol)及び鉄粉(840 mg, 15 mmol)を室温で添加した。その混合物を還流温度で4時間加熱し、そしてセライトのパッドを通してろ過した。濾液を濃縮し、そしてその残さをジクロロメタン(200 mL)に溶解し、次いで乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、黄色油状体として標記化合物0.84 g (83%)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 4.37 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.79 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.35 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.7 Hz)

【0479】

工程5: 2-(4-{2-エチル-5-[(メチルスルホニル) アミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)エチル・プロピオネート

40

ジクロロメタン(20 mL)中の2-[4-(5-アミノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程4, 1.18 g, 3.50 mmol)の攪拌した溶液に、塩化メタンスルホニル(0.40 mL, 5.25 mmol)及びピリジン(0.42 mL, 5.25 mmol)を室温で添加した。6時間攪拌後、その混合物を10%クエン酸水溶液(100 mL)に注ぎ入れ、そして酢酸エチル(100 mL)で抽出した。その水性層を水性飽和炭酸水素ナトリウム(100 mL)で塩基性にし、そして酢酸エチル(100 mL)で抽出した。その一体とした有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、そして乾燥(MgSO₄)及び濃縮して、褐色非結晶質固形物として標記化合物1.28 g (88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.47 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.7

50

H z), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.00 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.7 Hz), 1.42 (3H, t, J=7.7 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0480】

工程6: 2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-(4-{2-エチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)エチル・プロピオネート(工程5)から標記化合物を調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.1, 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.68 (1H, br), 3.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.98 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0481】

工程7: N-{1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド(工程6)から標記化合物を調製した。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.74-6.85 (7H, m), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.98 (3H, s), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0482】

工程8: N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド(工程7)から標記化合物を調製した。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.64 (1H, br), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.81 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.98 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0483】

工程9: N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド 40

実施例1の工程9に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド(工程8)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 358 (M⁺)

【0484】

工程10: N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホ 50

ンアミド（工程 9）から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 556 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.49 (1 H, s), 7.76 (2 H, d, $J=7.1$ Hz), 7.51 (1 H, br), 7.42–7.34 (6 H, m), 7.07 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.53 (1 H, br), 3.40–3.33 (2 H, m), 2.89 (3 H, s), 2.81–2.66 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.21 (3 H, t, $J=7.5$ Hz); IR (KBr) ν_{max} 1697, 1684, 1508, 1458, 1148 cm⁻¹

【0485】

実施例 90

10

2-エチル-5-ヒドロキシ-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-オール

48% 臭化水素酸 (60 mL) 中の 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 71 の工程 5, 600 mg, 1.9 mmol) の混合物を、100℃で6時間攪拌した。冷却後、その混合物を水性 2N-NaOH で中和し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮して淡黄色固形物として標記化合物 890 mg (定量的収率) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (4 H, s), 7.16 (2 H, m), 6.97–7.01 (1 H, m), 3.86 (2 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.30 (2 H, t, $J=7.1$ Hz), 2.92 (2 H, q, $J=7.8$ Hz), 1.29 (3 H, t, $J=7.8$ Hz)

【0486】

工程 2: 1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルtert-ブチル(ジメチル)シリルエーテル

DMF (5 mL) 中の 1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-オール (工程 1, 200 mg, 0.58 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロライド (100 mg, 0.7 mmol)、及びイミダゾール (47 mg, 1.45 mmol) の混合物を、室温で3時間攪拌した。その反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、その粗生成物を精製して、白色固形物として標記化合物 119 mg (45%) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 6.72 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.52 (1 H, dd, $J=2.3$ Hz, 8.6 Hz), 3.45 (2 H, t, $J=7.4$ Hz), 3.07 (2 H, t, $J=7.4$ Hz), 2.56 (2 H, q, $J=7.5$ Hz), 1.14 (3 H, t, $J=7.5$ Hz), 0.79 (9 H, s), 0.05 (6 H, s)

40

【0487】

工程 3: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルtert-ブチル(ジメチル)シリルエーテル

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルtert-ブチル(ジメチル)シリルエーテル (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.02–7.12 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.50–6.54 (1 H

50

, m), 3.39 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s)

【0488】

工程4: 2-[4-(5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル・tert-ブチル(ジメチル)シリルエーテル(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.02-7.08 (3H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s)

【0489】

工程5: 5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.02-7.13 (7H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 6.46 (1H, br. s), 3.37 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.53 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.18 (3H, s), 1.11 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s)

【0490】

工程6: 2-エチル-5-ヒドロキシ-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

THF(5mL)中の5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(工程5, 78mg, 0.13mmol)の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1.0M溶液, 0.16mL, 0.16mmol)を0℃で添加した。その混合物を0℃で2.5時間攪拌し、それから濃縮した。その残さを水(30mL)に溶解し、そしてジクロロメタン(50mL)で抽出した。その有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残さをジクロロメタン/メタノール(20:1から10:1で勾配溶離)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色非結晶質固形物として標記化合物57mg(92%)を得た。

MS(ESI)m/z 479 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.35-7.39 (6H, m), 6.96 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.51 (1H, br. s), 3.17 (2H, br. s), 2.76 (2H, t, 6.6 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.34 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0491】

実施例91

2-エチル-4,5-ジメチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スル

ホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2 - [(3, 4-ジメチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 45 の工程 1 に記載の手順に従って、3, 4-ジメチル-2-ニトロアニリン及び 4-プロモフェニルエチルエタノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 3.89-3.81 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.25 (3H, s)

【0492】

工程 2 : 2 - [(2-アミノ-3, 4-ジメチルアニリノ) フェニル] エタノール

10

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - [(3, 4-ジメチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.62-6.58 (3H, m), 5.09 (1H, br. s), 3.77 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.11 (3H, s)

【0493】

工程 3 : 2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - [(2-アミノ-3, 4-ジメチルアニリノ) フェニル] エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオンルから標記化合物を調製した。

20

$\text{MS (EI)} m/z$ 350 (M^+)

【0494】

工程 4 : 2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.63 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

30

【0495】

工程 5 : 2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.63 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

40

【0496】

工程 6 : 2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2-エチル-4, 5-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程 5) から標記化合物を調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.92–2.79 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0497】

工程7: 2-エチル-4, 5-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4, 5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.30–7.19 (6H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.65 (1H, m), 3.56–3.54 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 2.38 (6H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0498】

実施例92

2-エチル-4, 5-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾールナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、2-エチル-4, 5-ジメチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例91)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.39–7.30 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.13 (2H, m), 2.74–2.67 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.19 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1425, 1227, 1128, 1086 cm^{-1}

【0499】

実施例93

4, 6-ジメチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2-[4-(3, 5-ジメチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、4, 6-ジメチル-2-フルオロニトロベンゼン及び4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, br. s), 7.22 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 6.51 (1H, s), 3.89 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 2.22 (3H, s)

【0500】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-3, 5-ジメチルアニリノ)フェニル]エタノール

実施例1の工程4に記載の手順に従って、2-[4-(3, 5-ジメチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.97–7.04 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.59–6.67 (1H, s), 5.15 (1H, br. s), 3.76 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.18 (3H, s), 2.17 (3H, s)

【0501】

工程3：2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-3,5-ジメチルアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TLC Rf=0.7(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)

【0502】

工程4：2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-3,5-ジメチルアニリノ)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.42(2H, d, J=8.1Hz), 7.27(2H, d, J=8.1Hz), 6.90(1H, s), 6.71(1H, s), 3.98(2H, t, J=6.4Hz), 2.99(2H, t, J=6.4Hz), 2.81(2H, q, J=7.3Hz), 2.65(3H, s), 2.36(3H, s), 1.24(3H, t, J=7.3Hz)

【0503】

工程5：1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.42(2H, d, J=8.0Hz), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, s), 6.71(1H, s), 3.81(2H, t, J=7.2Hz), 3.19(2H, t, J=7.2Hz), 2.81(2H, q, J=7.7Hz), 2.67(3H, s), 2.37(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.7Hz)

【0504】

工程6：2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.42(2H, d, J=8.3Hz), 7.30(2H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, s), 6.69(1H, s), 3.62(2H, t, J=7.0Hz), 3.01(2H, d, J=7.0Hz), 2.81(2H, q, J=7.5Hz), 2.66(3H, s), 2.36(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.5Hz)

【0505】

工程7：2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 6.89(1H, s), 6.71(1H, s), 3.07(2H, t, J=6.9Hz), 2.77-2.89(4H, m), 2.67(3H, s), 2.36(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.6Hz)

【0506】

10

20

30

40

50

工程 8 : 2-エチル-4, 6-ジメチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程 7) から標記化合物を調製した。

融点 : 108-112 °C ; MS (ESI) m/z 491 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.18-7.29 (6H, m), 6.89 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.62 (1H, br. s), 3.51 (2H, br. s), 2.86 (2H, br. s), 2.76 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.63 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Hz)

【0507】

実施例 94

5, 6-ジメチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2-[(4, 5-ジメチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 45 の工程 1 に記載の手順に従って、4, 5-ジメチル-2-ニトロアニリン及び 4-ブロモフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.39 (1H, br. s), 7.96 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, s), 3.91 (2H, q, H=6.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.20 (3H, s), 2.19 (3H, s)

【0508】

工程 2 : 2-[(2-アミノ-4, 5-ジメチルアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[(4, 5-ジメチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.86 (1H, s), 6.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.61 (1H, s), 3.79 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s)

【0509】

工程 3 : 2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-4, 5-ジメチルアニリノ) フェニル] エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 350 (M+)

【0510】

工程 4 : 2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0511】

工程 5 : 2-[4-(2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

10

20

30

40

50

イル) フェニル] エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

TLC Rf = 0.70 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

【0512】

工程 6 : 2- [4- (2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程 5) から標記化合物を調製した。 10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.87 (1H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0513】

工程 7 : 2-エチル-5, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール 20

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程 6) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.29-7.15 (6H, m), 6.86 (1H, s), 6.60 (1H, br. s), 3.57-3.55 (2H, m), 2.91-2.89 (2H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【0514】

実施例 95 30

5, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-5, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール (実施例 94) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.32 (5H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.86 (1H, s), 3.16 (2H, m), 2.73-2.64 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz) 40
; IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1468, 1404, 1283, 1236, 1130, 1086 cm⁻¹

【0515】

実施例 96

5, 6-ジクロロ-2-エチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2- [4- (4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4, 5-トリクロロニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 327 (M⁺)

【0516】

工程2: 2-[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-[4-(4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.74 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 5.10 (1H, br. s), 3.90-3.60 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.0$ Hz)

【0517】

工程3: 2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ)フェニル]エタノール(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 390 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.16 (1H, s), 4.37 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.36 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.16 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0518】

工程4: 2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, s), 4.10-3.94 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0519】

工程5: 2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

実施例26の工程5に記載の手順に従って、2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 359 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.17 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.76 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0520】

工程6: 2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (1H, s), 3.14 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.97 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=7.2$ Hz)

10

20

30

40

50

q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.10 (2H, br. s), 1.34 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0521】

工程7: 5, 6-ジクロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (1H, s), 7.70 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.36-7.29, (3H, m) 7.24 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, br. s), 3.57-3.46 (2H, m), 3.06-2.88 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.43 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)

【0522】

実施例97

2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (実施例96の工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.92 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 4.72 (1H, br. s), 4.38 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【0523】

実施例98

5, 6-ジクロロ-2-エチル-1-(4-{2-[ヒドロキシ ({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 1-[4-(2-{ (tert-ブトキシカルボニル) [(tert-ブトキシカルボニル) オキシ] アミノ} エチル) フェニル]-5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

THF (10 mL) 中の2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (実施例96, 100 mg, 0.3 mmol)、N, O-ビス-tert-ブトキシカルボニルヒドロキシルアミン (「Baillie, L. C., Batsanov, A., Bearder, J. R., Whiting, D. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 20, 3471, 140 mg, 0.6 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (158 mg, 0.6 mmol) の攪拌した混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (0.1 mL, 0.6 mmol) を添加した。その混合物を、窒素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。その溶媒を取り除き、そしてその残さを、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色非結晶質固形物として標記化合物 174 mg (定量的収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.05 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.56 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.33 (3H

, t, J = 7.6 Hz)

【0524】

工程2: N- {2- [4- (5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル} ヒドロキシルアミン

1- [4- (2- { (tert-ブトキシカルボニル) [(tert-ブトキシカルボニル) オキシ] アミノ} エチル) フェニル] -5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール (工程1, 174 mg, 0.3 mmol) 及び2N-塩酸 (3 mL) の酢酸エチル (20 mL) の混合物を室温で1日間攪拌した。その反応混合物に水 (100 mL) を注ぎ入れ、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で中和し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮して黄色油状体として標記化合物 162 mg (定量的収率) を得た。 10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.35 (2H, br. s), 7.89 (1H, s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.17 (1H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.80 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.34 (3H, m)

【0525】

工程3: 5, 6-ジクロロ-2-エチル-1- (4- {2- [ヒドロキシ ({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

この反応は、実施例1の工程10に記載の手順に従って、N- {2- [4- (5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル} ヒドロキシルアミン (工程2) から実施した。 20

MS (ESI) m/z 547 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.34-7.45 (2H, m), 7.13-7.18 (4H, m), 3.85 (1H, br. s), 3.05 (2H, br. s), 2.66-2.80 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz)

; IR (KBr) ν_{max} 1654, 1517, 1452, 1164, 1095, 869 cm⁻¹

【0526】

実施例99

5, 6-ジクロロ-2-エチル-1- (4- {cis-3- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] シクロブチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

工程1: trans-3-フェニルシクロブチルベンゾエート

cis-3-フェニルシクロブタノール (「Eckehard, V. D. ら; Chem. Ber., 1993, 126, 2759」, 4.6 g, 30.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.3 g, 59.1 mmol)、及び安息香酸 (7.6 mg, 62.3 mmol) の攪拌した溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (10.9 g, 62.3 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で40分間攪拌し、それからその混合物を濃縮した。その残さをジエチルエーテル (100 mL) に溶解し、そして水性飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL)、水 (50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (10:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油状体として標記化合物 6.52 g (86%) を得た。 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71-7.20 (10H, m), 5.49-5.41 (1H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 2.78-2.64 (4H, m)

【0527】

工程2: trans-3-フェニルシクロブタノール

メタノール (100 mL) 中の trans-3-フェニルシクロブチルベンゾエート (工 50

程 1, 6.5 g, 26.0 mmol) の溶液に水性 4N-LiOH (20 mL, 80 mmol) を添加し、そして得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。その混合物を濃縮した。残さを水 (100 mL) に溶解し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (5:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色油状体として標記化合物 3.65 g (93%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34–7.16 (5H, m), 4.60–4.51 (1H, m), 3.69–3.59 (1H, m), 2.55–2.37 (4H, m)

【0528】

工程 3: trans-3-(4-ニトロフェニル)シクロブタノール

10

硝酸 (発煙, 2.3 mL) 及び無水酢酸 (25 mL) の混合物に、無水酢酸 (25 mL) 中の trans-3-フェニルシクロブチルベンゾエート (工程 2, 3.7 g, 24.6 mmol) 及び硫酸の混合物を -23°C で滴下した。得られた混合物を氷浴中で 1.5 時間攪拌した。その混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ入れ、そしてジクロロメタン (2×100 mL) で抽出した。その有機層を水及びブライン (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (Na_2SO_4) 及び濃縮した。その油状残さをメタノール (100 mL) に溶解し、そして水性 4N-LiOH (50 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで濃縮した。その残さを水 (100 mL) に溶解し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラム 20
 クロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油状体として標記化合物 2.7 g (56%) を得た。

MS (EI) m/z 193 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.62–4.52 (1H, m), 3.81–3.71 (1H, m), 2.54–2.45 (4H, m)

【0529】

工程 4: trans-3-(4-アミノフェニル)シクロブタノール

メタノール (20 mL) 中の trans-3-(4-ニトロフェニル)シクロブタノール (工程 3, 1.0 g, 4.9 mmol) の攪拌した溶液に、10% Pd-C (50 mg) を添加した。その混合物を水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。ろ過によってパラ 30
 ジウム触媒を取り除き、そしてメタノール (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。減圧下で濾液を濃縮して、淡黄色固形物として標記化合物 0.9 g (定量的収率) を得た。

MS (EI) m/z 163 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.03 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.66 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 4.56–4.47 (1H, m), 3.58–3.48 (3H, m), 2.48–2.31 (2H, m), 1.73 (1H, d, $J=5.1$ Hz)

【0530】

工程 5: trans-3-[4-(4,5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]シクロブタノール

40

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2,4,5-トリクロロニトロベンゼン及び trans-3-(4-アミノフェニル)シクロブタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.40 (1H, br. s), 8.27 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.19 (1H, s), 4.63–4.55 (1H, m), 3.73–3.63 (1H, m), 2.57–2.43 (4H, m)

MS (EI) m/z : 352 (M^+)

【0531】

工程 6: trans-3-[4-(2-アミノ-4,5-ジクロロアニリノ)フェニル]

50

シクロブタノール

実施例 6 の工程 3 に記載の手順に従って、*trans*-3-[4-(4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]シクロブタノール (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 5.08 (1H, br. s), 4.58-4.49 (1H, m), 3.77 (2H, br. s), 3.62-3.52 (1H, m), 2.50-2.34 (4H, m)

【0532】

工程 7 : *trans*-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]シクロブチル・プロピオネート 10

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、*trans*-3-[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ)フェニル]シクロブタノール (工程 6) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TL C Rf = 0.56 (酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 1)

【0533】

工程 8 : *trans*-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]シクロブタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、*trans*-3-[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ)フェニル]シクロブチル・プロピオネート (工程 7) から標記化合物を調製した。 20

MS (EI) m/z : 360 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, br. s), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.18 (1H, br. s), 4.65-4.55 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.63-2.48 (4H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0534】

工程 9 : *cis*-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]シクロブチルアジド

THF (8 mL) 中の *trans*-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]シクロブタノール (工程 8, 572 mg, 1.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (623 mg, 2.4 mmol)、及びジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (655 mg, 2.4 mmol) の攪拌した溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (415 mg, 2.4 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、それからその混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (2 : 1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色固形物として標記化合物 506 mg (83%) を得た。 30

MS (EI) m/z : 385 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, br. s), 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, br. s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.37-3.25 (1H, m), 2.89-2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.34-2.23 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz) 40

【0535】

工程 10 : *cis*-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]シクロブチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、*cis*-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]シクロブチルアジド (工程 9) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 359 (M^+) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, br. s), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17 (1H, br. s), 3.55–3.43 (1H, m), 3.24–3.12 (1H, m), 2.87–2.73 (4H, m), 1.91–1.80 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0536】

工程 11 : 5, 6-ジクロロ-2-エチル-1-(4-{cis-3-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] シクロブチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、cis-3-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] シクロブチルアミン (工程 10) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 557 ($M+H$)⁺ ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, br. s), 7.79 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17 (1H, br. s), 4.35–4.26 (1H, m), 3.35–3.25 (1H, m), 2.93–2.83 (2H, m), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.46 (3H, s), 2.19–2.07 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0537】

実施例 100

5, 6-ジクロロ-1-(4-{1, 1-ジメチル-2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2-[4-(4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ) フェニル] -2-メチルプロパンニトリル

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4, 5-トリクロロニトロアニリン及び2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (Axton, C. A. ら; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 17, 2203) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.38 (1H, br), 8.31 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.58\text{ Hz}$), 7.30–7.22 (3H, m), 1.75 (6H, s)

【0538】

工程 2 : 2-[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ) フェニル] -2-メチルプロパンニトリル

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[4-(4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ) フェニル] -2-メチルプロパンニトリル (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.22 (2H, s), 1.62 (6H, s)

【0539】

工程 3 : 2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] -2-メチルプロパンニトリル

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ) フェニル] -2-メチルプロパンニトリル (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 2.83 (2

H, q, J = 7.5 Hz), 1.89 (6H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.3 Hz)

【0540】

工程4: 5, 6-ジクロロ-1-(4-{1, 1-ジメチル-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

エタノール(15 mL)中の2-[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル(工程3, 102 mg, 0.28 mmol)、PtO₂(1ポーション)、及びクロロホルム(0.5 mL)の混合物を、水素雰囲気下(4.5 Kg/cm²)、室温で攪拌した。8時間後、その混合物をセライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮した。その残さをジクロロメタン(10 mL)に懸濁した。その懸濁液にp-トルエンスルホニルイソシアネート(0.3 mL, 1.96 mmol)及びトリエチルアミン(0.3 mL, 2.1 mmol)を室温で添加した。0.5時間後、その混合物を濃縮した。その残さをジクロロメタン(100 mL)に溶解し、そして水性10%クエン酸(50 mL)、水(50 mL)、及びブライン(50 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。残さを分取TLC(酢酸エチル/ヘキサン=2:1)で精製し、白色固形物として標記化合物62 mg(37%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.83(1H, s), 7.67(2H, d, J = 9.3 Hz), 7.55(2H, d, J = 9.3 Hz), 7.38-7.22(4H, m), 7.18(1H, s), 3.45(1H, br), 2.76(2H, q, J = 8.4 Hz), 2.34(3H, s), 1.37(6H, s), 1.31(3H, t, J = 8.2 Hz)

【0541】

実施例101

工程1: エチル[4-(4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]アセテート
実施例1の工程3に記載の手順に従って、エチル・2, 4, 5-トリクロロニトロベンゼン及び4-アミノフェニルアセテートから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 9.41(1H, s), 8.32(1H, s), 7.37(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28(1H, s), 7.22(2H, d, J = 8.3 Hz), 4.19(2H, q, J = 7.1 Hz), 3.66(2H, s), 1.29(3H, t, J = 7.1 Hz)

【0542】

工程2: エチル[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ)フェニル]アセテート
実施例28の工程2に記載の手順に従って、エチル・[4-(4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリノ)フェニル]アセテート(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.16(1H, s), 7.15(2H, d, J = 7.5 Hz), 6.86(1H, s), 6.72(2H, d, J = 7.1 Hz), 5.12(1H, br. s), 4.15(2H, q, J = 7.0 Hz), 3.79(2H, br), 3.54(2H, s), 1.26(3H, t, J = 7.1 Hz)

【0543】

工程3: エチル[4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]アセテート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、エチル・[4-(2-アミノ-4, 5-ジクロロアニリノ)フェニル]アセテート(工程2)及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.84(1H, s), 7.52(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19(1H, s), 4.22(2H, q, J = 7.1 Hz), 3.75(2H, s), 2.77(2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.32(3H, t, J = 7.1 Hz)

【0544】

工程4：[4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]酢酸

メタノール中のエチル・[4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]アセテート(工程3, 1.30g, 3.4mmol)の攪拌した溶液に、水性2N-NaOH(3.4mL)を室温で添加した。1時間後、その混合物を濃縮し、そして残さを水(200mL)で希釈し、そしてその混合物をジエチルエーテル(100mL)で洗浄した。その水性層を2N塩酸で酸性化し、そして酢酸エチル/THF(v/v, 1:1, 300mL)で抽出した。その有機抽出物を、水(200mL)及びブライン(200mL)で洗浄し、そして乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、白色粉末として標記化合物1.02g(86%)を得た。 10

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.94(1H, s), 7.56-7.45(4H, m), 7.26(1H, s), 3.72(2H, s), 2.72(2H, q, J=7.3Hz), 1.22(3H, t, J=7.5Hz)

【0545】

工程5：2-[4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]アセトアミド

[4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]酢酸(工程4, 0.81g, 2.3mmol)及び塩化チオニル(10mL)の混合物を0.5時間攪拌し、そして濃縮した。その残さに水酸化アンモニウム(28% NH₃水溶液, 50mL)添加し、そしてその混合物を酢酸エチル/THF(v/v, 1:1, 200mL)で抽出した。その抽出物をブライン(2×100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。その残さを、ジクロロメタン/メタノール(20:1)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物として標記化合物349mg(44%)を得た。 20

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.93(1H, s), 7.58(1H, br), 7.51(2H, d, J=8.4Hz), 7.47(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(1H, s), 7.00(1H, br), 3.51(2H, s), 2.71(2H, q, J=7.5Hz), 1.21(3H, t, J=7.5Hz)

【0546】

工程6：2-[4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-N-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アセトアミド

2-[4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]アセトアミド(工程5, 105mg, 0.30mmol)、p-トルエンスルホニルイソシアネート(0.07mL, 0.45mmol)、トルエン(10mL)、及びTHF(5mL)の混合物を還流温度で加熱した。6時間後、更なるp-トルエンスルホニルイソシアネート0.1mLを添加し、そしてその混合物を3時間加熱した。その混合物を冷却し、そして室温で2日間放置した。その混合物を濃縮し、そして残さを分取TLC(酢酸エチル)で精製して、無色非結晶質固形物として標記化合物150mg(92%)を得た。 40

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.78(1H, s), 7.95(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, s), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 7.34(2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, s), 3.78(2H, s), 2.77(2H, q, J=7.5Hz), 2.41(3H, s), 1.35(3H, t, J=7.5Hz)

【0547】

実施例102

5,6-ジクロロ-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニ
ル] エチル・ホルメート

2 - [(4 , 5 - ジクロロ - 2 - アニリノ) フェニル] エタノール (4 5 0 m g , 1 . 4
2 m m o l) 及びギ酸 (7 m L) の混合物を還流下で 4 時間攪拌した。冷却後、その混合
物を水性 2 N - N a O H で塩基性化し、そして酢酸エチル (5 0 m L) で抽出した。その
抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、褐色油状体として標記化合物 4 8 0 m g (定量的収率)
を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 8 . 1 0 (1 H , s) , 8 . 0 8 (1 H , s) , 7 . 9 5
(1 H , s) , 7 . 6 1 (1 H , s) , 7 . 4 9 - 7 . 4 1 (4 H , m) , 4 . 4 7 (2
H , t , J = 6 . 8 H z) , 3 . 1 0 (2 H , t , J = 6 . 8 H z)

10

【 0 5 4 8 】

工程 2 : 2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニ
ル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベン
ゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル・ホルメート (工程 1) から標記化合物を調
製した。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 8 . 0 8 (1 H , s) , 7 . 9 6 (1 H , s) , 7 . 6 1
(1 H , s) , 7 . 4 9 - 7 . 4 0 (4 H , m) , 3 . 9 7 (2 H , q , J = 6 . 4 H z)
, 2 . 9 9 (2 H , t , J = 6 . 4 H z)

20

【 0 5 4 9 】

工程 3 : 2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニ
ル] エチルアジド

実施例 2 6 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベ
ンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した
。

M S (E I) m / z 3 3 2 (M +)

【 0 5 5 0 】

工程 4 : 2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニ
ル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベン
ゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチルアジド (工程 3) から標記化合物を調製した
。

30

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 8 . 0 9 (1 H , s) , 7 . 9 6 (1 H , s) , 7 . 6 2
(1 H , s) , 7 . 4 5 - 7 . 3 8 (4 H , m) , 3 . 0 6 (2 H , m) , 2 . 8 7 (2
H , t , J = 6 . 6 H z)

【 0 5 5 1 】

工程 5 : 5 , 6 - ジクロロ - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニ
ル] アミノ } カルボニル) アミノ } エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 1 0 に記載の手順に従って、2 - [4 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベ
ンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチルアミン (工程 3) から標記化合物を調製し
た。

40

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 8 . 1 1 (1 H , s) , 7 . 9 6 (1 H , s) , 7 . 7 2
(2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 5 8 (1 H , s) , 7 . 3 8 (4 H , s) , 7 . 2
8 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 6 . 7 2 (1 H , m) , 3 . 5 6 (2 H , q , J = 6
. 9 H z) , 2 . 9 2 (2 H , t , J = 6 . 9 H z) , 2 . 3 8 (3 H , s)

【 0 5 5 2 】

実施例 1 0 3

5 , 6 - ジクロロ - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミ
ノ } カルボニル) アミノ } エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール , ナトリウム
塩

50

実施例 2 に記載の手順に従って、5, 6-ジクロロ-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(実施例 102) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.50-7.44 (4H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.02 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.16 (3H, s)

; IR (KBr) ν_{max} 1601, 1516, 1487, 1450, 1128, 1084 cm^{-1}

【0553】

10

実施例 104

6-クロロ-5-トリフルオロメチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1: 2-[(5-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.69 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (1H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=6.4$ Hz)

20

【0554】

工程 2: 2-[(2-アミノ-5-クロロ-4-トリフルオロメチルアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[(5-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール(工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17-7.15 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.92-6.88 (2H, m), 5.48 (1H, br. s), 3.85 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.83 (2H, t, $J=6.6$ Hz)

30

【0555】

工程 3: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-5-クロロ-4-トリフルオロメチルアニリノ)フェニル]エタノール(工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) 424 (M+)

【0556】

工程 4: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

40

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート(工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.21 (1H, s), 4.03-3.98 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0557】

工程 5: 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチルアジド

50

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノールから標記化合物を調製した。

(工程 4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20 (1H, s), 3.63 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.03 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

【0558】

工程 6: 2- [4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン 10

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2- [4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.23 (1H, s), 3.11 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【0559】

工程 7: 2-エチル-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール 20

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30-7.26 (4H, m), 7.18 (1H, s), 6.76 (1H, m), 3.59 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz) 30

【0560】

実施例 105

6-クロロ-5-トリフルオロメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール (実施例 104) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.46-7.39 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.15 (2H, m), 2.78-2.71 (4H, m), 1.24 (3H, t, $J=7.5$ Hz) 40

; IR (KBr) ν_{max} 1601, 1518, 1431, 1398, 1348, 1306, 1128, 1084 cm^{-1}

【0561】

実施例 106

4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル- (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- [4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオ 50

ロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (実施例 104 の工程 4) から標記化合物を調製した。

融点: 170-173 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, s), 7.94-7.91 (2H, m), 7.41-7.24 (6H, m), 7.19 (1H, s), 4.39 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1746, 1518, 1342, 1232, 1159, 1132, 1086 cm^{-1}

【0562】

実施例 107

4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル-(4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート, ナトリウム塩
実施例 2 に記載の手順に従って、4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル-(4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例 106) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.47 (4H, s), 7.34 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.28 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

【0563】

実施例 108

5-クロロ-6-メチル-1-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール
工程 1: 2-[(4-クロロ-5-メチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール
実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 5-ジクロロ-4-メチルニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.40 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 3.93-3.91 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s)

【0564】

工程 2: 2-[(2-アミノ-4-クロロ-5-メチルアニリノ) フェニル] エタノール
実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[(4-クロロ-5-メチル-2-ニトロアニリノ) フェニル] エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.67 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.80 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.21 (3H, s)

【0565】

工程 3: 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[(2-アミノ-4-クロロ-5-メチルアニリノ) フェニル] エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 370 (M^+)

【0566】

工程 4: 2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2-エチル-6-メ

10

20

30

40

50

チル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)
【0567】

工程 5: 2- [4- (5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- (5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)
【0568】

工程 6: 2- [4- (5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2- [4- (5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s), 3.10 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)
【0569】

工程 7: 2-エチル-5-クロロ-6-メチル-1- (4- {2- [([(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ] カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (5-クロロ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75-7.72 (3H, m), 7.38-7.23 (6H, m), 6.91 (1H, s), 6.73-6.69 (1H, m), 3.62-3.55 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0570】

実施例 109

5-クロロ-6-メチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、2-エチル-5-クロロ-6-メチル-1- (4- {2- [([(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ] カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール (実施例 108) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.41-7.35 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 3.17-3.15 (2H, m), 2.75-2.65 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

10

20

30

40

50

5 Hz) ; IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1456, 1402, 1128, 1084, 1001 cm^{-1}

【0571】

実施例 110

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 2-[4-(5-クロロ-2, 4-ジニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4-ジクロロ-1, 5-ジニトロベンゼン及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.81 (1H, br. s), 9.07 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

【0572】

工程 2 : 2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-4-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 40 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[4-(5-クロロ-2, 4-ジニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 5.76 (1H, br. s), 3.89 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.65 (2H, br. s), 2.87 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.28 (1H, s)

【0573】

工程 3 : 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-4-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TL C Rf = 0.8 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2)

【0574】

工程 4 : 2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-4-ニトロアニリノ)フェニル]エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.62 (1H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0575】

工程 5 : 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 3.84 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.22 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

10

20

30

40

50

【0576】

工程6：6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン

実施例89の工程4に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.02 (1H, s), 3.96 (2H, br. s), 3.81 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.74 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$) 10

【0577】

工程7：N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例40の工程5に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.13 (1H, s), 3.95 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.71 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 20

【0578】

工程8：N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド(工程7)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 6.78 (1H, s), 3.63 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.98-3.05 (5H, m), 2.77 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$) 30

【0579】

工程9：N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド

実施例37の工程7に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド(工程8)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 3.33 (2H, br. s), 3.08 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.96 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 40

【0580】

工程10：6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル)フェニル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メタンスルホンアミド(工程9)から標記化合物を調製した。

融点：101-123℃；MS (ESI) m/z 590 ($M+H$)⁺； $^1\text{H-NMR}$ (C 50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.25–7.33 (4H, m), 7.16 (1H, s), 6.68 (1H, br. s), 3.58 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.93–2.98 (5H, m), 2.77 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 1654, 1517, 1467, 1336, 1151, 1089, 972 cm^{-1}

【0581】

実施例 1 1 1

6-クロロ-2-エチル-1-〔4-〔2-〔〔(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ〕カルボニル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

10

工程 1: 2-クロロ-4-〔4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ〕-5-ニトロベンゾニトリル

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゾニトリル (Grivsky, E. M.; Hitchings, G. H. Ind. Chim. Belg., 1974, 39. 490) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.81 (1H, br. s), 8.56 (1H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.62 (1H, br. s)

20

【0582】

工程 2: 5-アミノ-2-クロロ-4-〔4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ〕ベンゾニトリル

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-クロロ-4-〔4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ〕-5-ニトロベンゾニトリル (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (4H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.99–7.33 (2H, m), 3.88 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.56 (1H, br. s), 2.87 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$)

30

【0583】

工程 3: 2-〔4-(6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル〕エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、5-アミノ-2-クロロ-4-〔4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ〕ベンゾニトリル (工程 2) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

TL C Rf = 0.5 (ヘキサン/酢酸エチル = 1:2)

【0584】

工程 4: 6-クロロ-2-エチル-1-〔4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-〔4-(6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル〕エチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0585】

工程 5: 6-クロロ-2-エチル-1-〔4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

6-クロロ-2-エチル-1-〔4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕-1H-ベン

50

ゾイミダゾール-5-カルボニトリル（工程4，2.4g，7.4mmol）、DMSO（0.7mL，8.8mmol）、及びメタノール（100mL）の混合物に、水性30%過酸化水素（1.3mL，11mmol）及び水性0.2M-NaOH（0.7mL，0.14mmol）を添加した。その混合物を50℃で2時間攪拌した。その溶媒を取り除き、そして得られた沈殿物をろ過によって集めた。その沈殿物を水で洗浄し、そして減圧下で乾燥させ、淡ピンク色固形物として標記化合物1.9g（76%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 7.69（1H，br. s），7.61（1H，s），7.33-7.40（4H，m），6.95（1H，s），4.64（1H，br. s），3.59（2H，t， $J=6.4\text{ Hz}$ ），2.74（2H，t， $J=6.4\text{ Hz}$ ），2.62（2H，q， $J=7.4\text{ Hz}$ ），1.11（3H，t， $J=7.4\text{ Hz}$ ）

10

【0586】

工程6：6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程7に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド（工程5）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 7.71（1H，br. s），7.62（1H，s），7.36-7.47（5H，m），6.95（1H，s），3.85（2H，t， $J=7.1\text{ Hz}$ ），3.06（2H，t， $J=7.1\text{ Hz}$ ），2.63（2H，q， $J=7.6\text{ Hz}$ ），1.11（3H，t， $J=7.6\text{ Hz}$ ）

20

【0587】

工程7：1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド（工程6）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 7.80（1H，br. s），7.71（1H，s），7.46-7.57（5H，m），7.04（1H，s），3.65（2H，t， $J=6.9\text{ Hz}$ ），2.98（2H，t， $J=6.9\text{ Hz}$ ），2.72（2H，q， $J=7.5\text{ Hz}$ ），1.21（3H，t， $J=7.5\text{ Hz}$ ）

30

【0588】

工程8：1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド（工程7）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ （CDCl₃） δ 7.80（1H，s），7.71（1H，s），7.39-7.50（5H，m），7.08（1H，s），2.49-2.89（6H，m），1.21（3H，t， $J=7.4\text{ Hz}$ ）

40

【0589】

工程9：6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({4-メチルフェニル}スルホニル)アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド（工程8）から標記化合物を調製した。

融点：152-163℃；MS（ESI） m/z 540（ $M+H$ ）⁺； $^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 7.81（1H，br. s），7.72-7.75（3H，m），7.51（1H，br. s），7.33-7.44（6H，m），7.06（1H，s），3.26（2H，br. s），2.68-2.80（4H，m），2.34（3H，s），

50

1. 23 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$) ; IR (KBr) ν_{max} 3395, 1664, 1519, 1396, 1161, 1089, 991 cm^{-1}

【0590】

実施例 112

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

メタノール (10 mL) 中の 6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (実施例 111, 140 mg, 0.26 mmol) 及び KOH (63 mg, 0.8 mmol) の混合物を 100 °C で 1 日 攪拌した。その混合物を水に注ぎ入れ、2 N 塩酸で酸性にし、そして酢酸エチル (50 mL) で抽出した。その有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。ジクロロメタン/メタノール [methanol] (10:1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって残さを精製して、白色固形物として標記化合物 36 mg (25%) を得た。

融点: 145–150 °C ; MS (ESI) m/z 541 ($M+H$)⁺ ; ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 8.10 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.36–7.47 (6H, m), 7.10 (1H, s), 3.28 (2H, m), 2.69–2.81 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$) ; IR (KBr) ν_{max} : 3450, 1701, 1517, 1340, 1163, 1091, 900 cm^{-1}

【0591】

実施例 113

N-[6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アセトアミド

工程 1: N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}アセトアミド

ピリジン (7 mL) 中の 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン (実施例 110 の工程 6, 100 mg, 0.3 mmol) の溶液に、塩化アセチル (0.03 mL, 0.33 mmol) を窒素雰囲気下、0 °C で滴下し、そしてその反応混合物を室温で 1.5 時間 攪拌した。その混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (50 mL) で抽出した。その有機層を水性 2 N-NaOH (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、次いで乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:3) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物 110 mg (98%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.66 (1H, s), 7.56 (1H, br. s), 7.45 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 3.82 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0592】

工程 2: N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}アセトアミド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}アセトアミド (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 8.66 (1H, s), 7.55 (1H, br. s)

, 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.11 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.76 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

【0593】

工程3: N- {1- [4- (2-アミノエチル) フェニル] -6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} アセトアミド

実施例37の工程7に記載の手順に従って、N- {1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} アセトアミド (工程2) から標記化合物を調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 8.66 (1H, s), 7.55 (1H, br. s), 7.42 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, s), 3.08 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.75 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

【0594】

工程4: N- [6-クロロ-2-エチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] アセトアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、N- {1- [4- (2-アミノエチル) フェニル] -6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} アセトアミド (工程3) から標記化合物を調製した。

20

融点: 125-133°C; MS (ESI) m/z 554 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 8.64 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55 (1H, br. s), 7.25-7.39 (1H, s), 7.08 (1H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.75 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

; IR (KBr) ν_{max} 3390, 1676, 1517, 1240, 1161, 1089, 1018, 972 cm⁻¹

30

【0595】

実施例114

6-エチル-5- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] ベンゾイミダゾール

工程1: 2- {4- [(6-ニトロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例45の工程1に記載の手順に従って、5-アミノ-6-ニトロ-1, 3-ベンゾジオキソール及び4-ブロモフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 10.07 (1H, br. s), 7.62 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.58 (1H, s), 5.98 (2H, s), 3.90 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.90 (2H, t, $J=6.6$ Hz)

40

【0596】

工程2: 2- {4- [(6-アミノ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2- {4- [(6-ニトロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) アミノ] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.26 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.2$

50

H z), 6.60 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.39 (1H, s), 5.87 (2H, s), 4.96 (1H, br. s), 3.80 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.64 (2H, br. s), 2.76 (2H, t, J=6.4 Hz)

【0597】

工程3: 2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2-{4-[(6-アミノ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]フェニル}エタノール(工程2)及びプロピオニルアルコールから標記化合物を調製した。

TLC Rf=0.5 (ヘキサン/酢酸エチル=1:2)

10

【0598】

工程4: 2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-{4-[(6-アミノ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]フェニル}エチル・プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 6.53 (1H, s), 5.94 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.4 Hz)

20

【0599】

工程5: 5-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.94 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz)

30

【0600】

工程6: 2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エチルアジド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、5-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール(工程5)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, s), 6.53 (1H, s), 5.93 (2H, s), 3.60 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz)

40

【0601】

工程7: 2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エチルアジド(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.19 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.93 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz)

50

【0602】

工程8：6-エチル-5-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(6-エチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニル]エチルアミン(工程7)から標記化合物を調製した。

MS(ESI)m/z 507 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.75 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.35-7.37 (6H, m), 7.16 (1H, s), 6.55 (1H, s), 5.97 (2H, s), 2.76 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.50 (2H, br. s), 2.34 (3H, s), 1.18 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0603】

実施例115

6-エチル-5-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール、ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、6-エチル-5-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]ベンゾイミダゾール(実施例114)から標記化合物を調製した。

融点：140-155℃; IR(KBr) ν_{max} 3384, 2873, 1600, 1519, 1460, 1155, 1128, 1085, 1037, 945, 813 cm⁻¹

【0604】

実施例116

2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]ベンゾイミダゾール

工程1：7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニン-6-アミン

6,7-ジニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ダイオキシシン(「Takakis, I. M.; Hadjimihailakis, P. M. J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 625」, 13g, 57.8 mmol)及び酢酸(150 mL)の混合物に、鉄粉(9.6g, 172.5 mmol)を室温で添加し、それからその混合物を30分間還流した。冷却後、その混合物をセライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮した。その残さをヘキサン/酢酸エチル(1:1から1:2で勾配溶離)で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、オレンジ色固形物として標記化合物3.22g(28%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.67 (1H, s), 6.23 (1H, s), 5.85 (2H, br. s), 4.19-4.33 (4H, m)

【0605】

工程2：2-{4-[7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニン-6-イル)アミノ]フェニル}エタノール

実施例45の工程1に記載の手順に従って、7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニン-6-アミン(工程1)及び4-ブロモフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.77 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.64 (1H, s), 4.20-4.31 (4H, m), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.4 Hz)

【0606】

10

20

30

40

50

工程 3 : 2 - { 4 - [(7 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル) アミノ] フェニル } エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(7 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル) アミノ] フェニル } エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (C D C l ₃) δ 7 . 0 2 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 6 . 6 2 - 6 . 6 5 (3 H , m) , 6 . 3 3 (1 H , s) , 5 . 0 0 (1 H , b r . s) , 4 . 1 5 - 4 . 2 4 (4 H , m) , 3 . 7 9 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 3 . 5 3 (2 H , b r . s) , 2 . 7 6 (2 H , t , J = 6 . 6 H z)

【 0 6 0 7 】

工程 4 : 2 - [4 - (2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(7 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル) アミノ] フェニル } エタノール (工程 3) 及び塩化プロピオニルから標記化合物を調製した。

T L C R f = 0 . 5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2)

【 0 6 0 8 】

工程 5 : 2 - [4 - (2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(7 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル) アミノ] フェニル } エチル・プロピオネート (工程 4) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (C D C l ₃) δ 7 . 4 2 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 2 8 (3 H , m) , 6 . 5 8 (1 H , s) , 4 . 2 1 - 4 . 2 7 (4 H , m) , 3 . 9 7 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 2 . 9 8 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 2 . 7 4 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z)

【 0 6 0 9 】

工程 6 : 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エタノール (工程 5) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (C D C l ₃) δ 7 . 4 0 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 2 6 - 7 . 3 9 (3 H , m) , 6 . 5 8 (1 H , s) , 4 . 2 5 (4 H , s) , 3 . 8 0 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 0 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 7 4 (2 H , q , J = 7 . 6 H z) , 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 6 H z)

【 0 6 1 0 】

工程 7 : 2 - [4 - (2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチルアジド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール (工程 6) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (C D C l ₃) δ 7 . 4 0 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (3 H , m) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 4 . 2 1 - 4 . 2 6 (4 H , m) , 3 . 5 9 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 9 9 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 7 3 (2 H , q , J = 7 . 5 H z) , 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 5 H z)

【 0 6 1 1 】

工程 8 : 2 - [4 - (2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチルアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ -

10

20

30

40

50

1 H- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-f] ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアジド (工程6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24-7.27 (3H, m), 6.62 (1H, s), 4.21 (4H, s), 3.24-3.26 (2H, m), 3.11 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.72 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

【0612】

工程9: 2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-6, 7-ジヒドロ-1H-[1, 4]ジオキシノ [2, 3-f] ベンゾイミダゾール

10

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-6, 7-ジヒドロ-1H-[1, 4]ジオキシノ [2, 3-f] ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアミン (工程8) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 521 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18-7.31 (7H, m), 6.64 (1H, br. s), 6.56 (1H, br. s), 4.24 (4H, s), 3.56 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0613】

実施例117

20

2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-6, 7-ジヒドロ-1H-[1, 4]ジオキシノ [2, 3-f] ベンゾイミダゾール, ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-6, 7-ジヒドロ-1H-[1, 4]ジオキシノ [2, 3-f] ベンゾイミダゾール (実施例116) から標記化合物を調製した。

融点: 162-173°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, s), 6.68 (1H, s), 4.42 (4H, s), 3.38 (2H, br. s), 2.94 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.86 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); IR (KBr) ν_{max} 3360, 2875, 1596, 1516, 1468, 1335, 1167, 1130, 1064, 920 cm^{-1}

30

【0614】

実施例118~実施例161

後述の化合物は、以下の手順に従って調製した。すなわち、DMF (1 mL) 中の必要な市販スルホンアミド (0.05 mmol) の溶液に、DMF (0.5 mL) 中のNaH (0.1 mmol) の懸濁液を添加し、そしてその混合物を5分間振とうした。この混合物に、DMF (0.5 mL) 中のフェニル・2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルカーバメート (実施例18の工程1, 7 mg, 0.05 mmol) の溶液を添加し、そしてその混合物を室温で30分間振とうした。窒素ガスのブローによりDMFを除去した後、その残さを水 (3 mL) に溶解し、そして0.5 g/3 mL ボンドエリュートSCX (Bond Elute SCX) 上に装填した。その固相をMeOH (5 mL) で洗浄し、次いで10% HCl/MeOH (3 mL) で溶離した。その溶出物を減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。

40

【0615】

実施例118

50

3 - (4 - {2 - [({ [(3, 4 - ジクロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 546. 6 (M+H) ⁺

【0616】

実施例 119

2 - エチル - 3 - {4 - [2 - ({ [({3 - ニトロフェニル} スルホニル) アミノ] カルボニル } アミノ) エチル] フェニル } - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 523. 3 (M+H) ⁺

10

【0617】

実施例 120

3 - (4 - {2 - [({ [(4 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 512. 5 (M+H) ⁺

【0618】

実施例 121

2 - エチル - 3 - {4 - [2 - ({ [({4 - ニトロフェニル} スルホニル) アミノ] カルボニル } アミノ) エチル] フェニル } - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

20

MS (ESI) m/z 523. 3 (M+H) ⁺

【0619】

実施例 122

N - [4 - ({ [({2 - [4 - (2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] アミノ } スルホニル) フェニル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 577. 5 (M+H) ⁺

【0620】

実施例 123

30

3 - (4 - {2 - [({ [(2 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 512. 4 (M+H) ⁺

【0621】

実施例 124

3 - (4 - {2 - [({ [(3 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 512. 5 (M+H) ⁺

40

【0622】

実施例 125

3 - (4 - {2 - [({ [(5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 518. 6 (M+H) ⁺

【0623】

実施例 126

3 - (4 - {2 - [({ [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4

50

， 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 564. 2 (M+H)⁺

【0624】

実施例 127

2-エチル-3-{4-[2-({ [({2-メチル-5-ニトロフェニル} スルホニル) アミノ] カルボニル} アミノ) エチル] フェニル} -5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 537. 3 (M+H)⁺

【0625】

実施例 128

3-(4-{2-[({ [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 538. 4 (M+H)⁺

【0626】

実施例 129

3-(4-{2-[({ [(4-ブチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 534. 5 (M+H)⁺

【0627】

実施例 130

2-エチル-3-(4-{2-[({ [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 508. 4 (M+H)⁺

【0628】

実施例 131

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[4-(2-{ [({ [5-(フェニルスルファニル) -2-チエニル] スルホニル} アミノ) カルボニル] アミノ} エチル) フェニル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 592. 4 (M+H)⁺

【0629】

実施例 132

3-(4-{2-[({ [(3, 5-ジクロロフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 546. 6 (M+H)⁺

【0630】

実施例 133

3-(4-{2-[({ [(2-ブロモフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 558. 0 (M+H)⁺

【0631】

実施例 134

3-(4-{2-[({ [(4, 5-ジクロロ-2-チエニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン， ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 552. 6 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【0632】

実施例135

3-[4-(2-{[(2,4-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)カルボニル]アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 638.8 (M+H)⁺

【0633】

実施例136

3-(4-{2-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 530.3 (M+H)⁺

【0634】

実施例137

3-(4-{2-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 523.2 (M+H)⁺

【0635】

実施例138

3-(4-{2-[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 503.2 (M+H)⁺

【0636】

実施例139

3-(4-{2-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 514.3 (M+H)⁺

【0637】

実施例140

3-(4-{2-[(2,5-ジクロロ-3-チエニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 552.3 (M+H)⁺

【0638】

実施例141

N-[5-(2-[(4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル}アミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]アセトアミド,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 543.0 (M+H)⁺

【0639】

実施例142

3-{4-[2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル}アミノ}エチル]フェニル]-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ヒドロクロライド

MS(ESI)m/z 557.2 (M+H)⁺

【0640】

実施例143

10

20

30

40

50

3 - (4 - {2 - [({ [(4 - ブトキシフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 550. 4 (M+H)⁺

【0641】

実施例 144

3 - [4 - (2 - { [({ [2, 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } アミノ) カルボニル] アミノ } エチル) フェニル] - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 614. 4 (M+H)⁺

10

【0642】

実施例 145

3 - [4 - (2 - { [({ [4 - (1 - ADAMANTYL) フェニル] スルホニル } アミノ) カルボニル] アミノ } エチル) フェニル] - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 612. 4 (M+H)⁺

【0643】

実施例 146

3 - (4 - {2 - [({ [(4, 5 - ジブromo - 2 - チエニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

20

MS (ESI) m/z 642. 0 (M+H)⁺

【0644】

実施例 147

2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 - [4 - (2 - { [({ [5 - (2 - チエニル) スルホニル] アミノ) カルボニル] アミノ } エチル) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 598. 2 (M+H)⁺

【0645】

実施例 148

3 - (4 - {2 - [({ [(4 - TERT - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

30

MS (ESI) m/z 534. 4 (M+H)⁺

【0646】

実施例 149

3 - (4 - {2 - [({ [(4 - アミノ - 3 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 527. 3 (M+H)⁺

40

【0647】

実施例 150

2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 - (4 - {2 - [({ [(2, 4, 5 - トリクロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 580. 4 (M+H)⁺

【0648】

実施例 151

3 - (4 - {2 - [({ [(2, 5 - ジメトキシフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [

50

4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 538. 3 (M+H)⁺

【0649】

実施例 152

3-(4-{2-[({[(6-エトキシ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 579. 1 (M+H)⁺

【0650】

実施例 153

3-(4-{2-[({[(2-アミノ-4-クロロフェニル) スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 527. 2 (M+H)⁺

【0651】

実施例 154

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[4-(2-{[(5-(2-チエニル) スルホニル)-2-チエニル] スルホニル} アミノ)カルボニル] アミノ} エチル) フェニル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 630. 2 (M+H)⁺

【0652】

実施例 155

3-[4-(2-{[(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} アミノ)カルボニル] アミノ} エチル) フェニル]-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 580. 2 (M+H)⁺

【0653】

実施例 156

3-{4-[2-((2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イル) スルホニル) アミノ]カルボニル} アミノ} エチル] フェニル}-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 536. 2 (M+H)⁺

【0654】

実施例 157

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[4-(2-{[(2-(フェニル) スルファニル) フェニル] スルホニル} アミノ)カルボニル] アミノ} エチル) フェニル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 586. 3 (M+H)⁺

【0655】

実施例 158

3-(4-{2-[({[(4-クロロ-2, 5-ジメチル) フェニル] スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 540. 3 (M+H)⁺

【0656】

実施例 159

3-(4-{2-[({[(3-ブromo-5-クロロ-2-チエニル) スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン, ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 598. 1 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【0657】

実施例160

2-エチル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-VINYLFENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZOL[4, 5-b]PYRIZINE, HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 504. 4 (M+H)⁺

【0658】

実施例161

メチル 2, 4-ジクロロ-5-({ [({ 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] アミノ } スルホニル) ベンゾエート , ヒドロクロライド

MS (ESI) m/z 604. 5 (M+H)⁺

【0659】

実施例162～実施例194

後述の化合物は、以下の手順に従って調製した。すなわち、必要な市販の炭酸及びジクロロメタンの混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヒドロクロライド (WSC) (0. 05 mmol, 0. 5 mL) を添加し、次いでその反応混合物に、ジクロロメタン (0. 5 mL) 中の3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-(4-{2-[({[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}ANILINO)PYRIZINE* (0. 038 mmol) の溶液を室温で添加した。その反応混合物を室温で3日間攪拌し、40℃で更に1日攪拌した。溶媒を除去した後に、その残さをMeOH (1 mL) に溶解し、そしてその溶液をメンブランフィルターを通してろ過した。その濾液を分取LC/MS [Shiseido capcell pack UG80 C18 (4. 6×50 mm); MeOH/0. 1% HCOOH (v/v, 20/80から90/10) で溶離] によって精製して、標記化合物を得た。

*: 3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-(4-{2-[({[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}ANILINO)PYRIZINEは以下のとおりに調製した。;

【0660】

工程1: 3-{4-[(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル } プロパン酸

DMSO (100 mL) 中の2-クロロ-4, 6-ジメチル-3-ニトロピリジン (17. 9 g, 96 mmol) 及びメチル・3-(4-アミノフェニル)プロパノエート (19 g, 96 mmol) の溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (26 g, 200 mmol) を添加し、そしてその反応混合物を140℃で一晩加熱した。その反応混合物を水 (400 mL) と酢酸エチル/トルエン (v/v, 2:1, 300 mL) との間で分配した。その有機相を分離し、そしてその水性相を酢酸エチル/トルエン (v/v, 2:1, 200 mL) で抽出した。その一体とした有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。残った油状体のメタノール (100 mL) 中の溶液に水性2N-NaOH (150 mL, 300 mmol) を添加し、そして得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そして残さを酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。その水性相を2N塩酸 (200 mL, 400 mmol) で酸性化し、そして酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。その抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮し、淡褐色固形物として標記化合物23. 2 g (77%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 57 (1H, s), 7. 56 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 19 (2H, d, J=8. 4 Hz), 6. 52 (1H, s), 2. 95 (2H, t, J=7. 5 Hz), 2. 66 (2H, t, J=7. 5 Hz), 2. 55 (3H, s), 2. 43 (3H, s)

【0661】

10

20

30

40

50

工程 2 : フェニル・2- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エチルカーバメート

ジオキサン (200 mL) 中の 3- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} プロパン酸 (工程 1, 10 g, 31.7 mmol) の攪拌した溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (7.54 mL, 35 mmol) 及びトリエチルアミン (4.87 mL, 35 mmol) を添加した。その反応混合物を 120 °C で 2 時間加熱した。その反応混合物に、フェノール (6.6 g, 70 mmol) を添加し、そしてその反応混合物を還流した。3 時間後、その反応混合物に更なる量のフェノール (3.3 g, 35 mmol) を添加した。得られた混合物を還流温度下で一晩加熱した。その揮発成分を取り除き、そして残さを水性 10 % 水性クエン酸 (200 mL) と酢酸エチル (300 mL) との間で分配した。その有機相を分離し、そしてその水性相を酢酸エチル (300 mL) で抽出した。その一体とした有機抽出物を水 (300 mL) 及びブライン (300 mL) で洗浄し、それから乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (2 : 1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、オレンジ色固形物として標記化合物 10.3 g (77 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.60 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.38–7.32 (2H, m), 7.24–7.16 (3H, m), 7.14–7.09 (2H, m), 6.54 (1H, s), 5.06 (1H, br. s), 3.58–3.50 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 2.44 (3H, s)

【0662】

工程 3 : 4, 6-ジメチル-2- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} アニリノ) -3-ニトロピリジン

DMF (100 mL) 中のフェニル・2- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エチルカーバメート (工程 2, 10.0 g, 24.6 mmol) 及び p-トルエンスルホンアミド (6.3 g, 36.8 mmol) の攪拌した溶液に、水素化ナトリウム (2.0 g, 50 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れ、そして酢酸エチル/トルエン (v/v, 2 : 1, 2 x 300 mL) で抽出した。その有機抽出物を水 (100 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を除去して粗生成物を得た。酢酸エチルから再結晶化し、褐色固形物として標記化合物 9.6 g (81 %) を得た。その母液を濃縮し、そして残さを、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で溶離するシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、褐色固形物として標記化合物 1.9 g (16 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.75 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.62–6.50 (2H, m), 3.55–3.42 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.39 (3H, s)

【0663】

工程 4 : 3-アミノ-4, 6-ジメチル-2- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} アニリノ) ピリジン

メタノール (250 mL) 中の 4, 6-ジメチル-2- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} アニリノ) -3-ニトロピリジン (工程 3, 11.4 g, 23.6 mmol) の溶液に、10 % Pd-C (2.0 g) を添加した。得られた混合物を、中圧の水素下 (4.0 kg f/cm^2) で 4 時間攪拌した。ろ過によって触媒を取り除き、そして濾液を濃縮した。その残さを酢酸エチルから再結晶化し、灰白色固形物として標記化合物 9.0 g (85 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.69 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.26 (2

H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 – 6.95 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.24 (1H, br. s), 3.44 – 3.38 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.39 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.19 (3H, s)

【0664】

実施例 162

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-[3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 602.48 (M+H)⁺

10

【0665】

実施例 163

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(フェノキシメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 570.5 (M+H)⁺

【0666】

実施例 164

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-[2-(3-ピリジニル)エチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 569.49 (M+H)⁺

20

【0667】

実施例 165

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 596.28 (M+H)⁺

【0668】

実施例 166

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 582.52 (M+H)⁺

30

【0669】

実施例 167

2-(エトキシメチル)-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 522.46 (M+H)⁺

40

【0670】

実施例 168

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-[(フェニルスルファニル)メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 586.49 (M+H)⁺

【0671】

実施例 169

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-ペンチル-3H-イミダゾ[4, 5

50

－b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 534. 51 (M+H)⁺

【0672】

実施例170

5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(2-フェニルエチル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 568. 51 (M+H)⁺

【0673】

実施例171

2-(3-ブチニル)-5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 516. 45 (M+H)⁺

【0674】

実施例172

5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(3-チエニルメチル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 560. 44 (M+H)⁺

【0675】

実施例173

5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(4-ペンチニル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 530. 46 (M+H)⁺

【0676】

実施例174

5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(2-チエニルメチル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 560. 44 (M+H)⁺

【0677】

実施例175

5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(3-ピリジニルメチル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 555. 48 (M+H)⁺

【0678】

実施例176

5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-[(2E)-2-ペンテニル]-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 532. 48 (M+H)⁺

【0679】

実施例177

2-ベンジル-5，7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ
〔4，5-b〕ピリジン，ホルメート

MS (ESI) m/z 554. 48 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【0680】

実施例178

2-(シアノメチル)-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 503.41 (M+H)⁺

【0681】

実施例179

2-(メトキシメチル)-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 508.44 (M+H)⁺

【0682】

実施例180

2-ヘプチル-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 562.33 (M+H)⁺

【0683】

実施例181

5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-オクチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 576.37 (M+H)⁺

【0684】

実施例182

5,7-ジメチル-2-(4-メチルペンチル)-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 548.53 (M+H)⁺

【0685】

実施例183

2-[(ベンジルオキシ)メチル]-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 584.52 (M+H)⁺

【0686】

実施例184

5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(2-フェノキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 584.33 (M+H)⁺

【0687】

実施例185

5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-[3-(2-チエニル)プロピル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン,ホルメート

MS (ESI) m/z 588.5 (M+H)⁺

【0688】

実施例186

10

20

30

40

50

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(2-ナフチルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 604. 37 (M+H)⁺

【0689】

実施例187

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(4-フェニルブチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 596. 42 (M+H)⁺

【0690】

実施例188

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(5-フェニルペンチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 610. 45 (M+H)⁺

【0691】

実施例189

2-(2-エトキシエチル)-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 536. 38 (M+H)⁺

【0692】

実施例190

2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 594. 45 (M+H)⁺

【0693】

実施例191

2-(シクロプロピルメチル)-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 518. 45 (M+H)⁺

【0694】

実施例192

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-[2-(メチルスルファニル)エチル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 538. 44 (M+H)⁺

【0695】

実施例193

2-ヘキシル-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 548. 44 (M+H)⁺

【0696】

実施例194

5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(4-ペンテニル)-3H-イミダ

10

20

30

40

50

ゾ [4, 5-b] ピリジン, ホルメート

MS (ESI) m/z 532.42 (M+H)⁺

【0697】

実施例 195

6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル
スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベンゾイミダゾ

ール

工程 1: 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル) フェニル]-2-エチル-1H-
ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

この反応は、実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-[10
4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニト
リル (実施例 111, 工程 4) から実施した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 3.83 (2
H, t, J=7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.79 (2H,
q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz)

【0698】

工程 2: 1-[4-(2-アジドエチル) フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-
ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

この反応は、実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-ク 20
ロロエチル) フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル
(工程 1) から実施した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 3.64 (2
H, t, J=7.0 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H,
q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0699】

工程 3: 1-[4-(2-アミノエチル) フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-
ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

この反応は、実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル 30
) フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリ
ル (工程 2) から実施した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 3.09 (2
H, t, J=7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.79 (2H,
q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0700】

工程 4: 6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチル
フェニル) スルホニル] アミノ}カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-1H-ベン

ゾイミダゾール

この反応は、実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル
) フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリ 40
ル (工程 3) から実施した。

融点: 219-224°C; IR (KBr) ν: 3388, 2229, 1708, 1618,
1514, 1466, 1344, 1161, 1089 cm⁻¹

MS (ESI) m/z 522 (M+H)⁺, 520 (M-H)⁻; ¹H-NMR (DMS
O-d₆) δ 8.38 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31
-7.49 (6H, m), 7.32 (1H, s), 6.53 (1H, br. s), 3.2
6-3.28 (2H, m), 2.69-2.81 (4H, m), 2.35 (3H, s),
1.25 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0701】

実施例196～実施例197の合成手順

後述の化合物は、以下の手順に従って調製した。すなわち、必要な市販の炭酸及びジクロロメタン（DCM）の混合物に、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ヒドロクロライド（WSC）（0.05 mmol, 0.5 mL）添加し、次いでDCM（0.5 mL）中の3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-（4-〔2-〔（〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕カルボニル）アミノ〕エチル〕アニリノ）ピリジン（0.038 mmol）の溶液を室温で添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌し、それから更に40℃で一日攪拌した。溶媒を除去した後に、その残さをMeOH（1 mL）に溶解し、そしてその溶液をメンブランフィルターを通してろ過した。その濾液を、MeOH/0.1% HCOOH（v/v, 20/80から90/10）で溶離する分取LC/MS（シセイドウカプセルパック [Shiseido capcell pack] UG80C18（20×50 mm）によって精製して、標記化合物を得た。

10

【0702】

実施例196

N-〔〔（2-〔4-〔5, 7-ジメチル-2-（4-メチルペンチル）-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕エチル）アミノ〕カルボニル〕-4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 548.53 (M+H)⁺

20

【0703】

実施例197

N-〔〔（2-〔4-〔5, 7-ジメチル-2-（3-オキソ-3-フェニルプロピル）-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕エチル）アミノ〕カルボニル〕-4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 596.28 (M+H)⁺

【0704】

実施例198～実施例216の合成手順

後述の化合物は、以下の手順に従って調製した。すなわち、カルボン酸（0.06 mmol）を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（0.106 mmol）及びジクロロメタン（DCM）（0.3 mL）で溶解した。この混合物にN, N-ジメチルホルムアミド（DMF）（0.02 mL）中の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt）（0.06 mmol）を添加した。その反応に、DCM（0.3 mL）及びDMF（0.08 mL）中の3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-（4-〔2-〔（〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕カルボニル）アミノ〕エチル〕アニリノ）ピリジン（0.044 mmol）を添加し、次いでDMF（0.25 mL）中の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・ヘキサフルオロホスフェート（HBTU）（0.13 mmol）を添加した。その反応溶液を室温で6時間攪拌し、それから40℃で一晩加熱した。溶媒を除去した後に、その残さをMeOH（0.8 mL）に溶解した。その溶液を、事前にMeOH 2 mLで条件準備したバリアンボンデリュート [Varian Bondelut]（商標e）SCXカートリッジ（500 mg/3 mL）に装填した。その固相マトリクスをMeOH 5 mLで洗浄し、次いで2 Nアンモニア/MeOH（3 mL）で溶離した。溶媒を除去した後に、その生成物を次の工程の反応に用いた。

30

40

第1工程の中間生成物をEtOH（2 mL）で溶解し、それからその反応溶液に過剰の水溶性2 N-NaOH（1 mL）を添加した。その反応混合物を40℃～70℃で一晩攪拌した。その反応を終了後、溶媒を除去した。残さに水性2 N-HCl（1 mL, pH 7.0に調製した）を添加した。その水性層をDCM（1 mL×3）で抽出した。その有機層を濃縮して、残さを得た。その粗生成物を、MeOH/0.1% HCOOH（v/v, 20/80から90/10）で溶離する分取LC/MS（シセイドウカプセルパック UG80C18（20×50 mm）によって精製し、ホルメートとして標記化合物を得た。

50

【0705】

実施例198

N- { 5- [5, 7-ジメチル-3- (4- { 2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] ペンチル} アセトアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 591. 33 (M+H)⁺

【0706】

実施例199

N- { [(2- { 4- [5, 7-ジメチル-2- (5-オキソ-5-フェニルペンチル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 624. 37 (M+H)⁺

【0707】

実施例200

N- { [(2- { 4- [2- (2-シクロペンテン-1-イルメチル) - 5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 544. 40 (M+H)⁺

【0708】

実施例201

N- { [(2- { 4- [2- (1-シクロペンテン-1-イルメチル) - 5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 544. 40 (M+H)⁺

【0709】

実施例202

(2Z) - 3- [5, 7-ジメチル-3- (4- { 2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] - N-プロピル-2-プロペナミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 575. 44 (M+H)⁺

【0710】

実施例203

N- { [(2- { 4- [5, 7-ジメチル-2- (1-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロピル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 610. 49 (M+H)⁺

【0711】

実施例204

N- { [(2- { 4- [5, 7-ジメチル-2- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロピル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 574. 43 (M+H)⁺

【0712】

実施例205

N- ({ [2- (4- { 2- [2- (ジエチルアミノ) エチル] - 5, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル} フェニル) エチル] アミノ} カルボニル) - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 563. 49 (M+H)⁺

【0713】

実施例206

10

20

30

40

50

N- ({ [2- (4- { 2- [2- (4-フルオロフェニル) エチル] - 5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル } フェニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 586. 46 (M+H)⁺

【0714】

実施例 207

3- [5, 7-ジメチル-3- (4- { 2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] -N, N-ジエチルプロパンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 591. 50 (M+H)⁺

10

【0715】

実施例 208

N- [({ 2- [4- (5, 7-ジメチル-2-テトラヒドロ-3-フラニル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 534. 41 (M+H)⁺

【0716】

実施例 209

N- { [(2- { 4- [5, 7-ジメチル-2- (1-メチルブチル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 534. 45 (M+H)⁺

20

【0717】

実施例 210

N- { [(2- { 4- [2- (シクロペンチルメチル) - 5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 546. 46 (M+H)⁺

【0718】

実施例 211

N- { [(2- { 4- [5, 7-ジメチル-2- (2-メチルシクロプロピル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 518. 41 (M+H)⁺

30

【0719】

実施例 212

N- [({ 2- [4- (5, 7-ジメチル-2- { 3- [4- (メチルオキシ) フェニル] - 3-オキソプロピル } - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 626. 45 (M+H)⁺

40

【0720】

実施例 213

N- ({ [2- (4- { 2- [3- (3, 4-ジメチルフェニル) プロピル] - 5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル } フェニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 610. 28 (M+H)⁺

【0721】

実施例 214

N- ({ [2- (4- { 2- [(Z) - 2- (4-フルオロフェニル) エチル] - 5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル } フェニル) エチル]

50

アミノ}カルボニル) - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 584. 41 (M+H)⁺

【0722】

実施例 215

N - [({ 2 - [4 - (5, 7 - ジメチル - 2 - { (Z) - 2 - [2 - (メチルオキシ)
フェニル] エテニル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル]
エチル } アミノ) カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 596. 29 (M+H)⁺

【0723】

実施例 216

N - { [(2 - { 4 - [2 - (5 - ヘキシニル) - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b]
ピリジン - 3 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチル
ベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 544. 33 (M+H)⁺

【0724】

実施例 217 ~ 実施例 220 の合成手順

後述の化合物は、以下の手順に従って調製した。すなわち、ジクロロメタン (DCM) (0. 2 mL) 及び DMF (0. 05 mL) 中の 3 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } アニリノ) ピリジン (0. 044 mmol) の溶液に、DCM (0. 2 mL) 中ピ
リジン (0. 103 mmol) の溶液を添加し、そして過剰の酸塩化物 (0. 066 mmol ~ 0. 088 mmol) を、室温で添加した。その反応混合物を、周囲温度で出発化合物が消失するまで (4 ~ 6 時間) 攪拌した。その反応を停止後、その反応混合物に MeOH (0. 2 mL) を添加し、それから 1 時間攪拌した。溶媒を真空遠心分離機で取り除いた。

MeOH (0. 8 mL) で溶解したその残さを、事前に MeOH 2 mL で条件準備したバリアンボンドエリュート (商標) SCX カートリッジ (500 mg / 3 mL) に装填した。その固相マトリクスを MeOH 5 mL で洗浄し、次いで 2 N - アンモニア / MeOH (3 mL) で溶離した。その溶出液を真空中で濃縮し、中間生成物を得た。

第一工程の中間生成物を EtOH (2 mL) で溶解し、それからその反応溶液に過剰の水
性 2 N - NaOH (1 mL) を添加した。その反応混合物を 70 °C で一晩攪拌した。溶媒を除去した後に、残さに水性 2 N - HCl を添加して中和した。その水性層を、DCM (1 mL × 5 回) で抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、それから濃縮した。その粗生成物を、MeOH / 0. 1 % HCOOH (v / v, 20 / 80 から 90 / 10) で溶離する分取 LC / MS (シセイドウカプセルパック UG80C18 (20 × 50 mm)) によって精製して、ギ酸塩として標記化合物を得た。

【0725】

実施例 217

4 - メチル - N - [({ 2 - [4 - (2, 5, 7 - トリメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b]
ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] ベンゼンスルホン
アミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 478. 31 (M+H)⁺

【0726】

実施例 218

N - { [(2 - { 4 - [2 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5, 7 - ジメチル - 3 H -
イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル }
- 4 - メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 534. 40 (M+H)⁺

【0727】

実施例 219

10

20

30

40

50

N- [({ 2- [4- (2-シクロブチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] -4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 518.38 (M+H)⁺

【0728】

実施例 220

N- [({ 2- [4- (2-シクロペンチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] -4-メチルベンゼンスルホンアミド, ホルメート

MS (ESI) m/z 532.44 (M+H)⁺

10

【0729】

実施例 221

4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

アセトン (3% H₂O, 0.3 mL) 中の 4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例 106, 150 mg, 0.265 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (50.5 mg, 0.265 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。沈殿したその結晶質固形物をろ過し、アセトン (0.05 mL x 5) で洗浄し、そして真空下で 40 °C で 2 時間乾燥して、白色固形物として標記化合物 158 mg (81%) を得た。

20

融点: 234.8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (1H, br. s), 8.35 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.35 (3H, m), 7.29 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J=7.9 Hz), 4.35 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.13 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.42 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.43 (3H, t, J=7.4 Hz)

30

【0730】

実施例 222

4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート・ベンゼンスルホネート

実施例 221 に記載の手順に従って、4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例 106) から標記化合物を調製した。

融点: 194.9 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.83 (1H, br. s), 8.39 (1H, s), 7.99-7.95 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41-7.36 (6H, m), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.34 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.14 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.41 (3H, s), 1.42 (3H, t, J=7.4 Hz)

40

【0731】

実施例 223

4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート・メタンスルホネート

50

実施例 2 2 1 に記載の手順に従って、4-(6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェネチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(実施例 1 0 6)から標記化合物を調製した。

融点: 1 7 2. 2 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9. 0 3 (1H, br. s), 8. 5 2 (1H, s), 7. 8 1 (2H, d, $J=8. 2\text{ Hz}$), 7. 5 6 (2H, d, $J=8. 2\text{ Hz}$), 7. 4 0 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 7. 3 9 (1H, s), 7. 2 9 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 4. 3 5 (2H, t, $J=6. 3\text{ Hz}$), 3. 1 6 (2H, q, $J=7. 6\text{ Hz}$), 3. 0 6 (2H, t, $J=6. 3\text{ Hz}$), 2. 9 4 (3H, s), 2. 4 1 (3H, s), 1. 4 5 (3H, t, $J=7. 6\text{ Hz}$)

10

【0 7 3 2】

実施例 2 2 4

5-アセチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール p-トルエンスルホネート

エタノール(0. 1 mL)中の5-アセチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール(実施例 7 8, 4 3 mg, 0. 0 8 5 mmol)及びp-トルエンスルホン酸(1 6. 2 mg, 0. 0 8 5 mmol)の混合物を、室温で1 6時間攪拌した。沈殿したその結晶質固形物をろ過し、エタノール(0. 0 5 mL x 5)で洗浄し、そして真空下で4 0 °Cで2時間乾燥して、白色固形物として標記化合物5 4 mg (9 1 %)を得た。

20

融点: 1 6 6. 7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9. 8 5 (1H, br. s), 8. 5 0 (1H, s), 8. 0 2 (1H, d, $J=8. 9\text{ Hz}$), 7. 8 6 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 7. 6 8 (2H, dd, $J=1. 8, 8. 2\text{ Hz}$), 7. 4 7 (2H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 3 6-7. 3 1 (3H, m), 7. 2 2 (2H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 1 7 (2H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 0 0 (1H, br. s), 3. 4 7-3. 3 9 (2H, m), 3. 1 4 (2H, q, $J=7. 3\text{ Hz}$), 2. 8 8 (2H, t, $J=6. 3\text{ Hz}$), 2. 5 8 (3H, s), 2. 3 5 (3H, s), 2. 3 4 (3H, s), 1. 4 5 (3H, t, $J=7. 6\text{ Hz}$)

30

【0 7 3 3】

実施例 2 2 5

5-アセチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール・ベンゼンスルホネート

実施例 2 2 4 に記載の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ベンゾイミダゾール(実施例 7 8)から標記化合物を調製した。

融点: 1 1 7. 7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9. 6 2 (1H, br. s), 8. 5 2 (1H, s), 8. 0 5-7. 9 6 (3H, m), 7. 6 7 (2H, d, $J=8. 2\text{ Hz}$), 7. 4 9-7. 4 3 (5H, m), 7. 3 7-7. 3 2 (3H, m), 7. 1 9 (2H, d, $J=8. 2\text{ Hz}$), 6. 9 2-6. 8 8 (1H, m), 3. 4 8-3. 4 2 (2H, m), 3. 1 7 (2H, q, $J=7. 6\text{ Hz}$), 2. 8 9 (2H, t, $J=6. 1\text{ Hz}$), 2. 6 1 (3H, s), 2. 3 5 (3H, s), 1. 4 9 (3H, t, $J=7. 6\text{ Hz}$)

40

【0 7 3 4】

実施例 2 2 6

4-クロロ-2-エチル-6-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-イミダゾ [4

50

， 5 - c] ピリジン

工程 1 : tert-ブチル 2 - { 4 - [(2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロ - 4 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エチルカーバメート

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (50 mL) 中の 2, 4-ジクロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロ - ピリジン (「 Ch or v at, R o b e r t J. ら, J. Med. Chem. , 1999, 42, 833」, 7.5 g, 36.2 mmol) 及び [2 - (4 - アミノ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert-ブチルエーテル (「 S t a r k, P e t e r A. ら, J. Med. Chem. , 1992, 35, 4264」, 1.14 g, 4.83 mmol) の混合物を、還流温度で 16 時間加熱した。冷却後、その混合物を濃縮した。残さをジクロロメタン (200 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 2) で洗浄した。その有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色固形物として標記化合物 310 mg (16 %) を得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 8.19 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.69 (1H, s), 4.62 (1H, br s), 3.43 - 3.37 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.37 (3H, s), 1.44 (9H, s)

【 0735 】

工程 2 : tert-ブチル 2 - { 4 - [(3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エチルカーバメート

実施例 6 の工程 1 に記載の手順に従って、tert-ブチル 2 - { 4 - [(2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロ - 4 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エチルカーバメート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.76 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 4.61 (1H, br s), 3.40 - 3.37 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.44 (9H, s)

【 0736 】

工程 3 : tert-ブチル 2 - [4 - (4 - クロロ - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチルカーバメート

トルエン (4.6 mL) 及びジクロロメタン (0.6 mL) 中の tert-ブチル 2 - { 4 - [(3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エチルカーバメート (工程 2, 238 mg, 0.63 mmol) 及び塩化プロピオニル (70 mg, 0.76 mmol) の混合物を還流温度で 1 時間加熱した。冷却後、その混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして 1 N - NaOH 水溶液 (30 mL × 2) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。トルエン (5.0 mL) 中のその残さ及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (5 mg, 0.026 mmol) を還流温度で 16 時間加熱した。冷却後、その混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) 溶離する P T L C によって精製して、褐色油状体として標記化合物 90 mg (34 %) を得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.81 (1H, s), 4.75 (1H, br s), 3.52 - 3.44 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【 0737 】

工程 4 : 2 - [4 - (4 - クロロ - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エタンアミン

ジクロロメタン（8.5 mL）中の *tert*-ブチル 2-[4-(4-クロロ-2-エチル-6-メチル-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イル)フェニル]エチルカーバメート（工程 3, 90 mg, 0.22 mmol）の攪拌した溶液に、トリフルオロ酢酸（1.0 mL, 13.0 mmol）を 0℃で添加し、そしてその混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、それから室温で 5 時間攪拌した。その混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン（50 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液（10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄した。その有機層を乾燥し（MgSO₄）、そして濃縮した。酢酸エチルで溶離する PTL C によって精製して、褐色油状体として標記化合物 50 mg（73%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.81 (1H, s), 3.09 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.83 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.55 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【0738】

工程 5: 4-クロロ-2-エチル-6-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2-[4-(4-クロロ-2-エチル-6-メチル-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イル)フェニル]エタンアミン（工程 4）から標記化合物を調製した。

融点: 163℃

MS (ESI) m/z: 512 [(MH)⁺], 510 [(M-H)⁻]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38-7.21 (6H, m), 6.78 (1H, s), 3.53-3.51 (2H, m), 2.91-2.89 (2H, m), 2.79 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.52 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz)

【0739】

実施例 227

2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール（実施例 42 の工程 4）から標記化合物を調製した。

融点: 158℃

MS (ESI) m/z: 493 [(MH)⁺], 491 [(M-H)⁻]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.76 (3H, s), 2.74 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.50 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.3 Hz)

【0740】

実施例 228

2-[4-(8-エチル-2,6-ジメチル-9*H*-PURIN-9-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程 1: 2-{4-[(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル)アミノ]フェニル}エタノール

THF (150 mL) 中の 4,6-ジクロロ-2-メチル-5-ニトロピリミジン（「Albertら, J. Chem. Soc., 1954, 3832」, 7.5 g, 36.1 mmol）の攪拌した溶液に、4-アミノフェニルエチルアルコール（2.47 g, 18

． 0 mmol) 及びトリエチルアミン (3.65 g, 36.1 mmol) を添加し、そしてその混合物を室温で1時間攪拌した。その反応を水 (10 mL) で急冷し、そしてその混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン／酢酸エチル (1 : 1 から 1 : 2 で勾配溶離) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固形物として標記化合物 4.0 g (72%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.34 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.57 (3H, s)

【0741】

10

工程2 : ジエチル・2- (6- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} -2-メチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル) プロパンジオエート

アセトン (61 mL) 中の2- {4- [(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程1, 2.0 g, 6.48 mmol) の攪拌した溶液に、マロン酸ジエチル (1.53 g, 9.54 mmol) を0℃で添加し、次いでNaOH水溶液 (11N, 2 mL, 22 mmol) を20分間かけて滴下した。添加後、その混合物を室温で1時間攪拌した。その反応を水 (120 mL) で急冷し、そして酢酸を添加してpH値を8.0に調製した。その全体を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。トルエンを用いた共沸蒸留により過剰のマロン酸ジエチルを除去して、褐色油状体として標記化合物 3.26 g (72%) を得た。

20

MS (EI) m/z : 432 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.15 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.36 (1H, s), 4.31 (4H, q, J = 7.1 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.56 (3H, s), 1.32 (6H, t, J = 7.1 Hz)

【0742】

工程3 : 2- {4- [(2, 6-ジメチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル) アミノ] フェニル} エタノール

30

水性2N-HCl (15 mL) 中のジエチル・2- (6- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} -2-メチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル) プロパンジオエート (工程2, 2.0 g, 6.48 mmol) の混合物を、還流温度で5時間加熱した。冷却後、その反応を飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) で急冷し、そしてその全体を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン／酢酸エチル (1 : 1 から 0 : 100 で勾配溶離) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固形物として標記化合物 1.33 g (71%) を得た。

MS (EI) m/z : 288 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.81 (1H, s), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.92-3.86 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.76 (3H, s), 2.56 (3H, s)

40

【0743】

工程4 : 2- {4- [(5-アミノ-2, 6-ジメチル-4-ピリミジニル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例6の工程1に記載の手順に従って、2- {4- [(2, 6-ジメチル-5-ニトロ-4-ピリミジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 258 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.14 (1H, s), 7.63 (2H, d, J =

50

8. 6 H z), 7. 1 2 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 4. 6 7 (2 H, b r. s), 3. 5 8 (2 H, t, J = 7. 3 H z), 2. 6 7 (2 H, t, J = 7. 2 H z), 2. 2 8 (3 H, s), 2. 2 0 (3 H, s)

【0744】

工程5: 2- [4- (8-エチル-2, 6-ジメチル-9H-プリン-9-イル) フェニル] エチル・プロパノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、2- {4- [(5-アミノ-2, 6-ジメチル-4-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 4 4 (2 H, d, J = 8. 2 H z), 7. 3 1 (2 H, d, J = 8. 2 H z), 4. 3 7 (2 H, t, J = 6. 9 H z), 3. 0 6 (2 H, t, J = 6. 8 H z), 2. 8 4 (3 H, s), 2. 8 2 (2 H, q, J = 7. 4 H z), 2. 7 0 (3 H, s), 2. 3 5 (2 H, q, J = 7. 6 H z), 1. 3 1 (3 H, t, J = 7. 6 H z), 1. 1 5 (3 H, t, J = 7. 6 H z)

【0745】

工程6: 2- [4- (8-エチル-2, 6-ジメチル-9H-プリン-9-イル) フェニル] エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- [4- (8-エチル-2, 6-ジメチル-9H-プリン-9-イル) フェニル] エチル・プロパノエート (工程5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 4 6 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 7. 3 1 (2 H, d, J = 8. 3 H z), 3. 9 9-3. 9 2 (2 H, m), 2. 9 9 (2 H, t, J = 6. 4 H z), 2. 8 5 (3 H, s), 2. 8 3 (2 H, q, J = 7. 5 H z), 2. 7 0 (3 H, s), 1. 3 2 (3 H, t, J = 7. 3 H z)

【0746】

工程7: 2- [4- (8-エチル-2, 6-ジメチル-9H-プリン-9-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- [4- (8-エチル-2, 6-ジメチル-9H-プリン-9-イル) フェニル] エタノール (工程6) から標記化合物を調製した。

融点: 162℃

MS (ESI) m/z : 494 [(MH)⁺], 492 [(M-H)⁻]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 9 4 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 7. 3 4 (2 H, d, J = 8. 1 H z), 7. 2 4 (2 H, d, J = 8. 6 H z), 7. 1 8 (2 H, d, J = 8. 4 H z), 4. 3 6 (2 H, t, J = 6. 4 H z), 2. 9 7 (2 H, t, J = 6. 2 H z), 2. 8 6 (3 H, s), 2. 7 9 (2 H, q, J = 7. 6 H z), 2. 6 4 (3 H, s), 2. 4 4 (3 H, s), 1. 2 8 (3 H, t, J = 7. 6 H z)

【0747】

実施例229

2- [4- (4, 6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 2- [4- (4, 6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル・ベンゾエート

2- {4- [(3-アミノ-2, 6-ジメチル-4-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (実施例42の工程2, 500mg, 1. 94mmol)、安息香酸 (4. 45g, 36. 4mmol)、及び無水安息香酸 (4. 8g, 21. 2mmol) の混合物を120℃で4時間加熱した。冷却後、その混合物をジクロロメタン (100mL) で希釈した。その溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物813mg (94%) を得た。

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z : 447 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02–7.21 (14H, m), 6.87 (1H, s), 4.61 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.96 (3H, s), 2.61 (3H, s)

【0748】

工程2: 2-[4-(4,6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(4,6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル・ベンゾエート(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57–7.18 (9H, m), 6.87 (1H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 2.59 (3H, s)

【0749】

工程3: 2-[4-(4,6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(4,6-ジメチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

融点: 194°C

MS (ESI) m/z : 541 [$(M\text{H})^+$], 539 [$(M-H)^-$]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.46–6.95 (11H, m), 6.77 (1H, s), 4.35 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.03 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 2.42 (3H, s)

【0750】

実施例230

2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート

実施例229の工程1に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-2,6-ジメチル-4-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール(実施例42の工程2)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.71 (1H, s), 4.38 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.74–1.55 (4H, m), 1.41–1.24 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.84 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

【0751】

工程2: 2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル・ペンタノエート(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.72 (1H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H

10

20

30

40

50

, t, J = 7.6 Hz), 2.54 (3H, s), 1.76-1.64 (2H, m), 1.39-1.25 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【0752】

工程3: 2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート
実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

融点: 162℃

MS (ESI) m/z: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻]

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, s), 4.34 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.03 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.72-1.62 (2H, m), 1.36-1.24 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz)

10

【0753】

実施例231

2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

20

メタノール中の2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(実施例230)の溶液に、TsOH (1.0 eq.)を添加した。得られた混合物を室温で5分間攪拌し、そして濃縮した。残った固形物を収集し、そして減圧下、50℃で乾燥させて、白色固形物として標記化合物を得た。:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89-7.86 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, s), 4.34 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.12 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.80 (3H, s), 2.77 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.42 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.78-1.68 (2H, m), 1.39-1.27 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz)

30

【0754】

実施例232

2-[4-(4,6-ジメチル-2-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-{4-[4,6-ジメチル-2-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]フェニル}エチル2-メチルプロパノエート

40

実施例229の工程1に記載の手順に従って、2-{4-[4,6-ジメチル-2-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]フェニル}エタノール(実施例42の工程2)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.66 (1H, s), 4.38 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.12-3.02 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.61-2.48 (1H, m), 1.33 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (6H, d, J = 7.0 Hz)

【0755】

50

工程 2 : 2 - { 4 - [4 , 6 - ジメチル - 2 - (1 - メチルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [4 , 6 - ジメチル - 2 - (1 - メチルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル・2 - メチルプロパノエート (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (2 H , d , $J = 8.2 \text{ Hz}$) , 7.25 (2 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 6.68 (1 H , s) , 4.00 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 3.13 - 3.04 (1 H , m) , 3.02 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 2.88 (3 H , s) , 2.53 (3 H , s) , 1.33 (6 H , d , $J = 7.0 \text{ Hz}$)

【 0 7 5 6 】

10

工程 3 : 2 - { 4 - [4 , 6 - ジメチル - 2 - (1 - メチルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [4 , 6 - ジメチル - 2 - (1 - メチルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点 : 213 °C

MS (ESI) m/z : 507 [(MH) $^+$] , 505 [(M-H) $^-$]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.80 (2 H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 7.51 (2 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.34 (2 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.29 (2 H , d , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.01 (1 H , s) , 4.26 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 3.15 - 3.09 (1 H , m) , 3.00 (2 H , t , $J = 6.4 \text{ Hz}$) , 2.90 (3 H , s) , 2.58 (3 H , s) , 2.36 (3 H , s) , 1.33 (6 H , d , $J = 6.8 \text{ Hz}$)

20

【 0 7 5 7 】

実施例 233

2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1 : 2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル 2 , 2 - ジメチルプロパノエート

30

実施例 229 の工程 1 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(3 - アミノ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エタノール (実施例 42 の工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2 H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 7.26 (2 H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 6.35 (1 H , s) , 4.38 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 3.08 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 2.87 (3 H , s) , 2.50 (3 H , s) , 1.34 (9 H , s) , 1.17 (9 H , s)

【 0 7 5 8 】

40

工程 2 : 2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル・2 , 2 - ジメチルプロパノエート (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2 H , d , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.27 (2 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 6.38 (1 H , s) , 4.00 (2 H , t , $J = 6.4 \text{ Hz}$) , 3.01 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 2.87 (3 H , s) , 2.50 (3 H , s) , 1.34 (9 H , s)

【 0 7 5 9 】

50

工程 3 : 2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] フェニル } エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点 : 2 2 6 °C

MS (ESI) m/z : 5 2 1 [(MH)⁺] , 5 1 9 [(M-H)⁻]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7 . 7 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 4 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 1 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 5 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 6 . 5 5 (1 H , s) , 4 . 2 0 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 9 5 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 7 4 (3 H , s) , 2 . 4 4 (3 H , s) , 2 . 3 6 (3 H , s) , 1 . 2 7 (9 H , s)

【 0 7 6 0 】

実施例 2 3 4

2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1 : 2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル・シクロヘキサカルボキシレート

実施例 2 29 の工程 1 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [(3 - アミノ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジニル) アミノ] フェニル } エタノール (実施例 4 2 の工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7 . 4 4 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 2 4 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 6 . 6 5 (1 H , s) , 4 . 3 9 (2 H , t , J = 6 . 8 H z) , 3 . 0 8 (2 H , t , J = 6 . 8 H z) , 2 . 8 8 (3 H , s) , 2 . 5 4 (3 H , s) , 2 . 7 1 - 1 . 2 1 (2 2 H , m)

【 0 7 6 1 】

工程 2 : 2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル・シクロヘキサカルボキシレート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7 . 4 6 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 2 5 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 6 . 6 8 (1 H , s) , 4 . 0 1 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 3 . 0 2 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 2 . 8 8 (3 H , s) , 2 . 7 2 - 2 . 7 0 (1 H , m) , 2 . 5 4 (3 H , s) , 2 . 3 0 - 1 . 1 5 (1 0 H , m)

【 0 7 6 2 】

工程 3 : 2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点 : 1 6 8 °C

MS (ESI) m/z : 5 4 7 [(MH)⁺] , 5 4 5 [(M-H)⁻]

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7 . 9 7 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 2 9 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 1 9 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 7 7 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 6 . 5 3 (1 H , s) , 4 . 3 3 (2 H , t , J = 5 . 3 H z) , 3 . 0 9 (3 H , s) , 2 . 9 7 (2 H , t , J = 5 . 5 H z) , 2 . 6 5 - 2 . 5 5 (1 H , m) , 2 . 5 0 (3 H , s) , 2 . 4 2 (3 H , s) , 1 . 7 7 - 1 . 1 8 (1

10

20

30

40

50

0 H, m)

【0763】

実施例 235

2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホンカルバメート

工程 1: 2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エチル 4-フェニルブタノエート

実施例 229 の工程 1 に記載の手順に従って、2- {4- [(3-アミノ-2, 6-ジメチル-4-ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (実施例 42 の工程 2) から標記化合物を調製した。 10

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.15 (10H, m), 7.06 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.70 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.88 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.68-2.60 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.36 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.09-1.91 (4H, m)

【0764】

工程 2: 2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エタノール 20

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エチル・4-フェニルブタノエート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.15 (5H, m), 7.07 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.72 (1H, s), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 2.11-2.00 (2H, m)

【0765】

工程 3: 2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホンカルバメート 30

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [4, 6-ジメチル-2- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル] フェニル} エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点: 175°C

MS (ESI) m/z: 583 [(MH)⁺], 581 [(M-H)⁻]

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 7.95 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30-7.14 (7H, m), 7.03 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.64 (1H, s), 4.33 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.00 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.51 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.07-1.97 (2H, m) 40

【0766】

実施例 236

4-メチル-N- { [(2- {4- [5- (メチルオキシ) -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} ベンゼンスルホンアミド p-トルエンスルホネート

工程 1: 2- {4- [5- (メチルオキシ) -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール 50

エタノール（４５ｍＬ）中の２－（４－〔２－アミノ－４－（メチルオキシ）フェニル〕アミノ）フェニル）エタノール（実施例７１の工程２，１．９５ｇ，７．５６ｍｍｏｌ）及びピラゾール－３－カルボアルデヒド（７２６ｍｇ，７．５６ｍｍｏｌ）の混合物を、還流温度で２時間加熱した。冷却した後、その混合物を濃縮した。その残さの混合物及び四酢酸鉛（４．６１ｇ，８．３２ｍｍｏｌ）のベンゼン（５０ｍＬ）中の混合物を、室温で１６時間攪拌した。その混合物を飽和ＮａＨＣＯ_３水溶液（１５０ｍＬ）で急冷した。その全体を酢酸エチル（１５０ｍＬ×４）で抽出した。その有機層を水（１００ｍＬ×５）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ_４）、そして濃縮した。ジクロロメタン／メタノール（２０：１から１０：１で勾配溶離）で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄褐色固形物として標記化合物４０８ｍｇ（１６％）を得た。

MS (EI) m/z : 334 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.6 (1H, br. s), 7.43 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.34 (1H, br. s), 3.85-3.81 (5H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.6 Hz)

【0767】

工程２：１－〔４－（２－クロロエチル）フェニル〕－５－（メチルオキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール

実施例１の工程７に記載の手順に従って、２－〔４－〔５－（メチルオキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－１－イル〕フェニル〕エタノール（工程１）から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 352 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.96 (0.5H, s), 8.11 (0.5H, d, J = 2.9 Hz), 7.50 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.46-7.34 (5H, m), 7.05 (1H, dd, J = 16.5, 8.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.4, 9.0, 2.4 Hz), 6.71 (0.5H, dd, J = 2.9, 1.1 Hz), 5.81 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.22 (2H, t, J = 7.0 Hz)

【0768】

工程３：１－〔４－（２－アジドエチル）フェニル〕－５－（メチルオキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール

実施例１の工程８に記載の手順に従って、１－〔４－（２－クロロエチル）フェニル〕－５－（メチルオキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（工程２）から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 359 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 14.05 (1H, br. s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 5.81 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.9 Hz)

【0769】

工程４：２－〔４－〔５－（メチルオキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－１－イル〕フェニル〕エチルアミン

実施例１の工程９に記載の手順に従って、１－〔４－（２－アジドエチル）フェニル〕－５－（メチルオキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（工程３）から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 333 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43-7.29 (5H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (1H, dd,

$J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$), $5.81 (1\text{H}, s)$, $3.80 (3\text{H}, s)$, $3.09 (2\text{H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$, $2.90 (2\text{H}, t, J = 6.8 \text{ Hz})$

【0770】

工程5：4-メチル-N-{[(2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチルアミン(工程4)から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : $531 [(MH)^+]$, $529 [(M-H)^-]$

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: $7.77 (2\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$, $7.44 (1\text{H}, s)$, $7.24 (2\text{H}, d, J = 7.5 \text{ Hz})$, $7.14-7.07 (5\text{H}, m)$, $6.98 (1\text{H}, d, J = 9.0 \text{ Hz})$, $6.88 (1\text{H}, d, J = 9.0 \text{ Hz})$, $6.10 (1\text{H}, s)$, $3.83 (3\text{H}, s)$, $3.57-3.55 (2\text{H}, m)$, $2.88-2.84 (2\text{H}, m)$, $2.35 (3\text{H}, s)$

10

【0771】

工程6：4-メチル-N-{[(2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド p-トルエンスルホンアミド・モノ-p-トルエンスルホネート

20

実施例231に記載の手順に従って、4-メチル-N-{[(2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: $12.65 (1\text{H}, s)$, $9.99 (1\text{H}, s)$, $7.87 (2\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.78 (2\text{H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$, $7.50 (2\text{H}, d, J = 9.0 \text{ Hz})$, $7.39 (2\text{H}, d, J = 8.4 \text{ Hz})$, $7.20 (2\text{H}, d, J = 7.9 \text{ Hz})$, $7.18 (2\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.08-6.93 (5\text{H}, m)$, $6.44 (1\text{H}, s)$, $3.76 (3\text{H}, s)$, $3.42-3.40 (2\text{H}, m)$, $2.92-2.88 (2\text{H}, m)$, $2.86 (6\text{H}, s)$

30

【0772】

実施例237

2-{4-[5-メチルオキシ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

工程1：2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エタノール(実施例236の工程1)から標記化合物を調製した。

40

MS (ESI) m/z : $532 [(MH)^+]$, $530 [(M-H)^-]$

$^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6) \delta$: $7.75 (2\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.58 (2\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.38 (2\text{H}, d, J = 7.8 \text{ Hz})$, $7.33-7.21 (3\text{H}, m)$, $7.22 (2\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $6.96 (1\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $6.88 (1\text{H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $4.26-4.24 (2\text{H}, m)$, $3.82 (3\text{H}, s)$, $2.95-2.93 (2\text{H}, m)$, $2.34 (3\text{H}, s)$

【0773】

工程2：2-{4-[5-(メチルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(4-メチルフェニル)スルホニ

50

ルカーバメート モノ-p-トルエンスルホネート

実施例 231 に記載の手順に従って、2- {4- [5- (メチルオキシ) -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.80-7.65 (6H, m), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.26 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.37-4.33 (2H, m), 3.03-2.99 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.31 (3H, s)

【0774】

10

実施例 238

2- {4- [6-クロロ-2- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

ジクロロメタン (45 mL) 中の 2- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノール (実施例 104 の工程 2, 1.0 g, 2.77 mmol) の攪拌した溶液に、p-トルエンスルホニルイソシアネート (574 mg, 2.91 mmol) を添加し、そしてその混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を水 (100 mL) で急冷した。その有機層を分離した。水性層をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。一体としたその有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (2:1 から 1:1 で勾配溶離) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色固形物として標記化合物 1.51 g (98%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.68 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 4.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.45 (3H, s)

30

【0775】

工程 2: 2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

メタノール (250 mL) 中の 2- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (工程 1, 1.51 g, 2.71 mmol) の攪拌した溶液に、炭素上 5% 白金硫化物 (600 mg) を添加した。その混合物を水素雰囲気下 (4 atm)、室温で 5 時間攪拌した。前記パラジウム触媒をろ過により取り除き、そしてジクロロメタン (100 mL) で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、褐色油状体として標記化合物 1.46 g (99%) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.06 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.2 Hz), 5.40 (2H, s), 4.26 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.44 (3H, s)

【0776】

工程 3: 2- (4- { [5-クロロ-2- { [(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

ジクロロメタン (1.7 mL) 中の 2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリ

50

フルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホ
 ニルカーバメート (工程2, 200mg, 0.379mmol) の攪拌した溶液に、ジク
 ロロメタン (1.7mL) 中の1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (63.8mg, 0.455mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (118mg, 0.909mmol) の溶液を添加し、次いでその混合物に、DMF (2.5mL) 中のHOBt (61.5mg, 0.455mmol) 及びHBTU (431mg, 1.14mmol) の溶液を添加し、そしてその混合物を室温で20時間攪拌した。その混合物を水 (100mL) で急冷した。その全てを酢酸エチル (100mL×3) で抽出した。その一体とした有機層を水 (100mL×3) 及びブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離するPTLCによって精製して、赤色固形物として標記化合物145mg (59%) を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.1Hz), 7.04 (2H, d, J=8.3Hz), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 6.72 (1H, s), 6.60 (1H, s), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (3H, s), 2.84-2.80 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.30 (3H, s)

【0777】

工程4: 2- {4- [6-クロロ-2- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

20

2N-NaOH (1mL) 及びエタノール (2mL) 中の2- (4- { [5-クロロ-2- { [(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (工程3, 145mg, 0.223mmol) の混合物を50℃で85時間攪拌した。冷却後、2N-HClを加えることによって、そのpH値を4.0に調製した。その混合物を水 (80mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (80mL×3) で抽出した。その一体とした有機層をブライン (50mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (1:3) で溶離するPTLCによって精製して、赤色固形物として標記化合物30mg (21%) を得た。

30

MS (ESI) m/z: 632 [(MH)⁺], 630 [(M-H)⁻]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4Hz), 7.34-7.24 (6H, m), 7.19 (1H, s), 5.81 (1H, s), 4.40 (2H, t, J=6.8Hz), 3.76 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=6.4Hz), 2.41 (3H, s), 2.20 (3H, s)

【0778】

実施例239

N- [({2- [4- (2-ブチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] -4-メチルベンゼンスルホンアミド

40

工程1: 2-ブチル-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2- [4- (2-ブチル-4, 6-ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] エタノール (実施例230の工程2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 341 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, J=8.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2Hz), 6.73 (1H, s), 3.82 (2H, t, J=7.1Hz), 3.22 (2H, t, J=7.1Hz), 2.89 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=8.2Hz), 2.58 (3H, s), 1.76-1.64 (2H, m), 1

50

. 39-1.25 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz)

【0779】

工程2: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、2-ブチル-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(工程1)から標記化合物を調製した。

MS(EI)m/z: 348 (M⁺)

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.72 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.74-1.63 (2H, m), 1.38-1.24 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz)

【0780】

工程3: 2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチルアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(工程2)から標記化合物を調製した。

MS(EI)m/z: 322 (M⁺)

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.72 (1H, s), 3.10-3.04 (2H, m), 2.90-2.86 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.55 (3H, s), 1.74-1.64 (2H, m), 1.35-1.25 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz)

【0781】

工程4: N-[({2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル} アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチルアミン(工程3)から標記化合物を調製した。

MS(ESI)m/z: 520 [(MH)⁺], 518 [(M-H)⁻]

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.77 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.19 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.76 (1H, s), 3.57-3.51 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.73-1.62 (2H, m), 1.36-1.23 (2H, m), 0.82 (3H, t, J=7.3 Hz)

【0782】

工程5: N-[({2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル} アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド モノ-p-トルエンズルホネート

実施例231に記載の手順に従って、N-[({2-[4-(2-ブチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル} アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 9.85 (1H, br. s), 7.78 (4H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27-7.13 (6H, m), 7.01 (1H, s), 3.45-.343 (2H, m), 3.03 (3H, s)

, 2.89-2.87 (2H, m), 2.79-2.73 (5H, m), 2.36 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.74-1.65 (2H, m), 1.35-1.23 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.2 Hz)

【0783】

実施例240

2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート・モノ-ヒドロクロライド

メタノール(4 mL)中の2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(実施例7, 694 mg, 1.37 mmol)の溶液に、メタノール性10% HCl 溶液(2 mL)を室温で添加した。この混合物を濃縮し、そしてジエチルエーテルで処理し、少し黄色の固形物として標記化合物624 mg (90%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.92 (1H, br. s), 7.76 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.39 (6H, m), 7.26 (1H, br. s), 4.98-4.88 (1H, m), 2.94-2.83 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz)

MS (ESI) m/z: 507 [(MH)⁺], 505 [(M-H)⁻]

【0784】

実施例241

N-{[(2-{4-[5,7-ジメチル-2-(3-フェニルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド

N-{[(2-{4-[3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド(実施例162の工程4, 86 mg, 0.19 mmol)、4-フェニル酪酸(37 mg, 0.23 mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(40 mg, 0.21 mmol)の混合物を、室温で5日間攪拌した。その混合物を濃縮して、オレンジ色シロップを得た。この物質をトルエン(8 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(3 mg, 0.02 mmol)を添加し、次いで還流温度下で5時間攪拌した。その混合物をジクロロメタンで希釈し、そして希塩酸で洗浄した。その有機層を濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(1:3)で展開するTLCにより精製して、無色固形物として標記化合物32 mg (29%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.01 (11H, m), 6.91 (1H, s), 3.52-3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.71-2.65 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.58-2.53 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.00-1.90 (2H, m)

MS (ESI) m/z: 582 [(MH)⁺], 580 [(M-H)⁻]

【0785】

実施例242

N-{[(2-{4-[5,7-ジメチル-2-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例241に記載の手順に従って、N-{[(2-{4-[3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド(実施例162の工程4)及び3-ベンゾイルプロピオン酸から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04–7.14 (11H, m), 6.90 (1H, s), 6.20–6.15 (1H, m), 3.50–3.38 (4H, m), 3.03–2.81 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.41 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 596 [(MH) $^+$], 594 [(M–H) $^-$]

【0786】

実施例 243

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル 3-ピリジニルスルホニルカーバメート

工程 1: 2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルフェニルカーボネート 10

ジクロロメタン (20 mL) 及びピリジン (2 mL) 中の 2- [4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エタノール (実施例 104 の工程 4, 3.90 g, 10.6 mmol) の攪拌した溶液に、クロロギ酸フェニル (1.6 mL, 12.7 mmol) を滴下し、そしてその混合物を、室温で 16 時間攪拌した。その反応混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (3:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色シロップとして標記化合物 4.2 g (82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.53–7.15 (10H, m), 4.56 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 20

MS (EI) m/z : 488 (M^+)

【0787】

工程 2: 2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル 3-ピリジニルスルホニルカーバメート

DMF (3 mL) 中の 3-ピリジンスルホンアミド (「Rafik, Karaman ら; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 4889», 120 mg, 0.76 mmol) の攪拌した溶液に、NaH (60% オイル分散液, 27 mg, 0.68 mmol) を室温で添加した。10 分間後、フェニル・2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルカーバメート (工程 1, 313 mg, 0.64 mmol) を添加し、そしてその混合物を 80 °C で 9 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、そして水及びブラインで洗浄した。その有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (6:1) で展開する TLC 及びジクロロメタン/メタノール (10:1) で展開する TLC によって精製して、無色固形物として標記化合物 67 mg (19%) を得た 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.18 (1H, s), 8.73–8.72 (1H, m), 8.32–8.29 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.40–7.15 (6H, m), 4.33–4.29 (2H, m), 2.99–2.94 (2H, m), 2.78–2.71 (2H, m), 1.35–1.32 (3H, m) 40

MS (ESI) m/z : 553 (MH^+), 551 ([M–H] $^-$)

【0788】

実施例 244

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル 2-ピリジニルスルホニルカーバメート

実施例 243 の工程 2 に記載の手順に従って、2-ピリジンスルホンアミド (Naito, T. ら; Chem. Pharm. Bull., 1955, 3, 38) 及び 2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルカーバメート (実施例 243 の工程 1) から標記化合物を調製した。 50

融点：127.0－130.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.76－8.73 (1H, m), 8.24－8.21 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.03－7.97 (1H, m), 7.62－7.56 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 4.37 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 553 (MH^+), 551 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【0789】

実施例 245

10

2－{4－[6－クロロ－2－エチル－5－(トリフルオロメチル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エチル4－ピリジンスルホンカルバメート

実施例 243 の工程 2 に記載の手順に従って、4－ピリジンスルホンアミド (Comrie, A. M. ら; J. Chem. Soc., 1958, 3514) 及び 2－[4－(2－エチル－5, 7－ジメチル－3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル)フェニル]エチルカルバメート (実施例 243 の工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.82 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 4.34 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

20

MS (ESI) m/z : 553 (MH^+), 551 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【0790】

実施例 246

2－[4－(5－アセチル－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル)フェニル]－1－メチルエチル (4－メチルフェニル)スルホンカルバメート

工程 1: 1－(4－{[4－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]アミノ}－3－ニトロフェニル)エタノン

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、1－(4－クロロ－3－ニトロフェニル)エタノン及び 1－(4－アミノフェニル)－2－プロパノール (実施例 6 の工程 1) から標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85 (1H, br. s), 8.83－8.82 (1H, m), 7.99－7.95 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.13－4.04 (1H, m), 2.87－2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0791】

工程 2: 1－(3－アミノ－4－{[4－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]アミノ}フェニル)エタノン

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、1－(4－{[4－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]アミノ}－3－ニトロフェニル)エタノン (工程 1) から標記化合物を調製した。

40

MS (EI) m/z : 284 (M^+)

【0792】

工程 3: 2－[4－(5－アセチル－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル)フェニル]－1－メチルエチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、1－(3－アミノ－4－{[4－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]アミノ}フェニル)エタノン (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41－8.40 (1H, m), 8.83－8.82

50

(1 H, m), 7.92–7.89 (1 H, m), 7.43 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12–7.09 (1 H, m), 5.25–5.18 (1 H, m), 3.07–2.88 (2 H, m), 2.80 (2 H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.68 (3 H, s), 2.34–2.26 (2 H, m), 1.37 (3 H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.10 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz)

【0793】

工程4: 1- {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシプロピル) フェニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- [4- (5-アセチル-2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] -1-メチルエチル・プロパノエート (工程3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (1 H, s), 7.89–7.86 (1 H, m), 7.47 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13–7.10 (1 H, m), 4.23–4.13 (1 H, m), 2.94–2.86 (2 H, m), 2.80 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.66 (3 H, s), 1.39–1.33 (6 H, m)

【0794】

工程5: 2- [4- (5-アセチル-2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、1- {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシプロピル) フェニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン (工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1 H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.91–7.86 (3 H, m), 7.32–7.24 (4 H, m), 7.17 (2 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.09–5.03 (1 H, m), 2.99–2.75 (2 H, m), 2.77 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.67 (3 H, s), 2.37 (3 H, s), 1.33 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.21 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz)

MS (ESI) m/z : 520 (MH^+), 518 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【0795】

実施例247

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 1- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2-プロパノール

実施例162の工程1に記載の手順に従って、2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゾトリフルオライド及び1- (4-アミノフェニル) -2-プロパノール (実施例6の工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.69 (1 H, br. s), 8.58 (1 H, s), 7.36 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1 H, s), 4.13–4.06 (1 H, m), 2.88–2.73 (2 H, m), 1.48 (1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 1.30 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz)

【0796】

工程2: 1- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2-プロパノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、1- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2-プロパノール (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.05–3.98 (1H, m), 2.79–2.61 (2H, m), 1.26 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)

【0797】

工程3: 2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル・プロパノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、1- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2-プロパノール (工程2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 438 (M^+)

【0798】

工程4: 1- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -2-プロパノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル・プロパノエート (工程3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 4.20–4.10 (1H, m), 2.95–2.83 (2H, m), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.56 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0799】

工程5: 2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、1- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -2-プロパノール (工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 5.06–5.00 (1H, m), 3.04–2.74 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.23 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 580 ($M\text{H}^+$), 578 ($[M-H]^-$)

【0800】

実施例248

(1S) -2- [4- (5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: (2S) -1- (4-ニトロフェニル) -2-プロパノール及び (1R) -1-メチル-2- (4-ニトロフェニル) エチル・プロパノエート

ベンゼン (34 mL) 中の 1- (4-ニトロフェニル) -2-プロパノール (「Schadt, F. L. ら, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 228」, 2.5 g, 13.8 mmol) 及び無水プロパン酸 (1.8 g, 13.8 mmol) の混合物にリパーゼ PS/セライト (0.5 g, 「Bianichhi, D. ら, J. Org. Chem. 1988, 53, 5531」) を添加した。得られた混合物を室温で72時間攪拌した。その反応混合物をセライトのパッドを通じてろ過した。その濾液を水性飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄した。その有機層を乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/ジエチルエーテル (4:1 から 1:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、少し黄色の油状体として (1R) -1-メチル-2

10

20

30

40

50

－（４－ニトロフェニル）エチル・プロパノエート 1.91 g (58%) を得、そして無色針状体として (2S)－1－（４－ニトロフェニル）－２－プロパノール (93% e. e.) 1.14 g (46%) を得た。(2S)－1－（４－ニトロフェニル）－２－プロパノール 1.14 g をヘキサン／ジエチルエーテルから再結晶化し、無色針状体 (99% e. e.) 617 mg を得た。

【0801】

(1R)－1－メチル－２－（４－ニトロフェニル）エチル・プロパノエート：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.22–5.11 (1H, m), 3.04–2.87 (2H, m), 2.30–2.19 (2H, m), 1.26 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

(2S)－1－（４－ニトロフェニル）－２－プロパノール：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.14–4.04 (1H, m), 2.92–2.79 (2H, m), 1.49 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$)

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} + 31.0^\circ$ (c 1.00, ジエチルエーテル)

【0802】

工程 2: (2S)－1－（４－アミノフェニル）－２－プロパノール

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、(2S)－1－（４－ニトロフェニル）－２－プロパノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.00 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.99–3.89 (1H, m), 3.60 (2H, br. s), 2.73–2.52 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0803】

工程 3: 1－[4－（{4－[(2S)－２－ヒドロキシプロピル]フェニル}アミノ）－３－ニトロフェニル]エタノン

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、1－（４－クロロ－３－ニトロフェニル）エタノン及び (2S)－1－（４－アミノフェニル）－２－プロパノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85 (1H, br. s), 8.83–8.82 (1H, m), 7.99–7.95 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.13–4.04 (1H, m), 2.87–2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0804】

工程 4: 1－[3－アミノ－４－（{4－[(2S)－２－ヒドロキシプロピル]フェニル}アミノ）フェニル]エタノン

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、1－[4－（{4－[(2S)－２－ヒドロキシプロピル]フェニル}アミノ）－３－ニトロフェニル]エタノン (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 284 (M^+)

【0805】

工程 5: (1S)－２－[4－（５－アセチル－２－エチル－1H-ベンゾイミダゾール－1-イル）フェニル]－1-メチルエチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、1－[3－アミノ－４－（{4－[(2S)－２－ヒドロキシプロピル]フェニル}アミノ）フェニル]エタノン (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41–8.40 (1H, m), 8.83–8.82 (1H, m), 7.92–7.89 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12–7.09 (1H, m), 5.25–5.18 (1H, m), 3.07–2.88 (2H, m), 2.80 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.34–2.26 (2H, m), 1.37 (3H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)

【0806】

工程6: 1-(2-エチル-1-{4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)エタノン

実施例1の工程6に記載の手順に従って、(1S)-2-[4-(5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-1-メチルエチル・プロパノエート (工程5) から標記化合物を調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.22–4.12 (1H, m), 2.94–2.89 (2H, m), 2.80 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.69 (3H, s), 2.42 (1H, br. s), 1.37 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.2$ Hz)

工程7: (1S)-2-[4-(5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート 20

実施例3に記載の手順に従って、1-(2-エチル-1-{4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)エタノン (工程6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.91–7.86 (3H, m), 7.32–7.24 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.09–5.03 (1H, m), 2.99–2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 6.1$ Hz)

MS (ESI) m/z : 520 (MH^+), 518 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 30

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = 3.09^\circ$ (c 0.120, メタノール)

【0807】

実施例249

(1R)-2-[4-(5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: (2R)-1-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノール>

エタノール (20 mL) 中の (1R)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル・プロパノエート (実施例248の工程1, 1.91 g, 8.05 mmol) の溶液に水性 2N-NaOH (5 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合液を水に注ぎ、ジエチルエーテル (2×50 mL) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮した。ヘキサン/ジエチルエーテル (1:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色固形物として標記化合物 (79% e. e.) 1.16 g (80%) を得た。ヘキサン/ジエチルエーテルから再結晶化し、無色針状体 (99% e. e.) 717 mg を得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.14–4.04 (1H, m), 2.92–2.79 (2H, m), 1.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.1$ Hz)

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = 32.6^\circ$ (c 1.00, ジエチルエーテル)

【0808】

工程 2 : (2 R) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - プロパノール

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、(2 R) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - プロパノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.00 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.99-3.89 (1H, m), 3.60 (2H, br. s), 2.73-2.52 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0809】

工程 3 : 1 - [4 - ({4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } アミノ) - 3 - ニトロフェニル] エタノン

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) エタノン及び (2 R) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - プロパノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.85 (1H, br. s), 8.83-8.82 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.13-4.04 (1H, m), 2.87-2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0810】

工程 4 : 1 - [3 - アミノ - 4 - ({4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } アミノ) フェニル] エタノン

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、1 - [4 - ({4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } アミノ) - 3 - ニトロフェニル] エタノン (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 284 (M^+)

【0811】

工程 5 : (1 R) - 2 - [4 - (5 - アセチル - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、1 - [3 - アミノ - 4 - ({4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } アミノ) フェニル] エタノン (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.41-8.40 (1H, m), 8.83-8.82 (1H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12-7.09 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 3.07-2.88 (2H, m), 2.80 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 1.37 (3H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.10 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0812】

工程 6 : 1 - (2 - エチル - 1 - {4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) エタノン

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、(1 R) - 2 - [4 - (5 - アセチル - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル・プロパノエート (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.39 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.6, 1.1\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.22-4.12 (1H, m), 2.94-2.89 (2H, m), 2.80 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.42 (1H, br. s), 1.37 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0813】

10

20

30

40

50

工程 7: (1R) - 2 - [4 - (5 - アセチル - 2 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、1 - (2 - エチル - 1 - {4 - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) エタノン (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, d, $J = 1.1\text{ Hz}$), 7.91 - 7.86 (3H, m), 7.32 - 7.24 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 5.09 - 5.03 (1H, m), 2.99 - 2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.21 (3H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 520 (MH^+), 518 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$[\alpha]_D^{25} + 6.05^\circ$ (c 0.118, メタノール)

【0814】

実施例 250

(1S) - 2 - {4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: (2S) - 1 - (4 - { [5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } フェニル) - 2 - プロパノール

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロベンゾトリフルオライド及び (2S) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - プロパノール (実施例 248 の工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.69 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 4.13 - 4.06 (1H, m), 2.88 - 2.73 (2H, m), 1.48 (1H, d, $J = 4.2\text{ Hz}$), 1.30 (3H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$)

【0815】

工程 2: (2S) - 1 - (4 - { [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } フェニル) - 2 - プロパノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、(2S) - 1 - (4 - { [5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } フェニル) - 2 - プロパノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 4.05 - 3.98 (1H, m), 2.79 - 2.61 (2H, m), 1.26 (3H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$)

【0816】

工程 3: (1S) - 2 - {4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} - 1 - メチルエチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、(2S) - 1 - (4 - { [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } フェニル) - 2 - プロパノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 438 (M^+)

【0817】

工程 4: (2S) - 1 - {4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} - 2 - プロパノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、(1S) - 2 - {4 - [6 - クロロ - 2 - エチル

ル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル・プロパノエート(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 4.20-4.10 (1H, m), 2.95-2.83 (2H, m), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.56 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

【0818】

工程5: (1S)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

10

実施例3に記載の手順に従って、(2S)-1-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-2-プロパノール(工程4)から標記化合物を調製した。

融点: 200.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 5.06-5.00 (1H, m), 3.04-2.74 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.23 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

20

MS (ESI) m/z : 580 (MH^+), 578 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} + 1.31^\circ$ (c 0.398, メタノール)

ee: 98%

【0819】

実施例251

(1S)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート モノ-P-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、(1S)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(実施例250の工程5)から標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.91 (1H, br. s), 8.23 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.50-7.37 (9H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 4.97-4.91 (1H, m), 2.92-2.76 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 580 (MH^+), 578 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【0820】

実施例252

40

(1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: (2R)-1-(4-{[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)-2-プロパノール

実施例162の工程1に記載の手順に従って、2,4-ジクロロ-5-ニトロベンゾトリフルオライド及び(2R)-1-(4-アミノフェニル)-2-プロパノール(実施例249の工程2)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.69 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.

50

2.0 (1H, s), 4.13-4.06 (1H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 1.48 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.2 Hz)

【0821】

工程2: (2R)-1-(4-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)-2-プロパノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、(2R)-1-(4-{[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)-2-プロパノール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 2.79-2.61 (2H, m), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz)

【0822】

工程3: (1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル・プロパノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、(2R)-1-(4-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)-2-プロパノール(工程2)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 438 (M⁺)

【0823】

工程4: (2R)-1-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-2-プロパノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、(1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル・プロパノエート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 4.20-4.10 (1H, m), 2.95-2.83 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.56 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.2 Hz)

【0824】

工程5: (1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、(2R)-1-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-2-プロパノール(工程4)から標記化合物を調製した。

融点: 199.9°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.70 (1H, br. s), 8.10 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (1H, s), 5.32-5.00 (1H, m), 3.04-2.82 (2H, m), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.2 Hz)

MS (ESI) m/z: 580 (MH⁺), 578 ([M-H]⁻)

[α]_D²⁴: -2.19° (c 0.402, メタノール)

ee: 97%

【0825】

実施例253

10

20

30

40

50

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

工程1: 1- [4- (2-アジドプロピル) フェニル] -6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 1- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -2-プロパノール (実施例 247 の工程 8, 1.96 g, 5.12 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.75 g, 6.66 mmol)、及びジフェニルホスホリルアジド (1.83 mg, 6.66 mmol) の攪拌した溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (1.16 mg, 6.66 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を温度で 3 時間、次いで還流温度下で攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水及びブラインで洗浄した。その有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー及びヘキサン/酢酸エチル (1:1) で展開する TLC によって精製して、少し黄色のシロップとして、標記化合物 769 mg (37%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 3.85-3.77 (1H, m), 2.92-2.89 (2H, m), 2.80 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz)

MS (ESI) m/z: 408 (MH⁺)

【0826】

工程2: 2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1- [4- (2-アジドプロピル) フェニル] -6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 3.49-3.26 (1H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 2.79 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.2 Hz)

【0827】

工程3: N- { [(2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチルアミン (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.23 (4H, m), 7.17 (1H, s), 4.20-4.11 (1H, m), 2.99-2.82 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.38 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz)

MS (ESI) m/z: 579 (MH⁺), 577 ([M-H]⁻)

【0828】

実施例 254

N- { [((1S) -2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1-メチルエチル) アミノ] カ

ルボニル} - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

工程 1 : 1 - [4 - [(2 S) - 2 - アジドプロピル) フェニル] - 6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

実施例 2 5 3 の工程 1 に記載の手順に従って、(2 R) - 1 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 2 - プロパノール (実施例 2 5 2 の工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 1 2 (1 H, s), 7. 4 6 (2 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 7. 2 9 (2 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 7. 2 1 (1 H, s), 3. 8 4 - 3. 7 7 (1 H, m), 2. 9 2 - 2. 8 9 (2 H, m), 2. 7 9 (2 H, q, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 1. 3 9 - 1. 3 3 (6 H, m)

10

【 0 8 2 9 】

工程 2 : (1 S) - 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 - メチルエチルアミン

実施例 3 7 の工程 7 に記載の手順に従って、1 - [4 - [(2 S) - 2 - アジドプロピル) フェニル] - 6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 1 2 (1 H, s), 7. 4 4 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 2 8 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 2 1 (1 H, s), 3. 4 9 - 3. 2 6 (1 H, m), 2. 8 6 - 2. 6 5 (2 H, m), 2. 7 9 (2 H, q, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 1. 3 6 (3 H, t, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 1. 2 0 (3 H, d, $J = 6. 2 \text{ Hz}$)

20

【 0 8 3 0 】

工程 3 : N - { [((1 S) - 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 1 0 に記載の手順に従って、(1 S) - 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 - メチルエチルアミン (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点 : 1 4 1. 0 - 1 4 3. 0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 1 2 (1 H, s), 7. 7 3 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 4 1 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 3 0 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 2 5 (2 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 1 7 (1 H, s), 6. 5 8 (1 H, d, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 4. 2 2 - 4. 1 4 (1 H, m), 2. 8 2 - 2. 3 0 (2 H, m), 2. 7 8 (2 H, q, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 2. 3 9 (3 H, s), 1. 3 5 (3 H, t, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 1. 2 4 (3 H, d, $J = 6. 6 \text{ Hz}$)

30

MS (ESI) m/z : 5 7 9 (MH^+), 6 9 1 ($[\text{M} + \text{CF}_3\text{COOH} - \text{H}]^-$)

$[\alpha]_D^{24} = 5. 0 8^{\circ}$ ($c 0. 3 9 4$, メタノール)

ee : 9 9 %

【 0 8 3 1 】

実施例 2 5 5

40

N - { [((1 R) - 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

工程 1 : 1 - [4 - [(2 R) - 2 - アジドプロピル) フェニル] - 6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

実施例 2 5 3 の工程 1 に記載の手順に従って、(2 S) - 1 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } - 2 - プロパノール (実施例 2 5 0 の工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 1 2 (1 H, s), 7. 4 6 (2 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 7. 2 9 (2 H, d, $J = 7. 9 \text{ Hz}$), 7. 2 1 (1 H, s), 3. 8 4 -

50

3. 77 (1H, m), 2. 92-2. 89 (2H, m), 2. 79 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 1. 39-1. 33 (6H, m)

【0832】

工程2: (1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1-[4-[(2R)-2-アジドプロピル]フェニル]-6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 12 (1H, s), 7. 44 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 28 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 21 (1H, s), 3. 49-3. 26 (1H, m), 2. 86-2. 65 (2H, m), 2. 79 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 1. 36 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 20 (3H, d, J = 6. 2 Hz)

【0833】

工程3: N-{ [(1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、(1R)-2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}-1-メチルエチルアミン(工程2)から標記化合物を調製した。

融点: 138. 0-141. 0℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 12 (1H, s), 7. 73 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 41 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 30 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 25 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 17 (1H, s), 6. 58 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 4. 22-4. 14 (1H, m), 2. 82-2. 30 (2H, m), 2. 78 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 2. 39 (3H, s), 1. 35 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 24 (3H, d, J = 6. 6 Hz)

MS (ESI) m/z: 579 (MH⁺), 691 ([M+CF₃COOH-H]⁻)

[α]_D²⁴: +3. 43° (c 0. 408, メタノール)

ee: 99%

【0834】

実施例256

2-{4-[6-クロロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-{4-[6-クロロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エタノール

エタノール(35 mL)中の2-(4-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)エタノール(実施例104の工程2, 2. 28 g, 5. 85 mmol)及び1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド(562 mg, 2. 85 mmol)の混合物を、還流温度下で1時間攪拌した。その混合物を濃縮し、そしてベンゼン(40 mL)に溶解した。この溶液に四酢酸鉛(2. 85 g, 6. 44 mmol)を室温で添加した。室温で18時間攪拌後、その混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)及び酢酸エチルを添加した。その有機層を分離し、そしてブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(20: 1から10: 1)、次いでジクロロメタン/2-プロパノール(5: 1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、わずかに褐色の固形物として標記化合物979 mg (41%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 4/1) δ: 8. 12 (1H, br. s), 7. 74 (1H, s), 7. 59 (1H, br. s), 7. 47 (2H, d, J = 7. 9 Hz)

z), 7.34-7.30 (3H, m), 6.36 (1H, br. s), 3.87 (2H, br. t, J=6.8 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.8 Hz)

MS (ESI) m/z: 407 (MH⁺), 405 ([M-H]⁻)

【0835】

工程2: 2- {4- [6-クロロ-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54-7.53 (1H, m), 7.34-7.23 (8H, m), 6.31 (1H, br. s), 4.40 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.42 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 604 (MH⁺), 602 ([M-H]⁻)

【0836】

実施例257

2- {4- [6-クロロ-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート モノ-P-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例256の工程2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.24 (1H, s), 7.77-7.74 (2H, m), 7.48-7.38 (10H, m), 7.26 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=7.9 Hz), 6.44 (1H, br. s), 4.30-4.20 (2H, m), 2.98-2.93 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 604 (MH⁺), 602 ([M-H]⁻)

【0837】

実施例258

(1S)-2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-3-イル) フェニル] -1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート モノ-ヒドロクロライド

工程1: (2S)-1- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} -2-プロパノール

実施例162の工程1に記載の手順に従って、2-クロロ-4, 6-ジメチル-3-ニトロピリジン (実施例1の工程2) 及び (2S)-1- (4-アミノフェニル) -2-プロパノール (実施例248の工程2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.58 (1H, br. s), 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.53 (1H, s), 4.05-3.98 (1H, m), 2.82-2.63 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz)

【0838】

工程2: (2S)-1- {4- [(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} -2-プロパノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、(2S)-1- {4- [(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} -2-プロパノール (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.13-7.07 (4H, m), 6.60 (1H, s)

), 6.21 (1H, br. s), 4.02-3.91 (1H, m), 3.26 (2H, br. s), 2.77-2.57 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.24 (3H, d, J = 6.1 Hz)

【0839】

工程3: (1S)-2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル・プロパノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、(2S)-1-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}-2-プロパノール(工程2)から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 365 (M⁺)

10

【0840】

工程4: (2S)-1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-プロパノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、(1S)-2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル・プロパノエート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 4.18-4.05 (1H, m), 2.92-2.75 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.34-1.25 (6H, m)

20

【0841】

工程5: (1S)-2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)

スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、(2S)-1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-プロパノール(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30-7.26 (4H, m), 5.14-5.02 (1H, m), 2.99-2.77 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.29-1.23 (6H, m)

30

MS (ESI) m/z: 507 (MH⁺), 505 ([M-H]⁻)

【0842】

工程6: 2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニル

カーバメート・モノ-ヒドロクロライド

実施例240に記載の手順に従って、(1S)-2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(工程5)から標記化合物を調製した。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.92 (1H, br. s), 7.76 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.39 (6H, m), 7.26 (1H, br. s), 4.98-4.88 (1H, m), 2.94-2.83 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz)

MS (ESI) m/z: 507 [(MH)⁺], 505 [(M-H)⁻]

[α]_D²⁴ -12.49° (c 1.014, メタノール)

【0843】

実施例259

2-[4-(6-アセチル-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-

50

イル) フェニル] - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート
 工程 1 : 1 - [6 - ({ 4 - [2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } アミノ) - 5 - ニト
 ロ - 3 - ピリジニル] エタノン

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、1 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - ピリ
 ジニル) エタノン (Paul, B. ら, J. Med. Chem., 1990, 33, 22
 31 - 2239.) 及び 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - プロパノール (実施例 6 の工
 程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 10.37 (1H, br. s), 9.06 - 9.03 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 4.10 - 4.00 (1H, m), 2.86 - 2.69 (2H, m), 2.60 (3H, s), 1.53 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 315 (M^+)

【0844】

工程 2 : 1 - [5 - アミノ - 6 - ({ 4 - [(2 - ヒドロキシプロピル) フェニル } アミ
 ノ) - 3 - ピリジニル] エタノン

テトラヒドロフラン (10 mL) 及びエタノール (30 mL) 中の 1 - [6 - ({ 4 - [2 - ヒ
 ドロキシプロピル] フェニル } アミノ) - 5 - ニトロ - 3 - ピリジニル] エタノン
 (工程 1, 1.54 g, 4.88 mmol) の溶液に、炭素上 10% パラジウム (150
 mg) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で 19 時間攪拌した。その混合物をセ
 ライトのパッドを通じてろ過し、そして濾液を濃縮し、緑色シロップとして標記化合物 1
 .74 g (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.46 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.85 (1H, br. s), 3.76 - 3.67 (1H, m), 3.38 (2H, br. s), 2.81 - 2.62 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.26 (3H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$)

【0845】

工程 3 : 2 - [4 - (6 - アセチル - 2 - エチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジ
 ン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、1 - [5 - アミノ - 6 - ({ 4 - [(2 - ヒ
 ドロキシプロピル) フェニル } アミノ) - 3 - ピリジニル] エタノン (工程 2) から標記化
 合物を調製した。

MS (EI) m/z : 379 (M^+)

【0846】

工程 4 : 1 - (2 - エチル - 3 - { 4 - [2 - ヒドロキシプロピル] フェニル } - 3 H -
 イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) エタノン

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (6 - アセチル - 2 - エチル - 3 H
 - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル・プロパ
 ノエート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.93 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 4.18 - 4.08 (1H, m), 2.94 - 2.80 (2H, m), 2.68 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$)

【0847】

工程 5 : 2 - [4 - (6 - アセチル - 2 - エチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - B] ピリジ
 ン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカー
 バメート

実施例 3 に記載の手順に従って、1 - (2 - エチル - 3 - { 4 - [2 - ヒドロキシプロピル]

ル] フェニル} - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) エタノン (工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.93 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.38-7.29 (6H, m), 5.12-5.03 (1H, m), 3.03-2.82 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.28-1.24 (6H, m)

MS (ESI) m/z : 521 [(MH) $^+$], 519 [(M-H) $^-$]

【0848】

実施例 260

(1S)-2-[4-(6-アセチル-2-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-3-イル) フェニル]-1-メチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

10

工程 1: 1-[6-({4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] フェニル} アミノ)-5-ニトロ-3-ピリジニル] エタノン

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、1-(6-クロロ-5-ニトロ-3-ピリジニル) エタノン (Paul, B. ら, J. Med. Chem., 1990, 33, 2231-2239.) 及び (2S)-1-(4-アミノフェニル)-2-プロパノール (実施例 248 の工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.37 (1H, br. s), 9.06-9.03 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.10-4.00 (1H, m), 2.86-2.69 (2H, m), 2.60 (3H, s), 1.53 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

20

【0849】

工程 2: 1-[5-アミノ-6-({4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] フェニル} アミノ)-3-ピリジニル] エタノン

実施例 259 の工程 2 に記載の手順に従って、1-[6-({4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] フェニル} アミノ)-5-ニトロ-3-ピリジニル] エタノン (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.46 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.85 (1H, br. s), 3.76-3.67 (1H, m), 3.38 (2H, br. s), 2.81-2.62 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.26 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$)

30

【0850】

工程 3: (1S)-2-[4-(6-アセチル-2-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル]-1-メチルエチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、1-[5-アミノ-6-({4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] フェニル} アミノ)-3-ピリジニル] エタノン (工程 2) から標記化合物を調製した。

40

MS (EI) m/z : 379 (M^+)

【0851】

工程 4: 1-(2-エチル-3-{4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] フェニル}-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) エタノン

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、(1S)-2-[4-(6-アセチル-2-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル]-1-メチルエチル・プロパノエート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.93 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.18-4.08 (1H, m), 2.94-2.80 (2H, m),

50

m), 2.68 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.2 Hz)

【0852】

工程5: (1S) - 2 - [4 - (6 - アセチル - 2 - エチル - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、1 - (2 - エチル - 3 - {4 - [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェニル} - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) エタノン (工程4) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 - 7.29 (6H, m), 5.12 - 5.03 (1H, m), 3.03 - 2.82 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.28 - 1.24 (6H, m)

MS (ESI) m/z: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻]

【0853】

実施例261

(1S) - 2 - [4 - (6 - アセチル - 2 - エチル - 3H - イミダゾ [4, 5 - B] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート・モノ - P - トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、(1S) - 2 - [4 - (6 - アセチル - 2 - エチル - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例260の工程5) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.93 (1H, br. s), 8.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 - 7.29 (8H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.96 - 4.87 (1H, m), 2.90 - 2.79 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz)

MS (ESI) m/z: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻]

[α]_D²⁴ = 8.17° (c 1.020, メタノール)

【0854】

実施例262

2 - {4 - [6 - クロロ - 2 - (2 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート・モノ - P - トルエンスルホネート

工程1: 2 - {4 - [6 - クロロ - 2 - (2 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} エタノール

2 - (4 - { [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } フェニル) エタノール (1.83 g, 5.54 mmol)、2 - ピリジンカルボキシアルデヒド (0.53 mL, 5.54 mmol)、及び EtOH (40 mL) の混合物を1時間還流した。室温まで冷却した後、その溶媒を除去した。その残さをベンゼン (50 mL) で溶解し、そして Pb(OAc)₄ (3.38 g, 6.10 mmol) で室温で1時間処理した。その混合物を EtOAc で希釈し、そしてその溶液を水性飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。その有機画分を MgSO₄ 上で乾燥し、次いでろ過した。真空中で蒸発後、その残さをヘキサン/EtOAc = 5/2 で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 1.20 g (52%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.42 - 8.39 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.10 - 8.07 (1H, m), 7.79 - 7.75 (1H, m), 7.40 - 7.23 (6H, m), 3.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J

= 6. 6 Hz)

MS (ESI) m/z : 418 ([M+H]⁺), 476 ([M+CF₃CO₂]⁻)

【0855】

工程2 : 2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 39-8. 37 (1H, m), 8. 23 (1H, s), 8. 10-8. 06 (1H, m), 7. 92-7. 87 (2H, m), 7. 81-7. 76 (1H, m), 7. 33-7. 18 (8H, m), 4. 35 (2H, t, J=6. 8 Hz), 2. 98 (2H, t, J=6. 8 Hz), 2. 41 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 615 ([M+H]⁺), 613 ([M-H]⁻)

【0856】

実施例263

2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート・モノ-P-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメートから標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 615 ([M+H]⁺)

【0857】

実施例264

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド・モノ-P-トルエンスルホネート

工程1 : 6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (実施例262の工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 41-8. 39 (1H, m), 8. 24 (1H, s), 8. 11 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 82-7. 76 (1H, m), 7. 38 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 35 (1H, s), 7. 30-7. 25 (3H, m), 3. 31 (2H, t, J=7. 2 Hz), 3. 19 (2H, t, J=7. 2 Hz)

【0858】

工程2 : 1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程8に記載の手順に従って、6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 40-8. 39 (1H, m), 8. 24 (1H, s), 8. 10 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 81-7. 75 (1H, m), 7. 39 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 34 (1H, s), 7. 29-7. 25 (3H, m), 3. 61 (2H, t, J=6. 8 Hz), 3. 01 (2H, t, J=6. 8 Hz)

【0859】

工程3 : 2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37-8.36 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.03-8.00 (1H, m), 7.78-7.71 (1H, m), 7.32-7.18 (6H, m), 3.02 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.17 (2H, br. s)

【0860】

工程 4: $\text{N}-\{[(2-\{4-[6\text{-クロロ-2-(2-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル\}エチル)アミノ]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$

10

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (2-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアミン (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.81-7.75 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33-7.24 (8H, m), 6.72-6.69 (1H, m), 3.63-3.56 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 614 $[(\text{MH})^+]$, 612 $[(\text{M}-\text{H})^-]$

20

【0861】

工程 5: $\text{N}-\{[(2-\{4-[6\text{-クロロ-2-(2-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル\}エチル)アミノ]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}\cdot\text{モノ-p-トルエンスルホネート}$

実施例 231 に記載の手順に従って、 $\text{N}-\{[(2-\{4-[6\text{-クロロ-2-(2-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル\}エチル)アミノ]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ (工程 4) から標記の化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.63 (1H, br. s), 8.41-8.39 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.08-7.95 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.44-7.27 (8H, m), 7.10 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.61-6.57 (1H, m), 3.30-3.23 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.27 (3H, s)

30

$\text{MS (ESI)} m/z$: 614 $[(\text{MH})^+]$, 612 $[(\text{M}-\text{H})^-]$

【0862】

実施例 265

$\text{N}-\{[(2-\{4-[6\text{-クロロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル\}エチル)アミノ]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}\cdot\text{モノ-p-トルエンスルホネート}$

40

工程 1: 6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程 1, 実施例 255) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 13.29 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.83-7.81 (1H, m), 7.52-7.43 (4H, m), 7.23 (1H, s), 6.67-6.65 (1H, m), 3.95 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)

【0863】

50

工程 2 : 1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル - 6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール]

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6 - クロロ - 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (DMSO - d₆) δ : 1.3. 27 (1 H, s), 8. 25 (1 H, s), 7. 82 (1 H, s), 7. 52 - 7. 43 (4 H, m), 7. 21 (1 H, s), 6. 65 (1 H, s), 3. 67 (2 H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 99 (2 H, t, J = 7. 0 Hz)

【 0 8 6 4 】

10

工程 3 : 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチルアミン

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル - 6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 405 (M⁺)

【 0 8 6 5 】

工程 4 : N - { [(2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

20

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチルアミン (工程 3) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (CDCl₃) δ : 8. 17 (1 H, s), 7. 69 (2 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 57 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 30 - 7. 18 (8 H, m), 6. 82 - 6. 77 (1 H, m), 6. 60 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 3. 64 - 3. 58 (2 H, m), 2. 91 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 39 (3 H, s)

【 0 8 6 6 】

工程 5 : N - { [(2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド・モノ - p - トルエンスルホンネート

30

実施例 231 に記載の手順に従って、N - { [(2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル) アミノ] カルボニル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (工程 4) から標記化合物を調製した。

¹ H - NMR (DMSO - d₆) δ : 10. 64 (1 H, br. s), 8. 24 (1 H, s), 8. 35 (1 H, s), 7. 78 - 7. 75 (3 H, m), 7. 49 - 7. 80 (8 H, m), 7. 11 (2 H, d, J = 7. 9 Hz), 6. 60 - 6. 57 (1 H, m), 6. 38 - 6. 37 (1 H, m), 3. 33 - 3. 26 (2 H, m), 2. 78 (2 H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 32 (3 H, s), 2. 28 (3 H, s)

40

MS (ESI) m/z : 603 [(MH)⁺], 601 [(M - H)⁻]

【 0 8 6 7 】

実施例 266

3 - (3 - クロロ - 4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - B] ピリジン

工程 1 : ジエチル・2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) マロネート

1, 4 - ジオキサン 80 mL 中の NaH (1. 4 g, 34. 2 mmol) の懸濁液に、マロン酸ジエチル (5. 2 mL, 34. 2 mmol) を添加し、続いて CuBr (4. 9 g

50

、34.2 mmol) 及び3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン(5.0 g, 28.5 mmol)を連続的に添加した。その混合物を室温で0.5時間及び還流温度下で12時間攪拌した。その混合物を水に注ぎ入れ、そしてその沈殿物をセライトのパッドを通してろ過した。その濾液を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮し緑色油状体を得た。この混合物を、ヘキサン/酢酸エチル(10/1)で展開するSiO₂カラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状体として標記化合物7.6 g(85%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.30(1H, d, J=2.4 Hz), 8.16(1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.74(1H, d, J=8.6 Hz), 5.27(1H, s), 4.28(2H, q, J=7.2 Hz), 4.27(2H, q, J=7.2 Hz), 1.29(6H, t, J=7.2 Hz)

10

【0868】

工程2: 2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)酢酸

メタノール(18 mL)中のジエチル・2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)マロネート(工程1, 7.6 g, 24.2 mmol)の溶液に、6M-NaOH(12 mL)を添加し、そして50℃で1時間攪拌した。その反応を飽和クエン酸水溶液(16 mL)及び水の添加によって急冷した。その有機層を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮して、明黄色固形物として標記化合物4.52 g(87%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 12.6(1H, br. s), 8.30(1H, d, J=2.6 Hz), 8.18(1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.73(1H, d, J=8.6 Hz), 3.90(2H, s)

20

【0869】

工程3: メチル2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)アセテート

ジメチルアセタール/メタノール(4/1)中の2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)酢酸(工程2, 4.5 g, 21 mmol)の溶液に、トリメチルシリルクロライド(0.3 mL)を添加し、そして室温で7時間攪拌した。その溶媒を取り除き、そして残さをヘキサン/酢酸エチル(10/1)で展開するSiO₂カラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状体として標記化合物3.6 g(74%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.28(1H, d, J=2.3 Hz), 8.11(1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.50(1H, d, J=8.6 Hz), 3.88(2H, s), 3.74(3H, s)

30

【0870】

工程4: メチル2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)アセテート

エタノール/水(4/1)中のメチル2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)アセテート(工程3, 3.6 g, 15.6 mmol)の溶液に、Fe(4.4 g, 78.0 mmol)及びNH₄Cl(409 mg, 7.8 mmol)を添加した。その混合物を還流温度下で1時間攪拌した。溶媒を取り除き、そして残さをCH₂Cl₂で希釈した。その混合物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮して、オレンジ色油状体として標記化合物2.59 g(83%)を得た。

40

実施例28の工程2に記載の手順に従って、メチル2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)アセテート(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.04(1H, d, J=8.2 Hz), 6.72(1H, d, J=2.3 Hz), 6.54(1H, dd, J=2.5, 8.2 Hz), 3.70(3H, s), 3.66(2H, s)

【0871】

工程5: メチル{2-クロロ-4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}アセテート

DMSO中のメチル・2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)アセテート(工程4, 2.6 g, 13.0 mmol)及び4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジン(実施例

50

1 の工程 2, 2.4 g, 13.0 mmol) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミンを添加した。得られた混合物を 50 °C で 9 時間攪拌した。その混合物に水に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して、褐色油状体を得た。これを、ヘキサン/酢酸エチル (10/1) 展開する SiO₂ カラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固形物として標記化合物 1.4 g (29%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.55 (1H, br. s), 7.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.59 (1H, s), 3.76 (2H, s), 3.72 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.46 (3H, s) MS (EI) m/z: 349 (M⁺) 10

【0872】

工程 6: メチル 2-クロロ- {4- [(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} アセテート

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、メチル・ {2-クロロ-4- [(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} アセテート (工程 5) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 6.64 (1H, s), 6.37 (1H, br. s), 3.70 (3H, s), 3.27 (1H, br. s), 2.68 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s) 20

【0873】

工程 7: メチル 2- [2-クロロ-4- (2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル) フェニルエチルアセテート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、メチル・ 2-クロロ- {4- [(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} アセテート (工程 6) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (1H, d, 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 6.92 (1H, s), 3.87 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.85 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz) 30

MS (EI) m/z: 357 (M⁺)

【0874】

工程 8: 2- [2-クロロ-4- (2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル) フェニルエタノール

メチル 2- [2-クロロ-4- (2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル) フェニルエチルアセテート (工程 7, 1.13 g, 3.15 mmol) の溶液に、慎重に LAH を添加し、そして室温で 1 時間攪拌した。その反応を水で急冷し、そしてその混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。この混合物に飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (50 mL) を添加し、そして 2.5 時間攪拌した。その有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。その一体とした有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Mg₂SO₄)、そして濃縮して、白色固形物として標記化合物 1.0 g を得た。 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41-7.53 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 6.92 (1H, s), 3.96 (2H, m), 3.11 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.82 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz)

MS (EI) m/z: 329 (M⁺)

【0875】

工程 9 : 3 - [3 - クロロ - 4 - (2 - クロロエチル) フェニル - 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、メチル 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニルエタノール (工程 8) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 - 7.52 (2 H , m) , 7.23 - 7.31 (1 H , m) , 6.92 (1 H , s) , 3.82 (2 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.29 (2 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 2.83 (2 H , q , $J = 7.6 \text{ Hz}$) , 2.65 (3 H , s) , 2.53 (3 H , s) , 1.30 (3 H , t , $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【 0 8 7 6 】

工程 10 : 3 - [4 - (2 - アジドエチル) - 3 - クロロフェニル - 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、3 - [3 - クロロ - 4 - (2 - クロロエチル) フェニル - 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (工程 9) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 - 7.48 (2 H , m) , 7.29 (1 H , d , $J = 2.1$, 7.9 Hz) , 6.92 (1 H , s) , 3.62 (1 H , t , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 3.12 (1 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 2.83 (2 H , q , $J = 7.4 \text{ Hz}$) , 2.65 (3 H , s) , 2.53 (3 H , s) , 1.30 (3 H , t , $J = 7.4 \text{ Hz}$)

【 0 8 7 7 】

工程 11 : 2 - [2 - クロロ - 4 - (- 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタンアミン

エタノール / 水 (4 / 1) 中のメチル 3 - [4 - (2 - アジドエチル) - 3 - クロロフェニル - 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (工程 10 , 430 mg , 1.2 mmol) の溶液に、Fe (335 mg , 6.0 mmol) 及び NH_4Cl (409 mg , 7.8 mmol) を添加した。その混合物を還流温度下 1 時間で攪拌した。その溶媒を取り除き、そして残さを CH_2Cl_2 で希釈した。その混合物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、そして濃縮して、オレンジ色油状体として標記化合物 390 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2 H , d , $J = 7.4 \text{ Hz}$) , 7.25 (1 H , m) , 6.92 (1 H , s) , 2.92 - 3.15 (6 H , m) , 2.83 (2 H , q , $J = 7.4 \text{ Hz}$) , 2.65 (3 H , s) , 2.53 (3 H , s) , 1.30 (3 H , t , $J = 7.4 \text{ Hz}$)

【 0 8 7 8 】

工程 12 : 2 - [2 - クロロ - 4 - (- 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタンアミン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2 - [2 - クロロ - 4 - (- 2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタンアミン (工程 11) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (2 H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 7.28 - 7.36 (4 H , m) , 7.14 (1 H , d , $J = 7.7 \text{ Hz}$) , 6.92 (1 H , s) , 6.28 (1 H , br. s) , 3.58 (2 H , dt , $J = 6.3 \text{ Hz}$) , 3.02 (2 H , t , $J = 6.4 \text{ Hz}$) , 2.74 (2 H , q , $J = 7.6 \text{ Hz}$) , 2.66 (3 H , s) , 2.45 (3 H , s) , 2.41 (3 H , s) , 1.25 (3 H , t , $J = 7.6 \text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 526 (M^+)

【 0 8 7 9 】

実施例 267

3 - (2 - クロロ - 4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カ

10

20

30

40

50

ルボニル) アミノ] エチル} フェニル) - 2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - B] ピリジン

工程 1 : 2 - { 3 - クロロ - 4 - [(4, 6 - ジメチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、4, 6 - ジメチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジン (0.66 g, 3.8 mmol, 実施例 1 の工程 2) 及び 4 - アミノ - 2 - クロロ - フェニルエタノール (0.72 g, 3.8 mmol, 「Eur. J. Med. Chem. , 1996, 31, 133」) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=2.0$, 8.3 Hz), 6.60 (1H, s), 3.87 (2H, dt, $J=6.2$, 6.4 Hz), 2.84 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.40 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 321 (M^+)

【0880】

工程 2 : メチル 3 - クロロ - { 4 - [(3 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - { 3 - クロロ - 4 - [(4, 6 - ジメチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=2.2$, 8.3 Hz), 6.64 (1H, s), 6.37 (1H, br. s), 3.70 (3H, s), 3.27 (1H, br. s), 2.68 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s)

【0881】

工程 3 : 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニルエチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、3 - クロロ - { 4 - [(3 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} エチル・プロピオネート (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1H, d, 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.2$, 8.3 Hz), 6.92 (1H, s), 3.87 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.85 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 357 (M^+)

【0882】

工程 4 : 2 - [3 - クロロ - 4 - (2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニルエタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、メチル 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニルエチル・プロピオネート (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (1H, s), 7.34 (2H, s), 6.91 (1H, s), 3.96 (2H, dd, $J=6.2$, 12.0 Hz), 2.96 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.70 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.67 (1H, br. t, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 329 (M^+)

【0883】

工程 5 : 3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - クロロエチル) フェニル - 2 - エチル - 5, 7 -

10

20

30

40

50

ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[3-クロロ-4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタノール(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.34-7.49 (2H, m), 6.91 (1H, s), 3.80 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.17 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.60-2.85 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 347 [(M-H) $^-$]

【0884】

10

工程6: 3-[4-(2-アジドエチル)-3-クロロフェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[2-クロロ-4-(2-クロロエチル)フェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (1H, m, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.31-7.38 (2H, m), 6.91 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.60-2.80 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 354 (M^+)

20

【0885】工程7: 2-[3-クロロ-4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタンアミン

THF (4 mL) 中の 3-[4-(2-アジドエチル)-3-クロロフェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(工程6, 149 mg, 0.4 mmol) の攪拌した溶液に、トリフェニルホスフィン (116 mg, 0.4 mmol) を室温で添加した。添加終了後、その攪拌を更に同じ温度で2.5時間及び還流温度下で3.5時間続けた。得られた混合物に、 H_2O (1.0 mL) を室温で添加し、そしてその溶媒を除去した。その混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解し、ブラインで洗浄した。その有機層を乾燥し(MgSO_4)、そして濃縮して、黄色油状体を得た。

30

MS (EI) m/z : 328 (M^+)

【0886】工程8: 2-[3-クロロ-4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタンアミン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[3-クロロ-4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エタンアミン(工程7)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.19-7.34 (5H, m), 6.92 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.13 (1H, br. s), 3.54 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.67 (3H, s), 2.63 (3H, m), 2.42 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$) MS (EI) m/z : 526 (M^+)

40

【0887】実施例2682-エチル-3-(3-メトキシ-4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル]アミノ]エチル}フェニル)-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-B]ピリジン工程1: ジエチル2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)マロネート

実施例266の工程1に記載の手順に従って、4-ブロモ-3-メトキシニトロベンゼンから標記化合物を調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.15 (1H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 1.28 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

【0888】

工程2: 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)酢酸

実施例266の工程2に記載の手順に従って、ジエチル2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)マロネート(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.4 (1H, br. s), 7.82 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{ Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.66 (2H, s) 10

【0889】

工程3: メチル2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)アセテート

メタノール/ジクロロメタン(11mL, 1/1)中の2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)酢酸(工程2, 1.2g, 5.5mmol)の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン(2M, 5.6mL, 11.8mmol)を添加し、そして室温で10分間攪拌した。その混合物を飽和クエン酸水溶液で急冷し、そして酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、そして濃縮して、オレンジ色固形物として標記化合物1.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.71 (3H, s) 20

【0890】

工程4: メチル2-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)アセテート

メタノール(10mL)中のメチル・2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)アセテート(工程3, 1.2g, 5.5mmol)の溶液に、10%Pd/C(130mg, 0.12mmol)を添加し、そして水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。その触媒をセライトのパッドを通してろ去し、そしてエタノール及び酢酸エチルでよく洗浄した。その濾液を濃縮して、ピンク色油状体として標記化合物1.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.94 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.26 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.23 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.52 (2H, s) 30

【0891】

工程5: メチル{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]-2-メトキシフェニル}アセテート

実施例1の工程3に記載の手順に従って、メチル・2-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)アセテート(工程4)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.60 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.06-7.15 (2H, m), 6.55 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.44 (3H, s) 40

MS (EI) m/z: 345 (M^+)

【0892】

工程6: メチル{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]-2-メトキシフェニル}アセテート

実施例28の工程2に記載の手順に従って、メチル{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]-2-メトキシフェニル}アセテート(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{ Hz}$), 30

3. 79 (3H, s), 3. 68 (3H, s), 3. 56 (2H, s), 3. 25-3. 35 (br. s, 2H), 2. 38 (3H, s), 2. 20 (3H, s)

MS (EI) m/z: 315 (M⁺)

【0893】

工程7: メチル2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェニルエチルアセテート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、メチル{4-[(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]-2-メトキシフェニル}アセテート(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 36 (1H, d, J=7. 9 Hz), 6. 89-6. 99 (3H, m), 3. 84 (2H, s), 3. 74 (3H, s), 3. 71 (2H, s), 2. 85 (2H, q, J=7. 5 Hz), 2. 66 (3H, s), 2. 53 (3H, s), 1. 30 (3H, t, J=7. 5 Hz)

MS (EI) m/z: 353 (M⁺)

【0894】

工程8: 2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェニルエタノール

実施例266の工程8に記載の手順に従って、メチル2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェニルエチルアセテート(工程7)から標記化合物を調製した。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 33 (1H, d, J=7. 7 Hz), 6. 87-6. 95 (3H, m), 3. 90 (2H, dt, J=6. 0, 6. 2 Hz), 3. 84 (3H, s), 2. 98 (2H, t, J=6. 4 Hz), 2. 84 (2H, q, J=7. 5 Hz), 2. 66 (3H, s), 2. 53 (3H, s), 1. 76 (1H, br. t), 1. 30 (3H, t, J=7. 5 Hz)

MS (EI) m/z: 324 [(M-H)⁻]

【0895】

工程9: 3-[4-(2-クロロエチル)-3-メトキシフェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェニルエタノール(工程8)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 33 (1H, d, J=7. 7 Hz), 6. 87-6. 94 (3H, m), 3. 84 (3H, s), 3. 77 (3H, t, J=7. 6 Hz), 3. 16 (2H, t, J=7. 3 Hz), 2. 84 (2H, q, J=7. 6 Hz), 2. 66 (3H, s), 2. 53 (3H, s), 1. 30 (3H, t, J=7. 6 Hz)

【0896】

工程10: 3-[4-(2-アジドエチル)-3-メトキシフェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)-3-メトキシフェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(工程9)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 45-7. 48 (2H, m), 7. 29 (1H, d, J=2. 1, 7. 9 Hz), 6. 92 (1H, s), 3. 62 (1H, t, J=7. 1 Hz), 3. 12 (1H, t, J=7. 3 Hz), 2. 83 (2H, q, J=7. 4 Hz), 2. 65 (3H, s), 2. 53 (3H, s), 1. 30 (3H, t, J=7. 4 Hz)

【0897】

工程11: 2-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェニル]エタンアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、3- [4- (2-アジドエチル) -3-メトキシフェニル-2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (工程 10) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$), 6.91 (1H, br. s), 6.86 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.99 (2H, br. t, $J=4.5\text{ Hz}$), 2.85 (2H, q, $J=8.3\text{ Hz}$), 2.84 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

【0898】

工程 12: 2-エチル- (3-メトキシ-4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル-2-メトキシ) フェニル] エタンアミン (工程 11) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{ Hz}$), 6.04 (1H, br. t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.51 (2H, dt, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 522 $[(M+H)^+]$, 520 $[(M-H)^-]$

【0899】

実施例 269

2-エチル-3- (3-メチル-4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

工程 1: ジエチル・2- (2-メチル-4-ニトロフェニル) マロネート

実施例 268 の工程 1 に記載の手順に従って、4-ブロモ-3-メチルニトロベンゼンから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (1H, s), 8.05-8.10 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 4.93 (1H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.46 (3H, s), 1.28 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

【0900】

工程 2: 2- (2-メチル-4-ニトロフェニル) 酢酸

実施例 266 の工程 2 に記載の手順に従って、ジエチル・2- (2-メチル-4-ニトロフェニル) マロネート (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, br. s), 8.02 (1H, dd, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.77 (2H, s), 2.35 (3H, s)

【0901】

工程 3: メチル 2- (2-メチル-4-ニトロフェニル) アセテート

実施例 266 の工程 3 に記載の手順に従って、2- (2-メチル-4-ニトロフェニル) 酢酸 (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=2.3, 5.9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.74 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.42 (3H, s)

【0902】

工程4：メチル2-（4-アミノ-2-メチルフェニル）アセテート

実施例268の工程4に記載の手順に従って、メチル・2-（2-メチル-4-ニトロフェニル）アセテート（工程3）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.97 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.48–6.52 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, br. s), 3.53 (3H, s), 2.22 (3H, s)

【0903】

工程5：メチル{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]-2-メチルフェニル}アセテート

10

実施例1の工程3に記載の手順に従って、メチル2-（4-アミノ-2-メチルフェニル）アセテート（工程4）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54 (1H, br. d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.38 (1H, br. s), 7.17 (1H, d, $J=8.39\text{ Hz}$), 6.52 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.55 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.32 (3H, s)

MS (EI) m/z : 345 (M^+)

【0904】

工程6：メチル{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]-2-メチルフェニル}アセテート

20

実施例28の工程2に記載の手順に従って、メチル{4-[(4,6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]-2-メチルフェニル}アセテート（工程5）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.91–6.93 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.36 (1H, br. s), 3.79 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.30 (br. s, 2H), 2.37 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.2 (3H, s)

【0905】

工程7：メチル2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニルエチルアセテート

30

実施例1の工程5に記載の手順に従って、メチル{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]-2-メチルフェニル}アセテート（工程6）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.17–7.25 (2H, m), 6.90 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.72 (2H, s), 2.82 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 337 (M^+)

【0906】

工程8：2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニルエタノール

40

実施例266の工程8に記載の手順に従って、メチル2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニルエチルアセテート（工程7）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 3.84 (2H, dt, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.40 (s, 3H), 1.91 (1H, br. t), 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 324 [$(M-H)^-$]

50

【0907】

工程9：3-[4-(2-クロロエチル)-3-メチルフェニル-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニルエタノール(工程8)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.17-7.19(2H, m), 6.90(1H, s), 3.75(2H, t, J=7.6Hz), 3.17(2H, t, J=7.6Hz), 2.81(2H, q, J=7.5Hz), 2.65(3H, s), 2.41(3H, s), 2.36(3H, s), 1.28(3H, t, J=7.5Hz) 10

【0908】

工程10：3-[4-(2-アジドエチル)-3-メチルフェニル-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、3-[4-(2-クロロエチル)-3-メチルフェニル-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程9)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.34(1H, d, J=8.7Hz), 7.19-7.26(2H, m), 6.90(1H, s), 3.62(1H, t, J=7.1Hz), 3.56(2H, t, J=7.6Hz), 2.99(2H, t, J=7.6Hz), 2.81(2H, q, J=7.6Hz), 2.65(3H, s), 2.52(3H, s), 2.41(3H, s), 1.27(3H, t, J=7.6Hz) 20

【0909】

工程11：2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル-2-メチル)フェニル]エタンアミン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、3-[4-(2-アジドエチル)-3-メチルフェニル-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程10)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.14-7.16(2H, m), 6.91(1H, br. s), 6.90(1H, s), 3.02(2H, br. t, J=7.3Hz), 2.77-2.87(4H, m), 2.65(3H, s), 2.53(3H, s), 2.40(3H, s), 1.28(3H, t, J=7.5Hz) 30

【0910】

工程12：2-エチル-(3-メチル-4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル-2-メチル)フェニル]エタンアミン(工程11)から標記化合物を調製した。 40

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.86(1H, d, J=8.0Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, d, J=7.9Hz), 6.91(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 6.07-6.11(1H, m), 3.51(2H, q, J=6.4Hz), 2.85(2H, t, J=6.4Hz), 2.61-2.69(2H, m), 2.69(3H, s), 2.44(3H, s), 2.28(3H, s), 1.23(3H, t, J=7.5Hz)

MS(ESI) m/z: 506[(M+H)⁺], 504[(M-H)⁻]

【0911】

実施例270

6-クロロ-2-エチル-1-(6-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル] 50

〕アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}-3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: (4-アミノ-2-ピリジニル)アセトニトリル

実施例28の工程2に記載の手順に従って、(4-ニトロ-2-ピリジニル)アセトニトリル(8.6g, 52.9mmol, 「Katz; R. B.; Vayle, M., Synthesis, 1989, 4, 314」)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.04(1H, d, J=2.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.2Hz), 6.99(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 3.81(2H, s), 3.76(2H, br. s)

【0912】

工程2: {5-[5-クロロ-2-ニトロ4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル}アセトニトリル

実施例1の工程3に記載の手順に従って、(5-アミノピリジン-2-イル)アセトニトリル(工程1)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.66(1H, s), 8.60(2H, m), 7.71(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.13(1H, s), 4.03(2H, s)

MS(EI) m/z: 356(M⁺)

【0913】

工程3: {5-[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル}アセトニトリル

実施例28の工程2に記載の手順に従って、{5-[5-クロロ-2-ニトロ4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル}アセトニトリル(工程2)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 7.12-7.34(3H, m), 5.47(1H, br. s), 3.89(2H, s), 3.78(2H, br. s)

【0914】

工程4: {5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル}アセトニトリル

実施例1の工程5に記載の手順に従って、{5-[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル}アセトニトリル(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.66(1H, s), 8.15(1H, s), 7.73-7.83(2H, m), 7.12(1H, s), 4.12(2H, s), 2.79(2H, q, J=7.6Hz), 1.40(3H, t, J=7.6Hz)

【0915】

工程5: 2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル}エタンアミン

アンモニア-エタノール(30mL)中の{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル}アセトニトリル(工程4, 1.0g, 2.8mmol)の溶液に、ラニー-Niを添加し、そして水素雰囲気下(3.0kgf/cm²)で8時間攪拌した。その触媒をろ去し、そしてその溶媒を除去した。残さを酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮して、黒色固形物として標記化合物813mgを得た。

MS(EI) m/z: 368(M⁺)

【0916】

工程6: 6-クロロ-2-エチル-1-(6-{2-[({4-メチルフェニル)スルホニル}アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}-3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- {5- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エタナミン (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.63 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=2.6, 8.3\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 3.73-3.80 (2H, m), 3.17 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 566 $[(M+H)^+]$, 564 $[(M-H)^-]$

10

【0917】

実施例 271

6-クロロ-2-エチル-1- (6- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} -3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾールナトリウム塩

実施例 2 に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1- (6- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} -3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (実施例 270) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.71 (1H, br. s), 8.20 (1H, br. s), 7.95 (1H, m), 7.43-7.64 (4H, m), 7.12 (2H, br. s), 6.09 (1H, br. s), 3.39 (2H, br. s), 2.92 (2H, br. s), 2.73 (2H, br. s), 2.28 (3H, br. s), 1.27 (3H, br. s)

20

MS (ESI) m/z : 566 $[(M+H)^+]$, 564 $[(M-H)^-]$

【0918】

実施例 272

2- {5- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

30

工程 1: エチル (5-アミノ-2-ピリジニル) アセテート

エタノール中の (5-アミノ-2-ピリジニル) 酢酸 (1.46 g, 9.6 mmol, 「Daisley; R. W.; Hanbali, J. R., Synthetic Communications, 1981, 11 (9), 743」) の溶液に、濃 H_2SO_4 を添加し、そして水素雰囲気下、室温で 16.5 時間攪拌した。その混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、そしてその溶媒を除去した。その混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル ($5 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮して、褐色油状体として標記化合物 1.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 4.71 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.72 (2H, s), 3.66 (2H, br. s), 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)

40

【0919】

工程 2: エチル {5- [5-クロロ-2-ニトロ4- (トリフルオロメチル) アニリノ] -2-ピリジニル} アセテート

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、エチル (5-アミノ-2-ピリジニル) アセテート (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.66 (1H, s), 8.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, s), 4.03 (2H, s)

50

MS (EI) m/z : 356 (M⁺)

【0920】

工程3：エチル {5-[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル} アセテート

実施例28の工程2に記載の手順に従って、エチル・{5-[5-クロロ-2-ニトロ4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル} アセテート (工程2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.21 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.47 (1H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.80 (2H, s), 3.77 (2H, br. s), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz)

【0921】

工程4：エチル {5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} アセテート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、エチル {5-[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-ピリジニル} アセテート (工程3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, s), 4.27 (1H, q, J = 7.3 Hz), 4.01 (2H, s), 2.79 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【0922】

工程5：2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エタノール

実施例266の工程8に記載の手順に従って、エチル {5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} アセテート (工程4) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.57 (1H, d, J = 2.50 Hz), 8.13 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (1H, s), 4.15 (1H, q, J = 5.6 Hz), 3.20 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.79 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0923】

工程6：2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エチル (4メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エタノール (工程5) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.13 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.5, 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 4.57 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.42 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.4 Hz)

MS (ESI) m/z : 567 [(M+H)⁺]

【0924】

実施例273

2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミ

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート・ヒドロクロライド

実施例 240 に記載の手順に従って、2- {5- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-ピリジニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例 273) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.9 (1H, br. s), 8.72 (1H, br. s), 8.18 (1H, s), 8.03-8.07 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.17 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 567 $[(M+H)^+]$, 565 $[(M-H)^-]$

【0925】

実施例 274

2-エチル-3- (4- {2- [({ [4-ピリジニルスルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及びピリジニル-4-スルホンアミド (Chern, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling ら; J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L. ら, J. Med. Chem., 1989, 32, 2548) から標記化合物を調製した。

融点: 227.9-228.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.63 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.36 (4H, s), 6.96 (1H, s), 3.20 (2H, br. s), 2.75 (br. s, 2H), 2.70 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.53 (2H, s), 2.40 (3H, s), 1.20 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 479 $[(M+H)^+]$, 477 $[(M-H)^-]$

【0926】

実施例 275

2-エチル-3- (4- {2- [({ [2-ピリジニルスルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル 2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] エチルカーバメート (実施例 18 の工程 1) 及びピリジニル-2-スルホンアミド (Chern, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling ら, J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L. ら, J. Med. Chem., 1989, 32, 2548) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.51 (1H, br. s), 8.08 (1H, br. s), 7.94 (1H, br. s), 7.29 (2H, s), 7.19 (1H, br. s), 6.91 (1H, s), 2.81 (2H, br. s), 2.73 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.49 (m, 2H), 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 479 $[(M+H)^+]$, 477 $[(M-H)^-]$

【0927】

実施例 276

2-エチル-3-(4-{2-[(3-ピリジニルスルホニル)アミノ]カルボニル}アミノ)エチル}フェニル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、フェニル・2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチルカーバメート（実施例 18 の工程 1）及びピリジニル-3-スルホンアミド（Chern, J i-Wang; Leu, Yu-Ling ら, J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L. ら, J. Med. Chem., 1989, 32, 2548）から標記化合物を調製した 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.83 (1H, dd, $J=1.9, 5.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=4.9, 8.1\text{ Hz}$), 7.12-7.23 (4H, m), 6.93 (1H, s), 5.92 (1H, br. s), 3.51 (2H, q, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.86 (2H, m), 2.69 (3H, m), 2.66 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 479 [(M+H) $^+$]

【0928】

実施例 277

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-フェニル}エチル-(2-クロロフェニル)スルホニルカーバメート

実施例 243 の工程 2 に記載の手順に従って、2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル・フェニルカーボネート及び2-クロロフェニルスルホンアミドから標記化合物を調製した

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=4.3, 8.1\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 4.29 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) 30

融点: 202.4-202.8°C

MS (ESI) m/z : 586 [(M+H) $^+$], 584 [(M-H) $^-$]

【0929】

実施例 278

2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]-1,1-ジメチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程 1: 2-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノール

MeOH (50 mL) 中の 1,1-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチルアセテート (52 mmol) の溶液に、4N-LiOH (40 mL) を添加し、そしてその混合物を 50°C で 2 時間攪拌した。その溶媒を除去した後、その混合物を水で希釈し、そして EtOAc (4×50 mL) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。この粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (5/1) で展開する SiO₂ カラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状体として標記化合物 (3.3 g, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 2.88 (2H, s), 1.63 (1H, br. s), 1. 50

20

30

40

2 5 (6 H, s)

【0930】

工程 2 : 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - プロパノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.00 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.65 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.61 (2 H, br. s), 2.65 (2 H, s), 1.39 (1 H, br. s), 1.20 (6 H, s)

【0931】

工程 3 : 1 - {4 - [(4 - , 6 - ジメチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} - 2 - メチル - 2 - プロパノール 10

実施例 266 の工程 5 に記載の手順に従って、1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.60 (1 H, s), 7.59 (2 H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.19 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.52 (1 H, s), 2.75 (2 H, s), 2.54 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 1.24 (6 H, s)

【0932】

工程 4 : 1 - {4 - [(3 - アミノ - 4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} - 2 - メチル - 2 - プロパノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、1 - {4 - [(4 , 6 - ジメチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} - 2 - メチル - 2 - プロパノール (工程 3) から標記化合物を調製した。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10 (4 H, s), 6.61 (1 H, s), 6.33 (2 H, s), 3.28 (1 H, br. s), 2.70 (2 H, s), 2.37 (3 H, s), 2.20 (3 H, s), 1.22 (6 H, s)

【0933】

工程 5 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 2 - メチル - 2 - プロパノール

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、1 - {4 - [(3 - アミノ - 4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル) アミノ] フェニル} - 2 - メチル - 2 - プロパノール (工程 4) から標記化合物を調製した。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2 H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.33 (2 H, d, $J = 8.47 \text{ Hz}$), 6.91 (1 H, s), 2.87 (2 H, s), 2.84 (2 H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.66 (3 H, s), 2.52 (3 H, s), 1.31 (6 H, s), 1.28 (2 H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

【0934】

工程 6 : 2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 , 1 - ジメチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2 - [4 - (2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 2 - メチル - 2 - プロパノール (工程 5) から標記化合物を調製した。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (2 H, t, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.33 (2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.16 (4 H, m), 6.93 (1 H, s), 3.10 (2 H, s), 2.81 (2 H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.67 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 1.48 (6 H, s), 1.28 (3 H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

融点 : 173.5 - 174.0 °C

MS (ESI) m/z : 521 [(M+H)⁺], 519 [(M-H)⁻]

【0935】

実施例 279

6-クロロ-2-エチル-1-(6-{2-[({[4-メチルフェニル]スルホニル}アミノ)カルボニル)アミノ]エチル}-3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: (6-{[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3-ピリジニル)メタノール

実施例266の工程5に記載の手順に従って、1-(6-アミノ-3-ピリジニル)メタノールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.51 (1H, br. s), 9.26 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.75 (2H, s) 10

【0936】

工程2: (6-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3-ピリジニル)メタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、{5-[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-3-ピリジニル}メタノール(工程1)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 317 (M⁺)

【0937】

工程3: {6-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3-ピリジニル}メチル・プロピオネート 20

実施例1の工程5に記載の手順に従って、(6-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3-ピリジニル)メタノール(工程2)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 411 (M⁺)

【0938】

工程4: {6-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3-ピリジニル}メタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、{5-[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-3-ピリジニル}メチル プロピオネート(工程3)から標記化合物を調製した。 30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.67 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 5.54 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.69 (2H, d, J=5.6 Hz), 2.95 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz)

【0939】

工程5: 6-クロロ-1-[5-(クロロメチル)-2-ピリジニル]-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、{5-[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]-3-ピリジニル}メタノール(工程4)から標記化合物を調製した。 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.12 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 4.72 (2H, s), 3.01 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0940】

工程6: {6-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-イル]-3-ピリジニル}アセトニトリル

DMF (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の6-クロロ-1-[5-(クロロメチル)-2- 50

ピリジニル] - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (工程 5 より, 550 mg, 1.5 mmol) の溶液に、KCN (470 g, 7.2 mmol) を室温で添加し、次いでその反応混合物を 2 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル/トルエン (4/1) の溶液 (3×30 mL) で抽出した。その有機層を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。これを、ヘキサン/酢酸エチル (1/) 展開する SiO₂ カラムクロマトグラフィーで精製して、オレンジ色油状体として標記化合物 198 mg (37%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.13 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=2.6, 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.20 Hz), 7.47 (1H, s), 3.94 (2H, s), 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.40 (3H, t, J=7.5 Hz)

10

【0941】

工程 7: 2 - {6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - イル] - 3 - ピリジニル} エタンアミン

実施例 270 の工程 5 に記載の手順に従って、{6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - イル] - 3 - ピリジニル} アセトニトリル (工程 6) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 368 (M⁺)

【0942】

工程 8: 6 - クロロ - 2 - エチル - 1 - (6 - {2 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} - 2 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

20

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2 - {5 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル} エタンアミン (工程 7) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.817 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.24 - 7.37 (3H, m), 7.21 (1H, s), 6.77 (1H, br. s), 3.60 (2H, dt, J=6.2 Hz), 2.94 - 3.01 (4H, m), 2.37 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz)

30

MS (ESI) m/z: 566 [(M+H)⁺], 564 [(M-H)⁻]

【0943】

実施例 280

2 - {4 - [5 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} - 1, 1 - ジメチルエチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 1 - (4 - { [5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパノール

実施例 266 の工程 5 に記載の手順に従って、1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパノールから標記化合物を調製した。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.70 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 - 7.25 (3H, m), 2.83 (2H, s), 1.28 (6H, s)

MS (EI) m/z: 388 (M⁺)

【0944】

工程 2: 1 - (4 - { [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、1 - (4 - { [5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10 (4H, s), 6.61 (1H, s), 6.33 (2H, s), 3.28 (1H, br. s), 2.70 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.22 (6H, s)

MS (EI) 388 (M^+)

【0945】

工程3: 1- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -2-メチル-2-プロパノール

実施例1の工程5に記載の手順に従って、1- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2-メチル-2-プロパノール (工程2) から標記化合物を調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 2.90 (2H, s), 2.80 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.32 (6H, s)

MS (EI) m/z : 396 (M^+)

【0946】

工程4: 2- {4- [5-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1, 1-ジメチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] -2-メチル-2-プロパノール (工程3) から標記化合物を調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.15-7.27 (5H, m), 3.16 (2H, s), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 1.47 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

融点: 174.6-175.3°C

MS (ESI) m/z : 594 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 592 [$(\text{M}-\text{H})^-$]

【0947】

実施例281

30

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニルカーバメート

実施例243の工程2に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・フェニルカーボネート及び2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.71 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

40

融点: 168.3-169.0°C

MS (ESI) m/z : 587 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 585 [$(\text{M}-\text{H})^-$]

【0948】

実施例282

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニルカーバメート

実施例243の工程2に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5

50

ー（トリフルオロメチル）ー1H-ベンゾイミダゾールー1-イル] フェニル} エチル・フェニルカーボネート及び5-クロロー1, 3-ジメチルー1H-ピラゾールー4-イルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.71 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

融点: 192.0–192.7°C

MS (ESI) m/z : 604 [(M+H)⁺], 602 [(M-H)⁻]

10

【0949】

実施例 283

2- {4- [5-クロロー2-エチルー5- (トリフルオロメチル)ー1H-ベンゾイミダゾールー1-イル] フェニル} プロピル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- (4-アミノフェニル) 1-プロパノール

テトラヒドロフラン (200 mL) 中の 2- (4-アミノフェニル) -プロピオン酸エチルエステル (5.0 g, 25.9 mmol, 「Takahashi, I. ら, Heterocycles 1996, 43, 2343–2346」) の攪拌した溶液に、水素化リチウムアルミニウム (1.96 g, 51.8 mmol) をゆっくりと添加し、そしてその混合物を室温で14時間攪拌した。その反応混合物を氷浴冷却下で25%アンモニア溶液 (50 mL) で急冷した。生じた沈殿物をろ去し、そして減圧下でその濾液を濃縮して、僅かに褐色のシロップとして標記化合物 3.88 g (99%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.70–3.57 (4H, m), 2.90–2.78 (1H, m), 1.34–1.30 (1H, m), 1.22 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)

MS (EI) m/z : 151 (M^+)

【0950】

工程 2: 2- (4- { [5-クロロー2-ニトロー4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -1-プロパノール

30

実施例 266 の工程 5 に記載の手順に従って、2- (4-アミノフェニル) 1-プロパノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.69 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.21–7.26 (3H, m), 3.77 (2H, m), 3.03 (1H, m), 1.41 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)

【0951】

工程 3: 2- (4- { [2-アミノー5-クロロー4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -1-プロパノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2- (4- { [5-クロロー2-ニトロー4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) -1-プロパノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.21–7.26 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.41 (1H, br. s), 3.68–3.69 (2H, br. s), 2.93 (1H, m), 1.38 (1H, br. s), 1.28 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)

【0952】

工程 4: 2- {4- [6-クロロー2-エチルー5- (トリフルオロメチル)ー1H-ベンゾイミダゾールー1-イル] フェニル} -1-プロパノール

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノー5-クロロー4-

50

(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) 1-プロパノール (工程3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 3.83 (2H, m), 3.11 (1H, m), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$) 1.57 (1H, m), 1.33–1.40 (6H, m)

【0953】

工程5: 2- {4- [5-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} -1, 1-ジメチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) フェニル] -1-プロパノール (工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (1H, s), 7.904 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, s), 4.19–4.30 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.78 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 1.53 (3H, t, $J=7.56\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)

融点: 179.9–180.5°C

MS (ESI) m/z : 581 [(M+H)⁺], 579 [(M-H)⁻]

【0954】

実施例284

2- [4- (5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] -1, 1-ジメチルエチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 1- (4- { [4-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル] アミノ} -3-ニトロフェニル) エタノン

実施例266の工程5に記載の手順に従って、1- (4-アミノフェニル) -2-メチル-2-プロパノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85 (1H, br. s), 8.83 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.10–7.40 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.28 (6H, s)

【0955】

工程2: 1- (3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノン

実施例28の工程2に記載の手順に従って、1- (4- { [4-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル] アミノ} -3-ニトロフェニル) エタノン (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.46 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.62 (2H, br. s), 3.60 (1H, br. s), 2.73 (2H, s), 2.54 (3H, s), 1.39 (1H, br. s), 1.24 (6H, s)

【0956】

工程3: 1- {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} エタノン

実施例1の工程5に記載の手順に従って、1- (3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノン (工程2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$)

z), 7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 2.96 (2H, s), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 1.63 (1H, br. s), 1.38 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.32 (6H, s)

【0957】

工程4: 2-[4-(5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-1,1-ジメチルエチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、1-{2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタノン(工程3)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.41 (1H, s), 7.88-7.95 (3H, m), 7.09-7.35 (7H, m), 3.14 (2H, s), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.45 (6H, s), 1.38 (3H, t, J=7.6 Hz)

融点: 103.4-104.2°C

MS (ESI) m/z: 534 [(M+H)⁺], 532 [(M-H)⁻]

【0958】

実施例285

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(5-メチル-2-ピリジニル)スルホニルカーバメート・モノ-ヒドロクロライド

実施例243の工程2に記載の手順に従って、2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル・フェニルカーボネートから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.57 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.17-7.25 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.3 Hz)

融点: 205.8°C

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁻]

【0959】

実施例286

2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(5-メチル-2-ピリジニル)スルホニルカーバメート・モノ-ヒドロクロライド

実施例240に記載の手順に従って、2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(5-メチル-2-ピリジニル)スルホニルカーバメート(実施例285)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.53 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.53 (2H, br. s), 7.41 (3H, br. s), 4.38 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.21 (2H, br. s), 3.07 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.47 (3H, s), 1.51 (3H, br. s)

融点: 200.2°C

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁻]

【0960】

実施例287

2-{5-[6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミ

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル}-3-ピリジニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: ベンジル・エチル 2-(6-ニトロ-3-ピリジニル) マロネート

テトラヒドロフラン (160 mL) 及びジメチルホルムアミド (40 mL) 中の5-ブromo-2-ニトロピリジン (8.66 g, 42.7 mmol) 及びベンジルエチル・マロネート (9.50 g, 42.7 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (5.90 g, 42.7 mmol) を添加し、そして還流温度下で20時間攪拌した。その混合物を水 (1 L) で希釈し、そして酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$) そして濃縮して、オレンジ色油状体として標記化合物 5.26 g を得た。

10

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.61 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 7.29-7.38 (5H, m), 5.22 (2H, d, $J=3.6$ Hz), 4.84 (1H, s), 4.22 (2H, m), 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz)

【0961】

工程2: エチル (6-ニトロ-3-ピリジニル) アセテート

エタノール中のベンジルエチル・2-(6-ニトロ-3-ピリジニル) マロネート (5.26 g, 15.3 mmol) の溶液に、炭素上のパラジウム (530 mg) を添加し、そして水素雰囲気下で室温で6時間攪拌した。セライトのパッドを通して前記触媒をろ去し、そして濾液を濃縮して、黄色褐色 [yellow brown] 油状体として標記化合物を得た。

20

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.42 (2H, br. s), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.46 (2H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz)

【0962】

工程3: 2-(6-アミノ-3-ピリジニル) エタノール

エチル (6-ニトロ-3-ピリジニル) アセテート (468 mg, 2.60 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に $LiAlH_4$ を添加し、そして室温で2時間攪拌した。その反応を飽和 25% NH_3 水溶液で急冷し、そしてその沈殿物を除去した。濾液を濃縮して、黄色油状体として標記化合物を得た。

30

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.73 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.6$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=2.6, 8.1$ Hz), 5.63 (2H, br. s), 3.49 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51 (2H, t, $J=7.3$ Hz)

MS (EI) m/z : 138 (M^+)

【0963】

工程4: (6-{[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3-ピリジニル) エタノール

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2-(6-アミノ-3-ピリジニル) エタノール (工程3) から標記化合物を調製した。

40

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.49 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.36 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 3.91 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=6.5$ Hz)

MS (EI) m/z : 361 (M^+)

【0964】

工程5: (6-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3-ピリジニル) エタノール

実施例28の工程2に記載の手順に従って、(6-{[5-クロロ-2-ニトロ-4-(

50

トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 3 - ピリジニル} エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 331 (M^+)

【0965】

工程 6 : 2 - { 6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル } エチル・プロピオネート

(6 - { [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 3 - ピリジニル } エタノール (787 mg, 2.37 mmol, 工程 5 より) に、プロピオン酸及び無水プロピオン酸を添加し、そして 120 °C で 15 時間攪拌した。その混合物を NaOH で急冷し、そしてジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して、オレンジ色油状体として標記化合物 5.26 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.12 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.40 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.99 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.29 - 2.44 (2H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【0966】

工程 7 : 2 - { 6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル } エタノール

実施例 266 の工程 8 に記載の手順に従って、2 - { 6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジニル } エチル・プロピオネート (工程 6) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 2.5, 8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.01 (1H, t, J = 6.2 Hz), 3.72 - 3.77 (2H, m), 2.94 - 3.04 (2H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【0967】

工程 8 : 2 - { 6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル } エチル - (4 - メチルフェニル) スル

ホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2 - { 6 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジニル } エタノール (工程 7) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 7.29 - 7.42 (4H, m), 7.20 (1H, s), 4.39 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz)

MS (ESI) m/z : 567 [$(M+H)^+$], 565 [$(M-H)^-$]

【0968】

実施例 288

2 - { 5 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル } エチル - (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート モノ - ヒドロクロライド

実施例 240 に記載の手順に従って、2 - { 5 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル } エチル -

10

20

30

40

50

(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(実施例287)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, br. s), 8.49 (1H, br. s), 8.12 (1H, br. s), 7.82 (2H, br. s), 7.65 (1H, br. s), 7.25–7.28 (2H, m), 4.40 (2H, br. s), 3.35 (1H, s), 3.12 (2H, br. s), 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.53 (3H, br. s)

MS (ESI) m/z : 567 $[(M+H)^+]$, 565 $[(M-H)^-]$

【0969】

実施例289

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル-5-イソキノリニルスルホニルカーバメート

実施例243の工程2に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・フェニルカーボネート及び5-イソキノリニルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.39 (1H, s), 8.70 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 7.78 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.16–7.33 (5H, m), 4.32 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.346 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 603 $[(M+H)^+]$, 601 $[(M-H)^-]$

【0970】

実施例290

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル-5-キノリニルスルホニルカーバメート

実施例243の工程2に記載の手順に従って、4- (6-クロロ-2-エチル-5-トリフルオロメチル-1-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェネチル- (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート及び5-キノリニルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.20–8.25 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.81–7.91 (2H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.12–7.16 (3H, m), 4.37 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.74 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 567 $[(M+H)^+]$, 565 $[(M-H)^-]$

【0971】

実施例291

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル- [5- (ジメチルアミノ) -1-ナフチル] スルホニルカーバメート

実施例243の工程2に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・フェニルカーボネート及び5- (ジメチルアミノ) -1-ナフチルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.61 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=1.2, 7.5\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.75–8.78 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12–7.24 (6H, m), 4.30 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

10

20

30

40

50

H z), 2.93 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz)

融点: 203.4 °C

MS (ESI) m/z: 645 [(M+H)⁺], 643 [(M-H)⁻]

【0972】

実施例 292

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル- (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニルカーバメート

実施例 243 の工程 2 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・フェニルカーボネート及び 1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (1H, s), 4.38 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (3H, s), 3.04 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.79 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz)

融点: 204.3 °C

MS (ESI) m/z: 556 [(M+H)⁺], 554 [(M-H)⁻]

【0973】

実施例 293

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル- (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニルカーバメート・モノヒドロクロライド

実施例 240 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル- (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニルカーバメート (実施例 292) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 556 [(M+H)⁺], 554 [(M-H)⁻]

【0974】

実施例 294

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニルカーバメート

実施例 243 の工程 2 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・フェニルカーボネート及び 1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルスルホンアミドから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (1H, s), 4.37 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.64 (3H, s), 3.04 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz)

融点: 221.2 °C

MS (ESI) m/z: 570 [(M+H)⁺], 568 [(M-H)⁻]

【0975】

実施例 295

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニルカーバメート

10

20

30

40

50

ーイル) スルホニルカーバメート・ジ－ヒドロクロライド

実施例 240 に記載の手順に従って、2－{4－[6－クロロ－2－エチル－5－(トリフルオロメチル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エチル－(1, 2－ジメチル－1H－イミダゾール－4－イル) スルホニルカーバメート (実施例 294) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 570 $[(M+H)^+]$, 568 $[(M-H)^-]$

【0976】

実施例 296

2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル)－3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エチル (4－メチルフェニル) スルホニルカーバメート

10

工程 1: 2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル)－3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エタノール

実施例 236 の工程 1 に記載の手順に従って、4－[(3－アミノ－4, 6－ジメチル－2－ピリジニル) アミノ] フェニルエタノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 13.15 (1H, br. s), 7.77 (3H, s), 7.35 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 6.53 (1H, s), 4.75 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.71 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.81 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 2.42 (3H, s)

20

【0977】

工程 2: 2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル) 3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エチル (4－メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル)－3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 13.14 (1H, br. s), 7.69－7.78 (3H, m), 7.21－7.43 (6H, m), 7.02 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.18 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.58 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.32 (3H, s)

30

MS (ESI) m/z : 531 (MH^+) , 529 $[(M-H)^-]$

【0978】

実施例 297

2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル) 3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エチル (4－メチルフェニル) スルホニルカーバメート・ナトリウム塩

工程 1: 2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル)－3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エタノール

実施例 2 に記載の手順に従って、2－{4－[5, 7－ジメチル－2－(1H－ピラゾール－3－イル) 3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－3－イル] フェニル} エチル (4－メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例 296) から標記化合物を調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 9.85 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$), 6.60 (1H, s), 3.87 (2H, dt, $J=6.2, 6.4\text{ Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.40 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 531 (MH^+) , 529 $[(M-H)^-]$

【0979】

50

実施例 298

N- { [(2- {4- [5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル } -4-メチルベンゼンスルホンアミド

工程 1 : 3- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2- {4- [5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エタノール (実施例 297, 工程 1) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 13.15 (1H, s), 7.77 (2H, br. s), 7.43 (2H, br. s), 7.20 (2H, br. s), 7.04 (1H, s), 6.54 (1H, br. s), 3.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.15 (2H, t m, J = 6.8 Hz), 2.60 (3H, s), 2.30 (3H, s)

【0980】

工程 2 : 3- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、3- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13.15 (1H, br. s), 9.85 (1H, br. s), 7.76 (1H, br. s), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.58 (3H, s), 2.42 (3H, s),
MS (EI) m/z : 358 (M⁺)

【0981】

工程 3 : 2- {4- [5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エタンアミン

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、3- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.83 (1H, br. s), 7.68 (2H, br. s), 7.23-7.43 (5H, m), 7.04 (1H, s), 5.75 (1H, s), 2.68-2.90 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.42 (3H, s),
MS (EI) m/z : 332 (M⁺)

【0982】

工程 4 : N- { [(2- {4- [5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル } -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2- {4- [5, 7-ジメチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] フェニル} エタンアミン (工程 3) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (CD₃OD) δ : 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, br. s), 7.20-7.35 (6H, m), 7.08 (1H, s), 6.20 (1H, br. s), 3.42 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.68 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.34 (3H, s)
MS (ESI) m/z : 530 (MH⁺), 528 ([M-H]⁻)

【0983】

実施例 299

2-〔4-(5-シアノ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル〕エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程 1: 4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾニトリル

濃 H_2SO_4 中の 4-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゾニトリル (10 g, 66 mmol) の溶液に、 KNO_3 (7.0 g, 69.3 mmol) を 0°C で少しずつ添加し、次いでその反応混合物を、周囲温度で一晩攪拌した。続いて、それを氷に注ぎ、そして AcOEt で抽出した。その一体とした抽出物を水性飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮した。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、エーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させ、標記化合物 5.5 g (42%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (1H, s), 7.57 (1H, s), 2.64 (3H, s)

【0984】

工程 2: 4-{〔4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕アミノ}-2-メチル-5-ニトロベンゾニトリル

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、3-ブロモ-6-クロロ-2, 4-ジメチル-5-ニトロピリジン (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.76 (1H, br. s), 8.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.96 (1H, s), 3.94 (2H, dd, $J=11.7, 6.2\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s)

20

【0985】

工程 3: 5-アミノ-4-{〔4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕アミノ}-2-メチルベンゾニトリル

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、2-{4-〔(5-ブロモ-4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ〕フェニル}エタノール (工程 3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.94-7.00 (4H, m), 5.59 (1H, br. s), 3.84-3.90 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 2.85 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s)

30

【0986】

工程 5: 2-〔4-(5-シアノ-2-エチル-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル〕エチル・プロパノエート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-{4-〔(3-アミノ-5-ブロモ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ〕フェニル}エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 361 (M+)

【0987】

工程 6: 2-エチル-1-〔4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

40

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-〔4-(6-ブロモ-2-イソプロピル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル)フェニル〕エチル・2-メチルプロパノエート (工程 5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.98 (1H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【0988】

50

工程 7 : 2 - [4 - (5 - シアノ - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2 - エチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシルエチル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.96 (1 H, s), 4.39 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.04 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.77 (2 H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.57 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 1.35 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz)

【 0 9 8 9 】

実施例 3 0 0

N - [({ 2 - [4 - (5 - シアノ - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] (4 - メチルベンゼンスルホアミド

工程 1 : 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2 - [4 - (6 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エタノール (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1 H, s), 7.48 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96 - 6.98 (1 H, m), 3.83 (2 H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.21 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.78 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.58 (3 H, s), 1.35 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz)

【 0 9 9 0 】

工程 2 : 1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル] - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6 - ブロモ - 3 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - イソプロピル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (工程 7) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 412 (M+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1 H, s), 7.48 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.95 (1 H, s), 3.63 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.03 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.78 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.57 (3 H, s), 1.35 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz)

【 0 9 9 1 】

工程 3 : 1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、2 - [4 - (6 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 5, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル] エチルアジド (工程 8) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.93 (1 H, s), 6.60 (2 H, br. s), 3.32 - 3.00 (5 H, m), 2.65 (3 H, s), 2.48 (3 H, s), 1.31 (6 H, d, $J = 6.8$ Hz)

【 0 9 9 2 】

工程 4 : N - [({ 2 - [4 - (5 - シアノ - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 H - ベンゾイ

ミダゾール-1-イル) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] (4-メチルベンゼン
スルホアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、[4-(2-イソプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル) フェニル] エチルアミン(工程9)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 8.00(1H, s), 7.72(2H, d, J=8.4 Hz), 7.42(2H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.32(4H, m), 6.95(1H, m), 3.56-3.63(2H, m), 2.96(2H, t, J=7.1 Hz), 2.78(2H, q, J=7.7 Hz), 2.54(3H, s), 2.41(3H, s), 1.34(3H, t, J=7.5 Hz)

10

【0993】

実施例301

2-アミノ-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン・ジ-ヒドロクロライド

工程1: 2-アミノ-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

THF(6mL)中のN-{[(2-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド(300mg, 0.66mmol)の攪拌した溶液に、水(2mL)中のBrCN(175mg, 1.65mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄上で乾燥し、そしてろ過した。真空で濃縮後、その残さを分取TLC(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)で精製して、標記化合物224mg(71%)を得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.82(1H, s), 8.54(2H, s), 7.79(2H, d, J=8.3 Hz), 7.51-7.40(6H, m), 7.06(1H, s), 6.91(1H, t, J=5.5 Hz), 3.29-3.24(2H, m), 2.80-2.76(2H, m), 2.48(3H, s), 2.38(3H, s), 2.36(3H, s)

30

MS(ESI)m/z: 479([M+H]⁺), 477([M-H]⁻)

【0994】

工程2: 2-アミノ-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン・ジ-ヒドロクロライド

実施例240に記載の手順に従って、2-アミノ-5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから標記化合物を調製した。

MS(ESI)m/z: 479([M+H]⁺), 477([M-H]⁻)

40

【0995】

実施例302

5,7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-2-(メチルスルファニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

N-{[(2-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド(110mg, 0.24mmol)、ジ-2-ピリジルチオカーボネート(68mg, 0.29mmol)、及びTHF(5mL)の混合物を、室温で3日間攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして0.1M-HCl及びブラインで洗浄した。その有機画分をMg

50

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22–7.16 (4H, m), 6.88 (1H, s), 6.02 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.51–3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.67 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.417 (3H, s)
MS (ESI) m/z: 510 ([M+H]⁺), 508 ([M-H]⁻)

实施例 303

N- { [(2- {4- [(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (300 mg, 0.66 mmol)、メチルイソチオシアネート (56 μ L, 0.86 mmol)、及び THF (6 mL) の混合物を、室温で3日間攪拌した。溶媒を除去して、N- { [(2- {4- [(4, 6-ジメチル- { [(メチルアミノ) カルボノチオイル] アミノ} -2-ピリジニル) アミノ] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド [MS (ESI) m/z: 527 ([M+H]⁺), 525 ([M-H]⁻)] を得た。これを MeCN (4 mL) で溶解し、そして MeI (54 μ L) で、0℃で20時間処理した。減圧下で濃縮した後に、その残さを分取 TLC (EtOAc/EtOH = 20/1) で精製して、標記化合物 170 mg (52%) を得た。

MS (ESI) m/z : 493 ($[M+H]^+$), 491 ($[M-H]^-$)

实施例 304

実施例 240 に記載の手順に従って、5, 7-ジメチル-2-(メチルアミノ)-3-(4-{2-[({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンヒドロクロライドから標記化合物を調製した。

【 0 9 9 8 】

N-[5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-アミノ-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(73 mg)を、ピリジン(1 mL)及びAc₂O(0.2 mL)を用いて室温で3時間処理した。真空蒸発の後、その残さを分取TLC(ヘキサン/アセトン=1/1)により精製して、標記化合物4 mg(5%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.79(2H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.22(7H, m), 7.04(1H, s), 6.30(1H, br. s), 3.51-3.48(2H, m), 2.87-2.83(2H, m), 2.66(3H, s), 2.53(3H, s), 2.42(3H, s), 2.26(3H, s),
MS(ESI) m/z: 521([M+H]⁺), 519([M-H]⁻)

10

【0999】

実施例306

5, 7-ジメチル-2-(ジメチルアミノ)-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

THF(1 mL)中の2-アミノ-5, 7-ジメチル-3-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(70 mg)の攪拌した溶液に、NaH(21 mg, 0.88 mmol)を室温で添加した。10分後、その混合物にMeI(27 μL)を添加し、そして室温で2日間攪拌した。その混合物を氷水中に注ぎ入れ、そしてCH₂Cl₂で抽出し、そしてその有機画分をMgSO₄上で乾燥し、それからろ過した。蒸発によって溶媒を除去した後に、その残さを分取TLC(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)で精製して、標記化合物27 mg(36%)を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.86(2H, d, J=8.4 Hz), 7.32-7.24(4H, m), 7.16(2H, d, J=8.4 Hz), 6.77(1H, s), 6.04(1H, t, J=5.7 Hz), 3.50-3.44(2H, m), 2.78(2H, t, J=6.3 Hz), 2.71(6H, s), 2.55(3H, s), 2.41(3H, s), 2.34(3H, s)

MS(ESI) m/z: 507([M+H]⁺), 505([M-H]⁻)

30

【1000】

実施例307

2-[4-(2-アミノ-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-{4-[(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-{4-[(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.55(1H, s), 7.89(2H, d, J=8.3 Hz), 7.54(2H, d, J=8.6 Hz), 7.32(2H, d, J=8.6 Hz), 7.11(2H, d, J=8.4 Hz), 6.54(1H, s), 4.28(2H, t, J=7.0 Hz), 2.88(2H, t, J=7.0 Hz), 2.55(3H, s), 2.43(6H, s)

40

MS(ESI) m/z: 485([M+H]⁺), 483([M-H]⁻)

【1001】

工程2: 2-{4-[(3-アミノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例1の工程4に記載の手順に従って、2-{4-[(4, 6-ジメチル-3-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメートから標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.82(2H, d, J=8.3 Hz), 7.25(2

50

H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.66 (1H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.39 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.22 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 455 ([M+H]⁺), 453 ([M-H]⁻)

【1002】

工程3: 2-[4-(2-アミノ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例127に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメートから標記化合物を調製した。 10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.35 (6H, m), 6.78 (1H, s), 6.61 (1H, br. s), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.92 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.373 (3H, s), 2.365 (3H, s), 2.32 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 480 ([M+H]⁺), 478 ([M-H]⁻)

【1003】

実施例308

2-{4-[5,7-ジメチル-2-(メチルアミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート 20

実施例129に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメートから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.43-7.33 (7H, m), 6.77 (1H, s), 6.43 (1H, br. s), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.31 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 494 ([M+H]⁺), 492 ([M-H]⁻)

【1004】

実施例309

2-{4-[5,7-ジメチル-2-(メチルスルファニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例128に記載の手順に従って、2-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメートから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.22 (6H, m), 6.88 (1H, s), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.72 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s) 40

MS (ESI) m/z: 511 ([M+H]⁺), 509 ([M-H]⁻)

【1005】

実施例310

2-{4-[5,7-ジメチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

AcOH (1 mL) 中の 2-{4-[5,7-ジメチル-2-(メチルスルファニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート (100 mg, 0.20 mmol) の攪拌した溶液に、 50

水 (2 mL) 中の KMnO_4 (62 mg, 0.39 mmol) の溶液を室温で添加した。1 時間後、その混合物を氷-水性飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れ、そして CH_2Cl_2 で抽出した。その有機層を MgSO_4 上で乾燥し、そしてろ過した。真空中で濃縮後、その残さを分取 TL C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$) で精製して、標記化合物 70 mg (66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.34–7.26 (4H, m), 7.08 (1H, s), 4.35 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 3.45 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.42 (3H, s)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 543 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 541 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【1006】

実施例 311

5-アセチル-2-(メチルアミノ)-1-(4-{2-[({4-メチルフェニル}スルホニル)アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 129 に記載の手順に従って、 $\text{N}-\{[(2-\{4-[(4\text{-アセチル-2-アミノフェニル})アミノ]フェニル\}エチル)アミノ]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.06 (1H, s), 7.75–7.66 (3H, m), 7.38–7.26 (6H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.60 (1H, br. s), 3.55 (2H, dd, $J = 12.5$ 及び 6.6 Hz), 3.08 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.61 (3H, s), 2.38 (3H, s)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 506 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 504 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【1007】

実施例 312

2-{4-[6-クロロ-2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程 1: 2-{4-[6-クロロ-2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エタノール

実施例 138 に記載の手順に従って、 $2-(4-\{[2\text{-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル}]アミノ\}フェニル)エタノール$ から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (1H, dd, $J = 2.2$ 及び 0.7 Hz), 8.62 (1H, dd, $J = 4.5$ 及び 1.7 Hz), 8.23 (1H, s), 8.01–7.97 (1H, m), 7.45 (2H, dd, $J = 6.5$ 及び 2.2 Hz), 7.37–7.24 (7H, m), 3.97 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$)

$\text{MS (ESI)} m/z$: 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 476 ($[\text{M}+\text{CF}_3\text{CO}_2]^-$)

【1008】

工程 2: 2-{4-[6-クロロ-2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、 $2-\{4-[6\text{-クロロ-2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}]フェニル\}エタノール$ から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.73 (1H, dd, $J = 4.9$ 及び 1.8 Hz), 8.40–8.36 (1H, m), 8.23 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J =$

10

20

30

40

50

2. 2 及び 0. 7 Hz), 7. 84-7. 80 (2 H, m), 7. 49-7. 43 (2 H, m), 7. 31-7. 17 (6 H, m), 4. 44 (2 H, t, J = 6. 2 Hz), 3. 02 (2 H, t, J = 6. 2 Hz), 2. 41 (3 H, s)

MS (ESI) m/z: 615 ([M+H]⁺), 613 ([M-H]⁻)

【1009】

実施例 313

2- {4- [6-クロロ-2- (4-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- {4- [6-クロロ-2- (4-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール 10

実施例 138 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 60 (2 H, dd, J = 4. 6 及び 1. 7 Hz), 8. 25 (1 H, s), 7. 49-7. 44 (4 H, m), 7. 37 (1 H, s), 7. 27-7. 23 (2 H, m), 4. 00 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 3. 02 (2 H, t, J = 6. 4 Hz)

MS (ESI) m/z: 418 ([M+H]⁺), 476 ([M+CF₃CO₂]⁻)

【1010】

工程 2: 2- {4- [6-クロロ-2- (4-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (4-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノールから標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 60 (2 H, dd, J = 4. 8 及び 1. 5 Hz), 8. 27 (1 H, s), 7. 89 (2 H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 44-7. 18 (9 H, m), 4. 39 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 3. 03 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 40 (3 H, s)

MS (ESI) m/z: 615 ([M+H]⁺), 613 ([M-H]⁻)

【1011】

実施例 314

2- {4- [6-クロロ-2- (2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- {4- [6-クロロ-2- (2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例 138 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノールから標記化合物を調製した 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 22 (1 H, s), 7. 47 (1 H, s), 7. 33-7. 10 (8 H, m), 3. 89 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 89 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 20 (3 H, s)

MS (ESI) m/z: 431 ([M+H]⁺)

【1012】

工程 2: 2- {4- [6-クロロ-2- (2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (2-メチルフェニル) 50

－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エタノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.35–7.09 (8H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 2.11 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 628 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 489 ($[\text{M}+\text{CH}_3\text{CO}_2]^-$)

【1013】

実施例 315

2－{4－[6－クロロ－2－（1, 3－チアゾール－2－イル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エチル 10

（4－メチルフェニル）スルホニルカーバメート

工程 1: 2－{4－[6－クロロ－2－（1, 3－チアゾール－2－イル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エタノール

実施例 138 に記載の手順に従って、2－（4－{ [2－アミノ－5－クロロ－4－（トリフルオロメチル）フェニル] アミノ} フェニル）エタノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.47–7.45 (3H, m), 7.36–7.27 (3H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$) 20

MS (ESI) m/z : 424 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 482 ($[\text{M}+\text{CH}_3\text{CO}_2]^-$)

【1014】

工程 2: 2－{4－[6－クロロ－2－（1, 3－チアゾール－2－イル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エチル （4－メチルフェニル）スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2－{4－[6－クロロ－2－（1, 3－チアゾール－2－イル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エタノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.38–7.26 (7H, m), 4.40 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s) 30

MS (ESI) m/z : 621 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 619 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【1015】

実施例 316

2－{4－[6－クロロ－2－（1H－イミダゾール－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エチル

（4－メチルフェニル）スルホニルカーバメート

工程 1: 2－{4－[6－クロロ－2－（1H－イミダゾール－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル] フェニル} エタノール 40

実施例 138 に記載の手順に従って、2－（4－{ [2－アミノ－5－クロロ－4－（トリフルオロメチル）フェニル] アミノ} フェニル）エタノールから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{CD}_3\text{OD}=4/1$) δ : 8.09 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 6.91 (1H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

MS (ESI) m/z : 407 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 405 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【1016】

工程 2: 2－{4－[6－クロロ－2－（1H－イミダゾール－4－イル）－5－（トリ 50

フルオロメチル) - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- (1H-イミダゾール-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノールから標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 604 ([M+H]⁺), 602 ([M-H]⁻)

【1017】

実施例317

2- [4- (5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

10

工程1 : 4- (2-ヒドロキシエチル) フェニルボロン酸

THF (80 mL) 中の4-ブロモフェネチルアルコール (5.00 g, 24.9 mmol) の攪拌した溶液に、ヘキサン中1.5 M-n-BuLi 溶液 (39.8 mL, 59.7 mmol) を-78℃で30分かけて添加した。1時間後、その混合物に、THF (20 mL) 中のB(OⁱPr)₃ (8.61 mL, 37.3 mmol) の溶液を、-78℃でゆっくりと添加した。得られた混合物を室温にあたため、そして2 M-HCl (100 mL) で1時間処理した。これをCH₂Cl₂で抽出し、そしてMgSO₄上で乾燥し、次いでろ過した。真空蒸発の後、その残さを、CH₂Cl₂/MeOH=20/1で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物2.61 g (63%) を得た。

20

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7.64-7.48 (2H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 3.70 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.77 (2H, t, J=7.2 Hz)

MS (ESI) m/z : 165 ([M-H]⁻)

【1018】

工程2 : 4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) オキシ] エチル} フェニルボロン酸

4- (2-ヒドロキシエチル) フェニルボロン酸 (1.00 g, 6.02 mmol) を pTsNCO (1.01 mL, 6.63 mmol) 及びピリジン (90 mL) を用いて室温で2時間処理した。その混合物を氷2 M-HClに注ぎ入れ、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をMgSO₄上で乾燥し、そしてろ過した。溶媒除去後、その残さをCH₂Cl₂/MeOH=20/1で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物2.20 g (定量的収率) を得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₃) δ : 11.95 (1H, br. s), 7.97 (1H, s), 7.75-7.67 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=7.7 Hz), 4.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.40 (3H, s) MS (ESI) m/z : 381 ([M+NH₄]⁺), 362 ([M-H]⁻)

【1019】

工程3 : 2- [4- (5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

40

4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) オキシ] エチル} フェニルボロン酸 (100 mg, 0.28 mmol)、5, 6-ジメチルベンゾイミダゾール (40 mg, 0.28 mmol)、Cu(OAc)₂ (60 mg, 0.33 mmol)、トリエチルアミン (115 μL, 0.83 mmol)、MS4A (100 mg)、及びCH₂Cl₂ (4 mL) の混合物を室温で1週間攪拌した。セライトのベッドを通じてろ過した後、その濾液をCH₂Cl₂で希釈し、そして水で洗浄した。その有機画分をMgSO₄上で乾燥し、そしてろ過した。減圧下で濃縮した後、その残さを分取TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) で精製して、標記化合物28 mg (22%) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 464 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 462 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【1020】

実施例 318

6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

10

工程 1: 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (実施例 111, 工程 4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 3.83 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.22 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

20

【1021】

工程 2: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 3.64 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

30

【1022】

工程 3: 1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.06 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 3.09 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

40

【1023】

工程 4: 6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (工程 3) から標記化合物を調製した。

融点: 219-224°C

IR (KBr) ν : 3388, 2229, 1708, 1618, 1514, 1466, 1344, 1161, 1089 cm^{-1}

50

MS (ESI) m/z 522 ($M+H$)⁺, 520 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.38 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.31–7.49 (6H, m), 7.32 (1H, s), 6.53 (1H, br. s), 3.26–3.28 (2H, m), 2.69–2.81 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

【1024】

実施例 319

6-クロロ-5-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

10

工程 1: N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N, N-ジメチルアミン

THF (5 mL) 中の 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン (実施例 110, 工程 6, 100 mg, 0.3 mmol)、及び NaBH₄ (153 mg, 4 mmol) の混合物に、38%ホルムアルデヒド (0.5 mL, 5.6 mmol) 及び水性 3M-H₂SO₄ (0.4 mL, 0.12 mmol) の混合物を 0℃で添加した。その混合物を室温で 5 時間攪拌した。その反応混合物に水を注ぎ入れ、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:2) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物 48 mg (46%) を得た。

20

MS (EI) m/z : 361 (M^+)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13 (1H, s), 3.82 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

【1025】

工程 2: N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N, N-ジメチルアミン

30

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N, N-ジメチルアミン (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.12 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.34 (2H, t, $J=7.6$ Hz)

【1026】

工程 3: N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N, N-ジメチルアミン

40

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N, N-ジメチルアミン (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.13 (1H, s), 3.08 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

【1027】

50

工程 4 : 6-クロロ-5-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N,N-ジメチルアミン (工程 3) から標記化合物を調製した。

融点 : 108-114℃

MS (ESI) m/z : 540 (MH⁺), 538 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.73 (2H, d, = 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.25-7.39 (6H, m), 7.11 (1H, s), 6.73 (1H, br. s), 3.58 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.71-2.82 (8H, m), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【1028】

実施例 320

6-クロロ-2-エチル-5-(メチルアミノ)-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 1 : 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルホルムアミド

THF (5 mL) 中の無水酢酸 (0.14 mL) の溶液にギ酸 (0.06 mL, 1.65 mmol) を窒素ガス下、0℃で添加し、そしてその混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。次に、その混合物を 0℃に再冷却し、そして THF (2 mL) 中の 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン (実施例 110, 工程 6, 100 mg, 0.3 mmol) の溶液を添加した。その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そして残さを酢酸エチル (100 mL) で溶解した。その有機層を水性 2N-NaOH (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、次いで乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物をヘキサン/酢酸エチル (1:10) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固形物として標記化合物 68 mg (67%) を得た。

MS (EI) m/z : 361 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.53-8.76 (1H, br. s), 7.66 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.18 (1H, s), 3.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.78 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.32-1.39 (3H, m)

【1029】

工程 2 : N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルアミン

THF (15 mL) 中の 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルホルムアミド (工程 1, 112 mg, 0.3 mmol) の溶液に、Me₂SBH₃ (0.07 mL, 0.77 mmol) を窒素ガス下室温で添加した。その混合物を 1 時間還流した。次いで、その混合物を室温に冷却し、そしてメタノール (3 mL) 及び水性 2N-HCl (12 mL) を添加した。その混合物を 70℃で 30 分間攪拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そして残さを酢酸エチル (100 mL) で溶解した。その有機層を水性飽和 NaHCO₃ (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:4) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物 93 mg (87%) を得た。

MS (EI) m/z : 347 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (2

H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.03 (1H, s), 3.81 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.95 (3H, s), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【1030】

工程3: N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルアミン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、N-{6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルアミン(工程2)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.04-7.03 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 3.61 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 (3H, s), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【1031】

工程4: N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルアミン(工程3)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, s), 3.64 (2H, br. s), 3.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.94-2.99 (5H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【1032】

工程5: 6-クロロ-2-エチル-5-(メチルアミノ)-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、N-{1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-N-メチルアミン(工程4)から標記化合物を調製した。

融点: 95-100°C

MS(ESI) m/z: 526 (MH⁺), 524 ([M-H]⁻)

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.36 (7H, m), 7.03 (1H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.89-2.94 (5H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【1033】

実施例321

4-シアノ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 3-クロロ-2-ニトロベンゾアミド

3-クロロ-2-ニトロ安息香酸(1g, 4.9 mmol)及び塩化チオニル(9 mL)の混合物を80°Cで1時間攪拌した。その塩化チオニルを減圧下で取り除き、そして残さをジクロロメタン(15 mL)で溶解した。その混合物を0°Cに冷却し、そして水性30% NH₃(2 mL)を滴下した。その混合物を0°Cで25分間攪拌した。その反応混合物に水を注ぎ入れ、そして酢酸エチル(300 mL)で抽出した。その有機層を水性飽和 Na₂CO₃(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄した。この有機相を乾燥

10

20

30

40

50

し (Na_2SO_4) そして減圧下で濃縮して、淡オレンジ色固形物として標記化合物 1.2 g (定量的収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.68–7.92 (3H, m)

【1034】

工程 2: 3-クロロ-2-ニトロベンゾニトリル

DMF (8 mL) 中の 3-クロロ-2-ニトロベンゾアミド (工程 1, 1.2 g, 4.9 mmol) の溶液に、DMF (3 mL) 中の塩化チオニル (2 mL, 24.8 mmol) の溶液を、室温で滴下した。その混合物を 120℃ で 2.5 時間攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (200 mL) で抽出した。その有機層を飽和 NaHCO_3 (100 mL) 水溶液及びブライン (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮した。残さをヘキサン/酢酸エチル (3:1/1:2) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固形物として標記化合物 1 g (定量的収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61–7.68 (1H, m), 7.74–7.78 (2H, m)

【1035】

工程 3: 2-[4-(3-シアノ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、3-クロロ-2-ニトロベンゾニトリル (工程 2) 及び 4-アミノフェニルエチルアルコールから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 283 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.37 (1H, br. s), 7.15–7.41 (7H, m), 3.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

【1036】

工程 4: 2-アミノ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]ベンゾニトリル

実施例 40 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[4-(3-シアノ-2-ニトロアニリノ)フェニル]エタノール (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 253 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.22–7.28 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.69–6.75 (3H, m), 5.13 (1H, br. s), 4.54 (2H, br. s), 3.84 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

【1037】

工程 5: 2-[4-(4-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-アミノ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]ベンゾニトリル (工程 4) から標記化合物を調製した。

TL C, $R_f=0.6$, ヘキサン: 酢酸エチル (1:1)

【1038】

工程 6: 2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニトリル

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2-[4-(4-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル・プロピオネート (工程 5) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 291 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.19–7.32 (4H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.86 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1039】

10

20

30

40

50

工程 7 : 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2 - エチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル (工程 6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.51 - 7.60 (4H, m), 7.30 - 7.42 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.18 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【 1040 】

10

工程 8 : 1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル (工程 7) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.3 Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.19 - 7.32 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.84 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【 1041 】

20

工程 9 : 1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - アジドエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル (工程 8) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (1H, dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.19 - 7.32 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.81 - 2.93 (4H, m), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【 1042 】

30

工程 10 : 4 - シアノ - 2 - エチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニトリル (工程 9) から標記化合物を調製した。

融点 : 95 - 103 °C

IR (KBr) ν : 2225, 1676, 1516, 1433, 1340, 1161, 1091, 794, 663 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 488 (MH^+), 486 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.72 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.18 - 7.32 (6H, m), 6.72 (1H, br. s), 3.57 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.85 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【 1043 】

実施例 322

2 - エチル - 1 - (4 - { 2 - [({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボキサミド

50

工程 1 : 2-エチル-1-(4-{2-[({(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド

トルエン (30 mL) 中の 2-{4-[(3-アミノ-4,6-ジメチル-2-ピリジニル)アミノ]フェニル}エタノール (工程 4, 820 mg, 3.3 mmol) の攪拌した懸濁液に、塩化プロピオニル (630 mg, 6.8 mmol) を 0℃ で滴下し、そしてその反応混合物を 1.5 時間還流した。冷却後、その混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層を水性 2N-NaOH (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。その溶媒を減圧下で取り除き、そして残さを THF (20 mL) 及びメタノール (20 mL) で溶解した。その混合物に水性 4N-LiOH (10 mL) を添加し、そして室温で 14 時間攪拌した。その混合物を蒸発した。その残さを酢酸エチル (100 mL) で溶解し、そして水 (50 mL) で洗浄した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:2/1:5/0:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物 260 mg (26%) を得た。

MS (EI) m/z : 309 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.81 (1H, br. s), 8.13 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.0 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.31 (4H, m), 5.99 (1H, br. s), 4.00 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【1044】

工程 2 : 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2-[4-(6-クロロ-2-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.29 (1H, br. s), 7.81-7.91 (1H, m), 7.79 (1H, br. s), 7.49-7.60 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.80 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【1045】

工程 3 : 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.29 (1H, br. s), 7.89 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.79 (1H, br. s), 7.51-7.59 (4H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz)

【1046】

工程 4 : 1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例 37 の工程 7 に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程 3) から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.30 (1H, br. s), 7.89 (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, br. s), 7.48–7.49 (4H, m), 7.26–7.30 (2H, m), 2.77–2.89 (6H, m), 1.28 (3H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

【1047】

工程5: 2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程4)から標記化合物を調製した。 10

融点: 208–214°C

IR (KBr) ν : 3336, 1664, 1589, 1508, 1406, 1342, 1168, 976 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 506 (MH^+), 504 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.29 (1H, br. s), 7.89 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$, 7.2 Hz), 7.75–7.79 (3H, m), 7.22–7.49 (8H, m), 6.54 (1H, br. s), 2.75–2.83 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

【1048】

実施例323

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 1, 5-ジクロロ-2-(メチルスルフィニル)-4-ニトロベンゼン

(2, 4-ジクロロフェニル)-メチルスルホン(「Ono Mitsunori, Nakamura Yoshisada, Sato Shingo, Itoh Isamu, Chem. Lett, 1988, 395–398」; 3.33 g, 16 mmol)及び硫酸(濃, 14 mL)の混合物に、硫酸(4 mL)及び硝酸(発煙, 2 mL)の混合物を氷水浴下で滴下した。その混合物を55°Cで1時間攪拌した。その混合物を氷水上に注ぎ、そして水性6N-NaOHで中和し、次いでジクロロメタンで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして乾燥した(Na_2SO_4)。その溶媒を減圧下で取り除き、そして残さをヘキサン/酢酸エチル(2:1/1:1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物3 g (74%)を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45 (1H, s), 7.65 (1H, s), 2.89 (3H, s)

【1049】

工程2: 1, 5-ジクロロ-2-(メチルスルホニル)-4-ニトロベンゼン

ジクロロメタン(50 mL)中の1, 5-ジクロロ-2-(メチルスルフィニル)-4-ニトロベンゼン(1.0 g, 3.9 mmol)の溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(1.7 g, 9.8 mmol)を添加した。その混合物を、窒素ガス下、室温で3時間攪拌した。その混合物に、水性飽和 NaHCO_3 (20 mL)を添加し、そしてジクロロメタン(50 mL)で抽出した。その有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残さをフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離する精製し、白色固形物として標記化合物1 g (100%)を得た。 40

MS (EI) m/z : 269 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 7.81 (1H, s), 3.30 (3H, s)

【1050】

工程 3 : 2 - { 4 - [5 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリノ] フェニル } エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、1, 5 - ジクロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - ニトロベンゼン及び 4 - アミノフェニルエチルアルコール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 370 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.81 (1H, br. s), 8.99 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.25 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 6.2 Hz)

10

【1051】

工程 4 : 2 - { 4 - [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) アニリノ] フェニル } エタノール

実施例 40 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [5 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロアニリノ] フェニル } エタノール (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 340 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.50 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.71 (1H, br. s), 3.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.67 (2H, br. s), 3.22 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.4 Hz)

20

【1052】

工程 5 : 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) アニリノ] フェニル } エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

TL C, Rf = 0.7, ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 2)

【1053】

工程 6 : 2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エタノール

30

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エチル・プロピオネート (工程 5) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 378 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.60 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.10 (1H, s), 3.97 - 4.04 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.80 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz)

【1054】

40

工程 7 : 6 - クロロ - 1 - [4 - (2 - クロロエチル) フェニル] - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル・メチルスルホン

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、2 - { 4 - [6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル } エタノール (工程 6) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.62 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 3.83 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 3.22 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.6 Hz)

50

【1055】

工程8：1－[4－(2－アジドエチル)フェニル]－6－クロロ－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル・メチルスルホン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、6－クロロ－1－[4－(2－クロロエチル)フェニル]－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル　メチルスルホン（工程7）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.62 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 3.64 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1056】

工程9：2－{4－[6－クロロ－2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エタンアミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1－[4－(2－アジドエチル)フェニル]－6－クロロ－2－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル　メチルスルホン（工程8）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.61 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 3.29 (3H, s), 3.10 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【1057】

工程10：6－クロロ－2－エチル－1－(4－{2－[(4－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、2－{4－[6－クロロ－2－エチル－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]フェニル}エタンアミン（工程9）から標記化合物を調製した。

融点：105－118℃

IR (KBr) ν : 2879, 1676, 1518, 1458, 1309, 1142, 1089, 993 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 575 (MH^+), 573 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.59 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29－7.33 (4H, m), 7.21 (1H, s), 6.69 (1H, br. s), 3.55－3.62 (2H, m), 3.29 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.80 (3H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【1058】

実施例324

6－クロロ－2－エチル－1－(4－{2－[(4－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール・ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、6－クロロ－2－エチル－1－(4－{2－[(4－メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)－5－(メチルスルホニル)－1H－ベンゾイミダゾール（実施例323）から標記化合物を調製した。

融点：175－183℃

IR (KBr) ν : 3375, 1604, 1516, 1458, 1139, 1083, 993 cm^{-1}

10

20

30

40

50

【1059】

実施例325

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (メチルスルホニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (メチルスルホニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (メチルスルホニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (実施例323, 工程6) から標記化合物を調製した。

融点: 105-110°C

IR (KBr) ν : 1751, 1517, 1458, 1309, 1163, 1141, 1089 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 576 (MH^+), 574 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, s), 7.91-7.94 (2H, m), 7.21-7.43 (7H, m), 4.40 (2H, br. s), 3.31 (3H, s), 3.05 (2H, br. s), 2.78-2.81 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1060】

実施例326

5- (アミノスルホニル) -6-クロロ-2-エチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1H-ベンゾイミダゾール

工程1: 2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゼンスルホニル・クロライド

2, 4-ジクロロニトロベンゼン (10 g, 52 mmol), ClSO_3H (8 mL, 120 mmol) を氷-水浴下で滴下した。その混合物を130°Cで26時間攪拌した。その混合物を室温に冷却し、そして氷-水上に注いだ。得られた沈殿物をろ過によって収集し、そして減圧下で乾燥させて、褐色固形物として標記化合物9 g (60%) を得た。

MS (EI) m/z : 290 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (1H, s), 7.90 (1H, s)

【1061】

工程2: N- (tert-ブチル) -2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例87の工程1に記載の手順に従って、2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゼンスルホニル・クロライド及びtert-ブチルアミン (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.65 (1H, s), 7.74 (1H, s), 5.01 (1H, br. s), 1.27 (9H, s)

【1062】

工程3: N- (tert-ブチル) -2-クロロ-4- [4- (2-ヒドロキシエチル) アニリノ] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例162の工程1に記載の手順に従って、N- (tert-ブチル) -2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド及び4-アミノフェニルエチルアルコール (工程2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.72 (1H, br. s), 8.95 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 4.79 (1H, br. s), 3.90-3.96 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.26 (9H, s)

【1063】

工程4: 5-アミノ-N- (tert-ブチル) -2-クロロ-4- [4- (2-ヒドロキシエチル) アニリノ] ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

実施例 40 の工程 2 に記載の手順に従って、N- (t e r t -ブチル) - 2 -クロロ- 4 - [4 - (2 -ヒドロキシエチル) アニリノ] - 5 -ニトロベンゼンスルホンアミド (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (E I) m/z : 397 (M⁺)

¹ H-NMR (C D C l₃) δ : 7. 51 (1H, s), 7. 20 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 14 (1H, s), 6. 95 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 5. 22 (1H, b r. s), 4. 89 (1H, b r. s), 3. 87 (2H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 85 (2H, t, J = 6. 4 Hz), 1. 23 (9H, s)

【1064】

工程 5 : 2 - [4 - (6 -クロロ- 2 -エチル- 5 -ニトロ- 1 H -ベンゾイミダゾール - 1 -イル) フェニル] エチル・プロピオネート 10

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、5 -アミノ-N- (t e r t -ブチル) - 2 -クロロ- 4 - [4 - (2 -ヒドロキシエチル) アニリノ] ベンゼンスルホンアミド (工程 4) から標記化合物を調製した。

TLC, Rf = 0. 8, ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 2)

【1065】

工程 6 : N- (t e r t -ブチル) - 6 -クロロ- 2 -エチル- 1 - [4 - (2 -ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H -ベンゾイミダゾール- 5 -スルホンアミド

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (6 -クロロ- 2 -エチル- 5 -ニトロ- 1 H -ベンゾイミダゾール- 1 -イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 5) から標記化合物を調製した。 20

¹ H-NMR (C D C l₃) δ : 8. 57 (1H, s), 7. 49 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 29 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 20 (1H, s), 4. 98 (1H, b r. s), 4. 00 (2H, b r. s), 3. 02 (2H, t, J = 6. 4 Hz), 2. 79 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 1. 37 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 21 (9H, s)

【1066】

工程 7 : N- (t e r t -ブチル) - 6 -クロロ- 1 - [4 - (2 -クロロエチル) フェニル] - 2 -エチル- 1 H -ベンゾイミダゾール- 5 -スルホンアミド

実施例 1 の工程 7 に記載の手順に従って、N- (t e r t -ブチル) - 6 -クロロ- 2 -エチル- 1 - [4 - (2 -ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H -ベンゾイミダゾール- 5 -スルホンアミド (工程 6) から標記化合物を調製した。 30

¹ H-NMR (C D C l₃) δ : 8. 58 (1H, s), 7. 49 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 32 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 19 (1H, s), 4. 96 (1H, b r. s), 3. 83 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 21 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 80 (2H, q, J = 7. 6 Hz), 1. 37 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 22 (9H, s)

【1067】

工程 8 : 1 - [4 - (2 -アジドエチル) フェニル] - N- (t e r t -ブチル) - 6 -クロロ- 2 -エチル- 1 H -ベンゾイミダゾール- 5 -スルホンアミド 40

実施例 1 の工程 8 に記載の手順に従って、N- (t e r t -ブチル) - 6 -クロロ- 1 - [4 - (2 -クロロエチル) フェニル] - 2 -エチル- 1 H -ベンゾイミダゾール- 5 -スルホンアミド (工程 7) から標記化合物を調製した。

¹ H-NMR (C D C l₃) δ : 8. 57 (1H, s), 7. 48 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 32 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 19 (1H, s), 4. 96 (1H, b r. s), 3. 63 (2H, t, J = 6. 9 Hz), 3. 03 (2H, t, J = 6. 9 Hz), 2. 79 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 1. 37 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 21 (9H, s)

【1068】

工程 9 : 1 - [4 - (2 -アミノエチル) フェニル] - N- (t e r t -ブチル) - 6 - 50

クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-N-(tert-ブチル)-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド(工程8)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.57 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 5.03 (1H, br. s), 3.09 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.22 (9H, s)

【1069】

10

工程10: 5-[(tert-ブチルアミノ)スルホニル]-6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-N-(tert-ブチル)-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド(工程9)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 6.61 (1H, br. s), 5.21 (1H, br. s), 3.54-3.60 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.21 (9H, s)

20

【1070】

工程11: 5-(アミノスルホニル)-6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例88の工程1に記載の手順に従って、5-[(tert-ブチルアミノ)スルホニル]-6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(工程9)から標記化合物を調製した。

30

融点: 163-170°C

IR (KBr) ν : 1676, 1517, 1400, 1340, 1159, 1089, 995 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 576 (MH^+), 574 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.25 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.55 (2H, br. s), 7.37-7.48 (6H, m), 7.20 (1H, s), 6.54 (1H, br. s), 3.27 (2H, br. s), 2.71-2.81 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1071】

40

実施例327

2-{4-[5-(アミノスルホニル)-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-(4-{5-[(tert-ブチルアミノ)スルホニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、N-(tert-ブチル)-6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド(実施例326, 工程6)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

50

2 H z), 7.33-7.39 (4 H, m), 7.20 (2 H, d, $J = \sim 8.2$ H z), 7.16 (1 H, s), 5.07 (1 H, br. s), 4.38 (2 H, t, $J = 6.2$ H z), 3.03 (2 H, t, $J = 6.2$ H z), 2.78 (2 H, q, $J = 7.5$ H z), 2.44 (3 H, s), 1.35 (3 H, t, $J = 7.5$ H z), 1.21 (9 H, s)

【1072】

工程2: 2-[4-[5-(アミノスルホニル)-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例88の工程1に記載の手順に従って、2-(4-{5-[(tert-ブチルアミノ)スルホニル]-6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート (工程1) から標記化合物を調製した。

融点: 110-115 °C

IR (KBr) ν : 1676, 1517, 1400, 1340, 1159, 1089, 995 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 576 (MH^+), 574 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.25 (1 H, s), 7.76 (2 H, d, $J = 8.4$ H z), 7.55 (2 H, br. s), 7.47 (4 H, s), 7.41 (2 H, d, $J = 8.4$ H z), 7.20 (1 H, s), 4.29 (2 H, t, $L = 6.6$ H z), 2.96 (2 H, t, $J = 6.6$ H z), 2.75 (2 H, q, $J = 7.5$ H z), 2.35 (3 H, s), 1.24 (3 H, t, $J = 7.5$ H z)

【1073】

実施例328

2-[4-(6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-[4-(6-クロロ-5-シアノ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (実施例111, 工程4) から標記化合物を調製した。

融点: 85-98 °C

IR (KBr) ν : 1747, 1618, 1517, 1465, 1348, 1290, 1163, 1089 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 523 (MH^+), 521 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, $J = 8.4$ H z), 7.40 (2 H, d, $J = 8.4$ H z), 7.35 (2 H, d, $J = 8.1$ H z), 7.25 (2 H, d, $J = 8.1$ H z), 7.17 (1 H, s), 4.39 (2 H, t, $J = 6.8$ H z), 3.04 (2 H, t, $J = 6.8$ H z), 2.78 (2 H, q, $J = 7.6$ H z), 2.44 (3 H, s), 1.35 (3 H, t, $J = 7.6$ H z)

【1074】

実施例329

N-[(2-[4-(5-シアノ-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル}アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

工程1: 4-シアノ-3,5-ジメチル-2-ニトロフェニル・トリフルオロメタンスルホネート

ジクロロメタン (150 mL) 中の4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-3-ニトロベンゾニトリル (「V. Auwers; Saurwein; Fortsch. Ch. Phys. ; 18; Heft 2, S. 23」; 2.6 g, 13.4 mmol) の溶液に、トリ

10

20

30

40

50

フィリクアンハイドライド [triflic anhydride] (3.4 mL, 20 mmol) 及びピリジン (1.5 mL, 20 mmol) を 0℃ で添加した。その混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ入れ、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン／酢酸エチル (2:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固形物として標記化合物 3 g (69%) を得た。

MS (EI) m/z: 324 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.34 (1H, s), 2.68 (3H, s), 2.61 (3H, s)

10

【1075】

工程 2: 2- {4- [(4-シアノ-3, 5-ジメチル-2-ニトロフェニル) アミノ] フェニル} エチルアセテート

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、4-シアノ-3, 5-ジメチル-2-ニトロフェニル・トリフルオロメタンスルホネート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.08 (1H, br. s), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.30 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.65 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.05 (3H, s)

20

【1076】

工程 3: 2- {4- [(4-シアノ-3, 5-ジメチル-2-ニトロフェニル) アミノ] フェニル} エチルアセテート

実施例 6 の工程 3 に記載の手順に従って、2- {4- [(4-シアノ-3, 5-ジメチル-2-ニトロフェニル) アミノ] フェニル} エチルアセテート (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.85-6.89 (3H, m), 5.50 (1H, br. s), 4.26 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.54 (2H, br. s), 2.89 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.05 (3H, s)

30

【1077】

工程 4: 2- [4- (5-シアノ-2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアセテート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2- {4- [(4-シアノ-3, 5-ジメチル-2-ニトロフェニル) アミノ] フェニル} エチルアセテート (工程 3) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.47 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 6.79 (1H, br. s), 4.37 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.83-2.89 (5H, m), 2.56 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.28 (3H, br. s)

40

【1078】

工程 5: 2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2- [4- (5-シアノ-2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチルアセテート (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 319 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.51 (4H, m), 6.93 (1H, s), 3.68-3.75 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.68-2.76 (5H, m), 2.50 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz)

50

【1079】

工程6：1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル(工程5)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.79 (1H, s), 3.83 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 10

【1080】

工程7：1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル(工程6)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 412 (M $^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.78 (1H, s), 3.63 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 20

【1081】

工程8：1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル(工程7)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.79 (1H, s), 3.08 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.63-2.91 (7H, m), 2.55 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) 30

【1082】

工程9：N-[({2-[4-(5-シアノ-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル} アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル(工程8)から標記化合物を調製した。 40

融点：140-145°C

IR (KBr) ν : 3340, 2214, 1664, 1517, 1338, 1166, 1091 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 516 (MH $^+$), 514 ([M-H] $^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.71 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25-7.31 (4H, m), 6.77 (1H, s), 6.73 (1H, br. s), 3.55-3.62 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.52 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1083】

実施例 3 3 0

2- {4- [5- (アミノカルボニル) - 6-クロロ- 2-エチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート
工程 1 : 2- {4- [5- (アミノカルボニル) - 6-クロロ- 2-エチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、6-クロロ- 2-エチル- 1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール- 5-カルボキサミド (実施例 1 1 1, 工程 5) から標記化合物を調製した。

融点 : 170-175 °C

IR (KBr) ν : 3463, 3342, 1747, 1685, 1593, 1161, 1080, 881 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 541 (MH^+), 539 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.94 (1H, s), 6.55 (1H, br. s), 4.38 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【1084】

実施例 3 3 1

2- [4- (5-シアノ- 2-エチル- 4, 6-ジメチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1 : 2- [4- (5-シアノ- 2-エチル- 4, 6-ジメチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2-エチル- 1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] - 4, 6-ジメチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 5-カルボニトリル (実施例 3 2 9, 工程 5) から標記化合物を調製した。

融点 : 208-213 °C

IR (KBr) ν : 1747, 1517, 1230, 1161, 1089 cm^{-1} MS (ESI) m/z : 517 (MH^+), 515 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.76 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.40-7.48 (6H, m), 6.91 (1H, s), 4.27 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.67-2.73 (5H, m), 2.48 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1085】

実施例 3 3 2

2- [4- (5-アセチル- 2-エチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1 : 2- [4- (5-アセチル- 2-エチル- 1H-ベンゾイミダゾール- 1-イル) フェニル] エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、1- {2-エチル- 1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール- 5-イル} エタノン (実施例 7 8, 工程 4) から標記化合物を調製した。

融点 : 188-190 °C

IR (KBr) ν : 1743, 1683, 1606, 1515, 1348, 1163, 1076 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 506 (MH^+), 504 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.33 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

, 7.45 (4H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.28 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.97 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.75 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

【1086】

実施例333

6-クロロ-2-エチル-N-メチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

工程1: 2,4-ジクロロ-N-メチル-5-ニトロベンゾアミド

トルエン (200 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-ニトロ安息香酸 (8 g, 33.9 mmol) の溶液に、塩化チオニル (12.4 mL, 169 mmol) を室温で添加した。その混合物を 80 °C で 5 時間撹拌した。その溶媒を取り除き、そして残さをテトラヒドロフラン (60 mL) で溶解した。その混合物に 40 % メチルアミン (1.4 mL, 33.9 mmol) を 0 °C で添加し、そしてその混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そして残さを酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層を、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (2:1 / 1:1 / 1:2) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固形物として標記化合物 5.3 g (63 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, s), 7.65 (1H, s), 3.15 (3H, s)

【1087】

工程2: 2-クロロ-4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-5-ニトロベンゾアミド

実施例1の工程3に記載の手順に従って、2,4-ジクロロ-N-メチル-5-ニトロベンゾアミド (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.62 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.24-7.35 (4H, m), 6.95 (1H, s), 3.60-3.67 (2H, m), 2.73-2.79 (5H, m)

【1088】

工程3: 5-アミノ-2-クロロ-4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-N-メチルベンゾアミド

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-クロロ-4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-5-ニトロベンゾアミド (工程2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.28 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.08 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.53 (1H, br. s), 5.41 (1H, br. s), 3.84-3.86 (2H, m), 3.66 (2H, br. s), 3.00 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 2.83 (2H, t, $J=6.6$ Hz)

【1089】

工程4: 6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程5に記載の手順に従って、5-アミノ-2-クロロ-4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-N-メチルベンゾアミド (工程3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 357 (M+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.09 (1H, s), 6.23 (

10

20

30

40

50

1 H, br. s), 3.96–4.02 (2 H, m), 3.05 (3 H, d, J = 4.9 Hz), 3.00 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.77 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 1.34 (3 H, t, J = 7.6 Hz)

【1090】

工程5: 6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程7に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.98 (1 H, s), 7.47 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.10 (1 H, s), 6.35 (1 H, br. s), 3.83 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.21 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.05 (3 H, d, J = 4.9 Hz), 2.82 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 1.36 (3 H, t, J = 7.6 Hz)

【1091】

工程6: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程8に記載の手順に従って、6-クロロ-1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程5)から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 382 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94 (1 H, s), 7.46 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1 H, s), 3.63 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.98–3.06 (5 H, m), 2.77 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3 H, t, J = 7.6 Hz)

【1092】

工程7: 1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程6)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.91 (1 H, s), 7.42 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1 H, s), 6.55 (1 H, br. s), 3.03–3.10 (5 H, m), 2.72–2.83 (2 H, m), 1.33 (3 H, t, J = 7.6 Hz)

【1093】

工程8: 6-クロロ-2-エチル-N-メチル-1-(4-{2-[({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-6-クロロ-2-エチル-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程7)から標記化合物を調製した。

融点: 122–135 °C

IR (KBr) ν: 2877, 1637, 1519, 1400, 1340, 1161, 1091 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 554 (MH⁺), 552 ([M–H][–])

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.79–7.84 (3 H, m), 7.28–7.33 (4 H, m), 7.12 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1 H, s), 6.80 (1 H, br. s), 6.70 (1 H, br. s), 3.48–3.54 (2 H, m), 3.08 (3 H, d, J = 4.8 Hz), 2.89 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 2

. 7 2 (2 H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2. 4 1 (3 H, s), 1. 3 0 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【1094】

実施例 334

2 - (4 - {6 クロロ - 2 - エチル - 5 - [(メチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル} フェニル) エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2 - (4 - {6 - クロロ - 2 - エチル - 5 - [(メチルアミノ)カルボニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル} フェニル) エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、6 - クロロ - 2 - エチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - N - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド (実施例 333, 工程 4) から標記化合物を調製した。

融点: 201 - 204 °C

MS (ESI) m/z : 555 (MH^+), 553 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8. 27 - 8. 29 (1 H, m), 7. 76 (2 H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7. 69 (1 H, s), 7. 40 - 7. 48 (6 H, m), 7. 06 (1 H, s), 4. 28 (2 H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2. 96 (2 H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2. 69 - 2. 78 (5 H, m), 2. 36 (3 H, s), 1. 23 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

【1095】

実施例 335

2 - {4 - [6 クロロ - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2, 4 - ジクロロ - N, N - ジメチル - 5 - ニトロベンゾアミド

トルエン (50 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (4 g, 17 mmol) の溶液に、塩化チオニル (6 mL, 84 mmol) を室温で添加した。その混合物を 80 °C で 2 日間攪拌した。その溶媒を取り除き、そして残さをテトラヒドロフラン (30 mL) で溶解した。その混合物に 50 % ジメチルアミン (760 mg) を 0 °C で添加し、そしてその混合物を室温で一晩攪拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そして残さを酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離する精製し淡黄色固形物として標記化合物 3. 6 g (82 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 90 (1 H, s), 7. 65 (1 H, s), 3. 15 (3 H, s), 2. 91 (3 H, s)

【1096】

工程 2: 2 - クロロ - 4 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} - N, N - ジメチル - 5 - ニトロベンゾアミド

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、2, 4 - ジクロロ - N, N - ジメチル - 5 - ニトロベンゾアミド (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 363 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9. 52 (1 H, br. s), 8. 20 (1 H, s), 7. 34 (2 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7. 22 (2 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7. 16 (1 H, s), 3. 92 (2 H, m), 3. 13 (3 H, s), 2. 89 - 2. 94 (5 H, m)

【1097】

工程 3: 5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} - N, N - ジメチルベンゾアミド

10

20

30

40

50

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-クロロ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ } -N, N-ジメチル-5-ニトロベンゾアミド (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05–7.11 (3H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 5.59 (1H, s), 3.79–3.83 (4H, m), 3.11 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

【1098】

工程 4: 2- { 4- [6-クロロ-5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- (1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル } エチル・プロパノエート

10

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、5-アミノ-2-クロロ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ } -N, N-ジメチルベンゾアミド (工程 3) から標記化合物を調製した。

【1099】

工程 5: 6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -N, N-ジメチル-2- (1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2- { 4- [6-クロロ-5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- (1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル } エチル・プロパノエート (工程 4) から標記化合物を調製した。

20

MS (EI) m/z : 371 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 3.95–4.00 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.00 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 2.78 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【1100】

工程 6: 2- { 4- [6-クロロ-5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- (1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル } エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

30

実施例 3 に記載の手順に従って、6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -N, N-ジメチル-2- (1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程 5) から標記化合物を調製した。

融点: 173–176 °C

IR (KBr) ν : 1741, 1637, 1519, 1398, 1344, 1159, 1078, 904 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 569 (M^+), 567 ($[M-H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.27–7.34 (4H, m), 7.09–7.12 (3H, m), 4.35 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.19 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.74 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

40

【1101】

実施例 336

2- (4- { 6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル } フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 1, 5-ジクロロ-2- [(メチルオキシ) メチル] -4-ニトロベンゼン

メタノール (30 mL) 中の 1, 5-ジクロロ-2- (クロロメチル) -4-ニトロベンゼン (「Hagmann, William K., Dorn, Conrad P., Fr

50

ankshun, Robert A., O'Grady, Laura A., Bailey, Philip J. ら; JMCMAR; J. Med. Chem.; EN; 29; 8; 1986; 1436-1441, 10.6g, 44mmol) の溶液に、ナトリウムメトキサイド (44mL, 66mmol) を室温で添加した。その混合物を 80℃で 21 時間攪拌した。その揮発成分を減圧下で取り除き、そして残さを酢酸エチル (100mL) で抽出した。その有機層を水 (50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (6:1/4:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色油状体として標記化合物 2.8g (27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.96 (3H, s)

【1102】

工程 2: 2-[4-({5-クロロ-4-[(メチルオキシ) メチル] -2-ニトロフェニル} アミノ) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、1, 5-ジクロロ-2-[(メチルオキシ) メチル] -4-ニトロベンゼン (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.45 (1H, br. s), 8.28 (1H, s), 7.17-7.33 (5H, m), 4.44 (2H, s), 3.91 (1H, br. s), 3.45 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6.6Hz)

【1103】

工程 3: 2-[4-({2-アミノ-5-クロロ-4-[(メチルオキシ) メチル] フェニル} アミノ) フェニル] エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2-[4-({5-クロロ-4-[(メチルオキシ) メチル] -2-ニトロフェニル} アミノ) フェニル] エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07-7.01 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.74 (2H, d, J=8.4Hz), 5.16 (1H, br. s), 4.47 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=6.6Hz), 3.71 (2H, br. s), 3.46 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6.6Hz)

【1104】

工程 4: 2-(4-{6-クロロ-2-エチル-5-[(メチルオキシ) メチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エタノール

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-[4-({2-アミノ-5-クロロ-4-[(メチルオキシ) メチル] フェニル} アミノ) フェニル] エタノール (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 344 (M+)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2Hz), 7.12 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.99 (2H, br. s), 3.45 (3H, s), 3.00 (3H, t, J=7.6Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6Hz)

【1105】

工程 5: 2-(4-{6-クロロ-2-エチル-5-[(メチルオキシ) メチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エチル (4-メチルフェニル) スルホンルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2-(4-{6-クロロ-2-エチル-5-[(メチルオキシ) メチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

融点: 174.5℃

IR (KBr) v: 3377, 2813, 1718, 1519, 1398, 1342, 1

159, 1093, 1062 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 542 (MH^+), 540 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.08–7.33 (7H, m), 4.64 (s, 2H), 4.37 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.46 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.73 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【1106】

実施例 337

2- {4- [6-クロロ-2-エチル-5- (ヒドロキシメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート 10

工程 1: 2- {4- [6-クロロ-5- (クロロメチル) -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2- [4- ({2-アミノ-5-クロロ-4- [(メチルオキシ)メチル] フェニル} アミノ) フェニル] エタノール (実施例 336, 工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 348 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.96–4.02 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.34 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$) 20

【1107】

工程 2: 6-クロロ-5- (クロロメチル) -1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 90 の工程 2 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-5- (クロロメチル) -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 405 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 4.85 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.76 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 0.87 (9H, s), 0.00 (6H, s) 30

【1108】

工程 3: {6-クロロ-1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} メチル プロパノエート

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 6-クロロ-5- (クロロメチル) -1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール (工程 2, 403 mg, 0.86 mmol) の溶液に、プロピオン酸 (0.06 mL, 0.86 mmol) 及び NaHCO_3 (144 mg, 1.72 mmol) を室温で添加した。その混合物を 60 °C で 7 時間攪拌した。その混合物に水 (50 mL) を添加し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル (8:1/4:1) で溶離する精製し、淡黄色油状体として標記化合物 235 mg (53%) を得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 5.33 (50

2 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.93 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 2.42 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 1.33 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.18 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (9 H, s), 0.00 (6 H, s)

【1109】

工程4: {6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メチル・プロパノエート

実施例90の工程6に記載の手順に従って、{6-クロロ-1-[4-(2-{[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)フェニル]-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メチル・プロパノエート(工程3)から標記化合物を調製した。 10

MS(EI) m/z: 386 (M+)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.70 (1 H, s), 7.37 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1 H, s), 5.21 (2 H, s), 3.88 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 2.91 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.67 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 2.32 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 1.24 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.08 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

【1110】

工程5: [6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)オキシ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル・プロパノエート 20

実施例3に記載の手順に従って、{6-クロロ-2-エチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メチル・プロパノエート(工程4)から標記化合物を調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.92 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.32-7.36 (4 H, m), 7.21-7.25 (2 H, m), 7.10 (1 H, s), 5.32 (2 H, s), 4.38 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 3.02 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 2.76 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 2.37-2.49 (5 H, m), 1.33 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 1.18 (3 H, t, J = 7.6 Hz) 30

【1111】

工程6: 2-{4-[6-クロロ-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル(4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例1の工程6に記載の手順に従って、[6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)オキシ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル・プロパノエート(工程5)から標記化合物を調製した。

融点: 172.7°C

IR(KBr) ν: 1745, 1519, 1240, 1160, 1089, 1058 cm⁻¹ 40

MS(ESI) m/z: 528 (MH⁺), 526 ([M-H]⁻)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.74-7.77 (3 H, m), 7.39-7.46 (6 H, m), 7.03 (1 H, s), 4.63 (2 H, s), 4.27 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.95 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.72 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 2.34 (3 H, s), 1.23 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

【1112】

実施例338

N-({[2-(4-{6-クロロ-2-エチル-5-[(メチルオキシ)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル]アミノ}カルボニル)-4-メ 50

チルベンゼンスルホンアミド

工程 1: 1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] - 6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] - 1H-ベンゾイミダゾール

実施例 26 の工程 5 に記載の手順に従って、2- (4- {6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エタノール (実施例 336, 工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 369 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 4.65 (2H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.45 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.7 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.7 Hz)

【1113】

工程 2: 2- (4- {6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エタンアミン

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] - 6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] - 1H-ベンゾイミダゾール (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.45 (3H, ds), 3.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz)

【1114】

工程 3: N- ({ [2- (4- {6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エチル] アミノ} カルボニル) - 4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、2- (4- {6-クロロ-2-エチル-5- [(メチルオキシ) メチル] - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エタンアミン (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点: 134.6 °C

IR (KBr) ν: 3377, 2813, 1718, 1519, 1398, 1342, 1159, 1093, 1062 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 541 (MH⁺), 539 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.39 (4H, m), 7.09 (1H, s), 6.72 (1H, br. s), 4.65 (2H, s), 3.57 (2H, m), 3.45 (3H, s), 2.93 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz)

【1115】

実施例 339

2- {4- [6-クロロ-2- [3- (4ピリジニル) プロピル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート

ジクロロメタン (200 mL) 中の 2- (4- { [5-クロロ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノール (実施例 104, 工程 1, 8.1 g, 22.4 mmol) 及びピリジン (1.8 mL, 22.45 mmol) の混合物に、塩化アセチル (1.6 mL, 22.4 mmol) を 0 °C で添加した。その混合物を、

10

20

30

40

50

0℃で45分間攪拌した。その混合物に水(50 mL)を添加し、そしてジクロロメタン(300 mL)で抽出した。その有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、それから乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離する精製し、黄色固形物として標記化合物8.6 g(95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.68 (1H, br. s), 8.57 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 4.33 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.06 (3H, s)

【1116】

工程2: 2-(4-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)エチルアセテート

実施例28の工程2に記載の手順に従って、2-(4-{[5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)エチルアセテート(工程1)から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.13-7.16 (3H, m), 7.06 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.43 (1H, br. s), 4.26 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.69 (2H, br. s), 2.89 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.04 (3H, s)

【1117】

工程3: 2-(4-{[5-クロロ-2-{[4-(4-ピリジニル)ブタノイル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)エチルアセテート

ジクロロメタン(7 mL)中の2-(4-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)エチルアセテート(工程2, 250 mg, 0.67 mmol)、4-(4-ピリジニル)ブタン酸(200 mg, 1 mmol)、及びWSC(191 mg, 1 mmol)の混合物を、室温で1.5時間攪拌した。その混合物に水(5 mL)を添加し、そしてジクロロメタン(30 mL)で抽出した。その有機層をブライン(5 mL)で洗浄し、それから乾燥した(Na_2SO_4)。その溶媒を減圧下で取り除き、淡褐色非結晶質固形物として標記化合物を得た。

MS (EI) m/z: 519 (M+)

【1118】

工程4: 2-{4-[6-クロロ-2-[3-(4-ピリジニル)プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エタノール

エタノール(20 mL)中の2-(4-{[5-クロロ-2-{[4-(4-ピリジニル)ブタノイル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)エチルアセテート(工程3, 220 mg, 0.42 mmol)及び2N-NaOH(15 mL)の混合物を40℃で7時間攪拌した。その溶媒を取り除き、そして残さに水(50 mL)を添加した。その混合物を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。その有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、それから乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物をジクロロメタン:メタノール(20:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡褐色油状体として標記化合物105 mg(54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.42 (2H, m), 8.10 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.16-7.19 (3H, m), 7.02 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.11-2.19 (2H, m)

【1119】

工程5: 2-{4-[6-クロロ-2-[3-(4-ピリジニル)プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル (4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- [3- (4-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

融点: 80-87℃

IR (KBr) ν : 1743, 1610, 1517, 1431, 1346, 1161 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 657 (MH^+), 655 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 6.94-7.02 (4H, m), 4.48 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 2.16-2.21 (2H, m)

【1120】

実施例 340

2- {4- [6-クロロ-2- [3- (3-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- (4- { [5-クロロ-2- { [4- (3-ピリジニル) ブタノイル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート

実施例 339 の工程 3 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43 (2H, br. s), 7.50-7.71 (2H, m), 7.15-7.28 (6H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.43 (1H, br. s), 4.26 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.41 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.03-2.08 (5H, m)

【1121】

工程 2: 2- {4- [6-クロロ-2- [3- (3-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例 339 の工程 4 に記載の手順に従って、2- (4- { [5-クロロ-2- { [4- (3-ピリジニル) ブタノイル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 459 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.33 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.43-7.50 (3H, m), 7.16-7.22 (4H, m), 4.02 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.04-2.13 (2H, m)

【1122】

工程 3: 2- {4- [6-クロロ-2- [3- (3-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- [3- (3-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点: 90-95℃

IR (KBr) ν : 1743, 1517, 1431, 1346, 1301, 1161, 1

130, 1085 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 657 (MH⁺), 655 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (1H, dd, J=1.7 Hz, 5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.27-7.34 (5H, m), 7.20 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.46 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.00 (2H, t, J=5.1 Hz), 2.77-2.82 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 1.85-1.91 (2H, m)

【1123】

実施例 341

2- {4- [6-クロロ-2- [3-オキソ-3- (3-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- (4- { [5-クロロ-2- { [4-オキソ-4- (3-ピリジニル) ブタノイル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート

実施例 339 の工程 3 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.80 (1H, dd, J=1.8 Hz, 3.9 Hz), 8.20 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.64 (2H, br. s), 7.44 (1H, dd, J=5.8 Hz, 7.9 Hz), 7.28 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.70 (1H, br. s), 4.27 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.49 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.78 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.05 (3H, s)

【1124】

工程 2: 3- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -1- (3-ピリジニル) -1-プロパノン

実施例 339 の工程 4 に記載の手順に従って、2- (4- { [5-クロロ-2- { [4-オキソ-4- (3-ピリジニル) ブタノイル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (工程 1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.05-9.06 (1H, m), 8.77-8.79 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.06 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 3.97-4.04 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz)

【1125】

工程 3: 2- {4- [6-クロロ-2- [3-オキソ-3- (3-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、3- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -1- (3-ピリジニル) -1-プロパノン (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点: 89-95 °C

IR (KBr) ν: 2972, 1747, 1693, 1517, 1346, 1230, 1161, 1085 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 671 (MH⁺), 669 ([M-H]⁻)

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.91 (1H, s), 8.83–8.85 (1H, m), 8.23–8.27 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.33–7.48 (7H, m), 7.21 (1H, s), 4.43 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.47 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.25 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s)

【1126】

実施例 342

2- {4- [6-クロロ-2- [3-オキソ-3- (2-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

10

工程 1: 2- (4- { [5-クロロ-2- { [4-オキソ-4- (2-ピリジニル) ブタノイル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート

実施例 339 の工程 3 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 533 (M^+)

【1127】

工程 2: 3- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -1- (2-ピリジニル) -1-プロパノン

20

実施例 339 の工程 4 に記載の手順に従って、2- (4- { [5-クロロ-2- { [4-オキソ-4- (2-ピリジニル) ブタノイル] アミノ} -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67–8.69 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.96–7.99 (1H, m), 7.81–7.84 (1H, m), 7.39–7.51 (5H, m), 7.23 (1H, s), 3.96–4.02 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

30

【1128】

工程 3: 2- {4- [6-クロロ-2- [3-オキソ-3- (2-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、3- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -1- (2-ピリジニル) -1-プロパノン (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点: 233.6 °C

IR (KBr) ν : 1743, 1703, 1515, 1481, 1336, 1203, 1120, 1087, 995 cm^{-1}

40

MS (ESI) m/z : 671 ($M\text{H}^+$), 669 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.74–8.76 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.90–8.03 (2H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.66–7.70 (1H, m), 7.49–7.58 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 4.30 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.83 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.50 (3H, s)

【1129】

実施例 343

2- {4- [6-クロロ-2- [3- (2-ピリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロ

50

メチル) - 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル

(4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 2-(4-{[5-クロロ-2-{[4-(2-ピリジニル) ブタノイル] アミノ}-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート

実施例339の工程3に記載の手順に従って、2-(4-{[2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例339, 工程2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.26 (1H, br. s), 8.39-8.41 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.69-7.72 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.25-7.28 (1H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.33 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s)

【1130】

工程2: 2-{4-[6-クロロ-2-[3-(2-ピリジニル) プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例339の工程4に記載の手順に従って、2-(4-{[5-クロロ-2-{[4-(2-ピリジニル) ブタノイル] アミノ}-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43-8.45 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.53-7.59 (1H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.22-7.25 (3H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.84 (4H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.18-2.22 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m)

【1131】

工程3: 2-{4-[6-クロロ-2-[3-(2-ピリジニル) プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-{4-[6-クロロ-2-[3-(2-ピリジニル) プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程2) から標記化合物を調製した。

融点: 193°C

IR (KBr) ν : 1747, 1626, 1517, 1433, 1350, 1159, 1120, 1085 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 657 (MH^+), 655 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.47-8.49 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.60-7.66 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.11-7.22 (7H, m), 4.44 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.82-2.88 (4H, m), 2.45 (3H, s), 1.84-1.94 (2H, m)

【1132】

実施例344

2-{4-[6-クロロ-2-[3-(2-ピリジニル) プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート P-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、2-{4-[6-クロロ-2-[3-(2-ピリジニル) プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例343) から標記化合物を調製した。

融点: 108-110°C

10

20

30

40

50

IR (KBr) ν : 3062, 1745, 1456, 1232, 1163, 1010 cm^{-1}

【1133】

実施例 345

N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

工程 1: N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

エタノール (10 mL) 中の N- [({2- [4- (5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 78, 238 mg, 0.47 mmol) 及び 2 N-NaOH (0.1 mL) の混合物に、エタノール (4 mL) 中の NaBH₄ (178 mg, 0.47 mmol) 及び 2 N-NaOH (0.1 mL) の混合物を室温で添加した。その混合物を室温で 4 時間攪拌した。その混合物に水 (10 mL) を添加し、そして NH₄Cl で中和した。その混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。その有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル (1:4/1:6) / CH₂Cl₂:メタノール (10:1) で溶離する精製し、白色固形物として標記化合物 198 mg (83%) を得た。

融点: 190 °C

IR (KBr) ν : 3384, 2979, 1716, 1514, 1404, 1159, 1087 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 507 (MH⁺), 505 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.73-7.76 (3H, m), 7.21-7.34 (7H, m), 7.20 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.66 (1H, br. s), 5.02 (1H, q, J=6.4 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 1.54 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz)

【1134】

実施例 346

N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド P-トルエンスルホネート

実施例 231 に記載の手順に従って、N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 345) から標記化合物を調製した。

融点: 110-115 °C

IR (KBr) ν : 3062, 1708, 1519, 1340, 1163 cm^{-1}

【1135】

実施例 347

N- ({ [2- (4- {2-エチル-5- [1- (メチルオキシ) エチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エチル] アミノ} カルボニル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド

工程 1: N- ({ [2- (4- {2-エチル-5- [1- (メチルオキシ) エチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エチル] アミノ} カルボニル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 345, 151 mg, 0.3 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.1 mL, 1.5 mmol) を室温で添加した。その混合物室温で2時間攪拌した。その溶媒を取り除き、そして残さをメタノール (15 mL) で溶解した。その混合物にトリエチルアミン (0.08 mL, 0.6 mmol) を添加し、そして室温で5時間攪拌した。その溶媒を取り除き、そして残さを CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出した。その有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:6) /CH₂Cl₂:メタノール (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物 139 mg (89%) を得た。

MS (ESI) m/z: 521 (MH⁺), 519 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65-7.75 (3H, m), 7.27-7.37 (6H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.69 (1H, br. s), 4.42 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.54-3.62 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.6 Hz)

【1136】

実施例 348

N- ({ [2- (4- {2-エチル-5- [1- (メチルオキシ) エチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エチル] アミノ} カルボニル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド P-トルエンスルホネート

実施例 231 に記載の手順に従って、N- ({ [2- (4- {2-エチル-5- [1- (メチルオキシ) エチル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} フェニル) エチル] アミノ} カルボニル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 347) から標記化合物を調製した。

融点: 110-115 °C

IR (KBr) ν: 3064, 1710, 1519, 1452, 1340, 1163, 1033 cm⁻¹

【1137】

実施例 349

N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド P-トルエンスルホネート

工程 1: N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン (15 mL) 中の N- [({2- [4- (5-アセチル-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 78, 100 mg, 0.19 mmol) の溶液に、MeMgI (1.2 mL, 0.99 mmol) を窒素ガス下、0 °C 滴下した。この混合物を 0 °C で1時間、次いで室温で30分間攪拌した。その混合物に水 (10 mL) を添加し、そして CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出した。その有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、CH₂Cl₂:メタノール (30:1/20:1/10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物 100 mg (97%) を得た。

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z : 521 (MH^+), 519 ($[M-H]^-$)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.87 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.17–7.38 (7H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.69 (1H, br. s), 3.52 (2H, br. s), 2.88 (2H, br. s), 2.73 (2H, br. s), 2.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.27 (3H, m)

【1138】

工程2: $N-\{[(2-\{4-[2-\text{エチル}-5-(1-\text{ヒドロキシ}-1\text{-メチルエチル})-1H\text{-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}] \text{フェニル}\} \text{エチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ $p\text{-トルエンスルホネート}$

10

実施例231に記載の手順に従って、 $N-\{[(2-\{4-[2-\text{エチル}-5-(1-\text{ヒドロキシ}-1\text{-メチルエチル})-1H\text{-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}] \text{フェニル}\} \text{エチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ (工程1) から標記化合物を調製した。

融点: 146–150 °C

IR (KBr) ν : 2871, 1685, 1519, 1448, 1340, 1124 cm^{-1}

【1139】

実施例350

2-エチル-4, 6-ジメチル-1-(4-{2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ}エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

20

工程1: 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

濃 H_2SO_4 (50 mL) 中の 1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (実施例329, 工程6, 997 mg, 2.95 mmol) の溶液を 80 °C で 15 時間攪拌した。その混合物を氷上に注ぎ、そして NaOH で中和した。その混合物を酢酸エチル (600 mL) で抽出した。その有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na_2SO_4)。その溶媒を取り除き、白色固形物として標記化合物 871 mg (83%) を得た。

30

MS (EI) m/z : 355 (M^+)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.56 (1H, br. s), 5.88 (1H, br. s), 3.82 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

【1140】

工程2: 1-[4-(2-アジドエチル)フェニル]-2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

40

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-2-エチル-4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程1) から標記化合物を調製した。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27–7.30 (2H, m), 6.73 (1H, s), 5.97 (1H, br. s), 5.72 (1H, br. s), 3.62 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.80 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.73 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【1141】

工程3: 1-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-エチル-4, 6-ジメチル-

50

1 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 の工程 9 に記載の手順に従って、1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -2-エチル-4, 6-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程 2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.74 (1H, s), 6.00 (1H, br. s), 5.76 (1H, br. s), 3.07 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.74 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)

【1142】

工程 4: 2-エチル-4, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 の工程 10 に記載の手順に従って、1- [4- (2-アミノエチル) フェニル] -2-エチル-4, 6-ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程 3) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 534 (MH^+), 532 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.88 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25-7.42 (6H, m), 6.74 (1H, br. s), 3.42 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1143】

工程 5: 2-エチル-4, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド p-トルエンスルホネート

実施例 231 に記載の手順に従って、2-エチル-4, 6-ジメチル-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -1 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド (工程 4) から標記化合物を調製した。

【1144】

実施例 351

N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド p-トルエンスルホネート

工程 1: 2, 2, 2-トリフルオロ-1- (4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} -3-ニトロフェニル) エタノン

実施例 45 の工程 1 に記載の手順に従って、1- (4-アミノ-3-ニトロフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエタノンから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.47 (1H, br. s), 8.10 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.16-7.33 (6H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.43 (1H, t, $J=5.6\text{ Hz}$)

【1145】

工程 2: 1- (3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエタノン

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、2, 2, 2-トリフルオロ-1- (4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} -3-ニトロフェニル) エタノン (工程 1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05-7.09 (3H, m), 6.57-6.70 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.78 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

10

20

30

40

50

6 H z)

【1146】

工程3：2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・プロパノエート

実施例1の工程5に記載の手順に従って、1- (3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} フェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエタノン (工程2) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.65 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.06 (2H, s), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz)

【1147】

工程4：1- {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・プロパノエート (工程3) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.65 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz)

【1148】

工程5：1- {1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン

実施例1の工程7に記載の手順に従って、1- {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン (工程4) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.66 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.20 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz)

【1149】

工程6：1- {1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン

実施例1の工程8に記載の手順に従って、1- {1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン (工程5) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.65 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz)

【1150】

工程7：1- {1- [4- (2-アミノエチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン

実施例1の工程9に記載の手順に従って、1- {1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン (工程6) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.65 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.07 (2H, s), 3.09 (

2 H, t, J = 6.7 Hz), 2.89 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 2.79 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 1.35 (3 H, t, J = 7.4 Hz)

【1151】

工程8: N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例1の工程10に記載の手順に従って、1- {1- [4- (2-アミノエチル) フェニル] -2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン (工程7) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 547 (MH⁺), 545 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1 H, s), 7.39 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.27-7.29 (4 H, m), 7.02-7.04 (2 H, m), 6.75 (1 H, br. s), 3.55-3.62 (2 H, m), 2.94 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 2.79 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 2.39 (3 H, s), 1.33 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

【1152】

工程9: N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド p-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (工程8) から標記化合物を調製した。

融点: 194.1 °C

IR (KBr) ν: 3589, 1701, 1627, 1521, 1458, 1330, 1091 cm⁻¹

【1153】

実施例352

2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

工程1: 2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、1- {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} -2, 2, 2-トリフルオロエタノン (実施例351, 工程4) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 548 (MH⁺), 546 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1 H, s), 7.28-7.35 (4 H, m), 7.20 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.05-7.07 (2 H, m), 4.37 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 2.43 (3 H, s), 1.31 (3 H, t, J = 7.6 Hz)

【1154】

工程2: 2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (トリフルオロアセチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (工程1) から標記化合物を調製した。

融点: 92-97 °C

10

20

30

40

50

IR (KBr) ν : 1745, 1519, 1458, 1350, 1222, 1163, 1122 cm^{-1}

【1155】

実施例 353

2- {4- [5-アセチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート
P-トルエンスルホネート

工程 1: 1- [1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] エタノン

実施例 236 の工程 1 に記載の手順に従って、1- (3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} フェニル) エタノン (実施例 78, 工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 345 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48-7.53 (3H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.03 (1H, br. s), 4.02 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.05 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.69 (3H, s)

【1156】

工程 2: 2- {4- [5-アセチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、1- [1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] エタノン (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 544 ($M\text{H}^+$), 542 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.41 (1H, s), 7.77-7.89 (4H, m), 7.38-7.42 (7H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.65 (1H, br. s), 4.29 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s)

【1157】

工程 3: 2- {4- [5-アセチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

実施例 231 に記載の手順に従って、2- {4- [5-アセチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (工程 2) から標記化合物を調製した。

融点: 204 °C

IR (KBr) ν : 3249, 1755, 1676, 1595, 1517, 1440, 1332, 1207, 1161, 1008 cm^{-1}

【1158】

実施例 354

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド P-トルエンスルホネート

工程 1: 2- (4- { [5-クロロ-2- [(2-ヒドロキシプロパノイル) アミノ] -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート

実施例 339 の工程 3 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) から標記化合物を調製した。

10

20

30

40

50

MS (EI) m/z : 444 (M⁺)

【1159】

工程2 : 2- { 4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル } エチルアセテート

実施例339の工程4に記載の手順に従って、2- (4- { [5-クロロ-2- [(2-ヒドロキシプロパノイル) アミノ] -4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } フェニル) エチルアセテート (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.14 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 4.88-4.98 (1H, m), 4.38 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.09 (3H, s), 1.57 (3H, d, J = 6.6 Hz)

【1160】

工程3 : 1- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール

実施例1の工程6に記載の手順に従って、2- { 4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル } エチルアセテート (工程2) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 384 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.14 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 4.89-4.96 (1H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.54 (3H, m)

【1161】

工程4 : 1- [6-クロロ-1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジフェニル) シリル] オキシ } エチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール

ジクロロメタン (11 mL) 中の 1- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール (工程3, 461 mg, 1.19 mmol)、tert-ブチルジフェニルシリル クロライド (0.35 mL, 1.3 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.4 mmol)、及び N,N-ジメチルアミノピリジン (6 mg, 0.05 mmol) の溶液を、窒素ガス下、室温で4時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、そしてジクロロメタン (100 mL) で抽出した。その有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (3:1/1:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色非結晶質固形物として標記化合物 590 mg (80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.14 (1H, s), 7.59-7.63 (4H, m), 7.34-7.46 (8H, m), 7.22-7.30 (3H, m), 4.87-4.96 (1H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03 (9H, s)

【1162】

工程5 : 6-クロロ-1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジフェニル) シリル] オキシ } エチル) フェニル] -2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

DMF (10 mL) 中の 1- [6-クロロ-1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジフェニル) シリル] オキシ } エチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール (工程4, 590 mg, 0.95 mmol) の溶媒に、NaH (45 mg, 1.13 mmol) を添加した。それからその

混合物に MeI (0.08 mL, 1.23 mmol) を室温で添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物に水 (30 mL) を添加し、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (3:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色油状体として標記化合物 550 mg (91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.17 (1H, s), 7.20–7.70 (15H, m), 4.54 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.55 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03 (9H, s)

10

【1163】

工程6: 2- {4- [6-クロロ-2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例90の工程6に記載の手順に従って、6-クロロ-1- [4- (2- { [(1, 1-ジメチルエチル) (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) フェニル] -2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (工程5) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 398

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 4.58 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.00 (2H, br. s), 3.24 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.55–1.60 (3H, m)

20

【1164】

工程7: 6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程7に記載の手順に従って、2- {4- [6-クロロ-2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程6) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 416 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 5.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.19–3.24 (5H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.6 Hz)

30

【1165】

工程8: 1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -6-クロロ-2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール

実施例1の工程8に記載の手順に従って、6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (工程7) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 423 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (1H, s), 4.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.04 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.6 Hz)

40

【1166】

工程9: 2- {4- [6-クロロ-2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタナミン

実施例37の工程7に記載の手順に従って、1- [4- (2-アジドエチル) フェニル] -6-クロロ-2- [1- (メチルオキシ) エチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール (工程8) から標記化合物を調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 4.57 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 2.90 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.57 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

【1167】

工程10: $\text{N}-\{[(2-\{4-[6-\text{クロロ}-2-[1-(\text{メチルオキシ})\text{エチル}]-5-(\text{トリフルオロメチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}\text{エチル})\text{アミノ}]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$

実施例1の工程10に記載の手順に従って、 $2-\{4-[6-\text{クロロ}-2-[1-(\text{メチルオキシ})\text{エチル}]-5-(\text{トリフルオロメチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}$ エタンアミン(工程9)から標記化合物を調製した。 10

MS (ESI) m/z : 595 (MH^+), 593 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.27-7.34 (4H, m), 7.21 (1H, s), 6.76 (1H, br. s), 4.57 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.56-3.63 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.56 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

【1168】

工程11: $\text{N}-\{[(2-\{4-[6-\text{クロロ}-2-[1-(\text{メチルオキシ})\text{エチル}]-5-(\text{トリフルオロメチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}\text{エチル})\text{アミノ}]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ p-トルエンスルホネート 20

実施例231に記載の手順に従って、 $\text{N}-\{[(2-\{4-[6-\text{クロロ}-2-[1-(\text{メチルオキシ})\text{エチル}]-5-(\text{トリフルオロメチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}\text{エチル})\text{アミノ}]カルボニル\}-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ (工程10)から標記化合物を調製した。

IR (KBr) ν : 2873, 1712, 1517, 1454, 1342, 1122, 1033, 1010 cm^{-1}

【1169】

実施例355

$2-\{4-[2\text{-エチル}-5-(1\text{-ヒドロキシエチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}$ エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート P-トルエンスルホネート 30

工程1: $2-\{4-[2\text{-エチル}-5-(1\text{-ヒドロキシエチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}$ エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例345に記載の手順に従って、 $2-[4-(5\text{-アセチル}-2\text{-エチル}-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル})フェニル]$ エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート(実施例332)から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 508 (MH^+), 506 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.03-7.35 (8H, m), 5.04 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.74 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 1.56 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$) 40

【1170】

工程2: $2-\{4-[2\text{-エチル}-5-(1\text{-ヒドロキシエチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}$ エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート p-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、 $2-\{4-[2\text{-エチル}-5-(1\text{-ヒドロキシエチル})-1\text{H-ベンゾイミダゾール}-1\text{-イル}]フェニル\}$ エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート 50

ル) スルホニルカーバメート (工程 1) から標記化合物を調製した。

融点: 96-110°C

IR (KBr) ν : 1743, 1519, 1456, 1163, 1033, 1010 cm^{-1}

【1171】

実施例 356

2- {4- [2-エチル-4-メチル-5- (メチルオキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート P-トルエンスルホネート

工程 1: 2- (4- { [3-メチル-4- (メチルオキシ) -2-ニトロフェニル] アミノ} フェニル) エタノール 10

実施例 1 の工程 3 に記載の手順に従って、1-クロロ-3-メチル-4- (メチルオキシ) -2-ニトロベンゼンから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 302 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11-7.20 (3H, m), 6.89-6.96 (3H, m), 6.53 (1H, br. s), 3.83 (5H, br. s), 2.81 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.25 (3H, s)

【1172】

工程 2: 2- (4- { [2-アミノ-3-メチル-4- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} フェニル) エタノール 20

実施例 1 の工程 4 に記載の手順に従って、2- (4- { [3-メチル-4- (メチルオキシ) -2-ニトロフェニル] アミノ} フェニル) エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 272 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.32 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 5.01 (1H, br. s), 3.77-3.90 (7H, m), 2.76 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.09 (3H, s)

【1173】

工程 3: 2- {4- [2-エチル-4-メチル-5- (メチルオキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・プロパノエート 30

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-3-メチル-4- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} フェニル) エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z : 366 (M^+)

【1174】

工程 4: 2- {4- [2-エチル-4-メチル-5- (メチルオキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-4-メチル-5- (メチルオキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル・プロパノエート (工程 3) から標記化合物を調製した。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.84 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

【1175】

工程 5: 2- {4- [2-エチル-4-メチル-5- (メチルオキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-4-メチル-5- (メチルオ 50

キシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} エタノール (工程 4) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 508 (MH^+), 506 ($[M-H]^-$)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.98 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.88-6.91 (6H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.74 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.05 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

【1176】

工程 6: 2 - {4 - [2 - エチル - 4 - メチル - 5 - (メチルオキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート p - トルエンスルホネート

10

実施例 231 に記載の手順に従って、2 - {4 - [2 - エチル - 4 - メチル - 5 - (メチルオキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] フェニル} エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート (工程 5) から標記化合物を調製した。

融点: 94 - 103 °C

IR (KBr) ν : 1747, 1458, 1232, 1163, 1120 cm^{-1}

【1177】

実施例 357

2 - [4 - (2 - エチル - 5 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル (4 - メチルフェニル) スルホニルカーバメート

20

工程 1: 2 - {4 - [(4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例 162 の工程 1 に記載の手順に従って、2, 5 - ジブロモニトロベンゼンから標記化合物を調製した。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.43 (1H, br. s), 8.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.43-7.39 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 3.94-3.88 (2H, m), 2.90 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 1.43 (1H, t, $J=5.7$ Hz)

30

【1178】

工程 2: 2 - {4 - [(2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル) アミノ] フェニル} エタノール

実施例 28 の工程 2 に記載の手順に従って、2 - {4 - [(4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.08 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.97-6.93 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 5.04 (1H, br. s), 3.80 (2H, br. s), 3.82 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=6.4$ Hz)

【1179】

40

工程 3: 2 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル・プロピオネート

実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2 - {4 - [(2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル) アミノ] フェニル} エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 401 (M^+)

【1180】

工程 4: 2 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エタノール

実施例 1 の工程 6 に記載の手順に従って、2 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) フェニル] エチル・プロピオネート (工程 3) から標記

50

化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26–7.30 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.98 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1181】

工程5: 2-[4-(2-エチル-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール

1, 2-ジメトキシエタン (DME, 6 mL) 中の 2-[4-(5-ブロモ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程4, 116 mg, 0.57 mmol) の溶液に、 PhB(OH)_2 (141 mg, 1.16 mmol)、 K_2CO_3 (240 mg, 1.75 mmol)、及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (67 mg, 0.06 mmol) を添加した。その混合物を 95°C で 11 時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、そして CH_2Cl_2 ($4 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。その有機層を乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮して、褐色油状体を得た。その混合物を SiO_2 分取 TLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/5) によって精製して、標記化合物 52 mg (27%) を得た。

MS (EI) m/z 342 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.65 (2H, dd, $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$), 7.42–7.48 (5H, m), 7.32–7.35 (3H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.00 (2H, br t), 3.01 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1182】

工程6: 2-[4-(2-エチル-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2-[4-(2-エチル-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (工程5) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 540 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 538 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43–7.48 (3H, m), 7.29–7.36 (7H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.43 (s, 3H), 1.35 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1183】

実施例358

2-{4-[2-エチル-5-(5-ピリミジニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エチル (4-メチルフェニル)スルホニルカーバメート

工程1: 2-{4-[2-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}エタノール

DMSO 中の 2-[4-(5-ブロモ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (実施例357 工程4, 2.5 g, 7.24 mmol) 及びビス(ピナコラート)ジボロン [$\text{bis(pinacolato)diboron}$] (1.84 g, 7.24 mmol) の溶液に、 KOAc (2.13 g, 21.7 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン (241. mg, 0.43 mmol)、及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (362 mg, 0.44 mmol) を添加した。その混合物を 80°C で 7 時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル ($3 \times 80\text{ mL}$) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Mg

SO₄)、そして濃縮して、黒色油状体を得た。その混合物を、ヘキサン／酢酸エチル (1:4) で溶離する中性 SiO₂ クロマトグラフィーによって精製して、ピンク色固形物として標記化合物 1.38 g (35%) を得た。

MS (EI) m/z 391 [M-H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.25 (1H, s), 7.64 (2H, dd, J=0.8, 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (12H, s), 1.32 (3H, t, J=7.8 Hz)

【1184】

工程 2: 2- {4- [2-エチル-5- (5-ピリミジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

1, 2-ジメトキシエタン (3.5 mL) 中の 2- {4- [2-エチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程 1, 100 mg, 0.26 mmol)、及び 5-ブロモピリミジン (45 mg, 0.28 mmol) の溶液に、水性飽和 NaHCO₃ (1.2 mL) 及び Pd (PPh₃)₄ (60 mg, 0.05 mmol) を添加した。その混合物を 70 °C で 17 時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3×10 mL) で抽出した。その有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して、明褐色油状体を得た。その混合物を SiO₂ 分取 TLC (CH₂Cl₂ / メタノール = 10 / 1) によって精製して、標記化合物 45 mg (50%) を得た。

MS (EI) m/z 344 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.19 (1H, s), 9.00 (2H, s), 7.99 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.00 (2H, q, J=6.1 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz)

【1185】

工程 3: 2- {4- [2-エチル-5- (5-ピリミジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (5-ピリミジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 542 [M+H]⁺, 540 [M-H]⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.20 (1H, s), 8.97 (2H, s), 7.30-7.42 (4H, m), 7.24 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.2 Hz), 4.41 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.89 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.43 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz)

【1186】

実施例 359
2- {4- [2-エチル-5- (4-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程 1: 2- {4- [2-エチル-5- (4-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例 358 の工程 1 に記載の手順に従って、4-ブロモピリジン ヒドロクロライド (工程 2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 343 (M)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (2H, d, J=6.1 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.57 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.45-7.5

10

20

30

40

50

2 (3 H, m), 7.34 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.00 (2 H, br. s), 3.03 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.83 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.39 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz)

【1187】

工程2: 2- {4- [2-エチル-5- (4-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (4-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 541 $[M+H]^+$, 539 $[M-H]^-$

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.52 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.00 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.23-7.40 (5 H, m), 7.20 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.41 (2 H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.02 (2 H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.76 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.39 (3 H, s), 1.32 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz)

【1188】

実施例360

2- {4- [2-エチル-5- (3-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

20

工程1: 2- {4- [2-エチル-5- (3-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例358の工程1に記載の手順に従って、3-ブロモピリジンから標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 343 (M)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.91 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.55-8.61 (1 H, m), 8.00 (1 H, s), 7.90-7.97 (1 H, m), 7.48 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.00 (2 H, m), 3.02 (2 H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.83 (2 H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.92 (1 H, s), 1.39 (3 H, t, $J = 7.6$ Hz)

30

【1189】

工程2: 2- {4- [2-エチル-5- (3-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (3-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 541 $[M+H]^+$, 539 $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.76 (1 H, s), 8.63 (1 H, m), 7.87-8.01 (4 H, m), 7.22-7.50 (6 H, m), 7.23-7.40 (5 H, m), 7.16 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.42 (2 H, br. s), 3.01 (2 H, br. s), 2.74 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.43 (3 H, s), 1.31 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz)

40

【1190】

実施例361

2- {4- [2-エチル-5- (2-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 2- {4- [2-エチル-5- (2-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例358の工程1に記載の手順に従って、2-ブロモピリジンから標記化合物を調製

50

した。

MS (EI) m/z 343 (M)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, dd, J=1.5, 5.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 3.93-4.05 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.91 (1H, s), 1.38 (3H, t, J=7.6 Hz)

【1191】

工程2: 2- {4- [2-エチル-5- (2-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート 10

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (2-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z 541 [M+H]⁺, 539 [M-H]⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.68 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.31 (1H, s), 7.88-7.98 (3H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 7.17-7.26 (5H, m), 7.07-7.17 (3H, m), 4.29 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.36 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz) 20

【1192】

実施例362

2- {4- [2-エチル-5- (4-ピリジニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 2- {4- [2-エチル-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール

実施例358の工程1に記載の手順に従って、4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール (Huettelら, Liebigs Ann. Chem., 1955, 593, 179) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z 343 (M)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.09 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.99 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz) 30

【1193】

工程2: 2- {4- [2-エチル-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スル

ホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エタノール (工程1) から標記化合物を調製した。 40

MS (ESI) m/z 544 [M+H]⁺, 542 [M-H]⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.95 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.86 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.24-7.40 (7H, m), 7.06 (2H, d, J=7.7 Hz), 4.39 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.97 (3H, s), 3.02 (2H, q, J=6.3 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz)

【1194】

実施例363

2- {4- [6-クロロ-2- [3-オキソ-3- (1-ピロリジニル) プロピル] -5-
- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル
(4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 339 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) 及び 4-オキソ-4- (1-ピロリジニル) ブタン酸 (McCasland; Proskow, J. Org. Chem., 1957, 22, 122.) から標記化合物を調製した。

融点: 98-105°C

IR (KBr) ν : 2875, 1747, 1624, 1517, 1400, 1346, 1130, 1085 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 663 (MH^+), 661 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.22-7.36 (7H, m), 4.38 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.97-3.07 (4H, m), 2.88 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.94-1.98 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m)

【1195】

実施例 364

2- {4- [6-クロロ-2- [3-オキソ-3- (1-ピペリジニル) プロピル] -5-
- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル
(4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 339 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) 及び 4-オキソ-4- (1-ピペリジニル) ブタン酸 (Becker, Frederick F.; Banik, Bimal K., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 20, 2877) から標記化合物を調製した。

融点: 210°C

IR (KBr) ν : 1753, 1649, 1515, 1433, 1406, 1366, 1161, 1118, 1091 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 677 (MH^+), 675 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.47-7.56 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 4.29 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.37-3.40 (4H, m), 2.92-2.99 (6H, m), 2.36 (3H, s), 1.50-1.56 (4H, m), 1.35-1.36 (2H, m)

【1196】

実施例 365

2- {4- [6-クロロ-2- [3- (2-オキソ-1-ピロリジニル) プロピル] -5-
- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル
(4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例 339 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) 及び 4- (2-オキソ-1-ピロリジニル) ブタン酸 (Miyano, Seiji; Fujii, Shinichi Iro; Yamashita, Osamu; Toraiishi, Naoko; Sumoto, Kunihiko, J. Heterocycl. Chem., 1982, 19, 1465) から標記化合物を調製した。

融点: 85-90°C

IR (KBr) ν : 1745, 1624, 1517, 1433, 1348, 1299, 1161, 1130, 1085 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 663 (MH^+), 661 ($[M-H]^-$)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.09 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.19–7.33 (7H, m), 4.42 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.27 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.70–2.75 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.37–2.40 (2H, m), 1.93–2.04 (4H, m)

【1197】

実施例 366

2- {4- [6-クロロ-2- [3- (2-オキソ-1-ピペリジニル) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

10

実施例 339 に記載の手順に従って、2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例 339, 工程 2) 及び 4- (2-オキソ-1-ピペリジニル) ブタン酸 (Miyano, Seiji; Fujii, Shinichi Iro; Yamashita, Osamu; Torais hi, Naoko; Sumoto, Kunihi Iro, J. Heterocycl. Chem., 1982, 19, 1465) から標記化合物を調製した。

融点: 98–105 °C

IR (KBr) ν : 1745, 1618, 1433, 1348, 1301, 1230, 1161, 1130, 1085 cm^{-1}

20

MS (ESI) m/z : 677 (MH^+), 675 ($[M-H]^-$)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.08 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16–7.29 (7H, m), 4.40 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.35 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.25–3.27 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.35–2.40 (5H, m), 1.92–1.99 (2H, m), 1.73–1.76 (4H, m)

【1198】

実施例 367

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

30

工程 1: 1- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール

実施例 339 の工程 3 及び実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、4-クロロ-N²- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1, 2-ベンゼンジアミン及び乳酸から標記化合物を調製した。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.14 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.90–4.96 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.75 (1H, d, $H=8.1$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 1.57 (3H, d, $J=6.9$ Hz)

40

【1199】

工程 2: N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 に記載の手順に従って、1- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール (工程 1) から標記化合物を調製した。

融点: 220 °C

IR (KBr) ν : 3348, 1706, 1533, 1519, 1434, 1344, 1328, 1126 cm^{-1}

50

MS (ESI) m/z : 581 (MH^+), 579 ($[M-H]^-$)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.23 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32–7.50 (7H, m), 6.58 (1H, br. s), 5.66 (1H, br. s), 4.78 (1H, br. s), 3.30–3.32 (2H, m), 2.79–2.82 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.51 (3H, d, $J=6.8$ Hz)

【1200】

実施例 368

N- { [(2- {4- [2-アセチル-6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

10

工程 1: 1- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノン

CH_2Cl_2 中の 1- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノール (実施例 367, 工程 1, 400 mg, 1 mmol) の溶液に、 MnO_2 (2.7 g, 32 mmol) を添加した。その混合物を室温で 24 時間攪拌した。これをヘキサノール/酢酸エチル (4:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製して、白色固形物として標記化合物 350 mg (88%) を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.31 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23–7.28 (3H, m), 3.82 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.21 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.80 (3H, s)

20

【1201】

工程 2: N- { [(2- {4- [2-アセチル-6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 に記載の手順に従って、1- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エタノン (工程 1) から標記化合物を調製した。

融点: 225°C

30

IR (KBr) ν : 3350, 1697, 1519, 1326, 1294, 1134, 1083 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 579 (MH^+), 577 ($[M-H]^-$)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.31 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21–7.39 (7H, m), 6.70 (1H, br. s), 3.55–3.62 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.81 (3H, s), 2.40 (3H, s)

【1202】

実施例 369

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

40

工程 1: 2- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -2-プロパノール

実施例 339 の工程 3 及び実施例 1 の工程 5 に記載の手順に従って、2-ヒドロキシイソ酢酸及び 4-クロロ- N^2 - [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1, 2-ベンゼンジアミンから標記化合物を調製した。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.13 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.00 (1H, s), 3.84 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.38 (1H, s), 3.22 (2H, t, $J=7.0$ Hz)

50

0 Hz), 1.53 (6H, s)

【1203】

工程2: N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例1に記載の手順に従って、2- [6-クロロ-1- [4- (2-クロロエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -2-プロパノール (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.39 (6H, m), 6.99 (1H, s), 6.68 (1H, br. s), 3.55-3.66 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.13 (6H, d, J=6.2 Hz)

【1204】

実施例370

N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド モノ p-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、N- { [(2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例369) から標記化合物を調製した。

融点: 146-150 °C

IR (KBr) ν: 1685, 1515, 1448, 1340, 1124, 1089, 1010 cm⁻¹

【1205】

実施例371

N- { 1- [6-クロロ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチル} アセトアミド

工程1: 1, 1-ジメチルエチル・1- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチルカーバメート

実施例339の工程3及び実施例1の工程5に記載の手順に従って、N- (tert-ブトキシカルボニル) -アラニン及び2- (4- { [2-アミノ-5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} フェニル) エチルアセテート (実施例339, 工程2) から標記化合物を調製した。

MS (EI) m/z: 483 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35-7.37 (2H, m), 7.24 (1H, s), 5.46 (1H, br. s), 4.92-4.98 (1H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.43 (3H, s), 1.40 (9H, s)

【1206】

工程2: 1, 1-ジメチルエチル 1- [6-クロロ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチルカーバメート

実施例1に記載の手順に従って、1, 1-ジメチルエチル・1- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチルカーバメート (工程1) から標記化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.39 (6H, m), 6.99 (1H, s), 6.68 (1H, br. s), 3.55-3.66 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.13 (6H, d, J=6.2 Hz)

2 H z), 7.15–7.35 (7 H, m), 6.50 (1 H, br. s), 5.55 (1 H, d, J = 8.6 H z), 4.88–4.93 (1 H, m), 3.46–3.52 (2 H, m), 2.87–2.96 (2 H, m), 2.41 (3 H, s), 1.40 (12 H, s)

【1207】

工程3: N- { [(2- {4- [2- (1-アミノエチル) -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の1, 1-ジメチルエチル・1- [6-クロロ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチルカーバメート (工程2, 190 mg, 0.28 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そして室温で2時間攪拌した。その混合物に水 (10 mL) を添加し、そしてCH₂Cl₂ (20 mL) で抽出した。その有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (10:1/5:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物160 mg (99%) を得た。

MS (ESI) m/z: 580 (MH⁺), 578 ([M-H]⁻)

【1208】

工程4: N- { 1- [6-クロロ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチル} アセトアミド

CH₂Cl₂ (12 mL) 中のN- { [(2- {4- [2- (1-アミノエチル) -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (工程3, 100 mg, 0.17 mmol) の混合物に、塩化アセチル (0.01 mL, 0.18 mmol) を添加し、そして室温で5時間攪拌した。その混合物に水 (10 mL) を添加し、そしてCH₂Cl₂ (20 mL) で抽出した。その有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒除去後、その粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として標記化合物59 mg (53%) を得た。

MS (ESI) m/z: 622 (MH⁺), 620 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (1 H, s), 7.80 (2 H, d, J = 8.2 H z), 7.25–7.40 (7 H, m), 7.00 (1 H, br. s), 6.03 (1 H, br. s), 5.15–5.20 (1 H, m), 3.43–3.68 (2 H, m), 2.88–2.98 (2 H, m), 2.39 (3 H, s), 1.96 (3 H, s), 1.51 (3 H, d, J = 6.9 H z)

【1209】

実施例372

N- { 1- [6-クロロ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチル} アセトアミド・モノ p-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、N- { 1- [6-クロロ-1- (4- {2- [({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ} カルボニル) アミノ] エチル} フェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル] エチル} アセトアミド (実施例371) から標記化合物を調製した。

融点: 135–142 °C

IR (KBr) ν: 3267, 1676, 1517, 1456, 1236, 1163, 1122, 1010 cm⁻¹

【1210】

実施例373

2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: (3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} フェニル) (フェニル) メタノン

実施例78に記載の手順に従って、(4-クロロ-3-ニトロフェニル) (フェニル) メタノンから標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.42-7.55 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.14-7.25 (4H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.64 (1H, s), 3.83-3.89 (2H, m), 3.64 (2H, br. s), 2.84 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.47 (1H, br. s)

【1211】

工程2: {2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} (フェニル) メタノン

実施例1に記載の手順に従って、(3-アミノ-4- { [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] アミノ} フェニル) (フェニル) メタノン (工程1) から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (1H, s), 7.80-7.84 (3H, m), 7.44-7.57 (5H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.98-4.03 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.89 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1212】

工程3: 2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

実施例3に記載の手順に従って、{2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} (フェニル) メタノン (工程2) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z : 568 (MH^+), 566 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.79-7.84 (3H, m), 7.44-7.58 (3H, m), 7.23-7.36 (6H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【1213】

実施例374

2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート モノp-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート (実施例373) から標記化合物を調製した。

融点: 102-107°C

IR (KBr) ν : 1747, 1654, 1517, 1448, 1033, 1008 cm^{-1}

【1214】

実施例375

N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダ

10

20

30

40

50

ゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

工程1: N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例78に記載の手順に従って、{2-エチル-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル} (フェニル) メタノン (実施例373, 工程2) から標記化合物を調製した。

MS (ESI) m/z: 567 (MH⁺), 565 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.20 (1H, s), 7.72-7.83 (5H, m), 7.28-7.60 (9H, m), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1H, br. s), 3.59 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.39 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz)

【1215】

実施例376

N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド・モノp-トルエンスルホネート

実施例231に記載の手順に従って、N- { [(2- {4- [2-エチル-5- (フェニルカルボニル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル) アミノ] カルボニル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例375) から標記化合物を調製した。

融点: 198°C

IR (KBr) v: 1697, 1660, 1596, 1519, 1446, 1319, 1035 cm⁻¹

【1216】

実施例377

2- {4- [2- [1- (アセチルアミノ) -1-メチルエチル] -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチル (4-メチルフェニル) スルホニルカーバメート

工程1: 2- {4- [6-クロロ-2- (1-クロロ-1-メチルエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート
ジクロロメタン (15 mL) 中の2- {4- [6-クロロ-2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート (300 mg, 0.68 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.07 mL, 1.02 mmol) を添加し、そしてその反応混合物を一晩還流した。その反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ入れ、そしてその混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。その有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、それから乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を除去して、白色非結晶質固形物として標記化合物 273 mg (87%) を得た。

MS (EI) m/z: 458 (M⁺)

【1217】

工程2: 2- {4- [2- (1-アジド-1-メチルエチル) -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート
DMF (8 mL) 中の2- {4- [6-クロロ-2- (1-クロロ-1-メチルエチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート (工程1, 273 mg, 0.68 mmol)、ナトリウムアジド (88 mg, 1.36 mmol)、KI (112 mg, 0.68 mmol) の混合物を、窒素ガス下、室温で5.5時間攪拌した。その反応混合物を水 (5 mL) に注ぎ入れ、そしてその水

性混合物を酢酸エチル（30 mL）で抽出した。その有機層を水（5 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、それから乾燥した（ Na_2SO_4 ）。溶媒除去後、その粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（2／1）で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状体として標記化合物 133 mg（42%）を得た。

MS (EI) m/z: 465 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02 (1H, s), 4.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.08 (3H, s), 1.70 (6H, s)

【1218】

工程3: 2- {4- [2- (1-アミノ-1-メチルエチル) -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート
メタノール（5 mL）中の 2- {4- [2- (1-アジド-1-メチルエチル) -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート（工程2, 133 mg, 0.28 mmol）及びリンドラー触媒（13 mg）の混合物を、 H_2 雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。その触媒をセライトのパッドを通す過程によって取り除き、そしてその濾液を濃縮して、黄色油状体として標記化合物（121 mg, 98%）を得た。

MS (EI) m/z: 439 (M^+)

【1219】

工程4: 2- {4- [2- [1- (アセチルアミノ) -1-メチルエチル] -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート

ジクロロメタン（5 mL）中の 2- {4- [2- (1-アミノ-1-メチルエチル) -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート（工程3, 121 mg, 0.27 mmol）の溶液に、塩化アセチル（0.02 mL, 0.3 mmol）を添加した。その反応混合物を、室温で7時間攪拌した。その反応混合物を水（5 mL）に添加し、そして水混合物をジクロロメタン（30 mL）で抽出した。その有機層を水（5 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、それから乾燥した（ Na_2SO_4 ）。溶媒除去後、その粗生成物を CH_2Cl_2 ／メタノール（10／1）で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色非結晶質固形物として標記化合物 76 mg（57%）を得た。

MS (EI) m/z: 481 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.91 (1H, s), 4.38 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.06 (3H, s), 1.75 (6H, s), 1.68 (3H, s)

【1220】

工程5: N- {1- [6-クロロ-1- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -1-メチルエチル} アセトアミド

実施例1の工程6に記載の手段に従って、2- {4- [2- [1- (アセチルアミノ) -1-メチルエチル] -6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] フェニル} エチルアセテート（工程4）から標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.92 (1H, s), 5.95 (1H, br. s), 3.98 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.68-1.75 (9H, m)

【1221】

工程6: 2- {4- [2- [1- (アセチルアミノ) -1-メチルエチル] -6-クロロ

10

20

30

40

50

－ 5 － （トリフルオロメチル）－ 1 H－ベンゾイミダゾール－ 1－イル】 フェニル} エチル
（ 4－メチルフェニル）スルホニルカーバメート

実施例 3 に記載の手順に従って、N－ { 1－ [6－クロロ－ 1－ [4－（ 2－ヒドロキシ
エチル）フェニル]－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ベンゾイミダゾール－ 2－イ
ル]－ 1－メチルエチル} アセトアミド（工程 5）から標記化合物を調製した。

MS（ESI）m/z：637（MH⁺），635（[M－H][－]）；

¹H－NMR（CD₃OD）δ：8.04（1H，s），7.83（2H，d，J＝8.4 Hz），7.45（2H，d，J＝8.4 Hz），7.34（2H，d，J＝8.5 Hz），7.26（2H，d，J＝8.5 Hz），6.93（1H，s），4.32（2H，t，J＝6.4 Hz），3.02（2H，t，J＝6.4 Hz），2.37（3H，s），1.75（6H，s），1.53（3H，s）

【1222】

実施例 378

2－ { 4－ [2－ [1－（アセチルアミノ）－ 1－メチルエチル]－ 6－クロロ－ 5－（
トリフルオロメチル）－ 1 H－ベンゾイミダゾール－ 1－イル】 フェニル} エチル（ 4
－メチルフェニル）スルホニルカーバメート P－トルエンスルホネート

実施例 231 に記載の手順に従って、N－ { [（ 2－ { 4－ [6－クロロ－ 2－ [1－（
メチルオキシ）エチル]－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ベンゾイミダゾール－ 1
－イル】 フェニル} エチル）アミノ] カルボニル}－ 4－メチルベンゼンスルホンアミド
（実施例 377）から標記化合物を調製した。

IR（KBr）ν：1751，1508，1450，1340，1161，1122 cm^{－1}

【1223】

実施例 379

6－クロロ－ 2－エチル－ 1－（ 4－ { 2－ [メチル（ { [（ 4－メチルフェニル）スル
ホニル] アミノ} カルボニル） アミノ] エチル} フェニル）－ 1 H－ベンゾイミダゾール
－ 5－カルボキサミド

工程 1： 2－ { 4－ [5－（アミノカルボニル）－ 6－クロロ－ 2－エチル－ 1 H－ベン
ゾイミダゾール－ 1－イル】 フェニル} エチル・メタンスルホネート

ジクロロメタン（20 mL）中の 6－クロロ－ 2－エチル－ 1－ [4－（ 2－ヒドロキシ
エチル）フェニル]－ 1 H－ベンゾイミダゾール－ 5－カルボキサミド（実施例 111，
工程 4，500 mg，1.45 mmol）、トリエチルアミン（293 mg，2.90 mmol）、及び塩化メタンスルホニル（322 mg，2.9 mmol）の混合物を、室温
で 6 時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ入れ、そしてジクロロメタン（50 mL）
で抽出した。その有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、それから乾燥した（Na₂SO₄）。溶媒除去後、その粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（1：1）を用いる TLC に
よって精製して、白色固形物として標記化合物 304 mg（50%）を得た。

MS（ESI）m/z：422（[M+H]⁺）

¹H－NMR（CDCl₃）δ：7.54（1H，s），7.44（2H，d，J＝8.3 Hz），7.29（2H，d，J＝8.3 Hz），7.13（1H，s），3.82（2H，t，J＝7.0 Hz），3.19（2H，t，J＝7.0 Hz），2.82（6H，s），2.75（2H，q，J＝7.6 Hz），1.35（3H，t，J＝7.6 Hz）

【1224】

工程 2： 6－クロロ－ 2－エチル－ 1－ { 4－ [2－（メチルアミノ）エチル] フェニル
}－ 1 H－ベンゾイミダゾール－ 5－カルボキサミド

封管中の 2－ { 4－ [5－（アミノカルボニル）－ 6－クロロ－ 2－エチル－ 1 H－ベン
ゾイミダゾール－ 1－イル】 フェニル} エチル・メタンスルホネート（工程 1，304 mg，0.72 mmol）、メチルアミンの溶液（40%メタノール中，10 mL）、及び
水（5 mL）の混合物を、100℃で一晩加熱した。その反応混合物をジクロロメタン（

30 mL)と水(30 mL)との間で分配した。その有機相を分離し、そして水性相をジクロロメタン(50 mL)で抽出した。一体とした有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、そして乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒除去後、その粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いるTLCによって精製して、黄色固形物として標記化合物154 mg(60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.12 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.34 (2H, t, $J=7.6$ Hz)

10

【1225】

工程3: 6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[メチル({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

この反応は、実施例1の工程10に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-{4-[2-(メチルアミノ)エチル]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(工程2)から実施した。

MS (ESI) m/z : 554 (MH^+), 552 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, s), 7.97-7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40-7.31 (4H, m), 7.16-7.13 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (1H, s), 6.36 (1H, br), 3.52 (2H, br), 2.98 (2H, br), 2.93 (3H, s), 2.78-2.69 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 1.34-1.28 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

20

【1226】

実施例380

6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[メチル({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド・ナトリウム塩

実施例2に記載の手順に従って、6-クロロ-2-エチル-1-(4-{2-[メチル({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(実施例379)から標記化合物を調製した。

30

MS (ESI) m/z : 554 (MH^+), 552 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【1227】

スクリーニング方法

本発明は、インビボ・レベルにおいてEP4活性を阻害するEP4阻害剤の同定のためのスクリーニング・アッセイ法にも関する。

まず、機能試験及び/又は選択的結合試験により決定されるとき、EP4活性を選択的に阻害し又はEP1、EP2、及びEP3を上廻って、EP4に選択的に結合する剤を同定する。簡単に言えば、EP受容体アイソフォームの中の1つだけを優先的に発現する細胞を得る。例えば、宿主細胞の4つの系統(例えば、HEK-293細胞を、EP受容体: EP1、EP2、EP3、及びEP4の中の1を発現するように遺伝子操作することができる。このような細胞は、テスト剤の存在下及び不存在下で、本分野において報告されているような、EP受容体機能試験又はEP受容体結合試験のために、使用されうる(例えば、Cameron et al., EP 1121939, Fabre et al., J. Clin. Invest. 107: 603-10, 2001, Sakuma et al., J. Bone Miner. Res. 15: 218-27, 2000、及びUngrin et al., Mol. Pharmacol. 59: 1446-56, 2001を参照のこと)。

50

【1228】

次に、EP4活性を選択的に阻害し又はEP4に選択的に結合するものとして同定された剤を、リウマチ様関節炎が実験的に（例えば、II型コラーゲンの注射、抗II型コラーゲン抗体の注射、又は抗原誘導関節炎を介して）誘導されているところの試験動物に投与する。関節炎症、関節の膨れ、関節強直、インターロイキン（IL）-6、及び／又は血清アミロイドAタンパク質（SAA）を低下させ、そして／又は関節可動性を高めるテスト剤を、インビボ・レベルにおいてEP4活性を阻害する剤として同定する。

【1229】

本発明に係るスクリーニング・アッセイ法のために使用されるテスト剤は、個々に選択されるか又は化合物ライブラリーから得られる。このような剤は、ペプチド、D-及び／又はL-型アミノ酸から作られたコンビナトリアル・ケミストリーにより得られた分子ライブラリー、ホスホペプチド、抗-EP4抗体、EP4アンチセンス核酸、及び小さな有機及び無機化合物を含む。ライブラリーは、生物学的ライブラリー、天然化合物のライブラリー、ペプトイド・ライブラリー（ペプチドの機能をもつが、生物活性を残しながら酵素による分解に対して抵抗性である新規の、非ペプチド骨格をもつ分子のライブラリー）（例えば、Zuckermann, J. Med. Chem. 37 : 2678-85, 1994を参照のこと）、空間的にアクセスできる（spatially addressable）平行固相又は溶液相ライブラリー、解析を要求する合成ライブラリー法、“1ビーズ1化合物”ライブラリー法、及びアフィニティー・クロマトグラフィー選択を用いた合成ライブラリー法を含む。

10

20

【1230】

分子ライブラリーの合成方法の例は、本分野において、例えば、DeWitt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90 : 6909, 1993 ; Erd et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 91 : 11422, 1994 ; Zuckermann et al., J. Med. Chem. 37 : 2678, 1994 ; Cho et al., Science, 261 : 1303, 1995 ; Carrell et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33 : 2061, 1994 ; 及びGallop et al., J. Med. Chem. 37 : 1233, 1994中に見ることができる。

30

【1231】

化合物のライブラリーは、溶液中（例えば、Houghten, Biotechniques, 13 : 412-421, 1992）、又はビーズ上（Lam, Nature 354 : 82-84, 1991）、又はチップ上（Fodor, Nature 364 : 555-556, 1993）、バクテリア又は胞子上（Ladner, 米国特許第5, 223, 409号）、プラスミド上（Cull et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89 : 1865-1869, 1992）又はファージ上（Scott et al., Science 249 : 386-390, 1990 ; Devlin, Science 249 : 404-406, 1990 ; Cwirla et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 87 : 6378-6382, 1990 ; Felici, J. Mol. Biol. 222 : 301-310, 1991 ; Ladner, 前掲）に提供されうる。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、野生型（黒バー）及びEP受容体ノックアウト（白バー）マウスにおける関節炎兆候の重度を示す棒グラフである（* Mann-Whitneyにより $p < 0.05$ ）。

【図2】

図2は、野生型（黒バー）及びEP受容体ノックアウト（白バー）マウスにおける関節炎兆候の発生率を示す棒グラフである（* Chi二乗検定による $p < 0.05$ ）。

【図3】

50

図 3 は、野生型（黒バー）及び E P 受容体ノックアウト（白バー）マウスにおける関節炎に罹った関節の数を示す棒グラフである。

【図 4】

図 4 は、W T（黒四角）及び E P 4 受容体ノックアウト（白四角）マウスにおける関節炎兆候の発展の時間経過を示すグラフである（ * 試験最終日のみに対する S t u d e n t t - 検定による $p < 0.05$ ）。

【図 5】

図 5 は、アジュバート誘導関節炎をもつラットにおける同側脚内の浮腫の低下における E P 4 アンタゴニスト化合物 A の効果を示すグラフである（ * $p < 0.05$ 、* * $p < 0.01$ 、* * * $p < 0.005$ ；t - 検定又は M a n n - W h i t n e y R a n k S u m 検定により決定されるとき、化合物により処理されない疾患群からは有意差をもつ）。

【図 6】

図 6 は、アジュバント誘導関節炎をもつラットにおける同側脚内の浮腫の低下における E P 4 アンタゴニスト化合物 B の効果を示すグラフである（ * $p < 0.05$ 、* * $p < 0.01$ ；t - 検定又は M a n n - W h i t n e y R a n k S u m 検定により決定されるとき、化合物により処理されない疾患群からは有意差をもつ）。

【図 7】

図 7 は、アジュバント誘導関節炎をもつラットにおける肢内の関節炎スコアの低下における E P 4 アンタゴニスト化合物 A と化合物 B の効果を示す棒グラフである（ * $p < 0.05$ 、* * $p < 0.01$ ；t - 検定又は M a n n - W h i t n e y R a n k S u m 検定により決定されるとき、化合物により処理されない疾患群からは有意差をもつ）。

【図 1】

【図 2】

Figure 1

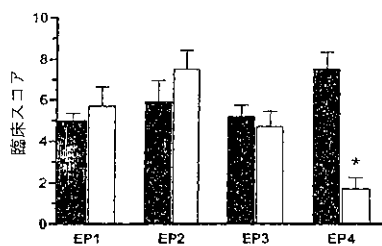
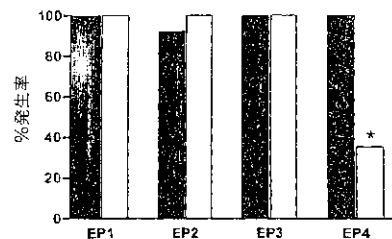
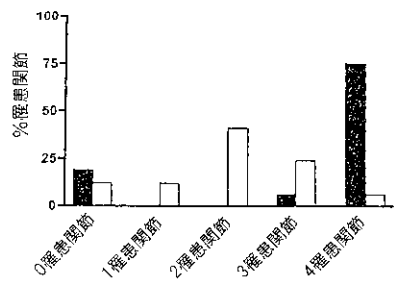


Figure 2



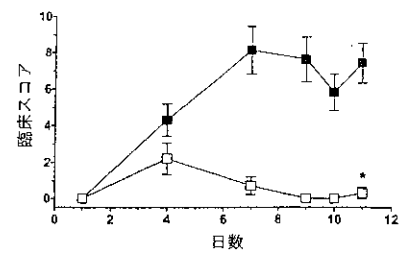
【図 3】

Figure 3



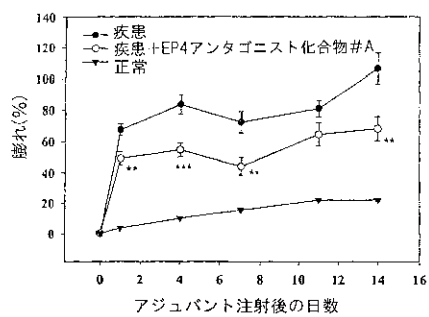
【図 4】

Figure 4



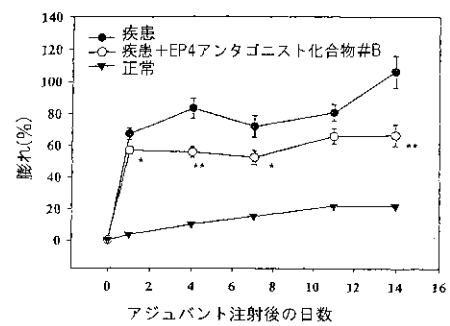
【図 5】

Figure 5



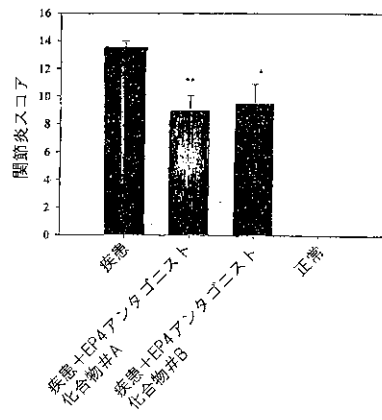
【図 6】

Figure 6



【図 7】

Figure 7



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/32422 A2(51) International Patent Classification: A61K 31/4178,
31/437, A61P 29/00, A61K 31/64

2393 (JP); SHIMOJO, Masato (JP/JP); Pfizer Global Research and Development, 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470 2393 (JP).

(21) International Application Number: PCT/IE01/01942

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tibor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/241,825 19 October 2000 (19.10.2000) US

(71) Applicant (for JP only): PFIZER PHARMACEUTICALS INC. (JP/JP); Mitsui Building, 1-1, Nishi-shinjuku 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 163 0461 (JP).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except JP): PFIZER INC., (US/US); 201 Tibor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GL, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AUDOLY, Laurent (FR/US); Pfizer Global Research & Development, Eastown Point Road, Groton, CT 06340 (US); OKUMURA, Takako (JP/JP); Pfizer Global Research and Development, 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette



WO 02/32422 A2

(54) Title: EP4 RECEPTOR INHIBITORS TO TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS

(57) Abstract: The invention features a method of treating rheumatoid arthritis in a mammal comprising administering an agent that inhibits prostaglandin EP4 receptor (EP4) activity. Also featured is a method of identifying agents that selectively inhibit EP4 activity *in vivo*.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

EP4 RECEPTOR INHIBITORS TO TREAT
RHEUMATOID ARTHRITIS

Field of the Invention

5 The present invention features methods of treating rheumatoid arthritis by administering an agent that inhibits prostaglandin EP4 receptor activity. The invention also includes methods of identifying agents that selectively inhibit prostaglandin EP4 receptor activity *in vivo*.

Background

10 Prostaglandin E₂ (PGE₂) is a potent modulator involved in the pathogenesis of arthritis. PGE₂ binds to at least four subtypes of PGE receptor, designated EP1, EP2, EP3, and EP4. Molecular studies have revealed that all subtypes are 7-transmembrane spanning receptors that belong to the G-protein coupled receptor superfamily (Robert et al., Am. Soc. Pharm. Exp. Ther. 46: 205-29, 1994). EP1 activation stimulates the release of intracellular calcium via a G protein-mediated mechanism; EP2 and EP4 both activate adenylate cyclase via stimulatory G proteins, but differ in their response to certain ligands; and EP3 inhibits adenylate cyclase via inhibitory G-proteins (Robert et al., *supra*,
15 Negishi et al., Biochimica Biophys. Acta 1259: 109-20, 1995).

20 To further elucidate the function of the various EP receptors in PGE₂-mediated signaling, knockout mice strains have been developed in which each of the EP receptors have been targeted for disruption (Stock et al., J. Clin. Invest. 107: 325-31, 2001; Tilley et al., J. Clin. Invest. 103: 1539-45, 1999; Fleming et al., Am. J. Physiol. 275: F955-61, 1998; Nguyen et al., Nature 390: 78-84,
25 1997).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

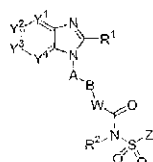
2

Summary of the Invention

The present invention features methods of treating rheumatoid arthritis.

In the first aspect, the invention features a method of treating rheumatoid arthritis in a mammal involving administering an agent that inhibits
 5 prostaglandin EP4 receptor (EP4) activity. Preferably, the agent is administered in an amount sufficient to reduce interleukin (IL)-6 levels, reduce serum amyloid A (SAA) levels, reduce joint inflammation, reduce joint hyperplasia, reduce joint ankylosis, and/or increase joint mobility in the mammal. Preferably, the mammal is human and/or the agent is EP4 selective.

10 In another preferred aspect, the agent is an aryl or heteroaryl fused imidazole compound of the following Formula 1



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

- 15 Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are independently selected from N, CH or C(L);
 R¹ is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₈ alkoxy, halo-substituted C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkyl-S(O)_m-, Q¹-, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, amino, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino, C₁₋₄alkyl-C(=O)-N(R³)- or C₁₋₄alkyl-S(O)_m-N(R³)-, wherein said C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl and C₂₋₈ alkynyl are optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl,
 20 hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)_m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

3

indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q^1 -, Q^1 -C(=O)-, Q^1 -O-, Q^1 -S(O)_m-, Q^1 -C₁₋₄alkyl-O-, Q^1 -C₁₋₄alkyl-S(O)_m-, Q^1 -C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-, Q^1 -C₁₋₄alkyl-N(R³)-, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-

- 5 Q^1 is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from O, N and S, and is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkyl/sulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄alkylC(=O)-, HO(O⁻)C-, C₁₋₄alkyl-O(O⁻)C-, R³N(R⁴)C(=O)-, C₁₋₄ alkyl/sulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)- or NH₂(HN=)C-;

A is a 5-6 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O, N and S, wherein said 5-6 membered monocyclic

- 15 aromatic ring is optionally substituted with up to 3 substituents selected from halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkyl/sulfonyl, aminosulfonyl, acetyl, R³N(R⁴)C(=O)-, HO(O⁻)C-, C₁₋₄alkyl-O(O⁻)C-, C₁₋₄ alkyl/sulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)- and NH₂(HN=)C-;

B is halo-substituted C₁₋₆ alkylene, C₃₋₇ cycloalkylene, C₂₋₆ alkenylene, C₂₋₆ alkynylene, -O-C₁₋₅ alkylene, C₁₋₂ alkylene-O-C₁₋₂ alkylene or C₁₋₆ alkylene optionally substituted with an oxo group or C₁₋₃ alkyl;

W is NH, N-C₁₋₄ alkyl, O, S, N-OR⁵ or a covalent bond;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

4

R^2 is H, C_{1-4} alkyl, OH or C_{1-4} alkoxy;

Z is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with

- 5 halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, cyano, HO- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylC(=O)-, R^3 C(=O)N(R^4)-, HO(O-) C_{1-4} alkyl-O(O-) C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{3-7} cycloalkyl,
- 10 $NH_2(HN=)C-$, $Q^2-S(O)_m-$, Q^2-O- , $Q^2-N(R^3)-$ or Q^2- ;
- L is halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, cyano, HO- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O-) C_{1-4} alkyl-O(O-) C_{1-4} alkyl,
- 15 alkylsulfonylamino, C_{3-7} cycloalkyl, R^3 C(=O)N(R^4)-, $NH_2(HN=)C-$, $R^3N(R^4)C(=O)-$, $R^3N(R^4)S(O)_m-$, Q^2- , $Q^2-C(=O)-$, Q^2-O- , Q^2-C_{1-4} alkyl-O-
- or two adjacent L groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms;
- 20 m is 0, 1 or 2;

R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-4} alkyl;

R^5 is H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-(O=) C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl-O-(O=) C_{1-4} alkyl; and

Q^2 is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring, or a 5-12 membered tricyclic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

5

O, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄alkyl-(O=C-, R³(R⁴)C(=O)N-, HO(O=C-)C-, C₁₋₄ alkyl-O(C=O)C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH- or NH₂(HN=C-).

In another aspect, the invention provides a method of identifying an agent that selectively inhibits EP4 activity *in vivo* involving administering an agent to an animal model of rheumatoid arthritis, wherein the agent is identified as selectively inhibiting EP4 activity or selectively binding EP4, and measuring joint inflammation, joint swelling, joint ankylosis, interleukin (IL)-6, SAA protein, and/or joint mobility, wherein the agent is identified as selectively inhibiting EP4 activity *in vivo* if the agent causes reduced joint inflammation, reduced joint swelling, reduced joint ankylosis, reduced interleukin (IL)-6, reduced SAA protein, and/or increased joint mobility in the animal.

Those skilled in the art will fully understand the terms used herein in the description and the appendant claims to describe the present invention. Nonetheless, unless otherwise provided herein, the following terms are as described immediately below.

By "EP4 receptor activity" or "EP4 activity" is meant an EP4-mediated increase in cAMP levels upon PGE₂ stimulation.

By "an agent that inhibits EP4 activity" or an "EP4 inhibitor" is meant an agent that reduces or attenuates the biological activity of an EP4 receptor.

Such agents may include proteins such as anti-EP4 antibodies, nucleic acids, amino acids, peptides carbohydrates, small molecules (organic or inorganic),

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

6

or any other compound or composition which decreases the activity of an EP4 receptor either by reducing the amount of EP4 receptor present in a cell, or by decreasing the binding or signaling activity of the EP4 receptor.

A "selective" EP4 inhibitor is an agent that inhibits EP4 activity with an
5 IC₅₀ at least 10-fold less, preferably, at least 100-fold less than the IC₅₀ for inhibition of EP1, EP2, or EP3 activity, as determined by standard methods known in the art.

The term "alkyl", as used herein, means a straight or branched saturated monovalent hydrocarbon radical including, but not limited to, methyl, ethyl,
10 propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl and the like.

The term "alkenyl", as used herein, means a hydrocarbon radical having at least one double bond including, but not limited to, ethenyl, propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl and the like.

The term "alkynyl", as used herein, means a hydrocarbon radical having
15 at least one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl and the like.

The term "halo", as used herein, refers to F, Cl, Br or I, preferably F or Cl.

The term "cycloalkyl", as used herein, means a saturated carbocyclic
20 radical including, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl and the like.

The term "alkoxy", as used herein, means an O-alkyl group wherein "alkyl" is defined above.

The term "monocyclic aromatic ring", as used herein, means a
25 monocyclic aromatic carbocyclic or heterocyclic ring (and containing 0-4 heteroatoms selected from O, N and S) including, but not limited to, phenyl, pyrazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

7

pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thiophenyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isooxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, furazanyl and the like.

The term "bicyclic aromatic ring", as used herein, means a monocyclic or bicyclic aromatic carbocyclic or heterocyclic ring (and containing 0-4
5 heteroatoms selected from O, N and S) including, but not limited to, naphthyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, isoindolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl and the like.

The term "alkylene", as used herein, means saturated hydrocarbon
10 (straight chain or branched) wherein a hydrogen atom is removed from each of the terminal carbons such as methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene and the like.

The term "cycloalkylene", as used herein, means divalent cycloalkyl groups including, but not limited to, cyclopropylene, cyclobutylene,
15 cyclopentylene, cyclohexylene and cycloheptylene and the like.

The term "alkenylene", as used herein, means a straight or branched hydrocarbon chain spacer radical having at least one double bond including, but not limited to, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$, and the like.

The term "alkynylene", as used herein, means a straight or branched
20 hydrocarbon chain spacer radical having at least one triple bond including, but not limited to, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCCH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$, and the like.

The term "tricyclic ring", as used herein, means a saturated carbocyclic radical including, but not limited to, adamantyl, tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane, and the like.

25 The term "two adjacent L groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms", as used herein, means,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

8

but not limited to, -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂-, and the like.

5 The term "aryl", as used herein, means aromatic radicals including, but not limited to, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl and the like.

The term "protecting group", as used herein, means a hydroxy or amino protecting group which is selected from typical hydroxy or amino protecting groups described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1991);

10 The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment" as used herein refers to the act of treating, as "treating" is defined

15 immediately above.

Other features and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description and from the claims. While the invention is described in connection with specific embodiments, it will be understood that

20 other changes and modifications that may be practiced are also part of this invention and are also within the scope of the appendant claims. This application is intended to cover any equivalents, variations, uses, or adaptations of the invention that follow, in general, the principles of the invention, including departures from the present disclosure that come within

25 known or customary practice within the art. Additional guidance with respect to making and using nucleic acids and polypeptides is found in standard textbooks of molecular biology, protein science, and immunology (see, e.g.,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

9

Davis et al., *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier Sciences Publishing, Inc., New York, NY, 1986; Hames et al., *Nucleic Acid Hybridization*, IL Press, 1985; *Molecular Cloning*, Sambrook et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Eds. Ausubel et al., John Wiley and Sons; *Current Protocols in Human Genetics*, Eds. Dracopoli et al., John Wiley and Sons; *Current Protocols in Protein Science*, Eds. John E. Coligan et al., John Wiley and Sons; and *Current Protocols in Immunology*, Eds. John E. Coligan et al., John Wiley and Sons). All publications mentioned herein are incorporated by reference in their entireties.

10

Description of the Figures

Figure 1 is a bar graph showing the severity of arthritic symptoms in wild type (filled bar) and EP receptor knockout (open bar) mice (* $p < 0.05$ by Mann-Whitney).

15

Figure 2 is a bar graph showing the incidence of arthritic symptoms in wild type (filled bar) and EP receptor knockout (open bar) mice (* $p < 0.05$ by Chi-square test).

Figure 3 is a bar graph showing the number of joints affected by arthritis in wild type (filled bar) and EP receptor knockout (open bar) mice.

20

Figure 4 is a graph showing the time course for development of arthritic symptoms in WT (filled square) and EP4 receptor knockout (open square) mice (* $p < 0.05$ by Student t-test on final day of study only).

Figure 5 is a graph showing the effect of EP4 antagonist Compound A in reducing edema in the ipsilateral paw in rats with adjuvant-induced (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$; significantly different from disease group untreated with compound, as determined by t-test or Mann-Whitney Rank Sum test).

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

10

Figure 6 is a graph showing the effect of EP4 antagonist Compound B in reducing edema in the ipsilateral paw in rats with adjuvant-induced arthritis (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; significantly different from disease group untreated with compound, as determined by *t*-test or *Mann-Whitney* Rank Sum test).

5 Figure 7 is a bar graph showing the effects of EP4 antagonist Compound A and Compound B in reducing arthritic scores in the limbs of rats with adjuvant-induced arthritis (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; significantly different from disease group untreated with compound, as determined by *t*-test or *Mann-Whitney* Rank Sum test).

10

Detailed Description

The present invention is directed to a method of treating symptoms of rheumatoid arthritis by administering an agent that inhibits EP4 activity. This invention is based upon the discovery that EP4 knockout mice are relatively
15 resistant to developing symptoms of arthritis subsequent to disease induction with administration of an anti-type II collagen antibody (an experimental model for rheumatoid arthritis). The invention also features screening methods to identify agents that inhibit EP4 activity *in vivo* for use, for example, as anti-rheumatoid arthritis therapeutics.

20 Therapeutic Methods

Agents identified as EP4 inhibitors are administered in a dose sufficient to reduce joint inflammation, joint swelling, joint ankylosis, interleukin (IL)-6, and/or serum amyloid A protein (SAA), and/or sufficient to increase joint mobility. Such therapeutically effective amounts will be determined using
25 routine optimization techniques that are dependent on the particular condition to be treated, the condition of the patient, the route of administration, the

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

11

formulation, the judgment of the practitioner, and other factors evident to those skilled in the art in light of this disclosure.

An agent that inhibits EP4 activity can be incorporated into a therapeutic composition. Such EP4 inhibitors can include small molecules, nucleic acids, e.g., EP4 antisense nucleic acids, amino acids, peptides, carbohydrates, and anti-EP4 antibodies. Preferably, such agents are combined with a pharmaceutically acceptable delivery vehicle or carrier. Examples of EP4 antibodies include, for example, polyclonal, monoclonal, humanized, anti-idiotypic, chimeric or single chain antibodies, Fab, F(ab')₂, and Fab expression library fragments, scFV molecules, and epitope-binding fragments thereof. An antisense oligonucleotide directed to the EP4 gene or mRNA to inhibit its expression is made according to standard techniques (see, e.g., Agrawal et al. *Methods in Molecular Biology: Protocols for Oligonucleotides and Analogs*, Vol. 20 (1993)).

As used herein, a pharmaceutically acceptable delivery vehicle includes solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, and isotonic and absorption delaying agents that are compatible with pharmaceutical administration. The vehicle may also include other active or inert components, and/or may be targeted to joint tissue by virtue of its composition.

A therapeutic composition is formulated to be compatible with its intended route of administration. Non-limiting examples of routes of administration include parenteral, e.g., intravenous, intradermal, subcutaneous, oral (e.g., by ingestion or inhalation), transdermal (topical), transmucosal, and rectal administration. Solutions or suspensions can be made as described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)).

Therapeutic efficacy of such EP4 inhibitors can be determined in light of this disclosure by standard therapeutic procedures in cell cultures or

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

12

experimental animals, e.g., for determining the ED₅₀ (the dose therapeutically effective in 50% of the population).

The data obtained from the cell culture assays and animal studies can be used in formulating a range of dosage for use in humans. The dosage may vary
5 depending upon the formulation and the route of administration. For any EP4 inhibitor used in the method of the invention, the therapeutically effective dose can be estimated initially from cell culture assays. A dose may be formulated in animal models to achieve a circulating plasma concentration range that includes the IC₅₀ as determined in cell culture. Such information can be used to more
10 accurately determine useful doses in humans. Levels in plasma may be measured, for example, by high performance liquid chromatography.

The skilled artisan will appreciate that certain factors may influence the dosage and timing required to effectively treat a mammal including, but not limited to, the severity of the disease or disorder, previous treatments, the
15 general health and/or age of the mammal, and other diseases present. Moreover, treatment of a mammal with a therapeutically effective amount of an EP4 inhibitor can include a single treatment or, preferably, can include a series of treatments.

For anti-EP4 antibodies, the preferred dosage is generally 10 mg/kg to 20
20 mg/kg body weight. Generally, partially humanized antibodies and fully human antibodies have a longer half-life within the human body than other antibodies. Accordingly, lower dosages and less frequent administration are possible. Modifications such as lipidation can be used to stabilize antibodies and to enhance uptake and tissue penetration. A method for lipidation of antibodies is
25 described in Cruikshank et al. (*J. Acquired Immune Deficiency Syndromes Hum. Retrovirol.* 14: 193, 1997).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

13

EP4 inhibitors (e.g., antagonists) that can be administered include the aryl and heteroaryl fused imidazole compounds of Formula I, as further described below, and as described in U.S. provisional application 60/241,825, filed October 19, 2000, and in Akiyoshi et al., a non-provisional application filed on approximately October 10, 2001 and entitled "Aryl or Heteroaryl Fused Imidazole Compounds as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents." Other EP4 inhibitors that can be administered include those disclosed in EP 0985663, WO 00/15608, WO 00/03980, WO 98/55468, WO 00/01874, WO 01/42281, WO 01/02855, WO 01/10426, WO 00/16760, WO 00/18744, WO 00/16760, WO 00/21532, WO 00/18405, EP 0855389, GB 2330307, and GB 2075503.

EXAMPLE A

1. Reduction of Rheumatoid Arthritis Symptoms in EP4 Receptor Knockout Mice

Methods

Generation of genetically modified mice.

EP1 receptor knockout (EP1-KO), EP2-KO, EP3-KO, and EP4-KO mice were generated as previously described (Stock et al., J. Clin. Invest. 107: 325-31, 2001; Tilley et al., J. Clin. Invest. 103: 1539-45, 1999; Fleming et al., Am. J. Physiol. 275: F955-61, 1998; Nguyen et al., Nature 390: 78-84, 1997, respectively). EP1-KO mice were maintained on a DBA/1J genetic background. EP2-KO and EP4-KO mice were maintained on a 129xDNA/2xC57/B16 genetic background. EP2 and EP4 littermate wild type mice (WT) were used as controls. EP3-KO animals were maintained on a 129Sv/Ev genetic background. All experiments were performed on 8-10 week old mice (approximate weight: 20g).

Induction and visual assessment of rheumatoid arthritis.

Arthritis was induced in mice using a monoclonal antibody directed against Type II collagen (mAb treatment). The mAb treatment involved an

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

14

intraperitoneal (i.p.) injection (400 μ l, 10 mg/ml) of a monoclonal antibody cocktail (Chemicon International Inc., Temecula, CA) in the mice on Day 0. After 24 hours, mice were injected i.p. with lipopolysaccharide (LPS) (100 μ l, 0.25 mg/ml) (Chemicon International Inc.) For 10 days following the antibody injection, arthritis was assessed by the degree of swelling, redness, and ankylosis of the joints. All visual factors were combined into a score of 0-3 per paw and summed for a total score of 0-12 for each animal.

Histological assessment.

On Day 10 following antibody injection (Day 10), mice were euthanized by CO₂ asphyxiation, and tissue samples were subjected to a comprehensive histological assessment that included evaluations of cartilage structure, cellularity, Safranin-O staining for acid mucopolysaccharides, and synovial inflammation and hyperplasia to develop Modified Mankin scores (Mankin, et al., J. Bone and Joint Surgery 53: 523-537, 1971). Originally developed to quantify changes in articular cartilage in humans with osteoarthritis, the Mankin scale was modified for rodents to reflect rodent size and to include synovial inflammation. The scores were based upon a scale of 0-4 (with 4 designated for the most severe form of arthritic symptoms) graded on a relative severity scale developed for the spectrum of lesions observed in these studies.

9A4-immunohistochemical staining was conducted as previously described (Ottewill et al., Matrix Biology 18: 331-41, 1999). The scores were graded as follows: score = 0, normal cartilage; score = 4, diffuse staining reflecting severe bone and cartilage damage.

Serum collection.

Following euthanization, mice were bled by cardiac puncture. Using a gentle vacuum, blood was collected in Microtainer® serum separator tubes (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) and spun at 1000xg for 10 min. at 4°C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

15

The serum fraction was collected and stored at -20°C until assayed for PGE₂ (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), IL-6 (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN), and serum amyloid A (SAA) (Biosource International, Camarillo, CA) levels.

5 *Exudate collection.*

Peritoneal macrophages were collected by removing the skin from the abdomen of Day 10 euthanized mice, and injecting 8 ml of lavage fluid (500 ml Hanks's Balanced Salt Solution, 1 ml 1% EDTA) into the peritoneal cavity. The solution was collected from the peritoneal cavity and placed in 50 ml conical polystyrene tubes on ice. The samples were spun for 10 min. at 300xg at room temperature. Lavage fluid (containing peritoneal exudates) was isolated and stored at -20°C until assayed. Interleukin (IL)-6 and PGE₂ levels were measured as described previously. Total protein content was determined by BCA assay (Pierce Chemical, Rockford, IL).

15 *Peritoneal macrophage culture.*

After the collection of peritoneal macrophages as previously described, the cells were washed twice with lavage solution, and twice with modified DMEM (DMEM, 1% fetal bovine serum, 1% penicillin/streptomycin). The cells were resuspended in 10 ml modified DMEM and the cell concentration was diluted to 10⁶/ml in modified DMEM. Cells were plated in 96-well plates (100 µl/well), and incubated at 37°C, 95% O₂, 5% CO₂ for 1-2 hours. After the incubation, the supernatant was removed from the plates by inversion in a sterile tissue culture hood. Each well was washed twice with PBS, and the macrophages were then incubated for 18 hours at 37°C, 95% O₂, 5% CO₂.
25 Supernatants from each well were then carefully removed and placed at -20°C until analysis for IL-6 as previously described.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

16

β -hexaminidase levels were measured in cell lysates from the remaining macrophages and used to normalize for variability in cell numbers. After collecting the supernatants, the peritoneal macrophages were lysed by adding 200 μ l/well of lysis buffer (25 mM HEPES, pH 7, 0.5% Triton X-100, 250 mM NaCl and proteinase inhibitors (1 μ g/ μ l pepstatin, 1 μ g/ μ l leupeptin, 0.1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, all available from Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Plates were incubated on ice for 30 min., and lysates were collected. The lysate sample (10 μ l) was combined with 50 μ l substrate (50 mM sodium citrate, pH 4, 0.2% Triton X-100, 2 mM p-nitrophenyl N-acetyl-beta-D-glucosamine (Sigma Chemical Co.) and incubated at 37°C for 60 min. Reactions were stopped with 100 μ l carbonate stop solution (0.11 M Na₂CO₃, 0.09 M NaHCO₃, final pH about 10) and well absorbance was read at 415 nm.

Quantitative mRNA determination.

Livers and peritoneal macrophages were harvested from Day 10 euthanized mice and snap frozen on dry ice. Total RNA was isolated using Maxiprep columns (Qiagen, Valencia, CA) and stored at -80°C until assayed. Absorbance at 260 and 280 nm were determined to estimate RNA levels and purity. All samples had an A₂₆₀ to A₂₈₀ ratio greater or equal to 1.7. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and IL-1 mRNA levels were determined by enzyme immunoassay (Quantikine®, R&D systems). GAPDH levels were used to normalize IL-1 mRNA levels.

EP4 mRNA was measured in WT and EP4-KO liver and peritoneal macrophages by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), using the sense and antisense primers ggcatcttactcatgccacctctc (SEQ ID NO: 1) and tcccaactaacctcatcccaaacag (SEQ ID NO: 2), respectively (Suzawa, et al. Endocrinology 141: 1554-1559, 2000). Cycling conditions were: 94°C for 2

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

17

min.; 30 cycles at 94°C for 30 seconds, 65°C for 30 seconds, and 75°C for 60 seconds; and 72°C for 2 min.

Results

Visual scores of arthritis.

5 Each strain of knockout mouse and its corresponding WT genetic control was tested for the development of rheumatoid arthritis following mAb treatment. The signs of arthritis in WT mice appeared 3-4 days following mAb treatment and reached their maximum by Day 10. Therefore, the final assessment of arthritis development was performed in all mouse lines on Day 10. All four wild
10 type genetic controls developed comparable scores for arthritis on Day 10, indicating that the differences in genetic background did not lead to detectable differences in disease severity and/or incidence (Figures 1 and 2, respectively).

EP1-KO, EP2-KO, and EP3-KO mAb-treated mice did not display any significant differences from their appropriate WT control in the incidence or
15 severity of the arthritic symptoms. By contrast, EP4-KO mAb treated mice demonstrated a significant reduction in the severity of the symptoms (Figure 1), in the number of mice that displayed arthritic symptoms (Figure 2), and in the number of joints affected (Figure 3) as compared to mAb-treated WT controls. The differences in arthritis severity were evident throughout the time course of
20 disease development (Figure 4).

Histology.

MAB-treated EP4-KO mice also displayed a significantly improved histology as compared to their mAb-treated WT controls as shown by Modified Mankin score (Table 1). MAB-treated WT mice often developed a severe form
25 of arthritis with the formation of multiple erosions on the cartilage surface, cellular hyperplasia, loss of proteoglycan, and pannus formation. The articular cartilage of the mAb-treated EP4-KO mice were significantly protected from

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

18

such damage (Table 1). 9A4 immunohistochemical staining, which correlates with type II collagen breakdown, was also increased in the mAb-treated WT mice as compared to mAb-treated EP4-KO mice, indicating an increase in cartilage integrity in the mAb-treated EP4-KO mice (Table 1).

5 **Table 1**

	mAb-treated WT mean $\pm$ s.e.m. (n)	mAb-treated EP4-KO mean $\pm$ s.e.m. (n)
Mankin score	11.1 $\pm$ 0.4 (14)	4.7 $\pm$ 0.7 (15)
9A4 score	1.8 $\pm$ 0.5 (14)	0.2 $\pm$ 0.1 (15)

Clinical biomarkers of arthritis-associated inflammation.

Clinical biomarkers of arthritis were determined in the serum and peritoneal exudates of mAb-treated and non-treated EP4-KO and WT mice.

- 10 SAA levels were significantly elevated in the WT mAb-treated group as compared to the WT non-treated controls. By contrast, EP4-KO mice did not display any increases in serum levels of this marker of inflammation as a result of mAb treatment (Table 2).

- 15 Serum levels of IL-6 following mAb treatment were increased in both the mAb treated EP4-KO and WT groups, although the WT group increased to a greater extent (Table 2). Peritoneal exudate levels of IL-6 and PGE2 followed the same pattern (Table 2). These levels in mAb treated EP4-KO mice were increased compared to the non-treated EP4-KO mice, but significantly lower as compared to mAb treated WT mice.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

19

Table 2

	Non-treated		MAb-treated	
	WT	EP4-KO	WT	EP4-KO
collagen II mAb (U/ μ l)	30 $\pm$ 1(6)	37 $\pm$ 3(6)	*2226 $\pm$ 276(8)	*2790 $\pm$ 69(8)
SAA (μ g/ml)	552 $\pm$ 138(6)	209 $\pm$ 72(6)	*3952 $\pm$ 1555(8)	293 $\pm$ 57(8)
serum IL-6 (pg/ml)	8 $\pm$ 5(6)	8 $\pm$ 5(6)	*159169(8)	*61 $\pm$ 25(8)
exudate IL-6 (pg/ml)	1 $\pm$ 1(6)	1 $\pm$ 1(6)	*19 $\pm$ 6(6)	6 $\pm$ 3(6)
exudate PGE ₂ (pg/ml)	803 $\pm$ 608(6)	182 $\pm$ 48(6)	*3346 $\pm$ 561(8)	1541 $\pm$ 415(8)

* p<0.05 by 2-way ANOVA and Bonferroni post test

In view of the significant differences in levels of inflammatory mediators detected in peritoneal exudates between mAb treated WT and EP4-KO mice, the properties of peritoneal macrophages isolated from these animals were further characterized for IL-6 levels.

Under baseline conditions, WT macrophages released significantly more IL-6 than EP4-KO macrophages (8.6 $\pm$ 0.1 ng/ml/ β -hexaminidase OD (n=3) and 5.4 $\pm$ 0.2 ng/ml/ β -hexaminidase OD (n=3), respectively, p<0.05). The integrity of the signaling properties was tested by incubating WT and EP4-KO cells with 1 μ g/ml LPS. Under these conditions, there were no detectable differences in IL-6 levels between WT and EP4-KO macrophages (36.4 $\pm$ 6.7 ng/ml/ β -hexaminidase OD (n=3) and 34.9 $\pm$ 8.2 ng/ml/ β -hexaminidase OD (n=3), respectively).

mRNA in liver and peritoneal macrophages.

The liver and peritoneal macrophages are involved in the synthesis and release of inflammatory mediators. There were no detectable differences in IL-1 mRNA levels (IL-1 RNA (pg)/ GAPDH RNA (pg)) between non-treated WT

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

20

and EP4-KO mice (36.4 ± 6.7 (n=4), and 34.9 ± 8.2 (n=4), respectively). However, following mAb treatment, levels were significantly reduced in the EP4-KO mice (57.4 ± 4.4 (n=4) for WT, 20.6 ± 2.7 (n=4) for EP4-KO, $p < 0.05$ by 2-way ANOVA).

- 5 Measures of EP4 mRNA confirmed EP4 expression in WT liver and peritoneal macrophages. As expected, no EP4 mRNA was detected in the EP4-KO samples.

2. Reduction of Rheumatoid Arthritis Symptoms In EP4 Antagonist-Treated

10 Rats

Methods

Induction of adjuvant arthritis.

Arthritis was induced in male, Sprague-Dawley rats (115-145g, Japan SLC Inc., Shizuoka, Japan) on Day 0 by an injection of 300 μ g of *M.*

- 15 *Tuberculosis* H37 RA (Difco Laboratories Inc., Detroit, MI) in 100 μ l of liquid paraffin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan) into the right hind footpad (Neuroscience 78: 843-850, 1997) on Day 0.

Compound treatment.

- 20 EP4 antagonists included within Formula 1 as described above (compound A and B, 60 mg/kg, bid), piroxicam (Feldene®, 3 mg/kg, qd), rofecoxib (Vioxx®, 1.5 mg/kg, bid), and control vehicle were each suspended in 0.1% methylcellulose (MC) and perorally administered separately in five groups of rats from day 0 to day 14 in a volume of 1 ml per 100 g body weight.

Evaluation.

- 25 Hindpaw volume was measured by an hydroplethysmometer (Ugo Basile, Comerio, Italy) on Day 0, immediately before adjuvant injection, and on Days 1,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

21

4, 7, 11 and 14 after injection. Paw swelling (%) was calculated as follows
(Agents and Actions 34: 63-65, 1991):

swelling (%) = {Day X volume (ml) - Day 0 volume (ml)} / Day 0 volume (ml)
x 100.

5 On Day 14, the arthritic score of each paw was evaluated as described
below. The total arthritic score for each animal was the sum of the score for all
four limbs (Agents and Actions 27: 356-358, 1989). A score of 0 was used for
limbs with no arthritic symptoms; a score of 1 was used for limbs with redness
and swelling in two or less digits or locally in part of the foot pad; a score of 2
10 was used for limbs with redness and swelling of more than two digits, or in two
or less digits and locally in part of the foot pad, or in the whole foot pad; a score
of 3 was used for limbs with redness and swelling in more than two digits and
locally in part of the foot pad, or in less than two digits and the whole foot pad; a
score of 4 was used for limbs with redness and swelling in more than two digits
15 and in the whole foot pad.

Statistical analysis.

Data are expressed as mean+SEM (n=8) and statistical significance was
evaluated by *t*-test or *Mann-Whitney* Rank Sum test (*p<0.05, **p<0.01,
***p<0.005 significantly different from disease group untreated with

20 compound).

Results

Paw edema of adjuvant arthritis.

There was a rapid and time-dependent increase in paw volume in the
ipsilateral paw following injection of adjuvant. From Day 9 to Day 12, the
25 edema symptoms of arthritis had spread to joints in the whole body, not just the
joints at the site of injection. Groups treated with EP4 antagonist compound A
and compound B demonstrated significantly suppressed edema formation in the

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

22

ipsilateral paws during the entire experimental period (Figure 5 and Figure 6).
On day 14, compound A and compound B inhibited paw edema by 45.6 and 47.1%, respectively (Table 3). These effects were comparable to that of the piroxicam treated group. The rofecoxib-treated group showed a weaker activity.

5 Table 3

	% inhibition ipsilateral paw	% inhibition contralateral paw
Compound A	45.6**	74.9
Compound B	47.1**	73.9
Piroxicam	50.8**	96.2*
Rofecoxib	37.1*	25.6

Arthritic score

As shown in Figure 7, the groups treated with EP4 antagonist compound A and compound B demonstrated significantly reduced arthritics score on day 14, reduced by 34.1% and 29.6%, respectively (Table 4).

10

Table 4

	% inhibition
Compound A	34.1*
Compound B	29.6*
Piroxicam	26.7**
Rofecoxib	18.5**

In summary, these results demonstrate that treatment with an EP4 antagonist produces an anti-inflammatory effect in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and inhibits the formation of arthritis.

15

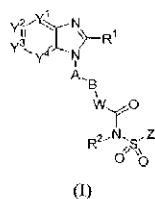
WO 02/32422

PCT/IB01/01942

23

EP4 Antagonists: Aryl and Heteroaryl Fused Imidazole Compounds of Formula I

- 5 Aryl and heteroaryl fused imidazole compounds of Formula I have the following formula:



- 10 or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

In the compounds of Formula I,

- Y¹, Y², Y³, and Y⁴ are preferably independently selected from N, CH and C(L);
 L is halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, mono-
 or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl,
 15 C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkylC(=O)-,
 HO(O-C)-, C₁₋₄ alkyl-O(=O)C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl,
 R³C(=O)N(R⁴)-, R³N(R⁴)C(=O)-, R³N(R⁴)S(O)_m-, Q²-, Q²-C(=O)-, Q²-O-,
 Q²-C₁₋₄alkyl-O-, or two adjacent L groups are optionally joined together to
 form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-
 20 adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms;
 m is 0 or 2;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

24

R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

Q^2 is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring, or a 8-12 membered tricyclic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, cyano, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkyl-(O-) $C-$,

$R^3(R^4)C(-O)N-$, $HO(O=)C-$, C_{1-4} alkyl-O($O=$) $C-$, C_{1-4} alkylsulfonylamino,

- 10 C_{3-7} cycloalkyl or C_{1-4} alkyl-C($=O$)NH-, more preferably Y^1 , Y^2 , Y^3 , and Y^4 are independently selected from N, CH and C(L):

L is halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, cyano, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylC($=O$)-, $HO(O=)C-$, C_{1-4} alkyl-

- 15 $O(O-)C-$, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{3-7} cycloalkyl, $R^3C(=O)N(R^4)-$,

$R^3N(R^4)C(-O)-$, $R^3N(R^4)S(O)m-$, Q^2- , $Q^2-C(=O)-$, Q^2-O- , $Q^2-C_{1-4}alkyl-O-$,

or two adjacent L groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms;

- 20 m is 0 or 2;

R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

Q^2 is a 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring, or a 8-12 membered tricyclic ring containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5 or 6

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

25

membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, more preferably Y^1 , Y^2 , Y^3 , and Y^4 are independently selected from N, CH and C(L); m is 0 or 2;

R^3 and R^4 are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and

- 5 Q^2 is 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring or a 8-12 membered tricyclic ring optionally containing 1 sulfur atom wherein said 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, more preferably Y^1 , Y^2 , Y^3 , and Y^4 are independently selected from N, CH and C(L); L is halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, acetyl, $R^3N(R^4)C(=O)-$, $R^3N(R^4)S(O)_m-$, Q^2- , $Q^2-C(=O)-$, Q^2-O- , $Q^2-C_{1-4}alkyl-O-$, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy group; R^3 and R^4 are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and Q^2 is 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring system, more preferably Y^1 ,
- 15 Y^2 , Y^3 , and Y^4 are independently selected from N, CH and C-L; L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, $-C(=O)NH_2$, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methylethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy group, more preferably Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are selected from the group
- 20 consisting of
 - a) Y^1 and Y^3 are C(L), Y^2 is CH and Y^4 is N;
 - b) Y^1 is CH, Y^2 and Y^3 are C(L) and Y^4 is N;
 - c) Y^1 , Y^2 and Y^3 are C(L) and Y^4 is N;
 - d) Y^1 and Y^3 are C(L), Y^2 is N and Y^4 is CH;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

26

- e) Y^1 is C(L) and Y^2 , Y^3 and Y^4 are CH;
 f) Y^1 , Y^3 and Y^4 are CH, and Y^2 is C(L);
 g) Y^1 , Y^2 and Y^3 are CH, and Y^4 is C(L);
 h) Y^1 and Y^2 are C(L), and Y^3 and Y^4 are CH;
 5 i) Y^1 and Y^3 are C(L), and Y^2 and Y^4 are CH;
 j) Y^1 and Y^4 are CH, and Y^2 and Y^3 are C(L);
 k) Y^1 and Y^2 are CH, Y^3 is C(L) and Y^4 is N;
 l) Y^1 and Y^3 are CH, Y^2 is C(L) and Y^4 is N;
 m) Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are CH;
 10 n) Y^1 and Y^2 are C(L), Y^3 is CH and Y^4 is N;
 o) Y^1 , Y^2 and Y^4 are CH, and Y^3 is C(L);
 p) Y^1 and Y^2 are C(L), Y^3 is N and Y^4 is CH;
 q) Y^1 and Y^3 are C(L), and Y^2 and Y^4 are N;
 r) Y^1 is C(L), Y^2 and Y^3 are CH, and Y^4 is N;
 15 s) Y^2 is C(L), Y^1 and Y^3 are CH, and Y^4 is N; and
 t) Y^1 , Y^2 and Y^3 are C(L), and Y^4 is CH
 L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, -
 C(=O)NH₂, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methyl-
 ethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy
 20 group, most preferably Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are selected from the group
 consisting of
 a) Y^1 and Y^3 are C(L), Y^2 is CH and Y^4 is N;
 b) Y^1 is CH, Y^2 and Y^3 are C(L) and Y^4 is N;
 c) Y^1 , Y^2 and Y^3 are C(L) and Y^4 is N;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

27

- d) Y¹ and Y³ are C(L), Y² is N and Y⁴ is CH;
 e) Y¹ is C(L) and Y², Y³ and Y⁴ are CH;
 f) Y¹, Y³ and Y⁴ are CH, and Y² is C(L);
 g) Y¹, Y² and Y³ are CH, and Y⁴ is C(L);
 5 h) Y¹ and Y² are C(L), and Y³ and Y⁴ are CH;
 i) Y¹ and Y³ are C(L), and Y² and Y⁴ are CH;
 j) Y¹ and Y⁴ are CH, and Y² and Y³ are C(L); and
 k) Y¹, Y² and Y³ are C(L), and Y⁴ is CH
 L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, –
 10 C(=O)NH₂, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methyl-
 ethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy
 group.
 In the compounds of Formula I,
 R¹ is preferably H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₈
 15 g alkoxy, halo-substituted C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkyl-S(O)m-, Q¹-, pyrrolidinyl,
 piperidyl, oxopiperidinyl, oxopiperidyl, amino, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino,
 C₁₋₄alkyl-C(=O)-N(R³)- or C₁₋₄alkyl-S(O)m-N(R³)-, wherein said C₁₋₈ alkyl,
 C₂₋₈ alkenyl and C₂₋₈ alkynyl are optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl,
 hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano,
 20 indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, pyrrolidinyl, piperidyl,
 oxopiperidinyl, oxopiperidyl, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S(O)m-, Q¹-C₁₋₄
 alkyl-O-, Q¹-C₁₋₄ alkyl-S(O)m-, Q¹-C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-, Q¹-C₁₋₄alkyl-
 N(R³)- or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

28

- Q¹ is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from O, N and S, and is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-
- 5 (C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkyl(C(=O)-), HO(O=C)-, C₁₋₄ alkyl-O(O)C-, R³N(R⁴)C(=O)-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)- or NH₂(HN=C)-;
- m is 0 or 2; and
- 10 R³ is H or C₁₋₄ alkyl, more preferably R¹ is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, Q¹-, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, amino, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino, wherein said C₁₋₈ alkyl is optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano, indanyl, pyrrolidinyl, piperidyl,
- 15 oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q¹-, Q¹-C(O)-, Q¹-O-, Q¹-S- or Q¹-C₁₋₄ alkyl-O-, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-;
- Q¹ is a 5-12 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from N and S, and is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl and C₁₋₄ alkyl(C(=O)-); and
- 20 m is 0 or 2, more preferably R¹ is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, Q¹-, or mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino wherein said C₁₋₈ alkyl is optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano, indanyl, pyrrolidinyl, piperidyl,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

29

oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q^1 -, Q^1 -C(-O)-, Q^1 -O-, Q^1 -S-, Q^1 -C₁₋₄ alkyl-O-, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(H)-;

Q^1 is a 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from N and S; and

- 5 m is 0 or 2, more preferably R^1 is C₁₋₅ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, or Q^1 -, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino wherein said C₁₋₅ alkyl is optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q^1 -, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(H)-; and

- Q^1 is 5-12 membered monocyclic aromatic ring system optionally containing up to 2 heteroatoms selected from N and S, more preferably R^1 is C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino, pyrrolidinyl, or pyridyl optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring, wherein said 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring is containing 1 or 2 heteroatoms selected from N and S, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(H)-, most preferably

- 15 R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, neopentyl, thiazolylethyl methylamino, dimethylamino, pyrrolidinyl, pyridyl, or 1-acetylamino-1-methylethyl.

In the compounds of Formula I,

R^2 is preferably H or C₁₋₄ alkyl, most preferably H.

- 20 In the compounds of Formula I,

A is preferably a 5-6 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 2 heteroatoms selected from O, N, and S, wherein said 5-6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with up to 2 substituents selected from halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

30

alkoxy and halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, more preferably 5-6 membered monocyclic aromatic ring optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy, more preferably 5-6 membered monocyclic aromatic ring system optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkyl, more preferably 5-6 membered monocyclic aromatic ring system, most preferably phenyl or pyridyl.

5 In the compounds of Formula I,

In the compounds of Formula I,

B is preferably C₃₋₇ cycloalkylene or C₁₋₆ alkylene optionally substituted with an oxo group or C₁₋₃ alkyl, more preferably C₁₋₃ alkylene optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, more preferably C₁₋₂ alkylene optionally

10 substituted with methyl, most preferably ethylene or propylene.

In the compounds of Formula I,

W is preferably NH, N-C₁₋₄ alkyl, O or N-OH, more preferably NH, N-C₁₋₂ alkyl or O, most preferably NH, N-CH₃ or O.

In the compounds of Formula I,

15 Z is preferably a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from, N, O, and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, nitro, amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkylC(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO(O-)-C-, C₁₋₄ alkyl-
20 O(O-)-C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, Q²-S(O)_m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- or Q²-,
m is 0 or 2;

R³ and R⁴ are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

31

- Q² is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring, or a 8-12 membered tricyclic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HIO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkyl-(O=)C-, R³(R⁴)C(=O)N-, HIO(O=)C-, C₁₋₄ alkyl-O(O=)C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl or C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, more preferably Z is 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, nitro, amino, cyano, R³C(=O)N(R⁴)-, C₁₋₄ alkyl-O(O=)C-, Q²-S(O)_m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- or Q²-;
- m is 0 or 2;
- R³ and R⁴ are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and
- Q² is a 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring, or a 8-12 membered tricyclic ring containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, more preferably Z is 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, nitro,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

32

amino, cyano, $R^3C(=O)N(R^4)-$, C_{1-4} alkyl- $O(=)C-$, $Q^2-S(O)_m-$, Q^2-O- , Q^2-

$N(R^3)-$ or Q^2- ;

m is 0 or 2;

R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

- 5 Q^2 is 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring or a 8-12 membered bicyclic ring optionally containing 1 sulfur atom wherein said 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, more preferably Z is 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-12 membered

- 10 monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C_{1-4} alkyl, nitro,

$R^3C(=O)N(R^4)-$ or Q^2- ;

R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

Q^2 is 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring system, more preferably Z is 5-10 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3

- 15 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-10 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with chloro, bromo, methyl, nitro,

$ClI_3C(=O)NH-$, $tBuC(=O)NH-$ or phenyl, most preferably Z is phenyl,

pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, naphthyl or benzothienyl, said phenyl,

pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl and thienyl being optionally substituted with

- 20 one to three substituents independently selected from chloro, bromo, methyl, acetylamino, pivaloylamino, nitro and phenyl.

A preferred group of compounds of Formula I includes compounds wherein

Y^1 , Y^2 , Y^3 , and Y^4 are independently selected from N, CH and C(L);

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

33

- R^1 is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₈ alkoxy, halo-substituted C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkyl-S(O)_m-, Q¹-, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, amino, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino, C₁₋₄ alkyl-C(=O)-N(R³)- or C₁₋₄ alkyl-S(O)_m-N(R³)-, wherein said C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl and C₂₋₈ alkynyl are optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)_m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S(O)_m-, Q¹-C₁₋₄ alkyl-O-, Q¹-C₁₋₄ alkyl-S(O)_m-, Q¹-C₁₋₄ alkyl-C(=O)-N(R³)-, or C₁₋₄ alkyl-C(=O)-N(R³)-;
- Q¹ is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from O, N and S, and is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C₁₋₄ alkyl-O(O)C-, R³N(R⁴)C(=O)-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)- or NH₂(HN-)C-;
- A is a 5-6 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 2 heteroatoms selected from O, N, and S, wherein said 5-6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with up to 2 substituents selected from halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy and halo-substituted C₁₋₄ alkoxy;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

34

B is C₃₋₇ cycloalkylene or C₁₋₆ alkylene optionally substituted with an oxo group or C₁₋₃ alkyl;

W is NH, N-C₁₋₄ alkyl, O or N-OH;

R² is H or C₁₋₄ alkyl;

- 5 Z is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, nitro, amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl,

- 10 C₁₋₄ alkylC(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO(O=C)-, C₁₋₄ alkyl-O(O=C)-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, Q²-S(O)m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- or Q²-;

L is halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl,

- 15 C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkylC(=O)-, HO(O=C)-, C₁₋₄ alkyl-O(O=C)-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)-, R³N(R⁴)C(=O)-, R³N(R⁴)S(O)m-, Q²-, Q²-C(=O)-, Q²-O-, Q²-C₁₋₄alkyl-O-, or two adjacent L groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms;
- 20 m is 0 or 2;

R³ and R⁴ are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and

Q² is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring, or a 8-12 membered tricyclic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

35

- O, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-
 5 C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkyl-(O=)C-,
 R³(R⁴)C(=O)N-, HO(O=)C-, C₁₋₄ alkyl-O(O=)C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino,
 C₃₋₇ cycloalkyl or C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-.

A further preferred group of compounds of Formula I includes compounds wherein

- 10 Y¹, Y², Y³, and Y⁴ are independently selected from N, CH and C(I);
 R¹ is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, Q¹-,
 pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, amino, mono- or di-(C₁₋₈
 alkyl)amino, wherein said C₁₋₈ alkyl is optionally substituted with halo, C¹⁻³
 alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano,
 15 indanyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q¹-, Q¹-C(O)-,
 Q¹-O-, Q¹-S-, Q¹-C₁₋₄ alkyl-O-, or C₁₋₄ alkyl-C(O)-N(R³)-;
 Q¹ is a 5-12 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 4
 heteroatoms selected from N and S, and is optionally substituted with halo, C₁₋₄
 alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl and C₁₋₄ alkylC(=O)-;
 20 A is 5-6 membered monocyclic aromatic ring optionally substituted with halo,
 C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy;
 B is C₃₋₇ cycloalkylene or C₁₋₆ alkylene optionally substituted with an oxo
 group or C₁₋₃ alkyl;
 W is NH, N-C₁₋₄ alkyl, O or N-OH;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

36

R² is H or C₁₋₄ alkyl;

Z is 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄

5 alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, nitro, amino, cyano, R³C(-O)N(R⁴)-, C₁₋₄ alkyl-O(O-)-C-, Q²-S(O)_m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- or Q²-;

L is halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl,

10 C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkylC(-O)-, HO(O=)C-, C₁₋₄ alkyl-O(O=)C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)-,

R³N(R⁴)C(-O)-, R³N(R⁴)S(O)_m-, Q²-, Q²-C(=O)-, Q²-O-, Q²-C₁₋₄alkyl-O-, or two adjacent L groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are

15 optionally replaced by oxygen atoms;

m is 0 or 2;

R³ and R⁴ are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and

Q² is a 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring, or a 8-12 membered tricyclic ring containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5 or 6

20 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo.

A further preferred group of compounds of Formula I includes compounds wherein

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are independently selected from N, CH and C(t.);

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

37

- R¹ is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl or C₃₋₇ cycloalkyl, wherein said C₁₋₈ alkyl is optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano, indenyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S-, Q¹-C₁₋₄ alkyl-O-, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-;
- Q¹ is a 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from N and S;
- A is 5-6 membered monocyclic aromatic ring system optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkyl;
- 10 B is or C₃₋₇ cycloalkylene or C₁₋₆ alkylene optionally substituted with an oxo group or C₁₋₃ alkyl;
- W is NH, N-C₁₋₄ alkyl, O or N-OH;
- R² is H or C₁₋₄ alkyl;
- Z is 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, nitro, amino, cyano, R³C(=O)N(R⁴)-, C₁₋₄ alkyl-O(O-)-C-, Q²-S(O)m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- or Q²-;
- 15 L is halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkylC(=O), HO(O=)C-, C₁₋₄ alkyl-O(O-)-C-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)NR⁴-, R³N(R⁴)C(=O)-, R³N(R⁴)S(O)m-, Q²-, Q²-C(=O)-, Q²-O-, Q²-C₁₋₄alkyl-O-, or two adjacent L

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

38

groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms;

m is 0 or 2;

- 5 R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

Q^2 is 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring or a 8-12 membered tricyclic ring optionally containing 1 sulfur atom wherein said 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo.

A further preferred group of compounds of Formula I includes compounds

- 10 wherein

Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are independently selected from N, CH and C(L);

R^1 is C_{1-5} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, wherein said C_{1-5} alkyl is optionally substituted with C_{1-3} alkyl, hydroxy, oxo, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q^1 , or C_{1-4} alkyl-C(O)-N(H)-;

- 15 Q^1 is 5-12 membered monocyclic aromatic ring system optionally containing up to 2 heteroatoms selected from N and S,

A is 5-6 membered monocyclic aromatic ring system;

B is C_{1-3} alkylene optionally substituted with C_{1-3} alkyl;

W is NH, N- C_{1-2} alkyl or O;

- 20 R^2 is H;

Z is 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C_{1-4} alkyl, nitro,

$R^3C(=O)N(R^4)-$ or Q^2 ;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

39

L is halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, acetyl, R³N(R⁴)C(=O)-, R³N(R⁴)S(O)m-, Q²-, Q²-C(-O)-, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy group;

5 R³ and R⁴ are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl; and

Q² is 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring system.

A further preferred group of compounds of Formula 1 includes compounds wherein

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are independently selected from N, CH and C-L;

10 R¹ is C₁₋₅ alkyl optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring, wherein said 5 or 6 membered monocyclic aromatic ring is containing 1 or 2 heteroatoms selected from N and S, or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-;

A is phenyl;

15 B is C₁₋₂ alkylene optionally substituted with methyl;

W is NH, N-CH₃ or O;

R² is H;

Z is 5-10 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from N and S, wherein said 5-10 membered

20 monocyclic aromatic ring is optionally substituted with chloro, bromo, methyl, nitro, CH₃C(=O)NH-, tBuC(-O)NH- or phenyl; and

L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, -C(=O)NH₂, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methylethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy

25 group.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

40

A further preferred group of compounds of Formula I includes compounds wherein

Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are independently selected from N, CH and C(L);

R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, neopentyl,

5 thiazolyethyl methylamino, dimethylamino, pyrrolidinyl, pyridyl, or 1-acetylamino-1-methylethyl;

A is phenyl;

B is ethylene or propylene;

W is NH, N-CH₃ or O;

10 R^2 is H;

Z is phenyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, naphthyl or benzothienyl, said phenyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl and thienyl being optionally substituted with one to three substituents independently selected from chloro, bromo, methyl, acetylamino, pivaloylamino, nitro and phenyl; and

15 L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, -C(=O)NH₂, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methylethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy group.

A further preferred group of compounds of Formula I includes compounds

20 wherein

Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are selected from the group consisting of

a) Y^1 and Y^3 are C(L), Y^2 is CH and Y^4 is N;

b) Y^1 is CH, Y^2 and Y^3 are C(L) and Y^4 is N;

c) Y^1 , Y^2 and Y^3 are C(L) and Y^4 is N;

25 d) Y^1 and Y^3 are C(L), Y^2 is N and Y^4 is CH;

e) Y^1 is C(L) and Y^2 , Y^3 and Y^4 are CH;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

4f

- f) Y¹, Y³ and Y⁴ are CH, and Y² is C(L);
 g) Y¹, Y² and Y³ are CH, and Y⁴ is C(L);
 h) Y¹ and Y² are C(L), and Y³ and Y⁴ are CH;
 i) Y¹ and Y³ are C(L), and Y² and Y⁴ are CH;
 5 j) Y¹ and Y⁴ are CH, and Y² and Y³ are C(L);
 k) Y¹ and Y² are CH, Y³ is C(L) and Y⁴ is N;
 l) Y¹ and Y³ are CH, Y² is C(L) and Y⁴ is N;
 m) Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are CH;
 n) Y¹ and Y² are C(L), Y³ is CH and Y⁴ is N;
 10 o) Y¹, Y² and Y⁴ are CH, and Y³ is C(L);
 p) Y¹ and Y² are C(L), Y³ is N and Y⁴ is CH;
 q) Y¹ and Y³ are C(L), and Y² and Y⁴ are N;
 r) Y¹ is C(L), Y² and Y³ are CH, and Y⁴ is N; and
 s) Y² is C(L), Y¹ and Y³ are CH, and Y⁴ is N;
 15 R¹ is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, neopentyl,
 thiazolyethyl methylamino, dimethylamino, pyrrolidinyl, pyridyl, or 1-
 acetylamino-1-methylethyl;
 A is phenyl;
 B is ethylene or propylene;
 20 W is NH, N-CH₃ or O;
 R² is H;
 Z is phenyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, naphthyl or benzothienyl,
 said phenyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl and thienyl being optionally
 substituted with one to three substituents independently selected from chloro,
 25 bromo, methyl, acetylamino, pivaloylamino, nitro and phenyl; and

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

42

L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, -C(=O)NH₂, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methylethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy group.

- 5 A further preferred group of compounds of Formula I includes compounds wherein

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are selected from the group consisting of

- a) Y¹ and Y³ are C(L), Y² is CII and Y⁴ is N;
- b) Y¹ is CH, Y² and Y³ are C(L) and Y⁴ is N;
- 10 c) Y¹, Y² and Y³ are C(L) and Y⁴ is N;
- d) Y¹ and Y³ are C(L), Y² is N and Y⁴ is CH;
- e) Y¹ is C(L) and Y², Y³ and Y⁴ are CH;
- f) Y¹, Y³ and Y⁴ are CH, and Y² is C(L);
- g) Y¹, Y² and Y³ are CH, and Y⁴ is C(L);
- 15 h) Y¹ and Y² are C(L), and Y³ and Y⁴ are CH;
- i) Y¹ and Y³ are C(L), and Y² and Y⁴ are CH; and
- j) Y¹ and Y⁴ are CII, and Y² and Y³ are C(L);

R¹ is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, neopentyl, thiazolylethyl methylamino, dimethylamino, pyrrolidinyl, pyridyl, or 1-

- 20 acetylamino-1-methylethyl;

A is phenyl;

B is ethylene or propylene;

W is NH, N-CH₃ or O;

R² is H;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

43

Z is phenyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, naphthyl or benzothienyl, said phenyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl and thienyl being optionally substituted with one to three substituents independently selected from chloro, bromo, methyl, acetylamino, pivaloylamino, nitro and phenyl; and

- 5 L is chloro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, cyano, acetyl, $C(=O)NH_2$, trifluoromethoxy, methanesulfonyl, or 1-hydroxy-1-methylethyl, or two adjacent L groups are joined together to form a methylenedioxy group.

Preferred individual compounds of Formula I are following:

- 10 3-(4-{2-[(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
 3-(4-{2-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
 15 N-[5-{[(2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl)amino]carbonylamino}sulfonyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide;
 6-ethyl-5-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazole;
 20 6-chloro-5-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-1H-benzimidazole;
 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[methyl(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

44

- 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]propyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-2-neopentyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-[4-{2-[(4-biphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl}phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

45

- 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({(1-naphthylsulfonyl)amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({(2-naphthylsulfonyl)amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-({(2-thienyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-({(5-chloro-2-thienyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-({(4,5-dichloro-2-thienyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-{4-[2-({(1-benzothien-2-ylsulfonyl)amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-({(2-chlorophenyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-({(4-methylphenyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 5,6-dichloro-2-ethyl-3-(4-{2-({(4-methylphenyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3-(4-{2-({(4-methylphenyl)sulfonyl)amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

46

- 6-cyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine;
- 4-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)benzimidazole;
- 7-chloro-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)benzimidazole;
- 5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)benzimidazole;
- 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)benzimidazole;
- 5-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 2-ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 4,6-dimethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)benzimidazole;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

47

- 5,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 5,6-dichloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 6-chloro-5-trifluoromethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 5-chloro-6-methyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-ethyl-3-{4-[2-[(3-[hydroxy(oxido)amino]phenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl}-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-[(4-chlorophenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- n-[4-{[(2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamino)carbonylamino]sulfonyl}phenyl]-2,2-dimethylpropanamide;

- 3-(4-{2-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 5 3-(4-{2-[(5-chloro-2-thienyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-[(5-bromo-2-thienyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 3-(4-{2-[(2-bromophenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 10 3-{4-[2-{[(4-chloro-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
- 2-{4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 15 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- N*-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 20 *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 25 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (2-chlorophenyl)sulfonylcarbamate;

- 2-[5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylcarbamate;
- 5 2-[4-[6-chloro-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 2-[4-[6-chloro-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 2-[4-[5-(aminocarbonyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 10 *N*-{[(2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 15 *N*-{[(2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl]ethyl)amino]carbonyl}-2-thiophenesulfonamide;
- 2-[4-[4,6-dimethyl-2-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 20 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (5-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonylcarbamate;
- 2-[4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 25 2-[4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

50

- (1S)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-{6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 5 *N*-{[(2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 and
N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 10 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl})phenyl)-1*H*-
 15 benzimidazole-5-carboxamide; and
 salts thereof.

Most preferred individual compounds of Formula I are following:

- 6-ethyl-5-{4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino}ethyl}phenyl)-5*H*-
 20 [1,3]dioxol[4,5-*f*]benzimidazole;
 6-chloro-5-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
 2-[4-{2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

51

- 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(2-phenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
 3-(4-{2-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
 2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
 5,6-dichloro-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine;
 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine;
 5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)benzimidazole;
 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)benzimidazole;
 5-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
 2-ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

52

- 2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole;
- 4-{6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate; and
- 5 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 10 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- N*-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 15 *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 20 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (2-chlorophenyl)sulfonylcarbamate;
- 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
- 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylcarbamate;
- 25 2-{4-[6-chloro-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;

- 2-[4-[6-chloro-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-[4-[5-(aminocarbonyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 5 *N*-{[(2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
N-{[(2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl]ethyl)amino]carbonyl}-2-thiophenesulfonamide;
 10 2-[4-(4,6-dimethyl-2-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 15 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (5-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonylcarbamate;
 2-[4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-[4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 20 (1*S*)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-[6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 25 *N*-{[(2-[4-[6-chloro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 and

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

54

- N*-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate;
 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl{[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide; and
 salts thereof.

Synthesis of Formula I Compounds.

- Representative Formula I compounds and methods of synthesizing Formula I compounds are described in the following Examples 1-380.
- Additional general synthesis schemes are described in U.S. provisional application 60/241,825, filed October 19, 2000, and in Akiyoshi et al., a non-provisional application filed on approximately October 10, 2001 and entitled "Aryl or Heteroaryl Fused Imidazole Compounds as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents."
- Unless stated otherwise, all operations described in the Examples below were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of 18-25 °C; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure with a bath temperature of up to 60 °C; reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) and reaction times are given for illustration only; melting points (mp) given are uncorrected (polymorphism may result in different melting points); the structure and purity of all isolated compounds were assured by at least one of the following techniques: TLC

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

55

(Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated TLC plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR), infrared absorption spectra (IR) or microanalysis. Yields are given for illustrative purposes only. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Low-resolution mass spectral data (EI) were obtained on a Automass 120 (JEOL) mass spectrometer. Low-resolution mass spectral data (ESI) were obtained on a Quattro II (Micromass) mass spectrometer or a ZMD (Micromass). NMR data was determined at 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer) or 300 MHz (JEOL JNM-LA300 spectrometer) using deuterated chloroform (99.8% D) or dimethylsulfoxide (99.9% D) as solvent unless indicated otherwise, relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard in parts per million (ppm); conventional abbreviations used are: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br. = broad, etc. IR spectra were measured by a Shimadzu infrared spectrometer (IR-470). Chemical symbols have their usual meanings; bp (boiling point), mp (melting point), L (liter(s)), mL (milliliter(s)), g (gram(s)), mg (milligram(s)), mol (moles), mmol (millimoles), eq. (equivalent(s)), quant. (quantitative yield).

EXAMPLE 1

20 2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYLAMINO)ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 4,6-Dimethyl-3-nitro-2(1H)-pyridinone

A mixture of ethyl nitroacetate (80.0 g, 601 mmol) in ammonium hydroxide (25% NH₃ in water, 400 mL) was stirred at room temperature for 3 days, and then the solution was concentrated by air-drying. The residue was dissolved in water (450 mL). To the solution was added 2,4-pentanedione (73.1 g, 730

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

56

mmol), pyridine (16.2 mL, 200 mmol) and acetic acid (11.4 mL, 200 mmol), and the mixture was stirred for an additional 7 days. The resulting precipitates were collected by filtration and dried under reduced pressure to give 35.0 g (35%) of the title compound as yellow solids: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.44 (1H, br.s), 6.06 (1H, s), 2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s).

5 STEP 2. 2-Chloro-4,6-dimethyl-3-nitropyridine

A mixture of 4,6-dimethyl-3-nitro-2(1*H*)-pyridinone (step 1, 10.0 g, 29.7 mmol) in phosphorus oxychloride (35 mL, 187.3 mmol) was stirred at 95 °C for 3 h, then cooled to 45 °C. The excess amount of phosphorus oxychloride was

10 removed by distillation under reduced pressure at 45 °C. The residue was cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (75 mL). The resulting solution was cooled to 0°C, and 2N hydrochloric acid (50 mL) was added dropwise into the solution. The organic layer was separated, and washed with 2N hydrochloric acid (4 x 25 mL), 2N aqueous NaOH (2 x 50 mL) and brine (50

15 mL). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to give 10.0 g (90%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.07 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.35 (3H, s).

STEP 3. 2-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

A mixture of 2-chloro-4,6-dimethyl-3-nitropyridine (step 2, 1.3 g, 7.0 mmol) and 20 4-aminophenylethyl alcohol (1.4 g, 10.2 mmol) was placed in a sealed tube and heated at 150 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled and purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 1.6 g (80%) of the title compound as orange solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.55 (1H, br.s), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.52 (1H, s), 3.84

25 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.54 (3H, s), 2.42 (3H, s).

STEP 4. 2-{4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

57

To a stirred solution of 2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 3, 1.6 g, 5.6 mmol) in ethyl acetate (15 mL) was added 10% Pd-C (160 mg). The mixture was stirred at room temperature for 6 h under hydrogen atmosphere. The palladium catalyst was removed by filtration and washed with ethanol (100 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 1.3 g (92%) of the title compound as pale yellow solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.10 (4H, s), 6.61 (1H, s), 3.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.36 (3H, s), 2.19 (3H, s).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

To a stirred suspension of 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 4, 1.3 g, 5.1 mmol) in toluene (30 mL) was added dropwise propionyl chloride (990 mg, 10.7 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was heated at reflux temperature for 2 h. After cooling, the mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (50 mL) and brine (50 mL), then dried (MgSO₄). Removal of solvent gave 1.8 g (quant.) of the title compound as brown solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 5, 1.75 g, 5.1 mmol) in methanol/THF (v/v, 1:1, 28 mL) was added 4N aqueous LiOH (4.6 mL, 18.4 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 3 h, the mixture was

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

58

concentrated. The residue was dissolved in water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 2:1 to 0:1) to afford 1.3 g (86%) of the title compound as pale brown solids: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.91 (1H, s), 3.81-3.75 (2H, m), 3.47 (1H, br s), 2.92 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.81 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

STEP 7. 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-

10 b]pyridine

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 6, 2.2 g, 7.4 mmol) in toluene (40 mL) was added thionyl chloride (2.0 mL, 23.6 mmol), and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 3 h. The volatile components were removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 2:1 to 1:1) to afford 2.1 g (90%) of the title compound as white solids: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 3.78 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.15 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.83 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.54 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

20 STEP 8. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

To a stirred solution of 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 7, 2.8 g, 9.0 mmol) and KI (1.5 g, 9.0 mmol) in DMF (50 mL) was added sodium azide (1.2 g, 18.0 mmol), and then the resulting mixture was stirred overnight at 100 °C. The reaction mixture was poured into water (100 mL), and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL), then dried

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

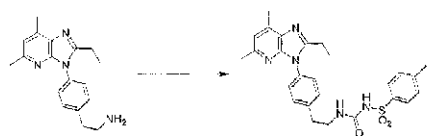
59

(Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 2.35 g (85%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 3.59 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 9. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 8, 2.35 g, 7.3 mmol) in methanol (50 mL) was added 10% Pd-C (200 mg). The resulting mixture was stirred for 4 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/triethylamine (100:5:1) to afford 2.01 g (94%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 3.05 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.88-2.78 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 10. 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl)phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine



WO 02/32422

PCT/IB01/01942

60

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 9, 1.2 g, 4.0 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (805 mg, 4.0 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. After removal of solvent, the residue

- 5 was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (20:1) to afford 1.10 g (56%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.23 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.16 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 6.12 (1H, br.s), 3.55-3.46 (2H, m), 2.85 (2H, t, *J*=6.3 Hz), 2.74-2.64 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.21 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

EXAMPLE 2

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, SODIUM SALT

- 15 To a solution of 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 1, 5.0 g, 10.2 mmol) in methanol (20 mL) was added 2*N* aqueous NaOH (5.1 mL, 10.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min and concentrated. The residual solids were collected by
- 20 filtration and dried under reduced pressure at 50 °C to afford the title compound as white solids: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.60 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.31-7.39 (4H, m), 7.14 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 6.96 (1H, s), 3.15 (2H, br.s), 2.66-2.75 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.20 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

EXAMPLE 3

- 25 2-(4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE-3-YL)PHENYL)ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

61

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 6 of Example 1, 300 mg, 1.0 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (237 mg, 1.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After removal of solvent, the residual solids were recrystallized from ethyl acetate to afford 454 mg (92%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (4H, s), 6.92 (1H, s), 4.87 (1H, br.s), 4.35 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.66 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.7 Hz).

10 EXAMPLE 4

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(METHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYLAMINO)ETHYL]PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

To a stirred solution of 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl]phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 1, 200 mg, 0.41 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of lithium diisopropylamide (LDA) (2.0 N in heptane/hexane/ethylbenzene, 0.8 mL, 1.6 mmol) with ice-cooling over a period of 10 min. After completion of the addition, the stirring was continued for an additional 20 min at the same temperature. To the resulting mixture was added dropwise MeI (0.5 mL) at 0 °C, and stirred at room temperature for 15 h. The mixture was poured into a solution of phosphate buffer (100 mL) and extracted with dichloromethane (100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (10:1) to give 10 mg (5%) of the title compound as a colorless oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.53-7.25 (7H, m), 6.89 (1H, s), 3.65-3.55 (2H, m), 3.14

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

62

(3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 5

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-{2-METHYL-[(4-

5 METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO]ETHYL]PHENYL]-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. *N*-[2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl]-*N*-methylamine

A mixture of 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 7 of Example 1, 627 mg, 9.0 mmol), a solution of methylamine (40% in methanol, 6 mL) and water (6 mL) was placed in a sealed tube and heated overnight at 130 °C. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (5:1) to afford 523 mg (85%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 4.73 (1H, br.s), 2.93 (4H, s), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 2. 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-{2-[methyl-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carboxylamino]ethyl]phenyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

To a solution of *N*-[2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl]-*N*-methylamine (step 1, 523 mg, 1.7 mmol) in dichloromethane (10 mL) and triethylamine (2 mL) was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (400

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

63

mg, 2.0 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. After removal of solvent, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (10:1) to afford 358 mg (42%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (1H, s), 3.66-3.49 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.93-2.70 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz).

EXAMPLE 6

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}PROPYL)PHENYL}-3H-MIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 1-(4-Aminophenyl)-2-propanol

A mixture of 1-(4-nitrophenyl)-2-propanol (Schadt, F.L.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 228, 2.2 g, 12.3 mmol), iron powder (3.3 g, 59.1 mmol), ammonium chloride (370 mg, 6.9 mmol), ethanol (48 mL) and water (24 mL) was heated at reflux temperature for 2 h. The mixture was cooled and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed with water (2 x 100 mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 1.45 g (78 %) of the title compound as a yellow oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.99-3.89 (1H, m), 3.60 (2H, br s), 2.72-2.52 (2H, m), 1.22 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 2. 1-[4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 1) and 2-chloro-4,6-dimethyl-3-nitropyridine (step 2 of Example 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

64

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.59 (1H, br.s), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.53 (1H, s), 4.13-4.01 (1H, m), 2.82-2.64 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.25 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 3. 1-[4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol

- 5 A mixture of 1-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol (step 2, 500 mg, 1.66 mmol), iron powder (440 mg, 7.88 mmol), ammonium chloride (80 mg, 1.5 mmol) in ethanol/water (v/v, 31:8, 39 mL) was heated at reflux temperature for 2 h. The mixture was cooled and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated. The residue was diluted with
- 10 dichloromethane (200 mL) and washed with water (2 x 100 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated. Removal of solvent gave 450 mg (quant.) of the title compound as brown solids: TLC R_f 0.10 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propionate

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol (step 3) and propionyl chloride.
- TLC R_f = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

20 STEP 5. 1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propionate (step 4).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 4.16-4.07 (1H, m), 2.90-2.76 (4H, m), 2.66 (2H, s), 2.52 (3H, s), 1.32-1.22 (6H, m).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

65

STEP 6. 3-[4-(2-Chloropropyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 1-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-

5 yl)phenyl]-2-propanol (step 5).

TLC: R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloropropyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 2.95-2.79 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

15 STEP 8. 1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]-2-propanamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl azide (step 7).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.31 (4H, m), 6.90 (1H, s), 3.31-3.20 (1H, m), 2.87-2.77 (3H, m), 2.66-2.58 (4H, m), 2.52 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=8.3 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.8 Hz).

STEP 9. 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-{2-[4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}propyl]phenyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]-2-propanamine (step 8).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

66

mp 128 °C; MS (ESI) m/z 506.19 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30-7.19 (6H, m), 6.90 (1H, s), 4.08-4.02 (1H, m), 2.84-2.72 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.20-1.13 (6H, m).

EXAMPLE 7

- 5 2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-
YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL-(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-propanol (step 5 of Example 6).

- 10 mp 108 °C; MS (ESI) m/z 507.18 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (4H, s), 6.91 (1H, s), 5.10-5.04 (1H, m), 2.95-2.76 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.28-1.21 (6H, m).

EXAMPLE 8

- 15 5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PH
ENYL)-2-PROPYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl butyrate

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4 of Example 1) and butyryl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.92 (1H, s), 4.39 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.77 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.81-1.58 (4H, m), 1.00-0.86 (6H, m).

- 25 STEP 2. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

67

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl butyrate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.90 (1H, s), 4.00-3.89 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.78 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.65 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.80-1.64 (2H, m), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 3. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 2).

MS (EI) m/z 327 (M⁺).

STEP 4. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 3).

MS (EI) m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 3.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.77 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.75-1.62 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 5. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

68

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.88 (1H, s), 3.89 (2H, br.s), 3.18 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.64 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.78-1.63 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 6. 5,7-Dimethyl-3-((4-((4-

- 5 methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl)phenyl)-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[[4-(5,7-dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 5).

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.10 (1H, br.s), 3.58-3.46 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.71-2.59 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.74-1.61 (2H, m), 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz).

EXAMPLE 9

- 15 2-ISOPROPYL-5,7-DIMETHYL-3-((4-((4-METHYLPHENYL)SULFONYL)AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL)PIPERIDINE

STEP 1. 5-Bromo-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinol

- 20 To a solution of 5-bromo-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinylamine (Heitsch, H.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 673, 2.0 g, 8.1 mmol) in trifluoroacetic acid/water (v/v, 2:1, 30 mL) was added sodium nitrite (1.1 g, 16 mmol) in small portions at room temperature, and then the reaction mixture was stirred overnight. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to give 2.2 g (quant.) of the title
- 25 compound: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.53 (3H, s), 2.38 (3H, s).

STEP 2. 3-Bromo-6-chloro-2,4-dimethyl-5-nitropyridine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

69

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from 5-bromo-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.72 (3H, s), 2.41 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-[(5-Bromo-4,6-dimethyl-3-nitro-2-

5 pyridinyl)amino]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 3-bromo-6-chloro-2,4-dimethyl-5-nitropyridine (step 2) and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.66 (1H, br.s), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.90-3.77 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.59 (3H, s).

STEP 4. 2-[4-[(3-Amino-5-bromo-4,6-dimethyl-2-

pyridinyl)amino]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-[4-[(5-bromo-4,6-dimethyl-3-nitro-2-

15 pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12 (4H, s), 6.21 (1H, s), 3.38 (1H, br.s), 3.82 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.54 (3H, s), 2.38 (3H, s).

STEP 5. 2-[4-(6-Bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-

yl)phenyl]ethyl 2-methylpropanoate

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-5-bromo-4,6-dimethyl-2-

pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4) and isobutyryl chloride.

MS (EI) m/z 457 (M⁺).

STEP 6. 2-[4-(6-Bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-

25 yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

70

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl 2-methylpropanoate (step 5).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.96 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.15-3.03 (1H, m), 2.97 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.76 (3H, s), 2.67 (3H, s), 1.34 (6H, d, J=6.8 Hz).

STEP 7. 6-Bromo-3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7

- Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.15-3.02 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.66 (3H, s), 1.33 (6H, d, J=6.9 Hz).

- STEP 8. 2-[4-(6-Bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 6-bromo-3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 7).

- MS (EI) *m/z* 412 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.60 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.16-3.02 (1H, m), 3.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.77 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.33 (6H, d, J=6.9 Hz).

STEP 9. [4-(2-Isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 8).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

71

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 6.60 (2H, br.s), 3.32-3.00 (5H, m), 2.65 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.31 (6H, d, J=6.8 Hz).

STEP 10. 2-Isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-

5-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from [4-(2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 9).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 6.08 (1H, br.s), 3.56-3.43 (2H, m), 3.02-2.89 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.67 (3H, s), 2.41 (6H, s), 1.26 (6H, d, J=6.8 Hz).

EXAMPLE 10

15 2-ISOPROPYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-

20-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 9).

MS (ESI) *m/z* 506 (M + H)⁺.

EXAMPLE 11

2-BUTYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-

25-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. 2-[4-(6-Bromo-2-butyl)-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

72

yl)phenyl]ethyl pentanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-5-bromo-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4 of Example 9) and pentanoyl chloride.

- 5 MS (EI) m/z 485 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 4.37 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.75 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.75-1.54 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.84 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

STEP 2. 2-[4-(6-Bromo-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-

- 10 yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl pentanoate (step 1).

MS (EI) m/z 401 (M^+).

- 15 STEP 3. 6-Bromo-2-butyl-3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 2).

- 20 MS (EI) m/z 419 (M^+).

STEP 4. 2-[4-(6-Bromo-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-bromo-2-butyl-3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 3).

- 25 MS (EI) m/z 426 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.61 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=7.9$ Hz),

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

73

2.75 (3H, s), 2.67 (3H, s), 1.75-1.60 (2H, m), 1.36-1.20 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Butyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-butyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 3.52-3.22 (4H, m), 3.01 (2H, br.s), 2.90 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.74 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.79-1.62 (2H, m), 1.41-1.23 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 10

STEP 6. 2-Butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step

- 15 10 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.09 (1H, br.s), 3.56-3.44 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.70-2.59 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.69-

- 20 1.43 (2H, m), 1.30-1.18 (2H, m), 0.80 (3H, t, J=7.3 Hz).

EXAMPLE 12

2-BUTYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, SODIUM SALT

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

74

methylphenyl)sulfonylamino}carbonylamino}ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 11).

MS (ESI) *m/z* 520 (M^+H)⁺.

EXAMPLE 13

- 5 2-ISOBUTYL-5,7-DIMETHYL-3-{4-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO}CARBOXYLAMINOETHYL}PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. 2-{4-(2-Isobutyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl}ethyl 3-methylbutanoate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 4 of Example 1) and isovaleryl chloride. MS (EI) *m/z* 407 (M^+).

STEP 2. 2-[4-(2-Isobutyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl 3-methylbutanoate (step 1). MS (EI) *m/z* 323 (M^+).

- 20 STEP 3. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-isobutyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 2).

- 25 MS (EI) *m/z* 341 (M^+); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 6.90 (1H, s), 3.80 (2H, t, *J*=6.5 Hz), 3.18 (2H, t, *J*=6.5 Hz), 2.68 (2H,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

75

d, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.14-1.96 (1H, m), 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz).

STEP 4. 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 3).

MS (EI) m/z 348 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 3.60 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.69 (2H, d, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.08-1.98 (1H, m), 0.87 (6H, d, J=6.7 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 3.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, br.s), 2.68 (2H, d, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.18-2.00 (1H, m), 0.88 (6H, d, J=6.8 Hz).

- 20 STEP 6. 2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.14 (1H, br.s), 3.55-3.42 (2H,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

76

m), 2.82 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.10-1.92 (1H, m), 0.81 (6H, d, J=6.6 Hz).

EXAMPLE 14

2-ISOBUTYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-

- 5 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL}PH
ENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-

methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-

- 10 b]pyridine (Example 13).

MS (ESI) m/z 520 (M + H)⁺.

EXAMPLE 15

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-

- 15 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL}PH
ENYL)-2-NEOPENTYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl
3,3-dimethylbutanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5

of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-

- 20 pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4 of Example 1) and tert-butylacetyl
chloride.

MS (EI) m/z 435 (M⁺).

STEP 2. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-
yl)phenyl]ethanol

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6
 of Example 1 from 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-
 yl)phenyl]ethyl 3,3-dimethylbutanoate (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

77

MS (EI) m/z 337 (M^+).

STEP 3. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7

- 5 Example 1 from 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.89 (1H, s), 3.81 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.18 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.79 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 0.89 (9H, s).

- 10 STEP 4. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8

Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 3).

- 15 MS (EI) m/z 362 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.91 (1H, s), 3.62 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.78 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.53 (3H, s), 0.88 (9H, s).

STEP 5. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 4).

MS (EI) m/z 336 (M^+).

STEP 6. 2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-

- 25 methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl)phenyl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

78

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 5).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.18 (1H, br.s), 3.56-3.46 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.65 (3H, s), 2.60 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.40 (3H, s), 0.87 (9H, s).

EXAMPLE 16

- 5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-(4-METHYLPHENYL)SULFONYL)AMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL}PHENYL)-2-NEOPENTYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-(4-methylphenyl)sulfonyl)amino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-2-neopentyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 15).

MS (ESI) *m/z* 534 (M + H)⁺.

EXAMPLE 17

- 5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-(4-METHYLPHENYL)SULFONYL)AMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL}PHENYL)-2-[2-(1,3-THIAZOL-2-YL)ETHYL]-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE
STEP 1. *N*-(4-(2-Chloroethyl)phenyl)-*N*-(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 3 of Example 1).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.46 (1H, br.s), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.8, 1.7 Hz), 3.77 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.2 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

79

STEP 2. *N*²-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-2,3-pyridinediamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 6 from *N*-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-*N*-(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amine (step 1).

5 MS (EI) *m/z* 383 (*M*⁺).

STEP 3. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

To a mixture of *N*²-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-2,3-pyridinediamine (step 2, 276 mg, 1.0 mmol) and 3-(1,3-thiazol-2-yl)propanoic acid (157 mg, 1.0 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, hydrochloride (WSC) (192 mg, 1.0 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in toluene (20 mL) and heated at 150 °C for 5 h. The reaction mixture was poured into water (50 mL), the organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 210 mg (53%) of the title compound: MS (EI) *m/z* 396 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63 (1H, d, *J*=3.4 Hz), 7.39 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.15 (1H, d, *J*=3.4 Hz), 6.93 (1H, s), 3.78 (2H, t, *J*=7.4 Hz), 3.69-3.50 (2H, m), 3.39-3.20 (2H, m), 3.15 (2H, t, *J*=7.4 Hz), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s).

25 STEP 4. 2-(4-[3,7-Dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl)ethyl azide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

80

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 3).

- MS (EI) m/z 403 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.63 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 3.63-3.54 (4H, m), 3.34-3.26 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.53 (3H, s).

STEP 5. 2-(4-{5,7-Dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}phenyl)ethylamine

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-(4-{5,7-dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}phenyl)ethyl azide (step 4).

MS (EI) m/z 377 (M^+).

STEP 6. 5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[(4-

- 15 meth(phenyl)sulfonyl]amino)carbonyl]amino]ethyl]phenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-(4-{5,7-dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}phenyl)ethylamine (step 5).

- 20 MS (ESI) m/z 575 ($M + H^+$); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19-7.15 (3H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.91 (1H, s), 6.21 (1H, br.s), 3.52-3.40 (4H, m), 3.20-3.13 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.41 (3H, s).

EXAMPLE 18

- 25 3-[4-{2-[(4-{BIPHENYLSULFONYL}AMINO)CARBONYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. Phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate

To a stirred solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylaniline (step 9 of Example 1, 1.55 g, 5.3 mmol) and triethylamine (0.80 mL, 5.8 mmol) in dichloromethane (26 mL) cooled in an ice bath was added dropwise phenyl chloroformate (0.69 mL, 5.5 mmol), and the mixture was stirred at ambient temperature. After 30 min, the reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate (30 mL) and dichloromethane (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (30 mL). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from dichloromethane/hexane to give 1.90 g (87%) of the title compound as pale brown crystals: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.11 (9H, m), 6.91 (1H, s), 5.50 (1H, br.s), 3.57 (2H, pseudo q, J=6.9 Hz), 2.98 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 2. 3-[4-[2-[[[4-(Biphenylsulfonylamino)carbonylamino]ethyl]phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

To a stirred solution of 4-biphenylsulfonamide (Greenlee, W. J.; Walsh, J. F.; et al. *Eur. Pat. Appl.*, EP 617001 (1994), 56 mg, 0.24 mmol) in DMF (3 mL) was added NaH (60% oil dispersion, 20 mg, 0.5 mmol) at room temperature. After 5 min, phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1, 100 mg, 0.24 mmol) was added, and the mixture was stirred for an additional 1 h. The mixture was poured into water (50 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 50 mL). The combined extracts were washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried (MgSO₄). Removal of solvent gave white oily solids. Purification by preparative TLC (ethyl acetate)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

82

gave 66 mg (50%) of the title compound as a colorless oil: MS (ESI) m/z 554 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.48-7.36 (3H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.11 (1H, br. t, $J=5.5$ Hz), 3.54 (2H, dt, $J=5.9, 6.0$ Hz), 2.89 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 2.64 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.66 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.18 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 19

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-[2-[(1-NAPHTHYLSULFONYL)AMINO]CARBONYL]AMINO)ETHYL]PHENYL]-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and 1-naphthylsulfonamide (Arnschuld, M.; Neumann, W.P. *Chem. Ber.*, 1991, 124, 1997; Khorgami, M.H. *Synthesis*, 1972, 574).

MS (ESI) m/z 528 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.52-8.48 (1H, m), 8.36 (1H, dd, $J=1.1, 7.3$ Hz), 8.11 (1H, d, 8.3 Hz), 8.00-7.94 (1H, m), 7.63-7.50 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.94 (1H, s), 6.32 (1H, br. t, $J=5.7$ Hz), 3.50 (2H, dt, $J=5.9, 6.0$ Hz), 2.82 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.68 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 20

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-[2-[(2-NAPHTHYLSULFONYL)AMINO]CARBONYL]AMINO)ETHYL]PHENYL]-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

83

b]pyridin-3-yl]phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and 2-naphthylsulfonamide.

- MS (ESI) m/z 528 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.60 (1H, s), 8.01-7.84 (5H, m), 7.64-7.52 (2H, m), 7.20-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, s), 6.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.52-3.45 (2H, q, J=6.1 Hz), 2.84-2.80 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.71-2.62 (2H, q, J=6.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.22-1.16 (3H, t, J=6.6 Hz).

EXAMPLE 21

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(2-THIENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and 2-thiophenesulfonamide (Huang, H.C.; Reinhard, E.J.; Reitz, D.B. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 7201.; Graham, S.L.; Scholz, T.H. *Synthesis*, 1986, 1031).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J=1.3, 4.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.3, 4.9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J=3.8, 5.0 Hz), 6.92 (1H, s), 6.05 (1H, t, J=5.3 Hz), 3.53 (2H, q, J=6.2 Hz), 2.96 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.67 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 22

3-(4-{2-[(1-(5-CHLORO-2-THIENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL}PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

84

b]pyridin-3-yl]phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and 5-chloro-2-thiophenesulfonamide.

- MS (ESI) m/z 518 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99 (1H, s), 7.58-7.56 (1H, m), 7.23-7.15 (4H, m), 6.94-6.92 (1H, m), 6.04 (1H, br), 3.53-3.51 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.73-2.65 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 23

- 3-[4-[2-[[[4,5-DICHLORO-2-THIENYL]SULFONYL]AMINO]CARBOXYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and 5,6-dichloro-2-thiophenesulfonamide.

- MS (ESI) m/z 552 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (1H, s), 7.27-7.14 (4H, m), 6.84 (1H, s), 3.47 (2H, br), 2.75 (2H, br), 2.69 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 24

- 3-[4-[2-[[[1-BENZOTHIEN-2-YL]SULFONYL]AMINO]CARBOXYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and 1-benzothiophene-2-sulfonamide (Chem, J.; Leu, Y.; et al. *J. Med. Chem.*, 1997,

- 40, 2276.; Graham, S.L.; Shepard, K.L.; et al. *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2548).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

85

mp 128.0-130.0 °C; MS (ESI) m/z 534 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.05-8.00 (3H, m), 7.50-7.42 (2H, m), 7.36 (2H, d, *J*=7.4 Hz), 7.32 (2H, d, *J*=7.4 Hz), 6.96 (1H, s), 6.61-6.56 (1H, m), 3.34-3.28 (2H, m), 2.80 (2H, t, *J*=6.6 Hz), 2.68 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 2.54 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

5 EXAMPLE 25

3-(4-{2-[(4-CHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO[ETHYL]PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step

10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 9 of Example 1) and 2-chlorobenzenesulfonyl isocyanate.

MS (ESI) m/z 512 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.21-8.17 (1H, d, 7.7 Hz), 7.57-7.43 (3H, m), 7.32-7.22 (4H, m), 6.93 (s, 1H), 6.34 (1H, t, *J* = 5.6 Hz),

15 3.56-3.49 (2H, q, *J* = 6.3 Hz), 2.89-2.85 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.80-2.71 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.67 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28-1.22 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

EXAMPLE 26

2-ETHYL-5-METHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO[ETHYL]PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

20 STEP 1. 2-{4-[(6-Methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-6-methyl-3-nitropyridine (Takayama, K.; Iwata, M.;

Kono, N.; et al. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP11292877 (1999); Ding, C.Z.; Hunt,

25 J.T.; Kim, S.; et al. *PCT Int. Appl.*, WO 9730992 (1997) and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

86

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.24 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.28-7.33 (4H, m), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 3.89 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.89 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.81 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-[(3-Amino-6-methyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol

To a solution of 2-[4-[(6-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 1, 4.6 g, 16.9 mmol) in methanol (100 mL) was added 10% Pd-C (300 mg). The resulting mixture was stirred for 2 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 1:2 to 1:5) to afford 3.8 g (92%) of the title

compound as yellow solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.10-7.16 (4H, m), 6.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.19 (1H, s), 3.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.35 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-6-methyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 337 (M⁺).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.56 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

87

A mixture of 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4, 217 mg, 0.77 mmol) in THF (20 mL) was added diethyl azodicarboxylate (DEAD) (0.3 mL, 1.5 mmol), triphenylphosphine (380 mg, 1.5 mmol) and diphenylphosphoryl azide (DPPA) (0.4 mL, 1.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4.5 h. After removal of solvent, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 1:1 to 1:2) to afford 70 mg (30%) of the title compound as a brown oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.34-7.44 (4H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.60 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.13 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-Ethyl-5-methyl-3-(4-{2-[[[4-

methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino[ethyl]phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

MS (ESI) m/z 476 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.17 (1H, br s), 3.52 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.86

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

88

(2H, t, J=6.6 Hz), 2.69 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.49 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 27

- 2-ETHYL-5-METHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYAMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 2-ethyl-5-methyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carboxylaminoethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Example 26).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.91 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.36 (4H, s), 7.11-7.15 (3H, m), 2.67-2.75 (4H, m), 2.50 (2H, br.s), 2.45 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.21-1.24 (3H, m).

EXAMPLE 28

- 2-ETHYL-5-METHOXY-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYAMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 2-{4-[(6-Methoxy-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-6-methoxy-3-nitropyridine and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.59 (1H, br.s), 8.38 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.20 (1H, d, J=9.2 Hz), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.6 Hz).

- STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-6-methoxy-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

A mixture of 2-{4-[(6-methoxy-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1, 3.52 g, 12.17 mmol), iron powder (3.4 g, 60.84 mmol) and ammonium

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

89

chloride (325 mg, 6.08 mmol) in ethanol/water (v/v, 2:1, 90 mL) was heated at reflux temperature for 1 h. After cooling, the catalyst was removed and the filtrate was concentrated. The residue was extracted with ethyl acetate (100 mL) and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated

- 5 to give 3.41 g (quant.) of the title compound as a black oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.75 (1H, br. s), 6.13 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl
 10 propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(3-amino-6-methoxy-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2) and propionyl chloride. T.L.C R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate = 2:1).

- 15 STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.98-3.88 (2H, m), 3.82 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl
azide

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

90

ILC Rf = 0.78 (hexane/ethyl acetate = 1/1).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40-7.31 (4H, m), 6.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.13-3.10 (2H, m), 3.00-2.97 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 10 STEP 7. 2-Ethyl-5-methoxy-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.27 (6H, m), 6.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.55 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.60-3.53 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 29

- 20 2-ETHYL-5-METHOXY-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL]PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 2-ethyl-5-methoxy-3-(4-{2-[(4-

- 25 methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 28).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

91

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.41-7.34 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.14 (2H, m), 2.75-2.68 (4H, m), 2.27 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1597, 1518, 1489, 1425, 1389, 1261, 1130, 1086 cm⁻¹.

5 EXAMPLE 30

6-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 2-{4-[(5-Methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-5-methyl-3-nitropyridine and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.96 (1H, br.s), 8.32-8.31 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.85 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.32 (3H, s).

- 15 STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-5-methyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[(5-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (1H, m), 7.08-7.00 (4H, m), 6.80 (1H, m), 3.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.19 (3H, s).

- 20

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(3-amino-5-methyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2) and propionyl chloride.

- 25

TLC Rf = 0.74 (dichloromethane/methanol = 10:1).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

92

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.44 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 3.91-3.85 (2H, m), 2.96 (2H, t, *J*=6.7 Hz), 2.82 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.44 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 3.59 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 3.00 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 2.83 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

- 15 STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.42 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 3.07 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.91-2.78 (4H, m), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

- 25 STEP 5. 2-Ethyl-6-methyl-3-[4-{2-[(1-[4-methyl(phenyl)sulfonylamino]carbonyl)amino]ethyl}phenyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

93

The reaction was carried out according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.86-7.82 (3H, m), 7.33-7.21 (6H, m), 6.27 (1H, m), 3.52-3.49 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.45 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 31

6-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-6-methyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 30).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.04 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (4H, s), 7.12 (2H, d, J=8.1 Hz), 3.13 (2H, m), 2.78-2.71 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1518, 1423, 1375, 1283, 1250, 1128, 1084 cm⁻¹.

EXAMPLE 32

6-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. 2-[4-[(5-Chloro-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,5-dichloro-3-nitropyridine (Marfat, A.; Robinson, R.P. *US pat. Appl.*, US 5811432 (1998); Haessig, R.; Siegrist, U. *Eur. Pat. Appl.*, EP 483061 (1992)) and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

94

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.00 (1H, br.s), 8.51-8.50 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.88-3.87 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-[4-[(3-Amino-5-chloro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-[(5-chloro-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.19-7.01 (4H, m), 6.97 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.12 (1H, br.s), 3.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.4 Hz).

- 10 STEP 3. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-5-chloro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2).

- 15 TLC R_f = 0.43 (hexane/ethyl acetate = 2:1).

STEP 4. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.23 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 5. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

95

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-

5 yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.13-3.08 (2H, m), 2.95-2.78 (4H, m), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 6-Chloro-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyl}amino)ethylphenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.27 (6H, m), 6.51-6.48 (1H, m), 3.57-3.50 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 33

6-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, SODIUM SALT

25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 6-chloro-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

96

methylphenyl)sulfonylamino]carbonyl]amino]ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (Example 32).

- ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.24-8.21 (2H, m), 7.60 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.12 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 3.13 (2H, m), 2.81-2.69 (4H, m), 2.27 (3H, s), 1.24 (3H, t, *J*=7.4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1597, 1516, 1421, 1375, 1246, 1128, 1084 cm^{-1} .

EXAMPLE 34

2-ETHYL-5,6-DIMETHYL-3-{4-[2-{[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO]ETHYL}PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

- STEP 1. 2-{4-[(5,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol**
A mixture of 2-chloro-5,6-dimethyl-3-nitropyridine (Godard, A.; Rocca, P.; Pomel, V.; et al. *J. Organomet. Chem.*, 1996, 517, 25.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; et al. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2937., 3.3 g, 17.5 mmol), 4-aminophenylethyl alcohol (3.6 g, 26.3 mmol) and 2,6-lutidine (3.7 mL) in toluene (80 mL) was stirred under reflux temperature for 19 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with 1N aqueous NaOH (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 1.8 g (37%) of the title compound as orange solids: ¹H-NMR (CDCl_3) δ 8.24 (1H, br.s), 7.68 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.24 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 3.88 (2H, dt, *J*=6.1, 7.6 Hz), 2.88 (2H, t, *J*=7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.43 (1H, t, *J*=6.1 Hz).

STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-5,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[(5,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

97

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.71 (1H, s), 6.22 (1H, br s), 3.67 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.68 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.29 (3H, s), 2.12 (3H, s).

STEP 3 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(3-amino-5,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, br.s), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.37 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.05 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.37-2.28 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

MS (ESI) m/z 296 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.75 (1H, br.s), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.92 (2H, br.t, J=6.6 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 5. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

98

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, br.s), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.18 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.50 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 5).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, br.s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.60 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (1H, br.s), 7.41 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (2H, d, J=7.9 Hz), 3.12 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.47 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=6.9 Hz).

20 STEP 8. 2-Ethyl-5,6-dimethyl-3-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl}phenyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

99

MS (ESI) m/z 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.24 (1H, m), 3.51 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.66 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.39 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz).

5 EXAMPLE 35

2-ETHYL-5,6-DIMETHYL-3-{4-[2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINOETHYL}PHENYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

10 Example 2 from 2-ethyl-5,6-dimethyl-3-{4-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Example 34).

mp 156.0-158.5 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.58 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19-7.13 (4H, m), 6.98 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.01 (1H, br.s), 3.15-2.98 (2H, m),

15 2.59-2.55 (2H, m), 2.50 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.01 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 36

2-[4-(2-ETHYL-5,6-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 34).

MS (ESI) m/z 493 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7.16 (4H, m), 4.35 (2H, t, J=6.6 Hz),

25 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.46 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 37

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

100

5,6-DICHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYLAMINO)ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

STEP 1. 2-{4-[(5,6-Dichloro-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 34 from 3-nitro-2,5,6-trichloropyridine (Horn, U.; Mutterer, F.; Weis, C.D. *Helv. Chim. Acta.*, 1976, 59, 190.) and 4-aminophenylethyl alcohol. MS (EI) m/z 327 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 10.11 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.93-3.86 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=6.6$ Hz).

STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-5,6-dichloro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[(5,6-dichloro-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1).

- 15 MS (EI) m/z 297 (M^+).

STEP 3 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(3-amino-5,6-dichloro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2) and propionyl chloride. TLC R_f = 0.63 (ethyl acetate/hexane = 1:1).

- 20

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

101

MS (EI) m/z 335 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 3.97 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 5. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-

5 b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.13 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl
azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 5).

MS (EI) m/z 360 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.61 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.81 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

20 STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-
yl)phenyl]ethylamine

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 6, 69 mg, 0.2 mmol) in methanol (10 mL) was added Lindlar catalyst (5 mg). The resulting mixture was stirred for 6 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. Purification by preparative TLC (dichloromethane/methanol = 10:1) gave 60 mg (94%) of the title compound as

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

102

colorless solids; MS (EI) m/z 334 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 3.11 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.81 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 8. 5,6-Dichloro-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-

- 5 methylphenyl)sulfonylamino}carbonylamino}ethyl}phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-
b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

- 10 mp 188.0-189.0 °C; MS (ESI) m/z 532 ($M + H$) $^+$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.12 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36-7.25 (6H, m), 6.49 (1H, br.t, $J=5.9$ Hz), 3.54 (2H, dt, $J=5.9, 7.0$ Hz), 2.90 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 38

- 15 5-CHLORO-2-ETHYL-6-METHYL-3-(4-{2-[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO}CARBOXYLAMINO}ETHYL}PH
ENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. 2-[4-{(6-Chloro-5-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino}phenyl]ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 1
20 of Example 34 from 2,6-dichloro-5-methyl-3-nitropyridine (Horn, U.; Mutterer, F.; Weis, C.D. *Helv. Chim. Acta.*, 1976, 59,190.) and 4-aminophenylethyl alcohol.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 10.05 (1H, br.s), 8.34 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.33 (3H, s).

- 25 STEP 2. 2-[4-{(3-Amino-6-chloro-5-methyl-2-pyridinyl)amino}phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

103

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(6-chloro-5-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.14-7.08 (4H, m), 6.86 (1H, s), 6.21 (1H, br.s), 3.79 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.78 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.33 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(3-amino-6-chloro-5-methyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 371 (M⁺).

STEP 4. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

MS (EI) m/z 315 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.47 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 5. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-5-chloro-2-ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

MS (EI) m/z 333 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.88 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.17 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.48 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

104

STEP 6. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-chloro-2-ethyl-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.59 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.48 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.88 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.48 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 8. 5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

mp 205-206 °C; MS (ESI) *m/z* 512 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.23 (6H, m), 6.46 (1H, br.s), 3.55-3.49 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 39

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

105

5-CHLORO-2-ETHYL-7-METHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINOETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

STEP 1. 2-{4-[(6-Chloro-4-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 34 from 2,6-dichloro-4-methyl-3-nitropyridine (Inubushi, A.; Kawano, E.; Shimada, Ke.; et al. *PCT Int. Appl.*, WO 9802442 (1998)) and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.56 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.64 (1H, s), 3.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.55 (3H, s).

10 STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-6-chloro-4-methyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[(6-chloro-4-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1).

15 MS (EI) m/z 277 (M⁺).

STEP 3. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(3-amino-6-chloro-4-methyl-2-

20 pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2).

TLC Rf= 0.46 (ethyl acetate/hexane = 1:1).

STEP 4. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

106

MS (EI) m/z 315 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (1H, s), 4.00-3.85 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.83 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 5. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-

5 imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 4).

10 ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07 (1H, s), 3.79 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.17 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.83 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 6. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 5).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.07 (1H, s), 3.56 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.83 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

20 STEP 7. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine.

To a stirred solution of 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 6, 57 mg, 0.2 mmol) in THF (5 mL) was added triphenylphosphine (47 mg, 0.2 mmol) at room temperature. After completion of the addition, the stirring was continued for an additional 3 h at the same temperature. To the resulting mixture was added water (0.1 mL) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

107

The mixture was concentrated to give colorless solids. Purification by preparative TLC (dichloromethane/methanol/triethylamine = 10:1:1) gave 13 mg (25%) of the title compound as colorless solids: MS (EI) m/z 313 (M^+).

STEP 8. 5-Chloro-2-ethyl-7-methyl-3-(4-{2-[(4-

5 methylphenyl)sulfonylamino}carbonylaminoethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-
b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-
b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

10 MS (ESI) m/z 512 ($M + H^+$); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.80 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34-7.23 (6H, m), 7.09 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 3.56-3.52 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.69 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 40

2-ETHYL-7-METHYL-3-(4-{2-[(4-

15 METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO}CARBONYLAMINOETHYL}PH
ENYL)-6-[(METHYLSULFONYLAMINO)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE
STEP 1. 2-{4-[(4-Methyl-3,5-dinitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-4-methyl-3,5-dinitropyridine. (Czuba, *Rocz.Chem.*,
20 1967, 41, 479) and 4-aminophenylethyl alcohol.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (1H, s), 8.50 (1H, br.s), 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.82 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.62 (3H, s).

STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-4-methyl-5-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

To a stirred solution of 2-{4-[(4-methyl-3,5-dinitro-2-

25 pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1, 4.2 g, 13.1 mmol), triethylamine (9.6 mL, 68.9 mmol), 10% Pd-C (624 mg, 0.59 mmol) in acetonitrile (14 mL) was added dropwise a solution of formic acid (2.3 mL, 61.0 mmol) in acetonitrile

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

108

(6.2 mL) at 0°C over a period of 30 min. After stirring at room temperature for 5 h, the mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL). The solution was washed with 1N aqueous NaOH (50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 1:1 to 1:2) afforded 2.2 g (60 %) of the title compound as red crystals: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.7 (1H, br s), 3.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.47 (3H, s).

10 STEP 3. 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(3-amino-4-methyl-5-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.03 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.03 (3H, s), 2.87 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.35 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 4. 2-[4-(6-Amino-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

20 A suspension of 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3, 2.5 g, 6.6 mmol), 10% Pd-C (250 mg, 0.23 mmol) in methanol (100 mL) was stirred under hydrogen atmosphere for 2 h.

The suspension was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated to afford 2.4 g (99%) of the title compound as a brown oil: ¹H-

25 NMR (CDCl₃) δ 7.82 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.35 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.51 (2H, br.s), 3.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

272

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine (step 4).

MS (ESI) *m/z*: 531 [(M⁺H)⁺], 529 [(M-H)⁻].

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.14-7.07 (5H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.10 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.57-3.55 (2H, m), 2.88-2.84 (2H, m), 2.35 (3H, s).

STEP 6: 4-methyl-*N*-{[(2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-

- 10 benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}benzenesulfonamide *p*-toluenesulfonamide mono-*p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 4-methyl-*N*-{[(2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}benzenesulfonamide (step 5).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.65 (1H, s), 9.99 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.50 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.08-6.93 (5H, m), 6.44 (1H, s), 3.76 (3H, s), 3.42-3.40 (2H, m), 2.92-2.88 (2H, m), 2.86 (6H, s).

20

EXAMPLE 237

2-{4-[5-METHYLOXY-2-(1*H*-PYRAZOL-3-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *P*-TOLUENESULFONATE

- 25 STEP 1: 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

109

Hz), 2.53 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-(4-{2-Ethyl-7-methyl-6-[(methylsulfonyl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}phenyl)ethyl propionate

- 5 To a stirred solution of 2-[4-(6-amino-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 4, 1.0 g, 3.0 mmol) and pyridine (280 mg, 3.5 mmol) in dichloromethane (18 mL) was added methanesulfonyl chloride (372 mg, 3.3 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with water (10 mL), and the
- 10 mixture was extracted with dichloromethane (50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate (gradient elution from 1:1 to 1:2) afforded 890 mg (70 %) of the title compound as an amber oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.26 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.00 (1H, br.s), 4.35 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.03-3.01 (5H, m), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.75 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. N-{2-Ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methanesulfonamide

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-(4-{2-ethyl-7-methyl-6-[(methylsulfonyl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}phenyl)ethyl propionate (step 5).
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.52 (1H, br.s), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.03 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 7. N-{3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methanesulfonamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

110

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from *N*-{2-ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl}methanesulfonamide (step 6).

TLC Rf = 0.40 (ethyl acetate).

- 5 STEP 8. *N*-{3-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl}methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-{3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl}methanesulfonamide (step 7).

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.26 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.65 (1H, br.s), 3.59 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.03 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.75 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 9. *N*-{3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl}methanesulfonamide

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from *N*-{3-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl}methanesulfonamide (step 8).

TLC Rf = 0.05 (ethyl acetate).

STEP 10. 2-Ethyl-7-methyl-3-[4-{[(4-

- 20 methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl]-6-
[(methylsulfonyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from *N*-{3-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl}methanesulfonamide (step 9).

- 25 mp 166 °C; MS (ESI) *m/z* 571.25 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.31-7.18 (6H, m), 6.39 (1H, br.s), 3.48-3.46 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.82-2.71 (7H, m), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

111

EXAMPLE 41

6-CYANO-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-{4-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL}PHENYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

5 STEP 1. 6-Hydroxy-2,4-dimethylnicotinonitrile

To a stirred solution of 6-amino-2,4-dimethylnicotinonitrile (Sato, K.; et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, 42, 2319., 22.4 g, 152 mmol) in 5% aqueous sulfuric acid (600 mL) was added dropwise a solution of sodium nitrite (25.2 g, 365 mmol) in water (100 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room
10 temperature for 16 h. The resulting precipitate was collected by filtration to afford 10.2 g (45%) of the title compound: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.27 (1H, br.s), 6.17 (1H, s), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s).

STEP 2. 6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-nitronicotinonitrile

To a stirring mixture of nitric acid (fuming, 36 mL) and sulfuric acid (18 mL) was added 6-hydroxy-2,4-dimethylnicotinonitrile (step 1, 9.0 g, 60.8 mmol) in
15 one portion, and the mixture was stirred at room temperature. After 1h, the mixture was poured in water (100 mL) and neutralized with 2N aqueous NaOH. The resulting precipitates were collected by filtration to afford 3.2g (27%) of the title compound: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s).

20 STEP 3. 6-Chloro-2,4-dimethyl-5-nitronicotinonitrile

A mixture of 6-hydroxy-2,4-dimethyl-5-nitronicotinonitrile (step 2, 3.2 g, 16.6 mmol) and phosphorus oxychloride (20 mL) was stirred at 100°C for 16h. After cooling, the mixture was poured in water (100 mL). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The organic layer was washed
25 with brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated to afford 2.3g (66%) of the title compound as brown solids: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.82 (3H, s), 2.52 (3H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

112

STEP 4. 6-[4-(2-Hydroxyethyl)anilino]-2,4-dimethyl-5-nitronicotinonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 6-chloro-2,4-dimethyl-5-nitronicotinonitrile (step 3) and 4-aminophenylethyl alcohol.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.37 (1H, br.s), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.89-3.87 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.72 (3H, s), 2.65 (3H, s), 1.46 (1H, t, J=5.8 Hz).

STEP 5. 5-Amino-6-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-2,4-dimethylnicotinonitrile

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 6-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-2,4-dimethyl-5-nitronicotinonitrile (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, br.s), 3.89-3.82 (2H, m), 3.11 (2H, br.s), 2.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.58 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.44 (1H, t, J=5.6 Hz).

- 15 STEP 6. 2-[4-(6-Cyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 5-amino-6-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-2,4-dimethylnicotinonitrile (step 5) and propionyl chloride.

- 20 TLC R_f = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 7. 2-Ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-6-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-cyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-

- 25 *b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl propionate (step 6).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

113

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 4.01-3.94 (2H, m), 3.49-3.47 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.86 (3H, s), 2.83 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.74 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 3-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-

5 b]pyridine-6-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-6-carbonitrile (step 7).

TLC Rf = 0.8 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

10 STEP 9. 3-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-

b]pyridine-6-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-6-carbonitrile (step 8).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.62 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.86 (3H, s), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.73 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 10. 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-

b]pyridine-6-carbonitrile

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 3-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-6-carbonitrile (step 9).

TLC Rf = 0.05 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 11. 6-Cyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-[(4-

25 methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl]phenyl}-3H-imidazo[4,5-
b]pyridine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

114

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 3-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-6-carbonitrile (step 10).

- mp 133 °C; MS (ESI) m/z 517.12 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.78 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.37-7.25 (6H, m), 6.46 (1H, br.s), 3.56-3.54 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.85 (3H, s), 2.76 (2H, q, J=6.0 Hz), 2.68 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=6.2 Hz).

EXAMPLE 42

- 2-ETHYL-4,6-DIMETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDINE

STEP 1. 2-{4-[(2,6-Dimethyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]phenyl} ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 4-chloro-2,6-dimethyl-3-nitropyridine (Tanaka, A.; et al.

- J. Med. Chem.*, 1999, 41, 4408.) and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.74 (1H, br.s), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.68 (1H, s), 3.95-3.89 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.72 (3H, s), 2.36 (3H, s).

STEP 2. 2-{4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]phenyl} ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-{4-[(2,6-dimethyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]phenyl} ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.19 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.76 (1H, s), 5.82 (1H, br.s), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.18 (2H, br.s), 2.85 (2H, t, J=6.4 Hz),

- 2.44 (3H, s), 2.35 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl propionate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

115

A mixture of 2-[4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2, 2.4 g, 9.3 mmol), propionic anhydride (13 mL, 101 mmol) and propionic acid (13 mL, 174 mmol) was stirred at 120 °C for 16h. After cooling, the mixture was diluted with 2N aqueous NaOH (150 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (gradient elution from 20:1 to 10:1) afforded 2.3 g (69 %) of the title compound as a brown oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.72 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.88 (3H, s), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.56 (3H, s), 2.36 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.73 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.54 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

TLC R_f = 0.1 (ethyl acetate).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

116

STEP 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-

5 imidazo[4,5-*c*]pyridine (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J=7.7 Hz), 6.72 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.56 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethylamine

10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (step 6).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.73 (1H, s), 3.08 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.90-2.78 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 8. 2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl]phenyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

mp 143 °C; MS (ESI) *m/z* 492.12 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1H, s), 3.58-3.51 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.89 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.53 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 43

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

[17]

2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(2-Nitroanilino)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.47 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 7.40-7.16 (6H, m), 6.81-6.70 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.5 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Aminoanilino)phenyl]ethanol

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-[4-(2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.15-6.96 (4H, m), 6.82-6.66 (4H, m), 5.14 (1H, s), 3.80 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75 (2H, br.s), 2.79 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-aminoanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 322 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.79 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.06 (5H, m), 4.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

118

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81-7.75 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.25-7.08 (3H, m), 3.98 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

MS (EI) m/z 291 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81-7.76 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.40-7.06 (5H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 10 STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.74 (1H, m), 7.45-7.06 (7H, m), 3.06 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-Ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino[ethyl]phenyl}-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.39-7.14 (8H, m), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.68 (1H, br.s), 3.62-3.54 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.41 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz).

EXAMPLE 44

- 25 2-[4-(2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

119

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 43).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.75 (2H, m), 7.40- 7.15 (7H, m), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.77 (1H, br.s) 4.36 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.44 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.0 Hz).

EXAMPLE 45

4-METHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(3-Methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

A mixture of 2-nitro-3-methylaniline (Newman, M.S.; Kannan R. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3356., 1.9 g, 12.4 mmol), 4-bromophenylethyl alcohol (2.5 g, 12.4 mmol), K₂CO₃ (1.7 g, 12.4 mmol) and CuI (230 mg, 1.24 mmol) was placed in a sealed tube and heated at 200 °C for 2 h. After cooling, the mixture was poured into water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (100 mL) and brine (100 mL), then dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 700 mg (21%) of the title compound as an orange oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.77 (1H, br.s), 7.09-7.45 (6H, m), 6.69 (1H, d, J=6.3 Hz), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.59 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-3-methylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 26 from 2-[4-(3-methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

120

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.02 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J=7.0 Hz, 7.7 Hz), 6.62 (2H, d, J=8.2 Hz), 5.15 (1H, br.s), 3.75 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.19 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-3-methylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

TLC Rf = 0.6 (hexane: ethyl acetate = 1:1).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.43 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.07 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.71 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 15 STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 3.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.72 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-benzimidazole (step 5).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

121

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 3.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.72 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 3.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.71 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 10

STEP 8. 2-Ethyl-4-methyl-1-(4-{2-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step

- 15 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

MS (ESI) m/z 477 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.65 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.33-7.41 (4H, m), 7.15 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=6.8 Hz), 3.19 (2H, br.s), 2.68-2.74 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1602, 1519, 1429, 1230, 1130, 1085 cm⁻¹.

- 20

EXAMPLE 46

4-METHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[[[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO]ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-4-methyl-1-(4-{2-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

122

amino]ethyl} phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 45).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.65 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.33-7.41 (4H, m), 7.15 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=6.8 Hz), 3.19 (2H, br.s), 2.68-2.74 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1602, 1519, 1429, 1230, 1130, 1085 cm⁻¹.

EXAMPLE 47

2-ETHYL-5-METHYL-1-[(4-{[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

10 STEP 1. 2-[(4-Methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 4-methyl-2-nitroaniline and 4-iodophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.35 (1H, br.s), 8.00 (1H, s), 7.33-7.09 (6H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.30 (3H, s).

15 STEP 2. 2-[(2-Amino-4-methylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(4-methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.67-6.64 (3H, m), 6.58-6.55 (1H, m), 5.06 (1H, br.s), 3.80-3.78 (4H, m), 2.77 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.28 (3H, s).

20

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-4-methylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

25 TLC R_f = 0.33 (hexane/ethyl acetate = 2:1).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

123

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.47 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.7 Hz)

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-

- yl)phenyl]ethanol (step 4).

TLC R_f = 0.74 (Hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.01-6.95 (2H, m), 4.85 (2H, br.s), 3.30-3.25 (2H, m), 3.16-3.11 (2H, m), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.45 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-Ethyl-5-methyl-1-((4-((2-((4-

- methoxyphenyl)sulfonyl)amino)carbonyl)amino)ethyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42-7.36 (6H, m), 7.00-6.91 (2H, m), 6.53-6.49 (1H, m), 3.29-3.24 (2H, m), 2.79-2.65 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 48

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

124

2-ETHYL-5-METHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 5 Example 2 from 2-ethyl-5-methyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole (Example 47).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.60 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.42-7.33 (5H, m), 7.13 (2H, d, J=7.7 Hz), 6.96 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.71-2.66 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.27

- 10 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1514, 1285, 1232, 1130, 1086 cm⁻¹.

EXAMPLE 49

2-BUTYL-5-METHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}BUTYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

- 15 STEP 1. 2-[4-(2-Butyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-4-methylanilino)phenyl]ethanol (step 2 of Example 47) and pentanoyl chloride.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56-7.55 (1H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.29-7.26 (2H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.47 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.55 (4H, m), 1.41-1.23 (4H, m), 0.94-0.83 (6H, m).

STEP 2. 2-[4-(2-Butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

125

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.47 (3H, s), 1.79-1.68 (2H, m), 1.36-1.23 (2H, m), 0.85 (3H, t, J=7.3 Hz).

5 STEP 3. 2-[4-(2-Butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 2).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03-6.95 (2H, m), 3.61 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.47 (3H, s), 1.80-1.68 (2H, m), 1.37-1.26 (2H, m), 0.85 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 3. 2-[4-(2-Butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 2).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.01-6.94 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.46 (3H, s), 1.77-1.67 (2H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 4. 2-Butyl-5-methyl-1-[(4-{[4-methylphenyl]sulfonylamino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl-1H-benzimidazole

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

126

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.54 (1H, m), 7.31-7.21 (6H, m), 7.03-6.95 (2H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 3.61-3.54 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.73 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.76-1.65 (2H, m), 1.36-1.28 (2H, m), 0.83 (3H, t, J=7.3 Hz).

5 EXAMPLE 50

2-BUTYL-5-METHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]BUTYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 10 Example 2 from 2-butyl-5-methyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 49).

mp 130-140 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.59 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.40-7.31 (5H, m), 7.11 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.98-6.92 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.71-2.66 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.67-1.57 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m), 0.79 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1514, 1400, 1130, 1086 cm⁻¹.

EXAMPLE 51

6-METHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

- 20 STEP 1. 2-[4-(5-Methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-fluoro-4-methylnitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.51 (1H, br.s), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.31 (4H, m), 6.98 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.89 (t, J=6.4 Hz), 2.27 (3H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

127

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-5-methylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 26 from 2-[4-(5-methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.70-6.72 (3H, m), 3.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.61 (2H, br.s), 2.78 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.22 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-Amino-5-methylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 2.36 (2H, q, J=7.7 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19-7.30 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.88 (1H, s), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

128

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.88 (1H, s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazole (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.87 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 10 STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.88 (1H, s), 3.07 (2H, br.s), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 6-Methyl-2-Ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.27-7.38 (6H, m), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.88 (1H, s), 3.59-3.63 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).
- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

129

EXAMPLE 52

6-METHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 6-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl)-1H-benzimidazole (Example 51).

mp 151-165 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.64 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.33-7.42 (4H, m), 7.15 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.4 Hz,

- 10 8.2 Hz), 6.87 (1H, s), 3.18 (2H, br.s), 2.65-2.78 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.78 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 53

7-METHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

- 15 STEP 1. 2-[4-(2-Methyl-6-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 6-methyl-2-nitroaniline and 4-bromophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.28 (1H, br.s), 7.96 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.44 (1H, m),

- 20 7.02-7.12 (3H, m), 6.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.82 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.08 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-6-methylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 26 from 2-[4-(2-methyl-6-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.97-7.03 (3H, m), 6.66 (2H, d, J=7.6 Hz), 6.52 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.97 (1H, br.s), 3.86 (2H, br.s), 3.79 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.76 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.16 (3H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

130

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-6-methylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

- 5 TLC Rf = 0.6 (hexane:ethyl acetate = 1:1).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=7.4 Hz, 8.0 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.4 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.89 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazole

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26-7.39 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J=7.4 Hz, 8.1 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.4 Hz), 3.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.63 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.88 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazole (step 5).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.4 Hz, 8.1 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.61 (2H, t,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

131

J=6.8 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.63 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.89 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]phenyl]ethyl azide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.5 Hz, 7.9 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.89 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 8. 2-Ethyl-7-methyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]phenyl]ethylamine (step 7).

MS (ESI) m/z 477 (M + H)⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.28-7.33 (5H, m), 7.14 (2H, d, J=7.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.72 (1H, br.s), 3.58 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.62 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 54

7-METHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-7-methyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

132

aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 53).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.63 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (4H, s), 7.15 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J=7.2 Hz, 8.1 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.99 (1H, br.s), 3.16 (2H, br.s), 2.76 (2H, br.s), 2.52 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.28 (3H, s), 1.82 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3400, 1610, 1525, 1290, 1132, 1095, 820, 751 cm⁻¹.

EXAMPLE 55

4-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{[4-(METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(3-Chloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

A mixture of 2,6-dichloronitrobenzene (Norman, M.H.; Chen, N.; et al. *PCT Int. Appl.*, WO 9940091 (1999), Spada, A.P.; Fink, C.A.; Myers, M.R. *PCT Int. Appl.*, WO 9205177 (1992), 6.3 g, 32.8 mmol), 4-aminophenylethyl alcohol (4.9 g, 36 mmol) and sodium acetate (3.2 g, 39.3 mmol) was placed in a sealed tube and heated at 160 °C for 3 h. After cooling, the mixture was poured into water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (100 mL) and brine (100 mL), then dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 4.57 g (72%) of the title compound as a red oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.09-7.28 (6H, m), 6.91 (1H, dd, J=2.0, 7.1 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-3-chloroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-(3-chloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

133

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.06-7.10 (3H, m), 7.00 (1H, dd, J=1.0 Hz, 7.9 Hz), 6.62-6.73 (3H, m), 5.16 (1H, br.s), 4.14 (2H, br.s), 3.81 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.77 (2H, t, J=6.1 Hz).

STEP 3. 2-[4-(4-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-3-chloroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

TLC Rf=0.5 (hexane: ethyl acetate = 1:1).

STEP 4. 2-[4-(4-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(4-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.96 (1H, dd, J=0.9 Hz, 7.9 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 15

STEP 5. 4-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(4-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 4-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole (step 5).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

134

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29-7.33 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.1 Hz, 7.7 Hz), 6.96 (1H, d, J=7.7 Hz), 3.62 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-[4-(4-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.29-7.33 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz).

10

STEP 8. 4-Chloro-2-ethyl-1-[(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyl}amino)ethyl]phenyl]-1H-benzimidazole

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

MS (ESI) m/z 498 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28-7.38 (7H, m), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.69 (1H, br.s), 3.58 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

20

EXAMPLE 56

4-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

135

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 4-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-

methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl

amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 54).

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.62 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41 (4H, s), 7.29 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 3.18 (2H, br.s), 2.70-2.79 (4H, m), 2.27 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3385, 1602, 1519, 1433, 1174, 1130, 1085, 813 cm⁻¹.

EXAMPLE 57

- 10 5-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO(CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(4-Chloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3

- 15 of Example 1 from 2,5-dichloronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.42 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35-7.10 (6H, m), 3.96-3.85 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-4-chloroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3

- 20 of Example 6 from 2-[4-(4-chloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.05 (4H, m), 6.83-6.62 (3H, m), 5.15 (1H, br.s), 3.86-3.75 (2H, m), 3.75 (2H, br.s), 2.77 (2H, t, J=7.0 Hz).

STEP 3. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5

- 25 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4-chloroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

136

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.5 Hz).

5 STEP 4. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

15 MS (EI) m/z 325 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

20 STEP 6. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

137

STEP 7. 5-Chloro-2-ethyl-1-(4-[2-[1-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyl]amino]ethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-

5 yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.73 (1H, br.s), 3.59-3.53 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

10 EXAMPLE 58

2-[4-(5-CHLORO-2-ETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 57).

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.74 (1H, br.s), 4.37 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 EXAMPLE 59

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-[2-[1-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYL]AMINO]ETHYL)PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[5-Chloro-2-nitroanilino]phenyl]ethanol

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-dichloronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

138

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.52 (1H, br.s), 8.16 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.71 (1H, dd, J=9.2, 2.2 Hz), 3.92 (q, 2H, J=6.4 Hz), 2.92 (t, 2H, J=6.4 Hz).

STEP 2. 2-[(2-Amino-5-chloroanilino)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(5-chloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12-7.09 (3H, m), 6.92 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.78-6.70 (3H, m), 5.16 (1H, br.s), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-5-chloroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 4. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.26 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.99 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.72 (1H, t, J=5.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 25 STEP 5. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

139

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

MS (EI) *m/z* 325 (*M*⁺).

5 STEP 6: 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.41 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.31-7.19 (3H, m), 7.12 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 4.66 (2H, br.s), 3.23-3.17 (2H, m), 3.08-3.04 (2H, m), 2.75 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

10 STEP 7: 6-Chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step

15 10 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.67 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.37 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.30-7.20 (6H, m), 7.05 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 6.73 (1H, m), 3.62-3.55 (2H, m), 2.93 (2H, t, *J*=7.2 Hz), 2.77 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

20 EXAMPLE 60

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINOETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

25 Example 2 from 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 59).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

140

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (4H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.15 (2H, m), 2.74 - 2.66 (4H, m), 2.25 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1516, 1398, 1178, 1130, 1084 cm⁻¹.

5 EXAMPLE 61

4-(6-CHLORO-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENETHYL-(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 59).

10 mp 183-187 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (4H, s), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.27 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.34 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1744, 1516, 1352, 1225, 1165 cm⁻¹.

15 EXAMPLE 62

2-BUTYL-6-CHLORO-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO(CARBONYL)AMINO}BUTYL}PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

20 STEP 1. 2-[4-(2-Butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate
The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-5-chloroanilino)phenyl]ethanol (step 2 of Example 59) and pentanoyl chloride.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.81-1.70 (2H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.40-1.28 (4H, m), 0.94-0.84 (6H, m).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

[41]

STEP 2. 2-[4-(2-Butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate (step 1).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.00 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.24-2.19 (1H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.37-1.26 (2H, m), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz)

STEP 3. 2-[4-(2-Butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 2).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.80-1.70 (2H, m), 1.40-1.26 (2H, m), 0.86 (2H, t, J=7.3 Hz)
- 15

STEP 3. 2-[4-(2-Butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 2).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.70 (2H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 0.86 (3H, t, J=7.4 Hz)

- 25 STEP 4. 2-Butyl-6-chloro-1-[(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl]-1H-benzimidazole

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

142

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-chloro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 3).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.20 (6H, m), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.77-6.72 (1H, m), 3.61-3.55 (2H, m), 2.96-2.92 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 1.78-1.67 (2H, m), 1.35-1.26 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz).

EXAMPLE 63

- 2-BUTYL-6-CHLORO-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}BUTYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-butyl-6-chloro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 62).

- mp 137-145 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.65-7.63 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (4H, s), 7.23-7.20 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 3.15 (2H, m), 2.72-2.67 (4H, m), 2.26 (3H, s), 1.66-1.61 (2H, m), 1.29-1.22 (2H, m), 0.79 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1603, 1520, 1458, 1396, 1130, 1086 cm⁻¹.

- EXAMPLE 64**

7-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(2-Chloro-6-nitroanilino)phenyl]ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,3-dichloronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

143

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, br.s), 8.00 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.5 Hz, 7.9 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.9 Hz, 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, d, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-6-chloroanilino)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-(2-chloro-6-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.04 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.9 Hz, 8.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J=1.5 Hz, 7.9 Hz), 6.66 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.0 Hz), 6.59 (2H, d, J=7.8 Hz), 5.36 (1H, br.s), 3.94 (2H, br.s), 3.78 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.75 (2H, d, J=6.6 Hz).

10 STEP 3. 2-[4-(7-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-6-chloroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

- 15 TLC Rf = 0.6 (hexane : ethyl acetate = 1:1).

STEP 4. 2-[4-(7-Chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-6-chloroanilino)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.68 (1H, dd, J=1.9 Hz, 7.0 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 7-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(7-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

144

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (1H, dd, J=2.2 Hz, 7.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.11-7.17 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(7-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 7-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (1H, dd, J=1.8 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.11-7.28 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 10 STEP 7. 2-[4-(7-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(7-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 8. 7-chloro-2-ethyl-1-[(4-{[4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl]-1H-benzimidazole

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(7-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

MS (ESI) m/z 498 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.9 Hz, 7.4 Hz), 7.29-7.32 (6H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 6.72 (1H, br.s), 3.59 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

145

EXAMPLE 65

7-CHLORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL]PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 7-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl)-1H-benzimidazole (Example 64).

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.62-7.64 (3H, m), 7.31-7.39 (4H, m), 7.14-7.20 (4H, m), 6.00 (1H, br.s), 3.17 (2H, br.s), 2.75 (2H, br.s), 2.55 (2H, q, J=7.8 Hz), 2.29 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.8 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3380, 2891, 1605, 1520, 1425, 1285, 1126, 1075, 798 cm⁻¹.

EXAMPLE 66

- 15 5-FLUORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL]PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(4-Fluoro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,5-difluoronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.32 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.11-7.30 (5H, m), 3.90 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.2 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-4-fluoroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 26 from 2-[4-(4-fluoro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.98-7.06 (3H, m), 6.60 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.8 Hz, 12.8 Hz), 6.41 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.4 Hz), 4.99 (1H, br.s), 3.94 (2H, br.s), 3.79 (2H, br.s), 2.76 (2H, t, J=6.4 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

146

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4-fluoroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

5 MS (EI) m/z 340 (M^+).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4-fluoroanilino)phenyl]ethyl propionate (step 3).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.47 (3H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.88-7.02 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazole

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42-7.46 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.89-7.02 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

20 STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazole (step 5).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.45 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.89-7.02 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

147

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.46 (3H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 6.87-6.99 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 8. 5-Fluoro-2-ethyl-3-(4-({[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino} carbonyl)amino)ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step

- 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

- MS (ESI) *m/z* 481 (*M* + *H*)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.24-7.29 (4H, m), 6.87-7.00 (2H, m), 6.73 (1H, br.s), 3.57 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 67

5-FLUORO-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 5-fluoro-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino} carbonyl)amino)ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 66).

- mp 135-146 °C; MS (ESI) *m/z* 481 (*M* + *H*)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.62 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39-7.48 (5H, m), 6.97-7.15 (4H, m), 5.92 (1H, br.s), 2.67-2.76 (4H, m), 2.51 (2H, br.s), 2.27 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 68

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

148

2-BUTYL-6-FLUORO-1-[2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]ETHYL-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(5-Fluoro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-difluoronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.61 (1H, br.s), 8.26 (1H, dd, J=6.1, 9.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.78 (1H, dd, J=2.6, 11.3 Hz), 6.47 (1H, ddd, J=2.2, 7.2, 9.7 Hz), 3.91 (2H, dt, J=6.2, 6.2 Hz), 2.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 1.52 (1H, t, J=5.7 Hz).

10

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-5-fluoroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-(5-fluoro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.7, 10.1 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.72 (1H, dd, J=5.7, 8.6 Hz), 6.63 (1H, ddd, J=2.7, 8.4, 8.4 Hz), 5.30 (1H, s), 3.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.4 Hz).

15

STEP 3. 2-[4-(2-butyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-5-fluoroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and pentanoyl chloride.

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.04-6.95 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.33 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.81-1.55 (4H, m), 1.42-1.25 (4H, m), 6.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz).

25

STEP 4. 2-[4-(2-butyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

149

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate (step 3).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=2.4, 9.0, 9.5 Hz), 4.10-3.85 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.84-1.69 (2H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Butyl-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-butyl-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

- MS (EI) m/z 337 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.68 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.04-6.94 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.86-1.69 (2H, m), 1.41-1.2 (2H, m), 0.86 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Butyl-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(2-butyl-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.05-6.95 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.82-1.69 (2H, m), 1.41-1.24 (2H, m), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 7. 2-Butyl-6-fluoro-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole

- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

150

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=4.6, 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32-7.24 (4H, m), 7.00 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 11.2 Hz), 6.75 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 3.64-3.54 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.74 (2H, d, J=7.5 Hz), 1.80-1.65 (2H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz).

EXAMPLE 692-BUTYL-6-FLUORO-1-[2-[[[4-

- 10 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBOXYLAMINO]ETHYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-butyl-6-fluoro-3-(4-{2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl}phenyl)benzimidazole (Example 69).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.70-7.57 (3H, m), 7.39 (4H, br), 7.14 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.11-7.02 (1H, m), 8.85 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 3.48-3.34 (2H, m), 3.17 (2H, br), 2.80-2.65 (4H, m), 2.28 (3H, s), 1.72-1.55 (2H, m), 1.35-1.20 (2H, m), 0.80 (3H, t, J=7.1 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3387, 2872, 1601, 1516, 1479, 1400, 1130, 1086 cm⁻¹.

- 20 **EXAMPLE 70**

2-ETHYL-6-FLUORO-1-[4-[2-[[[4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBOXYLAMINO]ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLESTEP 1. 2-[4-(6-Fluoro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-5-fluoroanilino)phenyl]ethanol (step 2 of Example 68) and propionyl chloride.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

[51]

MS (EI) m/z 340 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (1H, dd, $J=4.8, 8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J=2.5, 8.8, 9.5$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 4.38 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.35 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

STEP 2. 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 1).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (1H, dd, $J=4.8, 8.8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J=2.5, 8.8, 9.5$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 3.99 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 3. 6-fluoro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 2).

MS (EI) m/z 302 (M^+).

STEP 4. 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-fluoro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole (step 3).

MS (EI) m/z 309 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (1H, dd, $J=4.8, 8.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J=2.5, 8.8, 9.6$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 3.62 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

STEP 5. 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

152

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 4).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.68 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.98 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 3.37 (2H, br.s), 3.18 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-Ethyl-6-fluoro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl[amino]ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(6-fluoro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 5).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.7, 4.9 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32-7.23 (4H, m), 7.00 (1H, ddd, J=9.5, 8.7, 2.5 Hz), 6.79-6.69 (2H, m), 3.63-3.53 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 71

5-Methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl[amino]ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole

- STEP 1. 2-[4-(4-Methoxy-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-5-methoxynitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.33 (1H, br.s), 7.63 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.17-7.27 (5H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 3.88 (2H, br.s), 3.82 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-4-methoxyanilino)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

153

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 26 from 2-[4-(4-methoxy-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.03 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.28-6.36 (2H, m), 3.77-3.85 (5H, m), 2.76 (2H, t, J=6.6 Hz).

5 STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4-methoxyanilino)phenyl]ethanol (step 2).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.12-7.29 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 4.37 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.86 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 4 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27-7.30 (3H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.8 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.86 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.26-7.33 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.5 Hz, 8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.18 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

154

STEP 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl ether

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazole (step 5).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.32 (3H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.7 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl ether (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.7 Hz), 3.86 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.84 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 15 STEP 8. 5-Methoxy-2-Ethyl-3-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.23-7.34 (7H, m), 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.82 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.7 Hz), 6.67 (1H, br.s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.92 (2H, t, 6.4 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 72

- 25 5-METHOXY-2-ETHYL-3-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO}ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

155

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}

carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 72).

- 5 mp 163-175 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.60 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.34-7.41 (4H, m), 7.12-7.18 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.7 Hz), 3.78 (3H, s), 2.66-2.76 (4H, m), 2.50 (2H, br.s), 2.78 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3363, 2833, 1596, 1404, 1128, 1085, 1026, 950 cm⁻¹.

EXAMPLE 73

- 10 2-[4-(2-ETHYL-5-METHOXY-1*H*-BENZIMIDAZOLE-1-YL)PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 71)

- 15 mp 95-98 °C; MS (ESI) *m/z* 494 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.23-7.30 (3H, m), 7.16 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.6 Hz), 4.33 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.84 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.68 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.37 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1743, 1596, 1517, 1487, 1444, 1278, 1159, 1074, 813 cm⁻¹.

EXAMPLE 74

2-ETHYL-6-METHOXY-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

156

STEP 1. 2-[(5-Methoxy-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-4-methoxynitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.74 (1H, br.s), 8.18 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.55 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.34 (1H, dd, J=9.5, 2.8 Hz), 3.90 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.90 (3H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-[(2-Amino-5-methoxyanilino)phenyl]ethanol

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(5-methoxy-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.09 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.76-6.73 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.6, 2.8 Hz), 3.81 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl

- 15 propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-5-methoxyanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 352 (M⁺).

- 20 STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 6.56 (1H, d, J=2.6 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

157

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

- 5 TLC Rf= 0.50 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 6.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.76 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-Ethyl-6-methoxy-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino]ethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.35-7.23 (6H, m), 6.89 (1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 6.66 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=2.5 Hz), 3.72 (3H, s), 3.59-3.57 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 752-ETHYL-6-METHOXY-1-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

- 25 2-ETHYL-6-METHOXY-1-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

158

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-6-methoxy-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 74).

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.59 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41-7.35 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 6.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.15 (2H, m), 2.73-2.62 (4H, m), 1.19 (3H, t, J=7.7 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1595, 1516, 1485, 1454, 1400, 1157, 1128, 1086 cm⁻¹.

EXAMPLE 76

- 10 5-TRIFLUOROMETHYL-2-ETHYL-3-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[2-Nitro-4-(trifluoromethyl)anilino]phenyl]ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-5-trifluoromethylnitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.68 (1H, br.s), 8.50 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=2.2 Hz, 9.2 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.19-7.26 (3H, m), 3.92 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.92 (2H, t, J=6.3 Hz).

- 20 STEP 2. 2-[2-Amino-4-(trifluoromethyl)anilino]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 26 from 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)anilino]phenyl]ethanol (step 1).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.10-7.16 (3H, m), 6.97 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-[2-Ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl propionate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

159

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[2-amino-4-(trifluoromethyl)anilino]phenyl ethanol (step 2) and propionyl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, s), 7.42-7.47 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.13 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 4. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (1H, s), 7.22-7.48 (5H, m), 7.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.62 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl azide (step 5).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

160

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, s), 7.44 (3H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 5-Trifluoromethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-

5 methylphenyl)sulfonylamino}

carbonylaminoethyl}phenyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine (step 6).

10 MS (ESI) m/z 533 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.70 (1H, br.s), 3.57 (2H, t, 6.7 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.43 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 77

15 5-TRIFLUOROMETHYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-

METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO}CARBOXYLAMINOETHYL}PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 5-trifluoromethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-

20 methylphenyl)sulfonylamino}

carbonylaminoethyl}phenyl)-1H-benzimidazole (Example 76).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.02 (1H, s), 7.61-7.66 (4H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 7.14 (2H, d, 7.9 Hz), 3.09 (2H, br.s), 2.60-2.83 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz).

25 EXAMPLE 78

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

161

5-ACETYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 1-[4-{4-(2-Hydroxyethyl)anilino]-3-nitrophenyl}ethanone

- 5 A mixture of 2-chloro-5-acetylnitrobenzene (Oelschlaeger, H.; Schreiber, O. *Liebigs Ann. Chem.*, 1961, 641, 81., 2 g, 10 mmol), 4-aminophenylethyl alcohol (1.64 g, 12 mmol) and NaHCO_3 (1 g, 12 mmol) in DMF (60 mL) was heated at 150 °C for 3 h. After cooling, the mixture was poured into water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (100 mL) and brine (100 mL), then dried (Na_2SO_4), and
- 10 concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 1.36 g (45%) of the title compound as an orange oil; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.83 (1H, br.s), 8.20 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 9.3 Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16
- 15 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 3.91 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.57 (3H, s).

STEP 2. 1-(3-Amino-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]phenyl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 1-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-3-nitrophenyl)ethanone (step 1).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 8.2 Hz), 7.11-7.17 (3H, m), 6.94 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 5.72 (1H, br.s), 3.85 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.65 (2H, br.s), 2.83 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.52 (3H, s).

STEP 3. 2-4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl)ethyl propionate

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-(3-amino-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]phenyl)ethanone (step 2) and propionyl chloride.
- 25

TLC Rf = 0.4 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

162

STEP 4. 1-{2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-4-(5-acetyl-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenylethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.2 Hz, 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 1.38 (2H, t, J=7.6 Hz).

10 STEP 5. 1-{1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone (step 4).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.90 (1H, dd, J=1.2 Hz, 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.83 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 1-{1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-{1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone (step 5).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.63 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.67 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.4 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

163

STEP 7. 1-{1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-{1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 5-Acetyl-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyl}amino)ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-{1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone (step 7).

MS (ESI) *m/z* 505 (M + H)⁺; ¹H-NMR CDCl₃) δ 8.40 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.1 Hz, 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.31 (4H, m), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1H, br.s), 3.59 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.67 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 79

5-ACETYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO(CARBONYL)AMINO}ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 5-acetyl-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

164

amino]ethyl]phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 78).

mp 155-160 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.32 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (4H, s), 7.12-7.17 (3H, m), 3.18 (2H, br.s), 2.71-2.79 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz);

5 IR (KBr) ν_{max} 3373, 1676, 1604, 1519, 1294, 1130, 1085, 885, 813 cm⁻¹.

EXAMPLE 80

2-ETHYL-5-METHYLSULFONYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

10 STEP 1. 2-{4-[4-(Methylsulfonyl)-2-nitroanilino]phenyl}ethanol

A mixture of 2-chloro-5-methylsulfonylnitrobenzene (Kavalek, J., et al. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1971, 36, 209., 2 g, 8.5 mmol), 4-aminophenylethyl alcohol (1.4 g, 10.2 mmol) and Na₂CO₃ (1.4 g, 12.7 mmol) in ethanol was stirred at 100 °C for 16 h. The insoluble matter was removed by filtration and washed

15 with ethanol (100 mL). The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:4) to afford 960 mg (34%) of the title compound as yellow solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.84 (1H, br.s), 8.82 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.1 Hz, 9.1 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22-7.38 (3H, m), 3.94 (2H, br.s), 3.07 (3H, s),

20 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-{4-[2-Amino-4-(methylsulfonyl)anilino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[4-(methylsulfonyl)-2-nitroanilino]phenyl}ethanol (step 1).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.31 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.16-7.21 (3H, m), 6.96 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.56 (1H, br.s), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.76 (2H, br.s), 3.03 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

165

STEP 3. 2-{4-[2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[2-amino-4-(methylsulfonyl)anilino]phenyl}ethanol (step 2) and propionyl chloride.

TLC Rf = 0.8 (dichloromethane/methanol = 10:1).

STEP 4. 2-{4-[2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.4 Hz, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.01 (t, J=6.6 Hz), 3.08 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.6 Hz, 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.84 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.22 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.08 (3H, s), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl sulfone

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

166

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazole (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.6 Hz),
 5 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.64 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.08 (3H, s), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-{4-[2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine

10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl sulfone (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.6 Hz),
 15 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21-7.30 (3H, m), 3.03-3.08 (5H, m), 2.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1-{4-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.37 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.6 Hz),
 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27-7.32 (4H, m), 7.18 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.70 (1H, br.s), 3.59 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.08 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.35 (4H, t, J=7.6 Hz).

25 EXAMPLE 81

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

167

2-ETHYL-5-METHYLSULFONYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 5 Example 2 from 2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole (Example 80).

mp 171-178 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.08 (1H, br.s), 7.51-7.62 (3H, m), 7.32 (4H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.03 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.09-3.25 (7H, m), 2.63-
10 2.66 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.13 (3H, t, J=7.3 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3386, 1604, 1519, 1396, 1299, 1128, 1085, 962, 887 cm⁻¹.

EXAMPLE 82

5-CYANO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

- 15 STEP 1. 2-[(4-Cyano-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 4-chloro-3-nitrobenzonitrile and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.80 (1H, br.s), 8.54 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J=9.),
20 2.0 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.1 Hz), 3.94-3.91 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.81 (1H, m).

STEP 2. 2-[(2-Amino-4-cyanoanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(4-cyano-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.18-7.10 (3H, m), 7.01-6.95 (4H, m), 6.09 (1H, m), 3.97 (2H, br.s), 3.83-3.82 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.31 (1H, m)

STEP 3. 2-[4-(5-Cyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

168

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-4-cyanoanilino)phenyl]ethanol (step 2).

MS (EI) m/z 347 (M^+).

STEP 4. 2-[4-(5-Cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, s), 7.50-7.43 (3H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.00 (2H, q, H=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 10 STEP 5. 2-[4-(5-Cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

- 15 TLC R_f = 0.83 (dichloromethane/methanol = 10:1).

STEP 6. 2-[4-(5-Cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, s), 7.47-7.42 (3H, m), 7.29-7.26 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.91 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 5-Cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-1*H*-

- 25 benzimidazole

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

169

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.43-7.40 (3H, m), 7.30-7.26 (4H, m), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74 (1H, m), 3.60-3.58 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 83

5-CYANO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 5-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 82).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.19 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.59 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.41 (4H, s), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J=7.9 Hz), 3.14 (2H, m), 2.78-2.70 (4H, m), 2.26 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 84

2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDE

STEP 1. 2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

To a mixture of 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 82, 200 mg, 0.68 mmol), DMSO (0.06 mL, 0.82 mmol) and methanol (10 mL) was added 30% aqueous solution of hydrogen peroxide (0.12

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

170

mL, 1.0 mmol) and 0.2 M aqueous NaOH (0.06 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 4 h, then cooled. The mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (50 mL) and brine (50 mL), then dried (Na₂SO₄), and

5 concentrated to afford the title compound as pale yellow solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.23 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.96 (1H, br.s), 7.76 (1H, dd, J=1.1 Hz, 8.4 Hz), 7.42-7.51 (4H, m), 7.25 (1H, br.s), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.70 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.85 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.5 Hz), 3.83 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 3. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 2).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.62 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz).

25 STEP 4. 1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

171

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 3).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.21 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28-7.31 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 2-Ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 4).

- MS (ESI) *m/z* 506 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.13 (1H, s), 7.65-7.73 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16-7.21 (4H, m), 7.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.31 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.75 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.69 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.21 (3H, s), 1.48 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 85

6-CYANO-2-ETHYL-1-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE

- STEP 1. 3-[4-(2-(2-Hydroxyethyl)anilino]-4-nitrobenzonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 3-chloro-4-nitrobenzonitrile (Tsuji, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 2399) and 4-aminophenylethyl alcohol.

MS (EI) *m/z* 383 (M⁺).

- STEP 2. 3-[4-(2-Chloroethyl)anilino]-4-nitrobenzonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 Example 1 from 3-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-4-nitrobenzonitrile (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

172

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.46 (1H, br.s), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.8, 1.7 Hz), 3.77 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.2 Hz).

STEP 3. 4-Amino-3-[4-(2-chloroethyl)anilino]benzonitrile

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)anilino]-4-nitrobenzonitrile (step 2).
MS (EI) m/z 383 (M⁺).

STEP 4. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 5
10 Example 1 from 4-amino-3-[4-(2-chloroethyl)anilino]benzonitrile (step 3) and propionyl chloride.

- MS (EI) m/z 309 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.4 Hz),
15 1.39 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 5. 2-[4-(6-Cyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile (step 4).

- 20 MS (EI) m/z 316 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.64 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.3 Hz).

- 25 STEP 6. 2-[4-(6-Cyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

173

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.11 (2H, br.s), 7.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.60-7.53 (5H, m), 3.20-3.02 (4H, m), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 7. 6-Cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(6-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.75 (1H, br.s), 3.65-3.54 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.42 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 86

2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINOETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE-6-CARBOXAMIDE

To a solution of 6-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 85, 162 mg, 0.33 mmol) in 2-methyl-2-propanol (10 mL) was added powdered KOH (66 mg, 1.0 mmol). The resulting mixture was heated at reflux temperature for 3 h. After removal of solvent, the reaction mixture was partitioned between dichloromethane (50 mL) and phosphate buffer (50 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL). The combined organic phases were washed with

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

174

brine (50 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residual solids were recrystallized from ethyl acetate to afford 195 mg (63%) of the title compound as white solids: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71-7.63 (2H, m), 7.35-7.25 (4H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.75 (2H, br.s), 6.55 (1H, br.s), 3.54 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.40 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 87

S-[(*tert*-BUTYLAMINO)SULFONYL]-2-ETHYL-1-(4-{2-[(*tert*-BUTYLAMINO)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. *N*-(*tert*-Butyl)-4-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide

To a stirred solution of *tert*-butylamine (5.1 g, 70 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added dropwise a solution of 4-chloro-3-nitrobenzenesulfonyl chloride (17.9 g, 70 mmol) in dichloromethane (100 mL) at room temperature over a period of 30 min, and then the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was poured into water (100 mL), the organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to give 21.3 g (quant.) of the title

compound as yellow solids: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.95 (1H, br.s), 1.28 (9H, s).

STEP 2. *N*-(*tert*-Butyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-3-nitrobenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from *N*-(*tert*-butyl)-4-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (step 1) and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

175

MS (EI) m/z 393 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.76 (1H, br.s), 8.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.42 (1H, br.s), 3.97-3.88 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.27 (9H, s).

5 STEP 3. *N*-(*tert*-Butyl)-4-[4-(2-chloroethyl)anilino]-3-nitrobenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 Example 1 from *N*-(*tert*-butyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-3-nitrobenzenesulfonamide (step 2).

MS (EI) m/z 411 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.77 (1H, br.s), 8.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.46 (1H, br.s), 3.76 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.13 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 1.28 (9H, s).

STEP 4. 3-Amino-*N*-(*tert*-butyl)-4-[4-(2-chloroethyl)anilino]benzenesulfonamide

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from *N*-(*tert*-butyl)-4-[4-(2-chloroethyl)anilino]-3-nitrobenzenesulfonamide (step 3).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 5.49 (1H, br.s), 4.64 (1H, br.s), 3.77 (2H, br.s), 3.69 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.24 (9H, s).

STEP 5. *N*-(*tert*-Butyl)-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5

25 Example 1 from 3-amino-*N*-(*tert*-butyl)-4-[4-(2-chloroethyl)anilino]benzenesulfonamide (step 4) and propionyl chloride.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

176

MS (EI) m/z 419 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 4.62 (1H, br.s), 3.83 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.21 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.39 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 1.24 (9H, s).

5 STEP 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-*N*-(*tert*-butyl)-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-(*tert*-butyl)-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 5).

10 MS (EI) m/z 426 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.47 (1H, br.s), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.03 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz) 1.24 (9H, s).

15 STEP 7. 1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-*N*-(*tert*-butyl)-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-*N*-(*tert*-butyl)-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 6).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=1.9, 8.3$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 4.88 (1H, br.s), 3.09 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.83 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.37 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 1.23 (9H, s).

25 STEP 8. 5-[(*tert*-Butylamino)sulfonyl]-2-ethyl-1-[4-{2-[4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-*N*-(*tert*-butyl)-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 7).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

177

MS (ESI) m/z 598 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.77-7.69 (3H, m), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.25 (4H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.65 (1H, br.s), 4.59 (1H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.23 (9H, s).

5 **EXAMPLE 88**

5-[(AMINOSULFONYL)-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

A solution of 5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1H-benzimidazole (Example 87, 330 mg, 0.55 mmol) in trifluoroacetic acid (10 ml.) was heated at 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (10:1) to afford 215 mg (73%) of the title compound: MS (ESI) m/z 542 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.77-7.69 (3H, m), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.25 (4H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.65 (1H, br.s), 4.59 (1H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.23 (9H, s).

EXAMPLE 89

20 2-ETHYL-1-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}-5-[(METHYL)SULFONYL]AMINO]-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(2,4-Dinitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-chloro-1,5-dinitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

178

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.95 (1H, s), 9.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.7, 9.7 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.5 Hz), 3.93 (2H, dt, J=5.7, 6.2 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.50 (1H, t, J=5.7 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-4-nitroanilino)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 40 from 2-[4-(2,4-dinitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73-7.67 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.80 (1H, s), 3.88 (2H, dt, J=5.7, 6.0 Hz), 3.69 (2H, br.s), 2.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 1.48 (1H, br).

- 10 STEP 3. 2-[4-(2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.68 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.13 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.97 Hz), 4.39 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, q, J=7.5 Hz).

STEP 4. 2-[4-(5-Amino-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 20 To a stirred solution of 2-[4-(2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3, 1.12 g, 3.0 mmol) in ethanol/water (v/v, 2:1, 15 mL) was added ammonium chloride (80 mg, 1.5 mmol) and iron powder (840 mg, 15 mmol) at room temperature. The mixture was heated at reflux temperature for 4 h and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated, and the residue was dissolved in dichloromethane (200 mL), then dried (MgSO₄).

- 25 Removal of solvent gave 0.84 g (83%) of the title compound as a yellow oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (1H, d,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

179

$J=1.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 4.37 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.35 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.33 (3H, t, $J=7.50$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.7$ Hz).

STEP 5. 2-(4-{2-Ethyl-5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethyl propionate

To a stirred solution of 2-[4-(5-amino-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 4, 1.18 g, 3.50 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.40 mL, 5.25 mmol) and pyridine (0.42 mL, 5.25 mmol) at room temperature. After stirring for 6h, the mixture was poured into 10% aqueous citric acid (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The aqueous layer was made basic with saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL) and dried (MgSO_4), and concentrated to afford 1.28 g (88%) of the title compound as

brown amorphous: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.00 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 2.36 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 1.42 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 6. 2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl]methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-(4-{2-ethyl-5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethyl propionate (step 5).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.68 (1H, br), 3.99 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.98 (3H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

180

STEP 7. *N*-(1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74-6.85 (7H, m), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.98 (3H, s), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 8. *N*-(1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-(1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, br), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.81 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.98 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 9. *N*-(1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from *N*-(1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide (step 8).

MS (EI) m/z 358 (M⁺).

STEP 10. *N*-(1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from *N*-(1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanesulfonamide (step 9).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

181

MS (ESI) m/z 556 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.49 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.51 (1H, br), 7.42-7.34 (6H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.53 (1H, br), 3.40-3.33 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.81-2.66 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.5$ Hz); IR (KBr) ν_{max} 1697, 1684, 1508, 1458, 1148 cm⁻¹.

EXAMPLE 90

2-ETHYL-5-HYDROXY-1-[4-{2-[(1H-(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO)CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL]-1H-BENZIMIDAZOLE

10 STEP 1. 1-[4-(2-Bromoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ol

A mixture of 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazole (step 5 of Example 71, 600 mg, 1.9 mmol) in 48% hydrobromic acid (60 mL) was stirred at 100 °C for 6 h. After cooling, the mixture was neutralized with 2N aqueous NaOH and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer
15 was washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to afford 890 mg (quant.) of the title compound as pale yellow solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (4H, s), 7.16 (2H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 3.86 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.30 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.92 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.8$ Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-Bromoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl *tert*-

20 butyl(dimethyl)silyl ether

A mixture of 1-[4-(2-bromoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ol (step 1, 200 mg, 0.58 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (100 mg, 0.7 mmol) and imidazole (47 mg, 1.45 mmol) in DMF (5 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water (50 mL), and extracted with
25 ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

182

(1:1) to afford 119 mg (45%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 3.45 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.56 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.79 (9H, s), 0.05 (6H, s).

STEP 3. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl *tert*-butyl(dimethyl)silyl ether

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-bromoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl *tert*-butyl(dimethyl)silyl ether (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 6.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.50-6.54 (1H, m), 3.39 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.55 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.6 Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s).

STEP 4. 2-[4-(5-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylaniline

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl *tert*-butyl(dimethyl)silyl ether (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.18 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.02-7.08 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.55 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s).

STEP 5. 5-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1-[4-[2-[4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylaniline (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

183

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.02-7.13 (7H, m), 6.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.6 Hz), 6.46 (1H, br.s), 3.37 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.71 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.53 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.18 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.6 Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s).

- 5 STEP 6. 2-Ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole
 A solution of 5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole (step 5, 78 mg, 0.13 mmol) in THF (5 mL) was added tetrabutylammonium
 10 fluoride (1.0 M solution in THF, 0.16 mL, 0.16 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2.5 h, then concentrated. The residue was dissolved in water (30 mL) and extracted with dichloromethane (50 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (gradient
 15 elution from 20:1 to 10:1) to afford 57 mg (92%) of the title compound as white amorphous: MS (ESI) m/z 479 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.76 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.35-7.39 (6H, m), 6.96 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.51 (1H, br.s), 3.17 (2H, br.s), 2.76 (2H, t, 6.6 Hz), 2.67 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.34 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 20 EXAMPLE 91
 2-ETHYL-4,5-DIMETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE
 STEP 1. 2-[(3,4-DIMETHYL-2-NITROANILINO)PHENYL]ETHANOL
 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 3,4-dimethyl-2-nitroaniline and 4-bromophenylethyl ethanol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

184

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 3.89-3.81 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.27 (3H, s), 2.25 (3H, s)

STEP 2. 2-[(2-Amino-3,4-dimethylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(3,4-dimethyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.62-6.58 (3H, m), 5.09 (1H, br.s), 3.77 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.27 (3H, s), 2.11 (3H, s)

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl

10 propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-3,4-dimethylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 350 (M⁺).

15 STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

185

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.61 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.63 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.92-2.79 (4H, m),

- 10 2.63 (3H, s),

2.39 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.6 Hz)

STEP 7. 2-Ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[(4-

methylphenyl)sulfonylamino}carbonylamino}ethylphenyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step

- 15 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.19 (6H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.65 (1H, m), 3.56-3.54 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.59 (3H, s), 2.38 (6H, s), 1.22 (3H, t, J=7.6

- 20 Hz).

EXAMPLE 92

2-ETHYL-4,5-DIMETHYL-1-(4-{2-[(4-

METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO}CARBONYLAMINO}ETHYLPHENYL)-1H-

BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[(4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

186

methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl]phenyl)-1*H*-benzimidazole
(Example 91).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.30 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.13 (2H, m), 2.74-
5 2.67 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz); IR
(KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1425, 1227, 1128, 1086 cm⁻¹.

EXAMPLE 93

4,6-DIMETHYL-2-ETHYL-3-[(4-{[4-
10 METHYLPHENYL]SULFONYL}AMINO)CARBONYL]AMINO]ETHYL]PH
ENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(3,5-Dimethyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3
of Example 1 from 4,6-dimethyl-2-fluoronitrobenzene and 4-aminophenylethyl
alcohol.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, br.s), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.4
Hz), 6.91 (1H, s), 6.51 (1H, s), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.4 Hz),
2.47 (3H, s), 2.22 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-3,5-dimethylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4
20 of Example 1 from 2-[4-(3,5-dimethyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.97-7.04 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.59-6.67 (1H,
s), 5.15 (1H, br.s), 3.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.18 (3H, s),
2.17 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl

25 propionate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

187

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-3,5-dimethylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

TLC Rf= 0.7 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

5 STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-3,5-dimethylanilino)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.90 (1H, s),
10 6.71 (1H, s), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.65 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 5. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-

15 yl)phenyl]ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.90 (1H, s),
6.71 (1H, s), 3.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s),
6.69 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.01 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz),
25 2.66 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

188

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.89 (1H, s), 6.71 (1H, s), 3.07 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.77-2.89 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

mp 108-112 °C; MS (ESI) m/z 491 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.18-7.29 (6H, m), 6.89 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.62 (1H, br.s), 3.51 (2H, br.s), 2.86 (2H, br.s), 2.76 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.63 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 94

5,6-DIMETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[(4,5-Dimethyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 4,5-dimethyl-2-nitroaniline and 4-bromophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.39 (1H, br.s), 7.96 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, s), 3.91 (2H, q, J=6.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.20 (3H, s), 2.19 (3H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

189

STEP 2. 2-[(2-Amino-4,5-dimethylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(4,5-dimethyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.86 (1H, s), 6.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.61 (1H, s), 3.79 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s)

STEP 3. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-4,5-dimethylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 350 (M⁺).

STEP 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

TLC Rf = 0.70 (hexane/ethyl acetate = 1:1).

STEP 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

190

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.87 (1H, s), 3.17 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-Ethyl-5,6-dimethyl-1-(4-{2-[[[4-(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino}ethyl]phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.79 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.29-7.15 (6H, m), 6.86 (1H, s), 6.60 (1H, br.s), 3.57-3.55 (2H, m), 2.91-2.89 (2H, m), 2.70 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 95

5,6-DIMETHYL-1-(4-{2-[[[4-(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO}ETHYL]PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-5,6-dimethyl-1-(4-{2-[[[4-(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino}ethyl]phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 94).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.60 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39-7.32 (5H, m), 7.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.86 (1H, s), 3.16 (2H, m), 2.73-2.64 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1468, 1404, 1283, 1236, 1130, 1086 cm⁻¹.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

191

EXAMPLE 96

5,6-DICHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[4-(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

- 5 STEP 1. 2-[4-(4,5-Dichloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4,5-trichloronitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol. MS (EI) m/z 327 (M^+).
- STEP 2. 2-[4-(2-Amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]ethanol
10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-(4,5-dichloro-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.74 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 5.10 (1H, br.s), 3.90-3.60 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.0$ Hz).
- STEP 3. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl
15 propionate
The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.
MS (EI) m/z 390 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz),
20 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.16 (1H, s), 4.37 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.36 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.16 (3H, t, $J=7.5$ Hz).
- STEP 4. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol
The title compound was prepared according to the procedure described in step 6
25 of Example 1 from 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

192

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.18 (1H, s), 4.10-3.94 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 Example 26 from 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

MS (EI) m/z 359 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 3.14 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.10 (2H, br.s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 5,6-Dichloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl}-1H-benzimidazole

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36-7.29 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.81 (1H, br.s), 3.57-3.46 (2H, m), 3.06-2.88 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.43 (3H, t, J=6.9 Hz).

EXAMPLE 97

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

193

2-[4-(5,6-DICHLORO-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 3 from 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-

5 yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 96).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.85 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz),
7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, s), 4.72 (1H, br.s), 4.38
(2H, t, J=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.44 (3H, s),
1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

10 EXAMPLE 98

5,6-DICHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[HYDROXY{[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO}ETHYL]PH
ENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 1-[4-(2-{[tert-Butoxycarbonyl](tert-

15 butoxycarbonyl)oxy]amino}ethyl)phenyl]-5,6-dichloro-2-ethyl-1H-
benzimidazole

To a stirred mixture of 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-
yl)phenyl]ethanol (Example 96, 100 mg, 0.3 mmol), *N,O*-Bis-*tert*-
butoxycarbonylhydroxylamine (Baillie, L.C.; Batsanov, A.; Bearder, J.R.;

20 Whiting, D.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 20, 3471., 140 mg, 0.6
mmol) and triphenylphosphine (158 mg, 0.6 mmol) in THF (10 mL) was added
diethyl azodicarboxylate (DEAD) (0.1 mL, 0.6 mmol). The mixture was stirred
under nitrogen atmosphere at room temperature for 2.5 h. The solvent was
removed and the residue was purified by flash column chromatography on silica
25 gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 174 mg (quant.) of the title
compound as yellow amorphous: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (1H, s), 7.46 (2H, d,
J=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, s), 3.92 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.05 (2H,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

194

t, J=6.7 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.56 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 2. N-[2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl]hydroxylamine

- 5 A mixture of 1-[4-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)((*tert*-butoxycarbonyl)oxyamino)ethyl)phenyl]-5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazole (step 1, 174 mg, 0.3 mmol) and 2N hydrochloric acid (3 mL) in ethyl acetate (20 mL) was stirred at room temperature for 1 day. The reaction mixture was poured into water (100 mL), neutralized with saturated aqueous
- 10 sodium bicarbonate, and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to afford 162 mg (quant.) of the title compound as a yellow oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.35 (2H, br.s), 7.89 (1H, s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.17 (1H, s), 3.37 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.12 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.80 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.34 (3H,
- 15 m).

STEP 3. 5,6-Dichloro-2-ethyl-1-(4-(2-[hydroxy((4-methylphenyl)sulfonyl)amino]carbonyl)amino)ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole

The reaction was carried out according to the procedure described in step 10 of

- 20 Example 1 from N-[2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl]hydroxylamine (step 2).
- MS (ESI) m/z 547 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.34-7.45 (2H, m), 7.13-7.18 (4H, m), 3.85 (1H, br.s), 3.05 (2H, br.s), 2.66-2.80 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz); IR (KBr) ν_{max}
- 25 1654, 1517, 1452, 1164, 1095, 869 cm⁻¹.

EXAMPLE 99

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

195

5,6-DICHLORO-2-ETHYL-1-(4-{*cis*-3-[(4-{(4-METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO]CYCLOBUTYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. *trans*-3-Phenylcyclobutyl benzoate

- 5 To a stirred solution of *cis*-3-phenylcyclobutanol (Eckelhard, V. D.; *et al. Chem. Ber.*, 1993, 126, 2759., 4.6 g, 30.2 mmol), triphenylphosphine (3.3 g, 59.1 mmol) and benzoic acid (7.6 mg, 62.3 mmol) was added diethyl azodicarboxylate (DEAD) (10.9 g, 62.3 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 40 min, then the mixture
- 10 was concentrated. The residue was dissolved in diethyl ether (100 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), water (50 mL), and brine (50 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (10:1) to afford 6.52 g (86%) of the title compound as a
- 15 pale yellow oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71-7.20 (10H, m), 5.49-5.41 (1H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 2.78-2.64 (4H, m).

STEP 2. *trans*-3-Phenylcyclobutanol

- To a solution of *trans*-3-phenylcyclobutyl benzoate (step 1, 6.5 g, 26.0 mmol) in methanol (100 mL) was added 4*N* aqueous LiOH (20 mL, 80 mmol) and the
- 20 resulting mixture was stirred at room temperature for 10 min. The mixture was concentrated. The residue was dissolved in water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (5:1) to afford 3.65 g (93%) of the
- 25 title compound as a colorless oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.34-7.16 (5H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 3.69-3.59 (1H, m), 2.55-2.37 (4H, m).

STEP 3. *trans*-3-(4-Nitrophenyl)cyclobutanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

196

To a mixture of nitric acid (fuming, 2.3 mL) and acetic anhydride (25 mL) was added dropwise a mixture of *trans*-3-phenylcyclobutyl benzoate (step 2, 3.7 g, 24.6 mmol) and sulfuric acid in acetic anhydride (25 mL) at -23 °C. The resulting mixture was stirred in an ice-bath for 1.5 h. The mixture was poured into ice water (200 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The organic layer was washed with water and brine (100 mL), then dried (Na₂SO₄), and concentrated. The oily residue was dissolved in methanol (100 mL), and 4N aqueous LiOH (50 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 min, then concentrated. The residue was dissolved in water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 2.7 g (56%) of the title compound as a pale yellow oil: MS (EI) m/z 193 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.62-4.52 (1H, m), 3.81-3.71 (1H, m), 2.54-2.45 (4H, m).

STEP 4. *trans*-3-(4-Aminophenyl)cyclobutanol

To a stirred solution of *trans*-3-(4-nitrophenyl)cyclobutanol (step 3, 1.0 g, 4.9 mmol) in methanol (20 mL) was added 10% Pd-C (50 mg). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 2.5 h. The palladium catalyst was removed by filtration and washed with methanol (100 mL) and ethyl acetate (100 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 0.9 g (quant.) of the title compound as pale yellow solids: MS (EI) m/z 163 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.03 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.66 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.56-4.47 (1H, m), 3.58-3.48 (3H, m), 2.48-2.31 (2H, m), 1.73 (1H, d, J=5.1 Hz).

STEP 5. *trans*-3-[4-(4,5-Dichloro-2-nitroanilino)phenyl]cyclobutanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

197

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4,5-trichloronitrobenzene and *trans*-3-(4-aminophenyl)cyclobutanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.40 (1H, br.s), 8.27 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 3.73-3.63 (1H, m), 2.57-2.43 (4H, m).

MS (EI) m/z: 352 (M⁺).

STEP 6. *trans*-3-[4-(2-Amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]cyclobutanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 6 from *trans*-3-[4-(4,5-dichloro-2-nitroanilino)phenyl]cyclobutanol (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.16 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.86 (1H, s), 6.75 (2H, d, J=8.6 Hz), 5.08 (1H, br.s), 4.58-4.49 (1H, m), 3.77 (2H, br.s), 3.62-3.52 (1H, m), 2.50-2.34 (4H, m).

15 STEP 7. *trans*-3-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]cyclobutyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from *trans*-3-[4-(2-amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]cyclobutanol (step 6) and propionyl chloride.

20 TLC R_f = 0.56 (ethyl acetate/hexane = 1:1).

STEP 8. *trans*-3-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]cyclobutanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from *trans*-3-[4-(2-amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]cyclobutyl

25 propionate (step 7).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

198

MS (EI) m/z : 360 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, br.s), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.18 (1H, br.s), 4.65-4.55 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 2.77 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.63-2.48 (4H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 9. *cis*-3-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]cyclobutyl

5 azide

To a stirred solution of *trans*-3-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]cyclobutanol (step 8, 572 mg, 1.6 mmol), triphenylphosphine (623 mg, 2.4 mmol) and diphenylphosphoryl azide (DPPA) (655 mg, 2.4 mmol) in THF (8 mL) was added diethyl azodicarboxylate (415 mg, 2.4 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h, then the mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 506 mg (83%) of the title compound as colorless solids: MS (EI) m/z : 385 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, br.s), 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, br.s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.37-3.25 (1H, m), 2.89-2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.34-2.23 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

STEP 10. *cis*-3-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-

20 yl)phenyl]cyclobutylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from *cis*-3-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]cyclobutyl azide (step 9).

MS (EI) m/z : 359 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (1H, br.s), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (1H, br.s), 3.55-3.43 (1H, m), 3.24-3.12 (1H, m), 2.87-2.73 (4H, m), 1.91-1.80 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

199

STEP 11. 5,6-Dichloro-2-ethyl-1-(4-{cis-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}cyclobutyl}phenyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step

- 5 10 of Example 1 from *cis*-3-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]cyclobutylamine (step 10).

MS (ESI) m/z 557 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85 (1H, br.s), 7.79 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, br.s), 4.35-4.26 (1H, m), 3.35-3.25 (1H, m), 2.93-2.83 (2H, m),
10 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.46 (3H, s), 2.19-2.07 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 100

5,6-DICHLORO-1-(4-{[1,1-DIMETHYL-2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL}PHENYL)-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOLE

- 15 STEP 1. 2-[4-(4,5-Dichloro-2-nitroanilino)phenyl]-2-methylpropanenitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4,5-trichloronitroaniline and 2-(4-aminophenyl)-2-methylpropanenitrile (Axton, C.A.; et al. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1*, 1992, 17, 2203).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.38 (1H, br), 8.31 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.58 Hz), 7.30-7.22 (3H, m), 1.75 (6H, s).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]-2-methylpropanenitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-(4,5-dichloro-2-nitroanilino)phenyl]-2-

- 25 methylpropanenitrile (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 5.22 (2H, s), 1.62 (6H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

200

STEP 3. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]-2-methylpropanenitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]-2-

5 methylpropanenitrile (step 2) and propionyl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.89 (6H, s), 1.42 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 4. 5,6-Dichloro-1-(4-{[1,1-dimethyl-2-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl}phenyl)-2-ethyl-1*H*-benzimidazole

10 A mixture of 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]-2-methylpropanenitrile (step 3, 102 mg, 0.28 mmol), PtO₂ (one portion), chloroform (0.5 mL) in ethanol (15 mL) was stirred under hydrogen atmosphere (4.5 Kg/cm²) at room temperature. After 8 h, the mixture was filtered through a
15 pad of Celite, and the filtrate was concentrated. The residue was suspended in dichloromethane (10 mL). To the suspension was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (0.3 mL, 1.96 mmol), and triethylamine (0.3 mL, 2.1 mmol) at room temperature. After 0.5 h, the mixture was concentrated. The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and washed with 10% aqueous citric
20 acid (50 mL), water (50 mL), and brine (50 mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (ethyl acetate/hexane = 2:1) to give 62 mg (37%) of the title compound as white solids:
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83 (1H, s), 7.67 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.55 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.38-7.22 (4H, m), 7.18 (1H, s), 3.45 (1H, br), 2.76 (2H, q, J=8.4 Hz), 2.34 (3H,
25 s), 1.37 (6H, s), 1.31 (3H, t, J=8.2 Hz).

EXAMPLE 101

STEP 1. Ethyl [4-(4,5-dichloro-2-nitroanilino)phenyl]acetate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

201

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from ethyl 2,4,5-trichloronitrobenzene and 4-aminophenylacetate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.41 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.66 (2H, s), 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz).

5 STEP 2. Ethyl [4-(2-Amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from ethyl [4-(4,5-dichloro-2-nitroanilino)phenyl]acetate (step 1).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.16 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.86 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=7.1 Hz), 5.12 (1H, br.s), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.79 (2H, br.), 3.54 (2H, s), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz).

STEP 3. Ethyl [4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]acetate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from ethyl [4-(2-amino-4,5-dichloroanilino)phenyl]acetate (step 2) and propionyl chloride.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 4.22 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.75 (2H, s), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz).

STEP 4. [4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]acetic acid

20 To a stirred solution of ethyl [4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]acetate (step 3, 1.30 g, 3.4mmol) in methanol was added 2N aqueous NaOH (3.4 mL) at room temperature. After 1 h, the mixture was concentrated and the residue was diluted in water (200 mL) and the mixture was washed with diethyl ether (100 mL). The aqueous layer was acidified with 2N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate/THF (v/v, 1:1, 300 mL). The organic
25 extract was washed with water (200 mL), brine (200 mL), and dried (MgSO₄). Removal of solvent gave 1.02 g (86%) of the title compound as a white powder.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

202

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.94 (1H, s), 7.56-7.45 (4H, m), 7.26 (1H, s), 3.72 (2H, s), 2.72 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]acetamide

A mixture of [4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]acetic acid (step 4, 0.81 g, 2.3 mmol) and thionyl chloride (10 mL) was stirred for 0.5 h, and concentrated. To the residue was added ammonium hydroxide (28% NH₃ in water, 50 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate/THF (v/v, 1:1, 200 mL). The extract was washed with brine (2 x 100 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (20:1) to give 349 mg (44%) of the title compound as yellow solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.58 (1H, br), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.00 (1H, br), 3.51 (2H, s), 2.71 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(5,6-Dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-N'-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]acetamide

A mixture of 2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]acetamide (step 5, 105 mg, 0.30 mmol), *p*-toluenesulfonyl isocyanate (0.07 mL, 0.45 mmol), toluene (10 mL) and THF (5 mL) was heated at reflux temperature. After 6 h, an additional 0.1 mL of *p*-toluenesulfonyl isocyanate was added and the mixture was heated for 3 h. The mixture was cooled and left at room temperature for 2 days. The mixture was concentrated and the residue was purified by preparative TLC (ethyl acetate) to afford 150 mg (92%) of the title compound as colorless amorphous solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.78 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.84 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 3.78 (2H, s), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 102

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

203

5,6-DICHLORO-1-[4-{2-[[{(4-METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL]PHENYL]-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[4-(5,6-Dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl formate

- 5 A mixture of 2-[(4,5-dichloro-2-anilino)phenyl]ethanol (450 mg, 1.42 mmol) and formic acid (7 mL) was stirred at reflux for 4 h. After cooling, the mixture was made basic with 2N aqueous NaOH and extracted with ethyl acetate (50 mL). The extracts was dried (MgSO₄) to afford 480 mg (quant.) of the title compound as a brown oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.49-7.41 (4H, m), 4.47 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.10 (2H, t, J=6.8 Hz).

STEP 2. 2-[4-(5,6-Dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl formate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.49-7.40 (4H, m), 3.97 (2H, q, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 3. 2-[4-(5,6-Dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 2).

MS (EI) m/z 332 (M⁺).

STEP 4. 2-[4-(5,6-Dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

204

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.45-7.38 (4H, m), 3.06 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 5. 5,6-Dichloro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.58 (1H, s), 7.38 (4H, s), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.72 (1H, m), 3.56 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.38 (3H, s).

EXAMPLE 103

5,6-DICHLORO-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 5,6-dichloro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole (Example 102).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.50-7.44 (4H, m), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.02 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.16 (3H, s); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1516, 1487, 1450, 1128, 1084 cm⁻¹.

EXAMPLE 104

- 25 6-CHLORO-5-TRIFLUOROMETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

205

STEP 1. 2-[(5-Chloro-4-trifluoromethyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-dichloro-5-trifluoromethylnitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.69 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 2. 2-[(2-Amino-5-chloro-4-trifluoromethylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(5-chloro-4-trifluoromethyl-2-

- 10 nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.17-7.15 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.92-6.88 (2H, m), 5.48 (1H, br.s), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.83 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-5-chloro-4-trifluoromethylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) 424 (M⁺).

STEP 4. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-

- 20 yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 4.03-3.98 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

206

STEP 5 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azido

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

(step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 3.63 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 6 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.23 (1H, s), 3.11 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7 2-Ethyl-6-chloro-5-trifluoromethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino[ethyl]phenyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.26 (4H, m), 7.18 (1H, s), 6.76 (1H, m), 3.59 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 105

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

207

6-CHLORO-2-ETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1-*H*-[4-[[[4-METHYLPHENYL]SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 5 Example 2 from 2-ethyl-6-chloro-5-trifluoromethyl-1-(4-{2-[[[4-methylphenyl]sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole (Example 104).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.15 (1H, s), 7.59 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.46-7.39 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.12 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 3.15 (2H, m), 2.78-2.71 (4H, m), 1.24 (3H, t, *J*=7.5 Hz); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 1601, 1518, 1431, 1398, 1348, 1306, 1128, 1084 cm⁻¹.

EXAMPLE 106

4-(6-CHLORO-2-ETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENETHYL-(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 104).

mp 170-173 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, s), 7.94-7.91 (2H, m), 7.41-7.24 (6H, m), 7.19 (1H, s), 4.39 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 3.04 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.78 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, *J*=7.6 Hz); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 1746, 1518, 1342, 1232, 1159, 1132, 1086 cm⁻¹.

EXAMPLE 107

4-(6-CHLORO-2-ETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENETHYL-(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE, SODIUM SALT

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 106).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

208

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.47 (4H, s), 7.34 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.1 Hz), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.28 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 108

5 5-CHLORO-6-METHYL-1-[(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYL}AMINO)ETHYL]PHENYL]-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-[(4-Chloro-5-methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,5-dichloro-4-methylnitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.40 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 3.93-3.91 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.29 (3H, s)

15 STEP 2. 2-[(2-Amino-4-chloro-5-methylanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(4-chloro-5-methyl-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.80 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.77 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.21 (3H, s).

20 STEP 3. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[(2-amino-4-chloro-5-methylanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

MS (EI) m/z 370 (M⁺).

25 STEP 4. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

209

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-[4-(5-Chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 3.10 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 2-Ethyl-5-chloro-6-methyl-1-(4-{2-[[[4-(methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(5-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 6).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

210

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75-7.72 (3H, m), 7.38-7.23 (6H, m), 6.91 (1H, s), 6.73-6.69 (1H, m), 3.62-3.55 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 109

5 5-CHLORO-6-METHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 2 from 2-ethyl-5-chloro-6-methyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl}amino)ethyl}phenyl)-1H-benzimidazole
10 (Example 108).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.41-7.35 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.05 (1H, s), 3.17-3.15 (2H, m), 2.75-2.65 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1456,

15 1402, 1128, 1084, 1001 cm⁻¹.

EXAMPLE 110

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-5-[(METHYL SULFONYLAMINO)-1H-BENZIMIDAZOLE

20 STEP 1. 2-[4-(5-Chloro-2,4-dinitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-dichloro-1,5-dinitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.81 (1H, br.s), 9.07 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 2-[4-(2-Amino-5-chloro-4-nitroanilino)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

211

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 40 from 2-[4-(5-chloro-2,4-dinitroanilino)phenyl]ethanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.54 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=8.6 Hz), 5.76 (1H, br.s), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.65 (2H, br.s), 2.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 1.28 (1H, s).

5 STEP 3. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-5-chloro-4-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 2) and propionyl chloride.

10 TLC Rf = 0.8 (hexane/ethyl acetate = 1:2).

STEP 4. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-5-chloro-4-nitroanilino)phenyl]ethyl propionate (step 3).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.34 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.19 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.62 (1H, s), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 5. 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.34 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 3.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

212

STEP 6. 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 89 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazole (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.02 (1H, s), 3.96 (2H, br.s), 3.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. N-{6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 40 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamine (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.50 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.13 (1H, s), 3.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.97 (3H, s), 2.71 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. N-{1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}methanesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from N-{6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}methanesulfonamide (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, s), 6.78 (1H, s), 3.63 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.98-3.05 (5H, m), 2.77 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 9. N-{1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}methanesulfonamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

213

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from *N*-{1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}methanesulfonamide (step 8).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 3.33 (2H, br.s), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.96 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 10: 6-Chloro-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl]-5-[(methylsulfonyl)amino]-1*H*-benzimidazole

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from *N*-{1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}methanesulfonamide (step 9).

- mp 101-123 °C; MS (ESI) m/z 590 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.33 (4H, m), 7.16 (1H, s), 6.68 (1H, br.s), 3.58 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.93-2.98 (5H, m), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.45 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1654, 1517, 1467, 1336, 1151, 1089, 972 cm⁻¹.

EXAMPLE 11

6-CHLORO-2-ETHYL-1-[4-{2-[(4-

- METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL]PHENYL]-5-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDE

STEP 1: 2-Chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-5-nitrobenzonitrile

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-dichloro-5-nitrobenzonitrile (Grivsky, E.M.; Hitchings, G.H. *Ind. Chim. Belge.*, 1974, 39, 490.) and 4-aminophenylethyl alcohol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

214

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.81 (1H, br.s), 8.56 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.15 (1H, s), 3.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.2 Hz), 1.62 (1H, br.s).

STEP 2. 5-amino-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzonitrile

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-5-nitrobenzonitrile (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.23 (4H, d, J=8.3 Hz), 6.99-7.33 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.56 (1H, br.s), 2.87 (2H, t, J=6.1 Hz).

- 10 STEP 3. 2-[4-(6-chloro-5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 5-amino-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzonitrile (step 2) and propionyl chloride.

- 15 TLC Rf= 0.5 (hexane/ethyl acetate = 1:2).

STEP 4. 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-5-cyano-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-

- 20 yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.89 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

- 25 To a mixture of 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile (step 4, 2.4 g, 7.4 mmol), DMSO (0.7 mL, 8.8

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

215

mmol) and methanol (100 mL) was added 30% aqueous hydrogen peroxide (1.3 mL, 11 mmol) and 0.2 M aqueous NaOH (0.7 mL, 0.14 mmol). The mixture was stirred at 50 °C for 2 h. The solvent was removed and the resulting precipitates were collected by filtration. The precipitates were washed with water and dried under reduced pressure to give 1.9 g (76%) of the title compound as pale pink solids: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (1H, br.s), 7.61 (1H, s), 7.33-7.40 (4H, m), 6.95 (1H, s), 4.64 (1H, bc.s), 3.59 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.62 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 6. 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 5).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.71 (1H, br.s), 7.62 (1H, s), 7.36-7.47 (5H, m), 6.95 (1H, s), 3.85 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.63 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 6).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.80 (1H, br.s), 7.71 (1H, s), 7.46-7.57 (5H, m), 7.04 (1H, s), 3.65 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.98 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 8. 1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

216

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.39-7.50 (5H, m), 7.08 (1H, s), 2.49-2.89 (6H, m), 1.21 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 9. 6-Chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 8).

mp 152-163 °C; MS (ESI) *m/z* 540 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.81 (1H, br.s), 7.72-7.75 (3H, m), 7.51 (1H, br.s), 7.33-7.44 (6H, m), 7.06 (1H, s), 3.26 (2H, br.s), 2.68-2.80 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz); IR (KBr) *v*_{max} 3395, 1664, 1519, 1396, 1161, 1089, 991 cm⁻¹.

EXAMPLE 112

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID

A mixture of 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (Example 111, 140 mg, 0.26 mmol) and KOH (63 mg, 0.8 mmol) in methanol (10 mL) was stirred at 100 °C for 1 day. The mixture was poured into water, acidified with 2N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

217

(10:1) to afford 36 mg (25%) of the title compound as white solids: mp 145-150 °C; MS (ESI) m/z 541 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.10 (1H, s), 7.76 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 7.36-7.47 (6H, m), 7.10 (1H, s), 3.28 (2H, m), 2.69-2.81 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.24 (3H, t, *J*=7.5 Hz); IR (KBr) ν_{max} : 3450, 1701, 1517, 1340, 1163, 1091, 900 cm⁻¹.

EXAMPLE 113

N-[6-chloro-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyl}amino]ethyl}phenyl]-1/*H*-benzimidazol-5-yl]acetamide

10 STEP 1. *N*-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1/*H*-benzimidazol-5-yl]acetamide

To a solution of 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1/*H*-benzimidazol-5-ylamine (step 6 of Example 110, 100 mg, 0.3 mmol) in pyridine (7 mL) was added dropwise acetyl chloride (0.03 mL, 0.33 mmol) under nitrogen atmosphere at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The mixture was poured into water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (30 mL), brine (30 mL), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:3) to afford 110 mg (98%) of the title compound as white solids: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.56 (1H, br.s), 7.45 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 3.82 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 2.77 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

25 STEP 2. *N*-[1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1/*H*-benzimidazol-5-yl]acetamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

218

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-{6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}acetamide (step 1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.66 (1H, s), 7.55 (1H, br.s), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.11 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 3. *N*-{1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}acetamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from *N*-{1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}acetamide (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.66 (1H, s), 7.55 (1H, br.s), 7.42 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, s), 3.08 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 4. *N*-[6-Chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]acetamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from *N*-{1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}acetamide (step 3).

mp 125-133 °C; MS (ESI) *m/z* 554 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.64 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, br.s), 7.25-7.39 (1H, s), 7.08 (1H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.41 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1676, 1517, 1240, 1161, 1089, 1018, 972 cm⁻¹.

EXAMPLE 14

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

219

6-ETHYL-5-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO-CARBONYL}AMINO)ETHYL)PHENYL-5H-[1,3]DIOXOL-4,5-yl]BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 2-{4-[(6-Nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]phenyl}ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxol and 4-bromophenylethyl alcohol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.07 (1H, br.s), 7.62 (1H, s), 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.58 (1H, s), 5.98 (2H, s), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.6 Hz).

10 STEP 2. 2-{4-[(6-Amino-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]phenyl}ethanol (step 1).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.60 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.39 (1H, s), 5.87 (2H, s), 4.96 (1H, br.s), 3.80 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.64 (2H, br.s), 2.76 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 3. 2-{4-[(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxol-4,5-yl)benzimidazol-5-yl]phenyl}ethyl propionate

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(6-amino-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]phenyl}ethanol (step 2) and propionyl alcohol.

TLC Rf = 0.5 (hexane/ethyl acetate = 1:2).

STEP 4. 2-{4-[(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxol-4,5-yl)benzimidazol-5-yl]phenyl}ethanol

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[(6-amino-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]phenyl}ethyl propionate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

220

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 6.53 (1H, s), 5.94 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 5. 5-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-

5-/benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-/benzimidazol-5-yl)phenyl]ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.94 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-[4-(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-/benzimidazol-5-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 5-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-/benzimidazole (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, s), 6.53 (1H, s), 5.93 (2H, s), 3.60 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 7. 2-[4-(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-/benzimidazol-5-yl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-/benzimidazol-5-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.19 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.93 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

221

STEP 8. 6-Ethyl-5-(4-{2-(((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-5-yl)phenyl]ethylamine (step 7).

MS (ESI) m/z 507 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.75 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.35-7.37 (6H, m), 7.16 (1H, s), 6.55 (1H, s), 5.97 (2H, s), 2.76 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.65 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.50 (2H, br.s), 2.34 (3H, s), 1.18 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

10 EXAMPLE 115

6-ETHYL-5-(4-{2-(((4-METHYLPHENYL)SULFONYL)AMINO)CARBONYL)AMINO}ETHYL)PHENYL)-5H-[1,3]DIOXOLO[4,5-f]BENZIMIDAZOLE, SODIUM SALT

The title compound was prepared according to the procedure described in

15 Example 2 from 6-ethyl-5-(4-{2-(((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazole (Example 114).

mp 140-155 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3384, 2873, 1600, 1519, 1460, 1155, 1128, 1085, 1037, 945, 813 cm^{-1} .

20 EXAMPLE 116

2-ETHYL-1-(4-{2-(((4-METHYLPHENYL)SULFONYL)AMINO)CARBONYL)AMINO}ETHYL)PHENYL)-6,7-DIHYDRO-1H-[1,4]DIOXINO[2,3-f]BENZIMIDAZOLE
STEP 1. 7-Nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine

25 To a mixture of 6,7-dinitro-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin (Takakis, I.M.; Hadjimihalakis, P.M. *J. Heterocyclic. Chem.*, 1991, 28, 625, 13 g, 57.8 mmol) and acetic acid (150 mL) was added iron powder (9.6 g, 172.5 mmol) at room

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

222

temperature, then the mixture was refluxed for 30 min. After cooling, the mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 1:1 to 1:2) to afford 3.22 g

- 5 (28%) of the title compound as orange solid: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (1H, s), 6.23 (1H, s), 5.85 (2H, br.s), 4.19-4.33 (4H, m).

STEP 2. 2-{4-[(7-Nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]phenyl}ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine (step 1) and
10 4-bromophenylethyl alcohol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.64 (1H, s), 4.20-4.31 (4H, m), 3.89 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=6.4$ Hz).

STEP 3. 2-{4-[(7-Amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]phenyl}ethanol

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-{4-[(7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]phenyl}ethanol (step 2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02-7.05 (2H, m), 6.62-6.65 (3H, m), 6.33 (1H, s), 5.00 (1H, br.s), 4.15-4.24 (4H, m), 3.79 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.53 (2H, br.s), 2.76 (2H, t, $J=6.6$ Hz).

20

STEP 4. 2-{4-{2-[2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxin-2,3-f]benzimidazol-1-yl}phenyl}ethyl propionate

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]phenyl}ethanol (step 3) and propionyl chloride.

25

TLC $R_f=0.5$ (hexane : ethyl acetate = 1:2).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

223

STEP 5. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-[(7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]phenyl]ethyl propionate (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7.28 (3H, m), 6.58 (1H, s), 4.21-4.27 (4H, m), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 6. 1-[4-(2-Chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26-7.39 (3H, m), 6.58 (1H, s), 4.25 (4H, s), 3.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.20 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazole (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 6.57 (1H, s), 4.21-4.26 (4H, m), 3.59 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 8. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

224

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6,7-dihydro-1*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl azide (step 6).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.740 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.24-7.27 (3H, m), 6.62 (1H, s),
 5 4.21 (4H, s), 3.24-3.26 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.4 Hz),
 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 9. 2-Ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-6,7-dihydro-1*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]benzimidazole

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-6,7-dihydro-1*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]benzimidazol-1-yl)phenyl]ethylamine (step 8).

- MS (ESI) m/z 521 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.31 (7H, m), 6.64 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 4.24 (4H, s), 3.56 (2H, t, J=6.9 Hz),
 15 2.90 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 117

2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYLAMINO)ETHYL}PHENYL)-6,7-DIHYDRO-1*H*-[1,4]DIOXINO[2,3-*f*]BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

- The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino)ethyl}phenyl)-6,7-dihydro-1*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]benzimidazole (Example 116).

mp 162-173 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.83 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (1H, s), 6.68

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

225

(1H, s), 4.42 (4H, s), 3.38 (2H, br.s), 2.94 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.49 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3360, 2875, 1596, 1516, 1468, 1335, 1167, 1130, 1064, 920 cm^{-1} .

EXAMPLE 118-EXAMPLE 161

- 5 The compounds disclosed hereinafter were prepared according to the following procedure: To a solution of requisite commercially available sulfonamide (0.05 mmol) in DMF (1 mL) was added a suspension of NaH (0.1 mmol) in DMF (0.5 mL) and the mixture was shaken for 5 min. To this mixture was added a solution of phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-
- 10 yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18, 7 mg, 0.05 mmol) in DMF (0.5 mL), and the mixture was shaken at room temperature for 30 min. After removal of DMF by nitrogen blow, the residue was dissolved in water (3 mL) and loaded onto a 0.5g/3mL BondElute SCX. The solid phase was washed with MeOH (5 mL), and then eluted with 10% HCl/MeOH (3 mL). The eluate was
- 15 concentrated under reduced pressure to give the title compound.

EXAMPLE 1183-(4-[2-({(3,4-DICHLOROPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO)ETHYL
PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,

- 20 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 546.6 (M + H)⁺.EXAMPLE 1192-ETHYL-3-(4-[2-({(3-NITROPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO)ETHYL]PHE

- 25 NYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 523.3 (M + H)⁺.EXAMPLE 120

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

226

- 3-(4-{2-[{[(4-
CHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO}ETHYL}PH
ENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE
- 5 MS (ESI) m/z 512.5 (M + H)⁺.
EXAMPLE 121
2-ETHYL-3-(4-{2-[{[(4-
NITROPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO}ETHYL)PHE
NYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE
- 10 MS (ESI) m/z 523.3 (M + H)⁺.
EXAMPLE 122
N-[4-{[(2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-
YL)PHENYL]ETHYL)AMINO}CARBONYL]AMINO}SULFONYL]PHENY
L]-2,2-DIMETHYLPROPANAMIDE, HYDROCHLORIDE
- 15 MS (ESI) m/z 577.5 (M + H)⁺.
EXAMPLE 123
3-(4-{2-[{[(2-
CHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO}ETHYL}PH
ENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE
- 20 MS (ESI) m/z 512.4 (M + H)⁺.
EXAMPLE 124
3-(4-{2-[{[(3-
CHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO}ETHYL)PH
ENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE
- 25 MS (ESI) m/z 512.5 (M + H)⁺.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

227

EXAMPLE 125

3-(4-{2-[(5-CHLORO-2-THIENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE.

5 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 518.6 (M + H)⁺.

EXAMPLE 126

3-(4-{2-[(5-BROMO-2-THIENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE.

10 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 564.2 (M + H)⁺.

EXAMPLE 127

2-ETHYL-3-(4-{2-[(2-METHYL-5-NITRO-PHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

15

MS (ESI) m/z 537.3 (M + H)⁺.

EXAMPLE 128

3-(4-{2-[(3,4-DIMETHOXYPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE.

20

HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 538.4 (M + H)⁺.

EXAMPLE 129

25 3-(4-{2-[(4-BUTYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

228

NYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 534.5 (M + H)⁺.

EXAMPLE 130

- 5 2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-
METHOXYPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)
PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 508.4 (M + H)⁺.

- 10 EXAMPLE 131

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-(2-{[(5-(PHENYLSULFANYL)-2-
THIENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)PHENYL]-
3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 592.4 (M + H)⁺.

- 15 EXAMPLE 132

3-(4-{2-[(3,5-
DICHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)
PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

- 20 MS (ESI) m/z 546.6 (M + H)⁺.

EXAMPLE 133

3-(4-{2-[(2-
BROMOPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)PH
ENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

- 25 EXAMPLE 134

MS (ESI) m/z 558.0 (M + H)⁺.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

229

- 3-(4-{2-[(4,5-DICHLORO-2-THIENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE
- 5 MS (ESI) m/z 552.6 ($M + H$)⁺.
EXAMPLE 135
- 3-(4-{2-[(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE
- 10 MS (ESI) m/z 638.8 ($M + H$)⁺.
EXAMPLE 136
- 3-(4-{2-[(5-CHLORO-1,3-DIMETHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE
- 15 MS (ESI) m/z 530.3 ($M + H$)⁺.
EXAMPLE 137
- 3-(4-{2-[(2,4-DIMETHYL-1,3-THIAZOL-5-YL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE
- 20 MS (ESI) m/z 523.2 ($M + H$)⁺.
EXAMPLE 138
- 25 3-(4-{2-[(4-CYANOPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

230

NYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 503.2 (M + H)⁺.

EXAMPLE 139

- 5 3-(4-[2-((3,4-
DIFLUOROPHENYL)SULFONYLAMINO)CARBONYLAMINO]ETHYL)-
PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 514.3 (M + H)⁺.

- 10 EXAMPLE 140

3-(4-[2-((2,5-DICHLORO-3-
THIENYL)SULFONYLAMINO)CARBONYLAMINO]ETHYL)PHENYL)-
2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

- 15 MS (ESI) m/z 552.3 (M + H)⁺.

EXAMPLE 141

N-[5-((3-(2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-2-
YL)PHENYL]ETHYL)AMINO)CARBONYLAMINO)SULFONYL)-1,3,4-
THIADIAZOL-2-YL]ACETAMIDE, HYDROCHLORIDE

- 20 MS (ESI) m/z 543.0 (M + H)⁺.

EXAMPLE 142

3-(4-[2-((4-CHLORO-3-
NITROPHENYL)SULFONYLAMINO)CARBONYLAMINO]ETHYL)PHE-
NYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

- 25 MS (ESI) m/z 557.2 (M + H)⁺.

EXAMPLE 143

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

231

3-[4-(2-[[[4-(
 BUTOXYPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL)AMINO]ETHYL]PH
 ENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE
 HYDROCHLORIDE

5 MS (ESI) m/z 550.4 (M + H)⁺.

EXAMPLE 144

3-[4-(2-[[[2,6-DICHLORO-4-
 (TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMI
 NO]ETHYL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-

10 *b*]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 614.4 (M + H)⁺.

EXAMPLE 145

3-[4-(2-[[[4-(1-
 ADAMANTYL)PHENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]ETH
 15 YL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE,
 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 612.4 (M + H)⁺.

EXAMPLE 146

3-[4-(2-[[[4,5-DIBROMO-2-
 20 THIENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYL)AMINO]ETHYL]PHENYL]-
 2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE,
 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 642.0 (M + H)⁺.

EXAMPLE 147

25 2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-(2-[[[5-(2-THIENYL)SULFANYL]-2-
 THIENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-
 3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

232

MS (ESI) m/z 598.2 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 1483-(4-{2-[{[(4-TERT-BUTYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}{CARBONYL}AMINO}ETHYL)PHE5 NYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE,HYDROCHLORIDEMS (ESI) m/z 534.4 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 1493-(4-{2-[{[(4-AMINO-3-10 CHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}{CARBONYL}AMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE,HYDROCHLORIDEMS (ESI) m/z 527.3 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 15015 2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[{[(2,4,5-TRICHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO}{CARBONYL}AMINO}ETHYL{PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE, HYDROCHLORIDEMS (ESI) m/z 580.4 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 15120 3-(4-{2-[{[(2,5-DIMETHOXYPHENYL)SULFONYL]AMINO}{CARBONYL}AMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE,HYDROCHLORIDEMS (ESI) m/z 538.3 ($M + H$)⁺.25 EXAMPLE 1523-(4-{2-[{[(6-ETHOXY-1,3-BENZOTHAZOL-2-YL)SULFONYL]AMINO}{CARBONYL}AMINO}ETHYL)PHENYL)-2-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

233

ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 579.1 (M + H)⁺.

EXAMPLE 153

- 5 3-[4-(2-[[[(2-AMINO-4-
CHLOROPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 527.2 (M + H)⁺.

- 10 EXAMPLE 154

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-(2-[[[5-(2-THIENYLSULFONYL)-2-
THIENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-
3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 630.2 (M + H)⁺.

- 15 EXAMPLE 155

3-[4-(2-[[[2-CHLORO-5-
(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMI-
NO]ETHYL]PHENYL]-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-
b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

- 20 MS (ESI) m/z 580.2 (M + H)⁺.

EXAMPLE 156

3-[4-[2-[[[(2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-
YLSULFONYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-2-
ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,

- 25 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 536.2 (M + H)⁺.

EXAMPLE 157

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

234

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-[4-(2-[[[2-(
 (PHENYL)SULFONYL]PHENYL]SULFONYL)AMINO]CARBONYLAMINO)
 O]ETHYL]PHENYL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE
 MS (ESI) m/z 586.3 (M + H)⁺.

5 EXAMPLE 158

3-(4-{2-[[[4-CHLORO-2,5-
 DIMETHYLPHENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}
 PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
 HYDROCHLORIDE

10 MS (ESI) m/z 540.3 (M + H)⁺.

EXAMPLE 159

3-(4-{2-[[[3-BROMO-5-CHLORO-2-
 THIENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL)-
 2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,

15 HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 598.1 (M + H)⁺.

EXAMPLE 160

2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[[[4-
 VINYLPHENYL]SULFONYL]AMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHE-
 20 NYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, HYDROCHLORIDE

MS (ESI) m/z 504.4 (M + H)⁺.

EXAMPLE 161

METHYL 2,4-DICHLORO-5-[[[2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-
 IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-

25 YL)PHENYL]ETHYL)AMINO]CARBONYLAMINO]SULFONYLBENZO
 ATE, HYDROCHLORIDEMS (ESI) m/z 604.5 (M + H)⁺.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

235

EXAMPLE 162-Example 194

The compounds disclosed hereinafter were prepared according to the following procedure: To a mixture of requisite commercially available carbonic acid and dichloromethane was added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, hydrochloride (WSC) (0.05 mmol, 0.5 mL), then to the reaction mixture was added a solution of 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl}anilino)pyridine* (0.038 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 days at room temperature, then stirred for an additional 1 day at 40 °C. After removal of the solvent, the residue was dissolved in MeOH (1 mL) and the solution was filtered through a membrane filter. The filtrate was purified by preparative LC/MS (Shiseido capcell pack UG80 C18 (4.6 x 50mm) eluting with MeOH/0.1%HCOOH (v/v, 20/80 to 90/10)) to give the title compound.

*3-Amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[(4-

methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl}anilino)pyridine was prepared as follows;

STEP 1, 3-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}propanoic acid

To a solution of 2-chloro-4,6-dimethyl-3-nitropyridine (17.9 g, 96 mmol) and methyl 3-(4-aminophenyl)propanoate (19 g, 96 mmol) in DMSO (100 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (26 g, 200 mmol), and the reaction mixture was heated at 140 °C overnight. The reaction mixture was partitioned between water (400 mL) and ethyl acetate/toluene (v/v, 2:1, 300 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate/toluene (v/v, 2:1, 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. To a solution of residual oil in methanol (100 mL) was added 2 *N* aqueous NaOH (150 mL, 300 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The volatile component was

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

236

removed under reduced pressure and the residue was washed with ethyl acetate (200 mL). The aqueous phase was acidified with 2N hydrochloric acid (200 mL, 400 mmol) and extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The extracts were washed with brine (200 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to give 23.2 g (77%) of the title compound as pale brown solids.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.57 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.52 (1H, s), 2.95 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.66 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.43 (3H, s).

STEP 2. Phenyl 2-[(4-{(4,6-dimethyl-3-nitro-2-

pyridinyl)amino]phenyl]ethylcarbamate

To a stirred solution of 3-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}propanoic acid (step 1, 10 g, 31.7 mmol) in dioxane (200 mL) was added diphenylphosphoryl azide (DPPA) (7.54 mL, 35 mmol) and triethylamine (4.87 mL, 35 mmol). The reaction mixture was heated at 120 °C for 2 h. To the reaction mixture was added phenol (6.6 g, 70 mmol) and the reaction mixture was refluxed. After 3 h, to the reaction mixture was added an additional amount of phenol (3.3 g, 35 mmol). The resulting mixture was heated under reflux temperature overnight. The volatile component was removed and the residue was partitioned between aqueous 10% aqueous citric acid (200 mL) and ethyl acetate (300 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (300 mL). The combined organic extracts were washed with water (300 mL) and brine (300 mL), then dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc (2:1) to afford 10.3 g (77%) of the title compound as orange solids.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

237

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.60 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38-7.32 (2H, m), 7.24-7.16 (3H, m), 7.14-7.09 (2H, m), 6.54 (1H, s), 5.06 (1H, br.s), 3.58-3.50 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.56 (3H, s), 2.44 (3H, s).

STEP 3. 4,6-Dimethyl-2-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)anilino)-3-nitropyridine

- 5 To a stirred solution of phenyl 2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethylcarbamate (step 2, 10.0 g, 24.6 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (6.3 g, 36.8 mmol) in DMF (100mL) was added sodium hydride (2.0 g, 50 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature
 10 for 1 h. The reaction mixture was poured into water (300 mL) and extracted with ethyl acetate/toluene (v/v, 2:1, 2x 300 mL). The organic extracts were washed with water (100 mL) and brine (200 mL), then dried (Na₂SO₄). Removal of the solvent gave crude product. Recrystallization from ethyl acetate gave 9.6 g (81%) of the title compound as brown solids. The mother liquor was
 15 concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 1.9 g (16%) of the title compound as brown solids.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.75 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.62-6.50 (2H, m), 3.55-
 20 3.42 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.56 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.39 (3H, s).

STEP 4. 3-Amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)anilino)pyridine

- To a solution of 4,6-dimethyl-2-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)anilino)-3-nitropyridine
 25 (step 3, 11.4 g, 23.6 mmol) in methanol (250 mL) was added 10% Pd-C (2.0 g). The resulting mixture was stirred under the medium pressure of hydrogen (4.0 kgf/cm²) for 4 h. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

238

concentrated. The residue was recrystallized from ethyl acetate to afford 9.0 g (85%) of the title compound as off white solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.69 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.00-6.95 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.24 (1H, br.s), 3.44-3.38 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.39 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.19 (3H, s).

EXAMPLE 162

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINOETHYL}PHENYL)-2-[3-OXO-3-(2-THIENYL)PROPYL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 602.48 (M + H)⁺.

EXAMPLE 163

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYAMINOETHYL}PHENYL)-2-(PHENOXYMETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 570.5 (M + H)⁺.

EXAMPLE 164

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYAMINOETHYL}PHENYL)-2-[2-(3-PYRIDINYL)ETHYL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 569.49 (M + H)⁺.

EXAMPLE 165

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYAMINOETHYL}PHENYL)-2-[2-(3-PYRIDINYL)ETHYL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

239

ENYL)-2-(3-OXO-3-PHENYLPROPYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE,
FORMATE

MS (ESI) m/z 596.28 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 166

- 5 5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO; CARBONYL}AMINO)ETHYL; PH
ENYL)-2-(3-PHENYLPROPYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE
 MS (ESI) m/z 582.52 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 167

- 10 2-ETHOXYMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO; CARBONYL}AMINO)ETHYL; PH
ENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE
 MS (ESI) m/z 522.46 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 168

- 15 5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO; CARBONYL}AMINO)ETHYL; PH
ENYL)-2-[(PHENYLSULFANYL)METHYL]-3H-IMIDAZO[4,5-
b]PYRIDINE, FORMATE
 MS (ESI) m/z 586.49 ($M + H$)⁺.

20 EXAMPLE 169

- 5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO; CARBONYL}AMINO)ETHYL; PH
ENYL)-2-PENTYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE
 MS (ESI) m/z 534.51 ($M + H$)⁺.

25 EXAMPLE 170

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

240

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(2-PHENYLETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE
MS (ESI) m/z 568.51 ($M + H$)⁺.

5 EXAMPLE 171

2-(3-BUTYNYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE
MS (ESI) m/z 516.45 ($M + H$)⁺.

10 EXAMPLE 172

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(3-THIENYLMETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

15 MS (ESI) m/z 560.44 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 173

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(4-PENTYNYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

20 MS (ESI) m/z 530.46 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 174

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(2-THIENYLMETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

25 EXAMPLE 175MS (ESI) m/z 560.44 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 175

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

241

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(3-PYRIDINYLMETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

5 MS (ESI) m/z 555.48 (M + H)⁺.

EXAMPLE 176

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(2E)-2-PENTENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

10 MS (ESI) m/z 532.48 (M + H)⁺.

EXAMPLE 177

2-BENZYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

15 MS (ESI) m/z 554.48 (M + H)⁺.

EXAMPLE 178

2-(CYANOMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

20 MS (ESI) m/z 503.41 (M + H)⁺.

EXAMPLE 179

2-(METHOXYMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

25 MS (ESI) m/z 508.44 (M + H)⁺.

EXAMPLE 180

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

242

2-((4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO)CARBONYLAMINOETHYL)PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 562.33 ($M + H$)⁺.

5 EXAMPLE 181

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINOETHYL)PHENYL)-2-OCTYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 576.37 ($M + H$)⁺.

10 EXAMPLE 182

5,7-DIMETHYL-2-(4-METHYLPENTYL)-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINOETHYL)PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 548.53 ($M + H$)⁺.

15 EXAMPLE 183

2-[(BENZYLOXYMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINOETHYL)PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

MS (ESI) m/z 584.52 ($M + H$)⁺.

20 EXAMPLE 184

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINOETHYL)PHENYL)-2-(2-PHENOXYETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

25 MS (ESI) m/z 584.33 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 185

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

243

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-[3-(2-THIENYL)PROPYL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

5 MS (ESI) m/z 588.5 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 186

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(2-NAPHTHYLMETHYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

10 FORMATE

MS (ESI) m/z 604.37 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 187

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(4-PHENYLBUTYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

15 MS (ESI) m/z 596.42 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 188

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-2-(5-PHENYLPENTYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

20 MS (ESI) m/z 610.45 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 189

2-(2-ETHOXYETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

25 FORMATE

MS (ESI) m/z 536.38 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 190

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

244

2-(2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-2-YLMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-
 [({(4-
 METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO)ETHYL}PH
 ENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

- 5 MS (ESI) m/z 594.45 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 191

2-(CYCLOPROPYLMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
 METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO)ETHYL}PH
 ENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

- 10 MS (ESI) m/z 518.45 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 192

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
 METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO)ETHYL}PH
 ENYL)-2-[2-(METHYLSULFANYL)ETHYL]-3H-IMIDAZO[4,5-
 b]PYRIDINE, FORMATE

- 15 MS (ESI) m/z 538.44 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 193

2-HEXYL-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
 METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO)ETHYL}PH
 ENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

- 20 MS (ESI) m/z 548.44 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 194

5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-
 METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO)ETHYL}PH
 ENYL)-2-(4-PENTENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE, FORMATE

- 25 MS (ESI) m/z 532.42 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 195

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

245

6-CHLORO-5-CYANO-2-ETHYL-1-[4-{2-[4-(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYLPHENYL]-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-

5 carbonitrile

The reaction was carried out according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (Example 111, step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz).

10 STEP 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The reaction was carried out according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 3.64 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 3. 1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The reaction was carried out according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 2).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

246

STEP 4. 6-Chloro-5-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole

The reaction was carried out according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-

5 benzimidazole-5-carbonitrile (step 3).

mp 219-224 °C; IR (KBr) v: 3388, 2229, 1708, 1618, 1514, 1466, 1344, 1161, 1089 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 522 (M+H)⁺, 520 (M-H)⁻; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.38 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31-7.49 (6H, m), 7.32 (1H, s), 6.53 (1H, br.s), 3.26-

10 3.28 (2H, m), 2.69-2.81 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.6 Hz).

THE SYNTHETIC PROCEDURE OF EXAMPLE 196-EXAMPLE 197

The compounds disclosed hereinafter were prepared according to the following procedure: To a mixture of requisite commercially available carbonic acid and dichloromethane (DCM) was added 1-ethyl-3-(3-

15 dimethylaminopropyl)carbodiimide, hydrochloride (WSC) (0.05 mmol, 0.5 mL) followed by a solution of 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl)anilino)pyridine (0.038 mmol) in DCM (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 days at room temperature, then stirred for an additional day at 40 °C. After

20 removal of the solvent, the residue was dissolved in MeOH (1 mL) and the solution was filtered through a membrane filter. The filtrate was purified by preparative LC/MS (Shiseido capcell pack UG80 C18 (20 x 50 mm) eluting with MeOH/0.1%HCOOH (v/v, 20/80 to 90/10) to give the title compound.

EXAMPLE 196

25 *N*-{[(2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(4-METHYLPENTYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL}-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

247

MS (ESI) m/z 548.53 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 197

N-{[(2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(3-OXO-3-PHENYLPROPYL)-3*H*-
IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL}-
4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 596.28 ($M + H$)⁺.THE SYNTHETIC PROCEDURE OF EXAMPLE 198-EXAMPLE 216

The compounds disclosed hereinafter were prepared according to the following procedure: The carboxylic acid (0.06 mmol) was dissolved with *N,N*-diisopropylethylamine (DIEA) (0.106 mmol) and dichloromethane (DCM) (0.3 mL). To this mixture was added 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) (0.06 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (DMF) (0.02 mL). To the reaction were added 3-amino-4, 6-dimethyl-2-{4-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl}enilino]pyridine (0.044 mmol) in DCM (0.3 mL) and DMF (0.08 mL), then *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (0.13 mmol) in DMF (0.25 mL). The reaction solution was stirred for 6hr at room temperature, then heated at 40 °C over night. After removal of the solvent, the residue was dissolved in MeOH (0.8 mL). The solution was loaded onto a Varian BondElute® SCX cartridge (500 mg/3 mL) which was preconditioned with 2 mL of MeOH. The solid-phase matrix was washed with 5 mL of MeOH and then eluted with 2N ammonia/MeOH (3 mL). After the removal of solvent, the product was used for the next step reaction.

The intermediate product of 1st step was dissolved with EtOH (2 mL), then to the reaction solution was added excess 2N aq. NaOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at 40 °C to 70 °C over night. After the reaction finished, the solvent was removed. To the residue was added 2N aq. HCl (1 mL,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

248

adjusted with pH 7.0). The aqueous layer was extracted with DCM (1 mL X 3). The organic layer was concentrated to afford the residue. The crude product was purified by preparative LC/MS (Shiseido capcellpack UG 80 C18 (20 x 50mm) eluting with MeOH/0.1%HCOOH (v/v, 20/80 to 90/10) to give the title compound as a formate.

EXAMPLE 198

N-{5-[5,7-DIMETHYL-3-{4-{2-[[{(4-METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL]-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-2-YL]PENTYL}ACETAMIDE,

FORMATE

MS (ESI) m/z 591.33 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 199

N-{[(2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(5-OXO-5-PHENYLPENTYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO}CARBONYL]-

4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 624.37 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 200

N-{[(2-{4-[2-(2-CYCLOPENTEN-1-YLMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO}CARBONYL]-

4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 544.40 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 201

N-{[(2-{4-[2-(1-CYCLOPENTEN-1-YLMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO}CARBONYL]-

4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 544.40 ($M + H$)⁺.EXAMPLE 202

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

249

(2Z)-3-[5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-2-YL]-N-PROPYL-2-PROPENAMIDE, FORMATE

5 MS (ESI) m/z 575.44 (M + H)⁺.

EXAMPLE 203

N-{[(2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(1-METHYL-3-OXO-3-PHENYLPROPYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

10 MS (ESI) m/z 610.49 (M + H)⁺.

EXAMPLE 204

N-{[(2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(3,3,3-TRIFLUORO-2-METHYLPROPYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

15 MS (ESI) m/z 574.43 (M + H)⁺.

EXAMPLE 205

N-{[(2-{4-[2-[2-(DIETHYLAMINO)ETHYL]-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

20 MS (ESI) m/z 563.49 (M + H)⁺.

EXAMPLE 206

N-{[(2-{4-[2-(4-FLUOROPHENYL)ETHYL]-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

25 MS (ESI) m/z 586.46 (M + H)⁺.

EXAMPLE 207

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

250

3-[5,7-DIMETHYL-3-{4-[2-[[{4-METHYLPHENYL}SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO}ETHYL]PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-2-YL]-*N,N*-DIETHYLPROPANAMIDE, FORMATE

5 MS (ESI) m/z 591.50 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 208

N-{[(2-[4-(5,7-DIMETHYL-2-TETRAHYDRO-3-FURANYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL)ETHYL]AMINO}CARBONYL]-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

10 MS (ESI) m/z 534.41 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 209

N-{[(2-[4-(5,7-DIMETHYL-2-(1-METHYLBUTYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL)ETHYL)AMINO}CARBONYL]-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

15 MS (ESI) m/z 534.45 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 210

N-{[(2-[4-[2-(CYCLOPENTYLMETHYL)-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL)ETHYL]AMINO}CARBONYL]-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

20 MS (ESI) m/z 546.46 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 211

N-{[(2-[4-(5,7-DIMETHYL-2-(2-METHYLCYCLOPROPYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL)ETHYL)AMINO}CARBONYL]-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

25 MS (ESI) m/z 518.41 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 212

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

251

N-{[2-[4-(5,7-DIMETHYL-2-{3-[4-(METHYLOXY)PHENYL]-3-
OXOPROPYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-
YL]PHENYL]ETHYL}AMINO]CARBONYL]-4-
METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

5 MS (ESI) m/z 626.45 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 213

N-{[2-[4-[2-[3-(3,4-DIMETHYLPHENYL)PROPYL]-5,7-DIMETHYL-3*H*-
IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL]ETHYL]AMINO]CARBONYL]-
4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

10 MS (ESI) m/z 610.28 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 214

N-{[2-[4-[2-[(*Z*)-2-(4-FLUOROPHENYL)ETHENYL]-5,7-DIMETHYL-3*H*-
IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL]PHENYL]ETHYL]AMINO]CARBONYL]-
4-METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

15 MS (ESI) m/z 584.41 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 215

N-{[2-[4-(5,7-DIMETHYL-2-[(*Z*)-2-[2-
(METHYLOXY)PHENYL]ETHENYL]-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-
YL]PHENYL]ETHYL]AMINO]CARBONYL]-4-

20 METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 596.29 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 216

N-{[2-[4-[2-(5-HEXYNYL)-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-
3-YL]PHENYL]ETHYL]AMINO]CARBONYL]-4-

25 METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 544.33 ($M + H$)⁺.

THE SYNTHETIC PROCEDURE OF EXAMPLE 217-EXAMPLE 220

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

252

- The compounds disclosed hereinafter were prepared according to the following procedure: To a solution of 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-({(4-methylphenyl)sulfonyl}amino)carbonyl)amino)ethyl)anilino)pyridine (0.044 mmol) in dichloromethane (DCM) (0.2 mL) and DMF (0.05 mL) was added
- 5 pyridine (0.103 mmol) in DCM (0.2 mL), and excess of acid chloride (0.066 mmol-0.088 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at ambient temperature until the starting compound was disappeared (4-6 hr). After the reaction was stopped, to the reaction mixture was added MeOH (0.2 mL), then stirred for 1hr. The solvent was removed by vacuum centrifuge.
- 10 The residue, which was dissolved with MeOH (0.8 mL), was loaded onto a Varian BondElute® SCX cartridge (500 mg/3 mL) which was preconditioned with 2 mL of MeOH. The solid-phase matrix was washed with 5 mL of MeOH and then eluted with 2N ammonia/MeOH (3 mL). The eluate was concentrated *in vacuo* to provide the intermediate product.
- 15 The intermediate product of 1st step was dissolved with EtOH (2 mL), then to the reaction solution was added excess 2N aq.NaOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C over night. After the removal of solvent, to the residue was added 2N aq.HCl to neutralize. The aqueous layer was extracted with DCM (1 mL X 5 times). The organic layer was dried with sodium sulfate,
- 20 then concentrated. The crude product was purified by preparative LC/MS (Shiseido capcellpack UG 80 C18 (20 x 50 mm) eluting with MeOH/0.1%HCOOH (v/v, 20/80 to 90/10) to give the title compound as a formate.
- EXAMPLE 217
- 25 4-METHYL-N-[(2-[4-(2,5,7-TRIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL)AMINO]CARBOXYL]BENZENESULFONAMIDE, FORMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

253

MS (ESI) m/z 478.31 (M + H)⁺.EXAMPLE 218*N*-[({2-[4-(2-(2,2-DIMETHYLPROPYL)-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL}AMINO)CARBONYL]-4-

- 5 METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 534.40 (M + H)⁺.EXAMPLE 219*N*-[({2-[4-(2-CYCLOBUTYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL}AMINO)CARBONYL]-4-

- 10 METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 518.38 (M + H)⁺.EXAMPLE 220*N*-[({2-[4-(2-CYCLOPENTYL-5,7-DIMETHYL-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL}AMINO)CARBONYL]-4-

- 15 METHYLBENZENESULFONAMIDE, FORMATE

MS (ESI) m/z 532.44 (M + H)⁺.EXAMPLE 2214-(6-CHLORO-2-ETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *p*-

- 20
- TOLUENESULFONATE

A mixture of 4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 106, 150 mg, 0.265 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (50.5 mg, 0.265 mmol) in acetone (3% H₂O, 0.3 ml) was stirred at room temperature for 16 h. The precipitated crystalline solids were filtered, washed with acetone (0.05 ml x5), and dried in vacuo at 40 °C for 2 h to afford 158 mg (81%) of the title compound as white solids.

m.p.: 234.8 °C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

254

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (1H, br.s), 8.35 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.35 (3H, m), 7.29 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J=7.9 Hz), 4.35 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.13 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.42 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.43 (3H, t, J=7.4 Hz).

5 EXAMPLE 222

4-(6-CHLORO-2-ETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL) PHENETHYL(4-METHYLPHENYL) SULFONYLCARBAMATE
BENZENESULFONATE

The title compound was prepared according to the procedure described
10 in Example 221 from 4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl) phenethyl(4-methylphenyl) sulfonylcarbamate (Example 106).
m.p.: 194.9 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.83 (1H, br.s), 8.39 (1H, s), 7.99-7.95 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41-7.36 (6H, m), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz),
15 4.34 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.14 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.41 (3H, s), 1.42 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 223

4-(6-CHLORO-2-ETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL) PHENETHYL(4-METHYLPHENYL) SULFONYLCARBAMATE

20 METHANESULFONATE

The title compound was prepared according to the procedure described
in Example 221 from 4-(6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl) phenethyl(4-methylphenyl) sulfonylcarbamate (Example 106).
m.p.: 172.2 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.03 (1H, br.s), 8.52 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39 (1H, s), 7.29 (2H, d, J=8.1 Hz),

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

255

4.35 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.16 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.94 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.45 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 2245-ACETYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-

5 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL)PHENYL
BENZIMIDAZOLE P-TOLUENESULFONATE

A mixture of 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl)phenylbenzimidazole (Example 78, 43 mg, 0.085 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (16.2 mg, 0.085 mmol) in ethanol (0.1 ml) was stirred at room temperature for 16 h. The precipitated crystalline solids were filtered, washed with ethanol (0.05 ml x5), and dried in vacuo at 40 °C for 2 h to afford 54 mg (91%) of the title compound as white solids.
m.p.: 166.7 °C.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, br.s), 8.50 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (2H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.31 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (1H, br.s), 3.47-3.39 (2H, m), 3.14 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.58 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.45 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 EXAMPLE 2255-ACETYL-2-ETHYL-3-(4-{2-[(4-

METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL)PH
ENYL)BENZIMIDAZOLE BENZENESULFONATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 224 from 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl)phenylbenzimidazole (Example 78).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

256

m.p.: 117.7 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.62 (1H, br.s), 8.52 (1H, s), 8.05-7.96 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.49-7.43 (5H, m), 7.37-7.32 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.92-6.88 (1H, m), 3.48-3.42 (2H, m), 3.17 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.61 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.49 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 226

4-CHLORO-2-ETHYL-6-METHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-1H-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDINE

10 STEP 1. tert-butyl 2-{4-[(2-chloro-6-methyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]phenyl}ethylcarbamate

A mixture of 2,4-dichloro-6-methyl-3-nitro-pyridine (Chorvat, Robert J. et al., *J.Med.Chem.*, 1999, **42**, 833., 7.5 g, 36.2 mmol), [2-(4-amino-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Stark, Peter A. et al., *J.Med.Chem.*, 1992, **35**, 4264., 1.14 g, 4.83 mmol) in *N,N*-diisopropylethylamine (50 ml) was heated at reflux temperature for 16 h. After cooling, the mixture was concentrated. The residue was diluted with dichloromethane (200 ml) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 ml x 2). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 310 mg (16%) of the title compound as orange solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.69 (1H, s), 4.62 (1H, br s), 3.43-3.37 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.37 (3H, s), 1.44 (9H, s).

25 STEP 2. tert-butyl 2-{4-[(3-amino-2-chloro-6-methyl-4-pyridinyl)amino]phenyl}ethylcarbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

257

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 6 from *tert*-butyl 2-[4-[(2-chloro-6-methyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]phenyl]ethylcarbamate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.18 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.76 (1H, s), 6.02 (1H, br. s), 4.61 (1H, br. s), 3.40-3.37 (4H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.44 (9H, s).

STEP 3. *tert*-butyl 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethylcarbamate

A mixture of *tert*-butyl 2-[4-[(3-amino-2-chloro-6-methyl-4-pyridinyl)amino]phenyl]ethylcarbamate (step 2, 238 mg, 0.63 mmol), propionyl chloride (70 mg, 0.76 mmol) in toluene (4.6 ml) and dichloromethane (0.6 ml) was heated at reflux temperature for 1 h. After cooling, the mixture was diluted with ethyl acetate (100 ml) and washed with 1N aqueous NaOH solution (30 ml x 2) and brine (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated. The residue and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (5 mg, 0.026 mmol) in toluene (5.0 ml) was heated at reflux temperature for 16 h. After cooling, the mixture was diluted with dichloromethane (100 ml) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 ml) and brine (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by PTLC eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 90 mg (34%) of the title compound as a brown oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.81 (1H, s), 4.75 (1H, br. s), 3.52-3.44 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.32 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 4. 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethanamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

258

To a stirred solution of *tert*-butyl 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 3, 90 mg, 0.22 mmol) in dichloromethane (8.5 ml) was added trifluoroacetic acid (1.0 ml, 13.0 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then at room temperature for 5 h. The mixture was concentrated, and diluted with dichloromethane (50 ml), washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 ml) and brine (10 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by PTLC eluting with ethyl acetate to afford 50 mg (73%) of the title compound as a brown oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.81 (1H, s), 3.09 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.55 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 5. 4-chloro-2-ethyl-6-methyl-1-(4-{2-[{(4-methylphenyl)sulfonyl}amino]carbonyl}aminoethyl)phenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(4-chloro-2-ethyl-6-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethanamine (step 4).

m.p.: 163°C.

MS (ESI) *m/z*: 512 [(MH)⁺], 510 [(M-H)⁺].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.38-7.21 (6H, m), 6.78 (1H, s), 3.53-3.51 (2H, m), 2.91-2.89 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.52 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz).

EXAMPLE 227

2-[4-(2-ETHYL-4,6-DIMETHYL-1*H*-IMIDAZO[4,5-*c*]PYRIDIN-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

259

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 42).

m.p.: 158°C.

5 MS (ESI) *m/z*: 493 [(MH)⁺], 491 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.72 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.96 (1H, s), 4.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.76 (3H, s), 2.74 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.50 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.3 Hz).

10 EXAMPLE 228

2-[4-(8-ETHYL-2,6-DIMETHYL-9*H*-PURIN-9-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[(6-chloro-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]phenyl]ethanol

To a stirred solution of 4,6-dichloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidine (Albert et al., *J.Chem.Soc.*, 1954, 3832, 7.5 g, 36.1 mmol) in THF (150 ml) was added 4-aminophenylethyl alcohol (2.47 g, 18.0 mmol), triethylamine (3.65 g, 36.1 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with water (10ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate (100 ml x 3). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 1:1 to 1:2) to afford 4.0 g (72%) of the title compound as a yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.34 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.57 (3H, s).

25 STEP 2. diethyl 2-[(6-[[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]amino]-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl]propanedioate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

260

To a stirred solution of 2-{4-[(6-chloro-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]phenyl}ethanol (step 1, 2.0 g, 6.48 mmol) in acetone (61 ml) was added diethyl malonate (1.53 g, 9.54 mmol) at 0 °C, then aqueous NaOH solution (1.1N, 2 ml, 22 mmol) was added dropwise over 20 min. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with water (120 ml), and the pH value was adjusted to 8.0 by addition of acetic acid. The whole was extracted with ethyl acetate (100 ml x 3). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Removal of excess diethyl malonate by azeotropic distillation with toluene afforded 3.26 g (72%) of the title compound as a brown oil.

MS (EI) m/z: 432 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.15 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 5.36 (1H, s), 4.31 (4H, q, J=7.1 Hz), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.56 (3H, s), 1.32 (6H, t, J=7.1 Hz).

15 STEP 3. 2-{4-[(2,6-dimethyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]phenyl}ethanol

A mixture of diethyl 2-(6-[[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino]-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)propanedioate (step 2, 2.0 g, 6.48 mmol) in 2N aqueous HCl (15 ml) was heated at reflux temperature for 5 h. After cooling, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution (100 ml), and the whole was extracted with ethyl acetate (100 ml x 3). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 1:1 to 0:100) to afford 1.33 g (71%) of the title compound as a yellow solid.

MS (EI) m/z: 288 (M⁺).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.81 (1H, s), 7.56 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.92-3.86 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.76 (3H, s), 2.56 (3H, s).

STEP 4. 2-{4-[(5-amino-2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)amino]phenyl}ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

261

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 6 from 2-[4-[(2,6-dimethyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]phenyl]ethanol (step 3).

MS (EI) m/z: 258 (M⁺).

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.14 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.67 (2H, br.s), 3.58 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.67 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.28 (3H, s), 2.20 (3H, s).

STEP 5. 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)phenyl]ethyl propanoate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(5-amino-2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 4.37 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.84 (3H, s), 2.82 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.70 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 15 STEP 6. 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)phenyl]ethyl propanoate (step 5).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 3.99-3.92 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.85 (3H, s), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.70 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 7. 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)phenyl]ethanol (step 6).
m.p.: 162°C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

262

MS (ESI) m/z : 494 [(MH)⁺], 492 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.86 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.64 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 229

2-[4-(4,6-DIMETHYL-2-PHENYL-1H-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDIN-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-(4,6-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl benzoate

A mixture of 2-[4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2 of Example 42, 500 mg, 1.94 mmol), benzoic acid (4.45 g 36.4 mmol), benzoic anhydride (4.8 g, 21.2 mmol) was heated at 120 °C for 4 h. After cooling, the mixture was diluted with dichloromethane (100 ml). The solution was washed with saturated NaHCO₃ aqueous solution (50 ml), brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with ethyl acetate to afford 813 mg (94%) of the title compound as a white solid.

MS (EI) m/z : 447(M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.02-7.21 (14H, m), 6.87 (1H, s), 4.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.18 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.96 (3H, s), 2.61 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-(4,6-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(4,6-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl benzoate (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

263

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.57-7.18 (9H, m), 6.87 (1H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz),
2.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 2.59 (3H, s).

STEP 3. 2-[4-(4,6-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(4,6-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol (step 2).

m.p.: 194°C.

MS (ESI) m/z: 541 [(M-H)⁺], 539 [(M-H)⁻].

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.46-6.95 (11H, m), 6.77 (1H, s), 4.35 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.03 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.56 (3H, s), 2.42 (3H, s).

EXAMPLE 230

2-[4-(2-BUTYL-4,6-DIMETHYL-1H-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDIN-1-

- 15 YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl pentanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 229 from 2-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-

- 20 pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 2 of Example 42).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.71 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.56 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.55 (4H, m), 1.41-1.24 (4H, m), 0.91 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz).

- 25 STEP 2. 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

264

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-
c[pyridin-1-yl]phenyl]ethyl pentanoate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.72 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.54 (3H, s), 1.76-1.64 (2H, m), 1.39-1.25 (2H, m), 0.85 (3H, t, J=7.4 Hz).
STEP 3. 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-c[pyridin-1-yl]phenyl]ethyl
(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-c[pyridin-1-
yl]phenyl]ethanol (step 2).

m.p.: 162°C.

MS (ESI) *m/z*: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.97 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.60 (1H, s), 4.34 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.03 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.72-1.62 (2H, m), 1.36-1.24 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz).

EXAMPLE 231

2-[4-(2-BUTYL-4,6-DIMETHYL-1*H*-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDIN-1-
YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *P*-
TOLUENESULFONATE

To a solution of 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-1-
yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 230) in methanol
was added TsOH (1.0 eq.). The resulting mixture was stirred at room
temperature for 5 min and concentrated. The residual solids were collected and
dried under reduced pressure at 50 °C to afford the title compound as white
solids:

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

265

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89-7.86 (4H, m), 7.49 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, s), 4.34 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.12 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.80 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.42 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.78-1.68 (2H, m), 1.39-1.27 (2H, m), 0.86 (3H, t, J=7.3 Hz).

EXAMPLE 232

2-[4-{4,6-DIMETHYL-2-(1-METHYLETHYL)-1H-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDIN-1-yl}PHENYL]ETHYL 4-METHYLPHENYL SULFONYLCARBAMATE

- 10 STEP 1. 2-[4-{4,6-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl}phenyl]ethyl 2-methylpropanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 229 from 2-[4-{[3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl]amino}phenyl]ethanol (step 2 of Example 42).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.66 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.12-3.02 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.61-2.48 (1H, m), 1.33 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.15 (6H, d, J=7.0 Hz).

20 STEP 2. 2-[4-{4,6-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl}phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-{4,6-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl}phenyl]ethyl 2-methylpropanoate (step 1).

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.68 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.13-3.04 (1H, m), 3.02 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.33 (6H, d, J=7.0 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

266

STEP 3. 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethanol (step 2).

m.p.: 213°C.

MS (ESI) *m/z*: 507 [(M+H)⁺], 505 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.01 (1H, s), 4.26 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.15-3.09 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.90 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.33 (6H, d, J=6.8 Hz).

EXAMPLE 233

2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

STEP 1. 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl 2,2-dimethylpropanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 229 from 2-{4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2 of Example 42).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.35 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 2.50 (3H, s), 1.34 (9H, s), 1.17 (9H, s).

STEP 2. 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

267

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl 2,2-dimethylpropanoate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.38 (1H, s), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 2.50 (3H, s), 1.34 (9H, s).

STEP 3. 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethanol (step 2).

m.p.: 226°C.

MS (ESI) *m/z*: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.71 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 4.20 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.74 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.27 (9H, s).

EXAMPLE 234

2-{4-[2-(2-CYCLOHEXYL-4,6-DIMETHYL-1*H*-IMIDAZO[4,5-*c*]PYRIDIN-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-(2-cyclohexyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 229 from 2-{4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2 of Example 42).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.65 (1H, s), 4.39 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.71-1.21 (22H, m).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

268

STEP 2. 2-[4-(2-cyclohexyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(2-cyclohexyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl cyclohexanecarboxylate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.68 (1H, s), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.88 (3H, s), 2.72-2.70 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.15 (10H, m).

STEP 3. 2-[4-(2-cyclohexyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-cyclohexyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol (step 2).

m.p.: 168°C.

MS (ESI) m/z: 547 [(MH)⁺], 545 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.53 (1H, s), 4.33 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.09 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.65-2.55 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.77-1.18 (10H, m).

EXAMPLE 235

2-{4-[4,6-DIMETHYL-2-(3-PHENYLPROPYL)-1*H*-IMIDAZO[4,5-*c*]PYRIDIN-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl]ethyl 4-phenylbutanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 229 from 2-{4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol (step 2 of Example 42).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

269

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.15 (10H, m), 7.06 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.70 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.88 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.68-2.60 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.36 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.09-1.91 (4H, m).

5 STEP 2. 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl 4-phenylbutanoate (step 1).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.15 (5H, m), 7.07 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.72 (1H, s), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 2.11-2.00 (2H, m).

15 STEP 3. 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl]phenyl}ethanol (step 2).

m.p.: 175°C.

20 MS (ESI) m/z: 583 [(M+H)⁺], 581 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.95 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30-7.14 (7H, m), 7.03 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.64 (1H, s), 4.33 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.00 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.51 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.07-1.97 (2H, m).

25 EXAMPLE 236

4-METHYLYL-*N*-{[2-{4-[5-(METHYLOXY)-2-(1*H*-PYRAZOL-3-*YL*)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

270

YL]PHENYL[ETHYL]AMINO[CARBONYL]BENZENESULFONAMIDE P-
TOLUENESULFONATE

STEP 1. 2-[4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-
yl]phenyl]ethanol

- 5 A mixture of 2-(4-{[2-amino-4-(methyloxy)phenyl]amino}phenyl)ethanol (step 2 of Example 71, 1.95 g, 7.56 mmol), pyrazol-3-carbaldehyde (726 mg, 7.56 mmol) in ethanol (45 ml) was heated at reflux temperature for 2 h. After cooling, the mixture was concentrated. A mixture of the residue, lead tetraacetate (4.61 g, 8.32 mmol) in
 10 benzene (50 ml) was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution (150 ml). The whole was extracted with ethyl acetate (150 ml x 4). The organic layer was washed with water (100 ml x 5), brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with dichloromethane/methanol
 15 (gradient elution from 20:1 to 10:1) to afford 408 mg (16%) of the title compound as an amber solid.

MS (EI) m/z: 334 (M⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.6 (1H, br.s), 7.43 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.29-7.23 (3H,m), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.34 (1H, br.s), 3.85-3.81 (5H,
 20 m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-
benzimidazole

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 Example 1 from 2-[4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-
 25 benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol (step 1).
 MS (EI) m/z: 352 (M⁺).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

271

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.96 (0.5H, s), 8.11 (0.5H, d, J=2.9 Hz), 7.50 (0.5H, d, J=2.0 Hz), 7.46-7.34 (5H, m), 7.05 (1H, dd, J=16.5, 8.8 Hz), 6.93 (1H, ddd, J=1.4, 9.0, 2.4 Hz), 6.71 (0.5H, dd, J=2.9, 1.1 Hz), 5.81 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.0 Hz).

5 STEP 3. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-5-(methoxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(methoxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole (step 2).

10 MS (EI) m/z: 359 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 14.05 (1H, br.s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 5.81 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz).

STEP 4. 2-[4-[5-(methoxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-

15 yl]phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-5-(methoxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole (step 3).

MS (EI) m/z: 333 (M⁺).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43-7.29 (5H, m), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 5.81 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.8 Hz).

STEP 5. 4-methyl-N-[[[2-[4-[5-(methoxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-

25 benzimidazol-1-yl]phenyl]ethylamino]carbonyl]benzenesulfonamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

273

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol (step 1 of Example 236).

MS (ESI) *m/z*: 532 [(M)]⁺, 530 [(M-H)]⁺.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.75 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.58 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.38 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 7.33-7.21 (3H, m), 7.22 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 6.96 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 6.88 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 4.26-4.24 (2H, m), 3.82 (3H, s), 2.95-2.93 (2H, m), 2.34 (3H, s).

10 STEP 2. 2-[4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate mono-*p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-[4-[5-(methyloxy)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 1).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.80-7.65 (6H, m), 7.44 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.38-7.26 (3H, m), 7.17 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.10 (2H, d, *J*=7.6 Hz), 4.37-4.33 (2H, m), 3.03-2.99 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.31 (3H, s).

EXAMPLE 238

- 20 2-[4-[6-CHLORO-2-(1,5-DIMETHYL-1*H*-PYRAZOL-3-YL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- To a stirred solution of 2-[4-[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethanol (step 2 of Example 104, 1.0 g, 2.77 mmol) in dichloromethane (45 ml) was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (574 mg, 2.91 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was quenched with water (100 ml). The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (100 ml x 3).
- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

274

The combined organic layer was washed with brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (gradient elution from 2:1 to 1:1) to afford 1.51 g (98%) of the title compound as an orange solid.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.68 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 4.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.45 (3H, s).

STEP 2. 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- 10 To a stirred solution of 2-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 1, 1.51 g, 2.71 mmol) in methanol (250 ml) was added 5% platinum-sulfided on carbon (600 mg). The mixture was stirred at room temperature for 5 h under hydrogen atmosphere (4 atm). The palladium catalyst was removed by
15 filtration and washed with dichloromethane (100 ml). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 1.46 g (99%) of the title compound as a brown oil.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.06 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.2 Hz), 5.40 (2H, s),
20 4.26 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.44 (3H, s).

STEP 3. 2-(4-{[5-chloro-2-[[[1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl]carbonyl]amino]-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- To a stirred solution of 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate
25 (step 2, 200 mg, 0.379 mmol) in dichloromethane (1.7 ml) was added a solution of 1,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (63.8 mg, 0.455 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (118 mg, 0.909 mmol) in dichloromethane (1.7 ml), then

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

275

to the mixture was added a solution of HOBt (61.5 mg, 0.455 mmol) and HBTU (431 mg, 1.14 mmol) in DMF (2.5 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was quenched with water (100 ml). The whole was extracted with ethyl acetate (100 ml x 3). The combined organic layer was washed with water (100 ml x 3), brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by PTLC eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 145 mg (59%) of the title compound as a red solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.72 (1H, s), 6.60 (1H, s), 4.22 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.78 (3H, s), 2.84-2.80 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.30 (3H, s).

STEP 4. 2-({4-[6-chloro-2-({1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl})-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

A mixture of 2-({4-[5-chloro-2-({(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonylamino)-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 3, 145 mg, 0.223 mmol) in 2N NaOH (1 ml) and ethanol (2 ml) was stirred at 50 °C for 85 h. After cooling, the pH value was adjusted to 4.0 by addition of 2N HCl. The mixture was diluted with water (80 ml), and extracted with dichloromethane (80 ml x 3). The combined organic layer was washed with brine (50 ml), dried (MgSO₄), and concentrated.

Purification by PTLC eluting with hexane/ethyl acetate (1:3) to afford 30 mg (21%) of the title compound as a red solid.

MS (ESI) m/z: 632 [(M+H)⁺], 630 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.24 (6H, m), 7.19 (1H, s), 5.81 (1H, s), 4.40 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.41 (3H, s), 2.20 (3H, s).

EXAMPLE 239

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

276

N-[[(2-[4-(2-BUTYL-4,6-DIMETHYL-1*H*-IMIDAZO[4,5-*c*]PYRIDIN-1-YL)PHENYL]ETHYL)AMINO)CARBOXYL]-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE
 STEP 1. 2-butyl-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethanol (step 2 of Example 230).

MS (EI) *m/z*: 341 (*M*⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 6.73 (1H, s), 3.82 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 3.22 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 2.89 (3H, s), 2.79 (2H, t, *J*=8.2 Hz), 2.58 (3H, s), 1.76-1.64 (2H, m), 1.39-1.25 (2H, m), 0.84 (3H, t, *J*=7.2 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 2-butyl-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (step 1).

MS (EI) *m/z*: 348 (*M*⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 6.72 (1H, s), 3.62 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H, t, *J*=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.74-1.63 (2H, m), 1.38-1.24 (2H, m), 0.84 (3H, t, *J*=7.3 Hz).

STEP 3. 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethylamine

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (step 2).

MS (EI) *m/z*: 322 (*M*⁺).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

277

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.72 (1H, s), 3.10-3.04 (2H, m), 2.90-2.86 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.55 (3H, s), 1.74-1.64 (2H, m), 1.35-1.25 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 4. *N*-[({2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl}amino)carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethylamine (step 3).

MS (ESI) *m/z*: 520 [(M+H)⁺], 518 [(M-H)⁻].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.19 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.76 (1H, s), 3.57-3.51 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.73-1.62 (2H, m), 1.36-1.23 (2H, m), 0.82 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 5. *N*-[({2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl}amino)carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide mono-*p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-[({2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl}amino)carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, br.s), 7.78 (4H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27-7.13 (6H, m), 7.01 (1H, s), 3.45-3.43 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.89-2.87 (2H, m), 2.79-2.73 (5H, m), 2.36 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.74-1.65 (2H, m), 1.35-1.23 (2H, m), 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz).

EXAMPLE 240

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

278

2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-HYDROCHLORIDE

To a solution of 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 7, 694 mg, 1.37 mmol) in methanol (4 ml) was added 10% HCl in methanol (2 ml) at room temperature. This mixture was concentrated, and treated with diethylether to afford 624 mg (90%) of the title compound as a slight yellow solid.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.92 (1H, br.s), 7.76 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.49-7.39 (6H, m), 7.26 (1H, br.s), 4.98-4.88 (1H, m), 2.94-2.83 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.12 (3H, d, J=6.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 507 [(MH)⁺], 505 [(M-H)].

EXAMPLE 24

N-{{[2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(3-PHENYLPROPYL)-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL]AMINO}CARBONYL}-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE

A mixture of N-{{[2-{4-[3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl]amino}phenyl]ethyl]amino}carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (step 4 of Example 162, 86 mg, 0.19 mmol), 4-phenylbutyric acid (37 mg, 0.23 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (40 mg, 0.21 mmol) was stirred at room temperature for 5 days. The mixture was concentrated to give an orange syrup. This material was dissolved in toluene (8 ml), added p-toluenesulfonic acid mono-hydrate (3 mg, 0.02 mol), then stirred under reflux temperature for 5 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with diluted hydrochloric acid. The organic layer was concentrated. Purification by TLC developing with hexane/ethyl acetate (1:3) gave 32 mg (29%) of the title compound as a colorless solid.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

279

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.85 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.01 (11H, m), 6.91 (1H, s), 3.52-3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.71-2.65 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.58-2.53 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.00-1.90 (2H, m).
MS (ESI) m/z: 582 [(MH)⁺], 580 [(M-H)⁻].

5 EXAMPLE 242

N-[[[2-[[4-[[5,7-DIMETHYL-2-(3-OXO-3-PHENYLPROPYL)-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-YL]PHENYL]ETHYL]AMINO]CARBOXYL]-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 241 from *N*-[[[2-[[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (step 4 of Example 162) and 3-benzoylpropionic acid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04-7.14 (11H, m), 6.90 (1H, s), 6.20-6.15 (1H, m), 3.50-3.38 (4H, m), 3.03-2.81 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.41 (3H, s).
MS (ESI) m/z: 596 [(MH)⁺], 594 [(M-H)⁻].

15 EXAMPLE 243

2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL 3-PYRIDINYL SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl phenyl carbonate

To a stirred solution of 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4 of Example 104, 3.90 g, 10.6 mmol) in dichloromethane (20 mL) and pyridine (2 mL) was added dropwise phenyl chloroformate (1.6 mL, 12.7 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (50 mL), washed with water (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

280

chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (3:1) afforded 4.2 g (82%) of the title compound as a colorless syrup.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.12 (1H, s), 7.53-7.15 (10H, m), 4.56 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.20 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

5 MS (EI) m/z : 488 (M^+).

STEP 2: 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl 2-pyridinylsulfonylcarbamate

To a stirred solution of 3-pyridinesulfonamide (Rafik, Karaman; et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, *114*, 4889, 120 mg, 0.76 mmol) in DMF (3 mL) was added NaI (60% oil dispersion, 27 mg, 0.68 mmol) at room temperature. After 10 min., phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1, 313 mg, 0.64 mmol) was added, and the mixture was stirred for 9 h at 80 °C. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with water and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. Purification by TLC developing with dichloromethane/methanol (6:1) and TLC developing with dichloromethane/methanol (10:1) gave 67 mg (19%) of the title compound as colorless solid.

15 ^1H -NMR (CDCl_3) δ 9.18 (1H, s), 8.73-8.72 (1H, m), 8.32-8.29 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.40-7.15 (6H, m), 4.33-4.29 (2H, m), 2.99-2.94 (2H, m), 2.78-2.71 (2H, m), 1.35-1.32 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 553 (MH^+), 551 ($[M-H]^+$)

EXAMPLE 244

25 2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL 2-PYRIDINYL SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-pyridinesulfonamide (Naito, T.; et al., *Chem.*

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

281

Pharm. Bull., 1955, 3, 38) and 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-
b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 243).

m.p.: 127.0-130.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.76-8.73 (1H, m), 8.24-8.21 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.03-

- 5 7.97 (1H, m), 7.62-7.56 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz),
7.17 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6
Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 553 (MH⁺), 551 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 245

- 10 2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-
BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL 4-
PYRIDINYL SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 2 of Example 243 from 4-pyridinesulfonamide (Comrie, A. M.; et al., *J.*
15 *Chem. Soc.*, 1958, 3514) and 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-
b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 243).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.82 (2H, d, J=5.2 Hz), 8.10 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=4.9 Hz),
7.44 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.20 (1H, s), 4.34 (2H, t, J=7.3
Hz), 3.04 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 20 MS (ESI) *m/z*: 553 (MH⁺), 551 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 246

2-[4-[5-ACETYL-2-ETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]-1-
METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
STEP 1. 1-(4-[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]amino)-3-nitrophenyl)ethanone

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described
in step 1 of Example 162 from 1-(4-chloro-3-nitrophenyl)ethanone and 1-(4-
aminophenyl)-2-propanol (step 1 of Example 6).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

282

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, br.s), 8.83-8.82 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 2.87-2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 2. 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]amino}phenyl)ethanone

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 1-[4-{[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]amino}-3-nitrophenyl]ethanone (step 1).

MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

STEP 3. 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl

10 propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]amino}phenyl)ethanone (step 2).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.41-8.40 (1H, m), 8.83-8.82 (1H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.09 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 3.07-2.88 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.68 (3H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 1.37 (3H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 4. 1-[2-ethyl-1-[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl]ethanone

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 3).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.39 (1H, s), 7.89-7.86 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.13-7.10 (1H, m), 4.23-4.13 (1H, m), 2.94-2.86 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 1.39-1.33 (6H, m).

STEP 5. 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

283

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-(2-ethyl-1-[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl)ethanone (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.91-7.86 (3H, m), 7.32-7.24 (4H, m), 7.17 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.09-5.03 (1H, m), 2.99-2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 520 (MH⁺), 518 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 247

10 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl-4-methylphenyl)sulfonyl carbamate

STEP 1. 1-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-propanol

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 2,4-dichloro-5-nitrobenzotrifluoride and 1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 1 of Example 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.69 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 4.13-4.06 (1H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 1.48 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.2 Hz).

20 STEP 2. 1-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 1-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-

25 (trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-propanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 2.79-2.61 (2H, m), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

284

STEP 3. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-{4-[[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl}-2-propanol (step 2).

MS (EI) m/z: 438 (M⁺).

STEP 4. 1-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl propanoate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 4.20-4.10 (1H, m), 2.95-2.83 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.56 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 5. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonyl carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-2-propanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 5.06-5.00 (1H, m), 3.04-2.74 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 580 (MH⁺), 578 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 248

(1S)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonyl carbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

285

STEP 1. (2S)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol and (1R)-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl propanoate

To a mixture of 1-(4-nitrophenyl)-2-propanol (Schadt, F. L. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 228., 2.5 g, 13.8 mmol) and propanoic anhydride (1.8 g, 13.8 mmol) in benzene (34 ml) was added Lipase PS/Celite (0.5 g, Bianchi, D. et al. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5531). The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/diethyl ether (4:1 to 1:1) afforded 1.91 g (58 %) of (1R)-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl propanoate as a slight yellow oil and 1.14 g (46%) of (2S)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol as a colorless solid (93% e.e.). Recrystallization of 1.14 g of (2S)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol from hexane/diethyl ether afforded 617 mg of a colorless needle (99% e.e.).

(1R)-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl propanoate

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.22-5.11 (1H, m), 3.04-2.87 (2H, m), 2.30-2.19 (2H, m), 1.26 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.5 Hz).

(2S)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.14-4.04 (1H, m), 2.92-2.79 (2H, m), 1.49 (1H, d, J=4.0 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.1 Hz).
[α]_D²⁵ +31.0° (c 1.00, diethyl ether)

STEP 2. (2S)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from (2S)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

286

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.99-3.89 (1H, m), 3.60 (2H, br.s) 2.73-2.52 (2H, m), 1.22 (3H, d, J= 6.2 Hz).

STEP 3. 1-[4-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-3-nitrophenyl]ethanone

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 1-(4-chloro-3-nitrophenyl)ethanone and (2S)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, br.s), 8.83-8.82 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 2.87-2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.2 Hz).

- 10 STEP 4. 1-[3-amino-4-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)phenyl]ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 1-[4-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-3-nitrophenyl]ethanone (step 3).

- 15 MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

STEP 5. (1S)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-[3-amino-4-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)phenyl]ethanone (step 4).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.41-8.40 (1H, m), 8.83-8.82 (1H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.43 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.09 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 3.07-2.88 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.68 (3H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 1.37 (3H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 25 STEP 6. 1-(2-ethyl-1-[4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl)ethanone

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

287

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from (1S)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.39 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.6, 1.1 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.22-4.12 (1H, m), 2.94-2.89 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.69 (3H, s), 2.42 (1H, br.s), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 7. (1S)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

10 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-(2-ethyl-1-[4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl)ethanone (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.91-7.86 (3H, m), 7.32-7.24 (4H, m), 7.17 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.09-5.03 (1H, m), 2.99-2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 520 (MH⁺), 518 ([M-H]⁻).

[α]_D²⁴ -3.09° (c 0.120, methanol)

EXAMPLE 249

20 (1R)-2-[4-(5-ACETYL-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. (2R)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol

25 To a solution of (1R)-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl propanoate (step 1 of Example 248, 1.91 g, 8.05 mmol) in ethanol (20 ml) was added 2N aqueous NaOH (5 ml) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, extracted with diethyl ether (2 x 50 ml). The organic layer was washed with brine, dried

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

288

(MgSO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/diethyl ether (1:1) afforded 1.16 g (80 %) of title compound as a colorless solid (79% e.e.). Recrystallization from hexane/diethyl ether afforded 717 mg of a colorless needle (99% e.e.).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.14-4.04 (1H, m), 2.92-2.79 (2H, m), 1.49 (1H, d, J=4.0 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.1 Hz).
[α]_D²⁵ 32.6° (c 1.00, diethyl ether)

STEP 2. (2R)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from (2R)-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol (step 1).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.99-3.89 (1H, m), 3.60 (2H, br.s) 2.73-2.52 (2H, m), 1.22 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 3. 1-[4-({4-[(2R)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-3-nitrophenyl]ethanone

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 1-(4-chloro-3-nitrophenyl)ethanone and (2R)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 2).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, br.s), 8.83-8.82 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 2.87-2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 4. 1-[3-amino-4-({4-[(2R)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)phenyl]ethanone

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 1-[4-({4-[(2R)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-3-nitrophenyl]ethanone (step 3).

25 MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

289

STEP 5. (1R)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-[3-amino-4-[(2R)-2-hydroxypropyl]phenyl]amino]phenyl]ethanone (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.41-8.40 (1H, m), 8.83-8.82 (1H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.09 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 3.07-2.88 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.68 (3H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 1.37 (3H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 1-(2-ethyl-1-[4-[(2R)-2-hydroxypropyl]phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from (1R)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.39 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.6, 1.1 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.22-4.12 (1H, m), 2.94-2.89 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.69 (3H, s), 2.42 (1H, br.s), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 7. (1R)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

20

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-(2-ethyl-1-[4-[(2R)-2-hydroxypropyl]phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl)ethanone (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.91-7.86 (3H, m), 7.32-7.24 (4H, m), 7.17 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.09-5.03 (1H, m), 2.99-2.75 (2H, m), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.1 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

290

MS (ESI) m/z: 520 (M⁺), 518 ([M-H]⁻).[α]_D²⁵ + 6.05° (c 0.118, methanol).EXAMPLE 250(1S)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-

5 BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}-1-METHYLETHYL-(4-

METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATESTEP 1. (2S)-1-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-
2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 1 of Example 162 from 2,4-dichloro-5-nitrobenzotrifluoride and (2S)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 2 of Example 248).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.69 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 4.13-4.06 (1H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 1.48 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.2 Hz).

15 STEP 2. (2S)-1-(4-{[2-amino-5-chloro-4-
(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 2 of Example 28 from (2S)-1-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-propanol (step 1).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 2.79-2.61 (2H, m), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz).

STEP 3. (1S)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-
yl]phenyl}-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 5 of Example 1 from (2S)-1-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-propanol (step 2).

MS (EI) m/z: 438 (M⁺).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

291

STEP 4. (2S)-1-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from (1S)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 4.20-4.10 (1H, m), 2.95-2.83 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.56 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 5. (1S)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from (2S)-1-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-2-propanol (step 4).

m.p.: 200.3 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 5.06-5.00 (1H, m), 3.04-2.74 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 580 (MH⁺), 578 ([M-H]⁻).

²⁰ [α]_D²⁴ +1.31° (c 0.398, methanol)

ee: 98%.

EXAMPLE 251

(1S)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-

benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethyl (4-

25 methylethyl)sulfonylcarbamate mono-p-

toluenesulfonate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

292

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from (1S)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 5 of Example 250).

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.91 (1H, br.s), 8.23 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.50-7.37 (9H, m), 7.11 (2H, d, J=8.1 Hz), 4.97-4.91 (1H, m), 2.92-2.76 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.14 (3H, d, J=6.2 Hz).
MS (ESI) m/z: 580 (MH⁺), 578 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 252

- 10 (1R)-2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
STEP 1. (2R)-1-(4-[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)phenyl)-2-propanol

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 2,4-dichloro-5-nitrobenzotrifluoride and (2R)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 2 of Example 249).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.69 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 4.13-4.06 (1H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 1.48 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.2 Hz).

- 20 STEP 2. (2R)-1-(4-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)phenyl)-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from (2R)-1-(4-[5-chloro-2-nitro-4-

- 25 (trifluoromethyl)phenyl]amino)phenyl)-2-propanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.17 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 2.79-2.61 (2H, m), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

293

STEP 3. (1R)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from (2R)-1-{4-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}-2-propanol (step 2).

MS (EI) m/z: 438 (M⁺).

STEP 4. (2R)-1-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from (1R)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl propanoate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 4.20-4.10 (1H, m), 2.95-2.83 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.56 (1H, d, J=4.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 5. (1R)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from (2R)-1-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-2-propanol (step 4).

m.p.: 199.9 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.70 (1H, br.s), 8.10 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (1H, s), 5.32-5.00 (1H, m), 3.04-2.82 (2H, m), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 580 (MH⁺), 578 ([M-H]⁻).

[α]_D²⁴: -2.19° (c 0.402, methanol)

ee: 97%.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

294

EXAMPLE 253N-1-[(2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}-1-METHYLETHYL)AMINO]CARBONYL)-4-5 METHYLBENZENESULFONAMIDESTEP 1. 1-[4-(2-azidopropyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

To a stirred solution of 1-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-2-propanol (step 8 of Example 247, 1.96 g, 5.12 mmol), triphenylphosphine (1.75 g, 6.66 mmol) and diphenylphosphoryl azide (1.83 mg, 6.66 mmol) in tetrahydrofuran (15 ml) was added diethyl azodicarboxylate (1.16 mg, 6.66 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at temperature for 3 h, then under reflux temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) and TLC developing with hexane/ethyl acetate (1:1) afforded 769 mg (37%) of the title compound as a slight yellow syrup.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 3.85-3.77 (1H, m), 2.92-2.89 (2H, m), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 408 (MH⁺).STEP 2. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethylamine

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidopropyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

295

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 3.49-3.26 (1H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.2 Hz).

5 STEP 3. N-[(2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl)amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethylamine (step 2).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29-7.23 (4H, m), 7.17 (1H, s), 4.20-4.11 (1H, m), 2.99-2.82 (2H, m), 2.78 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.38 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 (3H, d, J=6.6 Hz).
MS (ESI) m/z: 579 (MH⁺), 577 ([M-H]).

EXAMPLE 254

15 N-[(1S)-2-{4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}-1-METHYLETHYL)AMINO]CARBONYL]-4-METHYLBENZENSULFONAMIDE

STEP 1. 1-[4-[(2S)-2-azidopropyl]phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 253 from (2R)-1-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-2-propanol (step 4 of Example 252).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 3.84-3.77 (1H, m), 2.92-2.89 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.39-1.33 (6H, m).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

296

STEP 2. (1S)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-[(2S)-2-azidopropyl]phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 3.49-3.26 (1H, m), 2.86-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 3. N-[[[(1S)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from (1S)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethylamine (step 2).

m.p.: 141.0-143.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=7.7 Hz), 4.22-4.14 (1H, m), 2.82-2.30 (2H, m), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.24 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 579 (MH⁺), 691 ([M+CF₃COOH-H]⁺).

[α]_D²⁴ -5.08° (c 0.394, methanol)

ee: 99%.

EXAMPLE 255

N-[[[(1R)-2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1-methylethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

297

STEP 1. 1-[4-[(2R)-2-azidopropyl]phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 253 from (2S)-1-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-2-propanol (step 4 of Example 250).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 3.84-3.77 (1H, m), 2.92-2.89 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.39-1.33 (6H, m).

STEP 2. (1R)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-[(2R)-2-azidopropyl]phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 3.49-3.26 (1H, m), 2.86-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 3. N-[[[(1R)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from (1R)-2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1-methylethylamine (step 2).

m.p.: 138.0-141.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=7.7 Hz), 4.22-4.14 (1H, m), 2.82-2.30 (2H, m), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.24 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 579 (M⁺), 691 ([M+CF₃COOH-H]⁺).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

298

$[\alpha]_D^{24} -3.43^\circ$ (c 0.408, methanol)

ee: 99%.

EXAMPLE 256

2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

STEP 1. 2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

A mixture of 2-(4-([2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)phenyl) ethanol (step 2 of Example 104, 2.28 g, 5.85 mmol) and 1H-pyrazole-3-carbaldehyde (562 mg, 2.85 mmol) in ethanol (35 ml) was stirred under reflux temperature for 1 h. The mixture was concentrated and dissolved in benzene (40 ml). To this solution was added lead tetraacetate (2.85 g, 6.44 mmol) at rt. After stirring at room temperature for 18 h, to the mixture were added saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 ml) and ethyl acetate. The organic layer was separated and washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with dichloromethane/methanol (20:1 to 10:1), then dichloromethane/2-propanol (5:1) afforded 979 mg (41%) of the title compound as a slight brown solid.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 4/1) δ: 8.12 (1H, br.s), 7.74 (1H, s), 7.59 (1H, br.s), 7.47 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.34-7.30 (3H, m), 6.36 (1H, br.s), 3.87 (2H, br.t, J=6.8 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 407 (MH⁺), 405 ([M-H]⁻).

STEP 2. 2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

299

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol (step 1).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54-7.53 (1H, m),
 5 7.34-7.23 (8H, m), 6.31 (1H, br.s), 4.40 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz),
 2.42 (3H, s).
 MS (ESI) m/z: 604 (MH⁺), 602 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 257

- 2-[4-[6-CHLORO-2-(1H-PYRAZOL-3-YL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-
 10 BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-P-
TOLUENESULFONATE

- The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-[4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-
 15 1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 2 of Example 256).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.24 (1H, s), 7.77-7.74 (2H, m), 7.48-7.38 (10H, m),
 7.26 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=7.9 Hz), 6.44 (1H, br.s), 4.30-4.20 (2H, m), 2.98-
 2.93 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s).
 20 MS (ESI) m/z: 604 (MH⁺), 602 ([M-H]⁻).

EXAMPLE 258

- (1S)-2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-
YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-HYDROCHLORIDE
 25 STEP 1. (2S)-1-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-
propanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

300

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 2-chloro-4,6-dimethyl-3-nitropyridine (step 2 of Example 1) and (2S)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 2 of Example 248).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.58 (1H, br.s), 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.53 (1H, s), 4.05-3.98 (1H, m), 2.82-2.63 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz).

STEP 2. (2S)-1-[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from (2S)-1-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.13-7.07 (4H, m), 6.60 (1H, s), 6.21 (1H, br.s), 4.02-3.91 (1H, m), 3.26 (2H, br.s), 2.77-2.57 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.24 (3H, d, J=6.1 Hz).

STEP 3. (1S)-2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from (2S)-1-[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]-2-propanol (step 2).

MS (EI) m/z: 365 (M⁺).

STEP 4. (2S)-1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from (1S)-2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

301

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 4.18-4.05 (1H, m), 2.92-2.75 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.34-1.25 (6H, m).

STEP 5. (1S)-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from (2S)-1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-propanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.26 (4H, m), 5.14-5.02 (1H, m), 2.99-2.77 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.29-1.23 (6H, m).

MS (ESI) m/z: 507 (M⁺), 505 ([M-H]⁻).

STEP 6. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate mono-hydrochloride

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from (1S)-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 5).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.92 (1H, br.s), 7.76 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.49-7.39 (6H, m), 7.26 (1H, br.s), 4.98-4.88 (1H, m), 2.94-2.83 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.12 (3H, d, J=6.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 507 [(MH)⁺], 505 [(M-H)⁻].

[α]_D²⁵ -12.49° (c 1.014, methanol)

EXAMPLE 259

2-[4-(6-ACETYL-2-ETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 1-[6-({4-[2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanone

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

302

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 1-(6-chloro-5-nitro-3-pyridinyl)ethanone (Paul, B. et al. *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2231-2239.) and 1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 1 of Example 6).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.37 (1H, br.s), 9.06-9.03 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.10-4.00 (1H, m), 2.86-2.69 (2H, m), 2.60 (3H, s), 1.53 (1H, d, J=4.0 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.2 Hz).

MS (EI) m/z: 315 (M⁺).

STEP 2. 1-[5-amino-6-({4-[(2-hydroxypropyl)phenyl]amino)-3-

- 10 pyridinyl]ethanone

To a solution of 1-[6-({4-[2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanone (step 1, 1.54 g, 4.88 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (30 ml) was added 10% palladium on carbon (150 mg). The resulting mixture was stirred for 19 h under hydrogen atmosphere. The mixture was
15 filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated to afford 1.74 g (100%) of the title compound as green syrup.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.85 (1H, br.s), 3.76-3.67 (1H, m), 3.38 (2H, br.s), 2.81-2.62 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.1 Hz).

- 20 STEP 3. 2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-[5-amino-6-({4-[(2-hydroxypropyl)phenyl]amino)-3-pyridinyl]ethanone (step 2).

- 25 MS (EI) m/z: 379 (M⁺).

STEP 4. 1-(2-ethyl-3-[4-[2-hydroxypropyl]phenyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanone

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

303

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 3).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.18-4.08 (1H, m), 2.94-2.80 (2H, m), 2.68 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 5. 2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-(2-ethyl-3-[4-[2-hydroxypropyl]phenyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanone (step 4).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.29 (6H, m), 5.12-5.03 (1H, m), 3.03-2.82 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.28-1.24 (6H, m).

- MS (ESI) m/z: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻].

EXAMPLE 260

(1S)-2-[4-(6-ACETYL-2-ETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

- STEP 1. 1-[6-(14-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenylamino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanone

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 1-(6-chloro-5-nitro-3-pyridinyl)ethanone (Paul, B. et al. *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2231-2239.) and (2S)-1-(4-aminophenyl)-2-propanol (step 2 of Example 248).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

304

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.37 (1H, br.s), 9.06-9.03 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.10-4.00 (1H, m), 2.86-2.69 (2H, m), 2.60 (3H, s), 1.53 (1H, d, J=4.0 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 2. 1-[5-amino-6-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-3-pyridinyl]ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 259 from 1-[6-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanone (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.85 (1H, br.s), 3.76-3.67 (1H, m), 3.38 (2H, br.s), 2.81-2.62 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.1 Hz).

STEP 3. (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-[5-amino-6-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}amino)-3-pyridinyl]ethanone (step 2).

MS (EI) m/z: 379 (M⁺).

STEP 4. 1-(2-ethyl-3-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl propanoate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.18-4.08 (1H, m), 2.94-2.80 (2H, m), 2.68 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2 Hz).

STEP 5. (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

305

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-(2-ethyl-3-{4-[(2S)-2-hydroxypropyl]phenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanone (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.29 (6H, m), 5.12-5.03 (1H, m), 3.03-2.82 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.28-1.24 (6H, m).

MS (ESI) m/z: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻].

EXAMPLE 261

(1S)-2-[4-(6-ACETYL-2-ETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]-1-METHYLETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-P-TOLUENESULFONATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1-methylethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 5 of Example 260).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.93 (1H, br.s), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.29 (6H, m), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.96-4.87 (1H, m), 2.90-2.79 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.12 (3H, d, J=6.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 521 [(MH)⁺], 519 [(M-H)⁻].

[α]_D²⁵ -8.17° (c 1.020, methanol)

EXAMPLE 262

2-[4-{6-CHLORO-2-(2-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL}PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-P-TOLUENESULFONATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

306

STEP 1. 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

A mixture of 2-{4-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethanol (1.83 g, 5.54 mmol), 2-pyridinecarboxaldehyde (0.53 ml, 5.54 mmol), and EtOH (40 ml) was refluxed for 1 hour. After cooling to room temperature, the solvent was removed. The residue was dissolved with benzene (50 ml) and treated with Pb(OAc)₄ (3.38 g, 6.10 mmol) at room temperature for 1 hour. The mixture was diluted with EtOAc and the solution was washed with sat. NaHCO₃ aq. and brine. The organic fraction was dried over MgSO₄, then filtered. After evaporation in vacuo, the residue was purified by silica-gel column chromatography eluting with hexane/EtOAc = 5/2 to afford 1.20 g (52%) of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.42-8.39 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.10-8.07 (1H, m), 7.79-7.75 (1H, m), 7.40-7.23 (6H, m), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz)
MS (ESI) m/z: 418 ([M+H]⁺), 476 ([M+CF₃CO₂]⁺)

STEP 2. 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.39-8.37 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.10-8.06 (1H, m), 7.92-7.87 (2H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.33-7.18 (8H, m), 4.35 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.98 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.41 (3H, s)
MS (ESI) m/z: 615 ([M+H]⁺), 613 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 263

2-{4-[6-CHLORO-2-(2-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

307

METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-P-
TOLUENESULFONATE

The title compound was prepared according to the procedure described
 in Example 231 from 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-
 5 benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate.

MS (ESI) m/z : 615 ($[M+H]^+$)

EXAMPLE 264

N-[(2-{4-[6-CHLORO-2-(2-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-
BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL]-4-

10 METHYLBENZENE)SULFONAMIDE MONO-P-TOLUENESULFONATE

STEP 1. 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-(2-pyridinyl)-5-
(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described
 in step 7 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-
 15 1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 1 of Example 262).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.82-7.76 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.30-7.25 (3H, m), 3.31
 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.2$ Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-

20 (trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described
 in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-(2-
 pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 1).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=7.9$ Hz),
 7.81-7.75 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.29-7.25 (3H, m), 3.61
 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6.8$ Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

308

STEP 3. 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.37-8.36 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.03-8.00 (1H, m), 7.78-7.71 (1H, m), 7.32-7.18 (6H, m), 3.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.82 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.17 (2H, br.s).

STEP 4. N-[[2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.42-8.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.81-7.75 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.24 (8H, m), 6.72-6.69 (1H, m), 3.63-3.56 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.38 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 614 [(MH)⁺], 612 [(M-H)⁻].

STEP 5. N-[[2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide mono-p-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from N-[[2-{4-[6-chloro-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (step 4).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.63 (1H, br.s), 8.41-8.39 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.08-7.95 (2H, m), 7.75 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.44-7.27 (8H, m),

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

309

7.10 (2H, d, J=7.7 Hz), 6.61-6.57 (1H, m), 3.30-3.23 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.31 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 614 [(MH)⁺], 612 [(M-I)⁺].

EXAMPLE 265

5 N-[(2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide mono-p-toluenesulfonate
STEP 1. 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 1, Example 255).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.29 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.83-7.81 (1H, m), 7.52-7.43 (4H, m), 7.23 (1H, s), 6.67-6.65 (1H, m), 3.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.16 (2H, t, J=7.0 Hz).

15 STEP 2. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 1).

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.27 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.52-7.43 (4H, m), 7.21 (1H, s), 6.65 (1H, s), 3.67 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.0 Hz).

STEP 3. 2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 2).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

310

MS (EI) m/z: 405 (M^+).

STEP 4. N-[(2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamino)carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described

- 5 in step 10 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamine (step 3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (1H, s), 7.69 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.30-7.18 (8H, m), 6.82-6.77 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 3.64-3.58 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.39 (3H, s).

- 10 STEP 5. N-[(2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamino)carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide mono-p-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described

in Example 231 from N-[(2-{4-[6-chloro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-

- 15 (trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethylamino)carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (step 4).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.64 (1H, br.s), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.78-7.75 (3H, m), 7.49-7.80 (8H, m), 7.11 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 6.60-6.57 (1H, m), 6.38-6.37 (1H, m), 3.33-3.26 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.28 (3H, s).

- 20 MS (ESI) m/z: 693 [$(\text{MH})^+$], 691 [$(\text{M-H})^-$].

EXAMPLE 266

2-(3-CHLORO-4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE

- 25 STEP 1. diethyl 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)malonate

Diethylmalonate (5.2 ml, 34.2 mmol) was added to the suspension of NaH (1.4 g, 34.2 mmol) in 80 ml of 1,4-dioxane followed by the successive

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

311

addition of CuBr (4.9 g, 34.2 mmol) and 3-chloro-4-fluoronitrobenzene (5.0 g, 28.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 0.5 h and under reflux temperature for 12 h. The mixture was poured into water, and the precipitate was filtered off through a pad of celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate (2 x 50 ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated to give a green oil. This mixture was purified by SiO₂ column chromatography developing with hexane/ethyl acetate (10/1) gave 7.6 g (85%) of the title compound as yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.27 (1H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.29 (6H, t, J=7.2 Hz).

STEP 2. 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)acetic acid

To a solution of diethyl 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)malonate (step 1, 7.6 g, 24.2 mmol) in methanol (18 ml) was added 6M-NaOH (12 ml) and stirred for 1 h at 50°C. The reaction was quenched by the addition of saturated citric acid aqueous solution (16 ml) and water. The organic layer was extracted with ethyl acetate (2 x 50 ml), washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 4.52 g (87%) of title compound as light yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.6 (1H, br.s), 8.30 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.90 (2H, s).

STEP 3. methyl 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)acetate

To a solution of 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)acetic acid (step 2, 4.5 g, 21 mmol) in dimethyl acetate/methanol (4/1) was added trimethylsilylchloride (0.3 ml) and stirred for 7 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was purified by SiO₂ column chromatography with developing hexane/ethyl acetate (10/1) to give 3.6 g (74%) of title compound as yellow oil.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

312

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.28 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.88 (2H, s), 3.74 (3H, s).

STEP 4. methyl 2-(4-amino-2-chlorophenyl)acetate

To a solution of methyl 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)acetate (step 3, 3.6 g, 15.6 mmol) in ethanol/water (4/1) were added Fe (4.4 g, 78.0 mmol) and NH₄Cl (409 mg, 7.8 mmol). The mixture was stirred for 1 h under reflux temperature. The solvent was removed and the residue was diluted with CH₂Cl₂. The mixture was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 2.59 g (83%) of title compound as orange oil.

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from methyl methyl 2-(2-chloro-4-nitrophenyl)acetate (step 3)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.04 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.5, 8.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.66 (2H, s).

STEP 5. methyl 2-(2-chloro-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl)acetate

To a mixture of methyl 2-(4-amino-2-chlorophenyl)acetate (step 4, 2.6 g, 13.0 mmol) and 4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridine (step 2 of Example 1, 2.4 g, 13.0 mmol) in DMSO was added diisopropylethylamine. The resulting mixture was stirred for 9 h at 50 °C. To the mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give a brown oil. This was purified by SiO₂ column chromatography with developing hexane/ethyl acetate (10/1) to give 1.4 g (29%) of title compound as yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.55 (1H, br.s), 7.90 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.59 (1H, s), 3.76 (2H, s), 3.72 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.46 (3H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

313

MS (EI) m/z: 349 (M^+).

STEP 6. methyl 2-chloro-4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from methyl 2-chloro-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]acetate (step 5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.64 (1H, s), 6.37 (1H, br.s), 3.70 (3H, s), 3.27 (1H, br.s), 2.68 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s).

STEP 7. methyl 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)]phenylethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from methyl 2-chloro-4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]acetate (step 6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1H, d, 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.92 (1H, s), 3.87 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.85 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

MS (EI) m/z: 357 (M^+).

STEP 8. 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)]phenylethanol

To a solution of methyl 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)]phenylethyl acetate (step 7, 1.13 g, 3.15 mmol) was added carefully LAH and stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with water and the mixture was diluted with ethyl acetate (50 ml). To this mixture was added saturated potassium sodium tartarate aqueous solution (50 ml) and stirred for 2.5 h. The organic layer was separated and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic layer was

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

314

washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 1.0 g of title compound as white solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41-7.53 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 6.92 (1H, s), 3.96 (2H, m), 3.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.82 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (EI) m/z: 329 (M⁺).

STEP 9. 3-[3-chloro-4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenylethanol (step 8)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.52 (2H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 6.92 (1H, s), 3.82 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.29 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 10. 3-[4-(2-azidoethyl)-3-chlorophenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[3-chloro-4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 9)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.48 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=2.1, 7.9 Hz), 6.92 (1H, s), 3.62 (1H, t, J=7.1 Hz), 3.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 11. 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanamine

To a solution of methyl 3-[4-(2-azidoethyl)-3-chlorophenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 10, 430 mg, 1.2 mmol) in ethanol/water (4/1) were added Fe (335 mg, 6.0 mmol) and NH₄Cl (409 mg, 7.8

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

315

mmol). The mixture was stirred for 1 h under reflux temperature. The solvent was removed and the residue was diluted with CH_2Cl_2 . The mixture was washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to give 390 mg of title compound as orange oil.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.25 (1H, m), 6.92 (1H, s), 2.92-3.15 (6H, m), 2.83 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

STEP 12. 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanamine

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanamine (Step 11)

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28-7.36 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.28 (1H, br.s), 3.58 (2H, dt, $J=6.3$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.74 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.66 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 526 (M^+).

EXAMPLE 267

3-(2-CHLORO-4-{2-[(4-

- 20 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO)CARBONYL]AMINO]ETHYL)PHENYL)-2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE

STEP 1. 2-{3-chloro-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridine (0.66 g, 3.8 mmol, 25 step 2 of Example 1) and 4-amino-2-chloro-phenylethanol (0.72 g, 3.8 mmol, *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, 31, 133.).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

316

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 6.60 (1H, s), 3.87 (2H, dt, J=6.2, 6.4 Hz), 2.84 (2H, t, J= 6.4 Hz), 2.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.40 (1H, t, J= 6.2 Hz).

MS (EI) m/z: 321 (M⁺).

5 STEP 2. methyl 3-chloro-4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[3-chloro-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 1).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 6.64 (1H, s), 6.37 (1H, br.s), 3.70 (3H, s), 3.27 (1H, br.s), 2.68 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s).

STEP 3. 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)]phenylethyl propionate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 3-chloro-4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl ethyl propionate (step 2).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (1H, d, 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 6.92 (1H, s), 3.87 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (EI) m/z: 357 (M⁺).

STEP 4. 2-[3-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)]phenylethanol

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from methyl 2-[2-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)] phenylethyl propionate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

317

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.51 (1H, s), 7.34 (2H, s), 6.91 (1H, s), 3.96 (2H, dd, J=6.2, 12.0 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.70 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.67 (1H, br.t, J=6.2 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 329 (M⁺).

5 STEP 5. 3-[2-chloro-4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[3-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl) phenylethanol (step 4).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.34-7.49 (2H, m), 6.91 (1H, s), 3.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.17 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.60-2.85 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (EI) m/z: 347 [(M-H)⁺].

STEP 6. 3-[4-(2-azidoethyl)-3-chlorophenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-

15 imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[2-chloro-4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 5).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (1H, m, J=1.8 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 6.91 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (EI) m/z: 354 (M⁺).

STEP 7. 2-[3-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanamine

25 To a stirred solution of 3-[4-(2-azidoethyl)-3-chlorophenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 6, 149 mg, 0.4 mmol) in THF (4 ml) was added triphenylphosphine (116 mg, 0.4 mmol) at room temperature. After

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

318

completion of the addition, the stirring was continued for an additional 2.5 h at the same temperature and 3.5 h under reflux temperature. To the resulting mixture was added H₂O (1.0 ml) at room temperature, and the solvent was removed. The mixture was dissolved in CH₂Cl₂ (100 ml), washed with brine.

- 5 The Organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated to give a yellow oil. MS (EI) m/z: 328 (M⁺).

STEP 8. 2-[3-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanamine

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[3-chloro-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethanamine (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.19-7.34 (5H, m), 6.92 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.13 (1H, br.s), 3.54 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.67 (3H, s), 2.63 (3H, m), 2.42 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 15 MS (EI) m/z: 526 (M⁺).

EXAMPLE 268

2-ETHYL-3-(3-METHOXY-4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL)PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE

- 20 STEP 1. diethyl 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)malonate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 266 from 4-bromo-3-methoxynitrobenzene.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.78 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.15 (1H, s), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.94 (3H, s), 1.28 (6H, t, J=7.2 Hz).

STEP 2. 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)acetic acid

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

319

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 266 from diethyl 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)malonate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.4 (1H, br.s), 7.82 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J=2.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.90 (3H, s), 3.66 (2H, s).

STEP 3. methyl 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)acetate

To a solution of 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)acetic acid (step 2, 1.2 g, 5.5 mmol) in methanol/dichloromethane (11 ml, 1/1) was added trimethylsilyldiazomethane (2 M, 5.6 ml, 11.8 mmol) and stirred for 10 min at room temperature. The mixture was quenched with saturated citric acid aqueous solution and the extracted with ethyl acetate (3 x 20 ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 1.2 g of title compound as orange solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.93 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.71 (3H, s).

STEP 4. methyl 2-(4-amino-2-methoxyphenyl)acetate

To a solution of methyl 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl) acetate (step 3, 1.2 g, 5.5 mmol) in methanol (10 ml) was added 10% Pd/C (130 mg, 0.12 mmol) and stirred under hydrogen atmosphere for 3 h at room temperature. The catalyst was filtered off through a pad of celite and well washed with ethanol and ethyl acetate. The filtrate was concentrated to give 1.1 g of title compound as pink oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.94 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.23 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.52 (2H, s).

STEP 5. methyl 4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinylamino)-2-methoxyphenyl]acetate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

320

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 2-[(4-amino-2-methoxyphenyl) acetate (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.60 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 6.55 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.44 (3H, s). MS (EI) m/z: 345 (M⁺).

STEP 6. methyl 4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-2-methoxyphenyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from methyl 4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-2-methoxyphenyl acetate (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.03 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.02 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 3.79 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.25-3.35 (br.s, 2H), 2.38 (3H, s), 2.20 (3H, s). MS (EI) m/z: 315 (M⁺).

STEP 7. methyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methoxyphenylethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from methyl 4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-2-methoxyphenyl acetate (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 3.84 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.71 (2H, s), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz). MS (EI) m/z: 353 (M⁺).

STEP 8. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methoxyphenylethanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

321

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 266 from methyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-2-methoxyphenylethyl acetate (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.33 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.87-6.95 (3H, m), 3.90 (2H, dt, J=6.0, 6.2 Hz), 3.84 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.76 (1H, br t), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (EI) m/z: 324 [(M-H)⁺].

STEP 9. 3-[4-(2-chloroethyl)-3-methoxyphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-2-methoxyphenylethanol (step 8).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.33 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.87-6.94 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.77 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.16 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 10. 3-[4-(2-azidoethyl)-3-methoxyphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)-3-methoxyphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 9).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.48 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=2.1, 7.9 Hz), 6.92 (1H, s), 3.62 (1H, t, J=7.1 Hz), 3.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 11. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-2-methoxyphenyl]ethanamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

322

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 3-[4-(2-azidoethyl)-3-methoxyphenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 10).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.30 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 6.91 (1H, br.s), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.83 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.99 (2H, br.t, J=4.5 Hz), 2.85 (2H, q, J=8.3 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.7 Hz).

STEP 12. 2-ethyl-(3-methoxy-4-[(2-[[[4-(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]amino]ethyl]phenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-2-methoxy)phenyl] ethanamine (step 11).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (4H, m), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.92 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J=1.8, 7.7 Hz), 6.04 (1H, br.t, J=5.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.51 (2H, dt, J=6.0 Hz), 2.85 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 522 [(M+H)⁺], 520 [(M-H)⁺].

EXAMPLE 269

2-ETHYL-3-(3-METHYL-4-[(2-[[[4-(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL)AMINO]ETHYL]PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE

STEP 1. diethyl 2-(2-methyl-4-nitrophenyl)malonate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 268 from 4-bromo-3-methylnitrobenzene.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

323

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (1H, s), 8.05-8.10 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.93 (1H, s), 4.26 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.46 (3H, s), 1.28 (6H, t, J=7.3 Hz).

STEP 2. 2-(2-methyl-4-nitrophenyl)acetic acid

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 266 from diethyl 2-(2-methyl-4-nitrophenyl) malonate (step 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.08 (1H, br.s), 8.02 (1H, dd, J=8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.77 (2H, s), 2.35 (3H, s).

- 10 STEP 3. methyl 2-(2-methyl-4-nitrophenyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 266 from 2-(2-methyl-4-nitrophenyl)acetic acid (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.02 (1H, dd, J=2.3, 5.9 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.74 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.42 (3H, s).

- 15 STEP 4. methyl 2-(4-amino-2-methylphenyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 268 from methyl 2-(2-methyl-4-nitrophenyl)acetate (step 3)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.48-6.52 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, br.s), 3.53 (3H, s), 2.22 (3H, s).

- 20 STEP 5. methyl {4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-2-methylphenyl}acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 2-(4-amino-2-methylphenyl) acetate (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

324

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, br.d, J=8.3 Hz), 7.38 (1H, br.s), 7.17 (1H, d, J=8.39 Hz), 6.52 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.55 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.32 (3H, s).

MS (EI) m/z: 345 (M⁺).

5 STEP 6. methyl {4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-2-methylphenyl}acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from methyl {4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-2-methylphenyl}acetate (step 5).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.91-6.93 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.36 (1H, br.s), 3.79 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.30 (br.s, 2H), 2.37 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.2 (3H, s).

STEP 7. methyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylphenylethyl]acetate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from methyl {4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-2-methylphenyl}acetate (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 6.90 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.72 (2H, s), 2.82 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).

MS (EI) m/z: 337 (M⁺).

STEP 8. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylphenylethanol

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 266 from methyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylphenylethyl]acetate (step 7).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

325

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.17 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.90 (1H, s), 3.84 (2H, dt, J=6.8 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.40 (s, 3H), 1.91 (1H, br.t), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

5 MS (EI) m/z: 324 [(M-II)].

STEP 9. 3-[4-(2-chloroethyl)-3-methylphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylphenylethanol (step 8).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 6.90 (1H, s), 3.75 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.17 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 10. 3-[4-(2-azidoethyl)-3-methylphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)-3-methylphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 9).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 6.90 (1H, s), 3.62 (1H, t, J=7.1 Hz), 3.56 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 11. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylphenyl]ethanamine

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 3-[4-(2-azidoethyl)-3-methylphenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 10).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

326

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.14-7.16 (2H, m), 6.91 (1H, br.s), 6.90 (1H, s), 3.02 (2H, br.t, J=7.3 Hz), 2.77-2.87 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 12. 2-ethyl-(3-methyl-4-{2-[(4-

5 methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethylphenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-2-methylphenyl)ethanamine (step 11).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.91 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.07-6.11 (1H, m), 3.51 (2H, q, J=6.4 Hz), 2.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.61-2.69 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 506 [(M+H)⁺], 504 [(M-H)⁻].

15 EXAMPLE 270

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(6-{2-[(4-

METHYL(PHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL-3-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. (4-amino-2-pyridinyl)acetonitrile

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from (4-nitro-2-pyridinyl)acetonitrile (8.6 g, 52.9 mmol, Katz; R. B.; Voyle, M., *Synthesis*, 1989, 4, 314.).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 3.81 (2H, s), 3.76 (2H, br.s).

25 STEP 2. {5-[5-chloro-2-nitro4-(trifluoromethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from (5-aminopyridin-2-yl)acetonitrile (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

327

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.66 (1H, s), 8.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz),
7.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, s), 4.03 (2H, s)
MS (EI) m/z: 356 (M⁺).

STEP 3. {5-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)anilino]-2-

5 pyridinyl}acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 2 of Example 28 from {5-[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)anilino]-2-
pyridinyl}acetonitrile (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.25 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.12-7.34 (3H, m), 5.47 (1H, br.s),
3.89 (2H, s), 3.78 (2H, br.s).

10 STEP 4. {5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-
pyridinyl}acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 5 of Example 1 from {5-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)anilino]-2-
pyridinyl}acetonitrile (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.73-7.83 (2H, m), 7.12 (1H, s),
4.12 (2H, s), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.40 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-
pyridinyl}ethanamine

20 To a solution of {5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-
benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetonitrile (step 4, 1.0 g, 2.8 mmol), in
ammonia-ethanol (30 ml) was added *Raney*-Ni and stirred for 8 h under
hydrogen atmosphere (3.0 kgf/cm²). The catalyst was filtered off and the solvent
was removed. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with brine,
25 dried (MgSO₄) and concentrated to give 813 mg of title compound as black
solid.

MS (EI) m/z: 368 (M⁺).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

328

STEP 6. 6-chloro-2-ethyl-1-(6-{2-
 [(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}-3-pyridinyl)-5-
 (trifluoromethyl)-1H-benzimidazol

- The title compound was prepared according to the procedure described
 5 in step 10 of Example 1 from 2-[5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-
 benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl]ethanamine (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.63 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.14 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.3
 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.6, 8.3 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz),
 7.21 (1H, s), 3.73-3.80 (2H, m), 3.17 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz),
 10 2.42 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 566 [(M+H)⁺], 564 [(M-H)⁻].

EXAMPLE 271

- 6-CHLORO-2-ETHYL-1-(6-{2-[(4-
 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINOETHYL}-3-
 15 PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOLE
 SODIUMSALT

The title compound was prepared according to the procedure described
 in Example 2 from 6-chloro-2-ethyl-1-(6-{2-

- [(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)aminoethyl}-3-pyridinyl)-5-
 20 (trifluoromethyl)-1H-benzimidazol (Example 270).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.71 (1H, br.s), 8.20 (1H, br.s), 7.95 (1H, m), 7.43-7.64
 (4H, m), 7.12 (2H, br.s), 6.09 (1H, br.s), 3.39 (2H, br.s), 2.92 (2H, br.s), 2.73
 (2H, br.s), 2.28 (3H, br.s), 1.27 (3H, br.s).

MS (ESI) m/z: 566 [(M+H)⁺], 564 [(M-H)⁻].

- 25 EXAMPLE 272

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

329

2-[5-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]-2-PYRIDINYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. ethyl(5-amino-2-pyridinyl)acetate

- 5 To a solution of (5-amino-2-pyridinyl)acetic acid (1.46 g, 9.6 mmol, Daisley, R. W., Hanbali, J. R., *Synthetic Communications.*, 1981, 11(9), 743.) in ethanol was added conc. H₂SO₄ and stirred for 16.5 h under hydrogen atmosphere at room temperature. The mixture was neutralized with saturated NaHCO₃ aqueous solution and the solvent was removed. The mixture was
- 10 diluted with water and extracted with ethyl acetate (5 x 20 ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 1.2 g of title compound as brown oil.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.6, 8.2 Hz), 4.71 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.72 (2H, s), 3.66 (2H, br.s), 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz).
- 15

STEP 2. Ethyl {5-[5-chloro-2-nitro4-(trifluoromethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from ethyl (5-amino-2-pyridinyl)acetate (step1).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.66 (1H, s), 8.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, s), 4.03 (2H, s)
- MS (EI) m/z: 356 (M⁺).

STEP 3. ethyl {5-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetate

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from ethyl {5-[5-chloro-2-nitro4-(trifluoromethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetate (step2).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

330

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.21 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.47 (1H, s), 4.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.80 (2H, s), 3.77 (2H, br.s), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz).

5 STEP 4. ethyl {5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from ethyl {5-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetate (step 3).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.21 (1H, s), 4.27 (1H, q, J=7.3 Hz), 4.01 (2H, s), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz).

STEP 5. 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanol

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 266 from ethyl {5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetate (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.57 (1H, d, J=2.50 Hz), 8.13 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J=2.6, 8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.20 (1H, s), 4.15 (1H, q, J=5.6 Hz), 3.20 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 6. 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanol (step 5).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.13 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.5, 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.1 Hz),

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

331

7.20 (1H, s), 4.57 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.25 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.42 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺].

EXAMPLE 273

- 5 2-{5-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]-2-PYRIDINYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE HYDROCHLORIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-

- 10 benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethyl (4methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 273).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.9 (1H, br.s), 8.72 (1H, br.s), 8.18 (1H, s), 8.03-8.07 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.39 (1H, s), 4.45 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.17 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.35 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁺].

EXAMPLE 274

- 2-ETHYL-3-{4-[2-({[4-PYRIDINYL]SULFONYL}AMINO)CARBONYL}AMINO]ETHYL}PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-

imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and

- 25 pyridinyl-4-sulfonamide (Chern, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling; et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; et al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2548).

m.p.: 227.9-228.7 °C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

332

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.63 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.65 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.36 (4H, s), 6.96 (1H, s), 3.20 (2H, br.s), 2.75 (br.s, 2H), 2.70 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.53 (2H, s), 2.40 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 479 [(M+H)⁺], 477 [(M-H)⁻].

5 EXAMPLE 275

2-ETHYL-3-(4-{2-[(2-PYRIDINYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and pyridinyl-2-sulfonamide (Chern, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling; et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 2276; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; et al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2548).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (1H, br.s), 8.08 (1H, br.s), 7.94 (1H, br.s), 7.29 (2H, s), 7.19 (1H, br.s), 6.91 (1H, s), 2.81 (2H, br.s), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.49 (m, 2H), 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 479 [(M+H)⁺], 477 [(M-H)⁻].

EXAMPLE 276

2-ETHYL-3-(4-{2-[(3-PYRIDINYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from phenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]ethylcarbamate (step 1 of Example 18) and pyridinyl-3-sulfonamide (Chern, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling; et al., *J. Med. Chem.*,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

333

1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; et al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2548).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.15 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.83 (1H, dd, J=1.9, 5.1 Hz), 8.34 (1H, dd, J=6.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J=4.9, 8.1 Hz), 7.12-7.23 (4H, m), 6.93 (1H, s), 5.92 (1H, br.s), 3.51 (2H, q, J=5.9 Hz), 2.86 (2H, m), 2.69 (3H, m), 2.66 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 479 [(M+H)⁺]

EXAMPLE 277

2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]-2-PHENYL]ETHYL-(2-CHLOROPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl phenyl carbonate and 2-chlorophenylsulfonamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=4.3, 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, s), 4.29 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz)

m.p. 202.4-202.8 °C

MS (ESI) m/z: 586 [(M+H)⁺], 584 [(M-B)⁺]

EXAMPLE 278

2-[4-(2-ETHYL-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]-1,1-DIMETHYLETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol

To a solution of 1,1-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl acetate (52 mmol) in MeOH (50 ml) was added 4N-LiOH (40 ml) and the mixture was stirred at 50 °C for 2 h. After the solvent was removed, this mixture was diluted with water

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

334

and extracted with EtOAc (4 x 50ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. This crude was purified by SiO₂ column chromatography developing with hexane/ethyl acetate (5/1) to give the title compound as yellow oil (3.3 g, 33%).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.17 (2H, d, J=8.9Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 2.88 (2H, s), 1.63 (1H, br.s), 1.25 (6H, s)

STEP 2. 1-(4-aminophenyl)-2-methyl-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-propanol (step1).

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.00 (2H, d, J=8.4Hz), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 3.61 (2H, br.s), 2.65 (2H, s), 1.39 (1H, br.s), 1.20 (6H, s)

STEP 3. 1-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}-2-methyl-2-propanol

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 266 from 1-(4-aminophenyl)-2-methyl-2-propanol (step2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.60 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz), 6.52 (1H, s), 2.75 (2H, s), 2.54 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.24 (6H, s)

STEP 4. 1-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}-2-methyl-2-propanol

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 1-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl}-2-methyl-2-propanol (step3)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.10 (4H, s), 6.61 (1H, s), 6.33 (2H, s), 3.28 (1H, br.s), 2.70 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.22 (6H, s)

- 25 STEP 5. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-methyl-2-propanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

335

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}-2-methyl-2-propanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.47 Hz), 6.91 (1H, s), 2.87 (2H, s), 2.84 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.28 (2H, d, J=7.6 Hz)

STEP 6. 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-1,1-dimethylethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-methyl-2-propanol (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94 (2H, t, J=8.6Hz), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (4H, m), 6.93 (1H, s), 3.10 (2H, s), 2.81 (2H, q, J=7.6Hz), 2.67 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.48 (6H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6Hz)

m.p. 173.5-174.0 °C

MS (ESI) m/z: 521 [(M+H)⁺], 519 [(M-1H)]

EXAMPLE 279

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(6-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO(CARBONYL)AMINO}ETHYL}-3-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOLE
STEP 1. 1-(6-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 266 from 1-(6-amino-3-pyridinyl)methanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.51 (1H, br.s), 9.26 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.75 (2H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

336

STEP 2. (6-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from {5-[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)anilino]-3-pyridinyl)methanol (step 1).

MS (EI) m/z: 317 (M^+).

STEP 3. (6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl)methyl proionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from (6-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl)methanol.(Step 2).

MS (EI) m/z: 411 (M^+).

STEP 4 (6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl)methanol:

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from {5-[5-chloro-2-nitro4-(trifluoromethyl)anilino]-3-pyridinyl)methyl propionate (step 3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.65 (1H, s), 5.54 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.69 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 2.95 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

STEP 5 6-chloro-1-[5-(chloromethyl)-2-pyridinyl]-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from {5-[5-chloro-2-nitro4-(trifluoromethyl)anilino]-3-pyridinyl)methanol (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

337

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.12 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 4.72 (2H, s), 3.01 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6 {6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-yl]-3-

5 pyridinyl}acetonitrile

To a solution of 6-chloro-1-[5-(chloromethyl)-2-pyridinyl]-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (from step 5, 550 mg, 1.5 mmol) in DMF (5 ml) and water (1 ml) was added KCN (470 g, 7.2 mmol) at room temperature, and then the reaction mixture was stirred for 2h. The mixture was diluted with

10 water and extracted with ethyl acetate/toluene (4/1) solution (3 x 30 ml). The organic layer was washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated. This was purified by SiO₂ column chromatography developing with hexane/ethyl acetate (1/1) gave 198 mg (37%) of title compound as orange oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.13 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=2.6, 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.20 Hz), 7.47 (1H, s), 3.94 (2H, s), 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.40 (3H, t, J=7.5 Hz)

15

STEP 7 2-{6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-yl]-3-
pyridinyl}ethanamine

The title compound was prepared according to the procedure described

20 in step 5 of Example 270 from {6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-yl]-3-pyridinyl}acetonitrile (step 6).

MS (EI) m/z: 368 (M⁺).

STEP 8 6-chloro-2-ethyl-1-{6-[2-

[[{[(4methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl}-2-pyridinyl}-5-

25 (trifluoromethyl)-1H-benzimidazol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

338

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethanamine (step 7).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.817 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.24-7.37 (3H, m), 7.21 (1H, s), 6.77 (1, br.s), 3.60 (2H, dt, J=6.2 Hz), 2.94-3.01 (4H, m), 2.37 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz). MS (ESI) m/z: 566 [(M+H)⁺], 564 [(M-H)⁻].

EXAMPLE 280

- 2-{4-[5-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-
YL]PHENYL}-1,1-DIMETHYLETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 1-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-methyl-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 266 from 1-(4-aminophenyl)-2-methyl-2-propanol

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.70 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21-7.25 (3H, m), 2.83 (2H, s), 1.28 (6H, s) MS (EI) m/z: 388 (M⁺)

STEP 2. 1-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-methyl-2-propanol

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 1-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)-2-methyl-2-propanol (step 1)

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.10 (4H, s), 6.61 (1H, s), 6.33 (2H, s), 3.28 (1H, br.s), 2.70 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.22 (6H, s) MS (EI) 388 (M⁺)

STEP 3. 1-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]-2-methyl-2-propanol

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

339

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-(4-{{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}-2-methyl-2-propanol (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 2.90 (2H, s), 2.80 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.3 Hz) 1.32 (6H, s)

MS (EI) m/z: 396 (M⁺)

STEP 4. 2-{{4-[5-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1,1-dimethylethyl(4-methylphenyl)sulfonyl}carbamate

10 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)phenyl]-2-methyl-2-propanol (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.7Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.15-7.27 (5H, m), 3.16 (2H, s), 2.78 (2H, q, J=7.6Hz), 2.43 (3H, s), 1.47 (6H, s), 1.37 (3H, t, J=7.6Hz)

m.p. 174.6-175.3 °C

MS (ESI) m/z: 594 [(M+H)⁺], 592 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 281

20 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl}carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-{{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl phenyl carbonate and 2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-ylsulfonamide.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=7.9Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9Hz), 7.20 (1H, s), 4.45 (2H, t, J=6.9Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6Hz), 2.79 (2H, q, J=7.7Hz), 2.71 (3H, s), 2.68(3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.7Hz)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

340

m.p. 168.3-169.0 °C

MS (ESI) m/z : 587 [(M+H)⁺], 585 [(M-H)⁻]EXAMPLE 2822-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-5 YL]PHENYL]ETHYL(5-CHLORO-1,3-DIMETHYL-1H-PYRAZOL-4-
YL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described
in step 2 of Example 243 from 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-
benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl phenyl carbonate and 5-chloro-1,3-dimethyl-
10 1H-pyrazol-4-yl sulfonamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=7.9Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9Hz),
7.20 (1H, s), 4.45 (2H, t, J=6.9Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6Hz), 2.79 (2H, q, J=7.7Hz),
2.71 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.7Hz)

m.p. 192.0-192.7 °C

15 MS (ESI) m/z : 604 [(M+H)⁺], 602 [(M-H)⁻]EXAMPLE 2832-[4-[5-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]PROPYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATESTEP 1. 2-(4-aminophenyl)-propanol

20 To a stirred solution of 2-(4-amino-phenyl)-propionic acid ethyl ester
(5.0 g, 25.9 mmol, Takahashi, I. et al., *Heterocycles* 1996, 43, 2343-2346.) in
tetrahydrofuran (200 ml) was slowly added lithiumaluminum hydride (1.96 g,
51.8 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 14 h. The
reaction mixture was quenched with 25% ammonia solution (50ml) under ice-
25 bath cooling. The resulting precipitate was filtered off, and the filtrate
concentrated under reduced pressure to afford 3.88 g (99%) of the title
compound as slight brown syrup.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

341

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.03 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.66 (2H, d, J=8.5 Hz), 3.70-3.57 (4H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 1.34-1.30 (1H, m), 1.22 (3H, d, J=7.1 Hz).
MS (EI) m/z: 151 (M⁺).

5 STEP 2. 2-(4-[[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl)-1-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 266 from 2-(4-aminophenyl)-1-propanol (step 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.69 (1H, br.s), 8.58 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.26 (3H, m), 3.77 (2H, m), 3.03 (1H, m), 1.41 (1H, t, J=5.7Hz), 1.33 (3H, d, J=7.1 Hz)

10 STEP 3. 2-(4-[[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl)-1-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-(4-[[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl)-1-propanol (step2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.21-7.26 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 5.41 (1H, br.s), 3.68-3.69 (2H, br.s), 2.93 (1H, m), 1.38 (1H, br.s), 1.28 (3H, d, J=7.1 Hz)

20 STEP 4. 2-(4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl)-1-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-(4-[[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl)-1-propanol (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=2.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 3.83 (2H, m), 3.11 (1H, m), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.57 (1H, m), 1.33-1.40 (6H, m).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

342

STEP 5. 2-{4-[5-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}-1,1-dimethylethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]-1-propanol (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.11 (1H, s), 7.904 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, s), 4.19-4.30 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.78 (2H, q, J=7.5Hz), 2.43 (3H, s), 1.53 (3H, t, J=7.56Hz), 1.34 (3H, t, J=6.9Hz)

10 m.p. 179.9-180.5 °C

MS (ESI) *m/z*: 581 [(M+H)⁺], 579 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 284

2-[4-(5-ACETYL-2-ETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]-1,1-DIMETHYLETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

15 STEP 1. 1-(4-{[4-hydroxy-2-methylpropyl]phenyl}amino)-3-nitrophenyl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 266 from 1-(4-aminophenyl)-2-methyl-2-propanol

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, br.s), 8.83 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=9.0Hz), 7.10-7.40 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.28 (6H, s)

STEP 2. 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]amino}phenyl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 1-(4-{[4-hydroxy-2-methylpropyl]phenyl}amino)-

25 3-nitrophenyl)ethanone (step 1)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

343

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.38-7.46 (2H, m), 7.16 (2H, dd, J= 8.4 Hz), 6.96 (2H, d, J= 8.4 Hz), 5.62 (2H, br.s), 3.60 (1H, br.s), 2.73 (2H, s), 2.54 (3H, s), 1.39 (1H, br.s), 1.24 (6H, s)

STEP 3. 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone

5 5-yl}ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-(3-amino-4-[[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]amino]phenyl)ethanone (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, s), 7.90 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.14 (1H, d, J= 8.6 Hz), 2.96 (2H, s), 2.82 (2H, q, J= 7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 1.63 (1H, br.s), 1.38 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.32 (6H, s)

STEP 4. 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1,1-dimethylethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}ethanone (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (1H, s), 7.88-7.95 (3H, m), 7.09-7.35 (7H, m), 3.14 (2H, s), 2.80 (2H, q, J= 7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.45 (6H, s), 1.38 (3H, t, J= 7.6 Hz)

20 m.p. 103.4-104.2 °C

MS (ESI) m/z: 534 [(M+H)⁺], 532 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 285

2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylcarbamate mono-

25 hydrochloride

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

344

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl phenyl carbonate.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.57 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.37 (1H, d, J=7.9Hz), 7.17-7.25 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=6.6Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.3Hz)
m.p. 205.8 °C

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 286

- 2-{4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-
YL]PHENYL}ETHYL(5-METHYL-2-PYRIDINYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-
HYDROCHLORIDE MONO-HYDROCHLORIDE

The title compound was prepared according to the procedure described Example 240 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylcarbamate (Example 285).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=7.6Hz), 7.78 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.53 (2H, br.s), 7.41 (3H, br.s), 4.38 (2H, t, J=5.9Hz), 3.21 (2H, br.s), 3.07 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.47 (3H, s), 1.51 (3H, br.s)
m.p. 200.2 °C

- MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 287

2-{5-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-
BENZIMIDAZOL-1-YL]-3-PYRIDINYL}ETHYL(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

- STEP 1. benzyl ethyl 2-(6-nitro-3-pyridinyl)malonate

To a mixture of 5-bromo-2-nitropyridine (8.66 g, 42.7 mmol) and benzyl ethyl malonate (9.50 g, 42.7 mmol) in tetrahydrofuran (160 ml) and

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

345

dimethylformamide (40 ml) was added K_2CO_3 (5.90 g, 42.7 mmol) and stirred under reflux temperature for 20 h. The mixture was diluted with water (1 l) and extracted with ethyl acetate (3 x 200 ml). The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 5.26 g of title compound as orange oil.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.61 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 7.29-7.38 (5H, m), 5.22 (2H, d, $J=3.6$ Hz), 4.84 (1H, s), 4.22 (2H, m), 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

STEP 2. ethyl (6-nitro-3-pyridinyl)acetate

To a solution of benzyl ethyl 2-(6-nitro-3-pyridinyl)malonate (5.26 g, 15.3 mmol) in ethanol was added palladium on carbon (530 mg) and stirred for 6 h under hydrogen atmosphere at room temperature. The catalyst was filtered off through a pad of celite and the filtrate was concentrated to give a title compound as yellow brown oil.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.42 (2H, br.s), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.46 (2H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

STEP 3. 2-(6-amino-3-pyridinyl)ethanol

To a solution of ethyl (6-nitro-3-pyridinyl)acetate (468 mg, 2.60 mmol) in tetrahydrofuran was added $LiAlH_4$ and stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated 25 % NH_3 aqueous solution and the precipitate was removed. The filtrate was concentrated to give a title compound as yellow oil.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.73 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.6$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=2.6, 8.1$ Hz), 5.63 (2H, br.s), 3.49 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51 (2H, t, $J=7.3$ Hz). MS (EI) m/z : 138 (M^+).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

346

STEP 4. (6-{{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-(6-amino-3-pyridinyl)ethanol (step 3).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.49 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.36 (1Hs), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.91 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.5 Hz)

MS (EI) m/z: 361 (M⁺).

STEP 5. (6-{{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl}ethanol

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from (6-{{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl}ethanol (step 4).

MS (EI) m/z: 331 (M⁺).

- 15 STEP 6. 2-{{[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethylpropionate

To (6-{{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-3-pyridinyl}ethanol (787 mg, 2.37 mmol, from step 5) was added propionic acid and propionic anhydride and stirred at 120 °C for 15 h. The mixture was

20 quenched with NaOH and extracted with dichloromethane (3 x 30 ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 5.26 g of title compound as orange oil.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.58 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.12 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.40 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.99 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.29-2.44 (2H, m), 1.38 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.6 Hz).
- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

347

STEP 5. 2-{6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 266 from 2-{6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethylpropionate (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.11 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=2.5, 8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.01 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.72-3.77 (2H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 1.38 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 6. 2-{6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{6-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanol (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.33 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.08 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 8.1 Hz), 7.29-7.42 (4H, m), 7.20 (1H, s), 4.39 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.43 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)].

EXAMPLE 288

2-{5-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]-3-PYRIDINYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO-HYDROCHLORIDE
STEP 1.

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from 2-{5-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 287).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

348

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, br.s), 8.49 (1H, br.s), 8.12 (1H, br.s), 7.82 (2H, br.s), 7.65 (1H, br.s), 7.25-7.28 (2H, m), 4.40 (2H, br.s), 3.35 (1H, s), 3.12 (2H, br.s), 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.53 (3H, br.s).

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁻].

5 EXAMPLE 289

2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL]PHENYL]ETHYL-5-ISOQUINOLINYLSULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl phenyl carbonate and 5-isoquinolinyisulfonamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.39 (1H, s), 8.70 (2H, t, J=6.3Hz), 8.43 (1H, d, J=6.2Hz), 8.29 (1H, d, J=8.1Hz), 8.12 (1H, s), 7.78 (1H, t, J=7.6Hz), 7.16-7.33 (5H, m), 4.32 (2H, t, J=6.9Hz), 2.97 (2H, t, J=6.8Hz), 2.77 (2H, q, J=7.4Hz), 1.346 (3H, t, J=7.4Hz)

MS (ESI) m/z: 603 [(M+H)⁺], 601 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 290

2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL]PHENYL]ETHYL-5-QUINOLINYLSULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 4-[6-chloro-2-ethyl-5-trifluoromethyl-1-benzimidazol-1-yl]phenethyl-(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate and 5-quinolinyisulfonamide

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (1H, d, J=8.6Hz), 8.20-8.25 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.81-7.91 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.12-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

349

7.16 (3H, m), 4.37 (2H, t, J=6.6Hz), 2.98 (2H, t, J=6.3Hz), 2.74 (2H, q, J=7.4Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4Hz).

MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 291

- 5 2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL]PHENYL]ETHYL-[5-(DIMETHYLAMINO)-1-
NAPHTHNYL]SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl phenyl carbonate and 5-(dimethylamino)-1-naphthylsulfonamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.61 (1H, d, J=8.4Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.2, 7.5Hz), 8.12 (1H, s), 87.58 (2H, t, J=8.3Hz), 7.12-7.24 (6H, m), 4.30 (2H, t, J=6.8Hz), 2.93 (2H, t, J=6.8Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5Hz)

- 15 m.p. 203.4 °C

MS (ESI) m/z: 645 [(M+H)⁺], 643 [(M-H)⁻]

EXAMPLE 292

2-[4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL]PHENYL]ETHYL-(1-METHYL-1H-IMIDAZOL-4-YL)SULFONYLCARBAMATE

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl phenyl carbonate and 1-methyl-1H-imidazol-4-ylsulfonamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=1.5Hz), 7.55 (1H, d, J=1.3Hz), 7.41 (2H, d, J=8.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 7.20 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.6Hz), 3.78 (3H, s), 3.04 (2H, d, J=6.8Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6Hz)

m.p. 204.3 °C

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

350

MS (ESI) m/z : 556 [(M+H)⁺], 554 [(M-H)]EXAMPLE 293

2-{4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL-(1-METHYL-1H-IMIDAZOL-4-YL)SULFONYLCARBAMATE
 MONO HYDROCHLORIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonylcarbamate (Example 292).

MS (ESI) m/z : 556 [(M+H)⁺], 554 [(M-H)]

EXAMPLE 294

2-{4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL-(1,2-DIMETHYL-1H-IMIDAZOL-4-YL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 243 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl phenyl carbonate and 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylsulfonamide.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2Hz), 7.19 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=6.8Hz), 3.64 (3H, s), 3.04 (2H, d, J=6.6Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.6Hz)
 m.p. 221.2 °C

MS (ESI) m/z : 570 [(M+H)⁺], 568 [(M-H)]EXAMPLE 295

2-{4-[6-CHLORO-2-ETHYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL-(1,2-DIMETHYL-1H-IMIDAZOL-4-YL)SULFONYLCARBAMATE DI-HYDROCHLORIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

351

benzimidazol-[*l*-yl]phenyl}ethyl-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonylcarbamate (Example 294).

MS (ESI) *m/z*: 570 [(*M*+*H*)⁺], 568 [(*M*-*H*)⁻]

EXAMPLE 296

5 2-[4-[5,7-DIMETHYL-2-(1*H*-PYRAZOL-3-*YL*)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE-3-*YL*]-PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethanol

10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 236 from 4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenylethanol.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 13.15 (1H, br.s), 7.77 (3H, s), 7.35 (2H, d, *J*=7.7 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=7.7 Hz), 7.02 (1H, s), 6.53 (1H, s), 4.75 (2H, t, *J*=4.8 Hz), 3.71 (2H, q, *J*=6.8 Hz), 2.81 (1H, t, *J*=6.6 Hz), 2.58 (3H, s), 2.42 (3H, s)

15 STEP 2. 2-[4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-3-yl]-phenyl}ethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl}ethanol (step 1).

20 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 13.14 (1H, br.s), 7.69-7.78 (3H, m), 7.21-7.43 (6H, m), 7.02 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.18 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.89 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.58 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.32 (3H, s)

MS (ESI) *m/z*: 531 (*M*⁺), 529 [(*M*-*H*)⁻]

25 EXAMPLE 297

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

352

2- {4-[5,7-DIMETHYL-2-(1*H*-PYRAZOL-3-YL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-
b]PYRIDINE-3-YL]-PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE SODIUM SALT

5 STEP 1. 2- {4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl} ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 2- {4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-3-yl]-phenyl} ethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 296).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.85 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 6.60 (1H, s), 3.87 (2H, dt, J=6.2, 6.4 Hz), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.40 (1H, t, J=6.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 531 (MH⁺), 529 ([M-H])

EXAMPLE 298

15 N- {[(2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(1*H*-PYRAZOL-3-YL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE-3-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO]CARBONYL}-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE

STEP 1. 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2- {4-[5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]phenyl} ethanol (Example 297, step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.15 (1H, s), 7.77 (2H, br.s), 7.43 (2H, br.s), 7.20 (2H, br.s), 7.04 (1H, s), 6.54 (1H, br.s), 3.96 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.15 (2H, m, J=6.8 Hz), 2.60 (3H, s), 2.30 (3H, s).

25 STEP 2. 3-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

353

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 1).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.15 (1H, br.s), 9.85 (1H, br.s), 7.76 (1H, br.s), 7.41 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.04 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.69 (2H, t, J= 6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J= 6.8 Hz), 2.58 (3H, s), 2.42 (3H, s), MS (EI) m/z: 358 (M⁺).

STEP 3. 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]phenyl}ethanamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 3-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (step 2).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.83 (1H, br.s), 7.68 (2H, br.s), 7.23-7.43 (5H, m), 7.04 (1H, s), 5.75 (1H, s), 2.68-2.90 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.42 (3H, s), MS (EI) m/z: 332 (M⁺).

STEP 4. N-[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-3-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]phenyl}ethanamine (step 3)

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.80 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.58 (1H, br.s), 7.20-7.35 (6H, m), 7.08 (1H, s), 6.20 (1H, br.s), 3.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.84 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.68 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.34 (3H, s) MS (ESI) m/z: 530 (MH⁺), 528 (M-H⁻)

EXAMPLE 299

2-[4-(5-CYANO-2-ETHYL-6-METHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

354

STEP 1. 4-chloro-2-methyl-5-nitrobenzonitrile

To a solution of 4-chloro-2-methyl-5-nitrobenzonitrile (10g, 66 mmol) in conc. H₂SO₄ was added KNO₃ (7.0 g, 69.3 mmol) at 0 °C in small portions, and then the reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature. It was then poured into ice and extracted with AcOEt. The combined extracts was washed by sat. NaHCO₃ aq., dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with ether, and dried under reduced pressure to give 5.5 g (42%) of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (1H, s), 7.57 (1H, s), 2.64 (3H, s).

10 STEP 2. 4-[[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino]-2-methyl-5-nitrobenzonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 3-bromo-6-chloro-2,4-dimethyl-5-nitropyridine (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.76 (1H, br.s), 8.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22 (1H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, s), 3.94 (2H, dd, J=1.7, 6.2Hz), 2.94 (2H, t, J=6.4Hz), 2.42 (3H, s).

15 STEP 3. 5-amino-4-[[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino]-2-methylbenzonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-[[4-(5-bromo-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 6.94-7.00 (4H, m), 5.59 (1H, br.s), 3.84-3.90 (2H, m), 3.50 (2H, br.s), 2.85 (2H, t, J=6.4Hz), 2.37 (3H, s).

20 STEP 5. 2-[4-{5-cyano-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl}phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[[4-(3-amino-5-bromo-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4).

MS (EI) m/z: 361 (M⁺)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

355

STEP 6. 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-6-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl 2-methylpropanoate (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, s), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.56 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz)

STEP 7. 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-6-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.03 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (1H, s), 4.39 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.57 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz)

EXAMPLE 300

N-[{(2-[4-(5-CYANO-2-ETHYL-6-METHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL)AMINO)CARBONYL](4-METHYLBENZENE)SULFOAMIDE

STEP 1. 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethanol (step 6).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

356

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.96-6.98 (1H, m), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.58 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile

5

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-bromo-3-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine (step 7).

MS (EI) m/z: 412 (M⁺)

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.95 (1H, s), 3.63 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz).

STEP 3. 1-[4-(2-aminosthyl)phenyl]-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 2-[4-(6-bromo-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl azide (step 8).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 6.60 (2H, br.s), 3.32-3.00 (5H, m), 2.65 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.31 (6H, d, J=6.8 Hz).

20

STEP 4. N-[(2-[4-(5-cyano-2-ethyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl)amino]carbonyl(4-methylbenzenesulfonyl)phenyl]ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from [4-(2-isopropyl-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethylamine (step 9).

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

357

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.32 (4H, m), 6.95 (1H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.7 Hz), 2.54 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz)

EXAMPLE 301

5 2-AMINO-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[[[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL}AMINO]ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE DI-HYDROCHLORIDE

10 STEP 1. 2-AMINO-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[[[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL}AMINO]ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

To a stirred solution of *N*-{[2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl)ethyl]amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (300 mg, 0.66 mmol) in THF (6 ml) was added a solution of BrCN (175 mg, 1.65 mmol) in water (2 ml). The resultant mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and filtered. After concentration in vacuo, the residue was purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) to afford 224 mg (71%) of the title compound.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.82 (1H, s), 8.54 (2H, s), 7.79 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.51-7.40 (6H, m), 7.06 (1H, s), 6.91 (1H, t, J=5.5 Hz), 3.29-3.24 (2H, m), 2.80-2.76 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 479 ([M+H]⁺), 477 ([M-H]⁻)

25 STEP 2. 2-AMINO-5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[[[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO]CARBONYL}AMINO]ETHYL}PHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE DI-HYDROCHLORIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from 2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[[[(4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

358

methylphenyl)sulfonyl]amino)carbonyl]amino]ethyl]phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

MS (ESI) *m/z*: 479 ([*M*+*H*]⁺), 477 ([*M*-*H*]⁻)

EXAMPLE 302

- 5 5,7-DIMETHYL-3-{4-[(2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBOXYLAMINO]ETHYL)PHENYL]-2-(METHYLSULFANYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

- A mixture of *N*-{[(2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl)ethyl]amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (110 mg, 0.24 mmol), di-2-pyridylthiocarbonate (68 mg, 0.29 mmol), and THF (5 ml) was stirred at room temperature for 3 days. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 0.1M HCl and brine. The organic fraction was dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed to give *N*-{[(2-{4-[(5,7-dimethyl-2-sulfanyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)phenyl]ethyl]amino)carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide [MS (ESI) *m/z*: 496 ([*M*+*H*]⁺), 494 ([*M*-*H*]⁻). This was dissolved with THF (2 ml), then 1M NaOMe in MeOH (0.49 ml) and MeI (45 μ l, 0.73 mmol) was added to the mixture at room temperature. After 1 hour, the mixture was evaporated in vacuo and the residue was purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) to afford 31 mg (25%) of the title compounds.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.86 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.22-7.16 (4H, m), 6.88 (1H, s), 6.02 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 3.51-3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t, *J*=6.2 Hz), 2.67 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.417 (3H, s)

MS (ESI) *m/z*: 510 ([*M*+*H*]⁺), 508 ([*M*-*H*]⁻)

- 25 EXAMPLE 303

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

359

5,7-DIMETHYL-2-(METHYLAMINO)-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE

A mixture of *N*-{[2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethyl]amino}carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (300 mg, 0.66 mmol), methylisothiocyanate (56 μ l, 0.86 mmol), and THF (6 ml) was stirred at room temperature for 3 days. The solvent was removed to give *N*-{[2-{4-[(4,6-dimethyl-[(methylamino)carbonothioyl]amino}-2-pyridinyl]amino]phenyl}ethyl]amino}carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide [MS (ESI) *m/z*: 527 ([*M*+*H*]⁺), 525 ([*M*-H]⁻)]. This was dissolved with MeCN (4 ml) and treated with MeI (54 μ l) at 0 °C for 20 hours. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by preparative TLC (EtOAc/EtOH = 20/1) to afford 170 mg (52%) of the title compounds.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7.72 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.24 (4H, d, *J*=7.9 Hz), 7.15 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 6.70 (1H, s), 3.28 (2H, t, *J*=7.0 Hz), 2.90 (3H, s), 2.72 (2H, t, *J*=7.0 Hz), 2.41 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H, s)

MS (ESI) *m/z*: 493 ([*M*+H]⁺), 491 ([*M*-H]⁻)

EXAMPLE 304

5,7-DIMETHYL-2-(METHYLAMINO)-3-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PHENYL)-3*H*-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE MONO-HYDROCHLORIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 240 from 5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine hydrochloride.

MS (ESI) *m/z*: 493 ([*M*+H]⁺), 491 ([*M*-H]⁻)

EXAMPLE 305

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

360

N-[5,7-DIMETHYL-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-yl]acetamide

2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (73 mg) was treated with pyridine (1 ml) and Ac₂O (0.2 ml) at room temperature for 3 hours. After evaporation in vacuo, the residue was purified by preparative TLC (hexane/acetone = 1/1) to afford 4 mg (5%) of the title compounds.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.79 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.22 (7H, m), 7.04 (1H, s), 6.30 (1H, br.s), 3.51-3.48 (2H, m), 2.87-2.83 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.26 (3H, s),

MS (ESI) m/z: 521 ([M+H]⁺), 519 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 306

5,7-DIMETHYL-2-(DIMETHYLAMINO)-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

To a stirred solution of 2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (70 mg) in THF (1 ml) was added NaH (21 mg, 0.88 mmol) at room temperature. After 10 min, MeI (27 μl) was added to the mixture and stirred at room temperature for 2 days. The mixture was poured into ice-water and extracted with CH₂Cl₂, and the organic fraction was dried over MgSO₄, then filtered. After removal of solvent by evaporation, the residue was purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) to afford 27 mg (36%) of the title compounds.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

361

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32-7.24 (4H, m), 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1H, s), 6.04 (1H, t, J=5.7 Hz), 3.50-3.44 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.71 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.34 (3H, s)
MS (ESI) m/z: 507 ([M+H]⁺), 505 ([M-H]⁻)

5 EXAMPLE 307

2-[4-(2-AMINO-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
STEP 1. 2-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

10 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.55 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.54 (1H, s), 4.28 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.55 (3H, s), 2.43 (6H, s)

15 MS (ESI) m/z: 485 ([M+H]⁺), 483 ([M-H]⁻)

STEP 2. 2-[4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-[4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.66 (1H, s), 4.22 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.39 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.22 (3H, s)

25 MS (ESI) m/z: 455 ([M+H]⁺), 453 ([M-H]⁻)

STEP 3. 2-[4-(2-AMINO-5,7-DIMETHYL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

362

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 127 from 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.76 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.42-7.35 (6H, m), 6.78 (1H, s),

5 6.61 (1H, br.s), 4.22 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.92 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.373 (3H, s),

2.365 (3H, s), 2.32 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 480 ([M+H]⁺), 478 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 308

2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(METHYLAMINO)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

10 3-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 129 from 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.43-7.33 (7H, m), 6.77 (1H, s),

15 6.43 (1H, br.s), 4.25 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 2.41

(3H, s), 2.37 (3H, s), 2.31 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 494 ([M+H]⁺), 492 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 309

2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(METHYLSULFANYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL (4-

20 6]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL (4-

METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 128 from 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.22 (6H, m), 6.88 (1H, s),

4.32 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.72 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.48

(3H, s), 2.41 (3H, s)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

363

MS (ESI) m/z: 511 ([M+H]⁺), 509 ([M-H]⁻)EXAMPLE 310

2-{4-[5,7-DIMETHYL-2-(METHYLSULFONYL)-3H-IMIDAZO[4,5-
b]PYRIDIN-3-YL]PHENYL}ETHYL (4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

To a stirred solution of 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (100 mg, 0.20 mmol) in AcOH (1 ml) was added a solution of KMnO₄ (62 mg, 0.39 mmol) in water (2 ml) at room temperature. After 1 hour, the mixture was poured into ice-sat. NaHCO₃ aq. and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, and the filtered. After concentration in vacuo, the residue was purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) to afford 70 mg (66%) of the title compounds.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34-7.26 (4H, m), 7.08 (1H, s), 4.35 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.45 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.68 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.42 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 543 ([M+H]⁺), 541 ([M-H]⁻)EXAMPLE 311

5-ACETYL-2-(METHYLAMINO)-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL}PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 129 from N-[[[2-{4-[(4-acetyl-2-aminophenyl)amino]phenyl}ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

364

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.06 (1H, s), 7.75-7.66 (3H, m), 7.38-7.26 (6H, m), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.60 (1H, br.s), 3.55 (2H, dd, J=12.5 and 6.6 Hz), 3.08 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.61 (3H, s), 2.38 (3H, s)
MS (ESI) m/z: 506 ([M+H]⁺), 504 ([M-H]⁻)

5 EXAMPLE 312

2-[4-[6-CHLORO-2-(3-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

10 STEP 1. 2-[4-[6-CHLORO-2-(3-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHANOL

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 138 from 2-[4-[[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, dd, J=2.2 and 0.7 Hz), 8.62 (1H, dd, J=4.5 and 1.7 Hz), 8.23 (1H, s), 8.01-7.97 (1H, m), 7.45 (2H, dd, J=6.5 and 2.2 Hz), 7.37-7.24 (7H, m), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz)

MS (ESI) m/z: 418 ([M+H]⁺), 476 ([M+CF₃CO₂]⁻)

STEP 2. 2-[4-[6-CHLORO-2-(3-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL(4-

20 METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-[6-chloro-2-(3-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.73 (1H, dd, J=4.9 and 1.8 Hz), 8.40-8.36 (1H, m), 8.23 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=2.2 and 0.7 Hz), 7.84-7.80 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.31-7.17 (6H, m), 4.44 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.41 (3H, s)
MS (ESI) m/z: 615 ([M+H]⁺), 613 ([M-H]⁻)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

365

EXAMPLE 313

2-[4-[6-CHLORO-2-(4-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-
BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

5 STEP 1. 2-[4-[6-CHLORO-2-(4-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-
1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHANOL

The title compound was prepared according to the procedure described
 in Example 138 from 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)
 phenyl]amino}phenyl)ethanol.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (2H, dd, J=4.6 and 1.7 Hz), 8.25 (1H, s), 7.49-7.44
 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.27-7.23 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.02 (2H, t,
 J=6.4 Hz)

MS (ESI) m/z: 418 ([M+H]⁺), 476 ([M+CF₃CO₂]⁺)

STEP 2. 2-[4-[6-CHLORO-2-(4-PYRIDINYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-

15 1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described
 in Example 3 from 2-[4-[6-chloro-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-
 benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (2H, dd, J=4.8 and 1.5 Hz), 8.27 (1H, s), 7.89 (2H, d,
 J=8.3 Hz), 7.44-7.18 (9H, m), 4.39 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.40
 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 615 ([M+H]⁺), 613 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 314

25 2-[4-[6-CHLORO-2-(2-METHYLPHENYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-
BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

366

STEP 1. 2-{4-[6-CHLORO-2-(2-METHYLPHENYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHANOL

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 138 from 2-{4-[(2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)

5 phenyl]amino}phenyl}ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.33-7.10 (8H, m), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.20 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 431 ([M+H]⁺)

STEP 2. 2-{4-[6-CHLORO-2-(2-METHYLPHENYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

10 (TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-(2-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.09 (8H, m), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.27 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.41 (3H, s), 2.11 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 628 ([M+H]⁺), 489 ([M+CH₃CO₂]⁺)

EXAMPLE 315

20 2-{4-[6-CHLORO-2-(1,3-THIAZOL-2-YL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-{4-[6-CHLORO-2-(1,3-THIAZOL-2-YL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHANOL

25 (TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHANOL

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 138 from 2-{4-[(2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethanol.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

367

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.23 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.47-7.45 (3H, m), 7.36-7.27 (3H, m), 3.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.4 Hz)

MS (ESI) m/z: 424 ([M+H]⁺), 482 ([M+CH₃CO₂]⁺)

STEP 2. 2-[4-[6-CHLORO-2-(1,3-THIAZOL-2-YL)-5-

- 5 (TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-[6-chloro-2-(1,3-thiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.23 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.38-7.26 (7H, m), 4.40 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.42 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 621 ([M+H]⁺), 619 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 31G

- 15 2-[4-[6-CHLORO-2-(2H-IMIDAZOL-4-YL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[6-CHLORO-2-(2H-IMIDAZOL-4-YL)-5-

(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHANOL

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 138 from 2-[4-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD-4/1) δ: 8.09 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (1H, s), 6.91 (1H, s), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz),

- 25 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz)

MS (ESI) m/z: 407 ([M+H]⁺), 405 ([M-H]⁻)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

368

STEP 2. 2-{4-[6-CHLORO-2-(*l*H-IMIDAZOL-4-YL)-5-(
(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL}(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described
5 in Example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-(*l*H-imidazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-
1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol.

MS (ESI) *m/z*: 604 ($[M+H]^+$), 602 ($[M-H]^-$)

EXAMPLE 317

2-[4-(5,6-DIMETHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-
10 METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP. 4-(2-HYDROXYETHYL)PHENYLBORONIC ACID

To a stirred solution of 4-bromophenethylalcohol (5.00 g, 24.9 mmol) in
THF (80 ml) was added a solution of 1.5*M* *n*-BuLi in hexane (39.8 ml, 59.7
mmol) at -78 °C over 30 min. After 1 hour, a solution of B(O*i*Pr)₃ (8.61 ml,
15 37.3 mmol) in THF (20 ml) was added slowly to the mixture at -78 °C. The
resultant mixture was warmed to room temperature, and treated with 2*M* HCl
(100 ml) for 1 hour. This was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄,
then filtered. After evaporation in vacuo, the residue was purified by silica-gel
column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH = 20/1 to afford 2.61 g
20 (63%) of the title compound.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.64-7.48 (2H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 3.70 (2H, t, J=7.2
Hz), 2.77 (2H, t, J=7.2 Hz)

MS (ESI) *m/z*: 165 ($[M-H]^-$)

STEP 2. 4-{2-[(4-
25 METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLOXY]ETHYL}PHE-
NYLBORONIC ACID

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

369

4-(2-hydroxyethyl)phenylboronic acid (1.00 g, 6.02 mmol) was treated with pTsNCO (1.01 ml, 6.63 mmol) and pyridine (90 ml) at room temperature for 2 hours. The mixture was poured into ice-2M HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄ and filtered. After removal of solvent, the residue was purified by silica-gel column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH = 20/1 to afford 2.20 g (quant.) of the title compound.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.95 (1H, br.s), 7.97 (1H, s), 7.75-7.67 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=7.7 Hz), 4.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.40 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 381 ([M+NH₄]⁺), 362 ([M-H]⁻)

STEP 3. 2-[4-(5,6-DIMETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

A mixture of 4-(2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino)carbonyloxyethyl)phenylboronic acid (100 mg, 0.28 mmol), 5,6-dimethylbenzimidazole (40 mg, 0.28 mmol), Cu(OAc)₂ (60 mg, 0.33 mmol), triethylamine (115 μl, 0.83 mmol), MS4A (100 mg), and CH₂Cl₂ (4 ml) was stirred at room temperature for 1 week. After filtration through a bed of celite, the filtrate was diluted with CH₂Cl₂, and washed with water. The organic fraction was dried over MgSO₄ and filtered. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) to afford 28 mg (22%) of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.39 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.42 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 464 ([M+H]⁺), 462 ([M-H]⁻)

EXAMPLE 318

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

370

6-CHLORO-5-CYANO-2-ETHYL-1-[4-[2-[(4-METHYLPHENYLSULFONYLAMINO)CARBONYLAMINO]ETHYL]PHENYL]-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (Example 111, step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 3.64 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 3. 1-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

371

STEP 4. 6-Chloro-5-cyano-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile (step 3).

mp 219-224 °C; IR (KBr) ν : 3388, 2229, 1708, 1618, 1514, 1466, 1344, 1161, 1089 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 522 ($M+H$)⁺, 520 ($M-H$); ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 8.38 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.31-7.49 (6H, m), 7.32 (1H, s), 6.53 (1H, br.s), 3.26-3.28 (2H, m), 2.69-2.81 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 319

6-CHLORO-5-(DIMETHYLAMINO)-2-ETHYL-1-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO]ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. *N*-(6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-*N,N*-dimethylamine

A mixture of 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamine (Example 110, step 6, 100 mg, 0.3 mmol) and NaBH₄ (153 mg, 4 mmol) in THF (5 ml) was added to the mixture of 38% formaldehyde (0.5 ml, 5.6 mmol) and 3M aqueous H₂SO₄ (0.4 ml, 0.12 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:2) to afford 48 mg (46%) of the title compound as white solids.

MS (EI) m/z : 361 (M^{+}).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

372

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

5 STEP 2. *N*-{1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N,N*-dimethylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-{6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N,N*-dimethylamine (step 1).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (2H, t, J=7.6 Hz).

STEP 3. *N*-{1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N,N*-dimethylamine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from *N*-{1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N,N*-dimethylamine (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 3.08 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

20 STEP 4. 6-chloro-5-(dimethylamino)-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from *N*-{1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N,N*-dimethylamine (step 3).

25 m.p.: 108-114 °C.

MS (ESI) *m/z*: 540 (MH⁺), 538 ([M-H]⁻).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

373

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (2H, d, -8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.25-7.39 (6H, m), 7.11 (1H, s), 6.73 (1H, br.s), 3.58 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.71-2.82 (8H, m), 2.40 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 320

5 6-CHLORO-2-ETHYL-5-(METHYLAMINO)-1-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL}PHENYL]-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylformamide

10 A solution of acetic anhydride (0.14 ml) in THF (5 ml) was added formic acid (0.06 ml, 1.65 mmol) at 0 °C under nitrogen and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. Then the mixture was recooled to 0 °C and was added 6-Chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylamine (Example 110, step 6, 100 mg, 0.3 mmol) in THF (2 ml). The mixture
15 was stirred at room temperature for 2 h. The volatile component was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (50 ml), brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate
20 (1:10) to afford 68 mg (67%) of the title compound as pale yellow solids.

MS (EI) m/z: 361 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.53-8.76 (1H, br.s), 7.66 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.18 (1H, s), 3.83 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.20 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.32-1.39 (3H, m).

25 STEP 2. N'-{6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-N-methylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

374

A solution of (6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)formamide, step 1, 112 mg, 0.3 mmol) in THF (15 ml) was added Me₂S BH₃ (0.07 ml, 0.77 mmol) under nitrogen at room temperature. The mixture was refluxed for 1 h. Then the mixture was cooled to room temperature and was added methanol (3 ml) and 2*N* aqueous HCl (12 ml). The mixture was stirred at 70 °C for 30 min. The volatile component was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (50 ml), brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:4) to afford 93 mg (87%) of the title compound as white solids.

MS (EI) *m/z*: 347 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.03 (1H, s), 3.81 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.18 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.95 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 3. *N*-(1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-*N*-methylamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-(6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-*N*-methylamine (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.04-7.03 (2H, m), 4.19 (1H, br s), 3.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.95 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 4. *N*-(1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-*N*-methylamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

375

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from *N*-{1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N*-methylamine (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, s), 3.64 (2H, br.s), 3.15 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.94-2.99 (5H, m), 2.73 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 5. 6-chloro-2-ethyl-5-(methylamino)-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from *N*-{1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-*N*-methylamine (step 4).

m.p.: 95-100 °C.

MS (ESI) *m/z*: 526 (MH⁺), 524 ([M-H]⁻).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.36 (7H, m), 7.03 (1H, s), 3.57 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.89-2.94 (5H, m), 2.73 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 32

4-CYANO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYLAMINO)ETHYL)PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 3-chloro-2-nitrobenzamide

A mixture of 3-chloro-2-nitro-benzoic acid (1 g, 4.9 mmol) and thionyl chloride (9 ml) was stirred at 80 °C for 1h. The thionyl chloride was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved with dichloromethane (15 ml). The mixture was cooled to 0 °C and was added 30% aqueous NH₃ (2 ml) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 25 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate (300 ml). The organic layer

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

376

was washed with saturated aqueous Na_2CO_3 (100 ml), and brine (100 ml). This organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to give 1.2 g (quant.) of the title compound as pale orange solids.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.68-7.92 (3H, m).

5 STEP 2. 3-chloro-2-nitrobenzonitrile

A solution of 3-chloro-2-nitrobenzamide (step 1, 1.2 g, 4.9 mmol) in DMF (8 ml) was added thionyl chloride (2 ml, 24.8 mmol) in DMF (3 ml) dropwise at room temperature. The mixture was stirred at 120 °C for 2.5 h. The mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate (200 ml).

- 10 The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (100 ml), brine (100 ml), then dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (3:1/ 1:2) to give 1 g (quant.) of the title compound as pale yellow solids.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61-7.68 (1H, m), 7.74-7.78 (2H, m).

15 STEP 3. 2-[4-(3-Cyano-2-nitroanilino)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 3-chloro-2-nitrobenzonitrile (step 2) and 4-aminophenylethyl alcohol.

MS (EI) m/z : 283 (M^{+}).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.37 (1H, br.s), 7.15-7.41 (7H, m), 3.91 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=6.4$ Hz).

STEP 4. 2-amino-3-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 40 from 2-[4-(3-Cyano-2-nitroanilino)phenyl]ethanol (step 3).

25

MS (EI) m/z : 253 (M^{+}).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

377

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.22-7.28 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.69-6.75 (3H, m), 5.13 (1H, br.s), 4.54 (2H, br.s), 3.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 5. 2-[4-(4-cyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-amino-3-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzonitrile (step 4).

TLC, Rf = 0.6, hexane : ethyl acetate (1:1).

STEP 6. 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazole-4-carbonitrile

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(4-cyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 5).

MS (EI) m/z: 291 (M⁺)

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.58 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.19-7.32 (4H, m), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carbonitrile

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazole-4-carbonitrile (step 6).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.72 (1H, dd, J=1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.51-7.60 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.18 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carbonitrile

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carbonitrile (step 7).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

378

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.59 (1H, dd, J=1.2 Hz, 7.3 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.19-7.32 (4H, m), 3.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 9. 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carbonitrile

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carbonitrile (step 8).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.58 (1H, dd, J=1.3 Hz, 7.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.19-7.32 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.81-2.93 (4H, m), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

10 STEP 10. 4-cyano-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carbonitrile (step 9).

15

m.p.: 95-103 °C.

IR (KBr) ν: 2225, 1676, 1516, 1433, 1340, 1161, 1091, 794, 663 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z : 488 (MH⁺), 486 ([M-H]⁻).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.18-7.32 (6H, m), 6.72 (1H, br.s), 3.57 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

20

EXAMPLE 322

2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-

METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO}CARBONYLAMINO]ETHYL)PHENYL

25 1H-BENZIMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

379

STEP 1. 2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino}ethyl)phenyl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide

To a stirred suspension of 2-[4-(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]phenyl]ethanol (step 4, 820 mg, 3.3 mmol) in toluene (30 ml) was added dropwise propionyl chloride (630 mg, 6.8 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was refluxed for 1.5 h. After cooling, the mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with 2N aqueous NaOH (50 ml) and brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved with THF (20 ml) and methanol (20 ml). The mixture was added 4N aqueous LiOH (10 ml) and stirred at room temperature for 14 h. The mixture was evaporated. The residue was dissolved with ethyl acetate (100 ml) and washed with water (50 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), and dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:2/1:5/0:1) to afford 260 mg (26%) of the title compound as white solids.

MS (EI) m/z: 309 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.81 (1H, br.s), 8.13 (1H, dd, J=2.0 Hz, 7.0 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.31 (4H, m), 5.99 (1H, br.s), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

380

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.29 (1H, br.s), 7.81-7.91 (1H, m), 7.79 (1H, br.s), 7.49-7.60 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.18 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 3. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carboxamide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide (step 2).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.29 (1H, br.s), 7.89 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.79 (1H, br.s), 7.51-7.59 (4H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 10 STEP 4. 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole-4-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide (step 3).

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.30 (1H, br.s), 7.89 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.81 (1H, br.s), 7.48-7.49 (4H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 2.77-2.89 (6H, m), 1.28 (3H, t, J=6.4 Hz).

STEP 5. 2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino]ethyl]phenyl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide (step 4).

m.p.: 208-214 °C.

IR (KBr) ν: 3336, 1664, 1589, 1508, 1406, 1342, 1168, 976 cm⁻¹.

- 25 MS (ESI) m/z : 506 (MH⁺), 504 ([M-II]).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

381

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.29 (1H, br.s), 7.89 (1H, dd, J=1.3 Hz, 7.2 Hz), 7.75-7.79 (3H, m), 7.22-7.49 (8H, m), 6.54 (1H, br.s), 2.75-2.83 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 323

- 5 6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL)PHENYL)-5-(METHYLSULFONYL)-1H-BENZIMIDAZOLE

STEP 1. 1,5-dichloro-2-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzene

- A mixture of (2,4-dichloro-phenyl)-methyl sulfone (Ono Mitsunori, Nakamura Yoshisada, Sato Shingo, Itoh Isamu, *Chem. Lett.*, 1988, 395-398.; 3.33 g, 16 mmol) and sulfuric acid (conc. 14 ml) was added a mixture of sulfuric acid (4 ml) and nitric acid (fuming, 2 ml) dropwise under ice-water bath. The mixture was stirred at 55 °C for 1 h. The mixture was poured onto ice-water and neutralized with 6N aqueous NaOH and then extracted with dichloromethane.
- 15 The organic layer was washed with brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1/ 1:1) to give 3 g (74%) of the title compound as white solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (1H, s), 7.65 (1H, s), 2.89 (3H, s).

- 20 STEP 2. 1,5-dichloro-2-(methylsulfonyl)-4-nitrobenzene

A solution of 1,5-dichloro-2-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzene (1.0 g, 3.9 mmol) in dichloromethane (50 ml) was added 3-Chloroperoxybenzoic acid (1.7 g, 9.8 mmol). The mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 3 h. The mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (20 ml) and extracted with dichloromethane (50 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by flash

25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

382

chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to give 1 g (100%) of the title compound as white solids.

MS (EI) m/z : 269 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 7.81 (1H, s), 3.30 (3H, s).

5 STEP 3. 2-{4-[5-chloro-4-(methylsulfonyl)-2-nitroanilino]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 1,5-dichloro-2-(methylsulfonyl)-4-nitrobenzene and 4-aminophenylethyl alcohol (step 2).

MS (EI) m/z : 370 (M^+)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.81 (1H, br.s), 8.99 (1H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18 (1H, s), 3.94 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.25 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=6.2$ Hz).

STEP 4. 2-{4-[2-amino-5-chloro-4-(methylsulfonyl)anilino]phenyl}ethanol

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 40 from 2-{4-[5-chloro-4-(methylsulfonyl)-2-nitroanilino]phenyl}ethanol (step 3).

MS (EI) m/z : 340 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 5.71 (1H, br.s), 3.88 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.67 (2H, br.s), 3.22 (3H, s),
20 2.86 (2H, t, $J=6.4$ Hz).

STEP 5. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propionate

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[2-amino-5-chloro-4-(methylsulfonyl)anilino]phenyl}ethanol (step 4).

TLC, $R_f=0.7$, hexane : ethyl acetate (1:2).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

383

STEP 6. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propionate (step 5).

MS (EI) *m/z*: 378 (*M*⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (1H, s), 7.52 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.10 (1H, s), 3.97-4.04 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.03 (2H, t, *J*=6.5 Hz), 2.80 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

10 STEP 7. 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl sulfone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 6).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.62 (1H, s), 7.50 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 3.83 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 3.22 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 2.80 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

STEP 8. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl sulfone

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl sulfone (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.62 (1H, s), 7.50 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.23 (1H, s), 3.64 (2H, t, *J*=6.9 Hz), 3.29 (3H, s), 3.04 (2H, t, *J*=6.9 Hz), 2.80 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, *J*=7.6 Hz).

25 STEP 9. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanamine

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

384

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl methyl sulfone (step 8).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.61 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 3.29 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 10. 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl)-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazole

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanamine (step 9).

m.p.: 105-118 °C.

IR (KBr) v: 2879, 1676, 1518, 1458, 1309, 1142, 1089, 993 cm⁻¹.

- 15 MS (ESI) m/z : 575 (M⁺), 573 ([M-H]).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29-7.33 (4H, m), 7.21 (1H, s), 6.69 (1H, br.s), 3.55-3.62 (2H, m), 3.29 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.80 (3H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 20 EXAMPLE 324

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO]ETHYL}PHENYL)-5-(METHYLSULFONYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE SODIUM SALT

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonylamino]ethyl}phenyl)-5-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazole (Example 323)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

385

m.p.: 175-183 °C.

IR (KBr) ν : 3375, 1604, 1516, 1458, 1139, 1083, 993 cm^{-1} .EXAMPLE 3252-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-5 BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATESTEP 1. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*HH*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described
 10 in Example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1*HH*-benzimidazol-
 1-yl]phenyl}ethanol (Example 323, step 6).

m.p.: 105-110 °C.

IR (KBr) ν : 1751, 1517, 1458, 1309, 1163, 1141, 1089 cm^{-1} .MS (ESI) m/z : 576 (MH^+), 574 ($[\text{M}-\text{H}]$).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, s), 7.91-7.94 (2H, m), 7.21-7.43 (7H, m), 4.40
 (2H, br.s), 3.31 (3H, s), 3.05 (2H, br.s), 2.78-2.81 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.33
 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 3265-(AMINOSULFONYL)-6-CHLORO-2-ETHYL-1-{4-[2-{4-[(4-20 METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBONYL]AMINO]ETHYL}PHENYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLESTEP 1. 2,4-dichloro-5-nitrobenzenesulfonyl chloride

2,4-Dichloronitrobenzene (10 g, 52 mmol) was added ClSO_3H (8 ml,
 120 mmol) dropwise under ice-water bath. The mixture was stirred at 130 °C
 25 for 26 h. The mixture was cooled to rt and poured onto ice-water. The resulting
 precipitates were collected by filtration and dried under reduced pressure to give
 9 g (60%) of the title compound as brown solids.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

386

MS (EI) m/z : 290 (M^+) ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.70 (1H, s), 7.90 (1H, s).STEP 2. *N*-(*tert*-butyl)-2,4-dichloro-5-nitrobenzenesulfonamide

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 87 from 2,4-dichloro-5-nitrobenzenesulfonyl chloride and *tert*-butylamine (step 1).

 ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.65 (1H, s), 7.74 (1H, s), 5.01 (1H, br.s), 1.27 (9H, s).STEP 3. *N*-(*tert*-butyl)-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-5-nitrobenzenesulfonamide

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from *N*-(*tert*-butyl)-2,4-dichloro-5-nitrobenzenesulfonamide and 4-aminophenylethyl alcohol (step 2).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.72 (1H, br.s), 8.95 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, s), 4.79 (1H, br.s), 3.90-3.96 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.26 (9H, s).

- STEP 4. 5-amino-*N*-(*tert*-butyl)-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzenesulfonamide

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 40 from *N*-(*tert*-butyl)-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-5-nitrobenzenesulfonamide (step 3).

MS (EI) m/z : 397 (M^+)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.51 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 5.22 (1H, br.s), 4.89 (1H, br.s), 3.87 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.23 (9H, s).

- STEP 5. 2-[4-(6-Chloro-2-ethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

387

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 5-amino-*N*-(*tert*-butyl)-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzenesulfonamide (step 4).

TLC, Rf = 0.8, hexane : ethyl acetate (1:2).

5 STEP 6. *N*-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(6-chloro-2-ethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate (step 5).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.57 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 4.98 (1H, br.s), 4.00 (2H, br.s), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (9H, s).

STEP 7. *N*-(*tert*-butyl)-6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from *N*-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.58 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 4.96 (1H, br.s), 3.83 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.0 Hz),

20 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.22 (9H, s).

STEP 8. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-*N*-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from *N*-(*tert*-butyl)-6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-

25 2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 7).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

388

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.57 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.19 (1H, s), 4.96 (1H, br.s), 3.63 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.21 (9H, s).

STEP 9. 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-N-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-

5 benzimidazole-5-sulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-N-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 8).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.57 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, s), 5.03 (1H, br.s), 3.09 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.22 (9H, s).

STEP 10. 5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-6-chloro-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-N-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonamide (step 9).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.54 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (1H, s), 6.61 (1H, br.s), 5.21 (1H, br.s), 3.54-3.60 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.41 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (9H, s).

STEP 11. 5-(aminosulfonyl)-6-chloro-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 88 from 5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-6-chloro-2-ethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]aminoethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole (step 9).

m.p.: 163-170 °C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

389

IR (KBr) ν : 1676, 1517, 1400, 1340, 1159, 1089, 995 cm^{-1} .MS (ESI) m/z : 576 (MH^+), 574 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.25 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55 (2H, br.s), 7.37-7.48 (6H, m), 7.20 (1H, s), 6.54 (1H, br.s), 3.27 (2H, br.s), 2.71-2.81 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 327

2-{4-[5-(AMINOSULFONYL)-6-CHLORO-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-{4-[5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from *N*-(*tert*-butyl)-6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazole-5-sulfonamide (Example 326, step 6).

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.58 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.33-7.39 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16 (1H, s), 5.07 (1H, br.s), 4.38 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.03 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.21 (9H, s).

STEP 2. 2-{4-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 88 from 2-{4-[5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 1).

m.p.: 110-115 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) ν : 1676, 1517, 1400, 1340, 1159, 1089, 995 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z : 576 (MH^+), 574 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

390

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.25 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, br.s), 7.47 (4H, s), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 4.29 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.35 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 328

- 5 2-[4-(6-CHLORO-5-CYANO-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL)PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
10 STEP 1. 2-[4-(6-chloro-5-cyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl(4-
methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described
10 in Example 3 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-
benzimidazole-5-carbonitrile (Example 111, step 4).
m.p.: 85-98 °C.

IR (KBr) ν: 1747, 1618, 1517, 1465, 1348, 1290, 1163, 1089 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 523 (MH⁺), 521 ([M-H]⁻)

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.07 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4
Hz), 7.35 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, s), 4.39 (2H, t,
J=6.8 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H,
t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 329

- 20 N-[(12-[4-(5-CYANO-2-ETHYL-4,6-DIMETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-
YL)PHENYL]ETHYL)AMINO]CARBONYL-4-
METHYLBENZENESULFONAMIDE

STEP 1. 4-cyano-3,5-dimethyl-2-nitrophenyl trifluoromethanesulfonate

- To a solution of 4-hydroxy-2,6-dimethyl-3-nitro-benzonitrile (v.Auwers;
25 Saurwein; Fortsch. Ch. Phys.; 18; Heft 2, S. 23; 2.6 g, 13.4 mmol) in
dichloromethane (150 ml) was added (triflic anhydride (3.4 ml, 20 mmol) and
pyridine (1.5 ml, 20 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

391

temperature for 1.5 h. The reaction mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 3 g (69%) of the title compound as pale yellow solids.

MS (EI) m/z : 324 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34 (1H, s), 2.68 (3H, s), 2.61 (3H, s).

STEP 2. 2-{4-[(4-cyano-3,5-dimethyl-2-nitrophenyl)amino]phenyl}ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 4-cyano-3,5-dimethyl-2-nitrophenyl trifluoromethanesulfonate (step 1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, br.s), 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.05 (3H, s).

STEP 3. 2-{4-[(4-cyano-3,5-dimethyl-2-nitrophenyl)amino]phenyl}ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 6 from 2-{4-[(4-cyano-3,5-dimethyl-2-nitrophenyl)amino]phenyl}ethyl acetate (step 2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.85-6.89 (3H, m), 5.50 (1H, br.s), 4.26 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.54 (2H, br.s), 2.89 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.05 (3H, s).

STEP 4. 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-{4-[(4-cyano-3,5-dimethyl-2-nitrophenyl)amino]phenyl}ethyl acetate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

392

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.47 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 6.79 (1H, br.s), 4.37 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.83-2.89 (5H, m), 2.56 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.28 (3H, br.s).

STEP 5. 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl acetate (step 4).

MS (EI) m/z: 319 (M⁺)

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.51 (4H, m), 6.93 (1H, s), 3.68-3.75 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.68-2.76 (5H, m), 2.50 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.4 Hz).

STEP 6. 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 Example 1 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 5).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.79 (1H, s), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.88 (3H, s), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 20 STEP 7. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 6).

- 25 MS (EI) m/z: 412 (M⁺)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

393

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.78 (1H, s), 3.63 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.87 (3H, s), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.55 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 8. 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.63-2.91 (7H, m), 2.55 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 9. N-[(2-[4-(5-cyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl)amino]carbonyl-4-methylbenzenesulfonamide

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (step 8).

m.p.: 140-145 °C.

IR (KBr) ν: 3340, 2214, 1664, 1517, 1338, 1166, 1091 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 516 (MH⁺), 514 ([M-H])

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25-7.31 (4H, m), 6.77 (1H, s), 6.73 (1H, br.s), 3.55-3.62 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.87 (3H, s), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.52 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 330

25 2-[4-[5-(AMINOCARBONYL)-6-CHLORO-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

394

step 1. 2-[4-[5-(aminocarbonyl)-6-chloro-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-

5 benzimidazole-5-carboxamide (Example 111, step 5)

m.p.: 170-175 °C.

IR (KBr) ν : 3463, 3342, 1747, 1685, 1593, 1161, 1080, 881 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 541 (MH^+), 539 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.94 (1H, s), 6.55 (1H, br.s), 4.38 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.70 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.45 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 331

2-[4-(5-CYANO-2-ETHYL-4,6-DIMETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

15 step 1. 2-[4-(5-cyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-1H-

20 benzimidazole-5-carbonitrile (Example 329, step 5)

m.p.: 208-213 °C.

IR (KBr) ν : 1747, 1517, 1230, 1161, 1089 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 517 (MH^+), 515 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.76 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40-7.48 (6H, m), 6.91 (1H, s), 4.27 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.67-2.73 (5H, m), 2.48 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 332

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

395

2-[4-(5-ACETYL-2-ETHYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL
(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

step 1. 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl (4-
methylphenyl)sulfonylcarbamate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described
 in Example 3 from 1-[2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-
 5-yl]ethanone (Example 78, step 4)

m.p.: 188-190 °C.

IR (KBr) ν : 1743, 1683, 1606, 1515, 1348, 1163, 1076 cm^{-1}

- 10 MS (ESI) m/z : 506 (M⁺), 504 ([M-H]⁺)

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 8.33 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.4 Hz, 8.4 Hz),
 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (4H, s), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.4
 Hz), 4.28 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.64
 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz).

- 15 EXAMPLE 333

6-CHLORO-2-ETHYL-N-METHYL-1-(4-{2-[4-(4-
METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL)PH
ENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDE

STEP 1. 2,4-dichloro-N-methyl-5-nitrobenzamide

- 20 To a solution of 2,4-dichloro-5-nitrobenzoic acid (8 g, 33.9 mmol) in
 toluene (200 ml) was added thionyl chloride (12.4 ml, 169 mmol) at room
 temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 5 h. The solvent was
 removed and the residue was dissolved with tetrahydrofuran (60 ml). The
 mixture was added 40% methylamine (1.4 ml, 33.9 mmol) at 0 °C and the
 25 mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The volatile component was
 removed under reduced pressure, and the residue was extracted with ethyl
 acetate (100 ml). The organic layer was washed with water (100 ml), brine (100

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

396

ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1/1:1/1:2) to afford 5.3 g (63%) of the title compound as pale yellow solids.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, s), 7.65 (1H, s), 3.15 (3H, s).

5 STEP 2. 2-chloro-4-([4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino)-*N*-methyl-5-nitrobenzamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-dichloro-*N*-methyl-5-nitrobenzamide (step 1).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.62 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.24-7.35 (4H, m), 6.95 (1H, s), 3.60-3.67 (2H, m), 2.73-2.79 (5H, m).

STEP 3. 5-amino-2-chloro-4-([4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino)-*N*-methylbenzamide

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-chloro-4-([4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino)-*N*-methyl-5-nitrobenzamide (step 2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.28 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.08 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.53 (1H, br.s), 5.41 (1H, br.s), 3.84-3.86 (2H, m), 3.66 (2H, br.s), 3.00 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 2.83 (2H, t, $J=6.6$ Hz).

20 STEP 4. 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 5-amino-2-chloro-4-([4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino)-*N*-methylbenzamide (step 3).

MS (EI) m/z : 357 (M^+)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.09 (1H, s), 6.23 (1H, br.s), 3.96-4.02 (2H, m), 3.05 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

397

STEP 5. 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 Example 1 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.98 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, s), 6.35 (1H, br.s), 3.83 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.21 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.05 (3H, d, J=4.9 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide (step 5).

MS (EI) m/z: 382 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.06 (1H, s), 3.63 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.98-3.06 (5H, m), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 7. 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.91 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.55 (1H, br.s), 3.03-3.10 (5H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

398

STEP 8. 6-chloro-2-ethyl-*N*-methyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl(aminocarbonyl)amino]ethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 7).

m.p.: 122-135 °C.

IR (KBr) ν : 2877, 1637, 1519, 1400, 1340, 1161, 1091 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 554 (MH^+), 552 ($[\text{M}-\text{H}]$)

- 10 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7.79-7.84 (3H, m), 7.28-7.33 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.80 (1H, br.s), 6.70 (1H, br.s), 3.48-3.54 (2H, m), 3.08 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.72 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

EXAMPLE 334

- 15 2-[4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methylamino)carbonyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate
- STEP 1. 2-[4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methylamino)carbonyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (Example 333, step 4).

m.p.: 201-204 °C.

MS (ESI) m/z : 555 (MH^+), 553 ($[\text{M}-\text{H}]$)

- 25 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.27-8.29 (1H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.40-7.48 (6H, m), 7.06 (1H, s), 4.28 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.69-2.78 (5H, m), 2.36 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

399

EXAMPLE 335

2-[4-[6-chloro-5-[(dimethylamino)carbonyl]-2-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonyl carbamate

5 STEP 1. 2,4-dichloro-*N,N*-dimethyl-5-nitrobenzamide

To a solution of 2,4-dichloro-5-nitrobenzoic acid (4 g, 17 mmol) in toluene (50 ml) was added thionyl chloride (6 ml, 84 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 2 days. The solvent was removed and the residue was dissolved with tetrahydrofuran (30 ml). The mixture was added 50% dimethylamine (760 mg) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature over night. The volatile component was removed under reduced pressure, and the residue was extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with water (50 ml), brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 3.6 g (82%) of the title compound as pale yellow solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (1H, s), 7.65 (1H, s), 3.15 (3H, s), 2.91 (3H, s).

15 STEP 2. 2-chloro-4-[[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino]-*N,N*-dimethyl-5-nitrobenzamide

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2,4-dichloro-*N,N*-dimethyl-5-nitrobenzamide (step 1).

MS (EI) m/z: 363 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.52 (1H, br.s), 8.20 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (1H, s), 3.92 (2H, m), 3.13 (3H, s), 2.89-2.94 (5H, m).

25 STEP 3. 5-amino-2-chloro-4-[[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino]-*N,N*-dimethylbenzamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

400

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-chloro-4-{{4-(2-hydroxyethyl)phenyl}amino}-*N,N*-dimethyl-5-nitrobenzamide (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.05-7.11 (3H, m), 6.79 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.63 (1H, s), 5.59 (1H, s), 3.79-3.83 (4H, m), 3.11 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 4. 2-{{4-[6-chloro-5-{{(dimethylamino)carbonyl}-2-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl}propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 5-amino-2-chloro-4-{{4-(2-hydroxyethyl)phenyl}amino}-*N,N*-dimethylbenzamide (step 3).

STEP 5. 6-chloro-1-{{4-(2-hydroxyethyl)phenyl}-*N,N*-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{{4-[6-chloro-5-{{(dimethylamino)carbonyl}-2-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl}propanoate (step 4).

MS (EI) m/z: 371 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.66 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.12 (1H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.00 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 6. 2-{{4-[6-chloro-5-{{(dimethylamino)carbonyl}-2-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl}(4-methylphenyl)sulfonyl}carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 6-chloro-1-{{4-(2-hydroxyethyl)phenyl}-*N,N*-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 5).

m.p.: 173-176 °C.

IR (KBr) ν: 1741, 1637, 1519, 1398, 1344, 1159, 1078, 904 cm⁻¹

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

401

MS (ESI) m/z: 569 (M⁺), 567 ([M-H])

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.27-7.34 (4H, m), 7.09-7.12 (3H, m), 4.35 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.19 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 2.74 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.42 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz).

5 EXAMPLE 336

2-[4-(6-CHLORO-2-ETHYL-5-[(METHYLOXY)METHYL]-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL 4-METHYLPHENYLSULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 1,5-dichloro-2-[(methyloxy)methyl]-4-nitrobenzene

- 10 To a solution of 1,5-dichloro-2-(chloromethyl)-4-nitrobenzene (Hagmann, William K.; Dorn, Conrad P.; Franksun, Robert A.; O'Grady, Laura A.; Bailey, Philip J., et al.; JMCMAR; J.Med.Chem.; EN; 29; 8; 1986; 1436-1441, 10.6 g, 44 mmol) in methanol (30 ml) was added sodium methoxide (44 ml, 66 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 21 h.
- 15 The volatile component was removed under reduced pressure, and the residue was extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with water (50 ml), brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (6:1/4:1) to afford 2.8 g (27%) of the title compound as pale
- 20 yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.96 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-({5-chloro-4-[(methyloxy)methyl]-2-nitrophenyl}amino)phenyl]ethanol

- The title compound was prepared according to the procedure described
- 25 in step 3 of Example 1 from 1,5-dichloro-2-[(methyloxy)methyl]-4-nitrobenzene (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

402

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.45 (1H, br.s), 8.28 (1H, s), 7.17-7.33 (5H, m), 4.44 (2H, s), 3.91 (1H, br.s), 3.45 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-[4-{(2-amino-5-chloro-4-

[(methoxy)methyl]phenyl}amino)phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[4-{(5-chloro-4-[(methoxy)methyl]-2-nitrophenyl}amino)phenyl]ethanol (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07-7.01 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 5.16 (1H, br.s), 4.47 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.71 (2H, br.s), 3.46 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6.6 Hz).

- 10 STEP 4. 2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methoxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-{(2-amino-5-chloro-4-

- 15 [(methoxy)methyl]phenyl}amino)phenyl]ethanol (step 3).

MS (EI) m/z: 344 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.99 (2H, br.s), 3.45 (3H, s), 3.00 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 20 STEP 5. 2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methoxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methoxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethanol (step 4).

- 25 m.p.: 174.5 °C.

IR (KBr) ν: 3377, 2813, 1718, 1519, 1398, 1342, 1159, 1093, 1062 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 542 (MH⁺), 540 ([M-H]⁻)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

403

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, s), 7.08-7.33 (7H, m), 4.64 (s, 2H), 4.37 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.46 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 337

5 2-[4-[6-chloro-2-ethyl-5-(hydroxymethyl)-1H-

BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-

METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-[4-[6-chloro-5-(chloromethyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-

yl]phenyl}ethanol

10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-[(2-amino-5-chloro-4-[(methyloxy)methyl]phenyl)amino]phenyl]ethanol (Example 336, step 3). MS (EI) m/z: 348 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.15 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.34 (2H, t, J=7.5 Hz).

STEP 2. 6-chloro-5-(chloromethyl)-1-[4-(2-[(1,1-

dimethylethyl)(dimethyl)silyloxyethyl]phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazole

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 90 from 2-[4-[6-chloro-5-(chloromethyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 1).

MS (EI) m/z: 405 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 4.85 (2H, s), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.87 (9H, s), 0.00 (6H, s).

STEP 3. 1-[6-chloro-1-[4-(2-[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxyethyl]phenyl]-2-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

404

ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl propanoate

To a solution of 6-chloro-5-(chloromethyl)-1-[4-(2-
 dimethylethyl)(dimethyl)silyloxyethyl]phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazole
 (step 2, 403 mg, 0.86 mmol) in N, N-dimethylformamide (10 ml) was added
 5 propionic acid (0.06 ml, 0.86 mmol) and NaHCO₃ (144 mg, 1.72 mmol) at room
 temperature. The mixture was stirred at 60 °C for 7 h. The mixture was added
 water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was
 washed with brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the
 crude product was purified by flash column chromatography eluting with
 10 hexane/ethyl acetate (8:1/4:1) to afford 235 mg (53%) of the title compound as
 pale yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.81 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5
 Hz), 7.11 (1H, s), 5.33 (2H, s), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz),
 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.42 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.18 (3H,
 15 t, J=7.5 Hz), 0.87 (9H, s), 0.00 (6H, s).

STEP 4. (6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described
 in step 6 of Example 90 from {6-chloro-1-[4-(2-
 20 dimethylethyl)(dimethyl)silyloxyethyl]phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-
 yl)methyl propanoate (step 3).

MS (EI) m/z: 386 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.70 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.3
 Hz), 7.04 (1H, s), 5.21 (2H, s), 3.88 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.91 (2H, t, J=6.6 Hz),
 25 2.67 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.32 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.08 (3H,
 t, J=7.5 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

405

STEP 5. [6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyloxy}ethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]methyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from {6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]methyl propanoate (step 4).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (1H, s), 7.32-7.36 (4H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.10 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.38 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.37-2.49 (5H, m), 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.18 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 2-{4-[6-chloro-2-ethyl-5-(hydroxymethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from [6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]carbonyloxy}ethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]methyl propanoate (step 5).

m.p.: 172.7 °C.

IR (KBr) ν: 1745, 1519, 1240, 1160, 1089, 1058 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 528 (M⁺), 526 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.74-7.77 (3H, m), 7.39-7.46 (6H, m), 7.03 (1H, s), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.34 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 338

N-{[2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methoxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethyl]amino}carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

406

STEP 1. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1*H*-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 26 from 2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethanol (Example 336, step 4).

MS (EI) m/z : 369 (M^+)

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.82 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (1H, s), 4.65 (2H, s), 3.62 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.7$ Hz).

10 STEP 2. 2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethanamine

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1*H*-benzimidazole (step 1).

15 ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.82 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.45 (3H, ds), 3.08 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

STEP 3. *N*-(1-[2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethyl]amino)carbonyl)-4-methylbenzenesulfonamide

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-(4-{6-chloro-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}phenyl)ethanamine (step 2).

m.p.: 134.6 °C.

IR (KBr) ν : 3377, 2813, 1718, 1519, 1398, 1342, 1159, 1093, 1062 cm^{-1}

25 MS (ESI) m/z : 541 (MH^+), 539 ($[M-H]^+$)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

407

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.39 (4H, m), 7.09 (1H, s), 6.72 (1H, br.s), 4.65 (2H, s), 3.57 (2H, m), 3.45 (3H, s), 2.93 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz).

EXAMPLE 339

5 2-{4-[6-CHLORO-2-[3-(4-PYRIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate

10 To a mixture of 2-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethanol (Example 104, step 1, 8.1 g, 22.4 mmol) and pyridine (1.8 ml, 22.45 mmol) in dichloromethane (200 ml) was added acetyl chloride (1.6 ml, 22.4 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 45 min. The mixture was added water (50 ml) and extracted with
15 dichloromethane (300 ml). The organic layer was washed with brine (100 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 8.6 g (95%) of the title compound as yellow solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.68 (1H, br.s), 8.57 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 4.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.06 (3H, s).

STEP 2. 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described
25 in step 2 of Example 28 from 2-(4-{[5-chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (step 1).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

408

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.13-7.16 (3H, m), 7.06 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.4 Hz), 5.43 (1H, br.s), 4.26 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.69 (2H, br.s), 2.89 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.04 (3H, s).

STEP 3. 2-(4-{[5-chloro-2-{[4-(4-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-

5 (trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate

A mixture of 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (step 2, 250 mg, 0.67 mmol), 4-(4-pyridinyl)butanoic acid (200 mg, 1 mmol), and WSC (191 mg, 1 mmol) in dichloromethane (7 ml) was stirred at room temperature for 1.5 h. The mixture was added water (5 ml) and extracted with dichloromethane (30 ml). The organic layer was washed with brine (5 ml), then dried (Na₂SO₄). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as pale brown amorphous.

MS (EI) m/z: 519 (M⁺)

15 STEP 4. 2-[4-[6-chloro-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol

A mixture of 2-(4-{[5-chloro-2-{[4-(4-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (step 3, 220 mg, 0.42 mmol) and 2N NaOH (15 ml) in ethanol (20 ml) was stirred at 40 °C for 7 h. The solvent was removed and the residue was added water (50 ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with dichloromethane:methanol (20:1) to afford 105 mg (54%) of the title compound as pale brown oil.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

409

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40-8.42 (2H, m), 8.10 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.16-7.19 (3H, m), 7.02 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.68 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.11-2.19 (2H, m).

STEP 5. 2-{4-[6-chloro-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-

5 benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonyl carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl} ethanol (step 4).

m.p.: 80-87 °C.

10 IR (KBr) ν: 1743, 1610, 1517, 1431, 1346, 1161 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 657 (MH⁺), 655 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.32 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.09 (1H, s), 7.99 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.15 (1H, s), 6.94-7.02 (4H, m), 4.48 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.54 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.44 (3H, s), 2.16-2.21 (2H, m).

EXAMPLE 340

2-{4-[6-CHLORO-2-[3-(3-PYRIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

20 STEP 1. 2-{4-[5-chloro-2-[[4-(3-pyridinyl)butanoyl]amino]-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 339 from 2-{4-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethyl acetate (Example 339, step 2).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (2H, br.s), 7.50-7.71 (2H, m), 7.15-7.28 (6H, m), 6.96 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.43 (1H, br.s), 4.26 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.41 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.03-2.08 (5H, m).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

410

STEP 2. 2-{4-[6-chloro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 339 from 2-{4-[5-chloro-2-[4-(3-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethyl acetate (step 1).

MS (EI) m/z: 459 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.33 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.09 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.43-7.50 (3H, m), 7.16-7.22 (4H, m), 4.02 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.64 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.04-2.13 (2H, m).

STEP 3. 2-{4-[6-chloro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 2).

m.p.: 90-95 °C.

IR (KBr) ν: 1743, 1517, 1431, 1346, 1301, 1161, 1130, 1085 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 657 (M⁺), 655 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (1H, dd, J=1.7 Hz, 5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.27-7.34 (5H, m), 7.20 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.46 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.00 (2H, t, J=5.1 Hz), 2.77-2.82 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 1.85-1.91 (2H, m).

EXAMPLE 341

2-{4-[6-chloro-2-[3-oxo-3-(3-pyridinyl)propyl]-5-

(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

STEP 1. 2-{4-[5-chloro-2-[4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

411

(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 339 from 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-

(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (Example 339, step 2).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.80 (1H, dd, J=1.8 Hz, 3.9 Hz), 8.20 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.64 (2H, br.s), 7.44 (1H, dd, J=5.8 Hz, 7.9 Hz), 7.28 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.70 (1H, br.s), 4.27 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.49 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.78 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.05 (3H, s).

- 10 STEP 2, ... 3-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(3-pyridinyl)-1-propanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 339 from 2-(4-{[5-chloro-2-{[4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl

- 15 acetate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.05-9.06 (1H, m), 8.77-8.79 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.06 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 3.97-4.04 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz).

- 20 STEP 3, 2-[4-[6-chloro-2-[3-oxo-3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 3-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(3-pyridinyl)-1-propanone (step 2).
m.p.: 89-95 °C.

- 25 IR (KBr) ν: 2972, 1747, 1693, 1517, 1346, 1230, 1161, 1085 cm⁻¹
MS (ESI) m/z: 671 (MH⁺), 669 ([M-H]⁻)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

412

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.91 (1H, s), 8.83-8.85 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.33-7.48 (7H, m), 7.21 (1H, s), 4.43 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.47 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.25 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.43 (3H, s).

5 EXAMPLE 342

2-(4-[6-CHLORO-2-[3-OXO-3-(2-PYRIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL)ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-(4-[5-chloro-2-{[4-oxo-4-(2-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-

10 (trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 339 from 2-(4-{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (Example 339, step 2).
MS (EI) m/z: 533 (M⁺)

15 STEP 2. 3-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(2-pyridinyl)-1-propanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 339 from 2-(4-{[5-chloro-2-{[4-oxo-4-(2-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl

20 acetate (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.67-8.69 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.96-7.99 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 7.39-7.51 (5H, m), 7.23 (1H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.15 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 3. 2-{4-[6-chloro-2-[3-oxo-3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-

25 benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

413

The title compound was prepared according to the procedure described in of Example 3 from 3-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-1-(2-pyridinyl)-1-propanone (step 2).
m.p.: 233.6 °C.

- 5 IR (KBr) ν : 1743, 1703, 1515, 1481, 1336, 1203, 1120, 1087, 995 cm^{-1}
MS (ESI) m/z : 671 (MH^+), 669 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.74-8.76 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.90-8.03 (2H, m),
7.77 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 7.49-7.58 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.1$
Hz), 7.34 (1H, s), 4.30 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.83 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.09 (2H, t,
10 $J=6.4$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.50 (3H, s).

EXAMPLE 343

2-[4-[6-chloro-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- 15 STEP 1. 2-[4-[5-chloro-2-[4-(2-pyridinyl)butanoylamino]-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 339 from 2-[4-[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethyl acetate (Example 339, step 2).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.26 (1H, br.s), 8.39-8.41 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.69-7.72 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.25-7.28 (1H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 4.27 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.33 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.05 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-[6-chloro-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 339 from 2-[4-[5-chloro-2-[4-(2-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

414

pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)phenyl)ethyl acetate (step 1).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.43-8.45 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.53-7.59 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.84 (4H, t, J=7.5 Hz), 2.18-2.22 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m).

STEP 3. 2-{4-[6-chloro-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[6-chloro-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 2).

m.p.: 193 °C.

IR (KBr) ν: 1747, 1626, 1517, 1433, 1350, 1159, 1120, 1085 cm⁻¹

MS (ESI) m/z: 657 (MH⁺), 655 ([M-H])

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.47-8.49 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11-7.22 (7H, m), 4.44 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.82-2.88 (4H, m), 2.45 (3H, s), 1.84-1.94 (2H, m).

EXAMPLE 344

- 2-{4-[6-CHLORO-2-[3-(2-PYRIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE P-TOLUENESULFONATE

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-{4-[6-chloro-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

- (Example 343)

m.p.: 108-110 °C.

IR (KBr) ν: 3062, 1745, 1456, 1232, 1163, 1010 cm⁻¹

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

415

EXAMPLE 345

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

METHYLBENZENESULFONAMIDE

- 5 STEP 1. *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

A mixture *N*-{[(2-{4-(5-acetyl-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Example 78, 238 mg, 0.47 mmol) and 2*N* NaOH (0.1 ml) in ethanol (10 ml) was added a
 10 mixture of NaBH₄ (178 mg, 0.47 mmol) and 2*N* NaOH (0.1 ml) in ethanol (4 ml) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was added water (10 ml) and neutralized with NH₄Cl. The mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine (10 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product
 15 was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:4/1:6) /CH₂Cl₂:methanol (10:1) to afford 198 mg (83%) of the title compound as white solids.

m.p.: 190 °C.

IR (KBr) ν : 3384, 2979, 1716, 1514, 1404, 1159, 1087 cm⁻¹

- 20 MS (ESI) m/z : 507 (MH⁺), 505 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.73-7.76 (3H, m), 7.21-7.34 (7H, m), 7.20 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 6.66 (1H, br.s), 5.02 (1H, q, *J*=6.4 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 2.91 (2H, t, *J*=7.0 Hz), 2.75 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 1.54 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.30 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

- 25 EXAMPLE 346

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

416

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide *P*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Example 345)

m.p.: 110-115 °C.

IR (KBr) ν : 3062, 1708, 1519, 1340, 1163 cm^{-1}

10 EXAMPLE 347

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

15 STEP 1. *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

A solution of *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Example 345, 151 mg, 0.3 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) was added thionyl chloride (0.1 ml, 1.5 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed and the residue was dissolved with methanol (15 ml). The mixture was added triethylamine (0.08 ml, 0.6 mmol) and stirred at room temperature for 5 h. The solvent was removed and the residue was extracted with CH_2Cl_2 (50 ml). The organic layer was washed with water (10 ml), brine (10 ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:6) / CH_2Cl_2 :methanol (10:1) to afford 139 mg (89%) of the title compound as white solids.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

417

MS (ESI) m/z : 521 (MH^+), 519 ($[M-H]$)

- ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.65-7.75 (3H, m), 7.27-7.37 (6H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.69 (1H, br.s), 4.42 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.54-3.62 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.93 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.78 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.39 (3H, s), 1.49 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.32 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

EXAMPLE 348

N-[2-[4-[2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-

METHYLBENZENESULFONAMIDE *P*-TOLUENESULFONATE

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-[2-[4-[2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (Example 347)
- m.p.: 110-115 °C.

- 15 IR (KBr) ν : 3064, 1710, 1519, 1452, 1340, 1163, 1033 cm^{-1}

EXAMPLE 349

N-[2-[4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-

METHYLBENZENESULFONAMIDE *P*-TOLUENESULFONATE

- 20 STEP 1. *N*-[2-[4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

- A solution of *N*-[2-[4-[5-acetyl-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (Example 78, 100 mg, 0.19 mmol) in tetrahydrofuran (15 ml) was added MeMgI (1.2 ml, 0.99 mmol) dropwise under nitrogen at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then was stirred at rt for 30 min. The mixture was added water (10 ml) and extracted with CH_2Cl_2 (50 ml). The organic layer was washed with brine (10

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

418

ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with CH_2Cl_2 :methanol (30:1/20:1/10:1) to afford 100 mg (97%) of the title compound as white solids.

MS (ESI) m/z : 521 (MH^+), 519 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.17-7.38 (7H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.69 (1H, br.s), 3.52 (2H, br.s), 2.88 (2H, br.s), 2.73 (2H, br.s), 2.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.27 (3H, m).

STEP 2. *N*-[[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide *p*-toluenesulfonate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-[[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (Step 1).

m.p.: 146-150 °C.

- 15 IR (KBr) ν : 2871, 1685, 1519, 1448, 1340, 1124 cm^{-1}

EXAMPLE 350

2-ETHYL-4,6-DIMETHYL-1-[4-{2-[(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDE

- 20 STEP 1. 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

A solution of 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile (Example 329, step 6, 997 mg, 2.95 mmol) in $\text{c.H}_2\text{SO}_4$ (50 ml) was stirred at 80 °C for 15 h. The mixture was poured onto ice and was neutralized with NaOH. The mixture was extracted with ethyl acetate (600 ml). The organic layer was washed with brine (300 ml), then dried

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

419

(Na₂SO₄). The solvent was removed to afford 871 mg (83%) of the title compound as white solids.

MS (EI) m/z: 355 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.73 (1H, s), 6.56 (1H, br.s), 5.88 (1H, br.s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.72 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 2. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 6.73 (1H, s), 5.97 (1H, br.s), 5.72 (1H, br.s), 3.62 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.73 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 3. 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.74 (1H, s), 6.00 (1H, br.s), 5.76 (1H, br.s), 3.07 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.74 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 4. 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-[4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonylamino]ethyl]phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

420

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 3).

MS (ESI) *m/z*: 534 (MH^+), 532 ($[M-H]^+$)

- 5 ^1H -NMR (CD_3OD) δ : 7.88 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25-7.42 (6H, m), 6.74 (1H, br.s), 3.42 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.79 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.65 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

STEP 5. 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-

methylphenyl)sulfonylamino}carbonylamino]ethylphenyl)-1*H*-

- 10 benzimidazole-5-carboxamide *p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino}carbonylamino]ethylphenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (step 4).

- 15 EXAMPLE 351

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-

methylbenzenesulfonamide *p*-toluenesulfonate

STEP 1. 2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-hydroxyethyl)phenylamino]-3-

- 20 nitrophenyl}ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 1-(4-amino-3-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroethanone.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.47 (1H, br.s), 8.10 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.16-7.33 (6H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.43 (1H, t, $J=5.6$ Hz).

- 25 STEP 2. 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxyethyl)phenylamino]phenyl}-2,2,2-
trifluoroethanone

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

421

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino}-3-nitrophenyl)ethanone (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.05-7.09 (3H, m), 6.57-6.70 (4H, m), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.78 (2H, t, J=6.6 Hz).

STEP 3. 2-{[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino}phenyl)-2,2,2-trifluoroethanone (step 2).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.06 (2H, s), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 4. 1-[2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-trifluoroethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{[4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propanoate (step 3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 1-[1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-trifluoroethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 Example 1 from 1-[2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-trifluoroethanone (step 4).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

422

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.66 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.20 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 6. 1-[1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-

5 trifluoroethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 Example 1 from 1-[1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-trifluoroethanone (step 5).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz).

STEP 7. 1-[1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-
trifluoroethanone

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 9 of Example 1 from 1-[1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-trifluoroethanone (step 6).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.07 (2H, s), 3.09 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz).

20 STEP 8. N-[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 1-[1-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl]-2,2,2-trifluoroethanone (step 7).

25 MS (ESI) m/z: 547 (M+H⁺), 545 ([M-H]⁻)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

423

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.29 (4H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 6.75 (1H, br.s), 3.55-3.62 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 5 STEP 9. *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide *p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (step 8)

- 10 m.p.: 194.1 °C.

IR (KBr) ν: 3589, 1701, 1627, 1521, 1458, 1330, 1091 cm⁻¹

EXAMPLE 352

- 15 2-{4-[2-ETHYL-5-(TRIFLUOROACETYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *p*-TOLUENESULFONATE

STEP 1. 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}-2,2-trifluoroethanone (Example 351, step 4).

MS (ESI) *m/z*: 548 (MH⁺), 546 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.28-7.35 (4H, m), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.43 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 25 STEP 2. 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate *p*-toluenesulfonate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

424

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-[4-[2-ethyl-5-(trifluoroacetyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Step 1) m.p.: 92-97 °C.

5 IR (KBr) ν : 1745, 1519, 1458, 1350, 1222, 1163, 1122 cm^{-1}

EXAMPLE 353

2-[4-[5-ACETYL-2-(1*H*-PYRAZOL-3-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *p*-TOLUENESULFONATE

10 STEP 1. 1-[1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]ethanone

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 236 from 1-(3-amino-4-[(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)amino]phenyl)ethanone (Example 78, step 2).

15 MS (EI) m/z : 345 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48-7.53 (3H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.03 (1H, br.s), 4.02 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.69 (3H, s).

STEP 2. 2-[4-[5-acetyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

20

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 1-[1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]ethanone (step 1).

MS (ESI) m/z : 544 (MH^+), 542 ($[M-H]^-$)

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.41 (1H, s), 7.77-7.89 (4H, m), 7.38-7.42 (7H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.65 (1H, br.s), 4.29 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

425

STEP 3. 2-[4-[5-acetyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl
(4-methylphenyl)sulfonylcarbamate *p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in
 Example 231 from 2-[4-[5-acetyl-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-benzimidazol-1-

5 yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 2)

m.p.: 204 °C.

IR (KBr) ν : 3249, 1755, 1676, 1595, 1517, 1440, 1332, 1207, 1161, 1008 cm^{-1}

EXAMPLE 354

N-{[2-[4-[6-chloro-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-

10 (trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-

yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-

methylbenzenesulfonamide *p*-toluenesulfonate

STEP 1. 2-[4-[5-chloro-2-[1-(2-hydroxypropanoyl)amino]-4-

(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethyl acetate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in
 step 3 of Example 339 from 2-[4-[2-amino-5-chloro-4-
(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethyl acetate (Example 339, step 2).

MS (EI) m/z : 444 (M^+)

STEP 2. 2-[4-[6-chloro-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-

20 benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl acetate

The title compound was prepared according to the procedure described
 in step 4 of Example 339 from 2-[4-[5-chloro-2-[1-(2-hydroxypropanoyl)amino]-
4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]phenyl]ethyl acetate (step 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.4$

25 Hz), 7.24 (1H, s), 4.88-4.98 (1H, m), 4.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.66 (1H, d, $J=8.1$
 Hz), 3.08 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.09 (3H, s), 1.57 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

STEP 3. 1-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

426

benzimidazol-2-yl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-[6-chloro-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl acetate (step 2)

5 MS (ESI) *m/z*: 384 (*M*⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (1H, s), 7.49 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.34 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 4.89-4.96 (1H, m), 3.98 (2H, t, *J*=6.2 Hz), 3.36 (1H, d, *J*=5.5 Hz), 3.01 (2H, t, *J*=6.2 Hz), 1.54 (3H, m).

STEP 4. 1-[6-chloro-1-[4-(2-[[[1,1-dimethylethyl](diphenyl)silyl]oxy]ethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethanol

10 A mixture of 1-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethanol (step 3, 461 mg, 1.19 mmol), *tert*-Butyldiphenylsilyl chloride (0.35 ml, 1.3 mmol), triethylamine (0.2 ml, 1.4 mmol) and *N,N*-dimethylaminopyridine (6 mg, 0.05 mmol) in dichloromethane (11 ml) was stirred under nitrogen at room temperature for 4 h. was added water (50 ml) and extracted with dichloromethane (100 ml). The organic layer was washed with water (50 ml), brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (3:1/1:1) to afford 590 mg (80%) of the title compound as white amorphous.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (1H, s), 7.59-7.63 (4H, m), 7.34-7.46 (8H, m), 7.22-7.30 (3H, m), 4.87-4.96 (1H, m), 3.94 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.29 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 2.97 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 1.52 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.03 (9H, s).

25 STEP 5. 6-chloro-1-[4-(2-[[[1,1-dimethylethyl](diphenyl)silyl]oxy]ethyl)phenyl]-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole

A solution of 1-[6-chloro-1-[4-(2-[[[1,1-dimethylethyl](diphenyl)silyl]oxy]ethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

427

benzimidazol-2-yl]ethanol (step 4, 590 mg, 0.95 mmol) in DMF (10 ml) was added NaI (45 mg, 1.13 mmol). Then the mixture was added MeI (0.08 ml, 1.23 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was added water (30 ml) and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with water (50 ml), brine (50 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (3:1) to afford 550 mg (91%) of the title compound as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.17 (1H, s), 7.20-7.70 (15H, m), 4.54 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.55 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (9H, s).

STEP 6. 2-{4-[6-chloro-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 90 from 6-chloro-1-[4-(2-[[1,1-dimethylethyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)phenyl]-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 5).

MS (ESI) m/z: 398

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 4.58 (1H, q, J=6.6 Hz), 4.00 (2H, br.s), 3.24 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.55-1.60 (3H, m).

STEP 7. 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 2-{4-[6-chloro-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 6).

MS (ESI) m/z: 416 (M⁺)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

428

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 5.57 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19-3.24 (5H, m), 1.57 (3H, d, J=6.6 Hz).

5 STEP 8. 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-[1-(methyloxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole]

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-2-[1-(methyloxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 7).

MS (ESI) m/z: 423 (M⁺)

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (1H, s), 4.57 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.63 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.56 (3H, d, J=6.6 Hz).

STEP 9. 2-[4-[6-chloro-2-[1-(methyloxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanamine

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 37 from 1-[4-(2-azidoethyl)phenyl]-6-chloro-2-[1-(methyloxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (step 8).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 4.57 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.10 (2H, br.s), 2.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.57 (3H, d, J=6.6 Hz).

STEP 10. N'-{[(2-[4-[6-chloro-2-[1-(methyloxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethylamino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonyl}aniline

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 2-[4-[6-chloro-2-[1-(methyloxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanamine (step 9).

MS (ESI) m/z: 595 (M1⁺), 593 ([M-H]⁺)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

429

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.18 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.34 (4H, m), 7.21 (1H, s), 6.76 (1H, br.s), 4.57 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.56-3.63 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.41 (3H, s), 1.56 (3H, d, J=6.6 Hz).

- 5 STEP 11. N'-{[(2-{4-[6-chloro-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide
p-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from N'-{[(2-{4-[6-chloro-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-

- 10 (trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (step 10)

IR (KBr) ν: 2873, 1712, 1517, 1454, 1342, 1122, 1033, 1010 cm⁻¹

EXAMPLE 355

2-{4-[2-ETHYL-5-(1-HYDROXYETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-

- 15 YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE P-TOLUENESULFONATE

STEP 1. 2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 345 from 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 332)

MS (ESI) m/z: 508 (MH⁺), 506 (IM-H)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, s), 7.03-7.35 (8H, m), 5.04 (1H, q, J= 6.4 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 1.56 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz).

- 25 STEP 2. 2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate p-toluenesulfonate

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

430

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 1)
m.p.: 96-110 °C.

- 5 IR (KBr) ν : 1743, 1519, 1456, 1163, 1033, 1010 cm^{-1}

EXAMPLE 356

2-{4-[2-ETHYL-4-METHYL-5-(METHYLOXY)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *P*-TOLUENESULFONATE

- 10 STEP 1. 2-{4-[3-methyl-4-(methyloxy)-2-nitrophenyl]amino}phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 1-chloro-3-methyl-4-(methyloxy)-2-nitrobenzene
MS (EI) m/z : 302 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11-7.20 (3H, m), 6.89-6.96 (3H, m), 6.53 (1H, br.s), 3.83 (5H, br.s), 2.81 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.25 (3H, s).

STEP 2. 2-{4-[2-amino-3-methyl-4-(methyloxy)phenyl]amino}phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from 2-{4-[3-methyl-4-(methyloxy)-2-nitrophenyl]amino}phenyl}ethanol (step 1).

- 20 MS (EI) m/z : 272 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.32 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 5.01 (1H, br.s), 3.77-3.90 (7H, m), 2.76 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.09 (3H, s).

STEP 3. 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propanoate

- 25

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

431

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-(4-{[2-amino-3-methyl-4-(methoxy)phenyl]amino}phenyl)ethanol (step 2).

MS (EI) m/z : 366 (M^+)

5 STEP 4. 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl propanoate (step 3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.84 (2H, s),
10 3.97 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.86 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.81 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 2.58 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.7$ Hz).

STEP 5. 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 4).

MS (ESI) m/z : 508 (MH^+), 506 ($[M-H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.88-6.91 (6H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.74 (2H, q,
20 $J=7.5$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.05 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

STEP 6. 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate *p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (step 5)

m.p.: 94-103 °C.

IR (KBr) ν : 1747, 1458, 1232, 1163, 1120 cm^{-1}

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

432

EXAMPLE 3572-[4-(2-ETHYL-5-PHENYL-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATESTEP 1. 2-[(4-bromo-2-nitrophenyl)amino]phenyl]ethanol

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 162 from 2,5-dibromonitrobenzene.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.43 (1H, br.s), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.43-7.39 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.08 (1H, d, J=9.2 Hz), 3.94-3.88 (2H, m), 2.90 (2H, d, J=6.4 Hz), 1.43 (1H, t, J=5.7 Hz).

10 STEP 2. 2-[4-(2-amino-4-bromophenyl)amino]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 28 from 2-[(4-bromo-2-nitrophenyl)amino]phenyl]ethanol (step 1).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.97-6.93 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 5.04 (1H, br.s), 3.80 (2H, br.s), 3.82 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.79 (2H, t, J=6.4 Hz).

STEP 3. 2-[4-(5-bromo-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl propionate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 1 from 2-[4-(2-amino-4-

- 20 bromophenyl)amino]phenyl]ethanol (step 2).

MS (EI) m/z 401 (M⁺)

STEP 4. 2-[4-(5-bromo-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 2-[4-(5-bromo-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-

- 25 yl)phenyl]ethyl propionate (step 3).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

433

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.98 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 5. 2-[4-(2-ethyl-5-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol

5 To a solution of 2-[4-(5-bromo-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 4, 116 mg, 0.57 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (DME, 6 ml) was added PhB(OH)₂ (141 mg, 1.16 mmol), K₂CO₃ (240 mg, 1.75 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.06 mmol). This mixture was stirred at 95 °C for 11 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (4 x 10 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to give brown oil.

10 This mixture was purified by SiO₂ preparative TLC (hexane / ethyl acetate = 1 / 5) to afford 52 mg (27%) of the title compound.

MS (EI) m/z 342 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.65 (2H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.42-7.48 (5H, m), 7.32-7.35 (3H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.00 (2H, brt), 3.01 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

15

STEP 6. 2-[4-(2-ethyl-5-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-[4-(2-ethyl-5-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]ethanol (step 5).

20

MS (ESI) m/z 540 [M + H]⁺, 538 [M - H]⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.29-7.36 (7H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.39 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz).

25

EXAMPLE 358

2-{4-[2-ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonyl carbamate

STEP 1. 2-{4-[2-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

- 5 To a solution of 2-{4-(5-bromo-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl}ethanol (Example 357 step 4, 2.5 g, 7.24 mmol) and bis(pinacolato)diboron (1.84 g, 7.24 mmol) in DMSO was added KOAc (2.13 g, 21.7 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (241 mg, 0.43 mmol) and Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (362 mg, 0.44 mmol). This mixture was stirred at 80 °C for 10 7 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 x 80 ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give black oil. This mixture was purified by neutral SiO₂ chromatography eluting with hexane / ethyl acetate (1:4) to afford 1.38 g (35%) of the title compound as pink solids.

- 15 MS (EI) m/z 391 [M - H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.25 (1H, s), 7.64 (2H, dd, J=0.8, 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (12H, s), 1.32 (3H, t, J=7.8 Hz).

- 20 STEP 2. 2-{4-[2-ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

- To a solution of 2-{4-[2-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 1, 100 mg, 0.26 mmol) and 5-bromopyrimidine (45 mg, 0.28 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (3.5 ml) was added sat. NaHCO₃ aq. (1.2 ml) and Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0.05 mmol). This 25 mixture was stirred at 70 °C for 17 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to give light brown oil. This mixture was purified by

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

435

SiO₂ preparative TLC (CH₂Cl₂ / methanol = 10 / 1) to afford 45 mg (50%) of the title compound.

MS (EI) *m/z* 344 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.19 (1H, s), 9.00 (2H, s), 7.99 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.00 (2H, q, J=6.1 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 3. 2-{4-[2-ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[2-ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl} ethanol (step 2).

MS (ESI) *m/z* 542 [M + H]⁺, 540 [M - H]⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.20 (1H, s), 8.97 (2H, s), 7.30-7.42 (4H, m), 7.24 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.2 Hz), 4.41 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.89 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.43 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 359

2-{4-[2-ETHYL-5-(4-PYRIDINYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
STEP 1. 2-{4-[2-ethyl-5-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl} ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 358 from 4-bromopyridine hydrochloride (step 2).

MS (EI) *m/z* 343 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (2H, d, J=6.1 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.57 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.00 (2H, br.s), 3.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.4 Hz).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

436

STEP 2. 2-{4-[2-ethyl-5-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[2-ethyl-5-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl} ethanol (step 1).

MS (ESI) m/z 541 $[M + H]^+$, 539 $[M - H]^-$.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.52 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 7.23-7.40 (5H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.41 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.76 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.39 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

EXAMPLE 360

2-{4-[2-ETHYL-5-(3-PYRIDINYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
STEP 1. 2-{4-[2-ethyl-5-(3-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl} ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 358 from 3-bromopyridine.

MS (EI) m/z 343 $(M)^+$.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.91 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.55-8.61 (1H, m), 8.00 (1H, s), 7.90-7.97 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.00 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.83 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.92 (1H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

STEP 2. 2-{4-[2-ethyl-5-(3-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[2-ethyl-5-(3-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl} ethanol (step 1).

MS (ESI) m/z 541 $[M + H]^+$, 539 $[M - H]^-$.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

437

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.76 (1H, s), 8.63 (1H, m), 7.87-8.01 (4H, m), 7.22-7.50 (6H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.16 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.42 (2H, br.s), 3.01 (2H, br.s), 2.74 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.43 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.4 Hz).

5 EXAMPLE 361

2-{[4-[2-ETHYL-5-(2-PYRIDINYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE
STEP 1. 2-[4-[2-ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in
 10 step 1 of Example 358 from 2-bromopyridine.

MS (EI) m/z 343 (M)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, dd, J=1.5, 5.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 3.93-4.05 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.83
 15 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.91 (1H, s), 1.38 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 2. 2-[4-[2-ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in
 Example 3 from 2-[4-[2-ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-
 20 yl]phenyl]ethanol (step 1).

MS (ESI) m/z 541 [M + H]⁺, 539 [M - H]⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.68 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.31 (1H, s), 7.88-7.98 (3H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 7.17-7.26 (5H, m), 7.07-7.17 (3H, m), 4.29 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.36 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6
 25 Hz).

EXAMPLE 362

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

438

2-{4-[2-ETHYL-5-(4-PYRIDINYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-{4-[2-ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 358 from 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazole (Huettel et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1955, 593, 179).

MS (EI) m/z 343 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 - 7.35 (3H, m), 7.09 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.99 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz).

STEP 2. 2-{4-[2-ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-{4-[2-ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethanol (step 1).

MS(ESI) m/z 544 [M + H]⁺, 542 [M - H]⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.95 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.86 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.24-7.40 (7H, m), 7.06 (2H, d, J=7.7 Hz), 4.39 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.97 (3H, s), 3.02 (2H, q, J=6.3 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz).

EXAMPLE 363

2-{4-[6-CHLORO-2-[3-OXO-3-(1-PYRROLIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 339 from 2-{4-[2-amino-5-chloro-4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

439

(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (Example 339, step 2) and 4-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)butanoic acid (McCasland; Proskow, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 122.).

m.p.: 98-105 °C.

- 5 IR (KBr) ν : 2875, 1747, 1624, 1517, 1490, 1346, 1130, 1085 cm^{-1}
 MS (ESI) m/z : 663 (MH^+), 661 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.22-7.36 (7H, m), 4.38 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.49 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.43 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.97-3.07 (4H, m), 2.88 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.94-1.98 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m).

10 EXAMPLE 364

2-(4-(6-CHLORO-2-[3-OXO-3-(1-PIPERIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL)PHENYL)ETHYL (4-METITYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 15 Example 339 from 2-(4-([2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl)ethyl acetate (Example 339, step 2) and 4-oxo-4-(1-piperidinyl)butanoic acid (Becker, Frederick P.; Banik, Bimal K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 20, 2877).
 m.p.: 210 °C.
 20 IR (KBr) ν : 1753, 1649, 1515, 1433, 1406, 1366, 1161, 1118, 1091 cm^{-1}
 MS (ESI) m/z : 677 (MH^+), 675 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47-7.56 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1H, s), 4.29 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.37-3.40 (4H, m), 2.92-2.99 (6H, m), 2.36 (3H, s), 1.50-1.56 (4H, m), 1.35-1.36 (2H, m).
- 25 EXAMPLE 365

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

440

2-[4-[6-CHLORO-2-[3-(2-OXO-1-PYRROLIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 5 Example 339 from 2-(4-{{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethyl acetate (Example 339, step 2) and 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)butanoic acid (Miyano, Seiji; Fujii, Shinichiro; Yamashita, Osamu; Toraishi, Naoko; Sumoto, Kunihiro, *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, 19, 1465).

- 10 m.p.: 85-90 °C.

IR (KBr) ν : 1745, 1624, 1517, 1433, 1348, 1299, 1161, 1130, 1085 cm^{-1}

MS (ESI) m/z : 663 (MH^+), 661 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.19-7.33 (7H, m), 4.42 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.27 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.70-2.75 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.37-2.40 (2H, m), 1.93-2.04 (4H, m).

- 15 EXAMPLE 366

2-[4-[6-CHLORO-2-[3-(2-OXO-1-PIPERIDINYL)PROPYL]-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 339 from 2-(4-{{[2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}phenyl}ethyl acetate (Example 339, step 2) and 4-(2-oxo-1-piperidinyl)butanoic acid (Miyano, Seiji; Fujii, Shinichiro; Yamashita, Osamu; Toraishi, Naoko; Sumoto, Kunihiro, *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, 19, 1465).
- 25 m.p.: 98-105 °C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

441

IR (KBr) ν : 1745, 1618, 1433, 1348, 1301, 1230, 1161, 1130, 1085 cm^{-1} MS (ESI) m/z : 677 (MH^+), 675 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16-7.29 (7H, m),4.40 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.35 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.25-3.27 (2H, m), 2.98 (2H, t,5 $J=5.9$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.35-2.40 (5H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 1.73 –

1.76 (4H, m).

EXAMPLE 367*N*-{[(2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-10 METHYLBENZENESULFONAMIDEstep 1. 1-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethanol

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 339, step 3 & Example 1, step 5 from 4-chloro-*N*²-[4-(2-

15 chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1,2-benzenediamine and lactic acid.

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.90-4.96 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.75 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 3.22 (2H,t, $J=6.8$ Hz), 1.57 (3H, d, $J=6.9$ Hz).step 2. *N*-{[(2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-20 benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in

Example 1 from 1-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-

1*H*-benzimidazol-2-yl]ethanol (step 1).

m.p.: 220 °C.

25 IR (KBr) ν : 3348, 1706, 1533, 1519, 1434, 1344, 1328, 1126 cm^{-1} MS (ESI) m/z : 581 (MH^+), 579 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

442

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.23 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.32-7.50 (7H, m), 6.58 (1H, br.s), 5.66 (1H, br.s), 4.78 (1H, br.s), 3.30-3.32 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.51 (3H, d, J=6.8 Hz).

EXAMPLE 368

5 N-[[[2-[[4-[2-acetyl-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

step 1. 1-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanone

10 A solution of 1-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanol (Example 367, step 1, 400 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ was added MnO₂ (2.7 g, 32 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 h. This was directly purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (4:1) to afford 350 mg (88%)
15 of the title compound as white solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.31 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 3.82 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.80 (3H, s).

step 2. N-[[[2-[[4-[2-acetyl-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 1 from 1-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanone (step 1)

m.p.: 225 °C.

IR (KBr) ν: 3350, 1697, 1519, 1326, 1294, 1134, 1083 cm⁻¹

25 MS (ESI) m/z: 579 (MH⁺), 577 ([M-H]⁻)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

443

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.31 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21-7.39 (7H, m), 6.70 (1H, br.s), 3.55-3.62 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.81 (3H, s), 2.40 (3H, s).

EXAMPLE 369

5 N-[(2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

10 step 1. 2-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-propanol

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 339, step 3 & Example 1, step 5 from 2-hydroxyisobutyric acid and 4-chloro-N²-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1,2-benzenediamine.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.00 (1H, s), 3.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.38 (1H, s), 3.22 (2H, t, J=7.00 Hz), 1.53 (6H, s).

step 2. N-[(2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

20 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 1 from 2-[6-chloro-1-[4-(2-chloroethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-propanol (step 1).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.39 (6H, m), 6.99 (1H, s), 6.68 (1H, br.s), 3.55-3.66 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.13 (6H, d, J=6.2 Hz).

EXAMPLE 370

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

444

N-{{(2-{4-[6-CHLORO-2-(1-HYDROXY-1-METHYLETHYL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL)AMINO}CARBONYL}-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE MONO P-TOLUENESULFONATE

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-{{(2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino}carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Example 369).

m.p.: 146-150 °C.

- 10 IR (KBr) v: 1685, 1515, 1448, 1340, 1124, 1089, 1010 cm⁻¹

EXAMPLE 371

N-{{1-[6-CHLORO-1-(4-{2-{{(4-METHYLPHENYL)SULFONYL}AMINO}CARBONYL)AMINO}ETHYL]PHENYL}-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL}ETHYL}ACETAMIDE

- 15 step 1. 1,1-dimethylethyl 1-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 339, step 3 & Example 1, step 5 from *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-alanine and 2-(4-{{2-amino-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl}amino}phenyl)ethyl acetate (Example 339, step 2).

MS (EI) m/z: 483 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35-7.37 (2H, m), 7.24 (1H, s), 5.46 (1H, br.s), 4.92-4.98 (1H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.43 (3H, s), 1.40 (9H, s).

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

445

step 2. 1,1-dimethylethyl 1-[6-chloro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in

- 5 Example 1 from 1,1-dimethylethyl 1-[6-chloro-1-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethylcarbamate (step 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.35 (7H, m), 6.50 (1H, br.s), 5.55 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.88-4.93 (1H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.40 (12H, s).

- 10 step 3. *N*-{[(2-{4-[2-(1-aminoethyl)-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino}carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide

A solution of 1,1-dimethylethyl 1-[6-chloro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethylcarbamate (step 2, 190 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) was added trifluoroacetic acid (1 ml) and stirred at room temperature for 2 h. The mixture was added water (10 ml) and extracted with CH₂Cl₂ (20 ml). The organic layer was washed with brine (10 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (10:1/5:1) to afford 160 mg (99%) of the title compound as white solids.

MS (ESI) *m/z*: 580 (MH⁺), 578 ([M-II])

step 4. *N*-{1-[6-chloro-1-(4-{2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]ethyl]acetamide

- 25 A mixture of *N*-{[(2-{4-[2-(1-aminoethyl)-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl]amino}carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide (step 3, 100 mg, 0.17 mmol) in CH₂Cl₂ (12 ml) was

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

446

added acetyl chloride (0.01 ml, 0.18 mmol) and stirred at room temperature for 5 h. The mixture was added water (10 ml) and extracted with CH₂Cl₂ (20 ml). The organic layer was washed with brine (10 ml), then dried (Na₂SO₄). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (10:1) to afford 59 mg (53%) of the title compound as white solids.

MS (ESI) m/z: 622 (MH⁺), 620 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.40 (7H, m), 7.00 (1H, br.s), 6.03 (1H, br.s), 5.15-5.20 (1H, m), 3.43-3.68 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 2.39 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.51 (3H, d, J=6.9 Hz).

EXAMPLE 372

N-{1-[6-chloro-1-(4-{2-[[{(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethyl}acetamide mono p-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from N-{1-[6-chloro-1-(4-{2-[[{(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl]amino]ethyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethyl}acetamide (Example 371).

m.p.: 135-142 °C.

IR (KBr) ν: 3267, 1676, 1517, 1456, 1236, 1163, 1122, 1010 cm⁻¹

EXAMPLE 373

2-{4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

step 1. (3-amino-4-{4-(2-

hydroxyethyl)phenyl]amino}phenyl)(phenyl)methanone

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

447

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 78 from (4-chloro-3-nitrophenyl)(phenyl)methanone.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.42-7.55 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.14-7.25 (4H, m), 6.97 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.64 (1H, s), 3.83-3.89 (2H, m), 3.64 (2H, br.s), 2.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.47 (1H, br.s).

step 2. 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl](phenyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 1 from (3-amino-4-[[4-(2-

hydroxyethyl)phenyl]amino]phenyl)(phenyl)methanone (step 1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (1H, s), 7.80-7.84 (3H, m), 7.44-7.57 (5H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.98-4.03 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.89 (1H, t, J=5.4 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.6 Hz).

step 3. 2-[4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl]ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 3 from 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl](phenyl)methanone (step 2).

MS (ESI) m/z: 568 (M⁺), 566 ([M-1])

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79-7.84 (3H, m), 7.44-7.58 (3H, m), 7.23-7.36 (6H, m), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.37 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz).

EXAMPLE 374

2-[4-[2-ETHYL-5-(PHENYLCARBONYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL]ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE MONO P-TOLUENESULFONATE

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

448

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from 2-{4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate (Example 373).

m.p.: 102-107 °C.

5 IR (KBr) ν : 1747, 1654, 1517, 1448, 1033, 1008 cm^{-1}

EXAMPLE 375

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

10 step 1. *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 78 from {2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}(phenyl)methanone (Example 373, step 2).

15 MS (ESI) m/z : 567 (MH^+), 565 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (1H, s), 7.72-7.83 (5H, m), 7.28-7.60 (9H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.74 (1H, br.s), 3.59 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.39 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

EXAMPLE 376

20 *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide mono-*p*-toluenesulfonate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(phenylcarbonyl)-1*H*-benzimidazol-

25 1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Example 375).

m.p.: 198 °C.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

449

IR (KBr) ν : 1697, 1660, 1596, 1519, 1446, 1319, 1035 cm^{-1} EXAMPLE 377

2-{4-[2-[1-(ACETYLAMINO)-1-METHYLETHYL]-6-CHLORO-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE

STEP 1. 2-{4-[6-chloro-2-(1-chloro-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate

To a solution of 2-{4-[6-chloro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate (300 mg, 0.68 mmol) in dichloromethane (15 ml) was added thionyl chloride (0.07 ml, 1.02 mmol) and the reaction mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was poured into water (10 ml) and the mixture was extracted with dichloromethane (30 ml). The organic layer was washed with brine (10 ml), then dried (Na_2SO_4). The solvent was removed to give 273 mg (87%) of the title compound as white amorphous.

MS (EI) m/z : 458 (M^+).

STEP 2. 2-{4-[2-(1-azido-1-methylethyl)-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate

A mixture of 2-{4-[6-chloro-2-(1-chloro-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate (step 1, 273 mg, 0.68 mmol), sodium azide (88 mg, 1.36 mmol), KI (12 mg, 0.68 mmol) in DMF (8 ml) was stirred under nitrogen at room temperature for 5.5 h. The reaction mixture was poured into water (5 ml) and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (30 ml). The organic layer was washed with water (5 ml) and brine (10 ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2/1) to afford 133 mg (42%) of the title compound as yellow oil.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

450

MS (EI) m/z: 465 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02 (1H, s), 4.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.08 (3H, s), 1.70 (6H, s).

5 STEP 3. 2-{4-[2-(1-amino-1-methylethyl)-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate

A mixture of 2-{4-[2-(1-azido-1-methylethyl)-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate (step 2, 133 mg, 0.28 mmol) and Lindlar catalyst (13 mg) in methanol (5 ml) was stirred under H_2 atmosphere at room temperature for 2.5 h. The catalyst was removed by filtration through a pad of celite and the filtrates were concentrated to give the title compound as yellow oil (121 mg, 98%).

MS (EI) m/z: 439 (M^+)

15 STEP 4. 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate

To a solution of 2-{4-[2-(1-amino-1-methylethyl)-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate (step 3, 121 mg, 0.27 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added acetyl chloride (0.02 ml, 0.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. To the reaction mixture was added water (5 ml) and the aqueous mixture was extracted with dichloromethane (30 ml). The organic layer was washed with water (5 ml) and brine (10 ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by flash column chromatography eluting with CH_2Cl_2 /methanol (10/1) to afford 76 mg (57%) of the title compound as white amorphous.

25 MS (EI) m/z: 481 (M^+)

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

451

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.06 (3H, s), 1.75 (6H, s), 1.68 (3H, s).

STEP 5. *N*-{1-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-

5 benzimidazol-2-yl]-1-methylethyl}acetamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1: 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl acetate (step 4).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (1H, s), 5.95 (1H, br.s), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 1.68-1.75 (9H, m).

STEP 6. 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl (4-methylphenyl)sulfonylcarbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in

15 Example 3 from *N*-{1-[6-chloro-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-1-methylethyl}acetamide (step 5).

MS (ESI) *m/z*: 637 (MH⁺), 635 ([M-H]⁻)

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8.04 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.93 (1H, s), 4.32 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.37 (3H, s), 1.75 (6H, s), 1.53 (3H, s).

EXAMPLE 378

2-{4-[2-[1-(ACETYLAMINO)-1-METHYLETHYL]-6-CHLORO-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL]PHENYL}ETHYL (4-METHYLPHENYL)SULFONYLCARBAMATE *P*-TOLUENESULFONATE

25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 231 from *N*-{[(2-{4-[6-chloro-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

452

(tri fluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl)amino]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Example 377)

IR (KBr) ν : 1751, 1508, 1450, 1340, 1161, 1122 cm^{-1}

EXAMPLE 379

- 5 6-CHLORO-2-ETHYL-1-[4-{2-[METHYL(4-METHYLPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYLAMINO}ETHYL]PHENYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDE

STEP 1. 2-{4-[5-(aminocarbonyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl methanesulfonate

- 10 A mixture of 6-chloro-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (Example 111, step 4, 500 mg, 1.45 mmol), triethylamine (293 mg, 2.90 mmol) and methanesulfonyl chloride (322 mg, 2.9 mmol) in dichloromethane (20 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water, and extracted with dichloromethane (50 ml).

- 15 The organic layer was washed with brine (50 ml), then dried (Na_2SO_4). After removal of solvent, the crude product was purified by TLC with hexane/ethyl acetate (1:1) to afford 304 mg (50%) of the title compound as white solids.

MS (ESI) m/z : 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13 (1H, s), 3.82 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

STEP 2. 6-chloro-2-ethyl-1-[4-{2-(methylamino)ethyl}phenyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

- A mixture of 2-{4-[5-(aminocarbonyl)-6-chloro-2-ethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl}ethyl methanesulfonate (step 1, 304 mg, 0.72 mmol), a solution of methyl amine (40% in methanol, 10 ml) and water (5 ml) in a sealed tube was heated overnight at 100 °C. The reaction mixture was partitioned between

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

453

dichloromethane (30 ml) and water (30 ml). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 ml). The combined organic phases were washed with brine (50 ml) and dried (Na₂SO₄).

After removal of solvent, the crude product was purified by TLC with

- 5 dichloromethane/methanol (10:1) to afford 154 mg (60%) of the title compound as yellow solids.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 3.62 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.82 (6H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.34 (2H, t, J=7.6 Hz).

- 10 STEP 3. 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide

The reaction was carried out according to the procedure described in step 10 of Example 1 from 6-chloro-2-ethyl-1-(4-[2-(methylamino)ethyl]phenyl)-1H-

- 15 benzimidazole-5-carboxamide (step2).

MS (ESI) m/z: 554 (MH⁺), 552 ([M-H]).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (1H, s), 7.97-7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.31 (4H, m), 7.16-7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 6.36 (1H, br), 3.52 (2H, br), 2.98 (2H, br), 2.93 (3H, s), 2.78-2.69 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.34-1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).

- 20 EXAMPLE 380

6-CHLORO-2-ETHYL-1-(4-{2-[METHYL({[(4-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO}CARBOXYL)AMINO]ETHYL}PHENYL)-1H-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDE SODIUM SALT

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 from 6-chloro-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

454

methylphenyl)sulfonyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}phenyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (Example 379).
MS (ESI) *m/z*: 554 (MH^+), 552 ($[M-H]^-$).

5 Screening Methods

The present invention also features screening assays for the identification of EP4 inhibitors that inhibit EP4 activity at the *in vivo* level.

First, agents are identified which selectively inhibit EP4 activity or selectively bind EP4 over EP1, EP2, and EP3 activity, as determined by functional studies and/or by selective binding studies. Briefly, cells are obtained that predominantly express only one of the EP receptor isoforms. For example, four strains of host cells (e.g., HEK-293 cells) can be genetically engineered to express one of the EP receptors: EP1, EP2, EP3, and EP4. Such cells can be used, in the presence and absence of test agents, for EP receptor functional studies or EP receptor binding studies as reported in the art (see, e.g., Cameron et al., EP 1121939, Fabre et al., J. Clin. Invest. 107: 603-10, 2001, Sakuma et al., J. Bone Miner. Res. 15: 218-27, 2000, and Ungrin et al., Mol. Pharmacol. 59: 1446-56, 2001).

Second, agents identified as selectively inhibiting EP4 activity or selectively binding EP4 are administered to test animals in which rheumatoid arthritis is experimentally induced (e.g., via injection of type II collagen, injection of an anti-type II collagen antibody, or antigen-induced arthritis). Test agents that reduce joint inflammation, joint swelling, joint ankylosis, interleukin (IL)-6, and/or serum amyloid A protein (SAA), and/or increase joint mobility are identified as agents that inhibit EP4 activity at the *in vivo* level.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

455

The test agents used for screening assays of the present invention may be selected individually or obtained from a compound library. Such agents include peptides, combinatorial chemistry-derived molecular libraries made of D- and/or L-configuration amino acids, phosphopeptides, anti-EP4 antibodies, EP4 antisense nucleic acids, and small organic and inorganic compounds. Libraries include biological libraries, libraries of natural compounds, peptoid libraries (libraries of molecules having the functions of peptides, but with novel, non-peptide backbones which are resistant to enzymatic degradation yet remain bioactive) (see, e.g., Zuckermann, J. Med. Chem. 37: 2678-85, 1994), spatially addressable parallel solid phase or solution phase libraries, synthetic library methods requiring deconvolution, the "one-bead one-compound" library method, and synthetic library methods using affinity chromatography selection.

Examples of methods for the synthesis of molecular libraries can be found in the art, for example, in DeWitt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 6909, 1993; Erd et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 11422, 1994; Zuckermann et al., J. Med. Chem. 37: 2678, 1994; Cho et al., Science, 261: 1303, 1995; Carroll et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 2061, 1994; and Gallop et al., J. Med. Chem. 37: 1233, 1994.

Libraries of compounds may be presented in solution (e.g., Houghten, Biotechniques, 13: 412-421, 1992), or on beads (Lam, Nature 354: 82-84, 1991), on chips (Fodor, Nature 364: 555-556, 1993), bacteria or spores (Ladner, U.S. Patent No. 5,223,409), plasmids (Cull et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89: 1865-1869, 1992) or on phage (Scott et al., Science 249: 386-390, 1990; Devlin, Science 249: 404-406, 1990; Cwirla et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 87: 6378-6382, 1990; Felici, J. Mol. Biol. 222: 301-310, 1991; Ladner, *supra*).

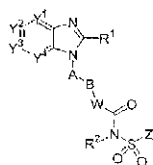
WO 02/32422

PCT/IB01/01942

456

Claims

1. A method of treating rheumatoid arthritis in a mammal, said method
5 comprising administering an agent that inhibits prostaglandin EP4 receptor
(EP4) activity.
2. The method of claim 1, wherein said agent is administered in an amount
sufficient to reduce interleukin (IL)-6 levels, reduce serum amyloid A (SAA)
10 levels, reduce joint inflammation, reduce joint hyperplasia, reduce joint
ankylosis, and/or increase joint mobility.
3. The method of claim 1, wherein said mammal is human.
- 15 4. The method of claim 1, wherein said agent is EP4 selective.
5. The method of claim 1, wherein said agent is an aryl or heteroaryl fused
imidazole compound of the following Formula I



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are independently selected from N, CH or C(L);

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

457

- R^1 is H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₈ alkoxy, halo-substituted C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkyl-S(O)_m-, Q¹-, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, amino, mono- or di-(C₁₋₈ alkyl)amino, C₁₋₄alkyl-C(=O)-N(R³)- or C₁₋₄alkyl-S(O)_m-N(R³)-, wherein said C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl and C₂₋₈ alkynyl are optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkyl-S(O)_m-, C₃₋₇ cycloalkyl-, cyano, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxopyrrolidinyl, oxopiperidyl, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S(O)_m-, Q¹-C₁₋₄alkyl-O-, Q¹-C₁₋₄alkyl-S(O)_m-, Q¹-C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-, Q¹-C₁₋₄alkyl-N(R³)- or C₁₋₄alkyl-C(O)-N(R³)-;
- Q¹ is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 4 heteroatoms selected from O, N and S, and is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄alkylC(=O)-, HO(O-C)-, C₁₋₄alkyl-O(O=C)-, R³N(R⁴)C(=O)-, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₃₋₇ cycloalkyl, R³C(=O)N(R⁴)- or NH₂(HN=C)-;
- A is a 5-6 membered monocyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O, N and S, wherein said 5-6 membered monocyclic aromatic ring is optionally substituted with up to 3 substituents selected from halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl,

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

458

aminosulfonyl, acetyl, $R^3N(R^4)C(=O)-$, $HO(O=)C-$, $C_{1-4}alkyl-O(O=)C-$, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{3-7} cycloalkyl, $R^3C(=O)N(R^4)-$ and $NI_2(HN=)C-$;

B is halo-substituted C_{1-6} alkylene, C_{3-7} cycloalkylene, C_{2-6} alkenylene, C_{2-6} alkynylene, $-O-C_{1-5}$ alkylene, C_{1-2} alkylene- $O-C_{1-2}$ alkylene or C_{1-6} alkylene

5 optionally substituted with an oxo group or C_{1-3} alkyl;

W is NH , $N-C_{1-4}$ alkyl, O , S , $N-QR^5$ or a covalent bond ;

R^2 is H , C_{1-4} alkyl, OH or C_{1-4} alkoxy;

Z is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O , N and S , wherein said 5-12

10 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with

halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl,

hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro,

amino, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, cyano, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4}

alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $C_{1-4}alkylC(=O)-$, $R^3C(=O)N(R^4)-$,

15 $HO(O=)C-$, $C_{1-4}alkyl-O(O=)C-$, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{3-7} cycloalkyl,

$NH_2(HN=)C-$, $Q^2-S(O)m-$, Q^2-O- , $Q^2-N(R^3)-$ or Q^2- ;

L is halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-

substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, mono- or di- $(C_{1-4}$

alkyl)amino, cyano, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkoxy- $C_{1-4}alkyl$, C_{1-4} alkylsulfonyl,

20 aminosulfonyl, $C_{1-4}alkylC(=O)-$, $HO(O=)C-$, $C_{1-4}alkyl-O(O=)C-$, C_{1-4}

alkylsulfonylamino, C_{3-7} cycloalkyl, $R^3C(=O)N(R^4)-$, $NI_2(HN=)C-$,

$R^3N(R^4)C(=O)-$, $R^3N(R^4)S(O)m-$, Q^2- , $Q^2-C(=O)-$, Q^2-O- , $Q^2-C_{1-4}alkyl-O-$,

or two adjacent L groups are optionally joined together to form an alkylene chain

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

459

having 3 or 4 members in which one or two (non-adjacent) carbon atoms are optionally replaced by oxygen atoms;

m is 0, 1 or 2;

R³ and R⁴ are independently selected from H and C₁₋₄ alkyl ;

- 5 R⁵ is H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl-(O=)C- or C₁₋₄ alkyl-O-(O=)C- ; and
 Q² is a 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring, or a 5-12 membered tricyclic ring optionally containing up to 3 heteroatoms selected from O, N and S, wherein said 5-12 membered monocyclic or bicyclic aromatic ring is optionally substituted with halo, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkonyl, C₁₋₄ alkynyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halo-substituted C₁₋₄ alkoxy,
 10 C₁₋₄ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, HO-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄ alkyl-(O=)C-, R³(R⁴)C(=O)N-, HO(O=)C-, C₁₋₄ alkyl-O(O=)C-, C₁₋₄ alkylsulfonylantino, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH- or NH₂(HN=)C-.

- 15 6. A method of identifying an agent that selectively inhibits EP4 activity *in vivo*, said method comprising:
 administering an agent to an animal model of rheumatoid arthritis,
 wherein said agent is identified as selectively inhibiting EP4 activity or
 20 selectively binding
 EP4; and
 measuring joint inflammation, joint swelling, joint ankylosis, interleukin (IL)-6, SAA protein, and/or joint mobility;
 wherein said agent is identified as selectively inhibiting EP4 activity *in*
 25 *vivo* if said agent causes reduced joint inflammation, reduced joint swelling,

WO 02/32422

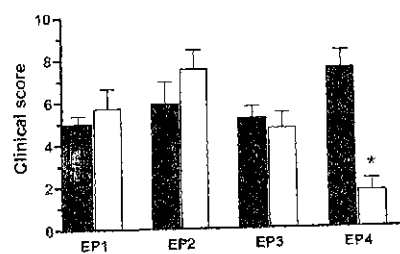
PCT/IB01/01942

460

reduced joint ankylosis, reduced interleukin (IL)-6, reduced SAA protein, and/or increased joint mobility in said animal.

WO 02/32422

PCT/IB01/01942

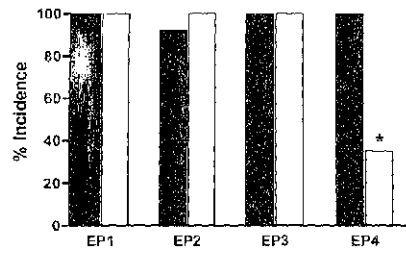
1/7
Figure 1

WO 02/32422

2/7

PCT/IB01/01942

Figure 2

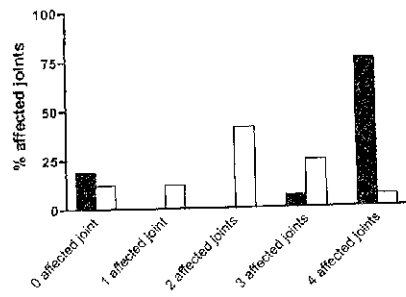


WO 02/32422

3/7

PCT/IB01/01942

Figure 3

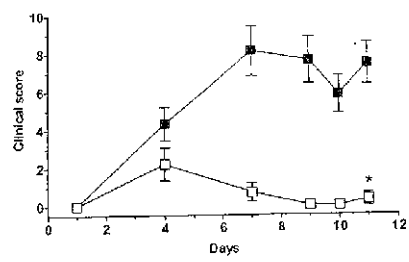


WO 02/32422

4/7

PCT/IB01/01942

Figure 4

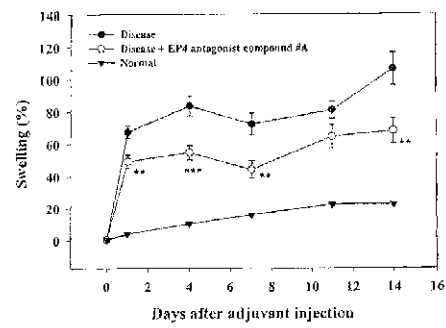


WO 02/32422

5/7

PCT/IB01/01942

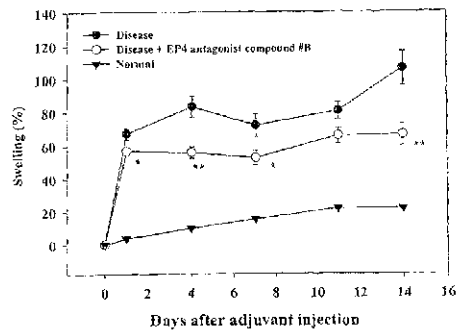
Figure 5



WO 02/32422

6/7
Figure 6

PCT/IB01/01942

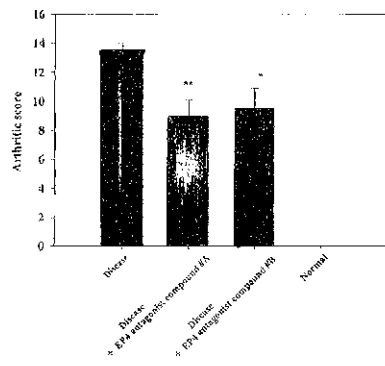


WO 02/32422

7/7

PCT/IB01/01942

Figure 7



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/032422 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/4178;
A61P 29/00; A61K 31/61(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al., Pfizer Inc., 301 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB01/01942

(81) Designated States (internationally): AF, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NG, NI, NO, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/241,822 19 October 2000 (19.10.2000) US(84) Designated States (regionally): ARIPPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IT, LI, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).(71) Applicant (for JP only): PFIZER PHARMACEU-
TICALS INC. (JP/JP); Mitsui Building, 1-1, Nishi-Shinjuku
2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 163-0461 (JP).(71) Applicant (for all designated States except JP, US):
PFIZER INC. (US/US); 301 Tabor Road, Morris Plains,
NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AUDOLY, Laurent
(FR/US); Pfizer Global Research & Development, East-
on Point Road, Groton, CT 06340 (US); OKUMURA,
Takako (JP/JP); Pfizer Global Research and Development,
2, Aza 5-gochi, Takekoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-
2393 (JP); SHIMOMO, Masato (JP/JP); Pfizer Global Re-
search and Development, 2, Aza 5-gochi, Takekoyo-cho,
Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP).Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments(88) Date of publication of the international search report:
25 July 2002For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Glossary
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/032422 A3

(54) Title: FPI RECEPTOR INHIBITORS TO TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS

(57) Abstract: The invention features a method of treating rheumatoid arthritis in a mammal comprising administering an agent that inhibits prostaglandin FPI receptor (EP4) activity. Also featured is a method of identifying agents that selectively inhibit FPI activity *in vivo*.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internat. application No. PCT/IB 01/01942
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4178 A61K31/437 A61P29/00 A61K31/64		
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) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the files searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Relevant to claim No.	Relevant to claim No.
X	GB 2 330 307 A (GLAXO GROUP LTD) 21 April 1999 (1999-04-21) page 2, paragraph 1; claim 1	1
X	WO 00 21542 A (MERCK FROSST CANADA) 20 April 2000 (2000-04-20) claims 1,5	1
X	WO 00 21532 A (MERCK FROSST CANADA) 20 April 2000 (2000-04-20) claims 1,5	1
A	WO 99 47497 A (MERCK FROSST CANADA) 23 September 1999 (1999-09-23) claims 1,19,21	1,5
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" earlier document that published on or after the international filing date "Y" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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 after the priority date claimed "I" 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 "A" document member of the same patent family		
Date of the latest completion of the international search		Date of the filing of the international search report
28 May 2002		06/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2916, Patentstr. 2 NL - 2200 HW Rijswijk Tel. (+31) 70 340-2000, Ex. 31 651 ext. 44 Fax (+31) 70 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Internat'l application No
				PCT/18 01/01942
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
GB 2330307	A	21-04-1999	NONE	
WO 0021542	A	20-04-2000	AU 6427599 A	01-05-2000
			EP 1121133 A1	08-08-2001
			WO 0021542 A1	20-04-2000
			US 2001006980 A1	05-07-2001
			US 2002004495 A1	10-01-2002
WO 0021532	A	20-04-2000	AU 1444200 A	01-05-2000
			EP 1148877 A1	31-10-2001
			WO 0021532 A1	20-04-2000
			US 2001012838 A1	09-08-2001
			US 2001018433 A1	30-08-2001
WO 9947497	A	23-09-1999	AU 2708699 A	11-10-1999
			WO 9947497 A2	23-09-1999
			EP 1071648 A2	31-01-2001
			CA 2322742 A1	23-09-1999
			JP 2002506651 T	05-03-2002
			US 6242493 B1	05-06-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/444	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/52	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 1
G 0 1 N 33/15	A 6 1 P 43/00	1 0 5
G 0 1 N 33/48	A 6 1 P 43/00	1 1 2
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/15	Z
// C 0 7 D 235/06	G 0 1 N 33/48	N
C 0 7 D 235/08	G 0 1 N 33/50	Z
C 0 7 D 235/12	C 0 7 D 235/06	
C 0 7 D 235/14	C 0 7 D 235/08	
C 0 7 D 235/16	C 0 7 D 235/12	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 235/14	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 235/16	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 473/00	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 491/048	C 0 7 D 471/04	1 0 7 A
C 0 7 D 491/056	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
	C 0 7 D 471/04	1 0 7 K
	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
	C 0 7 D 473/00	
	C 0 7 D 491/048	
	C 0 7 D 491/056	

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

(72)発明者 オードリー, ローラン

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 奥村 貴子

愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地 ファイザー製薬株式会社 中央研究所内

(72)発明者 下条 雅人

愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地 ファイザー製薬株式会社 中央研究所内

Fターム(参考) 2G045 BB10 BB50 BB51 CA26 CB17 DA36 DA59 JA01
4C050 AA01 AA08 BB05 CC17 EE02 FF02 HH01
4C063 AA01 BB01 BB02 BB03 BB04 BB07 CC26 CC29 CC62 DD03
DD10 DD12 DD15 DD22 DD25 DD26 EE01
4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 HH02 HH04 HH08 JJ01
JJ02 JJ03 JJ06 KK02 KK09 LL01 LL06 LL07 LL09 PP03
PP06 PP07 PP09 PP12 PP17 PP18
4C084 AA17 NA14 ZA961 ZB151 ZC121 ZC122 ZC422
4C086 AA01 AA03 BC39 BC42 CB05 CB07 CB22 GA03 GA07 GA08
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA96 ZB15 ZC12 ZC42