

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7611832号
(P7611832)

(45)発行日 令和7年1月10日(2025.1.10)

(24)登録日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 235/08 (2006.01)		C 0 7 D 235/08	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)		C 0 7 D 403/04	C S P
C 0 7 D 498/04 (2006.01)		C 0 7 D 498/04	1 0 1
C 0 7 D 409/14 (2006.01)		C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)		C 0 7 D 417/04	
請求項の数 27 (全284頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-539486(P2021-539486)	(73)特許権者	521076605
(86)(22)出願日	令和1年9月17日(2019.9.17)		ターンズ・インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-501429(P2022-501429 A)		T E R N S , I N C .
(43)公表日	令和4年1月6日(2022.1.6)		アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブルバード1065番、スウィート100
(86)国際出願番号	PCT/US2019/051567	(74)代理人	100145403
(87)国際公開番号	WO2020/061086		弁理士 山尾 憲人
(87)国際公開日	令和2年3月26日(2020.3.26)	(74)代理人	100150500
審査請求日	令和4年9月15日(2022.9.15)		弁理士 森本 靖
(31)優先権主張番号	62/733,029	(74)代理人	100176474
(32)優先日	平成30年9月18日(2018.9.18)		弁理士 秋山 信彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	エフ・アンソニー・ロメロ
(31)優先権主張番号	62/816,637		アメリカ合衆国94404カリフォルニア州
(32)優先日	平成31年3月11日(2019.3.11)		最終頁に続く
最終頁に続く			

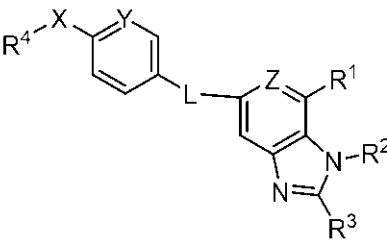
(54)【発明の名称】 特定の白血病を治療するための化合物

(57)【特許請求の範囲】

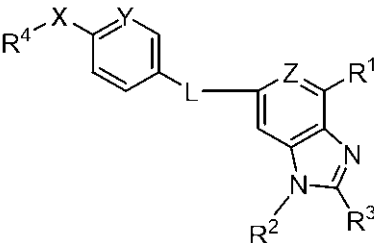
【請求項1】

式(I)または式(Ia)：

【化1】



(I)



(Ia)

[式中、

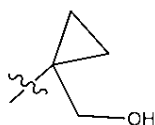
Lは、-NH-CO-、-CO-NH-、-NH-SO₂-、または、-SO₂-NH-であり；

R¹は、C(O)NR⁶R⁷、C₆-C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、または、4～10員のヘテロサイクルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキル、および、C₃-C₆シク

ロアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく；

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロサイクル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_6-C_{10} アリール、5～10員のヘテロアリール、または

【化2】



であり、ここで、該 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロサイクル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_6-C_{10} アリール、および5～10員のヘテロアリールは、それぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく；

R^3 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロサイクル、 C_6-C_{10} アリール、5～10員のヘテロアリール、または OR^6 であり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロサイクル、 C_6-C_{10} アリール、または5～10員のヘテロアリールはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく；

あるいは、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、4～10員のヘテロサイクルを形成し、これらはそれぞれ、任意に、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、および、オキソからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく；

R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または、 C_2-C_6 アルキニルであり、これらはそれぞれ、任意に、1～3個のハロゲンで置換されていてもよく；

Xは、O、またはSであり；

Yは、CH、 $C-(C_1-C_2$ アルキル)、 $C-$ ハロ、またはNであり；

Zは、 CR^5 、またはNであり；

R^5 は、H、またはハロゲンであり；

R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロサイクル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロサイクル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく；および、

R^7 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロサイクル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロサイクル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素と一緒に、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、4～7員のヘテロサイクルを形成し、

ただし、該化合物は、(i) 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、5-[[(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] -1-メチル-、または、(ii) 1H-

10

20

30

40

50

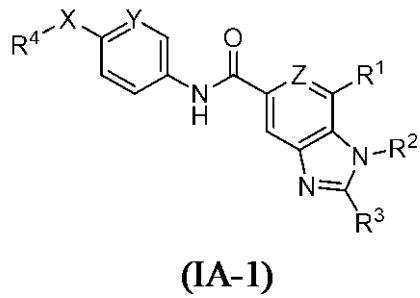
ベンズイミダゾール-7-カルボン酸，5-[[（4-エトキシフェニル）スルホニル]アミノ]-1-メチル-、以外である。]

で示される化合物、またはその互変異性体、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式（IA-1）：

【化3】



10

で示される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式（IIA）～式（IIH）：

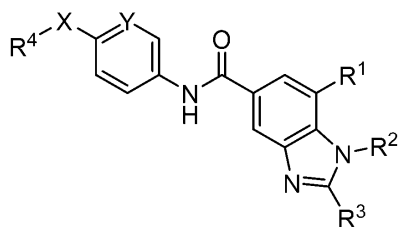
20

30

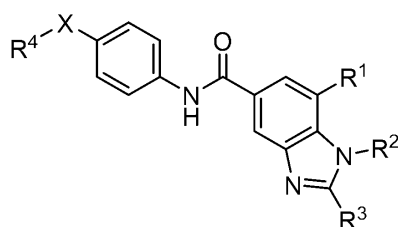
40

50

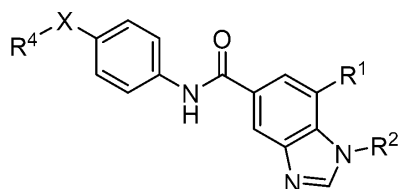
【化 4】



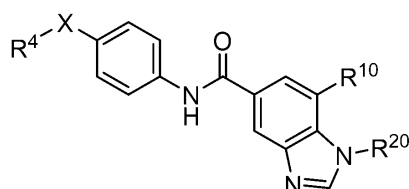
(IIA)



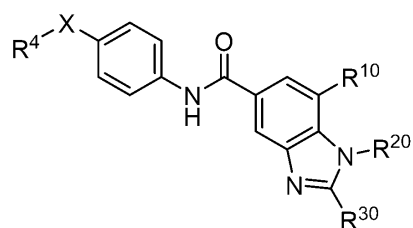
(IIB)



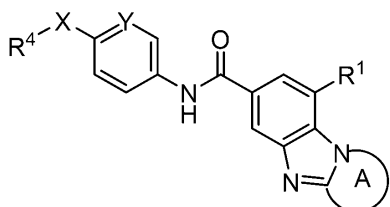
(IIC)



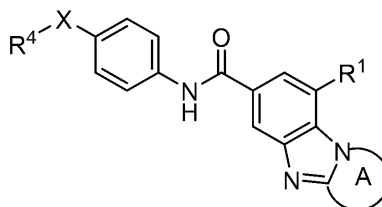
(IID)



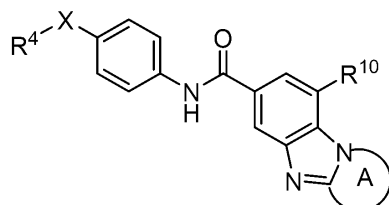
(IIE)



(IIF)



(IIG)



または

(IIH)

〔式中、

R^{10} は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって任意に置換されていてもよい 5～6 員のヘテロアリアルであり；

R^{20} は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、または、4～6 員のヘテロサイクルであり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、および、4～6 員のヘテロサイクルはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロア

10

20

30

40

50

ルキル) からなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよく；

R^{30} は、H、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、または、5～6 員のヘテロサイクルであり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、および、5～6 員のヘテロサイクルはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよく；および、

環 A は、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、および、オキソからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって任意に置換されていてもよい 5～6 員のヘテロサイクルである。]

から選択される化合物である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^{10} が、任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、5～6 員のヘテロアリールであり；

R^{20} が、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、または、4～6 員のヘテロサイクルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ からなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよく；

R^{30} が、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、または、5～6 員のヘテロサイクルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよく；

環 A が、任意に、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、および、オキソからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、5～6 員のヘテロサイクルである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

X が、O である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 が、5～10 員のヘテロアリール、または、4～10 員のヘテロサイクルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、請求項 2～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 が、 $-CONH$ (シクロプロピル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、

10

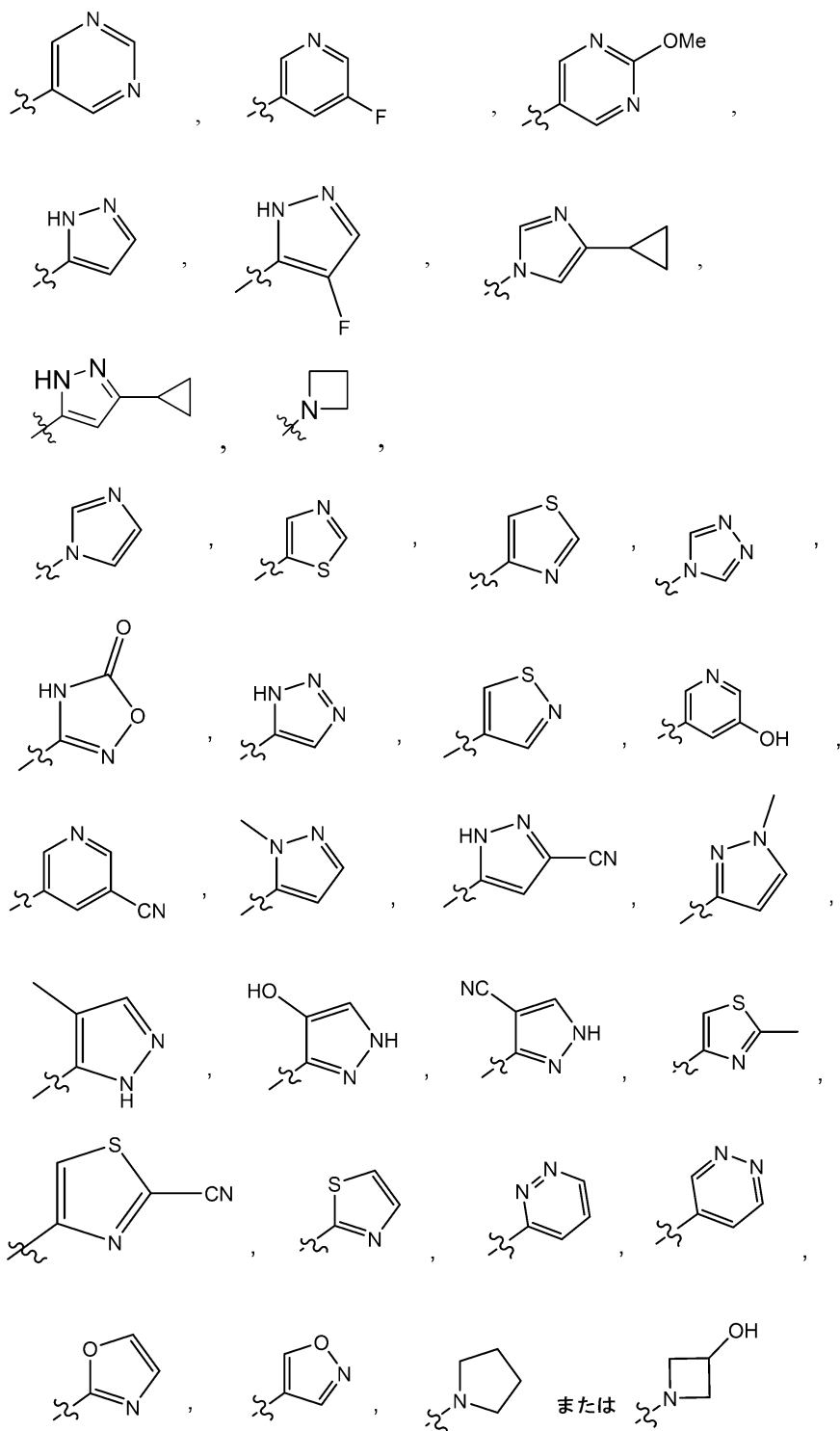
20

30

40

50

【化 5】



10

20

30

40

である、請求項 2 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R¹が、ピリジニル、または、ピラゾリルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルキル、および、C₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基によって置換されていてもよい、請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R²が、C₁－C₃アルキル、または、C₃－C₄シクロアルキルであり、これらはそれ

50

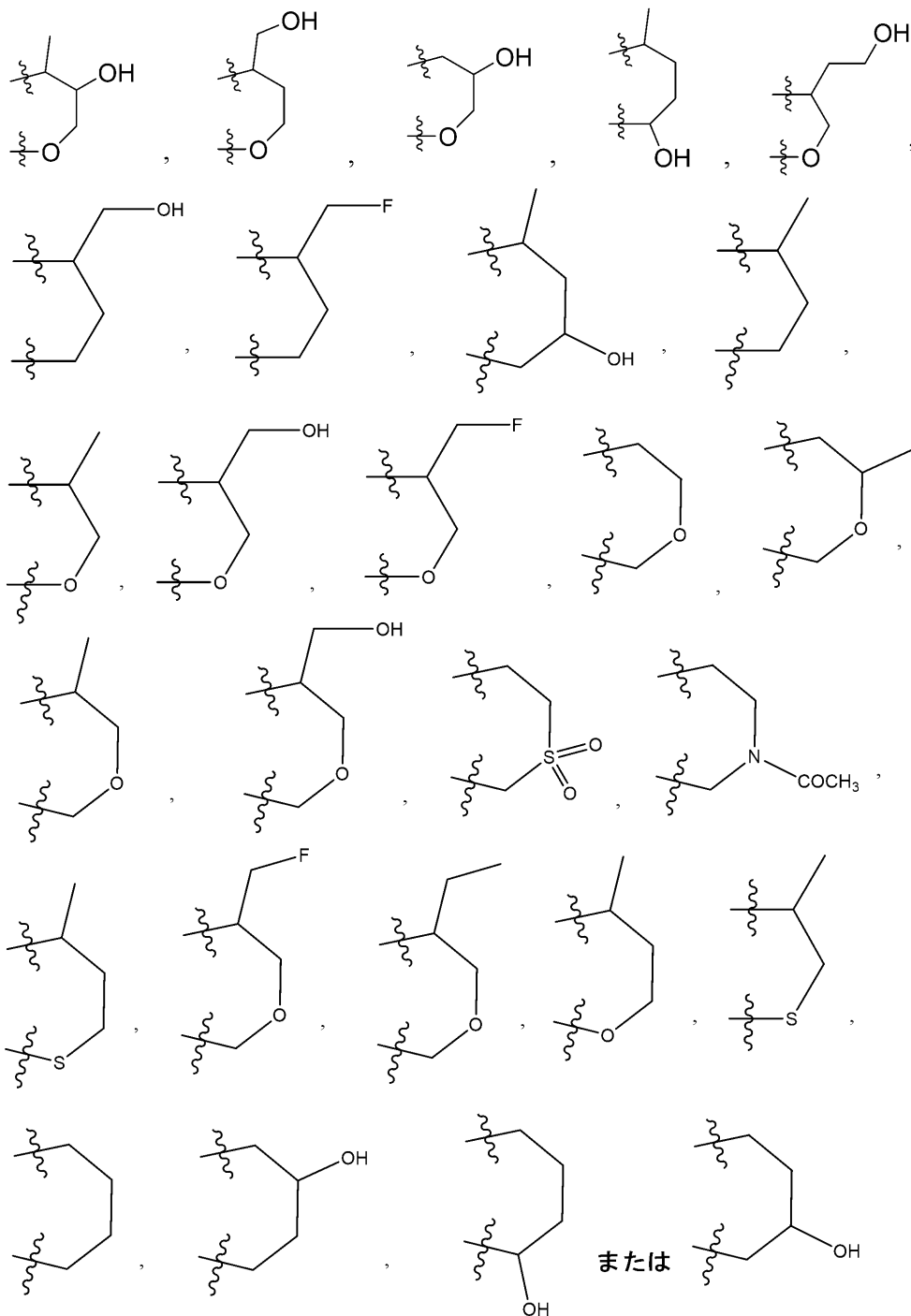
【請求項 1 1】

R³が、H、メチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$ 、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、または、テトラヒドロピラニルである、請求項 2～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R²およびR³が、一緒に、

【化 7】



を形成している、請求項 2～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R⁴が、1～3 個のハロ置換基で任意に置換されていてもよい C₁～C₃ アルキルである

10

20

30

40

50

、請求項 2 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R^4 が、 CF_3 、または、 CF_2CH_3 である、請求項 2 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R^5 が、Hである、請求項 2 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

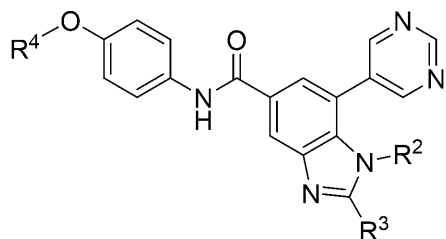
【請求項 1 6】

Y が、CHである、請求項 2 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

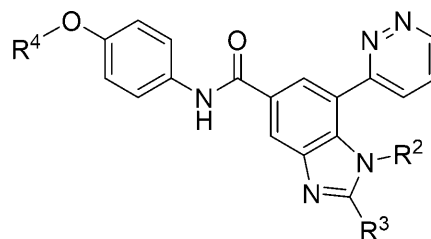
式 (I d)、または、式 (I e)：

【化 8】



(Id)

または



(Ie)

で示される化合物である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

下記の化合物：

10

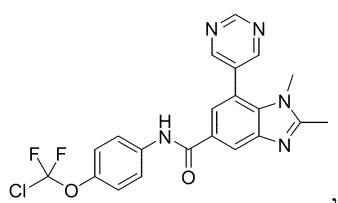
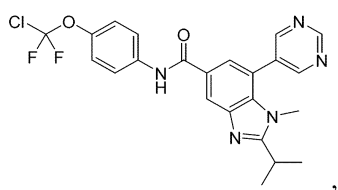
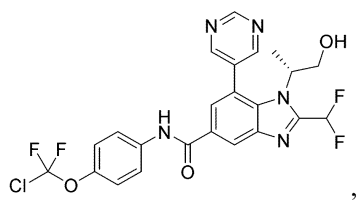
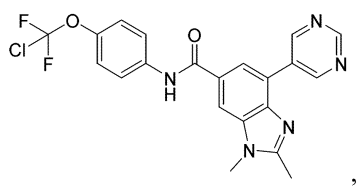
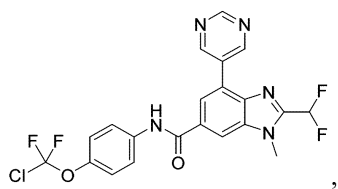
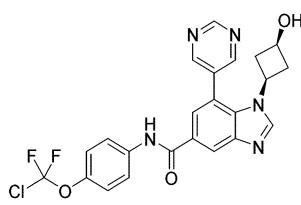
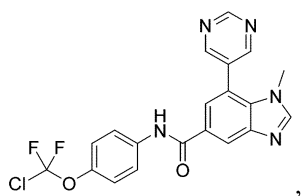
20

30

40

50

【化 9】



10

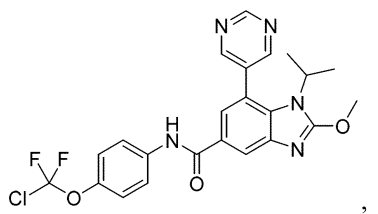
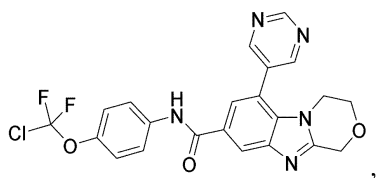
20

30

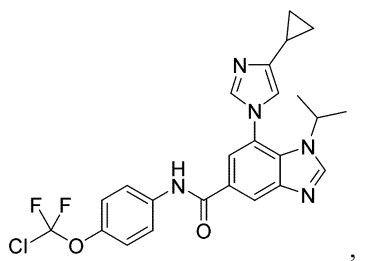
40

50

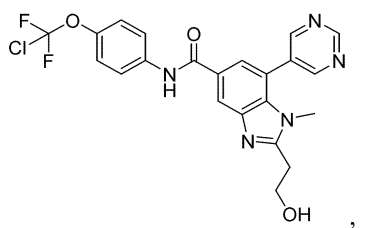
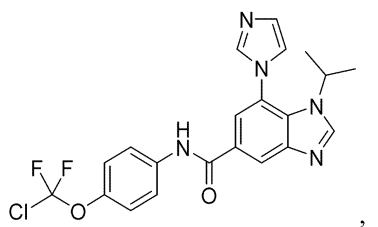
【化 10】



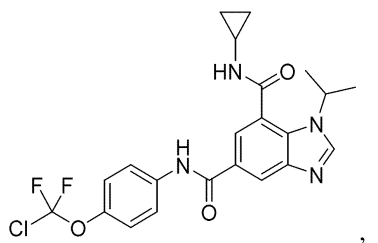
10



20



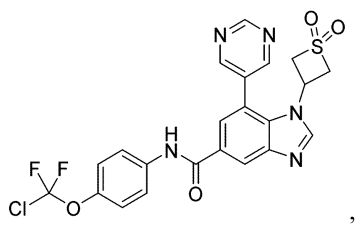
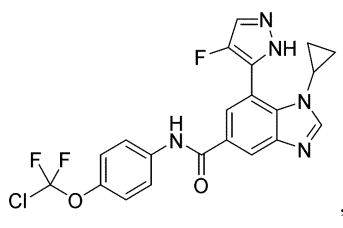
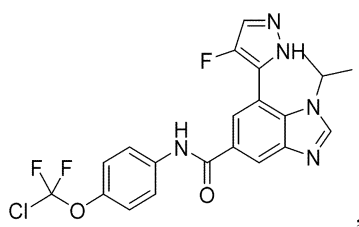
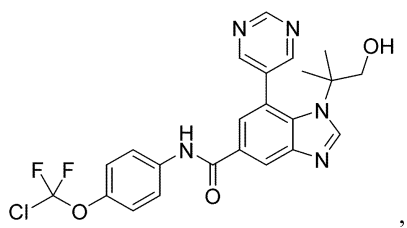
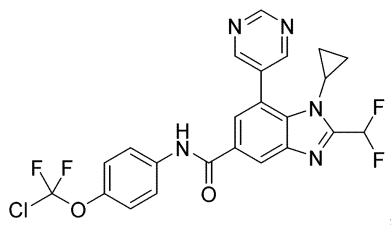
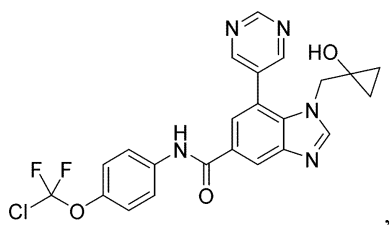
30



40

50

【化 1 1】



10

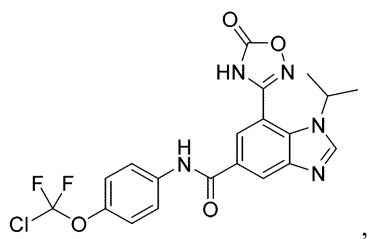
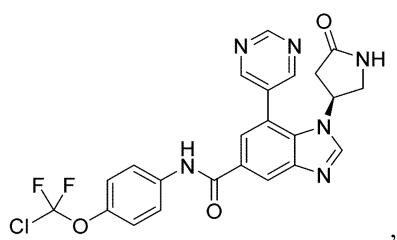
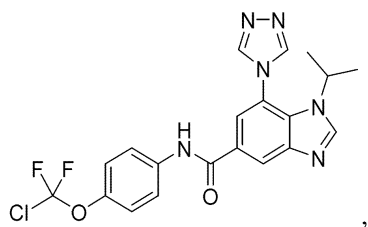
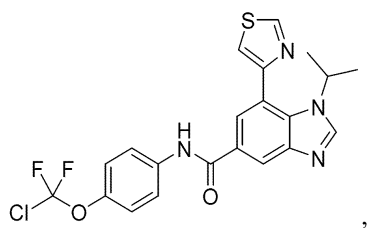
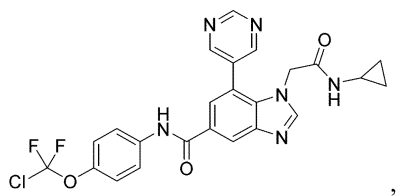
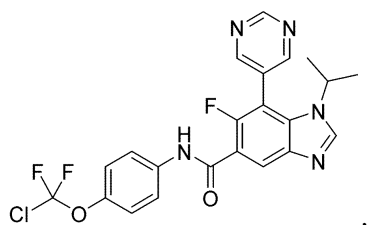
20

30

40

50

【化 1 2】



10

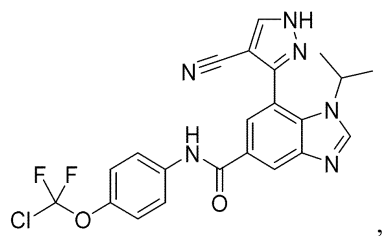
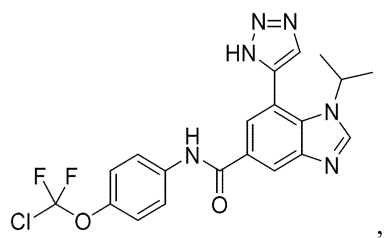
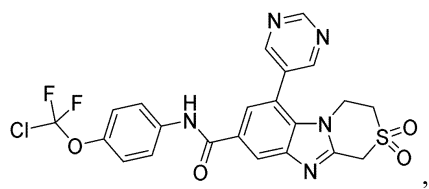
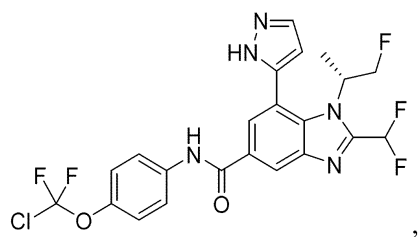
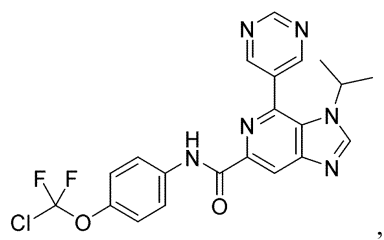
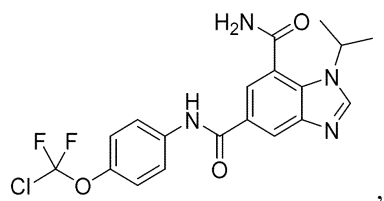
20

30

40

50

【化 1 3】



10

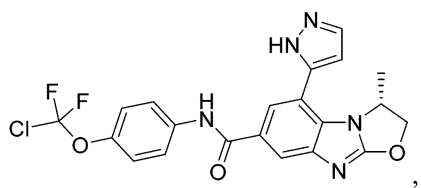
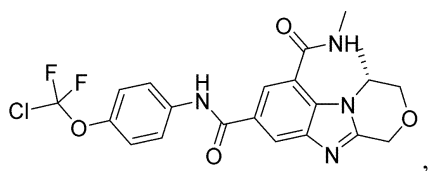
20

30

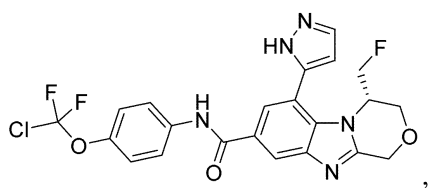
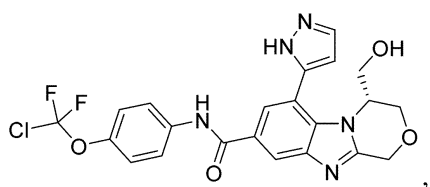
40

50

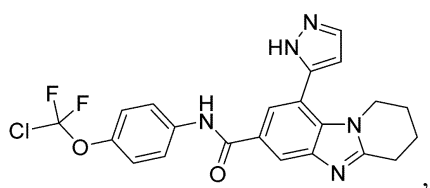
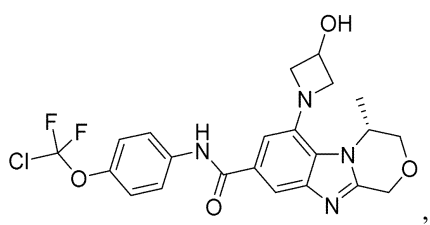
【化 1 4】



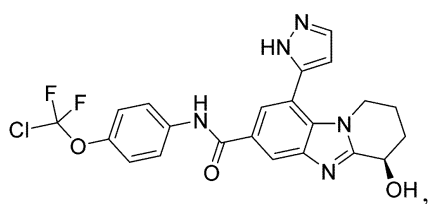
10



20



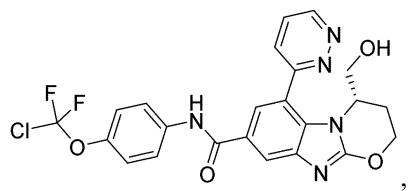
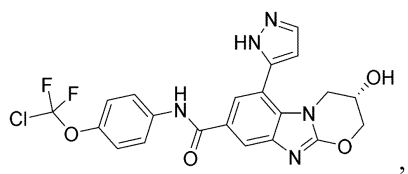
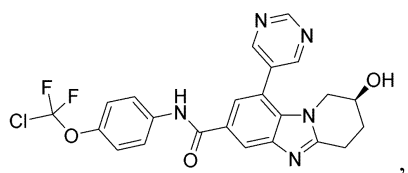
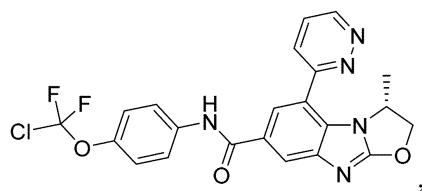
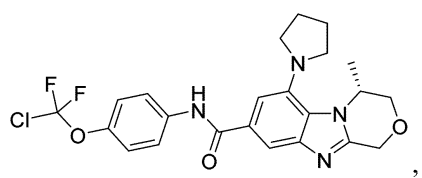
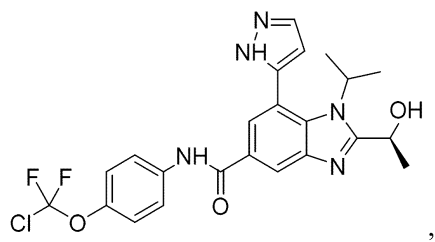
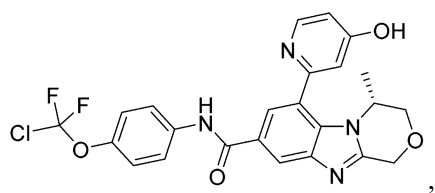
30



40

50

【化 1 5】



10

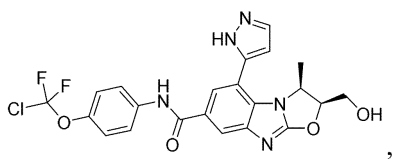
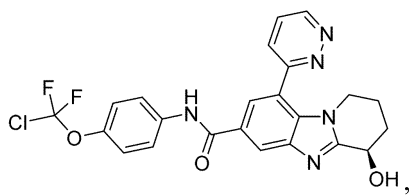
20

30

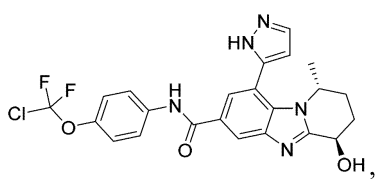
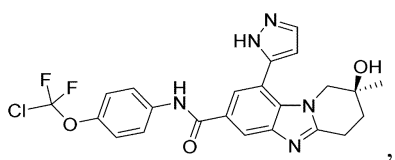
40

50

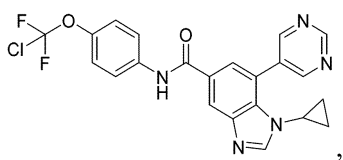
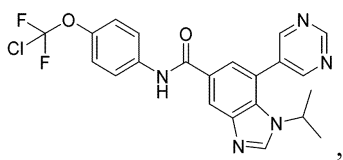
【化 1 6】



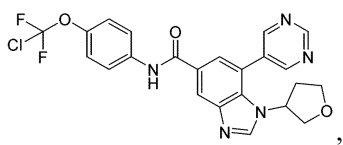
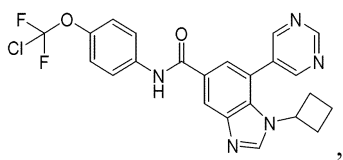
10



20



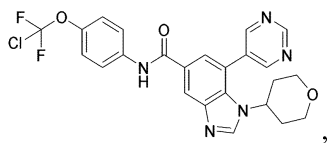
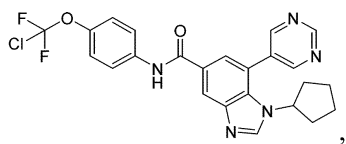
30



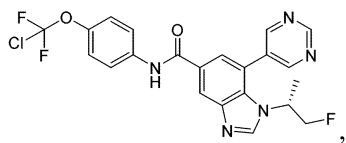
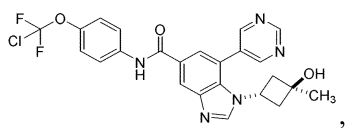
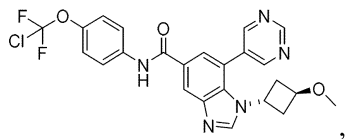
40

50

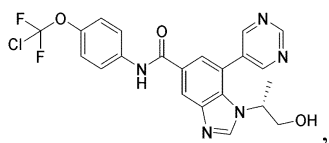
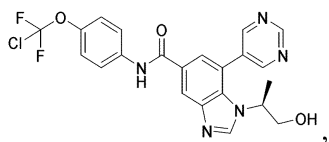
【化 17】



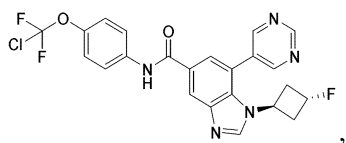
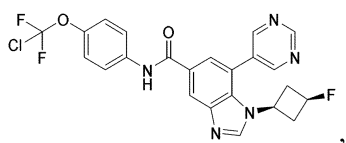
10



20



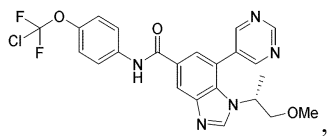
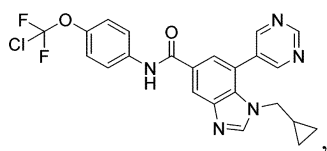
30



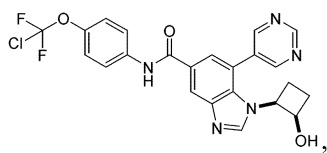
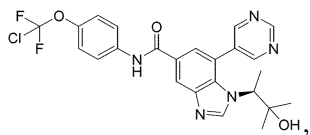
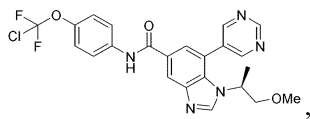
40

50

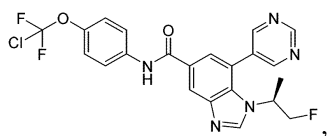
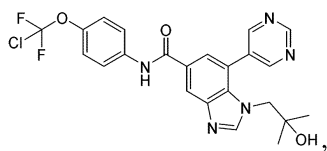
【化 18】



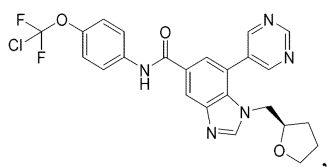
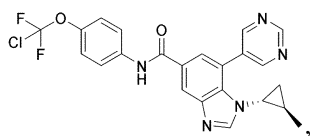
10



20



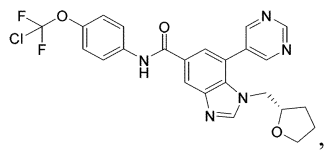
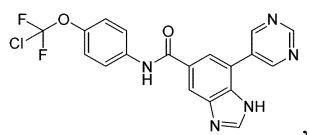
30



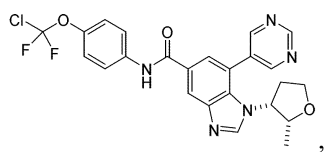
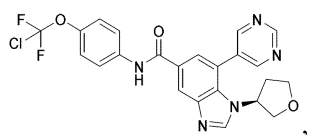
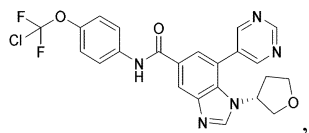
40

50

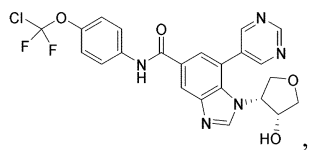
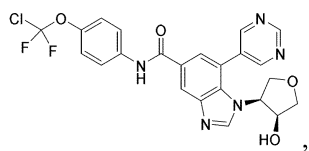
【化 19】



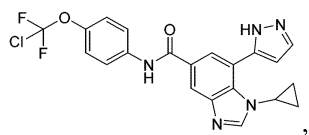
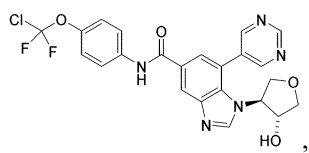
10



20



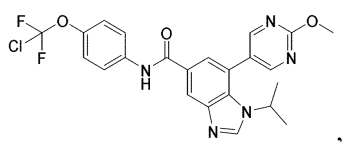
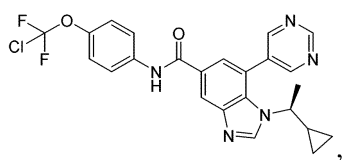
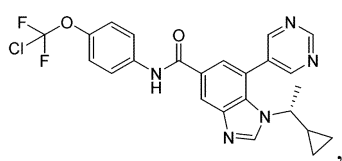
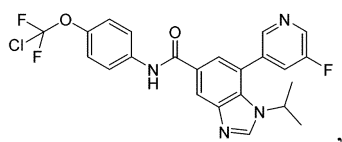
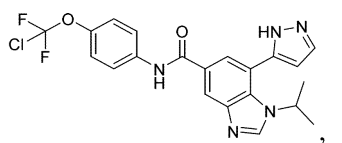
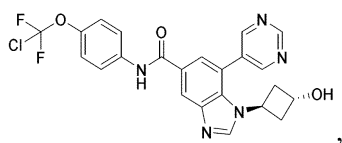
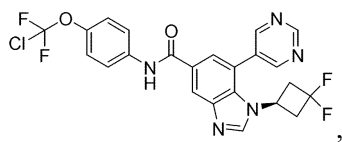
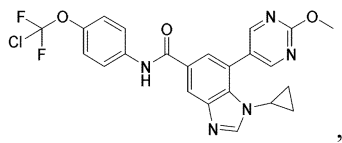
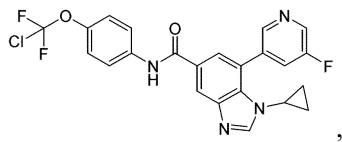
30



40

50

【化 20】



10

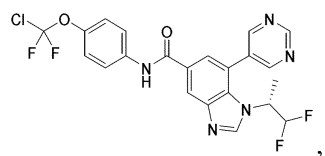
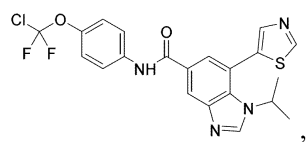
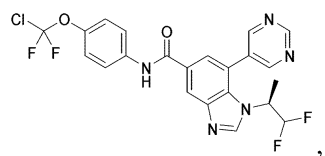
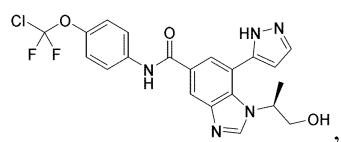
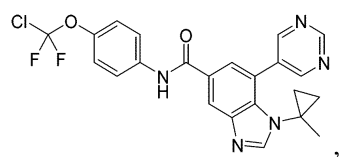
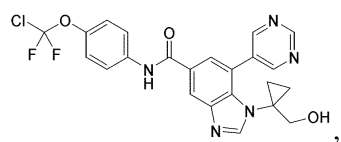
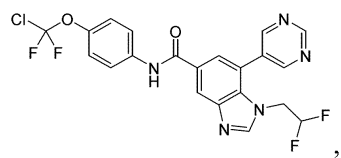
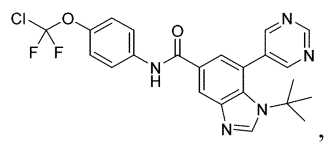
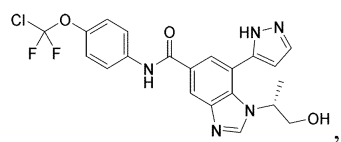
20

30

40

50

【化 2 1】



10

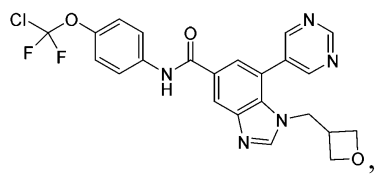
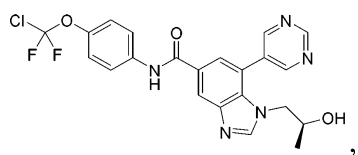
20

30

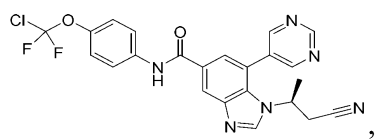
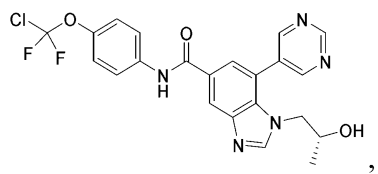
40

50

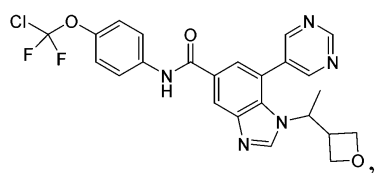
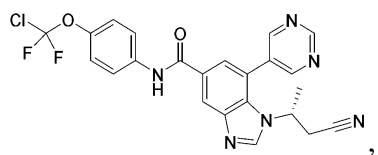
【化 2 2】



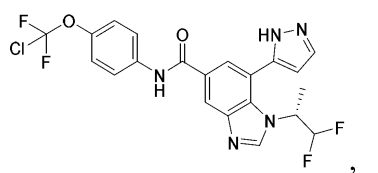
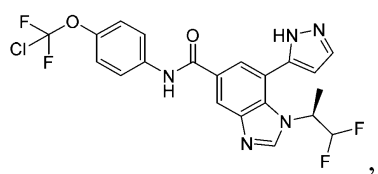
10



20



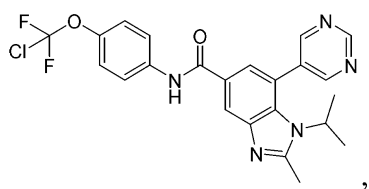
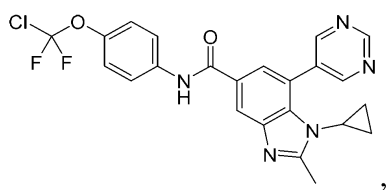
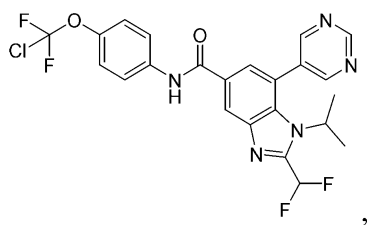
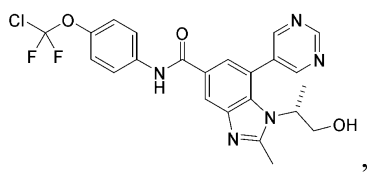
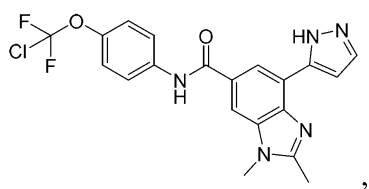
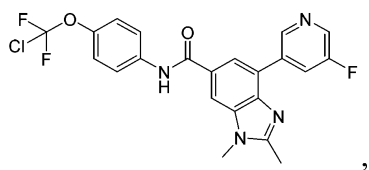
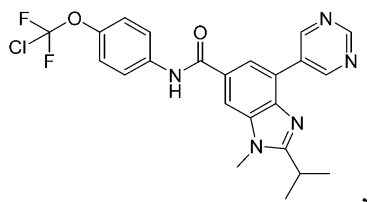
30



40

50

【化 2 3】



10

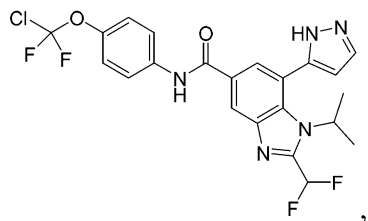
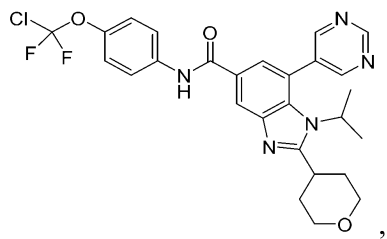
20

30

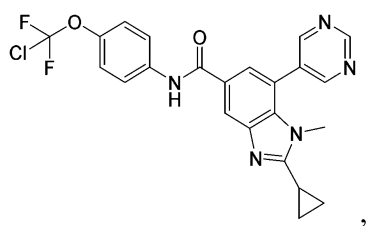
40

50

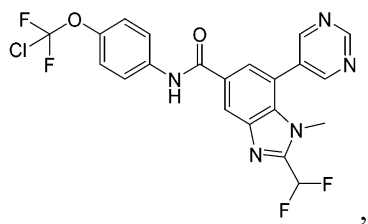
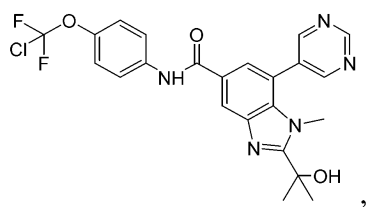
【化 2 4】



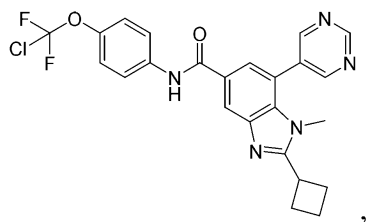
10



20



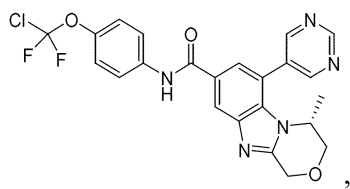
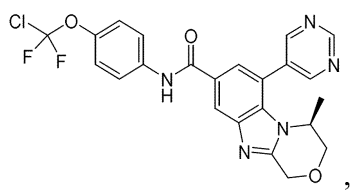
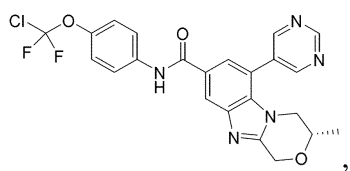
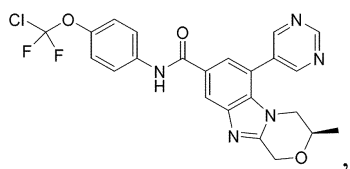
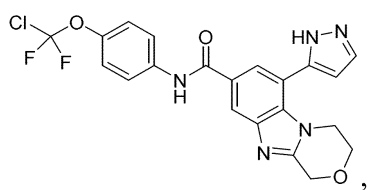
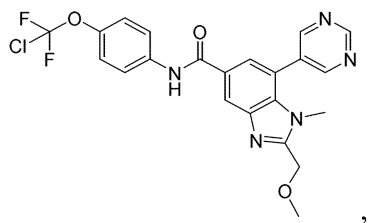
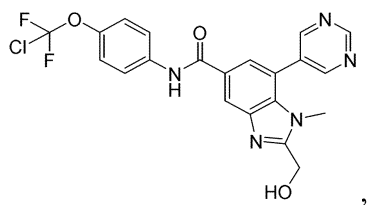
30



40

50

【化 2 5】



10

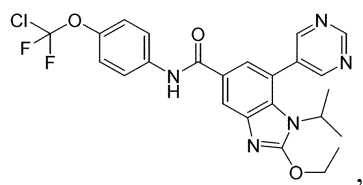
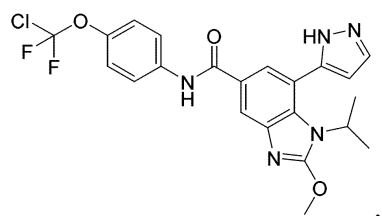
20

30

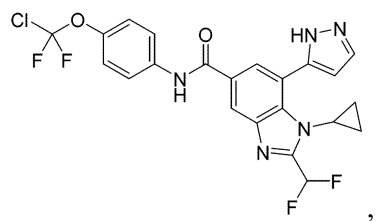
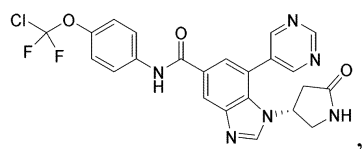
40

50

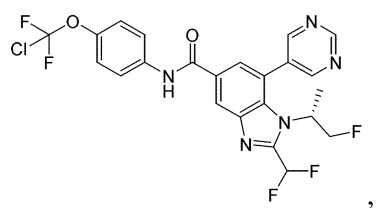
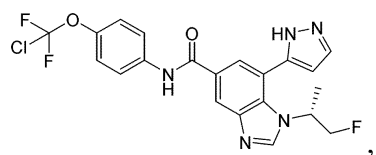
【化 2 6】



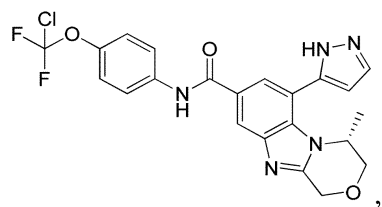
10



20



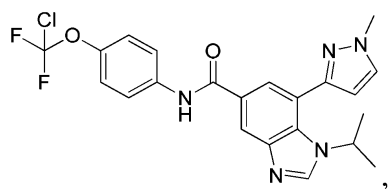
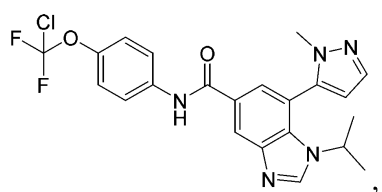
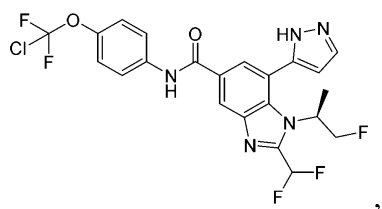
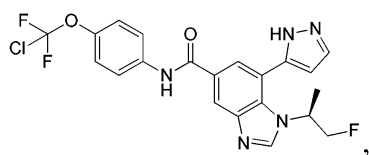
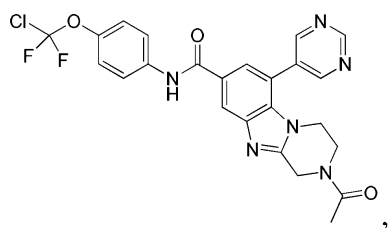
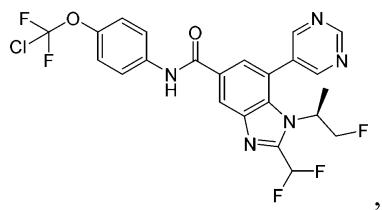
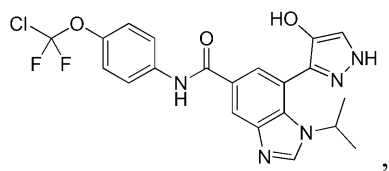
30



40

50

【化 2 7】



10

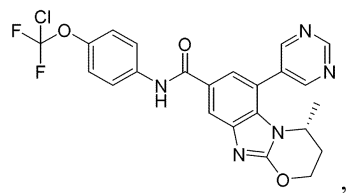
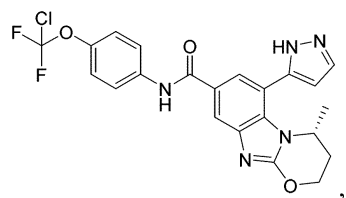
20

30

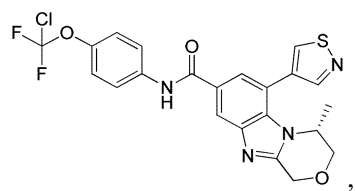
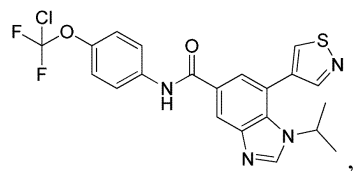
40

50

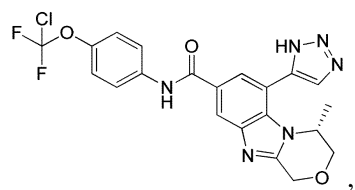
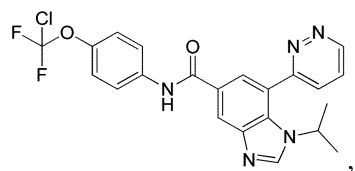
【化 2 8】



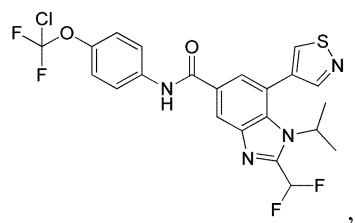
10



20



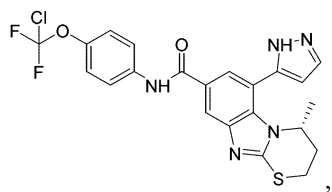
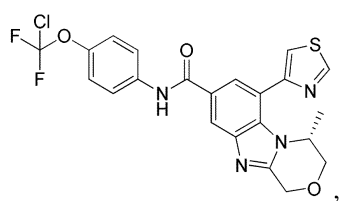
30



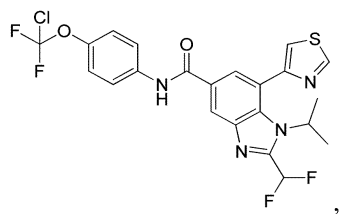
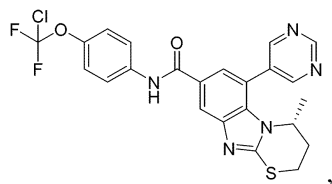
40

50

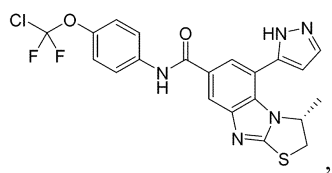
【化 2 9】



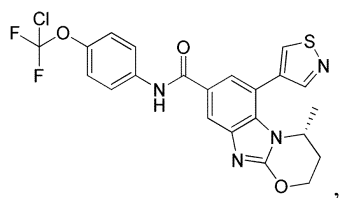
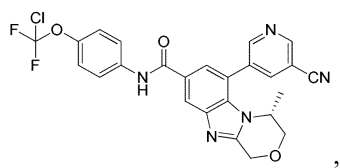
10



20



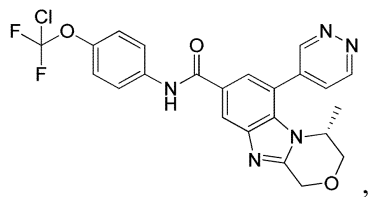
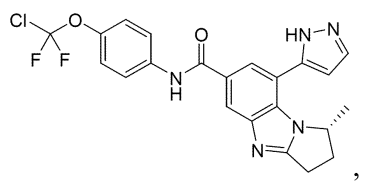
30



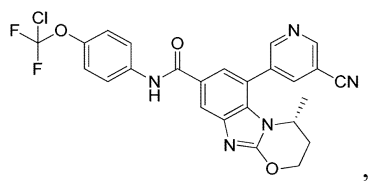
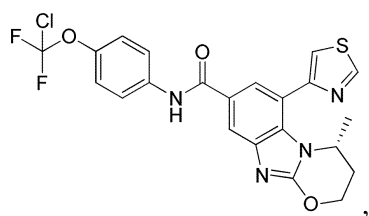
40

50

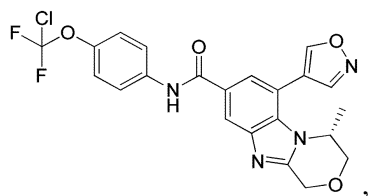
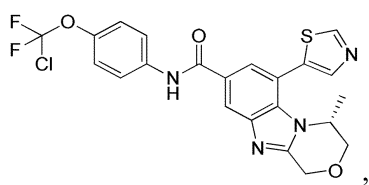
【化 3 0】



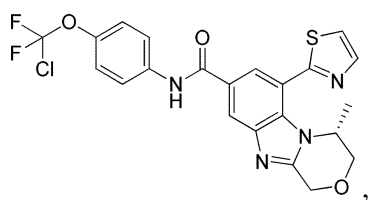
10



20



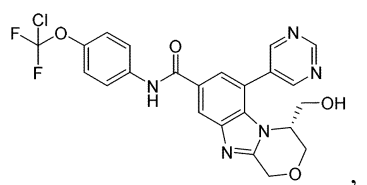
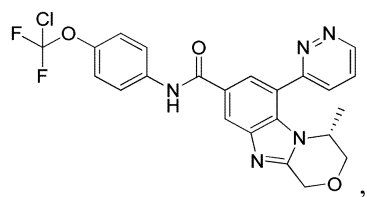
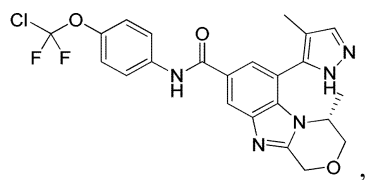
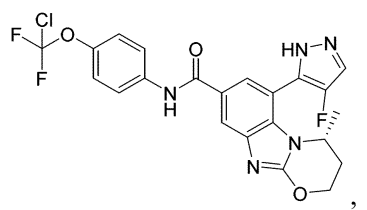
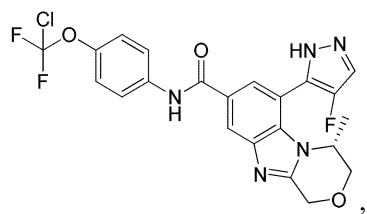
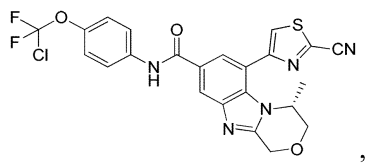
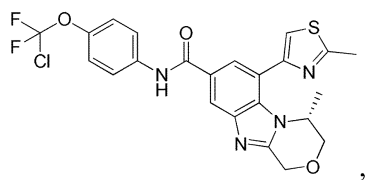
30



40

50

【化 3 1】



10

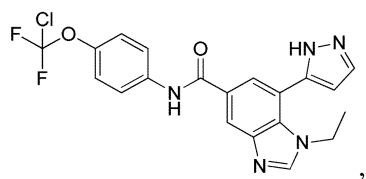
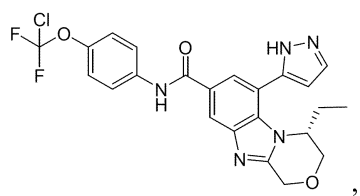
20

30

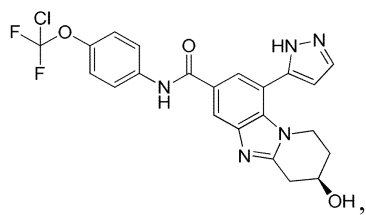
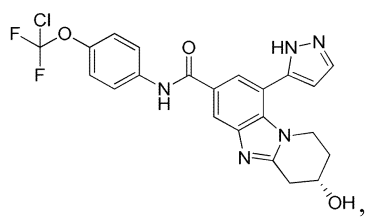
40

50

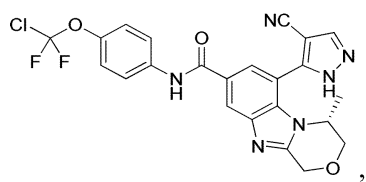
【化 3 2】



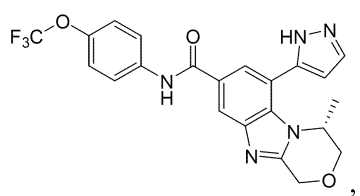
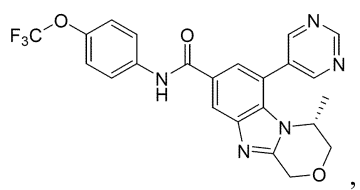
10



20

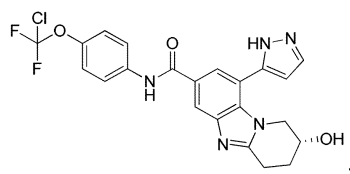
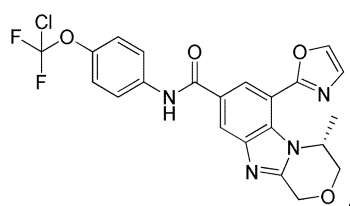
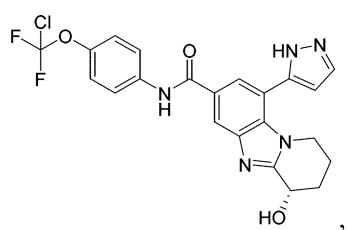


30

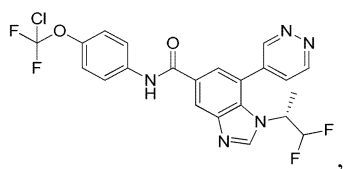
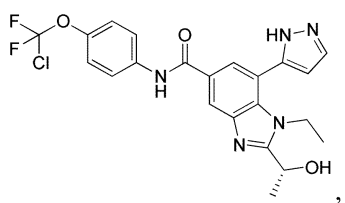
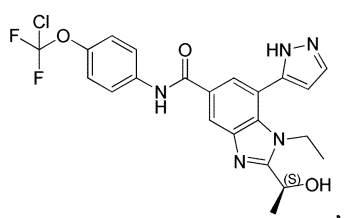
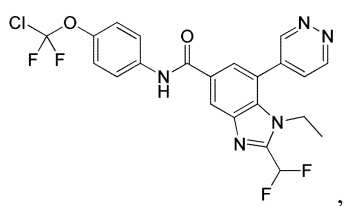
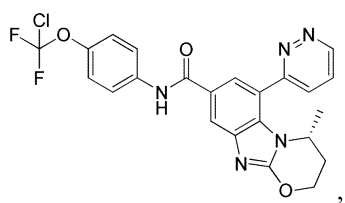
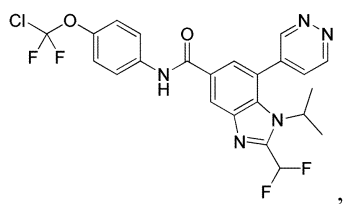
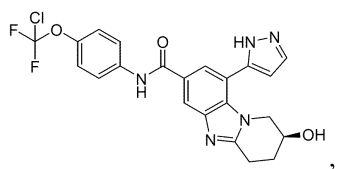


40

50

ClC(F)(F)Oc1ccc(NC(=O)c2cc3c(cc2)nc4c3nc5ccccc45)cc1ClC(F)(F)Oc1ccc(NC(=O)c2ccc3c(c2)c4nc5c(c3)ocn5c4c6ccncc6)cc1CC(C)N1C(=O)c2cc(C#N)cc(C(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)Cl)cc3)c2N1C[C@H](C)OClC(F)(F)Oc1ccc(NC(=O)c2ccc3c(c2)c4nc5c(c3)OCCN5C=C4C#N)cc1

【化 3 4】



10

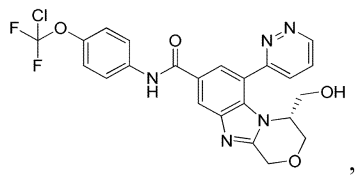
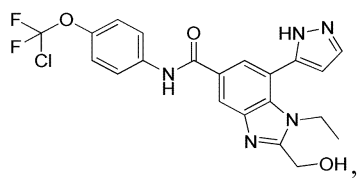
20

30

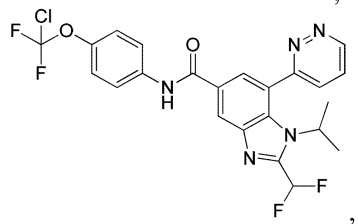
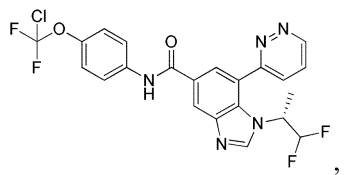
40

50

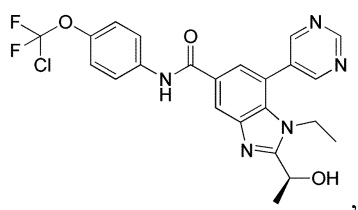
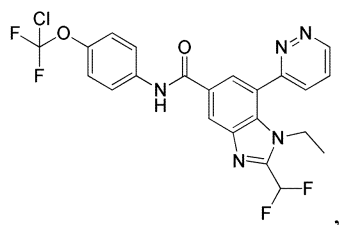
【化 3 5】



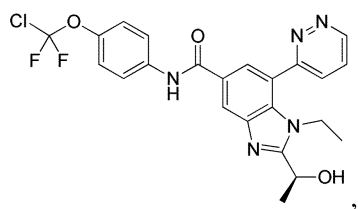
10



20



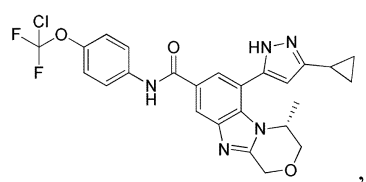
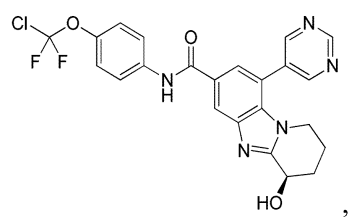
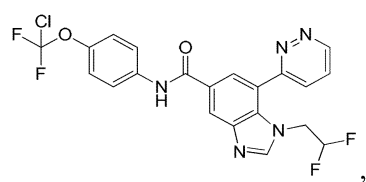
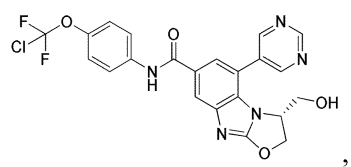
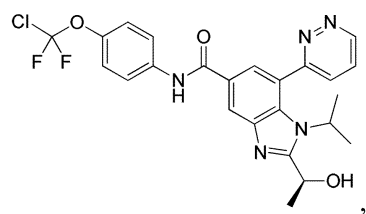
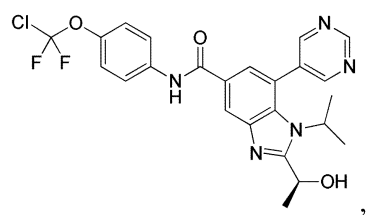
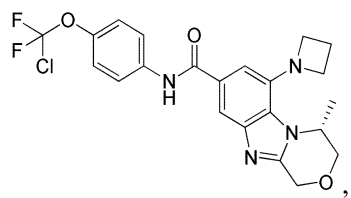
30



40

50

【化 3 6】



10

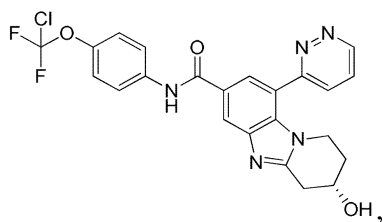
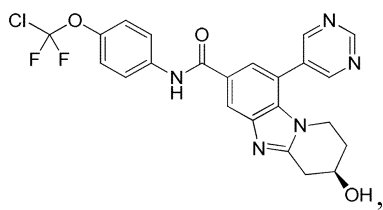
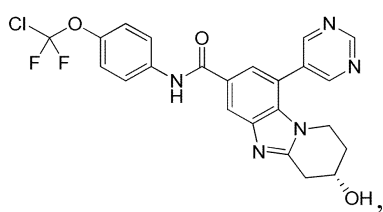
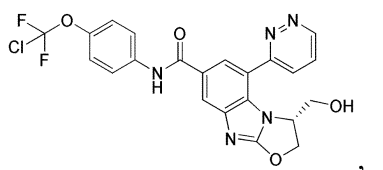
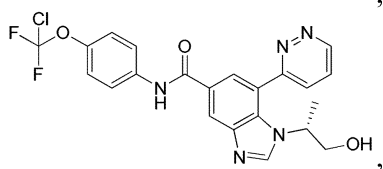
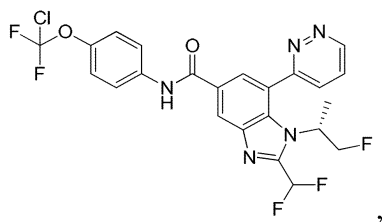
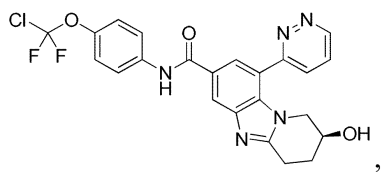
20

30

40

50

【化 3 7】



10

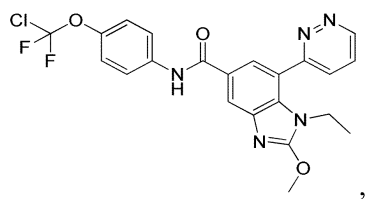
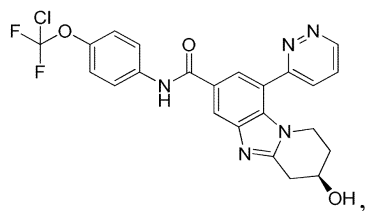
20

30

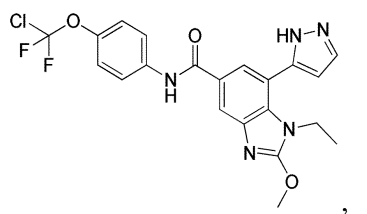
40

50

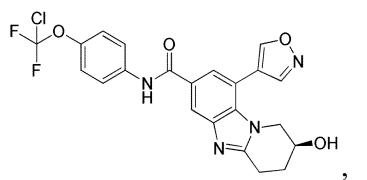
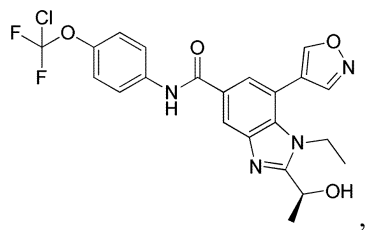
【化 3 8】



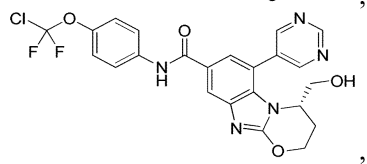
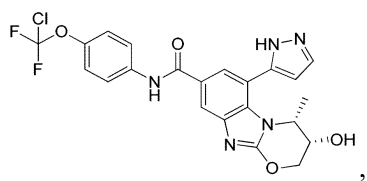
10



20



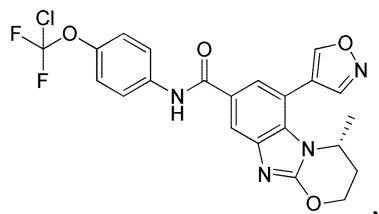
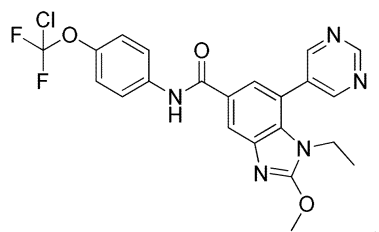
30



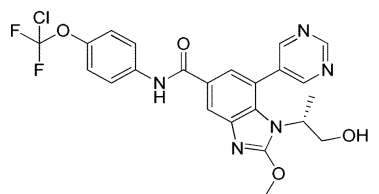
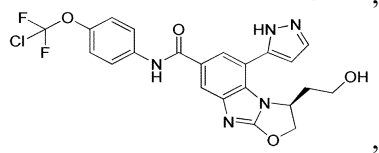
40

50

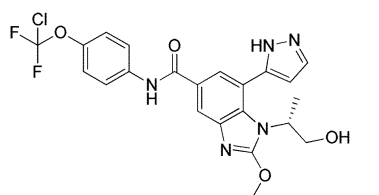
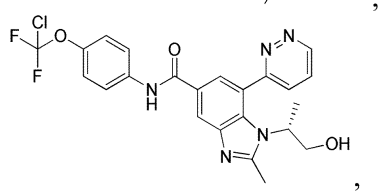
【化 3 9】



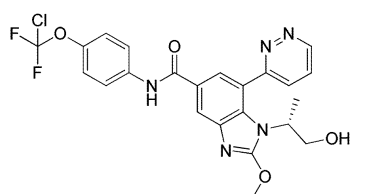
10



20



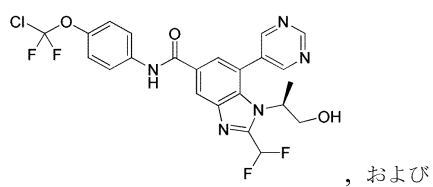
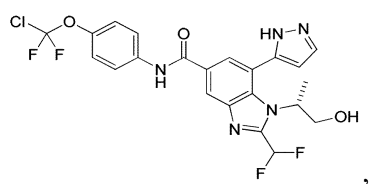
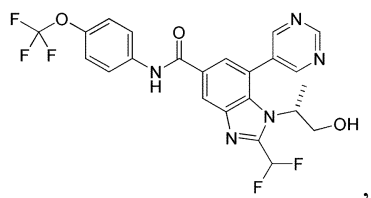
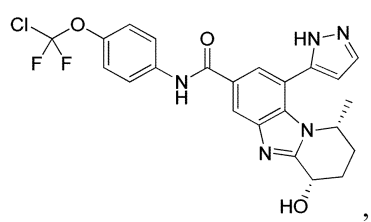
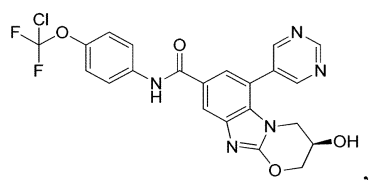
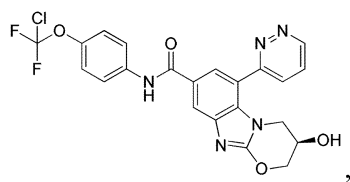
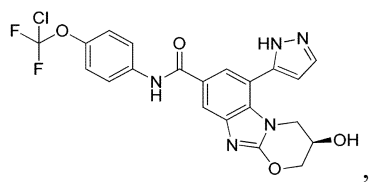
30



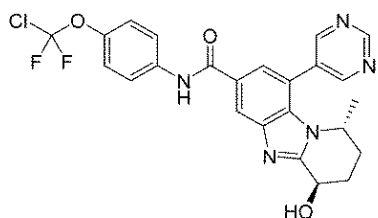
40

50

【化 4 0】



【化 4 1】



10

20

30

40

50

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

アベルソントキシンタンパク質 (ABL1)、アベルソン関連タンパク質 (ABL2)、および、キメラタンパク質 BCR-ABL1 からなる群から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害するための、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

疾患を治療するための請求項 19 に記載の医薬組成物であって、患者において、BCR-ABL1 活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を予防、抑制または改善する、医薬組成物。

10

【請求項 22】

患者における白血病を治療するための請求項 19 に記載の医薬組成物であって、白血病が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、または急性リンパ芽球性白血病 (ALL) である、医薬組成物。

【請求項 23】

白血病が、CML または ALL であり、該医薬組成物は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、およびバフェチニブからなる群から選択される化合物をさらに含む、請求項 22 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

CML が、標準治療に対して耐性がある、請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

CML が、イマチニブ、ニロチニブ、およびダサチニブのうちの 1 つまたは複数による治療に対して耐性がある、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

AML が、骨髄異形成症候群 (MDS) または骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の後に発症する二次性 AML である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 2～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および、

30

イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、およびバフェチニブからなる群から選択される化合物、

を組み合わせる含む、患者の白血病を治療するための剤であって、

請求項 2～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、およびバフェチニブからなる群から選択される化合物より、先に、同時に、または後に投与する、該剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

関連出願の相互参照

本願は、2018 年 9 月 18 日に出願された米国仮出願第 62/733,029 号、2019 年 3 月 11 日に出願された米国仮出願第 62/816,637 号、および 2019 年 8 月 21 日に出願された米国仮出願第 62/889,929 号に対する優先権を主張し、それぞれの開示は、全目的においてその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の技術分野

本明細書において、化合物、好ましくは、アベルソントキシンタンパク質 (ABL1)、アベルソン関連タンパク質 (ABL2)、またはキメラタンパク質 BCR-ABL1 から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する化合物、その組成物、およびその

50

製造方法、ならびに、アベルソンタンパク質（A B L 1）、アベルソン関連タンパク質（A B L 2）、またはキメラタンパク質 B C R－A B L 1 から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法、および、B C R－A B L 1 活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を予防、抑制または改善する、疾患の治療方法、が提供される。

【背景技術】

【0003】

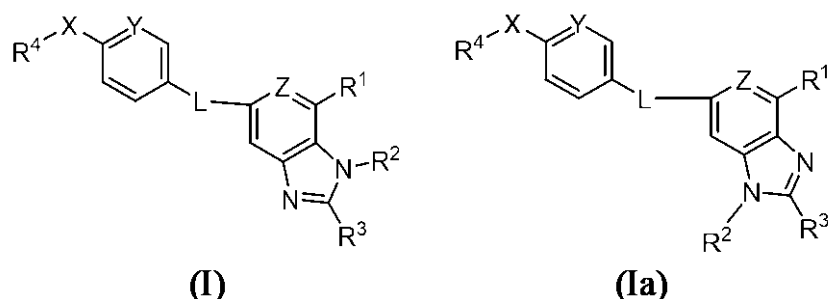
慢性骨髄性白血病（C M L）において、フィラデルフィア染色体（P h）は、t（9，22）相互染色体によって形成され、造血幹細胞に移動する。この染色体は、キメラ B C R－A B L 1 タンパク質をコードする B C R－A B L 1 癌遺伝子を保有している。G l e e v e c（商標）／G l i v e c（商標）（イマチニブ）、T a s i g n a（商標）（ニロチニブ）、および S p r y c e l（商標）（ダサチニブ）などの、A T P 競合メカニズムを介して B C R－A B L 1 のチロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤は、C M L の治療に有効であり得るが、しかしながら、薬剤耐性クローンの出現により再発する患者もいる。例えば、小分子、またはそれらの組み合わせは、A T P 結合部位、ミリストイル結合部位、または両方の部位の組み合わせを介して、B C R－A B L 1 および B C R－A B L 1 突然変異の活性を阻害するのに有用であり得る。

【発明の概要】

【0004】

一態様において、本明細書により、式（I）または式（I a）：

【化1】



【式中、

L は、－NH－CO－、－CO－NH－、－NH－SO₂－、または、－SO₂－NH－であり；

R¹ は、任意に置換されていてもよい C₆－C₁₀ アリール、任意に置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリール、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロサイクル、C（O）NR⁶R⁷、S（O）₂NR⁶R⁷、NR⁶CO R⁷、NR⁶SO₂R⁷、または、C（O）OR⁶であり；

R² は、H、任意に置換されていてもよい C₁－C₆ アルキル、任意に置換されていてもよい C₃－C₈ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C₂－C₆ アルケニル、任意に置換されていてもよい C₂－C₆ アルキニル、任意に置換されていてもよい C₆－C₁₀ アリール、または、任意に置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリールであり；

R³ は、H、任意に置換されていてもよい C₁－C₆ アルキル、任意に置換されていてもよい C₂－C₆ アルケニル、任意に置換されていてもよい C₂－C₆ アルキニル、任意に置換されていてもよい シクロアルキル、任意に置換されていてもよい ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい アリール、任意に置換されていてもよい ヘテロアリール、OR⁶、または、NR⁶R⁷であり；

あるいは、R² および R³ は、その間の原子と一緒に、任意に置換されていてもよい C₃－C₈ シクロアルキル、または、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^4 は、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、または、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

X は、O、または S であり；

Y は、CH、 $C - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、または $C - \text{ハロ}$ 、または N であり；

Z は、 CR^5 、または N であり；

R^5 は、H、またはハロゲンであり；

R^6 は、H、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、または、任意に置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリールであり；および、

10

R^7 は、H、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、または、任意に置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリールであり；

あるいは、 R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい 4～7 員のヘテロサイクルを形成し、

ただし、該化合物は、(i) 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸，5-[[(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] -1-メチルー、または、(ii) 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸，5-[[(4-エトキシフェニル) スルホニル] アミノ] -1-メチルー、以外である。]

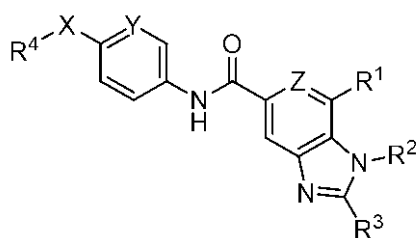
20

で示される化合物、またはその互変異性体または N-オキシド、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、が提供される。

【0005】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (IA-1)：

【化2】



(IA-1)

30

で示される化合物である。

【0006】

一態様において、アベルソントキシンタンパク質 (ABL1)、アベルソン関連タンパク質 (ABL2)、および、キメラタンパク質 BCR-ABL1 からなる群から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、本明細書により提供される有効量の化合物または組成物を、タンパク質に接触させることを含む、方法、が提供される。

40

【0007】

一態様において、BCR-ABL1 活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を予防、抑制または改善する、患者における疾患の治療方法であって、本明細書により提供される治療有効量の化合物または組成物を、患者に投与することを含む、方法、が提供される。

【0008】

一態様において、本明細書により提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、患者における白血病を治療する方法であって、白血病が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、または急性リンパ芽球性白血病 (A

50

LL)である、方法、が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

本明細書において、特に断りのない限り、以下の定義が適用されるものとする。さらに、本明細書において用いられる用語または記号が以下において定義されていない場合、それは当技術分野においてその通常の意味を有するものとする。

【0010】

「含む」とは、組成物および方法が、記載された要素を含むが、その他のものを除外しないことを意味することを意図する。組成物および方法を定義するために用いられる場合の「本質的に、からなる」とは、組み合わせに対して本質的に重要な他の要素を除外することを意味するものとする。例えば、本明細書で定義した要素から本質的になる組成物は、特許が請求される発明の基本的および新規の特性に実質的に影響を及ぼさない他の要素を排除しない。「からなる」とは、例えば他の成分の微量を超える量、および記載された実質的な方法のステップを超えるものを除外することを意味するものとする。これらの移行部のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。

【0011】

化合物または組成物の「有効量」または用量は、本明細書の開示に基づいて所望の意図された結果をもたらす化合物または組成物の量を意味する。有効量は、細胞培養または実験動物による標準的な医薬的手法によって決めることができ、例えば、これに限定されるものではないが、LD₅₀（集団の50%の致死量）、およびED₅₀（集団の50%の治療有効量）が挙げられる。

【0012】

本明細書において、「賦形剤」との用語は、有効成分として本発明の化合物を含む錠剤などの薬剤または医薬品の製造に使用され得る、不活性または活性のない物質を意味する。様々な物質が賦形剤という用語に含まれ得るものであり、これに限定されるものではないが、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、圧縮／カプセル化助剤、クリームまたはローション、潤滑剤、非経口投与用の溶液、チュアブル錠の原料、甘味料または香料、懸濁剤／ゲル化剤、または湿式造粒剤、として使用される物質が挙げられる。結合剤としては、例えば、カーボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ；コーティング剤としては、例えば、フタル酸酢酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティング剤などが挙げられ；圧縮／カプセル化助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースdc（dc＝「直接圧縮性」）、ハニーdc、ラクトース（無水物または一水和物；任意にアスパルテム、セルロース、または微結晶セルロースと組み合わせてもよい）、デンプンdc、スクロースなどが挙げられ；崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ；クリームまたはローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが挙げられ；潤滑剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウムなどが挙げられ；チュアブル錠の原料としては、例えば、デキストロース、フルクトースdc、ラクトース（一水和物、任意にアスパルテムまたはセルロースと組み合わせてもよい）などが挙げられ；懸濁剤／ゲル化剤としては、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが挙げられ；甘味料としては、例えば、アスパルテム、デキストロース、フルクトースdc、ソルビトール、スクロースdcなどが挙げられ；および、湿式造粒剤としては、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロースなどが挙げられる。

【0013】

「患者」は哺乳動物を意味し、ヒトおよびヒト以外の哺乳動物が含まれる。患者としては、例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、およびヒトが挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態において、患者はヒトを意味する。

【0014】

「薬学的に許容される」は、安全で非毒性であることを意味し、好ましくはインビボにおいて、より好ましくはヒト投与においてそうである。

【0015】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容することが可能な塩を意味する。本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として投与されてもよい。

【0016】

「プロドラッグ」は、投与後、代謝され、あるいは変換されて、少なくとも1つの特性に関して生物学的に活性な、またはより活性のある化合物（または薬剤）になる、化合物を意味する。薬剤に関して、プロドラッグは、その薬剤と比較して、活性が低下し、または不活性となる方法で化学的に修飾されるが、化学修飾は、プロドラッグが投与された後に、代謝または他の生物学的プロセスによって、対応する薬剤が生成するようなものとなっている。プロドラッグは、活性な薬剤と比較して、代謝安定性または輸送特性の変化、副作用の減少または毒性の低下、または風味の改善をなし得る（例えば、参考文献、Nogady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392を参照、これは参照により本明細書に組み込まれる）。プロドラッグは、対応する薬剤を使用すること以外に反応物質を用いて合成することができる。例示として、これに限定されるものでないが、プロドラッグとしては、カルボキシエステル、直鎖および環状のリン酸エステル、ホスホロアミドおよびホスホロアミデート、カルバメート、好ましくはフェノール系カルバメート（すなわち、ヒドロキシ基がアリールまたはヘテロアリール部分の一部であり、該アリールおよびヘテロアリールは任意に置換されていてもよい、カルバメート）、などが挙げられる。

【0017】

「塩」は、酸と塩基との間で形成されるイオン性化合物を意味する。本明細書で提供される化合物が酸性官能基を含む場合、そのような塩には、これに限定されるものではないが、アルカリ金属、アルカリ土類金属、およびアンモニウムの塩が含まれる。本明細書において、アンモニウム塩には、プロトン化された窒素塩基およびアルキル化された窒素塩基を含む塩が含まれる。薬学的に許容される塩において有用なカチオンとしては、これに限定されるものではないが、例えば、Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、イミダゾリウム、および天然に存在するアミノ酸に基づくアンモニウムカチオン、が挙げられる。本明細書による化合物が塩基性官能基を含む場合、そのような塩には、これに限定されるものではないが、カルボン酸およびスルホン酸などの有機酸の塩、ならびにハロゲン化水素、硫酸、リン酸などの無機酸の塩が含まれる。薬学的に許容される塩において有用なアニオンとしては、これに限定されるものではないが、例えば、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、塩化物、硫酸塩、重硫酸塩、一塩基性リン酸塩、二塩基性リン酸塩および三塩基性リン酸塩、メシレート、トシレートなどが挙げられる。

【0018】

化合物または組成物の「治療有効量」または用量は、患者の症状の軽減または抑制あるいは生存の延長をもたらす、化合物または組成物の量を意味する。結果として、化合物または組成物の複数回投与を要することもあり得る。

【0019】

患者における疾患の「治療すること」または「治療」とは、1) 疾患の要因があるか、またはまだ疾患の症状を示さない患者において、疾患が発生するのを防ぐこと、2) 疾患を抑制するか、あるいはその発症を抑制すること、または、3) 疾患を改善し、または後退させること、を意味する。本明細書において、「治療」または「治療すること」は、臨床結果を含む、有益なまたは望ましい結果を得るためのアプローチである。本開示の目的のため、有益なまたは望ましい結果には、これに限定されるものではないが、次の1つまたは複数が含まれる：疾患または障害に起因する1つ以上の症状の減少、疾患または障害

の程度の減少、疾患または障害の安定化（例えば、疾患または障害の悪化を予防または遅延させる）、疾患または障害の発生または再発の遅延、疾患または障害の進行の遅延または鈍化、疾患または障害の病状の改善、疾患または障害の（部分的または全体的な）寛解の提供、疾患または障害を治療するために必要な1つまたは複数の他の薬剤の用量を減少させること、疾患または障害を治療するために使用される他の薬剤の効果を増強すること、疾患または障害の進行の遅延、生活の質の向上、および／または、患者の生存期間の延長。「治療」には、疾患または障害の病理学的結果の軽減も包含される。本発明の方法は、これらの治療の態様のいずれか1つまたは複数の企図している。

【0020】

化合物の「同位体異性体」は、化合物の1つ以上の原子が、それらの同じ原子の同位体で置き換えられている化合物である。たとえば、HがDまたはTに置き換えられた場合、または ^{12}C が ^{13}C に置き換えられた場合、または ^{14}N が ^{15}N に置き換えられた場合がある。例えば、これに限定されるものではないが、Dに置き換えると、代謝速度が低下し、半減期が長くなる場合がある。HをTに置き換えると、結合の研究に有用となる可能性のある放射性リガンドを提供できる。 ^{12}C を短寿命の同位体 ^{13}C に置き換えると、陽電子放出断層撮影（PET）スキャンに有用なリガンドを提供できる。 ^{14}N を ^{15}N に置き換えると、 ^{15}N NMR分光法で検出／モニターできる化合物を提供できる。例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ を含む化合物の同位体異性体は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ の代わりに $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ を含む化合物である。

【0021】

「立体異性体」または「複数の立体異性体」は、これに限定されるものではないが、1つまたは複数の立体中心のキラリティーにおける、または、炭素－炭素または炭素－窒素の二重結合におけるシスまたはトランス配置に関するものなどの、構成原子の立体形成性が異なる化合物を意味する。立体異性体には、エナンチオマーとジアステレオマーが含まれる。

【0022】

「互変異性体」は、エノール－ケトおよびイミン－エナミンの互変異性体などのプロトンの位置が異なる化合物の代替形態、または、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなど、環－NH－部分および環＝N－部分の両方に結合する環原子を含むヘテロアリール基の互変異性体形態、を意味する。

【0023】

「アルキル」は、1～12個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する、一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この用語には、例えば、メチル（ CH_3- ）、エチル（ CH_3CH_2- ）、*n*－プロピル（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、イソプロピル（ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ）、*n*－ブチル（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、イソブチル（ $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ）、*sec*－ブチル（ $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$ ）、*tert*－ブチル（ $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ）、*n*－ペンチル（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、およびネオペンチル（ $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ ）などの、直鎖および分岐のヒドロカルビル基が含まれる。 C_x アルキルは、*x*個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0024】

「アルケニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を有し、1個以上、好ましくは1～2個のビニル（ $>\text{C}=\text{C}<$ ）不飽和部位を有する、直鎖または分岐の一価ヒドロカルビル基を意味する。そのような基としては、例えば、ビニル、アリル、およびブター3－エン－1－イルが挙げられる。この用語には、シスおよびトランス異性体、またはこれらの異性体の混合物が含まれる。 C_x アルケニルは、*x*個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。

【0025】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、1個以上、好ましくは1個～2個のアセチレン（ $\text{C}\equiv\text{C}-$ ）不飽和部位を有する、直鎖または

10

20

30

40

50

分岐の一価ヒドロカルビル基を意味する。そのようなアルキニル基の例としては、アセチレニル ($-C \equiv CH$)、およびプロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) が挙げられる。 C_x アルキニルは、 x 個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。

【0026】

「置換アルキル」は、1～5 個、好ましくは 1～3 個、より好ましくは 1～2 個の置換基を有するアルキル基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、置換シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル) アミノ、(カルボキシルエステル) オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリック、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ、からなる群から選択され、ここで、上記の置換基は本明細書で定義されたとおりである。

【0027】

「置換アルケニル」は、1～3 個の置換基、好ましくは 1～2 個の置換基を有するアルケニル基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、置換シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル) アミノ、(カルボキシルエステル) オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリック、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ、からなる群から選択され、ここで、上記の置換基は本明細書で定義されたとおりであり、ただし、ヒドロキシまたはチオール置換基がビニル (不飽和) 炭素原子に結合していない。

【0028】

「置換アルキニル」は、1～3 個の置換基、好ましくは 1～2 個の置換基を有するアルキニル基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、

シクロアルキルアミノ、置換シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリック、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ、からなる群から選択され、ここで、上記の置換基は本明細書で定義されたとおりであり、ただし、ヒドロキシまたはチオール置換基がアセチレン性炭素原子に結合していない。

10

【0029】

「アルコキシ」は、 $-\text{O}-$ アルキルで示される基を意味し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されたものである。アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシ、 sec -ブトキシ、および n -ペントキシが挙げられる。

【0030】

「置換アルコキシ」は、 $-\text{O}-$ （置換アルキル）で示される基を意味し、ここで、置換アルキルは、本明細書で定義されたものである。 $-\text{O}-$ （置換アルキル）における好ましい置換アルキル基としては、ハロゲン化アルキル基、および、特に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどのハロゲン化メチル基、が挙げられる。

20

【0031】

「アシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロシクリック $-\text{C}(\text{O})-$ 、および置換ヘテロシクリック $-\text{C}(\text{O})-$ で示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。アシルには、「アセチル」基、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ が含まれる。

30

【0032】

「アシルアミノ」は、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換アリール、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ ヘテロシクリック、および $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、 R^{30} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり；および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

40

【0033】

「アシルオキシ」は、アルキル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルケニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルキニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アリール $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アリール $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シ

50

クロアルキル-C(O)O-、置換シクロアルキル-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、置換ヘテロアリール-C(O)O-、ヘテロシクリック-C(O)O-、および置換ヘテロシクリック-C(O)O-で示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0034】

「アミノ」は、 $-NH_2$ で示される基を意味する。

【0035】

「置換アミノ」は、 $-NR^{31}R^{32}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{31} および R^{32} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリック、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、置換シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノ、スルホニルアミノ、および置換スルホニルからなる群から選択され、および、ここで、 R^{31} および R^{32} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、ただし、 R^{31} および R^{32} の両方が水素とはならず、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。 R^{31} が水素であり、 R^{32} がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書において、アルキルアミノと称呼される場合がある。 R^{31} および R^{32} がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書において、ジアルキルアミノと称呼される場合がある。一置換アミノという場合、 R^{31} または R^{32} のいずれか一方が水素であるが、両方が水素ではないことを意味する。二置換アミノという場合、 R^{31} および R^{32} の両方が水素でないことを意味する。

【0036】

「アミノカルボニル」は、 $-C(O)NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0037】

「アミノチオカルボニル」は、 $-C(S)NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置

換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0038】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{30}C(O)NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{30} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり、および、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

10

【0039】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、 $-NR^{30}C(S)NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{30} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり、および、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

20

30

【0040】

「アミノカルボニルオキシ」は、 $-O-C(O)NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

40

【0041】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックま

50

たは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0042】

「アミノスルホニルオキシ」は、 $-O-SO_2NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0043】

「アミノスルホニルアミノ」は、 $-NR^{30}-SO_2NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{30} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり、および、 R^{33} および R^{34} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0044】

「アミジノ」は、 $-C(=NR^{35})NR^{33}R^{34}$ で示される基を意味し、ここで、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、ここで、 R^{33} および R^{34} は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0045】

「アリール」または「Ar」は、単環式（例えば、フェニル（Ph））、または、縮合多環式（例えば、ナフチルまたはアントリル）の、6～14個の炭素原子を有する一価の芳香族炭素環基を意味し、ここで、縮合された環は、芳香族であってもなくてもよく（例えば、2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イル、など）、ただし、結合部分は、芳香族炭素原子にある。好ましいアリール基としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0046】

「置換アリール」は、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基によって置換されたアリール基を意味し、置換基は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、置換シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノカルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリック、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオからなる群から選択され、ここで、上記の置換基は本明細書で定義されたとおりである。

【0047】

「アリールオキシ」は、 $-\text{O}-$ アリールで示される基を意味し、ここで、アリールは、本明細書で定義されたとおりであり、例えば、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。

【0048】

「置換アリールオキシ」は、 $-\text{O}-$ （置換アリール）で示される基を意味し、ここで、置換アリールは、本明細書で定義されたとおりである。

【0049】

「アリールチオ」は、 $-\text{S}-$ アリールで示される基を意味し、ここで、アリールは、本明細書で定義されたとおりである。

【0050】

「置換アリールチオ」は、 $-\text{S}-$ （置換アリール）で示される基を意味し、ここで、置換アリールは、本明細書で定義されたとおりである。

【0051】

「アリールアミノ」は、 $-\text{NR}^{37}$ （アリール）で示される基を意味し、ここで、アリールは、本明細書で定義されたとおりであり、および、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルである。

【0052】

「置換アリールアミノ」は、 $-\text{NR}^{37}$ （置換アリール）で示される基を意味し、ここで、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルであり、ここで、置換アリールは、本明細書で定義されたとおりである。

【0053】

「カルボニル」は、二価の基、 $-\text{C}(\text{O})-$ を意味し、これは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ に等しい。

【0054】

「カルボキシ」または「カルボキシル」は、 $-\text{COOH}$ 、またはその塩を意味する。

【0055】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置

10

20

30

40

50

換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ ヘテロシクリック、および $-C(O)O-$ 置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0056】

「(カルボキシルエステル) アミノ」は、 $-NR^{30}-C(O)O-$ アルキル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ アルケニル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ アルキニル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ アリール、 $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換アリール、 $-NR^{30}-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{30}-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{30}-C(O)O-$ ヘテロシクリック、および $-NR^{30}-C(O)O-$ 置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、 R^{30} は、アルキルまたは水素であり、および、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0057】

「(カルボキシルエステル) オキシ」は、 $-O-C(O)O-$ アルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-O-C(O)O-$ アルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-O-C(O)O-$ アルキニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-O-C(O)O-$ アリール、 $-O-C(O)O-$ 置換アリール、 $-O-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ ヘテロシクリック、および $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0058】

「シアノ」は、 $-C \equiv N$ で示される基を意味する。

【0059】

「シクロアルキル」は、飽和または不飽和であるが芳香族でない、3～10個の炭素原子、好ましくは3～8個の炭素原子、およびより好ましくは3～6個の炭素原子の、単環式、または縮合、架橋、およびスピロ環系が含まれる多環式の環状アルキル基、を意味する。 C_x シクロアルキルは、 x 個の環炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。好適なシクロアルキル基としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロオクチルが挙げられる。1つまたは複数の環は、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリックであり得、ただし、結合部分は、非芳香族、非ヘテロシクリック環、飽和炭素環を介している。「置換シクロアルキル」は、1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を意味し、置換基は、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル) アミノ、(カルボキシルエステル) オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキ

ルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリック、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオなる群から選択され、ここで、上記の置換基は本明細書で定義されたとおりである。

【0060】

「シクロアルキルオキシ」は、 $-\text{O}-$ シクロアルキルを意味する。

【0061】

「置換シクロアルキルオキシ」は、 $-\text{O}-$ （置換シクロアルキル）を意味する。

【0062】

「シクロアルキルアミノ」は、 $-\text{NR}^{37}$ （シクロアルキル）で示される基を意味し、ここで、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルである。

【0063】

「置換シクロアルキルアミノ」は、 $-\text{NR}^{37}$ （置換シクロアルキル）で示される基を意味し、ここで、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルであり、および、置換シクロアルキルは、本明細書で定義されたとおりである。

【0064】

「シクロアルキルチオ」は、 $-\text{S}-$ シクロアルキルを意味する。

【0065】

「置換シクロアルキルチオ」は、 $-\text{S}-$ （置換シクロアルキル）を意味する。

【0066】

「グアニジノ」は、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ で示される基を意味する。

【0067】

「置換グアニジノ」は、 $-\text{NR}^{36}\text{C}(=\text{NR}^{36})\text{N}(\text{R}^{36})_2$ を意味し、ここで、各 R^{36} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックからなる群から選択され、および、共通するグアニジノ窒素原子に結合する2つの R^{36} 基は、任意に、結合した窒素とともに一緒になって、ヘテロシクリックまたは置換ヘテロシクリック基を形成してもよく、ただし、少なくとも1つの R^{36} は、水素でなく、および、ここで、上記の置換基は、本明細書で定義されたとおりである。

【0068】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し、および、好ましくは、フルオロまたはクロロである。

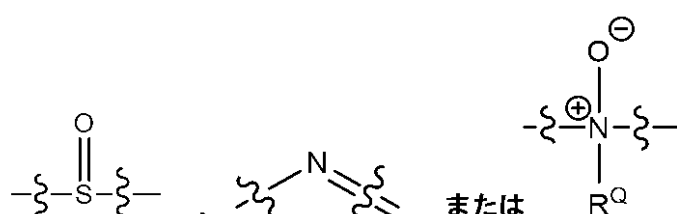
【0069】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-\text{OH}$ で示される基を意味する。

【0070】

「ヘテロアルキレン」は、1つまたは複数の炭素が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2 、 $-\text{NR}^Q$ 、

【化3】



[式中、 R^Q は、Hまたは C_1-C_6 アルキルである。]

の部分で置き換えられた、アルキレン基を意味する。「置換ヘテロアルキレン」は、置換

アルキレンにおいて開示された置換基から選択される、1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基を有する、ヘテロアルキニレン基を意味する。

【0071】

「ヘテロアリール」は、1～10個の炭素原子、および、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を環内に有する芳香族基を意味する。そのようなヘテロアリール基は、単環式（例えば、ピリジニルまたはフリル）、または、縮合多環式（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）であり得、ここで、縮合された環は、芳香族であってもなくてもよく、および／または、ヘテロ原子を含んでいてもいなくてもよく、ただし、結合部分は、芳香族ヘテロアリール基の原子を介する。一実施形態において、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄の環原子は、任意に酸化されて、N-オキシド（N→O）、スルフィニル、またはスルホニル部分が供給されてもよい。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピロリル、チオフェニル、およびフラニルなどの、5員または6員のヘテロアリールが挙げられる。他の好ましいヘテロアリールとしては、インドリル、キノリニル、キノロニル、イソキノリニル、およびイソキノロニルなどの、9員または10員のヘテロアリールが挙げられる。

10

【0072】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールにおいて定義された置換基と同じ置換基からなる群から選択される、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基で置換された、ヘテロアリール基を意味する。

【0073】

「ヘテロアリールオキシ」は、-O-ヘテロアリールを意味する。

20

【0074】

「置換ヘテロアリールオキシ」は、-O-（置換ヘテロアリール）で示される基を意味する。

【0075】

「ヘテロアリールチオ」は、-S-ヘテロアリールで示される基を意味する。

【0076】

「置換ヘテロアリールチオ」は、-S-（置換ヘテロアリール）で示される基を意味する。

【0077】

「ヘテロアリールアミノ」は、-NR³⁷（ヘテロアリール）で示される基を意味し、ここで、R³⁷は、水素、アルキル、または置換アルキルである。

30

【0078】

「置換ヘテロアリールアミノ」は、-NR³⁷（置換ヘテロアリール）で示される基を意味し、ここで、R³⁷は、水素、アルキル、または置換アルキルであり、および、置換ヘテロアリールは、本明細書で定義されたとおりである。

【0079】

「ヘテロサイクル」または「ヘテロシクリック」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、1～10個の環炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子、および、窒素、硫黄または酸素からなる群から選択される、1～4個の環ヘテロ原子、好ましくは1～3個のヘテロ原子、より好ましくは1～2個のヘテロ原子を有する、飽和または部分飽和であるが芳香族でない基を意味する。C_xヘテロシクロアルキルは、環ヘテロ原子を含むx個の環原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。ヘテロサイクルには、単環式、または、縮合、架橋およびスピロ環系が含まれる縮合多環式が包含される。縮合環系において、1つまたは複数の環は、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり得、ただし、結合部分は、非芳香族環を介する。一実施形態において、ヘテロシクリック基の窒素および／または硫黄原子は、任意に酸化されて、N-オキシド、スルフィニル、スルホニル部分が供給されてもよい。

40

【0080】

「ヘテロシクリレン」は、1～10個の環炭素原子、および、窒素、硫黄または酸素が

50

らなる群から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有する、飽和または部分飽和であるが芳香族でない二価の基を意味する。「置換ヘテロシクリレン」は、1～5個、好ましくは1～3個の、置換シクロアルキルにおいて定義されたのと同じ置換基によって置換された、ヘテロシクリレン基を意味する。

【0081】

「置換ヘテロシクリック」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、1～5個、好ましくは1～3個の、置換シクロアルキルにおいて定義されたのと同じ置換基によって置換された、ヘテロシクリル基を意味する。

【0082】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリルで示される基を意味する。

10

【0083】

「置換ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ （置換ヘテロシクリル）で示される基を意味する。

【0084】

「ヘテロシクリルチオ」は、 $-S-$ ヘテロシクリルで示される基を意味する。

【0085】

「置換ヘテロシクリルチオ」は、 $-S-$ （置換ヘテロシクリル）で示される基を意味する。

【0086】

「ヘテロシクリルアミノ」は、 $-NR^{37}$ （ヘテロシクリル）で示される基を意味し、ここで、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルである。

20

【0087】

「置換ヘテロシクリルアミノ」は、 $-NR^{37}$ （置換ヘテロシクリル）で示される基を意味し、ここで、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルであり、および、置換ヘテロシクリルは、本明細書で定義されたとおりである。

【0088】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルとしては、これに限定されるものではないが、例えば、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、インドリジル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ジヒドロインドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、イソチアゾリル、フェナジニル、イソキサゾリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、フタリミジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チオフェニル、ベンゾ [b] チオフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルともいう）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、およびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

30

【0089】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ で示される基を意味する。

40

【0090】

「オキソ」は、原子、 $(=O)$ または $(-O)$ を意味する。

【0091】

「スピロ環系」は、二つの環で共有する単一の環炭素原子を有する二環式系を意味する。

【0092】

「スルフィニル」は、二価の基、 $-S(O)-$ または、 $-S(=O)-$ を意味する。

【0093】

「スルホニル」は、二価の基、 $-S(O)_2-$ または、 $-S(=O)_2-$ を意味する。

【0094】

50

「置換スルホニル」は、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -OH、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロシクリック、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。置換スルホニルとしては、メチル- SO_2 -、フェニル- SO_2 -、および4-メチルフェニル- SO_2 -などの基が挙げられる。置換アルキル- SO_2 -上の好ましい置換アルキル基としては、ハロゲン化アルキル基、および、特に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどのハロゲン化メチル基、が挙げられる。

【0095】

「置換スルフィニル」は、 $-\text{SO}$ -アルキル、 $-\text{SO}$ -置換アルキル、 $-\text{SO}$ -アルケニル、 $-\text{SO}$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}$ -アリール、 $-\text{SO}$ -置換アリール、 $-\text{SO}$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}$ -ヘテロシクリック、 $-\text{SO}$ -置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。置換スルフィニルとしては、メチル- SO -、フェニル- SO -、および4-メチルフェニル- SO -などの基が挙げられる。置換アルキル- SO -上の好ましい置換アルキル基としては、ハロゲン化アルキル基、および、特に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどのハロゲン化メチル基、が挙げられる。

【0096】

「スルホニルオキシ」または「置換スルホニルオキシ」は、 $-\text{OSO}_2$ -アルキル、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{OSO}_2$ -OH、 $-\text{OSO}_2$ -アルケニル、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{OSO}_2$ -アリール、 $-\text{OSO}_2$ -置換アリール、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OSO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロシクリック、 $-\text{OSO}_2$ -置換ヘテロシクリックで示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0097】

「スルホニルアミノ」は、 $-\text{NR}^{37}$ （置換スルホニル）で示される基を意味し、ここで、 R^{37} は、水素、アルキル、または置換アルキルであり、および、置換スルホニルは、本明細書で定義されたとおりである。

【0098】

「チオアシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{S})-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルケニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、アルキニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルキニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、シクロアルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換シクロアルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、アリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、ヘテロアリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換ヘテロアリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、ヘテロシクリック- $\text{C}(\text{S})-$ 、および置換ヘテロシクリック- $\text{C}(\text{S})-$ で示される基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリック、および置換ヘテロシクリックは、本明細書で定義されたとおりである。

【0099】

「メルカプト」または、「チオール」は、 $-SH$ で示される基を意味する。

【0100】

「ホルミル」は、 $-C(O)H$ で示される基を意味する。

【0101】

「チオカルボニル」は、二価の基、 $-C(S)-$ を意味し、これは、 $-C(=S)-$ に等しい。

【0102】

「チオン」は、原子、 $(=S)$ を意味する。

【0103】

「アルキルチオ」は、 $-S-$ アルキルで示される基を意味し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されたとおりである。

10

【0104】

「置換アルキルチオ」は、 $-S-$ （置換アルキル）で示される基を意味し、ここで、置換アルキルは、本明細書で定義されたとおりである。 $-S-$ （置換アルキル）上の好ましい置換アルキル基としては、ハロゲン化アルキル基、および、特に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどのハロゲン化メチル基、が挙げられる。

【0105】

「ビニル」は、エチレンに由来する不飽和炭化水素基、 $-CH=CH_2$ を意味する。

【0106】

本明細書全体において、「任意の」または「任意に」との用語は、その後に説明される事象または状況が発生する可能性があるが、発生する必要はないことを意味し、そして、説明には、事象または状況が発生する場合と発生しない場合が含まれることを意味する。例えば、「窒素原子は、任意に酸化されて、 $N \rightarrow O$ オキシド（ $N \rightarrow O$ ）部分が供給される」は、窒素原子が酸化され得るが、酸化される必要はないことを意味し、説明には、窒素原子が酸化されない状況、および窒素原子が酸化される状況が含まれる。

20

【0107】

「任意に置換されていてもよい」との用語は、置換または非置換の基を意味する。置換される基は、例えば、1、2、3、4または5個の置換基などの、1つまたは複数の置換基によって置換され得る。好ましくは、置換基は、本明細書で提供される官能基から選択される。特定のより好ましい実施形態において、置換基は、オキソ、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-CO_2R^{100}$ 、 $-OR^{100}$ 、 $-SR^{100}$ 、 $-SOR^{100}$ 、 $-SO_2R^{100}$ 、 $-NR^{101}R^{102}$ 、 $-CONR^{101}R^{102}$ 、 $-SO_2NR^{101}R^{102}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CR^{100}=C(R^{100})_2$ 、 $-CCR^{100}$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_4-C_{10} ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリール、および C_5-C_{12} ヘテロアリールから選択され、ここで、各 R^{100} は、独立して、水素、または、 C_1-C_8 アルキル； C_3-C_{12} シクロアルキル； C_4-C_{10} ヘテロシクリル； C_6-C_{14} アリール；または、 C_2-C_{12} ヘテロアリールであり；ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、それぞれ、任意に、1～3個のハロ、1～3個の C_1-C_6 アルキル、1～3個の C_1-C_6 ハロアルキル、または1～3個の C_1-C_6 アルコキシ基で置換されていてもよい。より好ましくは、置換基は、クロロ、フルオロ、 $-OCH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OCHF_2$ からなる群から選択される。

30

【0108】

R^{101} および R^{102} は、独立して、水素； $-CO_2H$ またはそのエステルで任意に置換されていてもよい C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、 $-CR^{103}=C(R^{103})_2$ 、 $-CCR$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリール、または、 C_2-C_{12} ヘテロアリールであり、ここで、各 R^{103} は、独立して、水素、または、 C_1-C_8 アルキル； C_3-C_{12} シクロアルキル； C_4-C_{10} ヘテロシクリル； C_6-C_{14} アリール；または、 C_2-C_{12} ヘテロアリールであり；ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、そ

40

50

れぞれ、任意に、1～3個のアルキル基、または1～3個のハロ基で置換されていてもよく、または、 R^{101} および R^{102} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロサイクルを形成してもよい。

【0109】

特に断りのない限り、本明細書で明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分に名前を付け、続いて結合点に向かって隣接する官能基に名前を付けることによってなされる。例えば、置換基「アルコキシカルボニルアルキル」は、(アルコキシ) - C (O) - (アルキル) - で示される基を意味する。

【0110】

上記で定義されたすべての置換基において、それ自体にさらなる置換基を有する置換基を定義することによってなされるポリマー（例えば、それ自体が置換アリール基で置換された置換基として、置換アリール基を有する置換アリールなど）は、本明細書に含むことを意図しないことが理解される。そのような場合、そのような置換基の最大数は3つである。つまり、上記の定義のそれぞれは、限定的に解釈され、例えば、置換アリール基は、-置換アリール-（置換アリール）-置換アリール、に限定される。

【0111】

置換部分のいくつかの実施形態において、該部分は、さらなる基によって置換されもよい基によって置換されるが、さらなる基は追加で置換され得ない。例えば、「置換アルキル」のいくつかの実施形態において、アルキル部分は、さらに置換されてもよい基（例えば、置換アルコキシ、置換アミノ、置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールチオ、置換アリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、置換シクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノ、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルチオ、置換グアニジノ、置換ヘテロアリール、置換ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールチオ、置換ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルチオ、置換スルホニル、置換アルキルチオ）によって置換されるが、アルキル部分の、該置換アルコキシ、置換アミノ、置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールチオ、置換アリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、置換シクロアルキルアミノ、置換ヘテロシクリルアミノ、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルチオ、置換グアニジノ、置換ヘテロアリール、置換ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールチオ、置換ヘテロシクリック、置換ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルチオ、置換スルホニル、または置換アルキルチオは、それ自体がさらに置換された部分によって置換されない。例として、「置換アルキル」を示したが、そのような実施形態は、本明細書に記載される各置換部分に意図される。

【0112】

置換部分のいくつかの実施形態において、該部分は、さらに置換されない基によって置換される。したがって、いくつかの実施形態において、「置換アルキル」は、1つ以上の、そしていくつかの態様では、1または2または3または4または5つの部分により置換されたアルキル部分であり、その部分は、独立して、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリック、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、およびアルキルチオからなる群から選択される。例として、「置換アルキル」を示したが、そのような実施形態は、本明細書に記載される各置換部分に意図される。

【0113】

上記の定義は、許容されない置換パターン（例えば、4つのフルオロ基で置換されたメチル）を含むことを意図していないことが理解される。そのような許容されない置換パターンは、当業者によく知られている。

【0114】

明確化のために別の実施形態の文脈で説明される本発明の特定の特徵も、1つの実施形態において組み合わせて提供されてもよいことが理解される。逆に、簡潔化のために1つの実施形態の文脈で説明される本発明の様々な特徴も、別々にまたは任意の適切なサブコンビネーションによって提供されてもよい。可変基によって表される化学基に関連する実施形態のすべての組み合わせは、本発明によって具体的に包含され、そのような組み合わせが安定な化合物（すなわち、単離され、同定され、および生物学的活性が試験され得る、化合物）である化合物を包含する範囲で、すべての組み合わせが個別に明示的に開示されたのと同様に、本明細書に開示される。さらに、そのような可変基を説明する実施形態において挙げられた化学基のすべてのサブコンビネーションも、本発明によって具体的に包含され、そのような化学基のサブコンビネーションのそれぞれが個別に明示的に本明細書に開示されたのと同様に、本明細書に開示される。

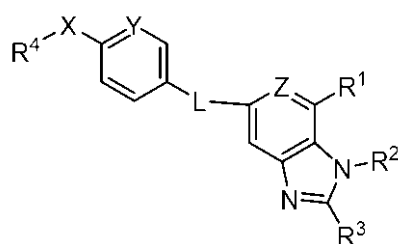
10

【0115】

化合物

一態様において、式（I）：

【化4】



(I)

20

[式中、

Lは、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、または、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ であり；

30

R^1 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロサイクル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 NR^6COR^7 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、または、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ であり；

R^2 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、または、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールであり；

40

R^3 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、 OR^6 、または、 NR^6R^7 であり；あるいは、

R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、好ましくは、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、または、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^4 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、好ましくは CF_3 または CF_2CH_3 などの C_1-C_3 ハロアルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル

50

、または、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニルであり；

X は、O、または S であり；

Y は、CH、C- (C_1-C_2 アルキル)、または C-ハロ、または N であり；

Z は、 CR^5 、または N であり；

R^5 は、H、またはハロゲンであり；

R^6 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4~10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、または、任意に置換されていてもよい 5~10 員のヘテロアリールであり；および、

R^7 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4~10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、または、任意に置換されていてもよい 5~10 員のヘテロアリールであり；あるいは、

R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素と一緒に、任意に置換されていてもよい 4~7 員のヘテロサイクルを形成し、

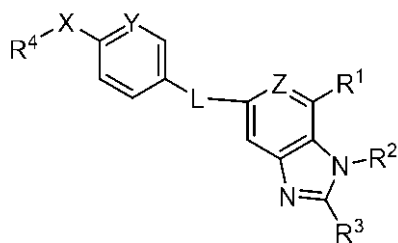
ただし、該化合物は、(i) 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸，5-[[(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] -1-メチル-、または、(ii) 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸，5-[[(4-エトキシフェニル) スルホニル] アミノ] -1-メチル-、以外である。]

で示される化合物、または互変異性体またはその N-オキシド、またはそれらそれぞれの同位体異性体、またはそれらそれぞれのプロドラッグ、またはそれらの立体異性体、またはそれらそれぞれの薬学的に許容される塩、またはそれらそれぞれの溶媒和物、が提供される。

【0116】

いくつかの実施形態において、式 (I-i)：

【化5】



(I-i)

[式中、

L は、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、または、 $-NH-SO_2-$ であり；

R^1 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、任意に置換されていてもよい 5~10 員のヘテロアリール、任意に置換されていてもよい 4~10 員のヘテロサイクル、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $NR^6SO_2R^7$ 、または、 $C(O)OR^6$ であり；

R^2 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4~10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、または、任意に置換されていてもよい 5~10 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、

OR⁶、または、NR⁶R⁷であり；あるいは、

R²およびR³は、その間の原子と一緒に、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、好ましくは、任意に置換されていてもよいC₃–C₈シクロアルキル、または、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁴は、任意に置換されていてもよいC₁–C₆アルキル、好ましくはCF₃またはCF₂CH₃などのC₁–C₃ハロアルキル、任意に置換されていてもよいC₂–C₆アルケニル、または、任意に置換されていてもよいC₂–C₆アルキニルであり；

Xは、O、またはSであり；

Yは、CH、C–(C₁–C₂アルキル)、またはC–ハロ、またはNであり；

Zは、CR⁵、またはNであり；

R⁵は、H、またはハロゲンであり；

R⁶は、H、任意に置換されていてもよいC₁–C₆アルキル、任意に置換されていてもよいC₃–C₈シクロアルキル、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC₆–C₁₀アリール、または、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールであり；および、

R⁷は、H、任意に置換されていてもよいC₁–C₆アルキル、任意に置換されていてもよいC₃–C₈シクロアルキル、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC₆–C₁₀アリール、または、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールであり；あるいは、

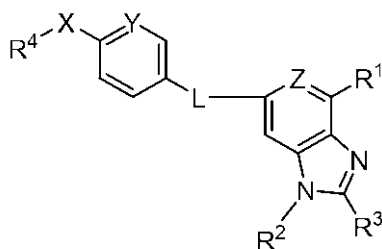
R⁶およびR⁷は、それらが結合する窒素と一緒に、任意に置換されていてもよい4～7員のヘテロサイクルを形成している。]

で示される化合物、または互変異性体またはそのN–オキシド、またはそれらそれぞれの同位体異性体、またはそれらそれぞれのプロドラッグ、またはそれらの立体異性体、またはそれらそれぞれの薬学的に許容される塩、またはそれらそれぞれの溶媒和物、が提供される。

【0117】

本明細書により、また、式(I–a)：

【化6】



(Ia)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、Z、および、Lは、式(I)の化合物で定義されたとおりである。]

で示される化合物、が提供される。

【0118】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(IA)：

10

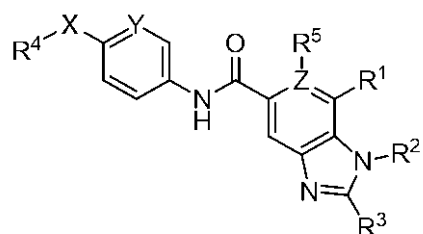
20

30

40

50

【化 7】



(IA)

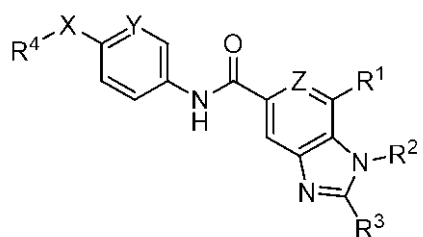
10

で示される化合物である。ZがNである場合、R⁵は存在しないことが理解される。同様に、R⁵が存在する場合、R⁵は、アリール環の炭素原子に結合し、ZはC R⁵であることが、理解される。

【0119】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（IA-1）：

【化 8】



(IA-1)

20

で示される化合物である。

【0120】

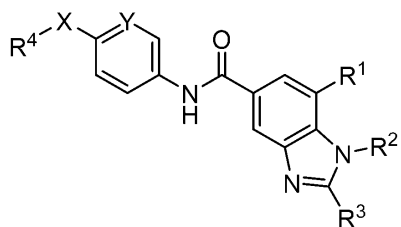
いくつかの実施形態において、化合物は、式（IIA）～式（IIH）：

30

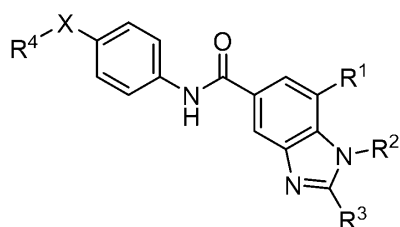
40

50

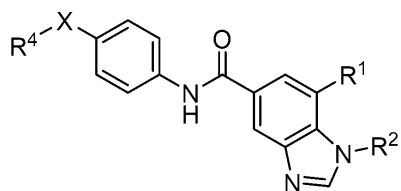
【化 9】



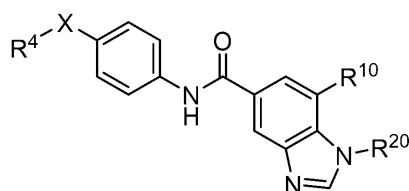
(IIA)



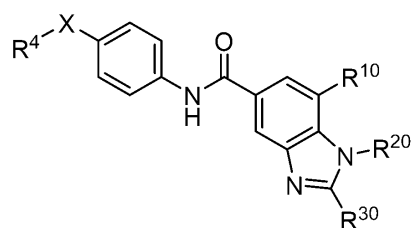
(IIB)



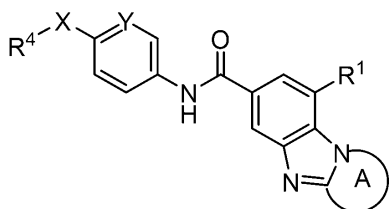
(IIC)



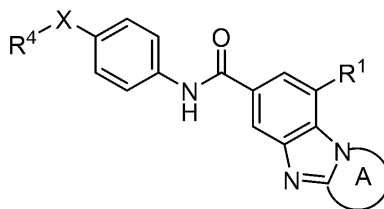
(IID)



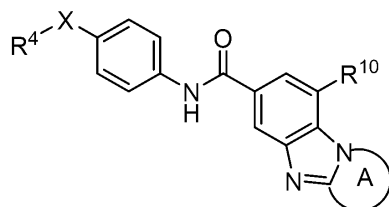
(IIE)



(IIF)



(IIG)



または

(IIH)

〔式中、

R^{10} は、任意に置換されていてもよい 5～6 員のヘテロアリール、好ましくは、該ヘテロアリール部分は最大 2 個の環窒素原子を有し；

R^{20} は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキル、または、任意に置換されていてもよい 4～6 員のヘテロシクロアルキル、好ましくは、 R^{20} は、メチル、任意に置換されていてもよいイソプロピル、またはシクロプロピルであり；

R^{30} は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキル、または、任意に置換されていてもよい 5～6 員のヘテ

ロシクロアルキル、好ましくは、任意に置換されていてもよいシクロプロピルであり；

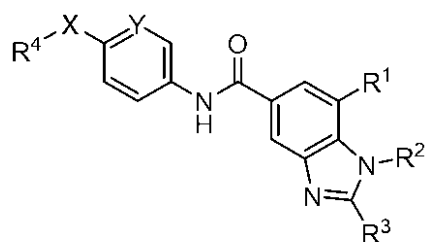
環 A は、任意に置換されていてもよい 5～6 員のヘテロシクロアルキルであり；および、
残りの可変基は、本明細書で定義されたとおりである。]

から選択される化合物である。

【0121】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (IIA)：

【化10】



(IIA)

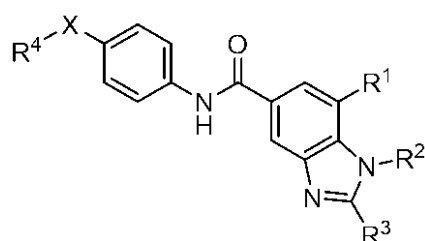
10

で示される化合物である。

【0122】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (IIB)：

【化11】



(IIB)

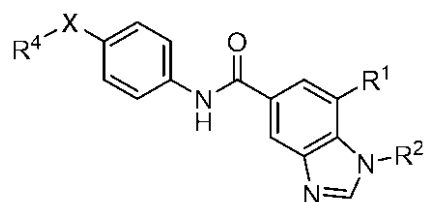
20

で示される化合物である。

【0123】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (IIC)：

【化12】



(IIC)

30

で示される化合物である。

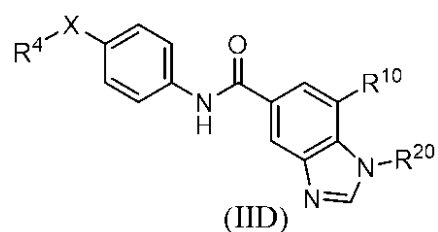
【0124】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (IID)：

40

50

【化 1 3】



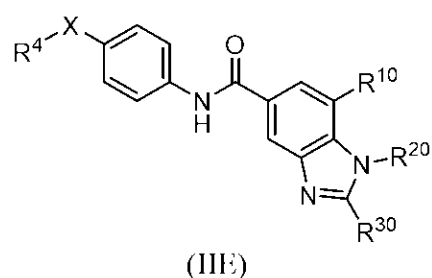
で示される化合物である。

【 0 1 2 5】

10

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I I E) :

【化 1 4】



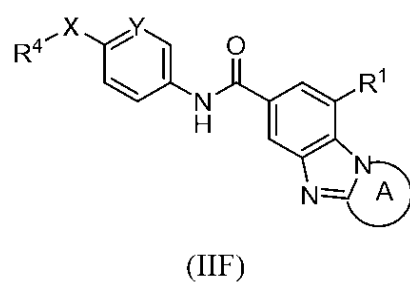
20

で示される化合物である。

【 0 1 2 6】

いくつかの実施形態において、本明細書により提供される化合物は、式 (I I F) :

【化 1 5】



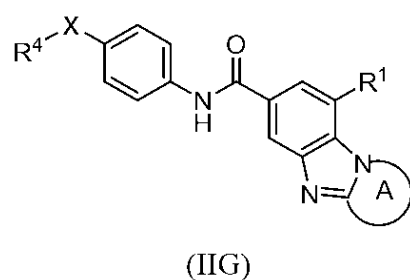
30

で示される化合物である。

【 0 1 2 7】

いくつかの実施形態において、本明細書により提供される化合物は、式 (I I G) :

【化 1 6】



40

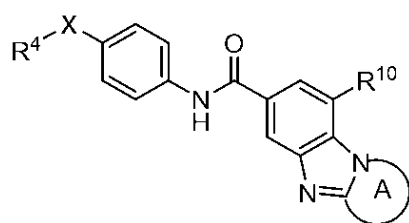
で示される化合物である。

【 0 1 2 8】

いくつかの実施形態において、本明細書により提供される化合物は、式 (I I H) :

50

【化 17】



(IIH)

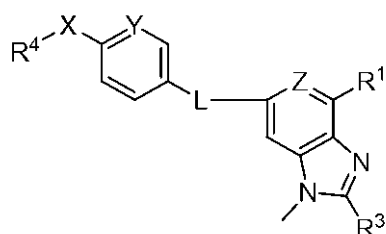
で示される化合物である。

10

【0129】

いくつかの実施形態において、本明細書により提供される化合物は、式 (I b) :

【化 18】



(Ib)

20

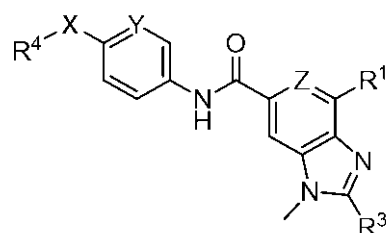
[式中、残りの可変基は、本明細書で定義されたとおりである。]

で示される化合物である。

【0130】

いくつかの実施形態において、本明細書により提供される化合物は、式 (I c) :

【化 19】



(Ic)

30

[式中、残りの可変基は、本明細書で定義されたとおりである。]

で示される化合物である。

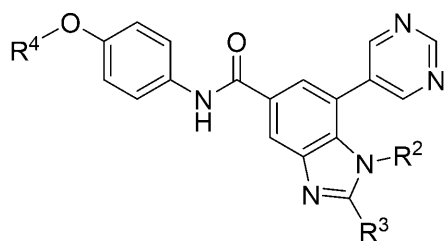
40

【0131】

いくつかの実施形態において、本明細書により提供される化合物は、式 (I d) または式 (I e) :

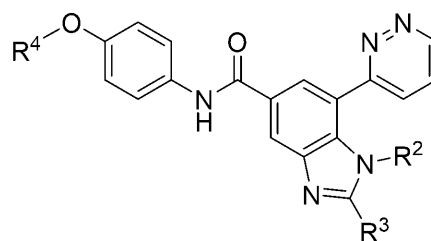
50

【化 20】



(Id)

または



(Ie)

10

【式中、残りの可変基は、本明細書で定義されたとおりである。】
で示される化合物である。

【0132】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-NH-CO-$ である。いくつかの実施形態において、Lは、 $-CO-NH-$ である。いくつかの実施形態において、Lは、 $-NH-SO_2-$ である。いくつかの実施形態において、Lは、 $-SO_2-NH-$ である。

【0133】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロサイクルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C(O)NR^6R^7$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $S(O)_2NR^6R^7$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 NR^6COR^7 である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $NR^6SO_2R^7$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C(O)OR^6$ である。

20

【0134】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロアルキルアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ヘテロシクリルアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ヘテロアリールアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである。

30

【0135】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよい4～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよいアリールである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換さ

40

50

れていてもよいヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 OR^6 である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 NR^6R^7 である。

【0136】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、シクロアルキルの環Aを形成している。その間の原子と一緒になってシクロアルキルの環Aを形成した R^2 および R^3 は、 R^2 が結合する窒素原子を含まないことが理解される。むしろ、 R^2 が結合する窒素原子以外のさらなるヘテロ原子は環Aを形成しないことが理解される。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒にヘテロシクロアルキルの環Aを形成している。その間の原子と一緒になってヘテロシクロアルキルの環Aを形成した R^2 および R^3 は、 R^2 が結合する窒素原子を含むことが理解される。 R^2 が結合する窒素原子に加えて、追加のヘテロ原子が環Aを形成できることも理解される。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、ヘテロシクロアルキルの環Aを形成し、これは、 R^2 が結合する窒素原子以外のヘテロ原子を含まない。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、ヘテロシクロアルキルの環Aを形成し、これは、 R^2 が結合する窒素原子および追加のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルの環Aを形成している。好適なシクロアルキルの置換基としては、これに限定されるものではないが、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル、および、1～3個のハロ（好ましくはフッ素原子）によって置換された C_1-C_6 アルキルが挙げられる。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルの環Aを形成している。好適なヘテロシクロアルキルの置換基としては、これに限定されるものではないが、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル、および、1～3個のハロ（好ましくはフッ素原子）によって置換された C_1-C_6 アルキルが挙げられる。

【0137】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 CF_2C_1 である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニルである。

【0138】

いくつかの実施形態において、Xは、Oである。いくつかの実施形態において、Xは、Sである。

【0139】

いくつかの実施形態において、Yは、CHである。いくつかの実施形態において、Yは、 $C-(C_1-C_2)$ アルキルである。いくつかの実施形態において、Yは、C-ハロである。いくつかの実施形態において、Yは、Nである。

【0140】

いくつかの実施形態において、Zは、 CR^5 である。いくつかの実施形態において、Zは、Nである。

【0141】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^5

は、ハロゲンである。

【0142】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。

10

【0143】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または、5～10員のヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。

20

【0144】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、Hであり；および、 R^7 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、または、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである。

30

【0145】

いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい4～7員のヘテロサイクルを形成している。いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、4～7員のヘテロサイクルを形成している。

【0146】

いくつかの実施形態において、 R^{10} は、5～6員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、5～6員のヘテロアリールであり、該ヘテロアリール部分は最大2個の環窒素原子を有する。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、5～6員のヘテロアリールである。

40

【0147】

いくつかの実施形態において、 R^{20} は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{20} は、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{20} は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^{20} は、任意に置換されていてもよいイソプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^{20} は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態にお

50

いて、 R^{20} は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、または、4～6員のヘテロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 R^{30} は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^{30} は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{30} は、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{30} は、任意に置換されていてもよいシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^{30} は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、または、5～6員のヘテロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、最大2個の環窒素原子を含む5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、2個の環窒素原子を含む5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1個の環窒素原子を含む5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、3個の環窒素原子を含む5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピリジニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピラゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピリジルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、トリアゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、イミダゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピリダジニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1個の環窒素原子および1個の環硫黄原子を含む5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、チアゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、オキサゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、イソチアゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、イソキサゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1個の環窒素原子を含む4～5員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1～2個のオキソ基によって任意に置換されていてもよい4～5員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピロリジニルである。これらの実施形態のいずれかにおいて、 R^1 は、任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。いくつかの変形例において、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される1～2個の置換基によって置換されている。いくつかの変形例において、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル、および、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される1個の置換基によって置換されている。いくつかの変形例において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、および、シクロヘキシルからなる群から選択される1個の置換基によって置換されている。

20

30

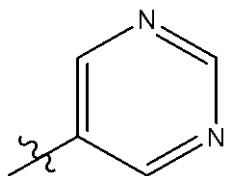
40

【0149】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 2 1】



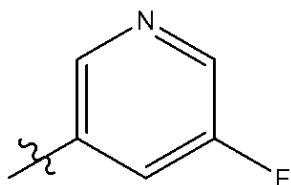
である。

【0 1 5 0】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

【化 2 2】



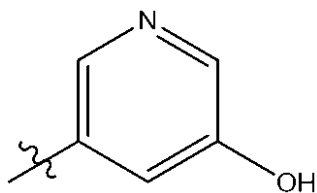
である。

【0 1 5 1】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

20

【化 2 3】



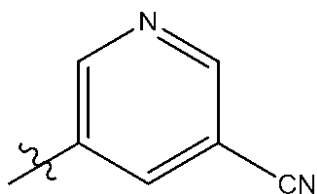
である。

【0 1 5 2】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

30

【化 2 4】



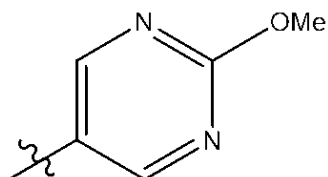
である。

【0 1 5 3】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

40

【化 2 5】



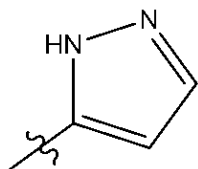
である。

【0 1 5 4】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 2 6】



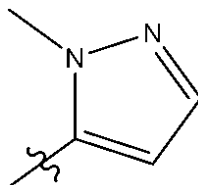
である。

【 0 1 5 5】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

【化 2 7】



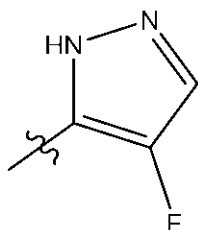
である。

【 0 1 5 6】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

20

【化 2 8】



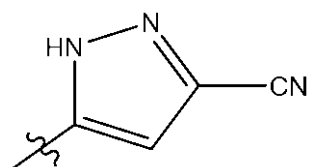
である。

【 0 1 5 7】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

30

【化 2 9】



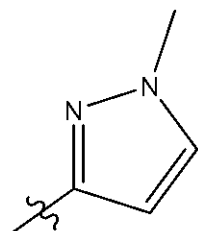
である。

【 0 1 5 8】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

40

【化 3 0】



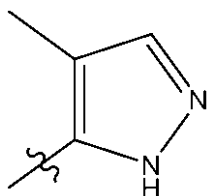
である。

50

【0159】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化31】



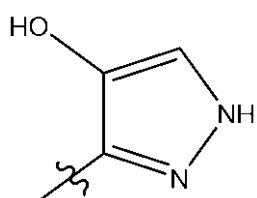
である。

10

【0160】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化32】



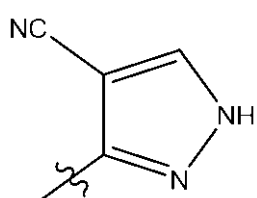
である。

20

【0161】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化33】



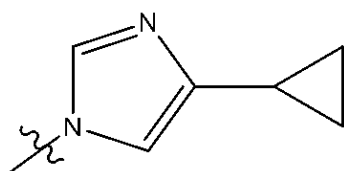
である。

30

【0162】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化34】



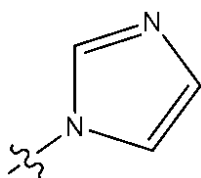
である。

40

【0163】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化35】



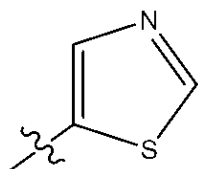
である。

50

【0164】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化36】



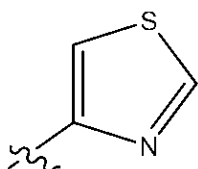
である。

10

【0165】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化37】



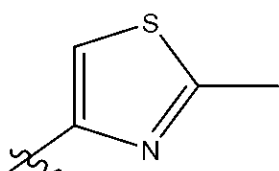
である。

20

【0166】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化38】



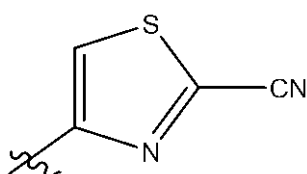
である。

30

【0167】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化39】



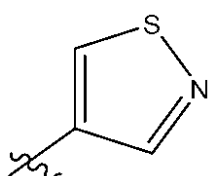
である。

40

【0168】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化40】



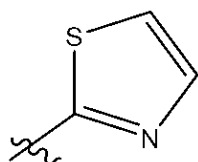
である。

50

【0169】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化41】

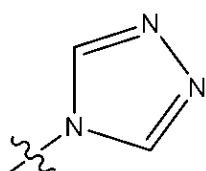


である。

【0170】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化42】

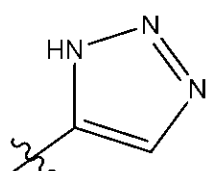


である。

【0171】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化43】

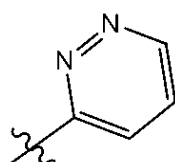


である。

【0172】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化44】

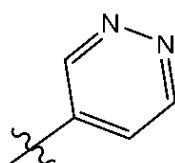


である。

【0173】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化45】



である。

【0174】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

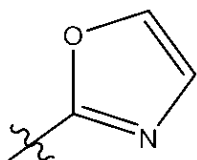
20

30

40

50

【化 4 6】



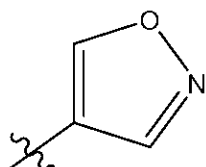
である。

【 0 1 7 5】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 4 7】

10



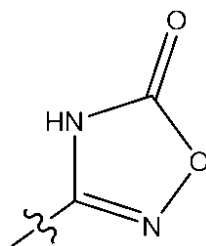
である。

【 0 1 7 6】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 4 8】

20



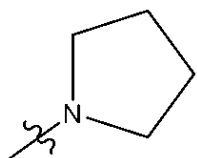
である。

【 0 1 7 7】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 4 9】

30



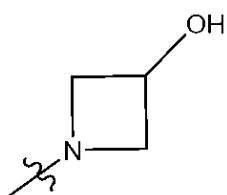
である。

【 0 1 7 8】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 5 0】

40



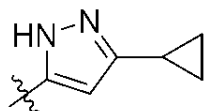
である。

【 0 1 7 9】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 5 1】

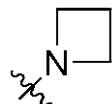


である。

【0180】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 5 2】



である。

【0181】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONHR}^7$ であり、ここで、 R^7 は、 H 、 C_3-C_6 シクロアルキル、または、 C_1-C_6 アルキルである。

【0182】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_5\text{シクロアルキル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_4\text{シクロアルキル})$ である。

【0183】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}(\text{シクロプロピル})$ である。

【0184】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}_2$ である。

【0185】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CON}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、または、 $-\text{CON}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_5)$ である。

【0186】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、エチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、プロピルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよいイソプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、イソプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ターシャリーブチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ペンチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 n -ペンチル、 sec -ペンチル、 3 -ペンチル、または、 sec -イソペンチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロブチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロペンチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $4\sim 6$ 員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、 $4\sim 6$ 員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、テトラヒドロフランニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、チエタニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ピロリジニルである。これらの実施形態のいずれかにおいて、 R^2 は、任意に、ハロゲン、

10

20

30

40

50

ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。いくつかの変形例において、 R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_3$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されている。いくつかの変形例において、 R^2 は、フルオロ、クロロ、ブromo、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $-C(O)NH$ (シクロブチル)、 $-C(O)NH$ (シクロペンチル)、および、 $-C(O)NH$ (シクロヘキシル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されている。

10

である。

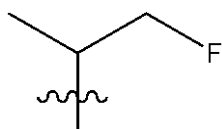
【0187】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、Hである。

【0188】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化53】



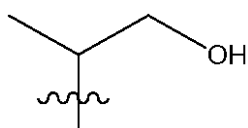
20

である。

【0189】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化54】



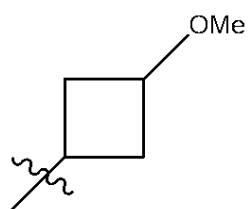
30

である。

【0190】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化55】



40

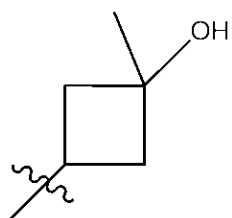
である。

【0191】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

50

【化 5 6】

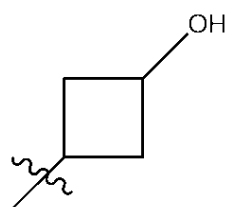


である。

【 0 1 9 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 5 7】

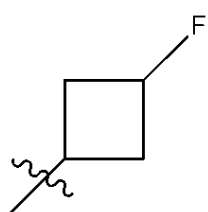


である。

【 0 1 9 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 5 8】

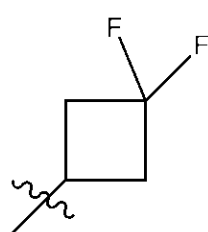


である。

【 0 1 9 4】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 5 9】

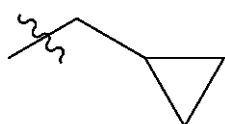


である。

【 0 1 9 5】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 0】

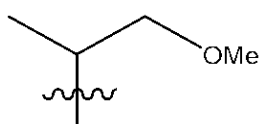


である。

【0196】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化61】

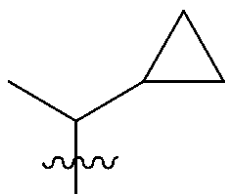


である。

【0197】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化62】

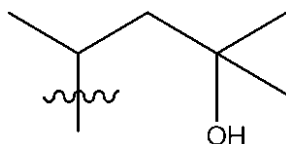


である。

【0198】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化63】

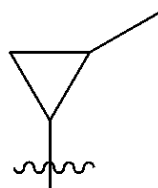


である。

【0199】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化64】

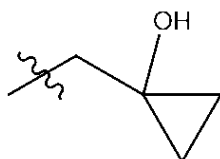


である。

【0200】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化65】



である。

【0201】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

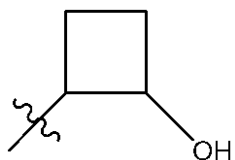
20

30

40

50

【化 6 6】

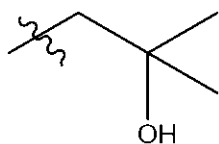


である。

【 0 2 0 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 7】

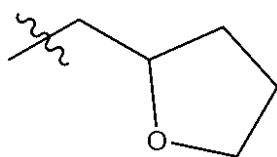


である。

【 0 2 0 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 8】

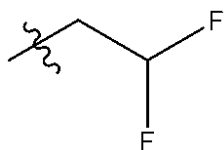


である。

【 0 2 0 4】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 9】

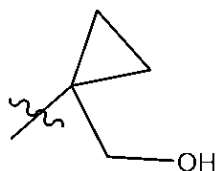


である。

【 0 2 0 5】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 0】



である。

【 0 2 0 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

20

30

40

50

【化 7 1】

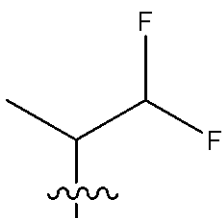


である。

【 0 2 0 7 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 2】

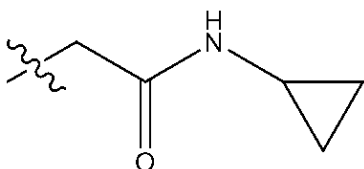


である。

【 0 2 0 8 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 3】

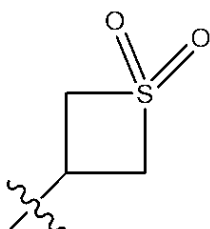


である。

【 0 2 0 9 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 4】

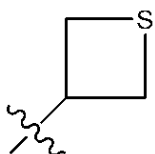


である。

【 0 2 1 0 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 5】



である。

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

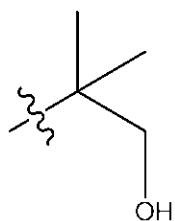
20

30

40

50

【化 7 6】



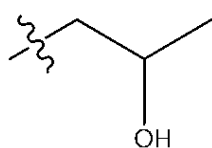
である。

【 0 2 1 2】

10

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 7】



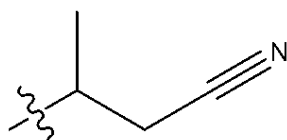
である。

【 0 2 1 3】

20

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 8】



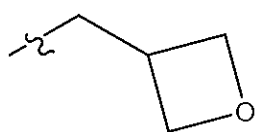
である。

【 0 2 1 4】

30

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 9】



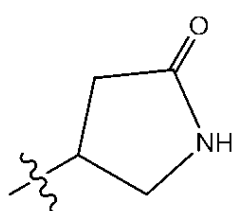
である。

【 0 2 1 5】

40

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 8 0】



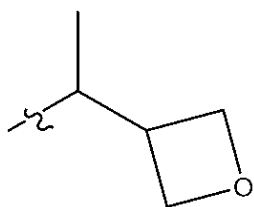
である。

【 0 2 1 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

50

【化 8 1】



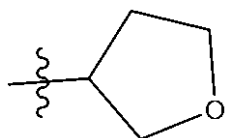
である。

【 0 2 1 7 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

【化 8 2】



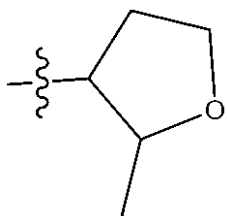
である。

【 0 2 1 8 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

20

【化 8 3】



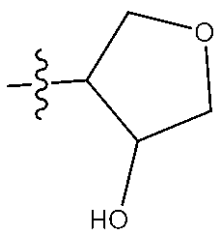
である。

【 0 2 1 9 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

30

【化 8 4】



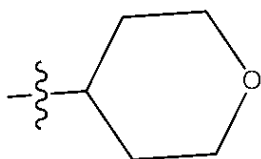
である。

【 0 2 2 0 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

40

【化 8 5】



である。

【 0 2 2 1 】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、任意に置換

50

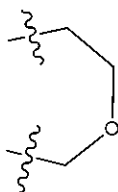
されていてもよい5～6員のヘテロシクロアルキルの環Aを形成している。いくつかの実施形態において、環Aは、任意に、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、および、オキソからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい。いくつかの変形例において、環Aは、 C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル-OH、 $-C(O)(C_1-C_3$ アルキル)、および、オキソからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されている。いくつかの変形例において、環Aは、メチル、エチル、ヒドロキシル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、および、オキソからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されている。

【0222】

10

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化86】



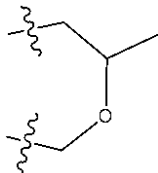
を形成している。

【0223】

20

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化87】



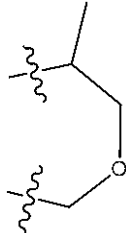
を形成している。

【0224】

30

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化88】



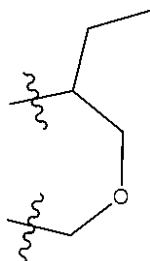
を形成している。

【0225】

40

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化89】



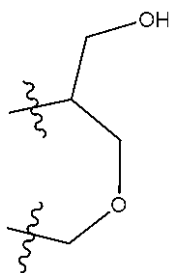
50

を形成している。

【0226】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化90】



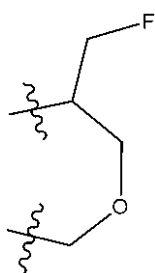
10

を形成している。

【0227】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化91】



20

を形成している。

【0228】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化92】



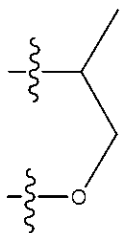
30

を形成している。

【0229】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化93】



40

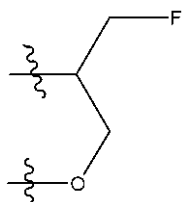
を形成している。

【0230】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

50

【化 9 4】



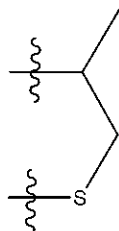
を形成している。

【 0 2 3 1】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

10

【化 9 5】



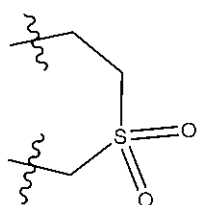
を形成している。

【 0 2 3 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

20

【化 9 6】



を形成している。

【 0 2 3 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

30

【化 9 7】



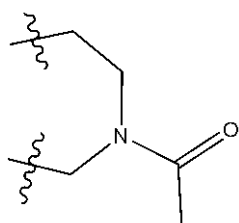
を形成している。

【 0 2 3 4】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

40

【化 9 8】

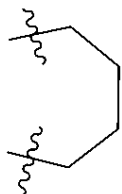


50

を形成している。

【0235】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、
【化99】

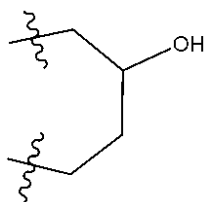


10

を形成している。

【0236】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、
【化100】

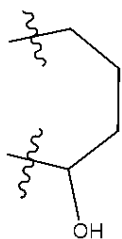


20

を形成している。

【0237】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、
【化101】

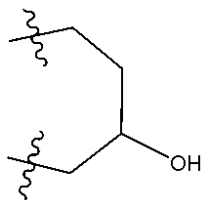


30

を形成している。

【0238】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、
【化102】



40

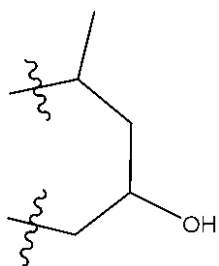
を形成している。

【0239】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

50

【化 1 0 3】



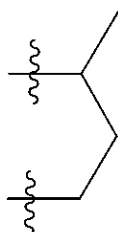
を形成している。

10

【 0 2 4 0】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 0 4】



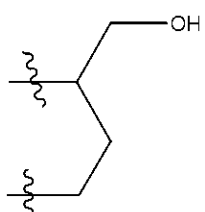
を形成している。

20

【 0 2 4 1】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 0 5】



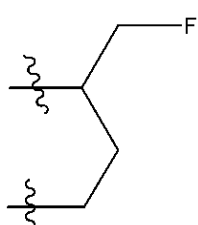
を形成している。

30

【 0 2 4 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 0 6】



を形成している。

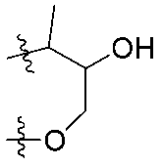
40

【 0 2 4 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

50

【化 1 0 7】

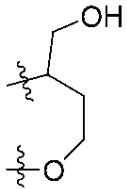


を形成している。

【 0 2 4 4】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 0 8】

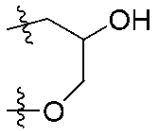


を形成している。

【 0 2 4 5】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 0 9】

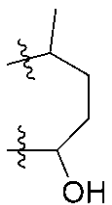


を形成している。

【 0 2 4 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 1 0】

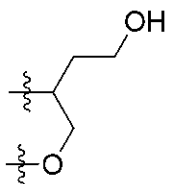


を形成している。

【 0 2 4 7】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 1 1】



を形成している。

【 0 2 4 8】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、 $-O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ からなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキルで

10

20

30

40

50

ある。いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、イソプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ジフルオロメチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ヒドロキシエチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-C(Me)_2OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-CH(Me)OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、メトキシメチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ヒドロキシメチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、および、ヒドロキシルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、シクロブチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-OR^6$ であり、ここで、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、メトキシである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、エトキシである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、4～6員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、および、ヒドロキシルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換された4～6員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、テトラヒドロピラニルである。

【0249】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 C_1-C_3 アルキルであり、ここで、該アルキル基は、1つまたは複数のハロ置換基によって置換されている。いくつかの実施形態において、 R^4 は、1～3個のハロ置換基によって置換された C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 CF_2Cl である。

【0250】

一態様において、化合物が以下の特徴のいずれか1つまたは複数を有する式(I)の化合物が提供される：

(I) R^1 は：

(i) 任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、および、 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、5～6員のヘテロアリール；または、

(ii) 任意に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、および、オキソからなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、4～5員のヘテロシクリル；または、

(iii) $R^1-CONHR^7$ であって、ここで、 R^7 は、H、 C_3-C_6 シクロアルキル、または、 C_1-C_6 アルキルであり；

(II) R^2 は：

(iv) 任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；または、

(v) R^2 は、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_3$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、 C_3-C_6 シクロアルキル；または、

(vi) 任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、シアノ、オキソ、 $-C(O)NH(C_1-C_3$ アルキル)、および、 $-C(O)NH(C_3-C_6$ シクロアルキル)からな

る群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、4～6 員のヘテロシクリル；または、

(v i i) H であり；

(I I I) R³ は；

(v i i i) H；または、

(i x) 任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、および、-O (C₁-C₆アルキル) からなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、C₁-C₆アルキル；または、

(x) -OR⁶ であって、ここで、R⁶ は、C₁-C₆アルキルであり；または、

(x i) 任意に、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、および、ヒドロキシルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、C₃-C₆シクロアルキルであり；または、

(x i i) 任意に、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、および、ヒドロキシルからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、4～6 員のヘテロシクリルであり；

(I V) R² および R³ は、その間の原子と一緒に環 A を形成し、これは、任意に、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキル-OH、-C (O) (C₁-C₆アルキル)、および、オキソからなる群から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていてもよい、5～6 員のヘテロシクロアルキルであり；

(V) R⁴ は、1～3 個のハロゲンで任意に置換されていてもよい C₁-C₃アルキルであり；

(V I) L は、-NH-CO- であり；

(V I I) Z は、CH、C-ハロ、または N であり；

(V I I I) X は、O である。

一変形例において、(I) が適用される。一変形例において、(I I) が適用される。一変形例において、(I I I) が適用される。一変形例において、(I V) が適用される。一変形例において、(V) が適用される。一変形例において、(V I) が適用される。一変形例において、(V I I) が適用される。一変形例において、(V I I I) が適用される。この変形例の一態様において、(I)、(I I)、(I I I)、(V)、(V I)、(V I I)、および (V I I I) が適用される。この変形例の別の態様において、(I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、および (V I I I) が適用される。一変形例において、(V)、(V I)、(V I I)、および (V I I I) が適用される。一変形例において、(i)、(i v)、および (v i i i) が適用される。一変形例において、(i)、(v)、および (v i i i) が適用される。一変形例において、(i v)、(i v)、および (i x) が適用される。一変形例において、(i v)、(i v)、および (x) が適用される。一変形例において、(i)、(v)、および (i x) が適用される。一変形例において、(i)、(v i)、および (v i i i) が適用される。一変形例において、(i)、(i v)、および (x i) が適用される。一変形例において、(i)、(v i i)、および (v i i i) が適用される。一変形例において、(i)、(i v)、および (x i i) が適用される。一変形例において、(i)、および (I V) が適用される。一変形例において、(i i)、(i v)、および (v i i i) が適用される。一変形例において、(i i)、および (I V) が適用される。一変形例において、(i i i)、(i v)、および (v i i i) が適用される。一変形例において、(i i i)、および (I V) が適用される。

【0251】

一態様において、以下の実施例（例えば、実施例 1～49）において提供され、表 1（実施例 50～232）に表されたものなどの、式 (I) の化合物、またはその互変異性体または N-オキシド、またはそれらそれぞれの同位体異性体、またはそれらそれぞれのプロドラッグ、またはそれらの立体異性体、またはそれらそれぞれの薬学的に許容される塩、またはそれらそれぞれの溶媒和物、が提供される。

【0252】

本開示にはまた、本明細書で述べられる化合物の、薬学的に許容される塩などのすべての塩が含まれる。本開示にはまた、記載された化合物の、エナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含むいずれかまたはすべての立体化学的形態、互変異性体、またはN-オキシド、溶媒和物、プロドラッグ、または同位体異性体などの他の形態、が含まれる。立体化学が化学構造または名称で明示的に示されていない限り、構造または名称は、示された化合物のすべての可能な立体異性体を包含することを意図する。さらに、特定の立体化学的形態が示されている場合、他の立体化学的形態も本発明に含まれることが理解される。化合物の結晶形態または非結晶形態など、すべての形態の化合物も本発明に含まれる。本発明の化合物を含む組成物、例えば、その特定の立体化学形態を含む実質的に純粋な化合物の組成物もまた意図される。任意の比率の本発明の化合物の混合物を含む組成物もまた本発明に包含され、任意の比率の本発明の化合物の2つ以上の立体化学形態の混合物が含まれ、そして、ラセミ体、非ラセミ体、エナンチオリッチ、およびスケールミック (scalamic) の混合物が包含される。

10

【0253】

本明細書の説明において、部分のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、他の部分のすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わせることができ、説明のすべての組み合わせが具体的かつ個別に記載されたのと同様となることが理解される。例えば、式(I)の R^1 に関して本明細書で提供されるすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、X、L、Y、および/またはZのすべての説明、変形例、実施形態、または態様と組み合わせることができ、すべての組み合わせが具体的かつ個別に記載されたのと同様となる。式(I)のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に記載された他の式に等しく適用され、すべての説明、変形例、実施形態、または態様が、すべての式について別々にかつ個別に記載されたのと同様に、等しく記載されるものと理解される。例えば、式(I)のすべての説明、変形例、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に記載された、式(I-i)、(Ia)、(IA)、(IA-1)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)、(IIF)、(IIG)、(IIH)、(Ib)、(Ic)、(Id)、および(Ie)に等しく適用され、すべての説明、変形例、実施形態、または態様は、すべての式について別々にかつ個別に記載されたのと同様に、等しく記載される。

20

30

【0254】

本発明にはまた、本明細書で述べられる化合物の、薬学的に許容される塩などのすべての塩が含まれる。本発明にはまた、記載された化合物の、エナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含むいずれかまたはすべての立体化学的形態、互変異性体、またはN-オキシド、溶媒和物、プロドラッグ、または同位体異性体などの他の形態、が含まれる。立体化学が化学構造または名称で明示的に示されていない限り、構造または名称は、示された化合物のすべての可能な立体異性体を包含することを意図する。さらに、特定の立体化学的形態が示されている場合、他の立体化学的形態も本発明に含まれることが理解される。化合物の結晶形態または非結晶形態など、すべての形態の化合物も本発明に含まれる。本発明の化合物を含む組成物、例えば、その特定の立体化学形態を含む実質的に純粋な化合物の組成物もまた意図される。任意の比率の本発明の化合物の混合物を含む組成物もまた本発明に包含され、任意の比率の本発明の化合物の2つ以上の立体化学形態の混合物が含まれ、そして、ラセミ体、非ラセミ体、エナンチオリッチ、およびスケールミック (scalamic) の混合物が包含される。

40

【0255】

医薬組成物および製剤

本明細書に記載のいずれかの化合物の医薬組成物は、本発明に含まれる。したがって、本発明には、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物が含まれる。一態様では、薬学的に許容される

50

塩は、無機酸または有機酸で形成された塩などの酸付加塩である。本発明による医薬組成物は、経口、口腔、非経口、経鼻、局所、または直腸投与に適した形態、または吸入による投与に適した形態をとることができる。

【0256】

本明細書に記載の化合物は、一態様では、精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物が、本明細書に記載される。実質的に純粋な化合物の組成物など、本明細書に記載の化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。一変形例では、「実質的に純粋」は、含有する不純物が35%以下である組成物を意図し、不純物は、組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を示す。例えば、表1（A、Bなど）の化合物から選択される、実質的に純粋な化合物の組成物は、35%以下の不純物を含む組成物を意図し、ここで、不純物は、化合物またはその塩以外の化合物を示す。一変形例では、組成物に含まれる不純物が25%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。別の変形例では、組成物に含まれる不純物が20%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。さらに別の変形例では、組成物に含まれる不純物が10%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。さらなる変形例において、組成物に含まれる不純物が5%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。別の変形例では、組成物に含まれる不純物が3%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。このさらに別の変形例では、組成物に含まれる不純物が1%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。さらなる変形例では、組成物に含まれる不純物が0.5%以下の、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供される。さらに他の変形例では、実質的に純粋な化合物の組成物は、組成物に含まれる不純物が、15%以下、好ましくは10%以下、より好ましくは5%以下、さらにより好ましくは3%以下、最も好ましくは1%以下であることを意味し、不純物は、異なる立体化学形態の化合物であってもよい。例えば、これに限定されるものではないが、実質的に純粋な（S）化合物の組成物とは、組成物に含まれる（R）体の化合物が、15%以下、または10%以下、または5%以下、または3%以下、または1%以下であることを意味する。

【0257】

一変形例では、本明細書の化合物は、ヒトなどの個体に投与するために製造された合成化合物である。別の変形例では、実質的に純粋な形態の化合物を含む組成物が提供される。別の変形例では、本発明は、本明細書に記載の化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を包含する。別の変形例では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物、および化合物を投与する方法は、本明細書に記載の任意の化合物またはその形態に適している。

【0258】

化合物は、経口、粘膜（例えば、鼻、舌下、膣、口腔または直腸）、非経口（例えば、筋肉内、皮下または静脈内）、局所または経皮送達形態を含む、任意の利用可能な送達経路のために、製剤化することができる。化合物は、適切な担体と製剤化し、送達形態を提供することができ、例えば、これに限定されるものではないが、錠剤、カプレット、カプセル（例えば、ハードゼラチンカプセルまたはソフト弾性ゼラチンカプセル）、カシェ、トローチ、飴、ガム、散剤、坐剤、軟膏、湿布（パップ）、ペースト、粉末、包帯剤、クリーム、溶液、パッチ、エアロゾル（例えば、点鼻スプレーまたは吸入剤）、ゲル、懸濁液（例えば、水性または非水性の液体懸濁液、水中油型エマルジョン、または油中水型液体エマルジョン）、溶液、およびエリキシル、が挙げられる。

【0259】

本明細書に記載の1つまたはいくつかの化合物は、有効成分としての化合物または複数の化合物を、上記のような薬学的に許容される担体と組み合わせることによる、医薬製剤などの製剤の製造において、使用することができる。系の治療形態（例えば、経皮パッチ、対して、経口錠剤）に応じて、担体は、様々な形態であり得る。さらに、医薬製剤は、

保存剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および、浸透圧を調整するための塩、緩衝液、コーティング剤、または抗酸化剤、を含み得る。化合物を含有する製剤はまた、有用な治療特性を有する他の物質を含み得る。医薬製剤は、公知の製薬方法によって製造することができる。適切な製剤は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)、に見られ、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【0260】

本明細書に記載の化合物は、錠剤、コーティング錠、ハードシェルまたはソフトシェルのゲルカプセル、エマルジョン、または懸濁液などの、一般に許容される経口組成物の形態で、個体（例えば、ヒト）に投与することができる。そのような組成物の製造に使用することができる担体としては、例えば、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩、などが挙げられる。ソフトシェルのゲルカプセルに許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体のポリオールなどである。さらに、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および浸透圧を調整するための塩、緩衝液、コーティング剤、または抗酸化剤を含み得る。

【0261】

本明細書に記載の化合物のいずれも、記載された剤形において、錠剤に製剤化することができる。

【0262】

本明細書で提供される化合物を含む組成物も説明される。一変形例では、組成物は、化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。別の変形例では、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。

【0263】

使用／治療の方法

本明細書で提供される化合物またはその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物などの、本明細書で詳述される化合物および組成物は、本明細書で提供される投与および治療の方法で使用され得る。化合物および組成物はまた、スクリーニング目的および／または品質管理アッセイの実施のために、化合物または組成物を細胞に投与するインビトロ法などの、インビトロ法において使用され得る。

【0264】

一態様において、アベルソントタンパク質（ABL1）、アベルソン関連タンパク質（ABL2）、または、キメラタンパク質BCR-ABL1から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、本明細書で提供される有効量の化合物または組成物をタンパク質に接触させることを含む方法、が本明細書において提供される。一実施形態において、アベルソントタンパク質（ABL1）のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、本明細書で提供される有効量の化合物または組成物をABL1に接触させることを含む方法、が本明細書で提供される。別の実施形態において、アベルソン関連タンパク質（ABL2）のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、本明細書で提供される有効量の化合物または組成物をABL2に接触させることを含む方法、が本明細書で提供される。さらなる実施形態において、キメラタンパク質BCR-ABL1のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、本明細書で提供される有効量の化合物または組成物をキメラタンパク質に接触させることを含む方法、が本明細書で提供される。

【0265】

一態様において、それを必要とする患者における疾患の治療方法であって、本明細書で提供される治療有効量の化合物またはその塩、または本明細書で提供される組成物を、患者に投与することを含む方法、が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、化合物またはその塩または組成物は、本明細書に記載される用量にしたがって、投与される。

【0266】

本明細書で提供される化合物またはその塩および本明細書で提供される組成物は、さまざまな疾患および障害の治療に有効であると考えられる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物またはその塩、または本明細書で提供される組成物は、A B L 1、A B L 2、および／またはB C R－A B L 1が媒介する疾患の治療方法に使用され得る。

【0267】

一態様において、B C R－A B L 1活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を予防、抑制または改善する、患者における疾患の治療方法であって、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む方法、が本明細書で提供される。一実施形態において、B C R－A B L 1活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を予防する、患者における疾患の治療方法であって、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む方法、が本明細書で提供される。一実施形態において、B C R－A B L 1活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を抑制する、患者における疾患の治療方法であって、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む方法、が本明細書で提供される。一実施形態において、B C R－A B L 1活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を改善する、患者における疾患の治療方法であって、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む方法、が本明細書で提供される。

【0268】

いくつかの実施形態において、疾患は、白血病である。いくつかの実施形態において、白血病は、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性骨髄性白血病（A M L）、または急性リンパ芽球性白血病（A L L）である。いくつかの実施形態において、白血病は、慢性骨髄性白血病（C M L）である。

【0269】

一態様において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、患者における白血病を治療する方法、が本明細書で提供される。一態様において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、患者における白血病を治療する方法であって、白血病が、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性骨髄性白血病（A M L）、または急性リンパ芽球性白血病（A L L）である方法、が本明細書で提供される

【0270】

いくつかの実施形態において、本明細書で治療される白血病は、C M LまたはA L Lであり、および、該方法は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、およびパフェチニブから選択される治療有効量の化合物を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、白血病は、C M LまたはA L Lであり、および、該方法は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、およびパフェチニブから選択される治療有効量の化合物を投与することをさらに含む。

【0271】

いくつかの実施形態において、白血病は、治療に対して耐性がある。いくつかの実施形態において、白血病は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、および／またはパフェチニブによる治療に対して耐性がある。いくつかの実施形態において、C M Lは、イマチニブ、ニロチニブ、およびダサチニブのうちの1つまたは複数による治療などの、標準治療に対して耐性がある。いくつかの実施形態において、白血病は、以前の治療中に進行したものである。いくつかの実施形態において、以前の治療は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、および／またはパフェチニブの投与を含んだものである。

【0272】

いくつかの実施形態において、該方法は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボス

チニブ、ポナチニブ、およびパフェチニブから選択される治療有効量の化合物を投与することをさらに含む。

【0273】

いくつかの実施形態において、AMLは、骨髄異形成症候群(MDS)または骨髄増殖性腫瘍(MPN)の後に発症する二次性AMLである。

【0274】

一態様において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、患者における癌の治療方法、が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、癌は、黒色腫、遺伝性平滑筋腫症、腎細胞癌(HLRCC)、または他の固形腫瘍である。

【0275】

一態様において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、患者における神経変性疾患の治療方法、が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、神経変性疾患は、アルツハイマー病またはパーキンソン病である。

【0276】

別の態様において、疾患または障害を発症するリスクがある患者(ヒトなど)における、BCR-ABL1活性によって媒介される疾患または障害の発病および／または発症を遅らせる方法が提供される。発症の遅延には、個体または患者が疾患または障害を発症しない場合の予防が含まれてもよいことが理解される。一態様では、BCR-ABL1活性によって媒介される疾患または障害を発症するリスクのある個体または患者は、疾患または障害を有する個体または患者の家族歴など、疾患または障害を発症するための1つまたは複数の危険因子を有し、あるいは、疾患または障害を発症する可能性の増加に関連する根本的な遺伝的条件を有している。

【0277】

一態様において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者における白血病の発病および／または発症を遅らせる方法、が本明細書で提供される。一変形例において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者におけるCMLの発病および／または発症を遅らせる方法、が本明細書で提供される。一変形例において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者におけるAMLの発病および／または発症を遅らせる方法、が本明細書で提供される。一変形例において、本明細書で提供される治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者におけるALLの発病および／または発症を遅らせる方法、が本明細書で提供される。

【0278】

様々な白血病などのBCR-ABL1によって媒介される疾患の治療方法は、当業者によく知られており、そのような疾患の治療を、本明細書で提供される化合物または組成物で行うことができる。

【0279】

いくつかの実施形態において、患者は哺乳動物である。いくつかの実施形態において、患者は、霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、またはげっ歯類である。いくつかの実施形態において、患者は霊長類である。いくつかの実施形態において、患者はヒトである。いくつかの実施形態において、ヒトは、約18歳、21歳、30歳、50歳、60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、または85歳のいずれか、またはそのいずれか以上である。いくつかの実施形態において、ヒトは子供である。いくつかの実施形態において、ヒトは、約21歳、18歳、15歳、10歳、5歳、4歳、3歳、2歳、または1歳のいずれか、またはそのいずれか未満である。いくつかの実施形態において、患者は、白血病などの疾患を発症する可能性の増加に関連する遺伝的条件を有する。いくつかの実施形態において、患者は、ABL1および／またはABL2遺伝子に突然変異を有する。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

において、患者はフィラデルフィア染色体陽性である。

【0280】

本明細書で提供される化合物または組成物は、効果的な投与レジメンに従って、所望の時間または期間、例えば、約1ヶ月以上、約2ヶ月以上、約3ヶ月以上、約6ヶ月以上、または約12ヶ月以上、またはそれ以上の間、患者に投与され得、これは、いくつかの変形例では、患者の生涯にわたる場合がある。一変形例では、化合物は、毎日または断続的なスケジュールで投与される。化合物は、ある期間にわたって継続的に（例えば、1日1回以上）、患者に投与することができる。投与頻度はまた、1日1回未満、例えば、1週間に約1回の投与、であり得る。投与頻度は、1日1回より多く、例えば、1日2回または3回、であり得る。投与頻度は断続的であってもよい（例えば、1日1回7日間投与した後、7日間投与しない14日間を、約2ヶ月、約4ヶ月、約6ヶ月、またはそれ以上などで繰り返す）。投与頻度は、本明細書に記載の任意の投与量で、本明細書に記載の任意の化合物を用いることによりなされ得る。

10

【0281】

本明細書で提供される化合物またはその塩は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経口および経皮を含む様々な経路を介して患者に投与することができる。

【0282】

患者に投与される化合物の用量は、特定の化合物またはその塩、投与方法、および特定の疾患によって異なり得る。いくつかの実施形態において、化合物またはその塩の量は、治療有効量である。

20

【0283】

化合物の有効量は、一態様において、約0.01～約100mg/kgの用量であり得る。本開示の化合物の有効量または用量は、例えば、投与方法または投与経路あるいは薬物送達、薬剤の薬物動態、治療する疾患の重症度と経過、被験者の健康状態、病状および体重などの、所定の要因を考慮に入れて、モデリング、用量漸増、または臨床試験などの所定の方法によって確認することができる。用量は、例えば、1日あたり約0.7mg～7g、または1日あたり約7mg～350mg、または1日あたり約350mg～1.75g、または1日あたり約1.75～7gの範囲である。

【0284】

本明細書において、また、本明細書に記載の化合物またはその塩、または本明細書に記載の組成物の、医薬の製造における使用、が提供される。いくつかの実施形態において、医薬の製造は、本明細書に記載の疾患の治療用のものである。いくつかの実施形態において、医薬の製造は、ABL1、ABL2、および／またはBCR-ABL1によって媒介される疾患の治療用のものである。

30

【0285】

製品およびキット

本開示はさらに、本明細書に記載の化合物またはその塩、本明細書に記載の組成物、または、適切にパッケージされた本明細書に記載の1つまたは複数の単位用量、を含む製品を提供する。特定の実施形態において、製品は、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するためのものである。適切なパッケージは、当技術分野で知られており、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、ジャー、可撓性包装などが挙げられる。製品は、さらに、滅菌および／または密封されていてもよい。

40

【0286】

本開示はさらに、本明細書に記載の1つ以上の化合物または本明細書に記載の化合物を含有する組成物を含む、本開示の方法を実施するためのキットを提供する。キットは、本明細書に開示された化合物のいずれかを用いることができる。一変形例では、キットは、本明細書に記載の化合物またはその塩を用いる。キットは、本明細書に記載の1つ以上の用途に使用することができ、したがって、本明細書に記載の疾患の治療、例えば癌の治療、に関する説明書を含むことができる。

【0287】

50

キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）、またはサブユニット用量であり得る。例えば、本明細書に開示される十分な用量の化合物、および／または本明細書に詳述される疾患に有用な追加の薬学的に活性な化合物を含み、長期間、例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、またはそれ以上などにおいて、患者を効果的に治療するキットが提供され得る。キットには、化合物の複数の単位用量、および使用説明書が含まれていてもよく、薬局（例えば、病院薬局や調剤薬局）での保管と使用に十分な量でパッケージ化され得る。

【0288】

キットは、任意に、説明書セット、一般記載の説明書を含み得るが、説明を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）もまた、本開示の方法の構成要素の使用に関連して、許容される。キットに含まれる説明書には、通常、成分と患者への投与に関する情報が含まれる。

【0289】

実施形態の例

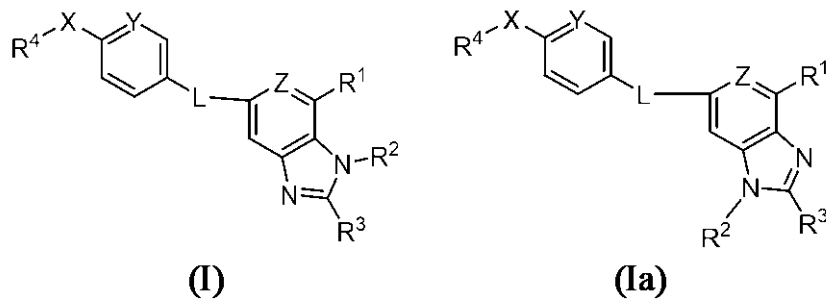
本開示を、以下の実施形態によってさらに説明する。各実施形態の特徴は、適切で有用である場合、他の実施形態と組み合わせることができる。

【0290】

実施形態1

式(I)または式(Ia)：

【化112】



[式中、

Lは、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、または、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ であり；

R^1 は、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロサイクル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 NR^6COR^7 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、または、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ であり；

R^2 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール、または、任意に置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールであり；

R^3 は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、 OR^6 、または、 NR^6R^7 であり；あるいは、 R^2 および R^3 は、その間の原子と一緒に、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、好ましくは、任意に置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、または、任意に置換されていてもよい4～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^4 は、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは CF_3 または CF_2CH_3 などの $C_1 - C_3$ ハロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、または、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

X は、 O 、または S であり；

Y は、 CH 、 $C - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、または $C - \text{ハロ}$ 、または N であり；

Z は、 CR^5 、または N であり；

R^5 は、 Z が CH である場合、 H 、またはハロゲンであり；

R^6 は、 H 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、または、任意に置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリールであり；および、

R^7 は、 H 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい 4～10 員のヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、または、任意に置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリールであり；あるいは、 R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素と一緒に、任意に置換されていてもよい 4～7 員のヘテロサイクルを形成している。]

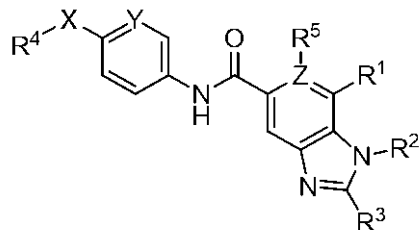
で示される化合物、または互変異性体またはその N -オキシド、またはそれらそれぞれの同位体異性体、またはそれらそれぞれのプロドラッグ、またはそれらの立体異性体、またはそれらそれぞれの薬学的に許容される塩、またはそれらそれぞれの溶媒和物。

【0291】

実施形態 2

式 (IA)：

【化 113】



(IA)

[式中、可変基は、実施形態 1 で定義されたとおりである。]

で示される、実施形態 1 の化合物。

【0292】

実施形態 3

式 (IIA)～式 (IIE)：

10

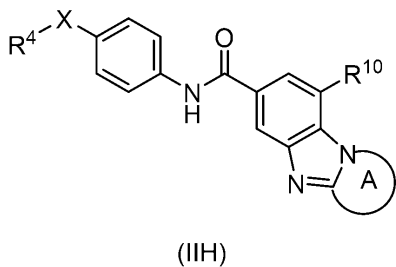
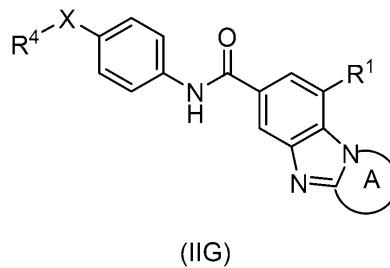
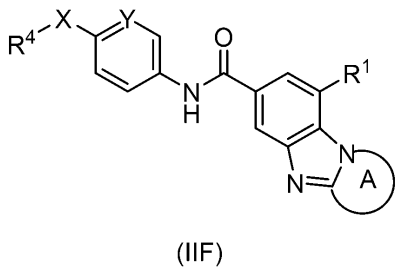
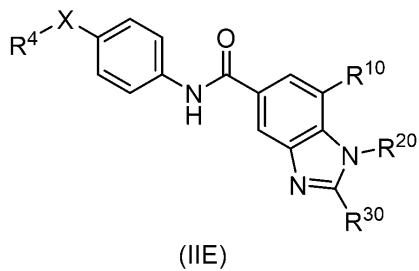
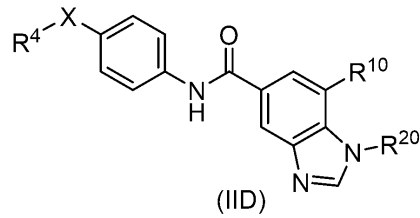
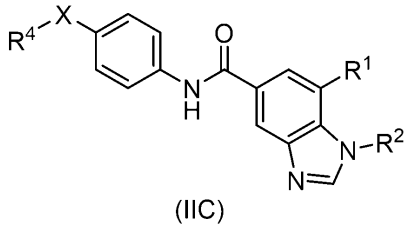
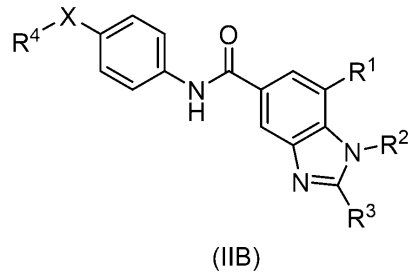
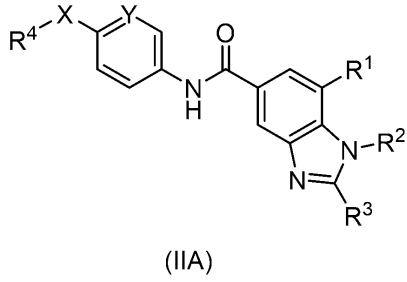
20

30

40

50

【化 1 1 4】



[式中、

R^{10} は、5～6員のヘテロアリールであり、好ましくは、該ヘテロアリール部分は最大2個の環窒素原子を有し；

R^{20} は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル、または、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキルであり、好ましくは、 R^{20} は、メチル、任意に置換されていてもよいイソプロピル、または、シクロプロピルであり；

R^{30} は、H、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル、または、任意に置換されていてもよい C_3-C_4 シクロアルキル、好ましくは、任意に置換されていてもよいシクロプロピルであり；および、

10

20

30

40

50

残りの可変基は、実施形態 1 で定義されたとおりである。]
から選択される、実施形態 2 の化合物。

【0293】

実施形態 4

X は、O である、実施形態 2 または 3 の化合物。

【0294】

実施形態 5

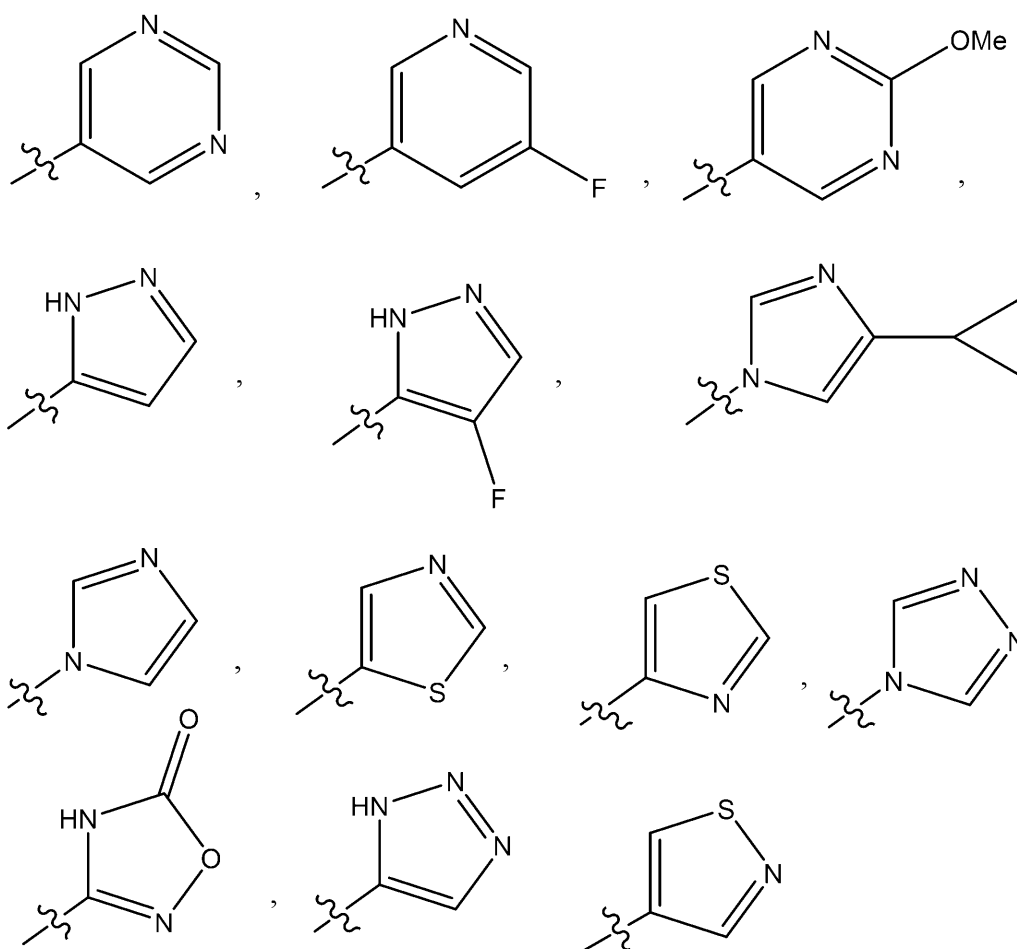
R¹ は、5～10 員のヘテロアリール、好ましくは、該ヘテロアリール部分は、最大 2 個の環窒素原子を含み、または、R¹ は、4～10 員のヘテロサイクル、好ましくは、該ヘテロシクリル部分は、最大 2 個の環窒素原子を含む、実施形態 2～4 のいずれか 1 つの化合物。

【0295】

実施形態 6

R¹ は：-CONH（シクロプロピル）、-CONH₂、-CONHMe、

【化 115】



である、実施形態 2～5 のいずれか 1 つの化合物。

【0296】

実施形態 7

R¹ は、ピリミジニル、または、ピラゾリルである、実施形態 2～6 のいずれか 1 つの化合物。

【0297】

実施形態 8

R² は、任意に置換されていてもよい C₁～C₃ アルキル、または、任意に置換されていてもよい C₃～C₄ シクロアルキルであり、好ましくは、R² は、メチル、任意に置換され

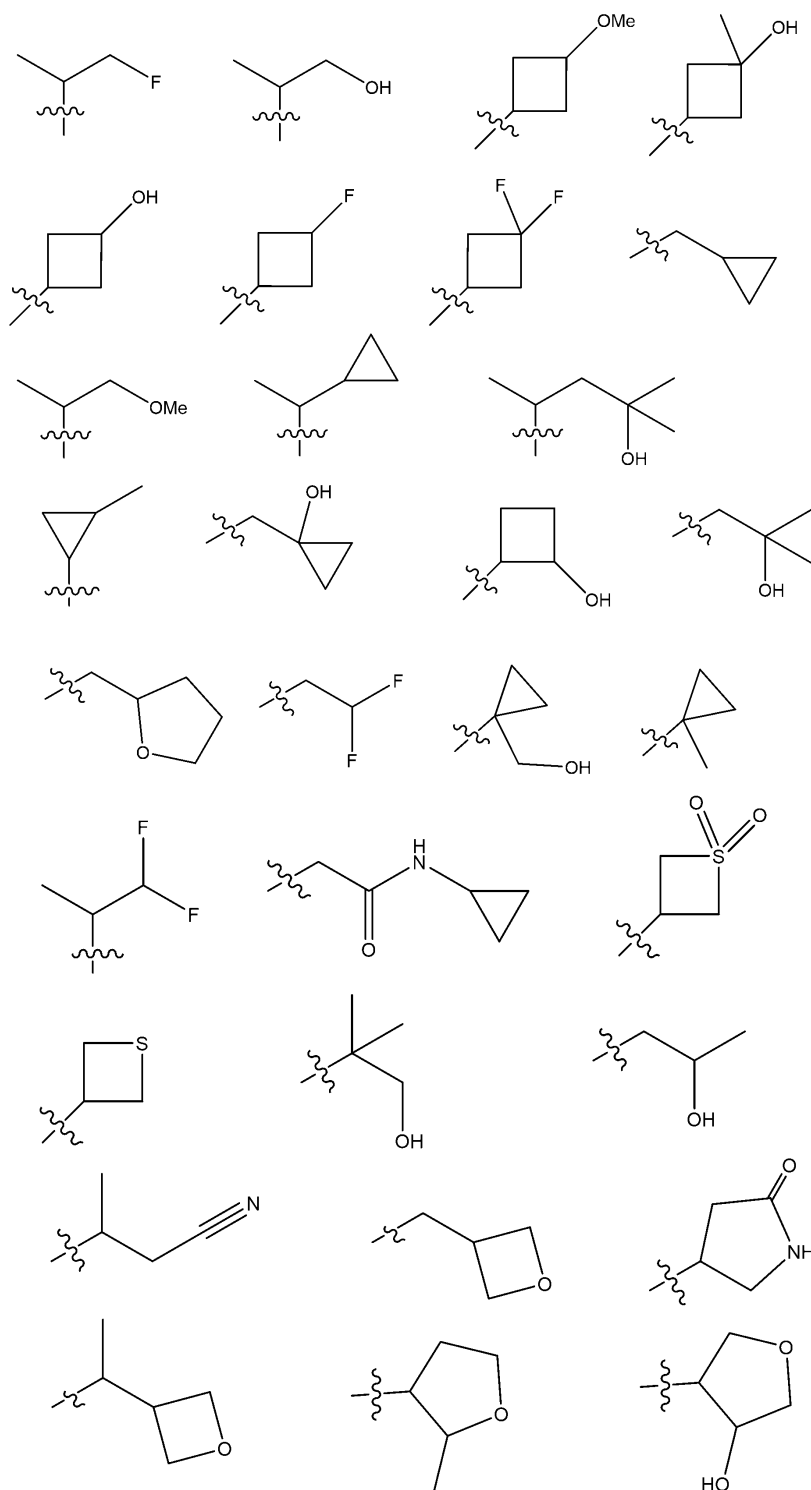
ていてもよいイソプロピル、または、シクロプロピルである、実施形態 2～7 のいずれか 1つの化合物

【0298】

実施形態 9

R^2 は：メチル、イソプロピル、ターシャリーブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、

【化116】



である、実施形態 2～7 のいずれか 1つの化合物。

【0299】

実施形態 10

10

20

30

40

50

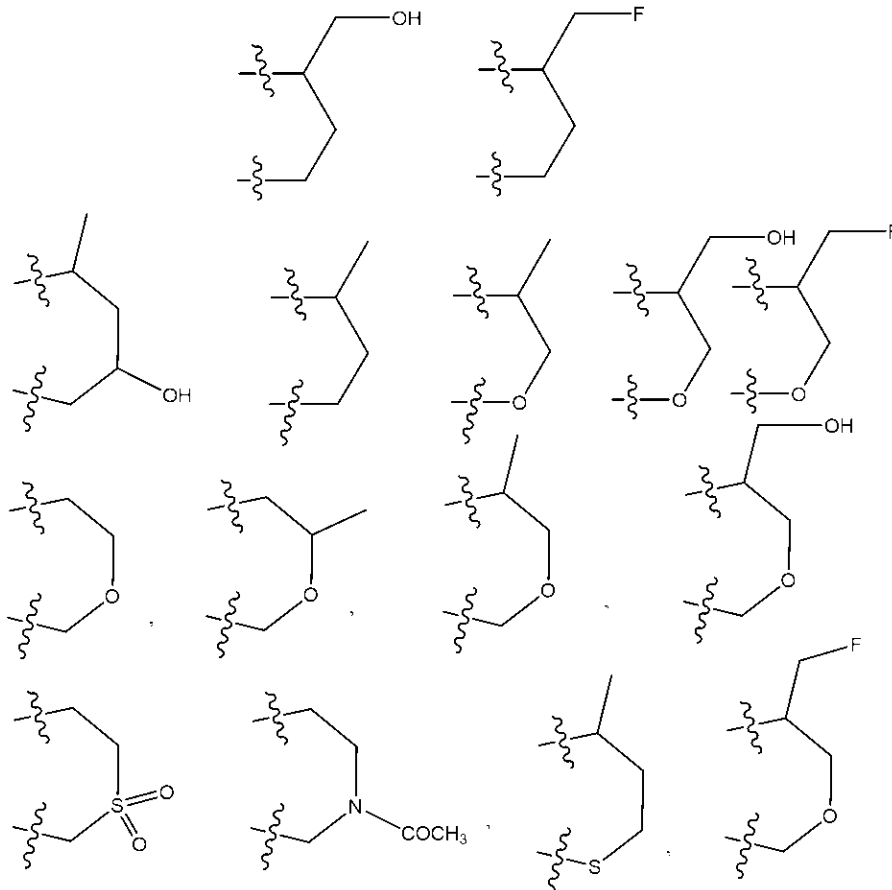
R^3 は：H、メチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-C(Me)_2OH$ 、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、ヒドロキシエチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、または、テトラヒドロピラニルである、実施形態 2～9 のいずれか 1 つの化合物。

【0300】

実施形態 1 1

R^2 および R^3 は、一緒に、

【化 1 1 7】



を形成している、実施形態 2～6 のいずれか 1 つの化合物。

【0301】

実施形態 1 2

R^4 は、任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル、好ましくは、ここで、該アルキル基は、1つまたは複数のハロ置換基によって置換され、より好ましくは、 R^4 は、 CF_3 、または、 CF_2CH_3 である、実施形態 2～11 のいずれか 1 つの化合物。

【0302】

実施形態 1 3

R^5 は、H である、実施形態 2～12 のいずれか 1 つの化合物。

【0303】

実施形態 1 4

Y は、CH である、実施形態 2～13 のいずれか 1 つの化合物。

【0304】

実施形態 1 5

式 (I b) または式 (I c) :

10

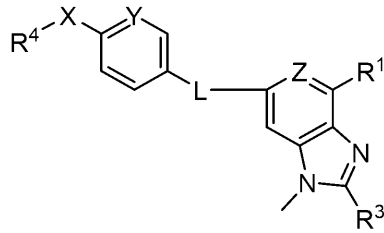
20

30

40

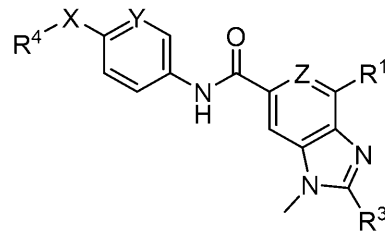
50

【化 1 1 8】



(Ib)

または



(Ic)

10

【式中、残りの可変基は、実施形態 1 で定義されたとおりである。】

で示される、実施形態 1 の化合物。

【0305】

実施形態 1 6

実施例 1 ～ 2 6 および表 1 の式 (I) の化合物から選択される化合物、または互変異性体またはその N-オキシド、またはそれらそれぞれの同位体異性体、またはそれらそれぞれのプロドラッグ、またはそれらの立体異性体、またはそれらそれぞれの薬学的に許容される塩、またはそれらそれぞれの溶媒和物。

【0306】

20

実施形態 1 7

実施形態 2 ～ 1 6 のいずれか 1 つの化合物、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、を含む組成物。

【0307】

実施形態 1 8

アベルソンタンパク質 (ABL1)、アベルソン関連タンパク質 (ABL2)、または、キメラタンパク質 BCR-ABL1 からなる群から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、有効量の実施形態 2 ～ 1 6 のいずれか 1 つの化合物、または実施形態 1 7 の組成物を、タンパク質に接触させることを含む、方法。

【0308】

30

実施形態 1 9

BCR-ABL1 活性の調節によって、疾患の病態および／または症状を予防、抑制または改善する、患者における疾患の治療方法であって、治療有効量の実施形態 2 ～ 1 6 のいずれか 1 つの化合物、または実施形態 1 7 の組成物を、患者に投与することを含む、方法。

【0309】

実施形態 2 0

治療有効量の実施形態 2 ～ 1 6 のいずれか 1 つの化合物、または実施形態 1 7 の組成物を患者に投与することを含む、患者における白血病を治療する方法であって、白血病が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、または急性リンパ芽球性白血病 (ALL) である、方法。

40

【0310】

実施形態 2 1

白血病が、CML または ALL であり、該方法は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、およびバフェチニブから選択される治療有効量の化合物を投与することをさらに含む、実施形態 2 0 の方法。

【0311】

実施形態 2 2

CML が、イマチニブ、ニロチニブ、およびダサチニブのうちの 1 つまたは複数による治療などの、標準治療に対して耐性がある、実施形態 2 0 または 2 1 の方法。

50

【0312】

実施形態23

AMLが、骨髄異形成症候群(MDS)または骨髄増殖性腫瘍(MPN)の後に発症する二次性AMLである、実施形態20または21の方法。

【実施例】

【0313】

以下の略語は、本願に関連し得るものである。

略語

Ac：アセチル

Bn：ベンジル

Bu：ブチル

Bz：ベンゾイル

CMC：カルボキシメチルセルロース

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMEDA：N，N'-ジメチルエチレンジアミン

DSC：N，N'-ジスクシンイミジルカーボネート、または、ビス(2，5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート

dppf：1，1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

Et：エチル

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1，2，3-トリアゾロ[4，5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、

NBS：N-ブロモスクシンイミド

PEG：ポリエチレングリコール

PMB：パラメトキシベンジル

Pr：プロピル

Py：ピリジン

rt：室温

TEA：トリエチルアミン

TBDS：ターシャリーブチルジフェニルシリル

TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド

THF：テトラヒドロフラン

TMS：トリメチルシリル

TFA：トリフルオロ酢酸

Ts：トシル

Xphos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，4'，6'-トリイソプロピルビフェニル

【0314】

合成例

式(I)の化合物の製造：合成スキーム

式(I)の化合物の実施例において以下に示されるように、特定の実施形態の例において、式(I)の化合物は、以下の一般法によって製造される。一般法は、本発明の特定の化合物の合成を表すものであるが、以下の一般法、および当業者に知られた他の方法は、本明細書に記載される、すべての化合物およびサブクラス、およびそれらの各化合物のスピーシーズに適用できることが理解される。

【0315】

スキーム1

10

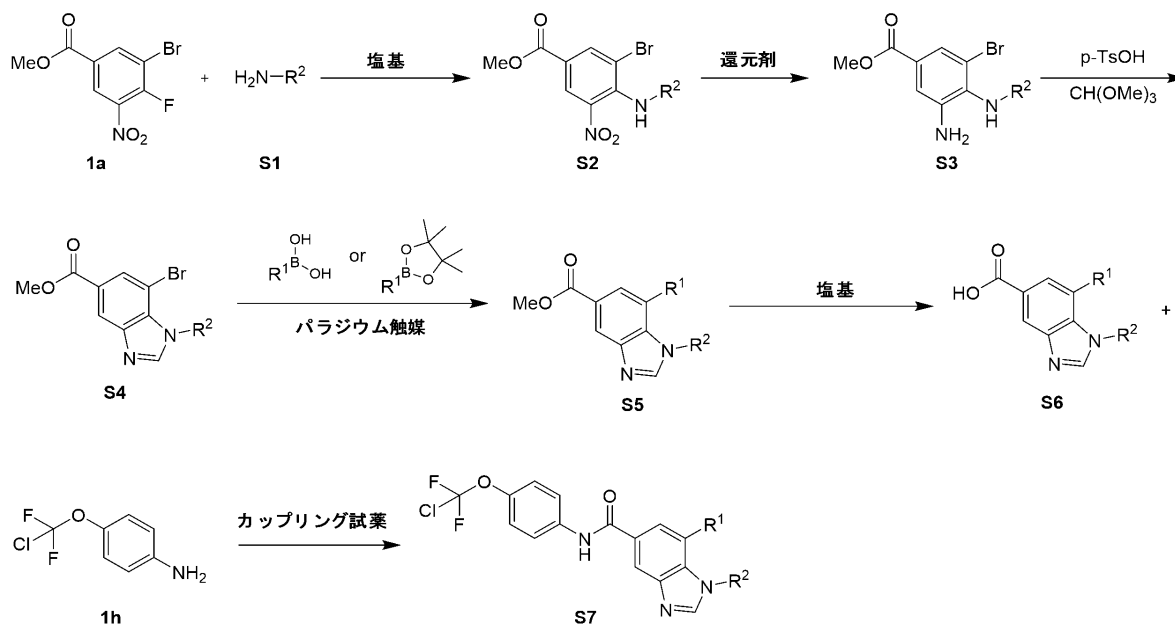
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

[式中、 R^1 および R^2 は、式 (I) の化合物において定義されたとおりである。]

20

式 (S 7) の化合物は、スキーム 1 に示す一般合成法によって製造することができる。これに限定されるものではないがトリエチルアミンなどの塩基を含む、エタノールなどの適切な溶媒中で、約室温から還流の温度で、30分から8時間の時間、様々な第1級アミン (S 1) で 1 a を処理することにより、容易に、ニトロアニリン (S 2) を製造することができる。フェニレンジアミン (S 3) は、これに限定されるものではないが酢酸などの溶媒中で、約室温から還流の温度で、約1時間からの時間で、これに限定されるものではないが鉄などの還元剤を用いて、ニトロアニリン (S 2) の還元によって、形成することができる。フェニレンジアミン (S 3) からベンズイミダゾール (S 4) への環化は、これに限定されるものではないが p-TsOH などの酸の存在下で、これに限定されるものではないがオルトギ酸トリメチルなどの試薬を用いて、約室温から100℃の温度、約10分から1時間の時間で、実施することができる。式 (S 5) の化合物は、臭化物 (S 4) から、これに限定されるものではないが [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒条件下、水および無機塩基 (これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど) の存在下、有機溶媒 (これに限定されるものではないが、1, 4-ジオキサンなど) 中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。エステル (S 5) を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび/またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源によって処理することにより、式 (S 6) のカルボン酸が得られる。カルボン酸 (S 6) を、これに限定されるものではないが、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬で、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、および、アミン (1 h) で反応させることにより、式 (S 7) のアミドが得られる。

30

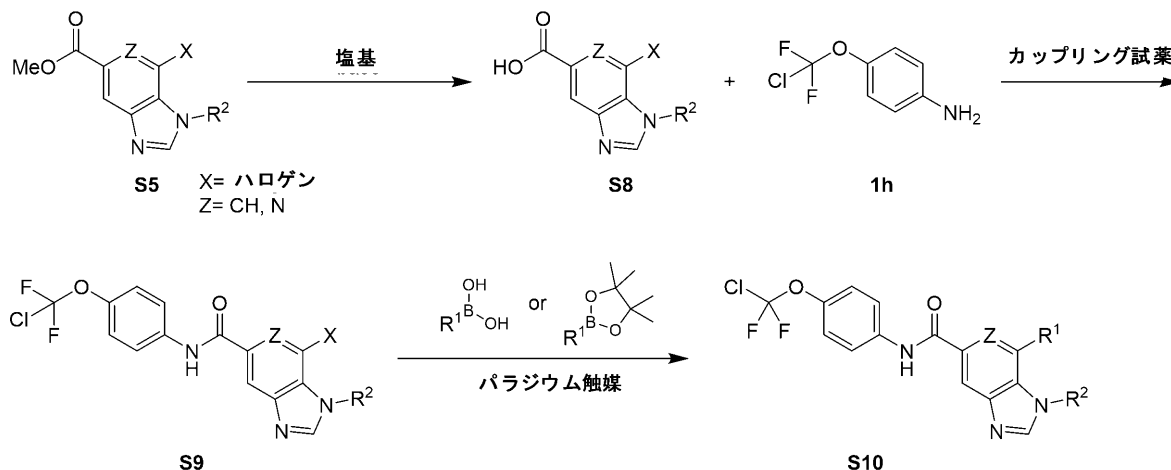
40

【0 3 1 6】

スキーム 2

50

【化 1 2 0】



【式中、R¹およびR²は、式(I)の化合物において定義されたとおりであり；Xは、ハロゲンであり；および、Zは、CH、またはNである。】

式(S10)の化合物は、スキーム2に示す一般合成法によって製造することができる。エステル(S5)を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で、処理することにより、式(S8)のカルボン酸が得られる。カルボン酸(S8)を、これに限定されるものではないが、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、および、アミン(1h)で反応させることにより、式(S9)のアミドが得られる。式(S10)の化合物は、ハライド(S9)から、これに限定されるものではないが[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒条件下、水および無機塩(これに限定されるものではないが炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど)の存在下、有機溶媒(これに限定されるものではないが1,4-ジオキサンなど)中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。

【0317】

スキーム3

10

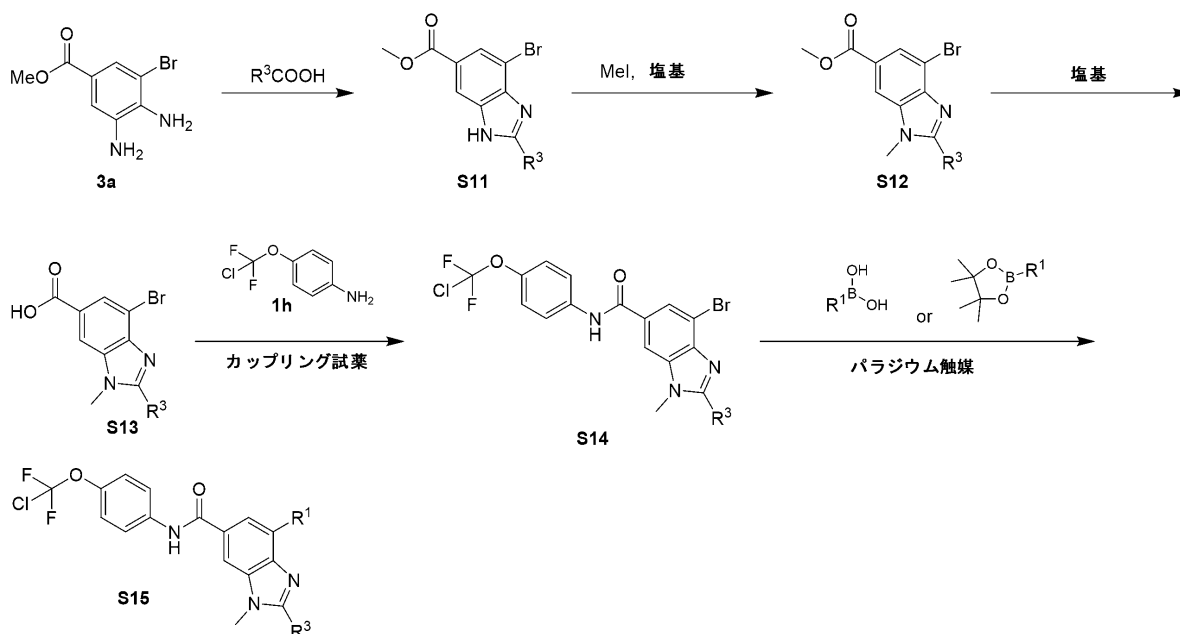
20

30

40

50

【化 1 2 1】



〔式中、 R^1 および R^3 は、式 (I) の化合物で定義されたとおりである。〕

式 (S 1 5) の化合物は、スキーム 3 に示す一般合成法によって製造することができる。化合物 (3 a) を、約 80°C ~ 130°C の温度、約 1 時間から 2 時間、様々なカルボン酸で処理することにより、式 (S 1 1) のベンズイミダゾールが得られる。ベンズイミダゾール (S 1 1) を、これに限定されるものではないが炭酸カリウムなどの塩基の存在下、これに限定されるものではないが N, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、約 50°C の温度で、約 3 時間、ヨウ化メチルで処理することにより、ベンズイミダゾール (S 1 2) が得られる。エステル (S 1 2) を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが、水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で処理することにより、式 (S 1 3) のカルボン酸が得られる。カルボン酸 (S 1 3) を、これに限定されるものではないが N, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、約室温で、約 30 分間、これに限定されるものではないが 1-〔ビス(ジメチルアミノ)メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、およびアミン (1 h) と反応させることにより、式 (S 1 4) のアミドが得られる。式 (S 1 5) の化合物は、臭化物 (S 1 4) から、これに限定されるものではないが〔1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒条件下、水、および、無機塩(これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど)の存在下、有機溶媒(これに限定されるものではないが、1, 4-ジオキサンなど)中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。

【0 3 1 8】

スキーム 4

10

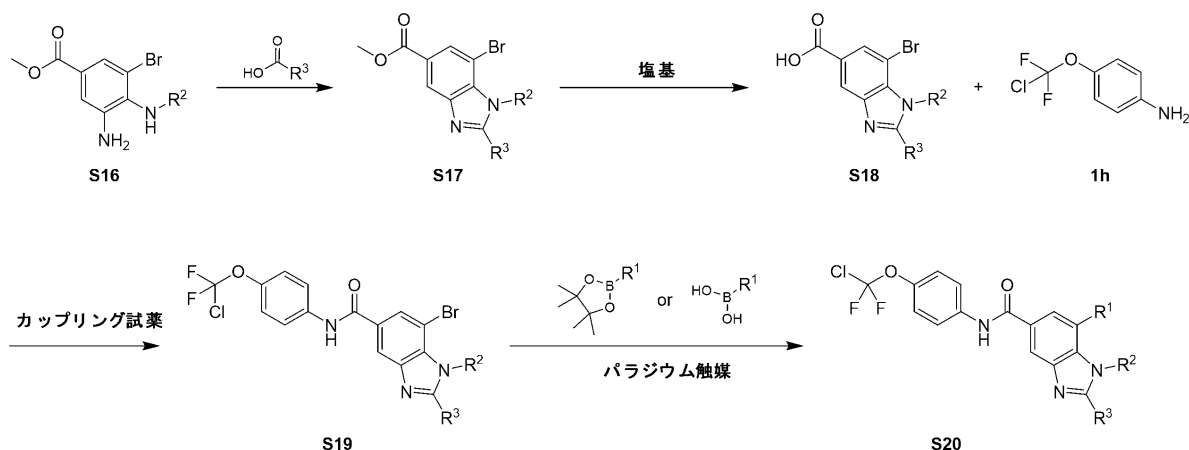
20

30

40

50

【化 1 2 2】



[式中、R¹、R²およびR³は、式(I)の化合物において定義されたとおりである。]

式(S20)の化合物は、スキーム4に示す一般合成法によって製造することができる。式(S16)の置換フェニレンジアミンを、約80℃～130℃の温度で、約1時間から2時間、様々なカルボン酸で処理することにより、式(S17)のベンズイミダゾールが得られる。エステル(S17)を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で処理することにより、式(S18)のカルボン酸が得られる。カルボン酸(S18)を、これに限定されるものではないがN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、約室温で、約30分間、これに限定されるものではないが1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、および、アミン(1h)と反応させることにより、(S19)のアミドが得られる。式(S20)の化合物は、臭化物(S19)から、これに限定されるものではないが[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒条件下、水、および、無機塩(これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど)の存在下、有機溶媒(これに限定されるものではないが、1,4-ジオキサンなど)中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。

【0319】

スキーム5

10

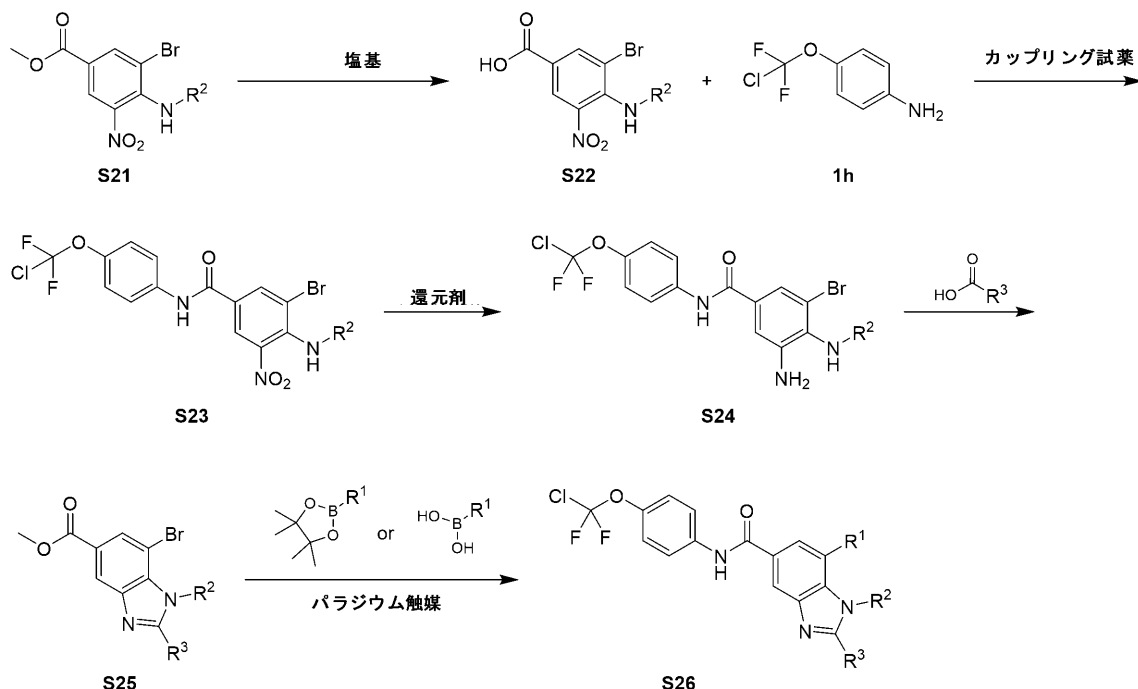
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

20

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物において定義されたとおりである。〕

式(S26)の化合物は、スキーム5に示す一般合成法によって製造することができる。エステル(S21)を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で処理することにより、式(S22)のカルボン酸が得られる。カルボン酸(S22)を、これに限定されるものではないがN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、室温から50℃の温度で、約2時間、これに限定されるものではないが1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、および、アミン(1h)と反応させることにより、式(S23)のアミドが得られる。フェニレンジアミン(S24)は、これに限定されるものではないが鉄などの還元剤を用いて、これに限定されるものではないが酢酸などの溶媒中、約35℃の温度で、約3時間、ニトロアニリン(S23)の還元により、形成することができる。式(S24)の置換フェニレンジアミンを、約80℃～130℃の温度で、約1時間から2時間、様々なカルボン酸で処理することにより、式(S25)のベンズイミダゾールが得られる。式(S26)の化合物は、臭化物(S25)から、これに限定されるものではないが[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒条件下、水、および、無機塩(これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど)の存在下、有機溶媒(これに限定されるものではないが、1,4-ジオキサンなど)中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。

30

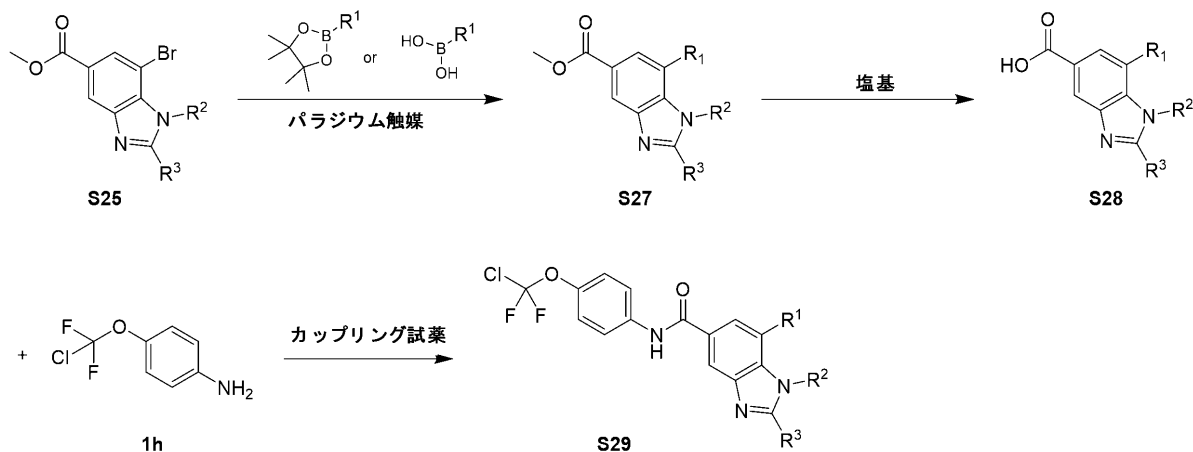
40

【0320】

スキーム6

50

【化 1 2 4】



10

[式中、R¹、R²およびR³は、式(I)の化合物において定義されたとおりである。]

式(S29)の化合物は、スキーム6に示す一般合成法によって製造することができる。式(S27)の化合物は、臭化物(S25)から、これに限定されるものではないが[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒条件下、水、および、無機塩(これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど)の存在下、有機溶媒(これに限定されるものではないが、1,4-ジオキサンなど)中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。エステル(S27)を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で処理することにより、式(S28)のカルボン酸が得られる。カルボン酸(S28)を、これに限定されるものではないがN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、室温から50℃の温度で、約2時間、これに限定されるものではないが1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、および、アミン(1h)と反応させることにより、式(S29)のアミドが得られる。

20

30

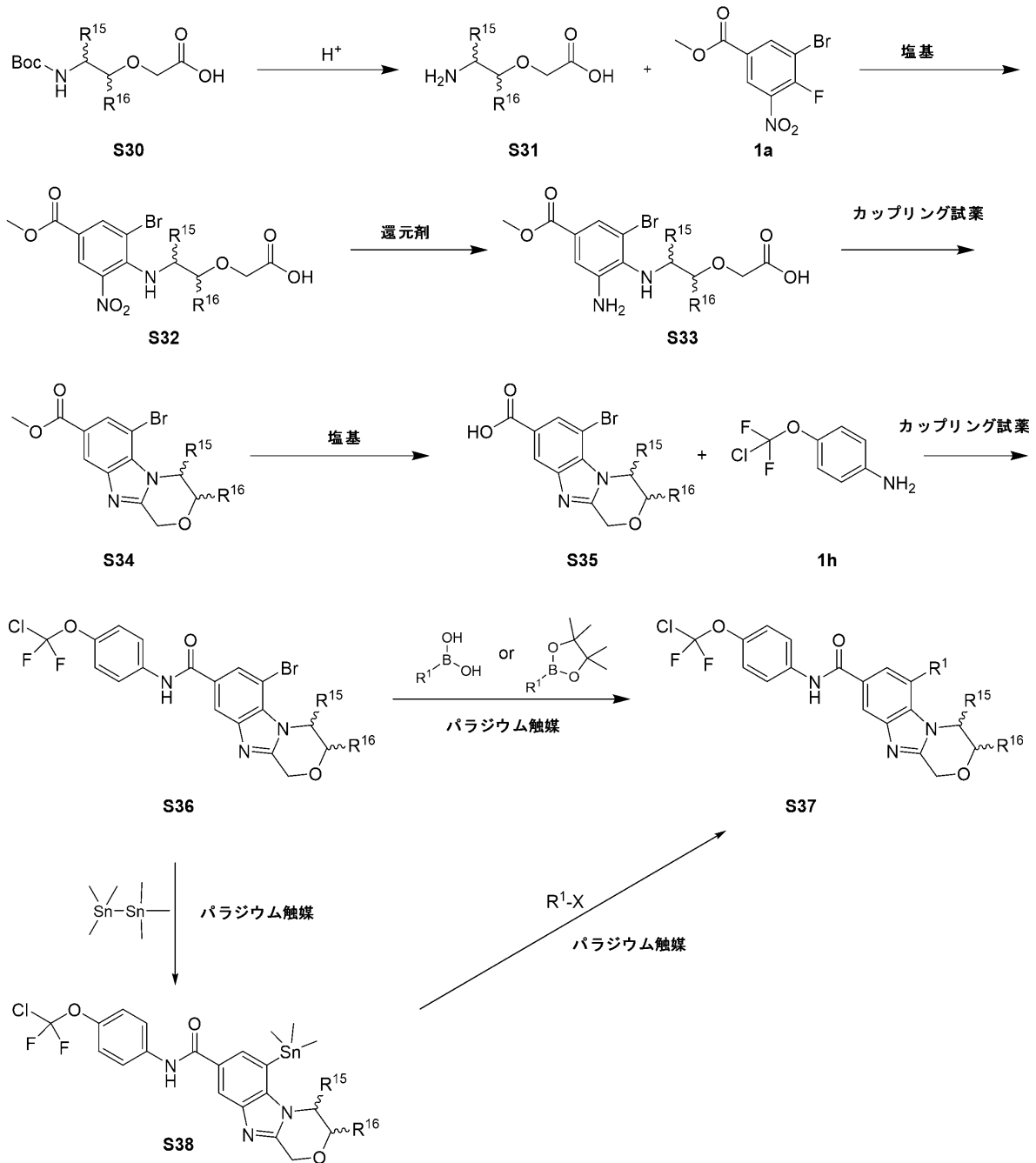
【0321】

スキーム7

40

50

【化 1 2 5】



〔式中、 R^1 は、式(I)の化合物において定義されたとおりであり；Xは、ハライドであり；および、本明細書において、 R^{15} および R^{16} は、任意の置換基である。〕

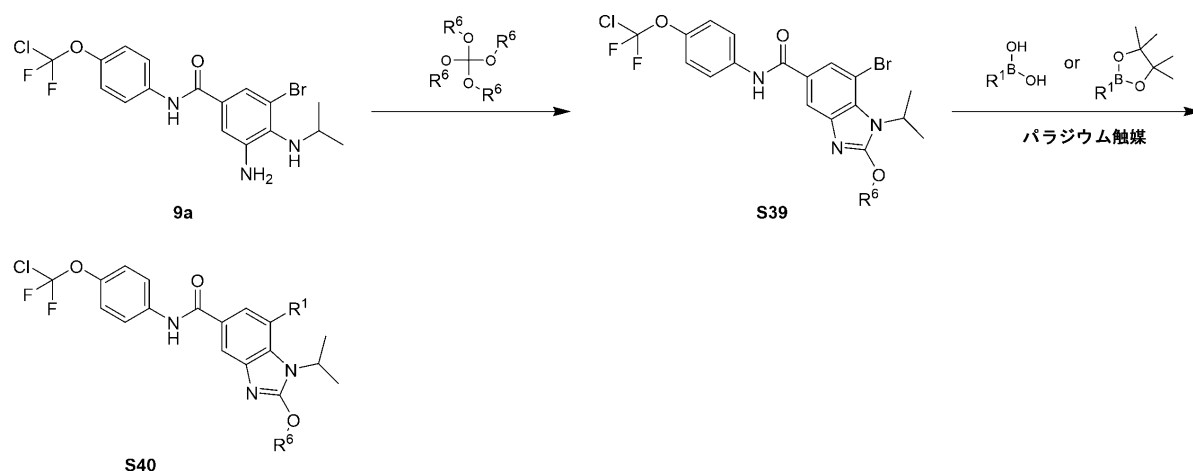
式(S38)の化合物は、スキーム7に示す一般合成法によって製造することができる。これに限定されるものではないが塩酸などの酸の存在下、これに限定されるものではないが酢酸エチルなどの有機溶媒中、約15℃の温度、約2時間で、式(S30)の化合物は、式(S31)の化合物に変換することができる。アミン(S31)を、約15℃の温度で、約1時間、エタノールなどの適切な溶媒中、(1a)で、これに限定されるものではないがトリエチルアミンなどの塩基とともに、処理することにより、容易に、ニトロアニリン(S32)を得ることができる。フェニレンジアミン(S33)は、これに限定されるものではないが鉄などの還元剤を用いて、これに限定されるものではないが酢酸などの溶媒中で、約室温から還流の温度で、約1時間からの時間で、ニトロアニリン(S32)の還元により、形成することができる。カルボン酸(S33)を、これに限定されるものではないがN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、約室温の温度で、16時

間、これに限定されるものではないが 1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬で、これに限定されるものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基とともに、反応させることにより、式 (S 3 4) のベンズイミダゾールが得られる。エステル (S 3 4) を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で処理することにより、式 (S 3 5) のカルボン酸が得られる。カルボン酸 (S 3 5) を、これに限定されるものではないが N, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、約 40 °C の温度で、約 6 時間、これに限定されるものではないが、1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがピリジンなどの塩基、および、アミン (1 h) と反応させることにより、式 (S 3 6) のアミドが得られる。式 (S 3 7) の化合物は、臭化物 (S 3 6) から、これに限定されるものではないが [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒条件下、水、および、無機塩 (これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど) の存在下、有機溶媒 (これに限定されるものではないが、1, 4-ジオキサンなど) 中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。あるいは、式 (S 3 7) の化合物は、スティールカップリングにより製造することができる。臭化物 (S 3 6) は、これに限定されるものではないがパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒条件下、これに限定されるものではないがトルエンなどの有機溶媒中、高温で、スタンナン化合物 (S 3 8) に変換される。スタンナン化合物 (S 3 8) は、これに限定されるものではないがパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒条件下、これに限定されるものではないが DMSO などの有機溶媒中、高温で、様々なアリールまたはヘテロアリールのハライドで処理することができる。

【0322】

スキーム 8

【化126】



〔式中、R¹およびR⁶は、式 (I) の化合物で定義されたとおりである。〕

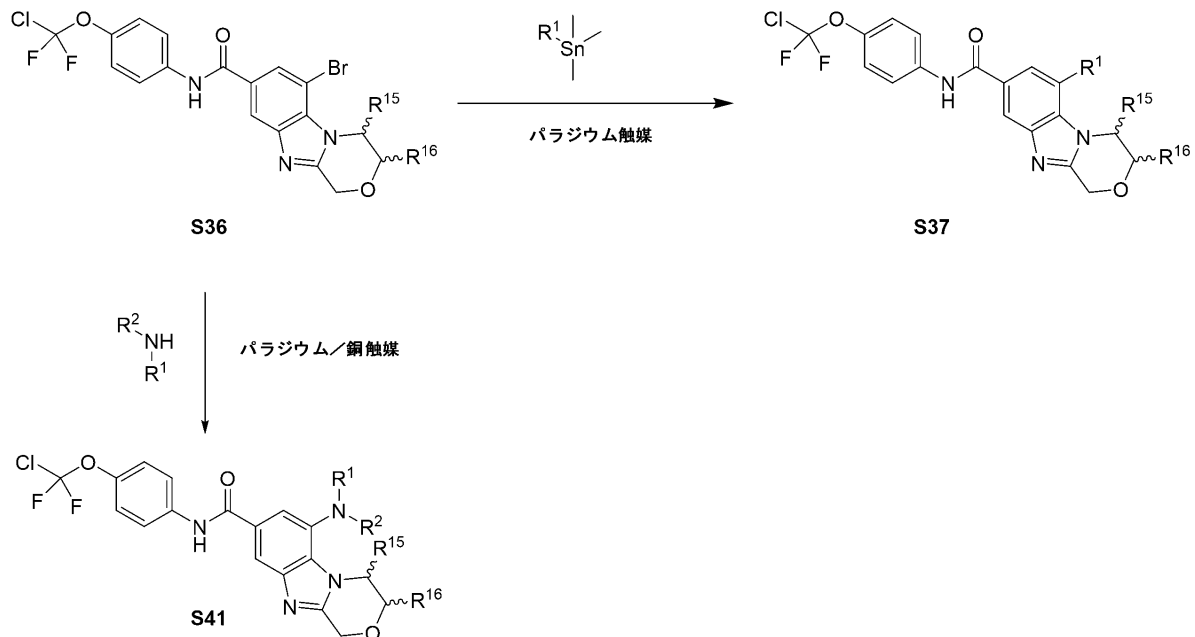
式 (S 4 0) の化合物は、スキーム 8 に示す一般合成法によって製造することができる。化合物 (S 3 8) を、約 50 °C の温度で、約 16 時間、テトラメトキシアルカンで処理することにより、式 (S 3 9) の化合物を得ることができる。式 (S 4 0) の化合物は、臭化物 (S 3 9) から、これに限定されるものではないが [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒条件下、水

、および、無機塩（これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど）の存在下、有機溶媒（これに限定されるものではないが、1,4-ジオキサンなど）中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。

【0323】

スキーム 9

【化127】



【式中、 R^1 および R^2 は、式(I)の化合物において定義されたとおりであり；および、 R^{15} および R^{16} は、任意の置換基である。】

式(S37およびS41)の化合物は、スキーム9に示す一般合成法によって製造することができる。化合物(S36)を、これに限定されるものではないがトルエンなどの有機溶媒中、高温で、これに限定されるものではないが、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒条件下、様々なアリールおよびヘテロアリールのスタンナン化合物で処理することにより、化合物(S37)が得られる。加えて、臭化物(S36)を、これに限定されるものではないがテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、高温で、これに限定されるものではないが、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネートまたは $(Bu_4NCuI_2)_2$ などの、パラジウム触媒または銅条件下、様々なアミンで処理することにより、式(S41)の化合物が得られる。

【0324】

スキーム 10

10

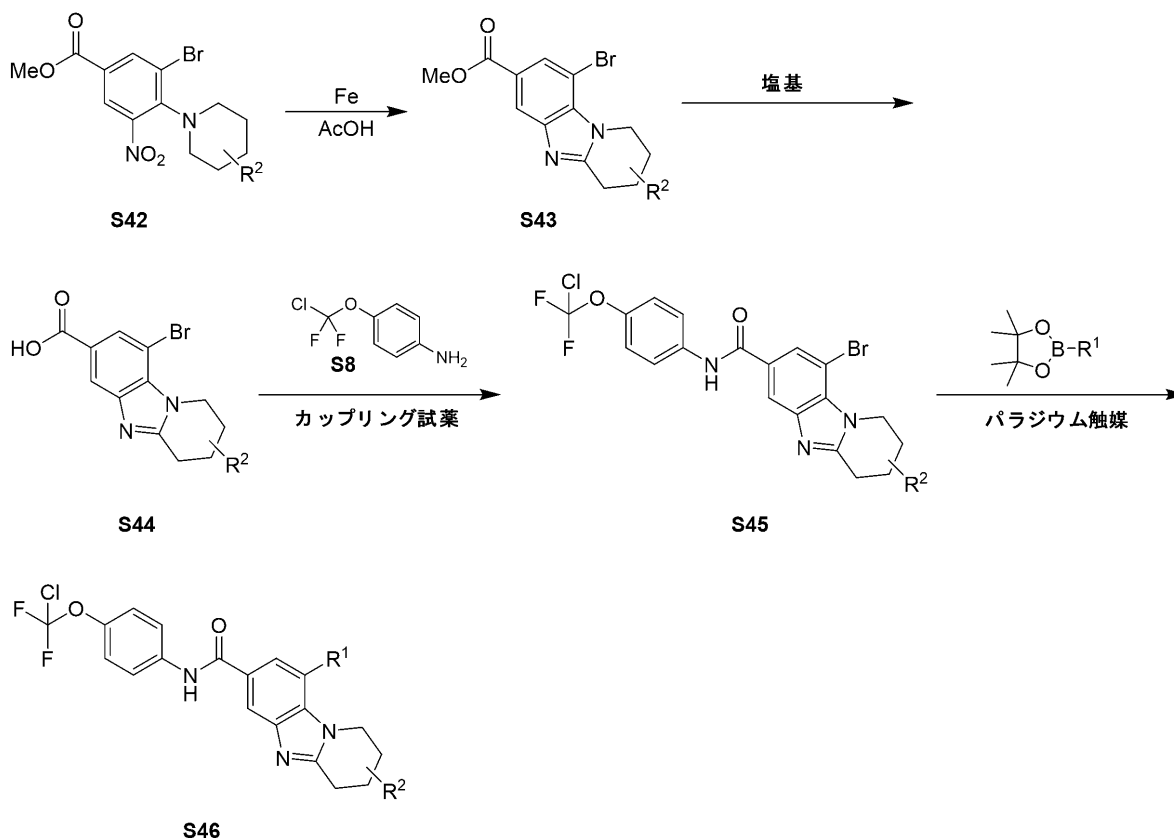
20

30

40

50

【化 1 2 8】



【式中、 R^1 および R^2 は、式（I）の化合物において定義されたとおりである。】

式（S 4 6）化合物は、スキーム 1 0 に示す一般合成法によって製造することができる。鉄および酢酸の存在下、化合物（S 4 2）は、環化して、式（S 4 3）の化合物が得られる。エステル（S 4 3）を、水、および、これに限定されるものではないがメタノールおよび／またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒の存在下、これに限定されるものではないが水酸化リチウムなどの水酸化物供給源で処理することにより、式（S 4 4）のカルボン酸が得られる。カルボン酸（S 4 4）を、これに限定されるものではないが N，N－ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、約 4 0℃の温度で、約 6 時間、これに限定されるものではないが 1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1 H－1，2，3－トリアゾロ[4，5－b]ピリジニウム 3－オキシド ヘキサフルオロホスフェートなどのカップリング試薬、これに限定されるものではないがピリジンなどの塩基、および、アミン（1 h）と反応させることにより、式（S 4 5）のアミドが得られる。式（S 4 6）の化合物は、臭化物（S 4 5）から、これに限定されるものではないが[1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒条件下、水、および、無機塩（これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなど）の存在下、有機溶媒（これに限定されるものではないが、1，4－ジオキサンなど）中、高温で、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリックのボロン酸またはボロン酸エステルで処理することにより、製造することができる。

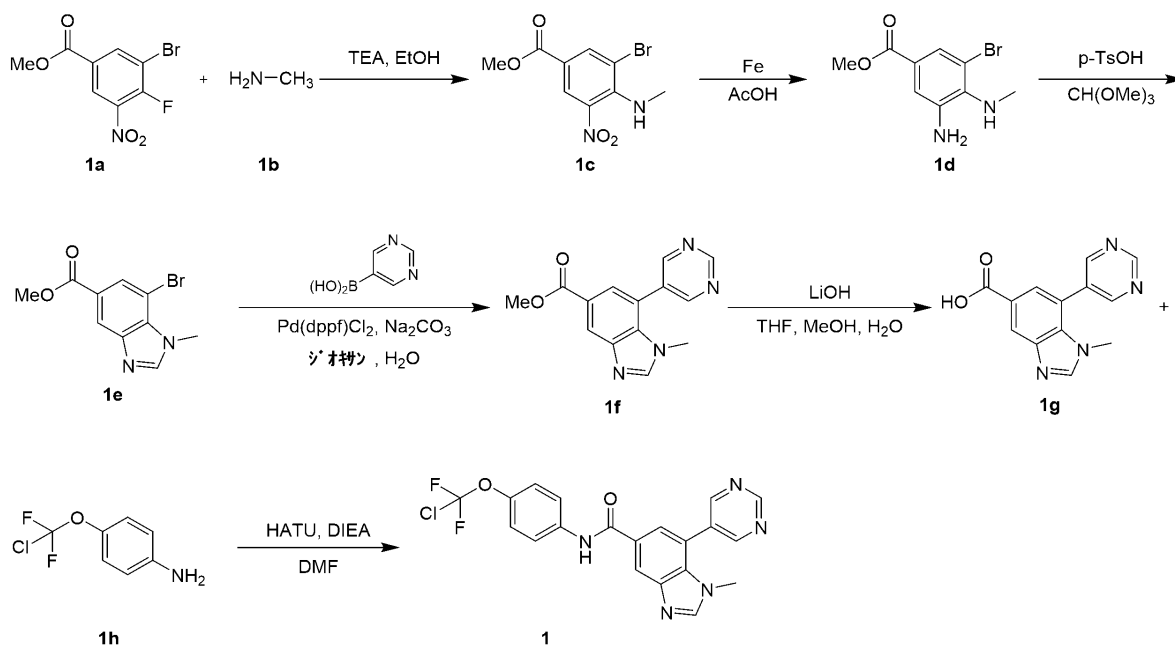
【0 3 2 5】

実施例 1（一般法 A）

N－（4－（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）－1－メチル－7－（ピリミジン－5－イル）－1 H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム 1 に従って製造した。この一般法 A は、スキーム 1 を例示しており、および、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

【化 1 2 9】



10

【0 3 2 6】

メチル 3-ブromo-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (1c)

メチル 3-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロベンゾエート (1a、3g、10.79mmol、1eq)、および、メチルアミン塩酸塩 (1b、874.23mg、12.95mmol、1.2eq) の EtOH (50mL) 溶液に、TEA (3.28g、32.37mmol、4.51mL、3eq) を加えた。混合物を、15℃で、12時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=5：1、 $R_f=0.50$) において極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を水で希釈し、そして、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、および、減圧下で濃縮して、黄色の固体として、1cを得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (d, $J=5.5$ Hz, 3H).

【0 3 2 7】

メチル 3-アミノ-5-ブromo-4-(メチルアミノ)ベンゾエート (1d)

メチル 3-ブromo-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (1c、1.5g、5.19mmol、1eq) の AcOH (20mL) 溶液に、15℃で、Fe (2.90g、51.89mmol、10eq) を、一度に、加えた。混合物を、15℃で、1時間、撹拌した。他のバッチの Fe (869.31mg、15.57mmol、3eq) を、15℃で、一度に加え、混合物を、35℃で、1時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 $R_f=0.30$) により、1c は完全に消費されたことが示され、および、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。酢酸エチル (100mL) を加えた。有機層を、 H_2O (50mL×2)、飽和 NaHCO_3 (30mL×4) および食塩水 (30mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。褐色の油として、化合物 1d を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 2.81-2.72 (m, 3H).

【0 3 2 8】

メチル 7-ブromo-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (1e)

50

メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(メチルアミノ)ベンゾエート (1 d、0.1 g、0.386 mmol、1 eq) のトリメトキシメタン (15 mL) 溶液に、p-TsOH (6.65 mg、0.039 mmol、0.1 eq) を加えた。混合物を、100℃で、1時間攪拌した。LCMSにより、1 dは完全に消費されたことが示され、および、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を濃縮し、酢酸エチル (20 mL) を加えた。有機層を、飽和NaHCO₃ (5 mL) および食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、および、真空で濃縮して、白色の固体として、1 eを得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 3H).

【0329】

メチル 1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (1 f)

メチル 7-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (1 e、0.1 g、0.372 mmol、1 eq)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸 (92.09 mg、0.743 mmol、2 eq) の混合物を含む、ジオキサン (5 mL) およびH₂O (0.3 mL) に、N₂下、Pd(dppf)Cl₂ (19.03 mg、0.026 mmol、0.07 eq)、Na₂CO₃ (78.77 mg、0.743 mmol、2 eq) を加えた。混合物を、100℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、1 eの残存が示され、および、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、ろ過し、および、濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール=9：1) により精製した。褐色の固体として、化合物1 fを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

【0330】

1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (1 g)

メチル 1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (1 f、0.045 g、0.168 mmol、1 eq) の、THF (2 mL)、MeOH (2 mL) およびH₂O (1 mL) の溶液に、N₂下、15℃で、LiOH·H₂O (14.08 mg、0.335 mmol、2 eq) を加えた。混合物を、15℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、1 fは完全に消費されたことが示され、および、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、HCl水 (1 M) で、pH=5に調整し、濃縮して、褐色の固体として、粗製の生成物1 gを得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0331】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (1)

1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (1 g、0.04 g、0.157 mmol、1 eq)、および、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (33.50 mg、0.173 mmol、1.1 eq)、HATU (71.79 mg、0.189 mmol、1.2 eq) の、DMF (1 mL) 溶液に、15℃で、DIEA (61.00 mg、0.472 mmol、82.21 μL、3 eq) を加えた。混合物を、15℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、1 gは完全に消費されたことが示され、および、目的の質量が検出された。混合物を濃縮し、得られた残渣を、分取HPLC (FA条件、カラム：Luna C18 100*30 5 μ; 移動相：[水 (0.225% FA) - ACN] ; B% : 35% - 50%、14分) により精製して、黄色の固体として、表題の化合物1を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.31 (s, 1H),

10

20

30

40

50

9.06 (s, 2H), 8.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H).

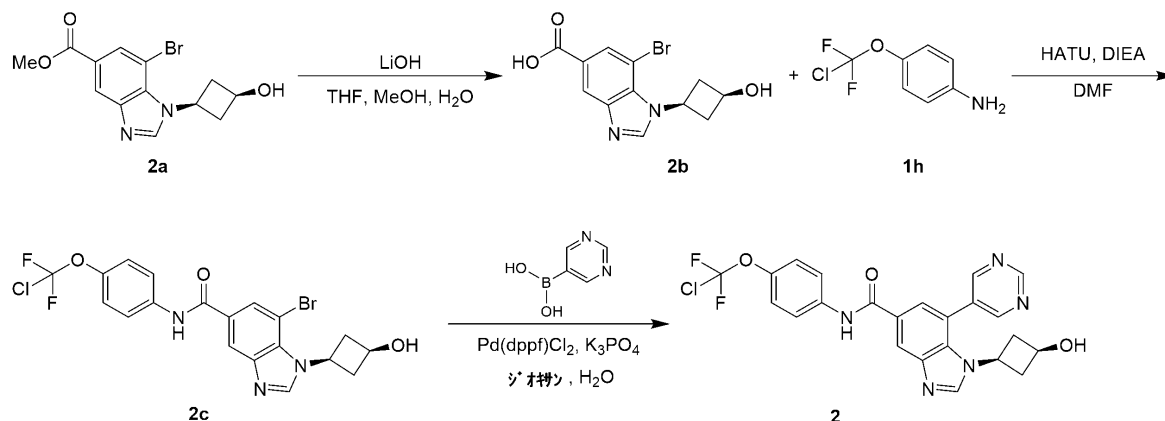
【0332】

実施例2（一般法B）

N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1-（（1s, 3s）-3-ヒドロキシシクロブチル）-7-（ピリミジン-5-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム2に従って製造した。この一般法Bは、スキーム2を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

【化130】



【0333】

7-ブロモ-1-（（1s, 3s）-3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸（2b）

メチル 7-ブロモ-1-（（1s, 3s）-3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート（1eと同様の方法により合成される；2a、140mg、0.431mmol、1eq）を含む、THF（2mL）、MeOH（2mL）およびH₂O（1mL）の溶液に、LiOH・H₂O（27.10mg、0.646mmol、1.5eq）を加えた。混合物を、15℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、2aは完全に消費されたことが示され、および、目的のMSが検出された。水相を、HCl水の添加によって、pH=5に酸性化した。混合物を、ろ過し、真空中で濃縮し、白色の固体として、化合物2bを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (br s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.19 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 5.37 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H) 4.94-5.07 (m, 1H) 4.01-4.11 (m, 1H) 2.86-2.95 (m, 2H) 2.37-2.44 (m, 2H).

【0334】

7-ブロモ-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1-（（1s, 3s）-3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（2c）

7-ブロモ-1-（（1s, 3s）-3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸（2b、100mg、0.321mmol、1eq）、および、4-〔クロロ（ジフルオロ）メトキシ〕アニリン（74.66mg、0.386mmol、1.2eq）の、DMF（2mL）溶液に、HATU（146.65mg、0.386mmol、1.2eq）、および、DIEA（83.08mg、0.643mmol、111.97 μ L、2eq）を加えた。混合物を、15℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、2bは完全に消費されたことが示され、および、目的のMSが検出された。混合物を水（3mL）で希釈し、EtOAc（10mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（3mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃

縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール＝10：1) により精製して、白色の固体として、2cを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 5.37 (d, J = 6.4 Hz, 1 H) 4.96-5.08 (m, 1 H) 4.01-4.13 (m, 1 H) 2.89-2.98 (m, 2 H) 2.36-2.43 (m, 2 H).

【0335】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (2)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (2c、40mg、0.082mmol、1eq)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸 (20.37mg、0.164mmol、2eq) の、ジオキサン (3mL) およびH₂O (0.3mL) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (6.01mg、8.22μmol、0.1eq)、および、K₃PO₄ (52.34mg、0.247mmol、3eq) を加えた。混合物を、100℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、2cは完全に消費されたことが示され、および、目的のMSが検出された。水相を、H₂O (5mL) および酢酸エチル (5mL×3) により抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。混合物を、分取HPLC (NH₄HCO₃条件、カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 10μ; 移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%：25%-45%、10分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物2を得た。

MS massの計算値 [M+H]⁺ (C₂₃H₁₈O₃N₅ClF₂) として m/z 486.1, LCMS検出値 m/z 486.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.62 (s, 1 H) 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 5.21 (d, J = 6.6 Hz, 1 H) 3.97 (quin, J = 8.0 Hz, 1 H) 3.66 (sxt, J = 7.1 Hz, 1 H) 2.06-2.16 (m, 4 H).

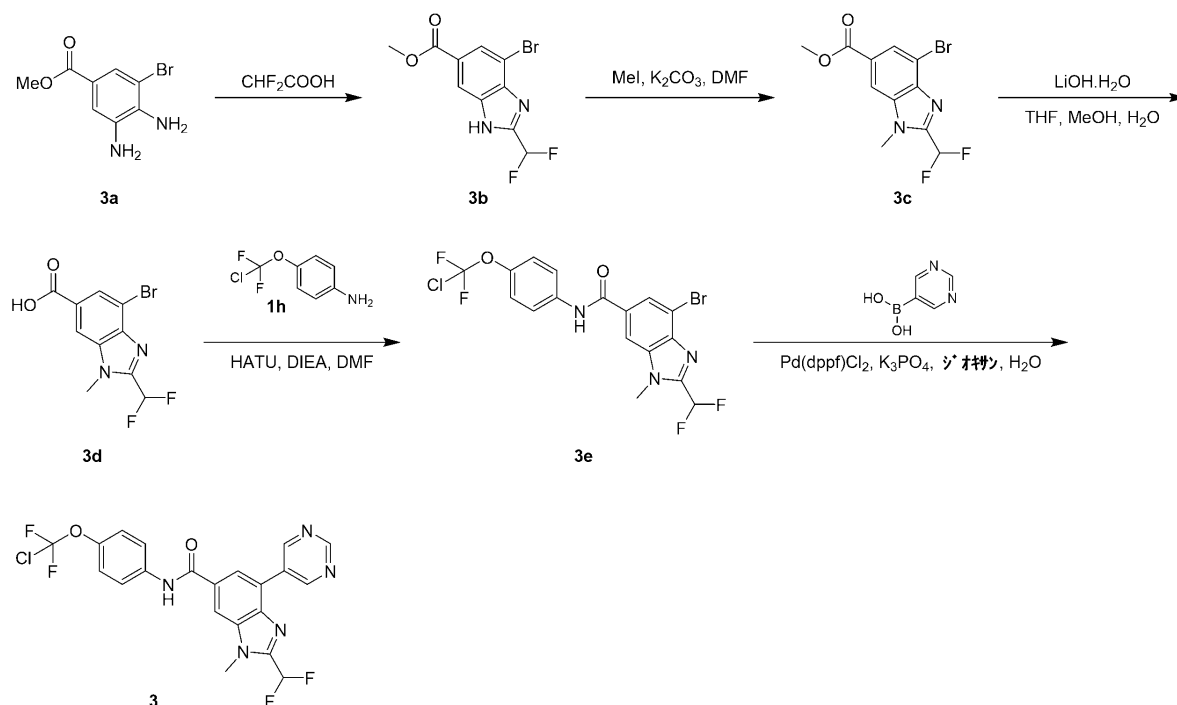
【0336】

実施例3 (一般法C)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム3に従って製造した。この一般法Cは、スキーム3を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

【化 1 3 1】



10

20

【0 3 3 7】

メチル 4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (3b)

メチル 3,4-ジアミノ-5-ブromoベンゾエート (1dと同様の方法により合成される; 3a、0.2g、0.816mmol、1eq)を、 CHF_2COOH (3mL)に溶解した。混合物を、130℃で、1時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1)により、出発物質が消費されることが示され、LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (10mL)に溶解した。有機層を、 NaHCO_3 水 (5mL×3)で洗浄し、その後、濃縮し、褐色の固体として、3bを得た。粗製の生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

30

【0 3 3 8】

メチル 4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (3c)

メチル 4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (3b、200mg、0.656mmol、1eq)のDMF (2mL)の溶液に、 K_2CO_3 (271.82mg、1.97mmol、3eq)、およびMeI (930.52mg、6.56mmol、408.12μL、10eq)を加えた。混合物を、50℃で、10時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2：1)により、出発物質が消費されることが示された。混合物を濃縮し、残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=2：1)により精製して、黄色の固体として、3cを得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.24 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.17-6.85 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

【0 3 3 9】

4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (3d)

メチル 4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (3c、115mg、0.36mmol、1eq)の、THF (3mL)、MeOH (2mL)および H_2O (1mL)の溶液に、25℃で、

50

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30.24 mg, 0.721 mmol, 2 eq) を加えた。混合物を、50℃で、2時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝2：1) により、出発物質が消費されたことが示された。混合物を濃縮し、HCl水 (1M) を pH＝3～4 になるまで加えた。懸濁液をろ過し、固体を H_2O (1 mL) で洗浄し、乾燥して、黄色の固体として、3d を得た。粗製の生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70-7.32 (m, 1H), 4.02 (s, 3H).

【0340】

4-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (3e)

4-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (3d, 110 mg, 0.361 mmol, 1 eq) の DMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (93.20 mg, 0.721 mmol, 125.61 μL , 3 eq)、および、HATU (205.65 mg, 0.541 mmol, 1.2 eq) を加えた。混合物を、25℃で、0.5時間、撹拌し、その後、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h, 83.76 mg, 0.433 mmol, 1.2 eq) を加えた。反応混合物を、25℃で、3.5時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝3：1) により、出発物質が消費されたことが示され、および、LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル＝1：1) によるカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として、3eを得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.18-6.88 (m, 1H), 4.07 (s, 3H).

【0341】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (3)

4-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (3e, 100 mg, 0.208 mmol, 1 eq)、およびピリミジン-5-イル硼酸 (51.56 mg, 0.416 mmol, 2 eq) の、ジオキサン (4 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、 N_2 下、 K_3PO_4 (132.49 mg, 0.624 mmol, 3 eq)、および Pd(dppf) Cl_2 (15.22 mg, 0.021 mmol, 0.1 eq) を加えた。混合物を、 N_2 下、100℃で、4時間、撹拌した。LCMSにより、出発物質が消費されたことが示され、および、目的の生成物が検出された。混合物を水にそそぎ込み、そして、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣を、分取HPLC (NH_4HCO_3 条件、カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 10 μ ；移動相：[水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B%：30%-50%、10分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物3を得た。

MS massの計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2$) として m/z 480.1, LCMS検出値 m/z 480.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.55 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.69-7.37 (m, 3H), 4.08 (s, 3H).

【0342】

実施例 4

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1,2-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド

10

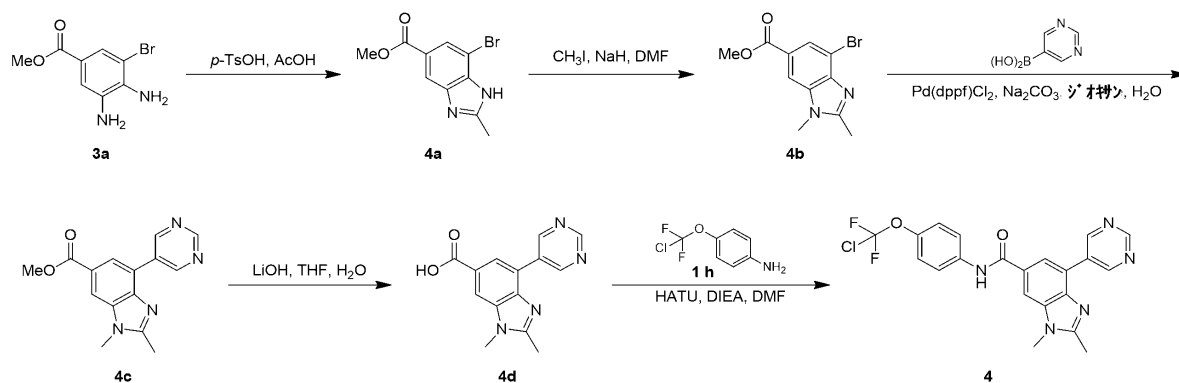
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

【0 3 4 3】

メチル 7-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (4 a)

メチル 3,4-ジアミノ-5-ブロモベンゾエート (1 dと同様の方法により合成される; 3 a、0.16 g、0.653 mmol、1 eq) の CH_3COOH (3 mL) の混合物に、20℃で、4-メチルベンゼンスルホン酸 (11.24 mg、0.065 mmol、0.1 eq) を加えた。混合物を、100℃で、3時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を水 (20 mL) にそそぎ込み、次いで、EtOAc (20 mL×3) により抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、真空中で濃縮し、褐色の油として、4 aを得た。

20

【0 3 4 4】

メチル 4-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (4 b)

メチル 7-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (4 a、0.15 g、0.557 mmol、1 eq) および NaH (44.59 mg、1.11 mmol、純度60%、2 eq) の、DMF (1 mL) の混合物に、 CH_3I (158.24 mg、1.11 mmol、69.40 μL 、2 eq) を加えた。混合物を、15℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を水 (20 mL) にそそぎ込み、次いで、EtOAc (20 mL×3) により抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、生成物を得た。残渣を、分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0：1、 $R_f=0.40$) により精製して、褐色の油として、4 bを得た。

30

【0 3 4 5】

メチル 1,2-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (4 c)

メチル 4-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (4 b、0.02 g、0.071 mmol、1 eq)、ピリミジン-5-イル-ボロン酸 (26.26 mg、0.212 mmol、3 eq)、および K_3PO_4 (44.98 mg、0.212 mmol、3 eq) の、ジオキサン (2 mL)、 H_2O (0.2 mL) の混合物に、 N_2 下、 Pd(dppf)Cl_2 (5.17 mg、7.06 μmol 、0.1 eq) を加えた。混合物を、110℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を水にそそぎ込み、そして、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、粗生成物を得た。残渣を、分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0：1、 $R_f=0.37$) により精製して、黄色の油として、4 cを得た。

40

【0 3 4 6】

1,2-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-

50

6-カルボン酸 (4d)

4c (0.015 g, 0.053 mmol, 1 eq) の、H₂O (0.5 mL)、THF (1 mL)、MeOH (1 mL) の混合物に、LiOH・H₂O (4.46 mg, 0.106 mmol, 2 eq) を加えた。混合物を、15℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を水にそそぎ込み、そして、EtOAcで抽出し、合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、赤色の固体として、4dを得た。粗製の生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0347】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1,2-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (4)

1,2-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (4d, 15 mg, 0.056 mmol, 1 eq)、および、HATU (25.51 mg, 0.067 mmol, 1.2 eq)、DIPEA (14.45 mg, 0.112 mmol, 19.48 μ L, 2 eq) の、DMF (1 mL) の混合物に、20℃で、4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]アニリン (1 h, 16.24 mg, 0.084 mmol, 1.5 eq) を加えた。混合物を、20℃で、16時間、攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を水にそそぎ込み、EtOAcで抽出し、そして、合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、粗生成物を得た。残渣を、分取HPLC (TFA条件、カラム: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100*250 mm 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN] ; B%: 25%-50%、11分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物4を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₁H₁₆ClF₂N₅O₂) として m/z 444.1, LCMS検出値 m/z 444.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.33-9.25 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

【0348】

実施例5 (一般法D)

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【0349】

表題の化合物は、スキーム4に従って製造した。この一般法Dは、スキーム4を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

10

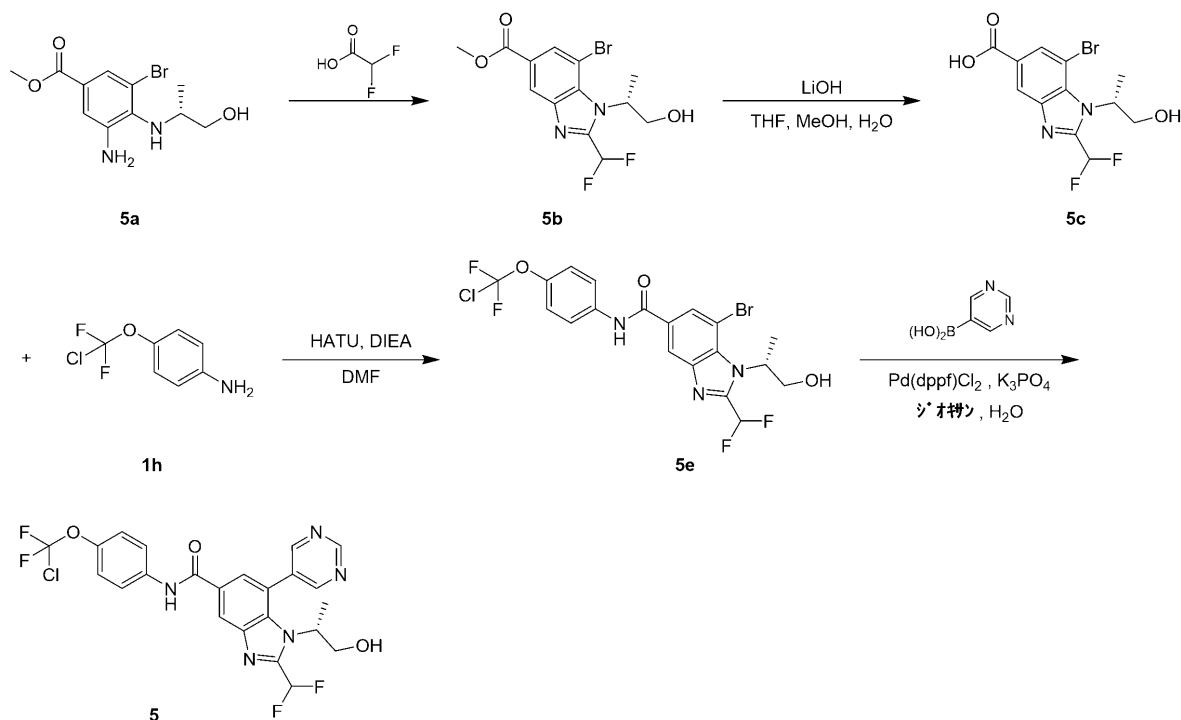
20

30

40

50

【化 1 3 3】



10

20

【 0 3 5 0】

(R)-メチル 7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (5b)

(R)-メチル 3-アミノ-5-ブromo-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ベンゾエート (1dと同様の方法により合成される; 5a、230mg、0.759mmol、1eq) の2, 2-ジフルオロ酢酸 (4.59g、0.048mmol、3mL、63eq) の溶液を、110℃で、3時間、撹拌した。LCMSにより、5aは完全に消費されたことが示され、および、目的のMSが検出された。混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1) により精製して、白色の固体として、5bを得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37-7.75 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 5.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.87 (m, 2H), 1.59 (br d, J = 7.3 Hz, 3H).

【 0 3 5 1】

(R)-7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (5c)

(R)-メチル 7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (5b、130mg、0.358mmol、1eq) の、THF (1mL)、MeOH (1mL) およびH₂O (0.5mL) の溶液に、LiOH・H₂O (30.04mg、0.716mmol、2eq) を加えた。混合物を、15℃で、2時間、撹拌した。LCMSにより、5bは完全に消費されたことが示され、そして、目的のMSが検出された。水相を、HCl水で、pH=5に酸性化し、混合物を、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。白色の固体として、化合物5cを得た。

40

【 0 3 5 2】

(R)-7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (5e)

(R)-7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2

50

ーイル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(5c、100mg、0.286mmol、1eq)、および4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン(1h、66.54mg、0.344mmol、1.2eq)の、DMF(2mL)の溶液に、HATU(130.69mg、0.344mmol、1.2eq)、およびDIEA(148.08mg、1.15mmol、199.56μL、4eq)を加えた。混合物を、15℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、5cは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を水(5mL)で希釈し、そして、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC(SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10：1)により精製して、黄色の油として、5eを得た。
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.43-7.71 (m, 1 H), 7.38 (br d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.02 (br d, J = 6.2 Hz, 1 H), 5.23-5.45 (m, 1 H), 3.72-3.93 (m, 2 H), 1.60 (br d, J = 6.8 Hz, 3 H).

【0353】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (5)

(R)-7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(5e、60mg、0.114mmol、1eq)、およびピリミジン-5-イルボロン酸(28.34mg、0.229mmol、2eq)の、ジオキサン(1mL)およびH₂O(0.1mL)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(8.37mg、11.44μmol、0.1eq)、およびK₃PO₄(72.82mg、0.343mmol、3eq)を加えた。混合物を、100℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、5eは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC(SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10：1)により精製して、白色の固体として、表題の化合物5を得た。

MS massの計算値 [M+H]⁺ (C₂₃H₁₈O₃N₅ClF₄) として m/z 524.1, LCMS検出値 m/z 524.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 7.42-7.70 (m, 1 H) 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 5.11 (t, J = 5.1 Hz, 1 H) 4.25-4.45 (m, 1 H) 3.41-3.63 (m, 2 H) 1.37 (br d, J = 7.1 Hz, 3 H).

【0354】

実施例6(一般法E)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-イソプロピル-1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム5に従って製造した。この一般法Eは、スキーム5を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

10

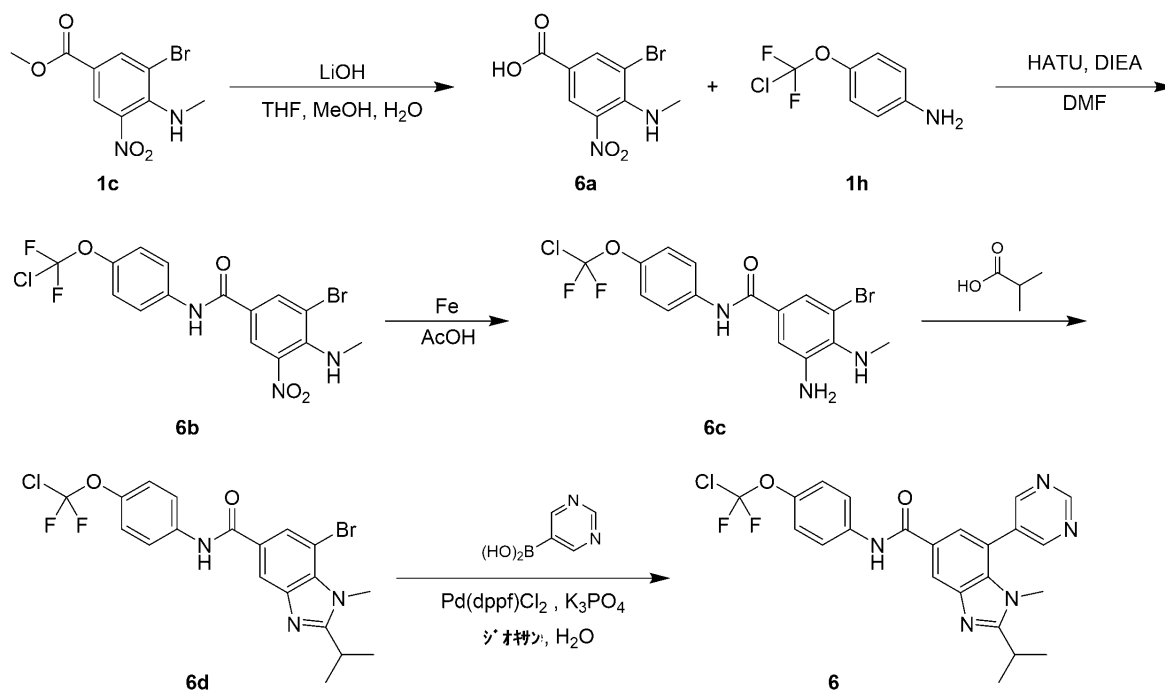
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

20

【0 3 5 5】

3-ブロモ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸 (6a)

メチル 3-ブロモ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (1c、1.7 g、5.88 mmol、1 eq) の、THF (20 mL) および H₂O (4 mL) の混合物に、LiOH・H₂O (493.55 mg、11.76 mmol、2 eq) を一度に加えた。混合物を、60℃で、12時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝3：1、R_f＝0.0) により、1c は完全に消費されることが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。混合物を、HCl 水 (1 M) で、pH＝3 に調整した。混合物を、ろ過し、黄色の固体を、H₂O (10 mL) により洗浄して、黄色の固体として、6b を得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

30

【0 3 5 6】

3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンズアミド (6b)

3-ブロモ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸 (6a、1.27 g、6.54 mmol、1.2 eq)、および 4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h、1.50 g、5.45 mmol、1 eq) の、DMF (10 mL) の混合物に、HATU (2.28 g、6.00 mmol、1.1 eq)、および DIEA (775.28 mg、6.00 mmol、1.04 mL、1.1 eq) を一度に加えた。混合物を 30℃ に加熱し、そして、12時間、攪拌した。LC-MS により、目的の質量を有する1つの主要なピークの検出が示された。混合物を濃縮し、反応残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝20：1～5：1) により精製して、黄色の固体として、6b を得た。

40

【0 3 5 7】

3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (6c)

3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンズアミド (6b、2.1 g、4.66 mmol、1 eq) の、AcOH (15 mL) の溶液に、20℃で、Fe (2.60 g、46.60 mmol、10 eq) を一度に、加えた。混合物を、35℃で、3時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝1：1、R_f＝0.6) により、6b は完全に消費されることが示され、

50

1つの新しいスポットが形成された。酢酸エチル（40 mL）を加え、混合物を、セライト（商標）パッドを通してろ過した。ろ液を、H₂O（30 mL）、飽和NaHCO₃溶液（20 mL×3）および食塩水（20 mL）により洗浄し、その後、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、黄色の固体として、6cを得た。粗製の生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0358】

3-アミノ-5-ブロモ-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-4-（メチルアミノ）ベンズアミド（6d）

3-アミノ-5-ブロモ-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-4-（メチルアミノ）ベンズアミド（6c、0.075 g、0.178 mmol、1 eq）の、2-メチルプロパン酸（314.18 mg、3.57 mmol、330.72 μ L、20 eq）の混合物を、130℃で、12時間、撹拌した。混合物は、褐色から暗色に変わった。LC-MSにより、6eは完全に消費されたことが示され、目的の質量が検出された。残渣を、分取TLC（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）により精製して、黄色の油として、6dを得た。

10

【0359】

N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-2-イソプロピル-1-メチル-7-（ピリミジン-5-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（6）

3-アミノ-5-ブロモ-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-4-（メチルアミノ）ベンズアミド（6d、0.03 g、0.063 mmol、1 eq）、およびピリミジン-5-イルボロン酸（15.73 mg、0.127 mmol、2 eq）の、ジオキサン（4 mL）およびH₂O（0.3 mL）の混合物に、15℃で、N₂下、Pd（dppf）Cl₂（4.64 mg、6.35 μ mol、0.1 eq）、K₃PO₄（40.41 mg、0.190 mmol、3 eq）を一度に加えた。混合物を、110℃で、12時間、撹拌した。LC-MSにより、出発物質は完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、セライト（商標）パッドを通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取HPLC（TFA条件：カラム：Luna C18 100×30 5 μ ；移動相：[水（0.1% TFA）-ACN]；B%：15%-45%、14分）により精製して、白色の固体として、表題の化合物6を得た。

20

MS massの計算値 [M+H]⁺（C₂₃H₂₀O₂N₅ClF₂）として m/z 472.1, LCMS検出値 m/z 472.1. ¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄） δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.64-3.55 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

30

【0360】

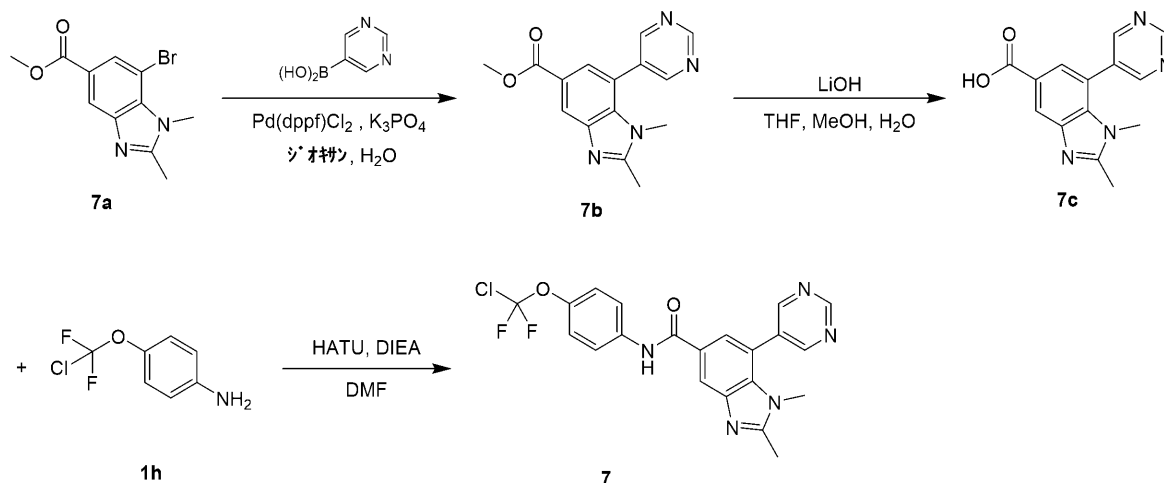
実施例7（一般法F）

N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1,2-ジメチル-7-（ピリミジン-5-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム6に従って製造した。この一般法Fは、スキーム6を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

40

【化 1 3 5】



10

【0 3 6 1】

メチル 1, 2-ジメチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (7b)

メチル 7-ブromo-1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (1eと同様の方法により合成される; 7a、0.15g、0.53mmol、1eq)、およびピリミジン-5-イルボロン酸 (65.65mg、0.53mmol、1eq) の、ジオキサン (5mL) およびH₂O (0.5mL) の混合物に、N₂下、Pd(dppf)Cl₂ (38.77mg、0.53mmol、0.1eq) およびK₃PO₄・3H₂O (423.28mg、1.59mmol、3eq) を加えた。混合物を、110℃で、16時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=8：1、R_f=0.20) により、7aは完全に消費されることが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。LC-MSにより、7aは完全に消費されることが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、ろ過し、濃縮して、残渣を得て、これを分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール=8：1) により精製して、淡褐色の固体として、7bを得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32-3.31 (m, 3H), 2.55 (s, 3H).

30

【0 3 6 2】

1, 2-ジメチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (7c)

メチル 1, 2-ジメチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (7b、0.06g、0.213mmol、1eq) の、THF (2mL)、MeOH (2mL)、H₂O (1mL) の溶液に、LiOH・H₂O (17.84mg、0.425mmol、2eq) を加えた。混合物を、50℃で、3時間、攪拌した。LC-MSにより、7bは完全に消費されることが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、HCl水 (1M) でpH=5に調整し、濃縮して、褐色の固体として、7cを得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

40

【0 3 6 3】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1, 2-ジメチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (7)

1, 2-ジメチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (7c、0.057g、0.212mmol、1eq)、および、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h、45.24mg、0.234mmol、1.1eq)、HATU (96.95mg、0.255mmol、1.2eq) の、DM

50

F (2 mL) の混合物に、DIEA (82.38 mg、0.637 mmol、111.03 μ L、3 eq) を加えた。混合物を、15°Cで、12時間、撹拌した。LC-MSにより、7cは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を濃縮し、粗製の残渣を得て、これを分取HPLC (FA条件：カラム：Nano-micro Kromasil C18 100*30mm 5 μ m；移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]；B%：1%-50%、15分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物7を得た。

MS massの計算値 $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{16}ClF_2N_5O_2$) として m/z 444.1, LCMS検出値 m/z 444.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

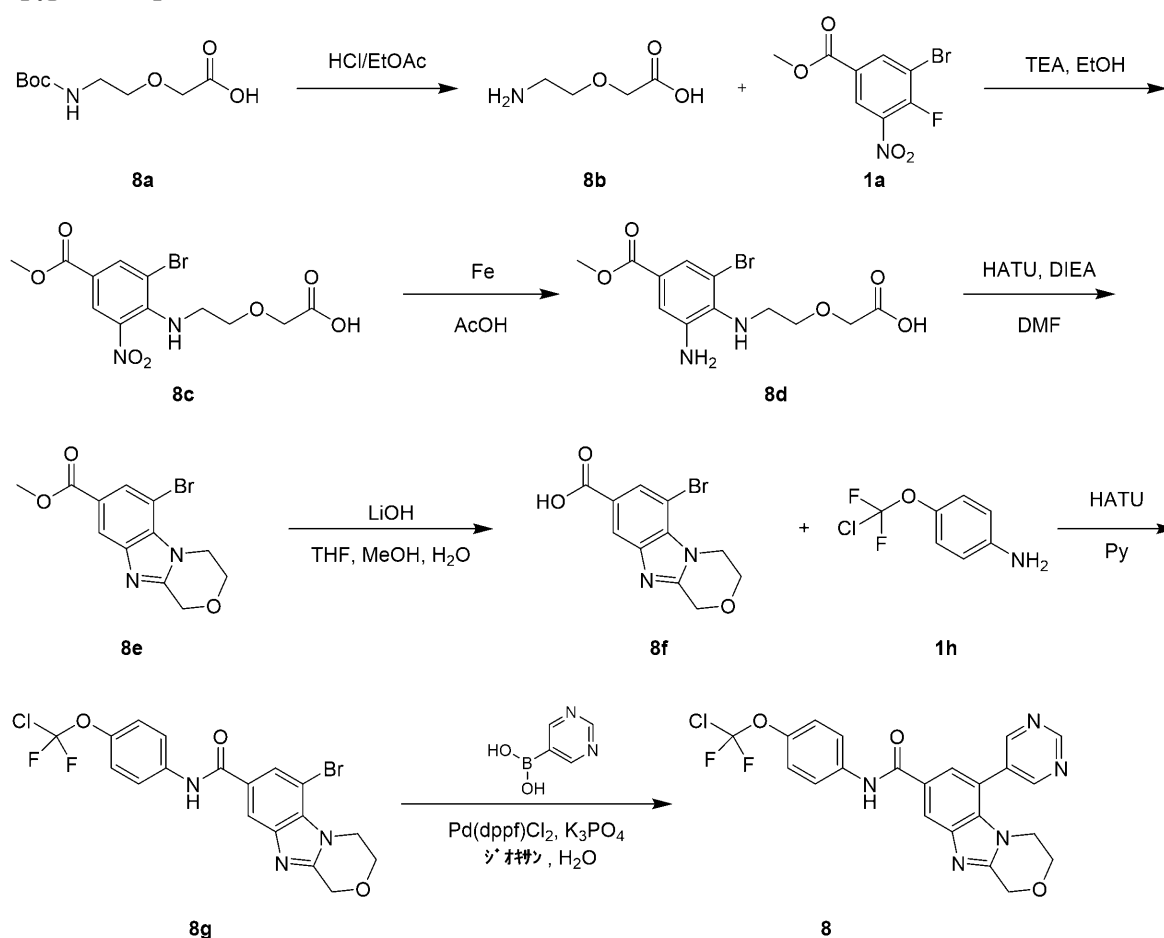
【0364】

実施例8 (一般法G)

N-[4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]フェニル]-6-ピリミジン-5-イル-3,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[4,3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム7に従って製造した。この一般法Gは、スキーム7を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

【化136】



【0365】

2-(2-アミノエトキシ)酢酸 (8b)

2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]酢酸 (8a、800 mg、3.65 mmol、1 eq) のHCl/EtOAc (5 mL) の溶液を、15°Cで、2時間、撹拌した。LCMSにより、8)は完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として、8bを得た。

生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (br s, 1 H) 8.09 (br s, 3 H) 4.06 (s, 2 H) 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H) 2.87-3.02 (m, 2 H).

【0366】

2- [2- (2-ブロモ-4-メトキシカルボニル-6-ニトロ-アニリノ) エトキシ] 酢酸 (8c)

メチル 3-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾエート (1a、500 mg、1.80 mmol、1 eq)、および2- (2-アミノエトキシ) 酢酸 (8b、335.75 mg、2.16 mmol、1.2 eq、HCl) のEtOH (10 mL) 溶液に、TEA (454.94 mg、4.50 mmol、625.78 μL 、2.5 eq) を加えた。混合物を、15℃で、1時間、攪拌した。LCMSにより、1aは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を水 (25 mL) で希釈し、そして、EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (カラム長: 250 mm、直径: 100 mm、200-300メッシュ、シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1、酢酸エチル/メタノール/ CH_3COOH = 5/1/0.1%) により精製して、黄色の固体として、8cを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.09 (br s, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.65 (br t, $J = 5.0$ Hz, 2 H) 3.19-3.28 (m, 2 H).

【0367】

2- [2- (2-アミノ-6-ブロモ-4-メトキシカルボニル-アニリノ) エトキシ] 酢酸 (8d)

2- [2- (2-ブロモ-4-メトキシカルボニル-6-ニトロ-アニリノ) エトキシ] 酢酸 (8c、420 mg、1.11 mmol、1 eq) のAcOH (5 mL) の溶液に、Fe (621.91 mg、11.14 mmol、10 eq) を加えた。反応混合物を、35℃で、1時間、攪拌した。LCMSにより、8cは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を、セライト (商標) パッドを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。混合物を、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得て、これを分取HPLC (HCl条件、カラム: Phenomenex Luna C18 200 $\times$ 40 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 15% - 45%、10分) により精製して、黄色の固体として、8dを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 4.16 (br s, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.60 (br t, $J = 4.9$ Hz, 2 H) 3.26-3.35 (m, 2 H).

【0368】

メチル 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[4,3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボキシレート (8e)

2- [2- (2-アミノ-6-ブロモ-4-メトキシカルボニル-アニリノ) エトキシ] 酢酸 (8d、100 mg、0.261 mmol、1 eq、HCl) のDMF (20 mL) の溶液に、HATU (109.03 mg、0.287 mmol、1.1 eq)、およびDIEA (101.07 mg、0.782 mmol、136.21 μL 、3 eq) を加えた。混合物を、20℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、8dは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を水 (5 mL) で希釈し、そして、EtOAc (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル: 酢酸エチル = 0:1) により精製して、白色の固体として、8eを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 4.71 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H) 4.15-4.26 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H).

【0369】

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[4, 3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボン酸 (8f)

メチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[4, 3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボキシレート (8e, 50mg, 0.161mmol, 1eq) の、MeOH (1mL)、THF (1mL) およびH₂O (0.5mL) の溶液に、LiOH・H₂O (13.49mg, 0.321mmol, 2eq) を加えた。混合物を、40℃で、6時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0) により、8eは完全に消費されたことが示され、より極性のある1つの主要な新しいスポットが検出された。混合物を真空下で濃縮した。混合物を、H₂O (3mL) に加え、水相を、HCl水でpH=5に酸性化した。混合物を真空下で濃縮して、白色の固体として、8fを得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 5.00 (s, 2 H) 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.16 (t, J=5.3 Hz, 2 H).

【0370】

6-ブロモ-N-[4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]フェニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[4, 3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボキサミド (8g)

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[4, 3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボン酸 (8f, 45mg, 0.151mmol, 1eq)、および、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h, 35.18mg, 0.182mmol, 1.2eq) の、ピリジン (2mL) の溶液に、HATU (69.11mg, 0.182mmol, 1.2eq) を加えた。混合物を、40℃で、6時間、撹拌した。LCMSにより、8fは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を水 (5mL) で希釈し、そして、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1) により精製して、白色の固体として、8gを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.11 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.96 (br s, 1 H) 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2 H) 7.29 (br s, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.22 (t, J = 5.1 Hz, 2 H).

【0371】

N-[4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]フェニル]-6-ピリミジン-5-イル-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[4, 3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボキサミド (8)

6-ブロモ-N-[4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]フェニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[4, 3-a]ベンズイミダゾール-8-カルボキサミド (8g, 40mg, 0.085mmol, 1eq)、およびピリミジン-5-イルボロン酸 (20.97mg, 0.169mmol, 2eq) の、ジオキサン (1mL) およびH₂O (0.1mL) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (6.19mg, 8.46μmol, 0.1eq)、およびK₃PO₄ (53.89mg, 0.254mmol, 3eq) を加えた。混合物を、110℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、8gは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を水 (15mL) で希釈し、そして、EtOAc (15mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10：1) により精製して、黄色の固体として、表題の化合物8を得た。

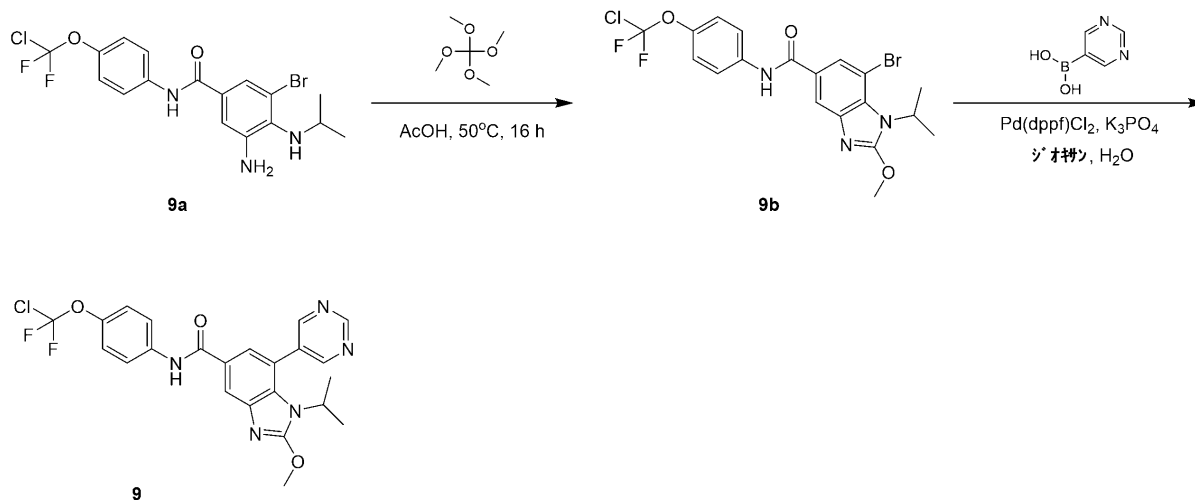
MS massの計算値 [M+H]⁺ (C₂₂H₁₆O₃N₅ClF₂) として m/z 472.1, LCMS検出値 m/z 472.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.26-7.45 (m, 1 H) 7.3

6 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 3.98 (br t, $J = 4.9$ Hz, 2 H) 3.70-3.83 (m, 2 H).
【0372】

実施例9（一般法H）

N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1-イソプロピル-2-メトキシ-7-（ピリミジン-5-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド
表題の化合物は、スキーム8に従って製造した。この一般法Hは、スキーム8を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

【化137】



【0373】

7-ブromo-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1-イソプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（9b）

3-アミノ-5-ブromo-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-4-（イソプロピルアミノ）ベンズアミド（6cと同様の方法により合成される；9a、100mg、0.223mmol、1eq）のAcOH（2mL）の溶液に、テトラメトキシメタン（197.23mg、1.45mmol、6.5eq）を加えた。混合物を、50℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、9aは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1、 $R_f = 0.4$ ）により、9aは完全に消費されたことが示され、より極性の低い1つの主要な新しいスポットが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、エバポレートして乾燥した。粗製の残渣を、分取TLC（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）により精製して、白色の固体として、9bを得た。

【0374】

N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1-イソプロピル-2-メトキシ-7-（ピリミジン-5-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（9）

7-ブromo-N-（4-（クロロジフルオロメトキシ）フェニル）-1-イソプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（9b、40mg、0.082mmol、1eq）、ピリミジン-5-イルボロン酸（30.42mg、0.246mmol、3eq）、Pd(dppf)Cl₂（5.99mg、8.18μmol、0.1eq）、および、K₃PO₄（52.12mg、0.246mmol、3eq）の、ジオキサン（4mL）およびH₂O（0.4mL）の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下、110℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、9bは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取TLC（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝1：1

10

20

30

40

50

）により精製して、白色の固体として、表題の化合物 9 を得た。

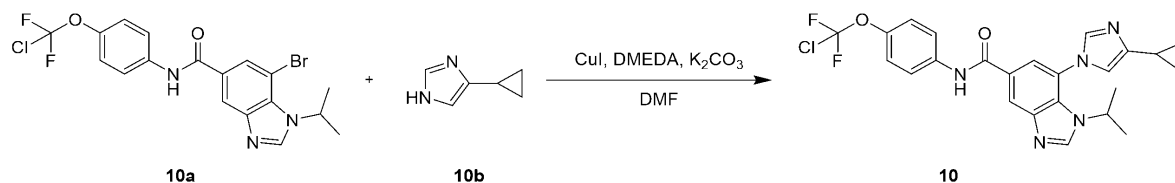
MS massの計算値 $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}ClF_2N_5O_3$) として m/z 488.1, LCMS検出値 m/z 488.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

【0375】

実施例 10

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化138】



【0376】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (2cと同様の方法により合成される; 10a、50mg、0.109mmol、1eq)、4-シクロプロピル-1H-イミダゾール (10b、23.58mg、0.218mmol、2eq)、CuI (20.76mg、0.109mmol、1eq)、 K_2CO_3 (150.65mg、1.09mmol、10eq)、および、DMEDA (19.22mg、0.218mmol、23.47 μ L、2eq)の、DMF (2mL)の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、その後、混合物を、 N_2 雰囲気下、140℃で、16時間、攪拌した。反応混合物を濃縮し、水相を、酢酸エチル (30mL)により抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、 $R_f=0.2$)により精製して、粗製の生成物を得て、これを、分取HPLC (NH_4HCO_3 、カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 10 μ ; 移動相：[水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN] ; B% : 35%-55%、10分)によりさらに精製して、白色の固体として、表題の化合物 10 を得た。

MS massの計算値 $[M+1]^+$ ($C_{24}H_{22}ClF_2N_5O_2$) として m/z 486.1, LCMS検出値 m/z 486.1; ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 3.78 (td, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.46 (br s, 6H), 0.93 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 2H), 0.77 (br s, 2H).

【0377】

実施例 11

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

10

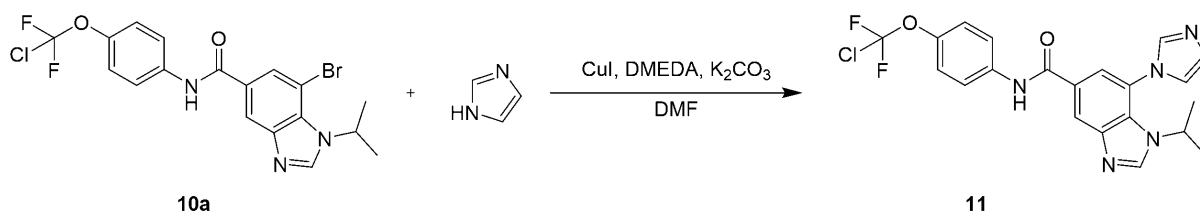
20

30

40

50

【化 1 3 9】



【0 3 7 8】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (11)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a、200mg、0.436mmol、1eq)、および、イミダゾール (148.42mg、2.18mmol、5eq) の、DMF (2mL) の溶液に、K₂CO₃ (602.64mg、4.36mmol、10eq)、CuI (83.04mg、0.436mmol、1eq)、および、DMEDA (115.31mg、1.31mmol、140.79μL、3eq) を加えた。混合物を、120℃で、12時間、攪拌した。混合物を、EtOAc (20mL) で溶解し、水 (10mL×5) で洗浄し、有機層を濃縮した。残渣を、分取HPLC (NH₄HCO₃条件、カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 10μ; 移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%：35%-55%、10分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物11を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 3H), 3.70 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 1.43 (br s, 6H).

【0 3 7 9】

実施例 12

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

10

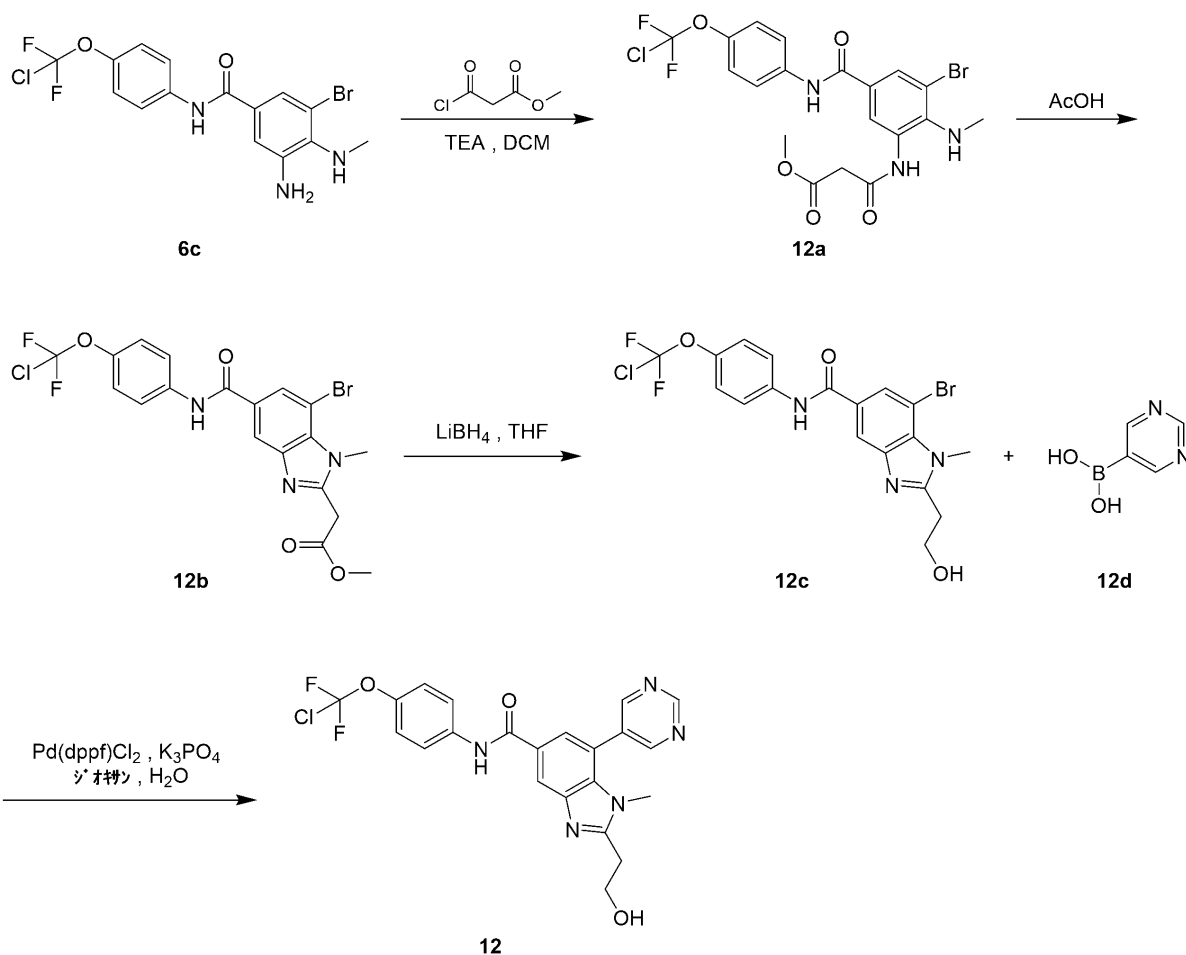
20

30

40

50

【化 1 4 0】



【0380】

メチル 3-((3-ブロモ-5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-2-(メチルアミノ)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパノエート (12a)

3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (6c、300mg、0.713mmol)、および、メチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエート (107.11mg、0.784mmol、83.68uL、1.1eq) の、DCMの溶液に、TEA (72.17mg、0.713mmol、99.27uL、1eq) を、滴下して加えた。混合物を30℃に加熱し、0.5時間、攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により精製して、褐色の固体として、12aを得た。

【0381】

メチル 2-(7-ブロモ-5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセテート (12b)

メチル 3-((3-ブロモ-5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-2-(メチルアミノ)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパノエート (12a、130mg、0.25mmol) の、AcOHの溶液を、60℃に加熱し、6時間、攪拌した。LC-MSにより、反応物は完全に消費されることが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、EtOAcにそそぎ込み、混合物を、水、飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を、分取TLCにより精製して、黄色の固体として、12bを得

た。

【0382】

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (12c)

メチル 2-(7-ブロモ-5-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセテート (12b、50mg、0.099mmol、1eq) の、THFの溶液に、LiBH₄ (10.83mg、0.497mmol、5eq) を、20℃で、N₂下、ゆっくり一度に加えた。混合物を30℃に加熱し、そして、50分間、撹拌した。LC-MSにより、反応物は完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。反応混合物を0℃に冷却した後、反応混合物を、H₂Oの添加によりクエンチし、1NのHClでpH=6に酸性化した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10：1) により精製して、黄色の固体として、12cを得た。

10

【0383】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (12)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (12c、40mg、0.084mmol、1eq)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸 (12e、20.88mg、0.169mmol、2eq) の、ジオキサン (3mL) およびH₂O (0.3mL) の混合物に、20℃で、N₂下、Pd(dppf)Cl₂ (6.17mg、8.43μmol、0.1eq)、およびK₃PO₄ (53.66mg、0.253mmol、3eq) を、一度に加えた。混合物を、110℃に加熱し、12時間、撹拌した。LC-MSにより、反応物は完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を、セライト (商標) パッドを通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、分取HPLC (FA条件、カラム：Waters Atlantis T3 150×30×5μm；移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]；B%：10%-50%、13分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物12を得た。

20

30

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₃) として m/z 474.1, LCMS検出値 m/z 474.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

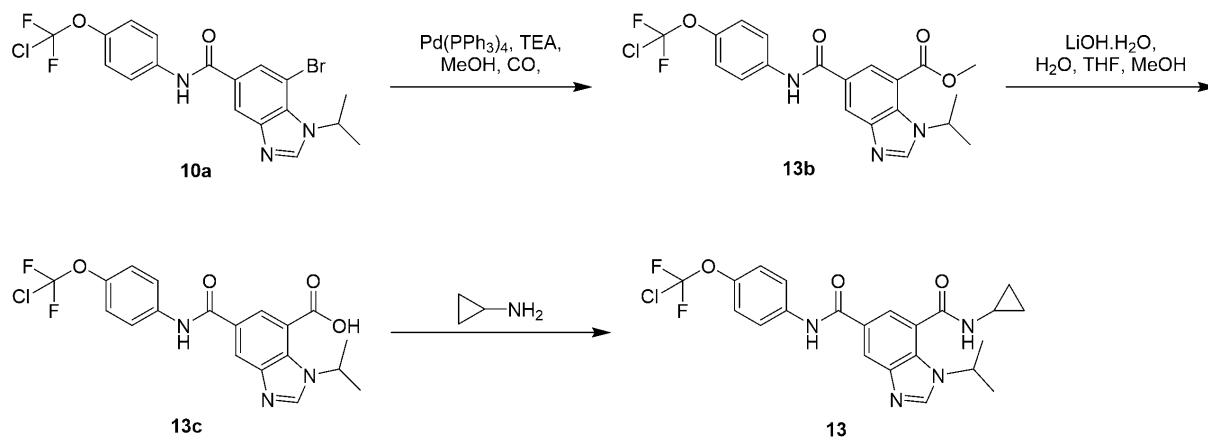
【0384】

実施例13

N⁵-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-N⁷-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5, 7-ジカルボキサミド

40

【化 1 4 1】



10

【0 3 8 5】

メチル 5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボキシレート (13b)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a、200mg、0.436mmol、1eq)、および、TEA (176.49mg、1.74mmol、242.76μL、4eq) の、MeOH (20mL) の混合物に、20℃で、N₂下、Pd(PPh₃)₄ (50.39mg、0.044mmol、0.1eq) を一度に加えた。混合物を、100℃に加熱し、CO (0.436mmol、3MPa) 下、24時間、撹拌した。LC-MSにより、~60%の反応物の残存が示された。LC-MSにより、1つの新しいピークが観測され、~30%の目的の化合物が検出された。HPLCにより、60%の反応物の残存が示された。混合物を、セライト (商標) パッドを通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗製の生成物を得た。残渣を、分取HPLC (NH₄HCO₃、カラム：YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5μm；移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：45%-65%、12分) により精製して、白色の固体として、13bを得た。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.40 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

30

【0 3 8 6】

5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボン酸 (13c)

メチル 5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボキシレート (13b、10mg、0.023mmol、1eq) の、THF (1mL)、H₂O (1mL) および MeOH (0.5mL) の混合物に、20℃で、LiOH·H₂O (1.92mg、0.046mmol、2eq) を一度に加えた。混合物を、45℃に加熱し、2時間、撹拌した。LC-MSにより、反応物は完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を H₂O (0.5mL) にそそぎ込み、1NのHClで、pH=5に酸性化した。混合物を、ろ過し、ろ過ケーキを0.5mLのH₂Oにより洗浄し、真空下で乾燥して、粗製の生成物を得た。白色の固体として、粗製の残渣13cを得て、さらに精製することなく、次の工程に用いた。

40

【0 3 8 7】

N⁵-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-N⁷-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5, 7-ジカルボキサミド (13)

5-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロ

50

ピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボン酸(13c、40mg、0.094mmol、1eq)、および、シクロプロパンアミン(6.47mg、0.113mmol、7.85uL、1.2eq)の、DMF(2mL)の混合物に、20℃で、HATU(39.48mg、0.104mmol、1.1eq)、およびDIEA(24.40mg、0.189mmol、32.88uL、2eq)を一度に加えた。混合物を、20℃で、12時間、攪拌した。LC-MSにより、40%の反応物の残存が示された。LC-MSにより、1つの新しいピークが観測され、60%の目的の化合物が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣にEtOAc(15mL)を加えた。有機層を、H₂O(10mL)および食塩水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥して、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、分取TLC(SiO₂、EtOAc:MeOH=10:1)により精製して、白色の固体として、表題の化合物13を得た。

10

MS massの計算値 $[M+1]^+$ (C₂₂H₂₁ClF₂N₄O₃) として m/z 463.1, LCMS検出値 m/z 463.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.96 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.85-0.70 (m, 2H), 0.65-0.56 (m, 2H).

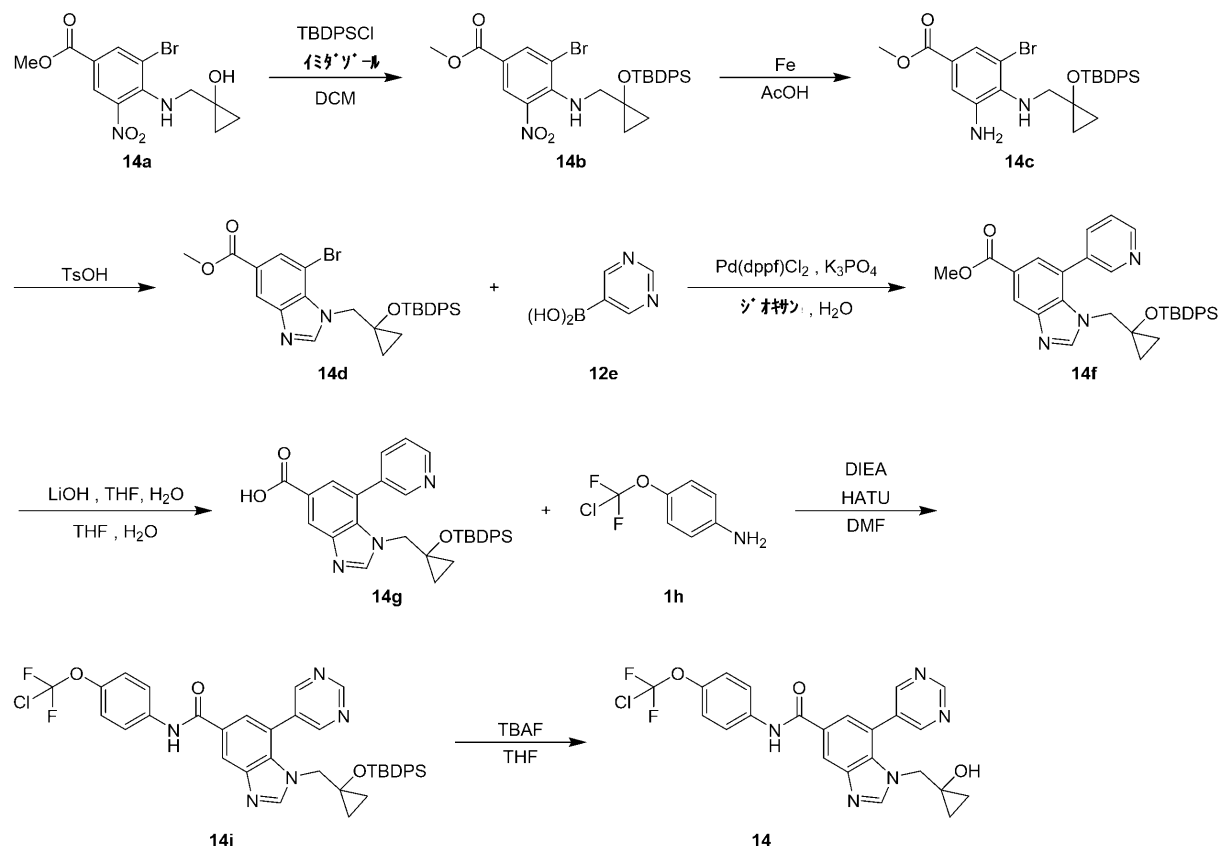
【0388】

実施例14

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化142】



30

40

【0389】

メチル 3-ブromo-4-(((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)アミノ)-5-ニトロベンゾエート (14b)

50

メチル 3-ブromo-4-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)アミノ)-5-ニトロベンゾエート (1cと同様の方法により合成される; 14a、0.48g、1.39mmol、1eq)、イミダゾール (142.02mg、2.09mmol、1.5eq)、および、TBDPSCl (458.70mg、1.67mmol、428.69μL、1.2eq) の、25℃のDCM (5mL) の混合物を、25℃で、16時間、を攪拌した。水 (10mL) を加え、混合物を、DCM (20mL×3) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、粗製の生成物を得た。粗製の残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として、1cを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.39-7.28 (m, 6H), 6.94-6.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.39-0.29 (m, 2H).

【0390】

メチル 3-アミノ-5-ブromo-4-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエート (14c)

メチル 3-ブromo-4-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)アミノ)-5-ニトロベンゾエート (14b、634mg、1.09mmol、1eq)、および、Fe (606.79mg、10.86mmol、10eq) の、AcOH (7mL) 溶液を、35℃で、1時間、攪拌した。EtOAc (20mL) を加え、混合物を、ろ過した。ろ液を水 (20mL×3) で洗浄し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、混合物を濃縮した。黄色の油として、化合物14cを得て、さらに精製を要しなかった。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.00-0.98 (m, 9H), 0.76-0.67 (m, 2H), 0.33-0.21 (m, 2H).

【0391】

メチル 7-ブromo-1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (14d)

メチル 3-アミノ-5-ブromo-4-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエート (14c、0.6g、1.08mmol、1eq)、およびTsOH (18.66mg、0.108mmol、0.1eq) の、CH(OMe)₃ (10mL) の溶液を、100℃で、1時間、攪拌した。粗製の生成物を、TMBE/PEで洗浄し、混合物をろ過し、固体を濃縮した。さらなる精製を要しなかった。黄色の固体として、化合物14dを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.05-0.93 (m, 11H), 0.67-0.54 (m, 2H).

【0392】

メチル 1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (14f)

メチル 7-ブromo-1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (14d、440mg、0.781mmol、1eq)、および、12e (116.09mg、0.934mmol、1.2eq) の、ジオキサン (5mL) およびH₂O (1mL) の溶液に、N₂下、K₃PO₄ (497.19mg、2.34mmol、3eq)、および、Pd(dppf)Cl₂ (28.56mg、0.039mmol、0.05eq) を加えた。混合物を、100℃で、4時間、攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製した。黄色の固体として、化合物14fを、得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.20 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.39 (s, 2H),

10

20

30

40

50

7.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 0.87-0.76 (m, 11H), 0.30-0.23 (m, 2H).

【0393】

1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (14g)

メチル 1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (14f、360mg、0.64mmol、1eq) の、THF (3mL)、MeOHおよびH₂O (2mL) の溶液に、25℃で、LiOH・H₂O (40.26mg、0.96mmol、1.5eq) を加えた。反応物を、25℃で、3時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水 (5mL) を加え、混合物を、EtOAc (10mL) で抽出した。水相がpH=3~4に達するまで、HCl (1M) 水溶液を加えた。水相を再度、EtOAc (10mL×3) により抽出し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗生成物を得た。さらなる精製を要しなかった。赤色の固体として、化合物14gを得た。

【0394】

1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (14i)

1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (14g、90mg、0.164mmol、1eq)、および、1h (38.10mg、0.197mmol、1.2eq) の、DMF (3mL) の溶液に、25℃で、DIPEA (63.59mg、0.492mmol、85.71μL、3eq)、および、HATU (93.55mg、0.246mmol、1.5eq) を加えた。混合物を、25℃で、12時間、撹拌した。EtOAc (10mL) を加え、混合物を水 (10mL×5) で洗浄し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、粗製の生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製した。淡黄色の固体として、化合物14iを得た。

【0395】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (14)

1-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (14i、0.03g、0.041mmol、1eq) の、乾燥THF (3mL) の溶液に、25℃で、N₂下、TBAF (1M、41.42μL、1eq) を加えた。混合物を、25℃で、2時間、撹拌し、濃縮した。残渣を、分取HPLC (NH₄HCO₃条件、カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 10μ; 移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B% : 35%-55%、10分) により精製して、黄色の固体として、表題の化合物14を得た。

MS massの計算値 $[M+1]^+$ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₃) として m/z 486.1, LCMS検出値 m/z 486.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H).

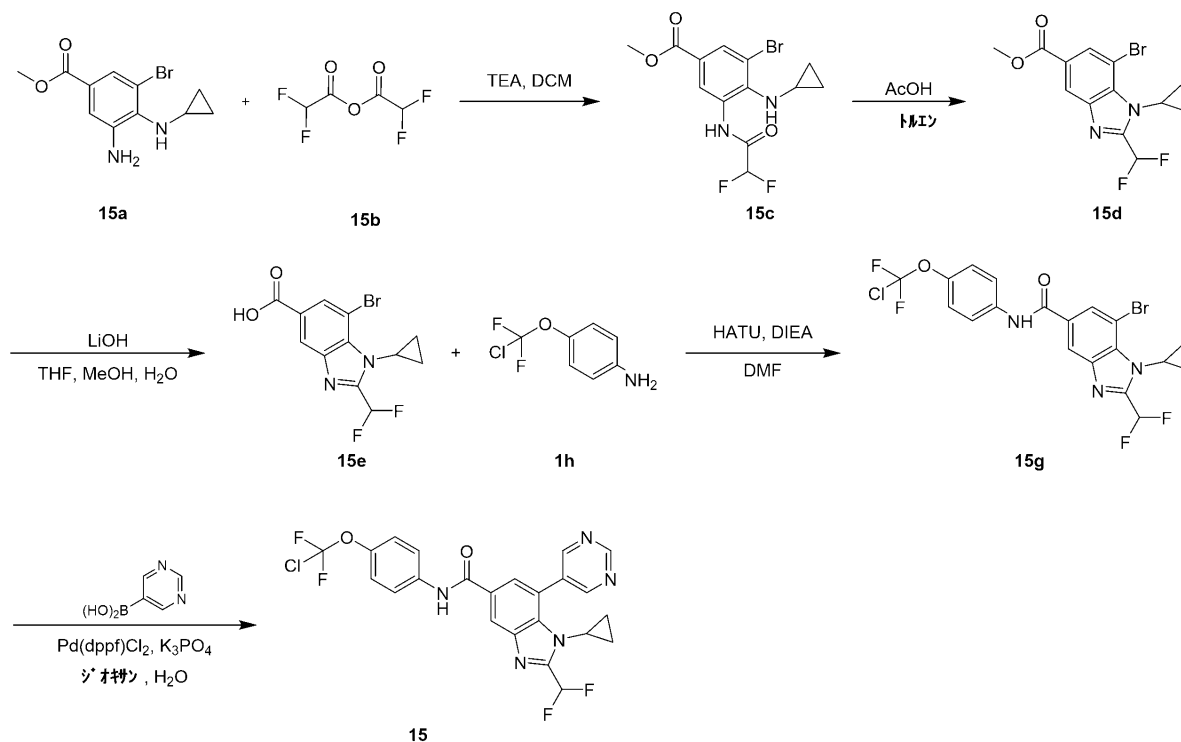
【0396】

実施例15

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5

ーカルボキサミド

【化 1 4 3】



【 0 3 9 7 】

メチル 3-ブromo-4-(シクロプロピルアミノ)-5-(2,2-ジフルオロアセトアミド)ベンゾエート (15c)

メチル 3-アミノ-5-ブromo-4-(シクロプロピルアミノ)ベンゾエート (1d) と同様の方法により合成される; 15a、200mg、0.701mmol、1eq) の、DCM (8mL) 溶液に、0℃で、TEA (212.93mg、2.10mmol、3eq)、および、2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (15b) (122.08mg、0.701mmol、1eq) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下、15℃で、2時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。反応混合物を濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (石油エーテル: 酢酸エチル=3:1、R_f=0.4) により精製して、黄色の固体として、15cを得た。

【 0 3 9 8 】

メチル 7-ブromo-1-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (1d)

15d (80mg、0.220mmol、1eq) のトルエン (3mL) の溶液に、AcOH (1.32mg、0.022mmol、10eq) を加えた。混合物を、60℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物を、分取TLC (石油エーテル: 酢酸エチル=1:1、R_f=0.4) により精製して、黄色の固体として、15dを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18-6.85 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H)

【 0 3 9 9 】

7-ブromo-1-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (15e)

15d (1520mg、0.058mmol、1eq) の、THF (1mL)、MeOH (1mL) およびH₂O (0.5mL) の溶液に、LiOH·H₂O (4.86mg、0.116mmol、2eq) を加えた。混合物を、50℃で、2時間、撹拌した。LC

MSにより、目的のMSを有するピークが示された。混合物を濃縮し、H₂O（1 mL）にそそぎ込み、HCl（1 M、H₂O中）でpHを5に調整した。混合物を濃縮し、黄色の固体として、15 eを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 3.65 (br dd, J = 3.4, 7.2 Hz, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.37 (br s, 2H).

【0400】

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (15 g)

15 e (18 mg, 0.054 mmol, 1 eq)、1 h (15.79 mg, 0.082 mmol, 1.5 eq)、HATU (31.01 mg, 0.082 mmol, 1.5 eq)、およびDIEA (21.08 mg, 0.163 mmol, 3 eq)の、DMF (1 mL)の混合物を、15℃で、2時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物を、分取TLC（石油エーテル：酢酸エチル=2：1、R_f=0.5）により精製して、黄色の固体として、15 gを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.37 (br d, J = 4.4 Hz, 2H).

【0401】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (15)

15 g (35 mg, 0.069 mmol, 1 eq)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (25.68 mg, 0.207 mmol, 3 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (5.05 mg, 6.91 μmol, 0.01 eq)、K₃PO₄ (43.99 mg, 0.207 mmol, 3 eq)の、ジオキサン (2 mL) およびH₂O (0.2 mL)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。反応混合物を、N₂雰囲気下、100℃で、8時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物を、分取TLC（石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.45）により精製して、白色の固体として、表題の化合物15を得た。

MS massの計算値 [M+H]⁺ (C₂₃H₁₆ClF₄N₅O₂)として m/z 506.1, LCMS検出値 m/z 506.1. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OD-d₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.21 (m, 3H), 3.45 (td, J = 3.3, 7.1 Hz, 1H), 0.80 (br s, 2H), 0.60 (br d, J = 6.6 Hz, 2H).

【0402】

実施例 16

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

10

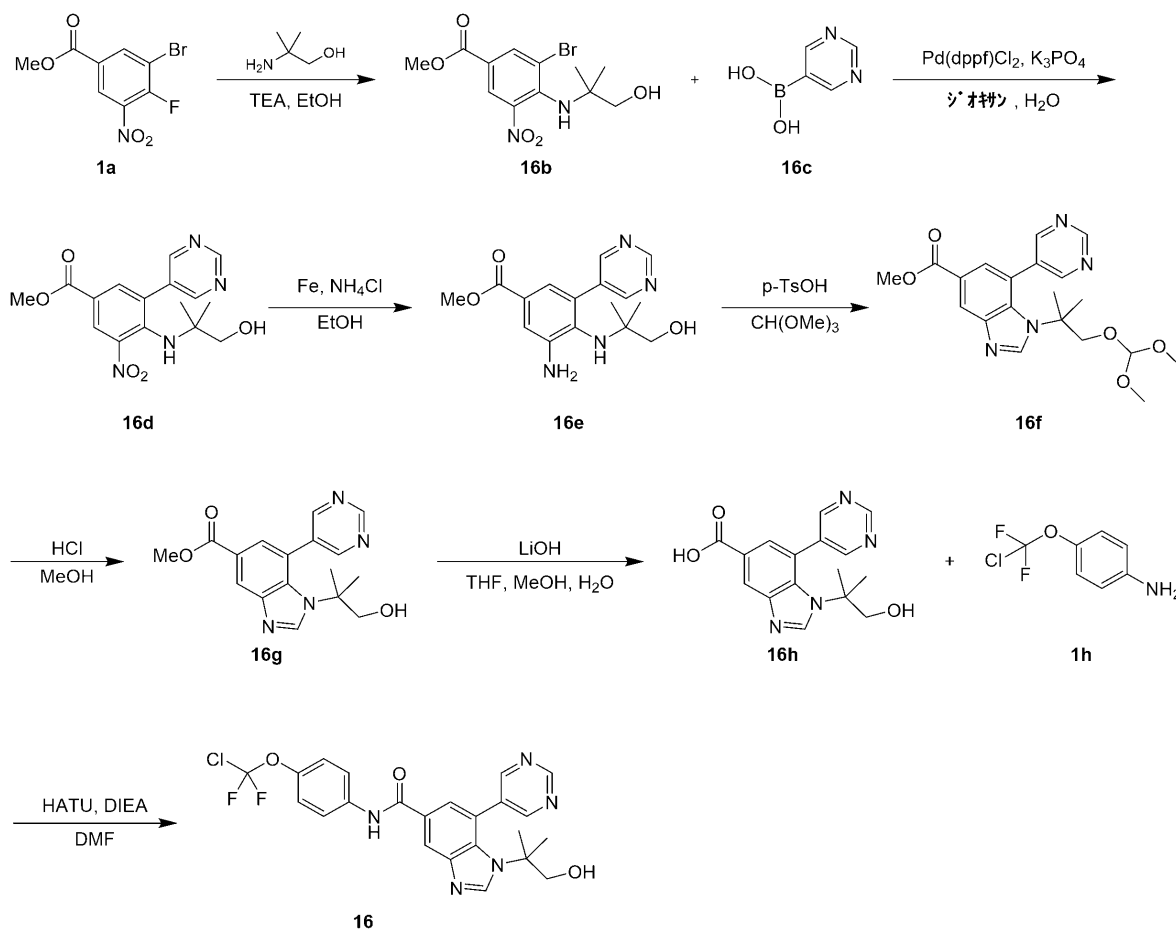
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

20

【0 4 0 3】

メチル 3-ブromo-4-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-5-ニトロベンゾエート (16b)

メチル 3-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロベンゾエート (1a、300mg、1.08mmol)、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (115.41mg、1.29mmol)、TEA (131.02mg、1.29mmol) の、EtOH (5mL) の混合物を、15℃で、3時間、を攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物を、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 $R_f=0.5$) により精製して、黄色の油として、16bを得た

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.19 (s, 6H).

【0 4 0 4】

メチル 4-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-ニトロ-5-(ピリミジン-5-イル)ベンゾエート (16d)

16b (200mg、0.576mmol)、16c (142.76mg、1.15mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (21.08mg、0.029mmol)、K₃PO₄ (366.86mg、1.73mmol) の、ジオキサン (4mL) およびH₂O (0.4mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下、110℃で、6時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物を、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0：1、 $R_f=0.4$) により精製して、黄色の固体として、16dを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.02-3.93 (m, 3H), 3.15 (br s, 2H), 0.76 (s, 6H).

30

40

50

【0405】

メチル 3-アミノ-4-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-5-(ピリミジン-5-イル)ベンゾエート (16e)

16d (70mg, 0.202mmol) の EtOH (4mL) 溶液に、Fe (112.87mg, 2.02mmol)、および、NH₄Cl (108.11mg, 2.02mmol) を加えた。混合物を、80℃で、0.5時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。混合物を、セライト (商標) パッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=10：1、R_f=0.3) により精製して、黄色の固体として、16eを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.19 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 0.76 (s, 6H).

10

【0406】

メチル 1-((1-(ジメトキシメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (16f)

16e (20mg, 0.063mmol) のトリメトキシメタン (1.94g, 18.24mmol) 溶液に、PTSA (1.09mg, 6.32μmol) を加えた。混合物を、80℃で、1時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.4) により精製して、黄色の油として、16fを得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.33 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 1.44 (s, 5H), 1.42 (br s, 1H).

【0407】

メチル 1-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (16g)

16f (10mg, 0.025mmol) の MeOH (2mL) 溶液に、HCl (0.1M, 499.47μL) を加えた。混合物を、15℃で、3時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮して、黄色の油として、16gを得た。生成物は精製することなく次の工程に用いた。

30

【0408】

1-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (16h)

16g (10mg, 0.031mmol) の、MeOH (1mL)、THF (1mL) および H₂O (0.5mL) の溶液に、LiOH·H₂O (3.86mg, 0.092mmol) を加えた。混合物を、50℃で、3時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。混合物を濃縮し、残渣を、H₂O (1mL) にそそいだ。溶液のpHを4に調整し、HCl (1M、H₂O中) の添加により、白色の固体として、16hを得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0409】

40

N-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (16)

16h (10mg, 0.032mmol)、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h)、HATU (18.26mg, 0.048mmol)、およびDIEA (12.41mg, 0.096mmol) の、DMF (1mL) の混合物を、15℃で、3時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮し、残渣を、分取HPLC (NH₄HCO₃、カラム：Agela Durashell C18 150×25 5μ; 移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%：35%-65%、10分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物16を

50

得た。

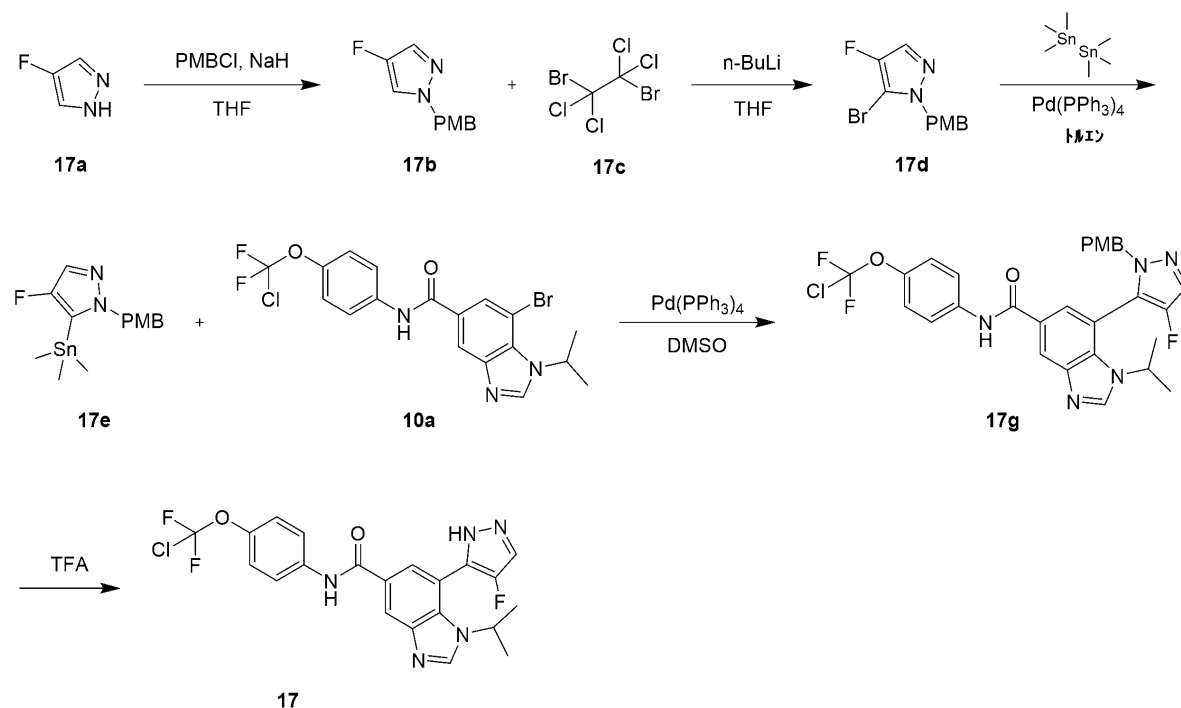
MS massの計算値 $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}ClF_2N_5O_3$) として m/z 488.1, LCMS検出値 m/z 488.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.41 (s, 6H).

【0410】

実施例 17

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化145】



【0411】

4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール (17b)

4-フルオロ-1H-ピラゾール (17a、1g、11.62mmol) の THF (15mL) 溶液に、0℃で、NaH (697.06mg、17.43mmol、純度60%) を加えた。10分攪拌後、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (2.18g、13.94mmol) を、反応混合物にゆっくり加えた。得られた溶液を、15℃で、16時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=5:1、 $R_f=0.4$) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を濃縮した。残渣に、 H_2O (20mL) を加え、水相を、酢酸エチル (60mL) により抽出した。有機層を、食塩水 (5mL×2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=50:1~30:1) により精製して、黄色の油として、17bを得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ - d) δ 7.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

【0412】

5-ブロモ-4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール (17d)

17b (850mg、4.12mmol) の THF (15mL) 溶液に、-70℃で、

$n\text{-BuLi}$ (2.5 M、2.47 mL、1.5 eq) の溶液をゆっくり加えた。混合物を、15分間、 -60°C 未満の温度を維持したまま、攪拌した。1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (17c、1.61 g、4.95 mmol) の THF (1 mL) 溶液を、反応混合物に加え、得られた溶液を、続いてさらに2時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 $R_f=0.6$) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。反応混合物を、水、 H_2O (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (80 mL) を添加した。反応をクエンチした後、反応混合物を分液漏斗にそそぎ、分離した。有機層を濃縮し、粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=45：1~10：1) により精製して、黄色の固体として、17dを得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7.43 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

【0413】

4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(トリメチルスタンニル)-1H-ピラゾール (17e)

17d (300 mg、1.05 mmol)、トリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン (413.68 mg、1.26 mmol)、Pd(PPh_3)₄ (121.59 mg、0.105 mmol) の、トルエン (5 mL) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下、 130°C で、16時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 $R_f=0.7$) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。反応混合物を、KF (5 mL) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (40 mL) を添加した。反応をクエンチした後、反応混合物を分液漏斗にそそぎ、分離した。有機層を濃縮し、残渣を、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 $R_f=0.7$) により精製して、黄色の油として、17eを得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7.40 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

【0414】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (17g)

30

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a、74.58 mg、0.163 mmol)、17e (120.00 mg、0.325 mmol)、および、Pd(PPh_3)₄ (37.58 mg、0.033 mmol) の、DMSO (3 mL) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下、 100°C で、16時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。混合物を、水 (40 mL) の添加によりクエンチし、混合物を、酢酸エチル (60 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製の生成物を得た。粗製の残渣を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、 $R_f=0.6$) により精製して、黄色の油として、17gを得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.28 (br s, 1H), 6.77 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 5.70-5.57 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 3H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0415】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (17)

50

17 g (80 mg、0.137 mmol) の TFA (2 mL) 溶液を、15℃で、16 時間、攪拌した。LCMS により、目的の MS を有するピークの検出が示された。反応混合物を濃縮した。粗製の残渣を、分取 TLC (酢酸エチル：メタノール = 10 : 1、 $R_f = 0.4$) により精製して、白色の固体として、表題の化合物 17 を得た。

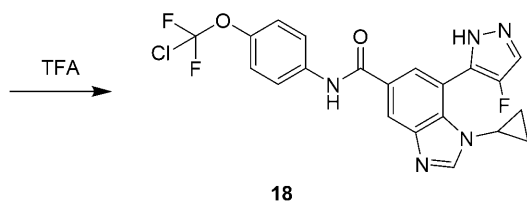
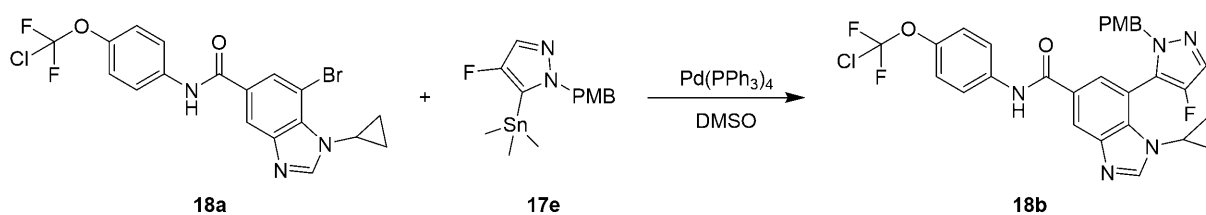
MS mass の計算値 $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2$) として m/z 464.1, LCMS 検出値 m/z 464.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.56 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

【0416】

実施例 18

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-7-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化146】



【0417】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-7-(4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (18b)

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a と同様の方法により合成される; 18a、100 mg、0.219 mmol、1 eq)、および、4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(トリメチルスタニル)-1H-ピラゾール (17e、80.81 mg、0.219 mmol、1 eq) の、DMSO (1.5 mL) の混合物に、Pd(PPh_3)₄ (12.65 mg、0.011 mmol、0.05 eq) を加えた。反応混合物を、100℃で、16 時間、攪拌した。LCMS により、目的の MS を有するピークの検出が示された。混合物を水 (10 mL) にそそぎ込み、混合物を、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、濃縮し、分取 TLC (EtOAc : MeOH = 10 : 1、 $R_f = 0.6$) により精製して、黄色の油として、18b を得た。

【0418】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-7-(4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (18)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピル-7-(4-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベ

ンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド (18b、120mg、0.206mmol、1eq) を、TFA (3mL) に溶解した。反応混合物を、20℃で、2時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。溶媒を真空下、エバポレートし、残渣を、EtOAc (5mL) に溶解した。有機層を、飽和NaHCO₃ (2mL)、食塩水 (2mL) により洗浄し、濃縮して、粗製の残渣を得て、これを、分取TLC (EtOAc : MeOH = 10 : 1、R_f = 0.3) により精製して、白色の固体として、表題の化合物18を得た。

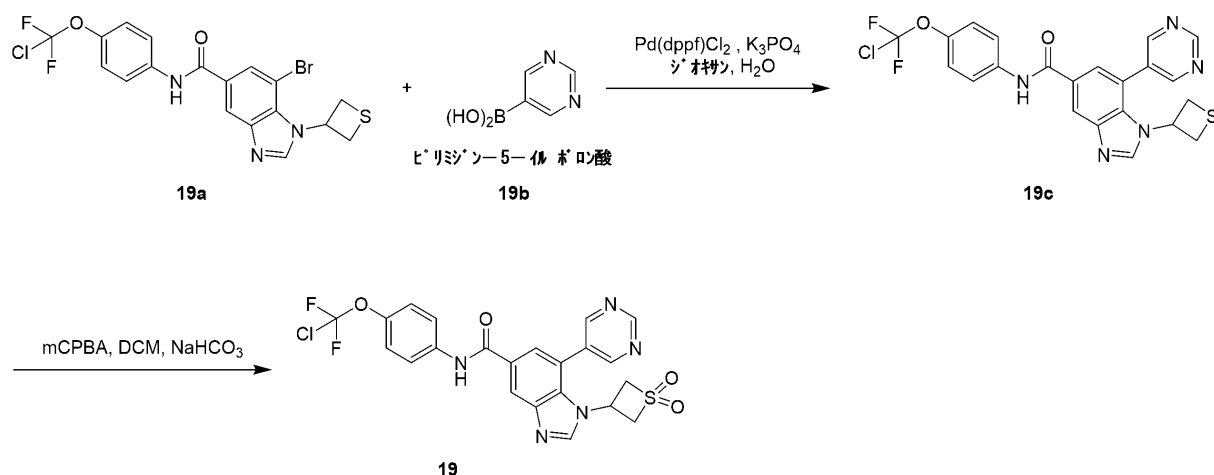
MS massの計算値 [M+H]⁺ (C₂₁H₁₅ClF₃N₅O₂) として m/z 462.1, LCMS検出値 m/z 462.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.55 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 0.80-0.63 (m, 4H).

【0419】

実施例19

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化147】



【0420】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1-(チエタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (19c)

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(チエタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (19a、130mg、0.266mmol、1eq)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (2cと同様の方法により合成される；19b、98.87mg、0.798mmol、3eq)、K₃PO₄ (169.38mg、0.798mmol、3eq) の、ジオキサン (2mL) およびH₂O (0.2mL) の混合物に、N₂下、Pd(dppf)Cl₂ (19.46mg、0.27mmol、0.1eq) を加えた。混合物を、100℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、水にそそぎ込み、次いで、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、粗生成物を得た。残渣を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f = 0.30) により精製して、白色の固体として、19cを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (br s, 2H), 5.06 (quin, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 9.0 Hz, 2H).

【0421】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(1,1-ジオキシドチエタ

ン-3-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (19)

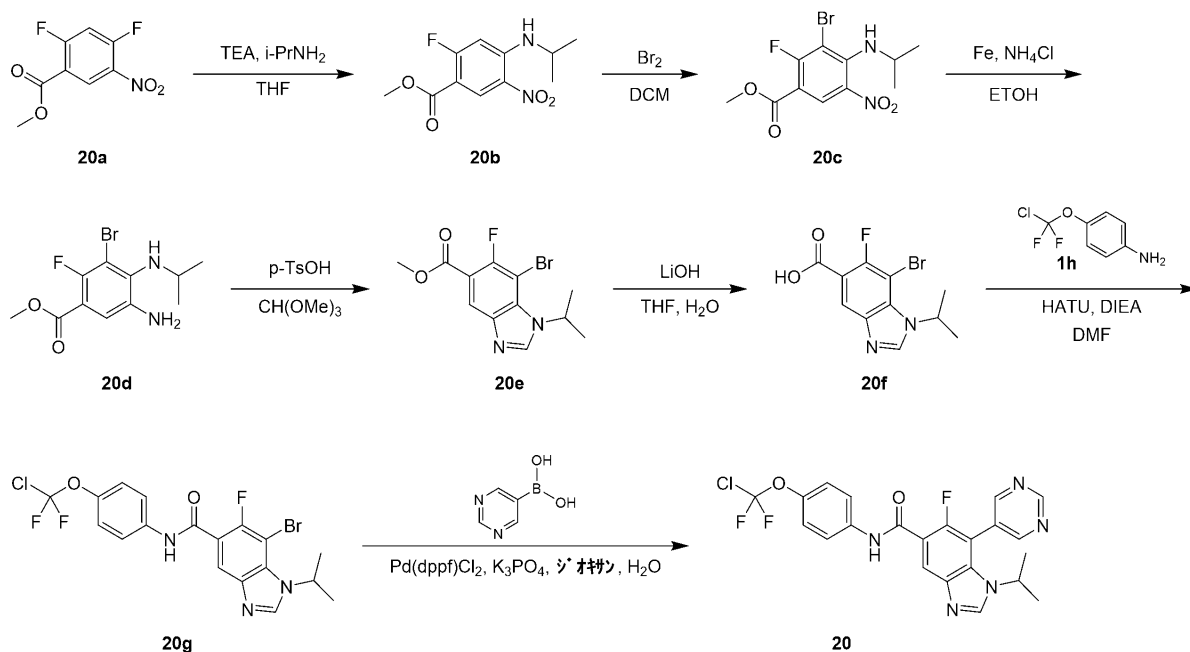
N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1-(チエタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (19c、40mg、0.082mmol、1eq)を、DCM(2mL)に溶解した混合物に、0℃で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および、mCPBA(70.74mg、0.328mmol、純度80%、4eq)を加えた。反応混合物を、15℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、水にそそぎ込み、次いで、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、目的の生成物を得た。残渣を、分取TLC(酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.37)により精製して、白色の固体として、表題の化合物19を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₆ClF₂N₅O₄S) として m/z 520.1, LCMS検出値 m/z 520.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.38 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H).

【0422】

実施例20

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド 【化148】



【0423】

メチル 2-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (20b)

メチル 2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゾエート (20a、2g、9.21mmol、1eq)のTHF(10mL)の溶液に、15℃で、TEA(2.80g、27.63mmol、3.85mL、3eq)を滴下して加え、次いで、プロパン-2-アミン(653.37mg、11.05mmol、949.67μL、1.2eq)を滴下して加えた。得られた混合物を、0℃で、1時間、撹拌した。TLC(石油エーテル：EtOAc=5：1、R_f=0.50)により、20aは完全に消費されたことが示され、1つの主要な新しいスポットが検出された。水相を、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し

、真空で濃縮した。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。黄色の固体として、化合物 20b を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.29 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【0424】

メチル 3-ブromo-2-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (20c)

メチル 2-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (20b、2g、7.81mmol、1eq) の、DCM (5mL) の溶液に、 Br_2 (2.00g、12.51mmol、645.16 μL 、1.60eq) を加えた。混合物を、0℃で、1時間、攪拌した。TLC (石油エーテル： $\text{EtOAc} = 5:1$ 、 $R_f = 0.50$) により、20b は完全に消費されたことが示された。反応混合物を、飽和 Na_2SO_3 (5mL) の添加によりクエンチした。残渣を、 H_2O (20mL) で希釈し、DCM (10mL $\times 3$) により抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 10:1) により精製して、黄色の固体として、20c を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.29-1.27 (m, 6H).

【0425】

メチル 5-アミノ-3-ブromo-2-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ) ベンゾエート (20d)

メチル 3-ブromo-2-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)-5-ニトロベンゾエート (20c、1g、2.98mmol、1eq) の、 EtOH (20mL) 溶液に、 Fe (1.67g、29.84mmol、10eq)、および、 NH_4Cl (1.60g、29.84mmol、1.04mL、10eq) を加えた。混合物を、80℃で、6時間、攪拌した。TLC (石油エーテル： $\text{EtOAc} = 3:1$) により、20c は完全に消費されたことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、 H_2O (20mL) で希釈し、そして、 EtOAc (10mL $\times 3$) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 10/1~1:1) により精製した。褐色の油として、化合物 20d を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【0426】

メチル 7-ブromo-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (20e)

メチル 5-アミノ-3-ブromo-2-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ) ベンゾエート (20d、180mg、0.590mmol、1eq) の $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (2mL) 溶液に、 $p\text{-TsOH}$ (10.16mg、0.059mmol、0.1eq) を加えた。混合物を、100℃で、1.5時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1:1) により、20d は完全に消費されたことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、 H_2O (20mL) で希釈し、 EA (10mL $\times 3$) により抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得た。残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 1:1) により精製した。白色の固体として、化合物 20e を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.64 (quind, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【0427】

7-ブロモ-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (20f)

メチル 7-ブロモ-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (20e、140mg、0.444mmol、1eq) の、THF (5mL)、MeOH (5mL) および H₂O (2mL) の溶液に、LiOH・H₂O (46.60mg、1.11mmol、2.5eq) を加えた。混合物を、50℃で、12時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により、20e は完全に消費されることが示された。混合物を、HCl 水 (1M) で、pH=5 に調整し、濃縮して、白色の固体として、20f を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0428】

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (20g)

7-ブロモ-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (20f、70mg、0.232mmol、1eq) の、DMF (2mL) の溶液に、HATU (106.07mg、0.279mmol、1.2eq)、4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]アニリン (1h、49.50mg、0.256mmol、1.1eq)、および DIEA (90.13mg、0.697mmol、121.47μL、3eq) を加えた。混合物を、50℃で、3時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により、20f が完全に消費されることが示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O (10mL) で希釈し、そして、EtOAc (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=10／1～1：1) により精製した。白色の固体として、化合物 20g を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.70 (td, J = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0429】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (20)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (20g、50mg、0.105mmol、1eq) の、ジオキサン (2.5mL) および H₂O (0.5mL) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (7.68mg、0.01mmol、0.1eq)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (38.99mg、0.315mmol、3eq)、および、K₃PO₄ (66.80mg、0.315mmol、3eq) を加えた。混合物を、100℃で、6時間、攪拌した。LC-MS により、20g は完全に消費されることが示され、目的の MS を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を濃縮し、粗製の生成物を得た。残渣を、分取 HPLC (NH₄HCO₃ 条件、カラム：Waters Xbridge 150×50 10μ；移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃)-MeOH]；B%：55%-75%、12分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物 20 を得た。

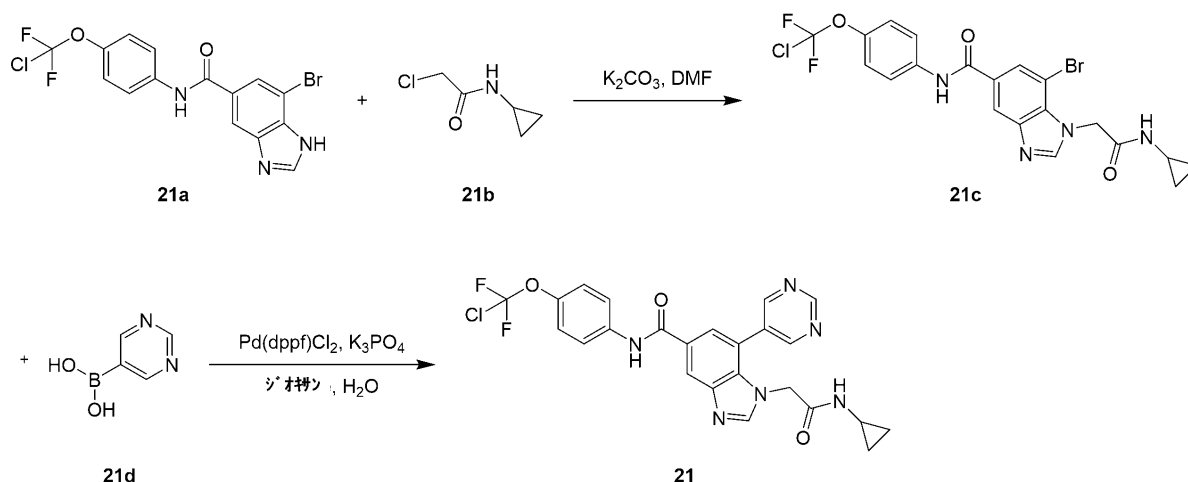
MS mass の計算値 [M+H]⁺ (C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₂) として m/z 476.1, LCMS 検出値 m/z 476.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.44 (br d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (td, J = 6.8, 13.3 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0430】

実施例 21

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化149】



10

【0431】

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (21c)

20

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (2cと同様の方法により合成される; 21a、80mg、0.192mmol、1eq)、および、2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミド (21b、30.78mg、0.230mmol、1.2eq) の、DMF (1mL) の混合物に、N₂下、K₂CO₃ (18.58mg、0.134mmol、0.7eq) を加えた。混合物を、80℃で、4時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.32) により、反応の終了が示された。混合物を水 (20mL) にそそぎ込み、次いで、EtOAc (20mL×3) により抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、粗製の生成物を得た。残渣を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.32) により精製して、白色の固体として、21cを得た。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.21 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.61 (dt, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 0.65 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.46 (br d, J = 2.4 Hz, 2H).

【0432】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (21)

40

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (21c、10mg、0.019mmol、1eq)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸 (21d、4.82mg、0.039mmol、2eq) の、ジオキサン (2mL) および H₂O (0.4mL) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (1.42mg、1.95μmol、0.1eq)、および、K₃PO₄ (12.40mg、0.058mmol、3eq) を加えた。反応混合物を、100℃で、6時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。反応混合物を濃縮し、残渣を、EtOAc (5mL) に溶解し、H₂O (2mL) および食塩水 (5mL) により洗浄した。有機層を濃縮し、分取TLC (EtOAc：MeOH=5：1) により精製して、

50

白色の固体として、表題の化合物 21 を得た。

MS massの計算値 $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{19}ClF_2N_6O_3$) として m/z 513.1, LCMS検出値 m/z 513.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.05 (tt, J = 3.9, 7.2 Hz, 1H), 0.31-0.21 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 2H).

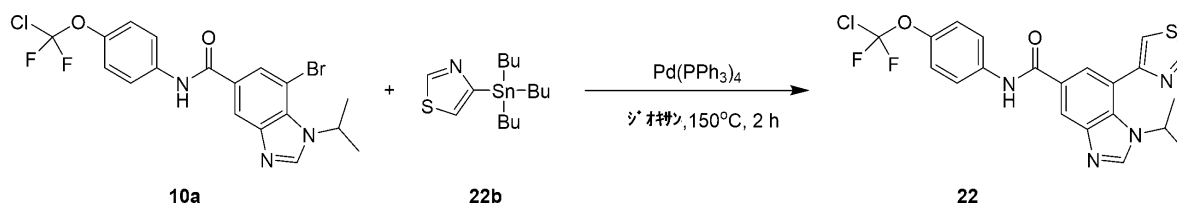
【0433】

実施例 22 (一般法 I)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(チアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム 9 に概説される類似のカップリング反応を用いて製造した。この一般法 I は、スキーム 9 を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

【化150】



【0434】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(チアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (22)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a、100mg、0.218mmol、1eq)、トリブチル(チアゾール-4-イル)スタンナン (22b、97.89mg、0.262mmol、1.2eq)、および、Pd(PPh₃)₄ (25.19mg、0.022mmol、0.1eq) を、ジオキサン (4mL) の入ったマイクロウェーブチューブに加えた。密封したチューブを、150°C、3時間、マイクロウェーブ照射下、加熱した。水 (5mL) を反応混合物に加え、EtOAc (10mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、濃縮し、粗製の残渣を、分取HPLC (TFA条件、カラム: Luna C18 100×305μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 15%-50%、10分) により精製して、黄色の固体として、表題の化合物 22 を得た。

MS massの計算値 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{17}ClF_2N_4O_2S$) として m/z 463.1, LCMS検出値 m/z 463.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃- d) δ 8.95-8.91 (m, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.53 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0435】

実施例 23

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

10

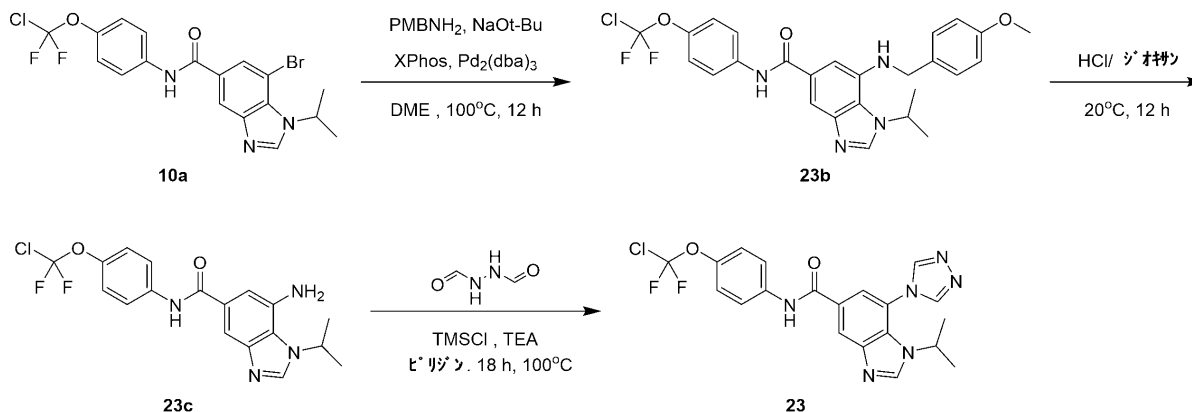
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

【0 4 3 6】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (23b)

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a、900mg、1.96mmol) の、DME (15mL) の混合物に、PMBNH₂ (323.00mg、2.35mmol、304.71μL)、NaOBu-t (565.70mg、5.89mmol)、XPhos (93.54mg、0.196mmol)、および、Pd₂(dba)₃ (179.68mg、0.196mmol) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下、100°Cで、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水 (5mL) で希釈し、そして、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=3/1、1/3) により精製して、黄色の固体として、23bを得た。

20

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₆H₂₅ClF₂N₄O₃) として m/z 515.2, LCMS検出値 m/z 515.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.01-5.94 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.40 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

30

【0 4 3 7】

7-アミノ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (23c)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (23b、100mg、0.194mmol) の、HCl/ジオキサソ (40mL) の溶液を、20°Cで、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を、分取HPLC (NH₄HCO₃ 条件、カラム: Agela Durashell C18 150×25 5μ; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 35%-65%、10分) により精製して、黄色の固体として、23cを得た。

40

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₁₈H₁₇ClF₂N₄O₂) として m/z 395.1, LCMS検出値 m/z 395.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0 4 3 8】

50

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (23)

7-アミノ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (23c、14mg、0.035mmol)、および、N-ホルムアミドホルムアミド (9.37mg、0.106mmol) の、ピリジン (1.5mL) の溶液に、クロロトリメチルシラン (57.79mg、0.532mmol、67.51μL)、および、TEA (25.12mg、0.248mmol、34.55μL) を加えた。混合物を、100℃で、18時間、撹拌した。LCMSにより、23cは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC (カラム: Waters Atlantis T3 150*30*5μm; 移動相: [水 (0.225%FA) - ACN] ; B%: 20%-60%、13分) により精製して、白色の固体として、表題の化合物23を得た。

MS massの計算値 $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{17}ClF_2N_6O_2$) として m/z 447.1, LCMS検出値 m/z 447.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.50-8.45 (m, 3H), 8.23 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.74-3.61 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

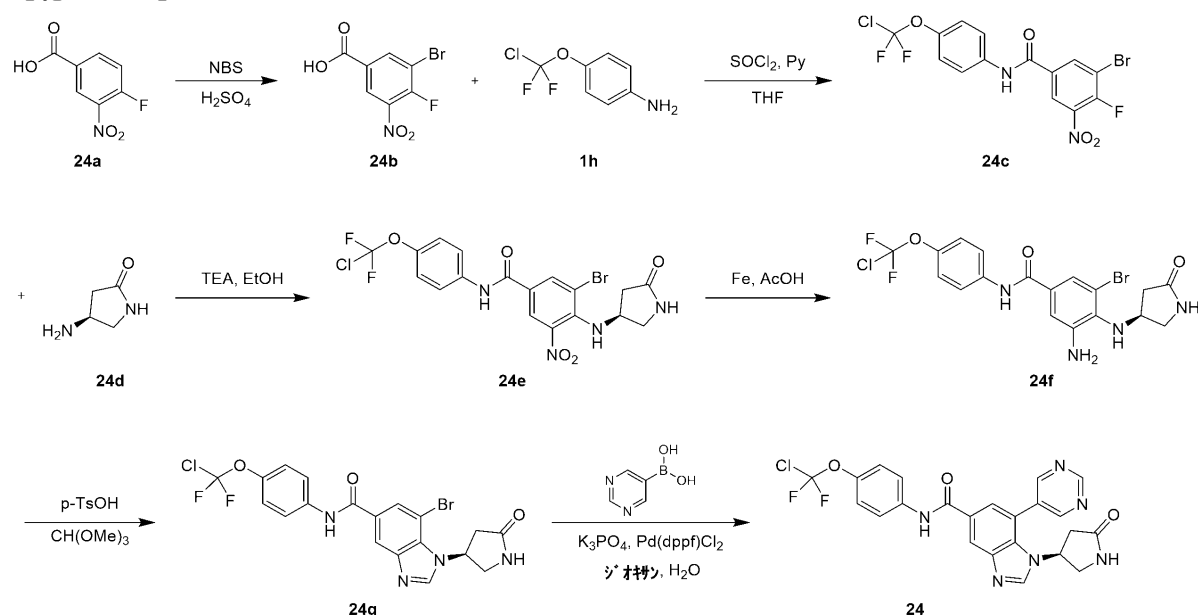
【0439】

実施例24 (一般法J)

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-オキソピロリジン-3-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

この一般法Jにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化152】



【0440】

3-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (24b)

4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (24a、5g、27.01mmol) の H_2SO_4 (30mL) の溶液に、NBS (5.77g、32.41mmol) を加えた。混合物を、60℃で、6時間、撹拌した。混合物を、激しく撹拌しながら、氷冷水 (2L) に加えた。沈殿物をろ過して、白色の固体として、24bを得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.72 (dd, $J = 2.2, 6.4$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 2.2, 5.5$ Hz, 1H).

【0441】

3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-フルオロ-5-ニトロベンズアミド (24c)

3-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (24b、150mg、0.568mmol) の、 SOCl_2 (2mL) の懸濁液を、60℃で、3時間、攪拌した。混合物を濃縮し、白色の固体として、3-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾイルクロリド (214mg、クルード) を得た。4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h、146.64mg、0.758mmol)、およびピリジン (89.89mg、1.13mmol、91.72 μL) の、THF (2mL) の混合物に、 N_2 下、3-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾイルクロリド (213.97mg、0.758mmol) を加えた。混合物を、20℃で、3時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル (2mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を、食塩水 (5mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=1:1、 $R_f=0.3$) により精製した。白色の固体として、化合物24cを得た。

【0442】

(S)-3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-5-ニトロ-4-((5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ)ベンズアミド (24e)

3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-フルオロ-5-ニトロベンズアミド (24c、100mg、0.228mmol)、および、(4S)-4-アミノピロリジン-2-オン (24d、22.78mg、0.228mmol) の、EtOH (2mL) の混合物に、TEA (69.06mg、0.682mmol、94.99 μL) を加えた。混合物を、50℃で、3時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=3:1、 $R_f=0.1$) により精製して、黄色の固体として、24eを得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 8.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.8, 10.7$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 4.2, 10.7$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 7.9, 17.1$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 4.8, 17.1$ Hz, 1H).

【0443】

(S)-3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-((5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ)ベンズアミド (24f)

(S)-3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-5-ニトロ-4-((5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ)ベンズアミド (24e、0.053g、0.102mmol) の、AcOH (1mL) の混合物に、20℃で、 N_2 下、Fe (56.95mg、1.02mmol) を一度に加えた。混合物を、35℃で、2時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、飽和 NaHCO_3 にそそぎ込み、酢酸エチル (5mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として、24fを得た。

【0444】

(S)-7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((5-オキソピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (24g)

(S)-3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-((5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ)ベンズアミド (24f、0.0358g、73.11 μmol) の $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (2mL) の混合物に、20℃で、 N_2 下、TsOH (1.26mg、7.31 μmol) を一度に加え、混合物を、20℃

10

20

30

40

50

で、30分間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル(3mL×2)で抽出し、合わせた有機層を、食塩水(5mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、黄色の固体として、24gを得た。

【0445】

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-オキソピロリジン-3-イル)-7-(ピリミジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (24)

(S)-7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(5-オキソピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(24g、35.3mg、0.071mmol)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸(17.51mg、0.141mmol)の、H₂O(0.1mL)、および、ジオキサン(1mL)の混合物に、N₂下、Pd(dppf)Cl₂(5.17mg、7.06μmol)、K₃PO₄(29.99mg、0.141mmol)を一度に加えた。混合物を、100℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル(3mL×3)で抽出し、合わせた有機層を、食塩水(5mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：5、R_f=0.1)により精製して、褐色の固体として、表題の化合物24を得た。

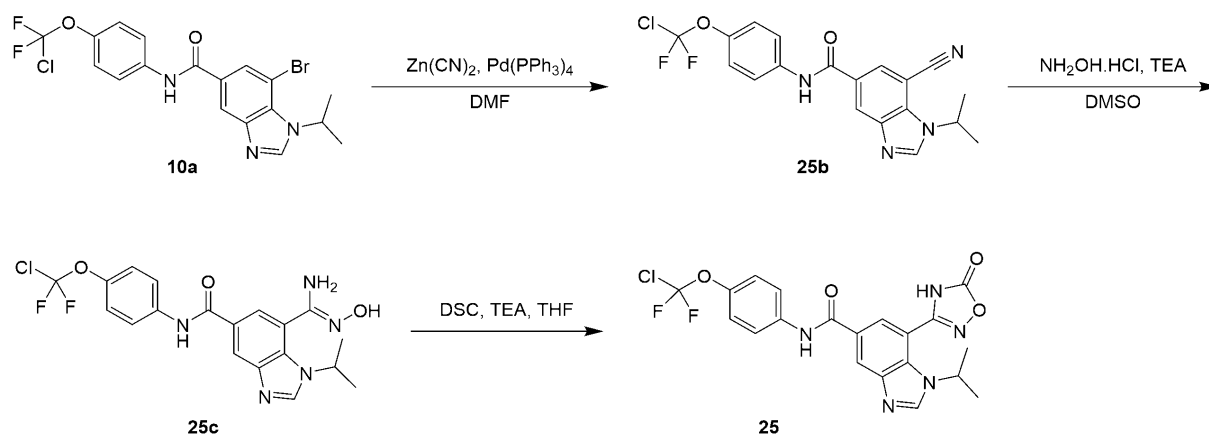
MS massの計算値[M+1]⁺(C₂₃H₁₇ClF₂N₆O₃)としてm/z 499.1, LCMS検出値m/z 499.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39(s, 1H), 8.90(br s, 2H), 8.49(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.28(br s, 2H), 6.12(br s, 1H), 4.69(br s, 1H), 3.65(dd, J = 6.5, 11.1 Hz, 1H), 3.51(br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.82-2.60(m, 2H).

【0446】

実施例25

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-シアノ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化153】



【0447】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-シアノ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25b)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(10a、0.15g、0.327mmol)、Zn(CN)₂(57.60mg、0.491mmol、31.14μL)、および、Pd(PPh₃)₄(18.89mg、0.016mmol)の、DMF(3mL)の溶液を、マイクロウェーブチューブに入れた。密封したチューブを、マイクロウェーブ照射下、150℃で、2時間、加熱した。LCMSにより、目的のMSが示さ

れた。混合物を、酢酸エチル（2 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（5 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝0：1、R_f＝0.67）により精製して、白色の固体として、1bを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.52 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.32 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0448】

(Z)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25c)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-シアノ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25b、20 mg、0.049 mmol) の、DMF (3 mL) の溶液に、NH₂OH・HCl (34.33 mg、0.494 mmol)、および、TEA (49.99 mg、0.49 mmol、68.76 μL) を加えた。混合物を、75℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。水相を、酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（10 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝0：1、R_f＝0.5）により精製して、白色の固体として、25cを得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₁₉H₁₈ClF₂N₅O₃) として m/z 438.1, LCMS検出値 m/z 438.3.

【0449】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25)

(Z)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25c、0.02 g、0.046 mmol) の、THF (2 mL) の溶液に、N₂下、ビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート (15.21 mg、0.059 mmol)、および、TEA (9.24 mg、0.091 mmol、12.72 μL) を加えた。混合物を、60℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。水相を、酢酸エチル（3 mL × 3）により抽出し、合わせた有機層を、食塩水（5 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC（SiO₂、酢酸エチル：メタノール＝10：1、R_f＝0.1）により精製して、黄色の固体として、表題の化合物25を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₀H₁₆ClF₂N₅O₄) として m/z 464.1, LCMS検出値 m/z 464.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.25 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0450】

実施例26

N⁵-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5,7-ジカルボキサミド

10

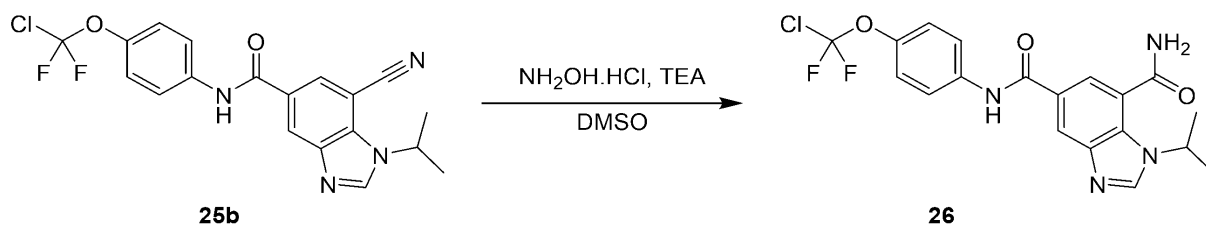
20

30

40

50

【化 1 5 4】



【0 4 5 1】

N⁵-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5,7-ジカルボキサミド (26)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-シアノ-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25b、30mg、0.074mmol) の DMSO (3mL) 溶液に、NH₂OH・HCl (41.20mg、0.593mmol)、および、TEA (13.86mg、0.137mmol) を加えた。混合物を、80℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。水相を、酢酸エチル (5mL×3) により抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.5) により精製して、白色の固体として、表題の化合物26を得た。

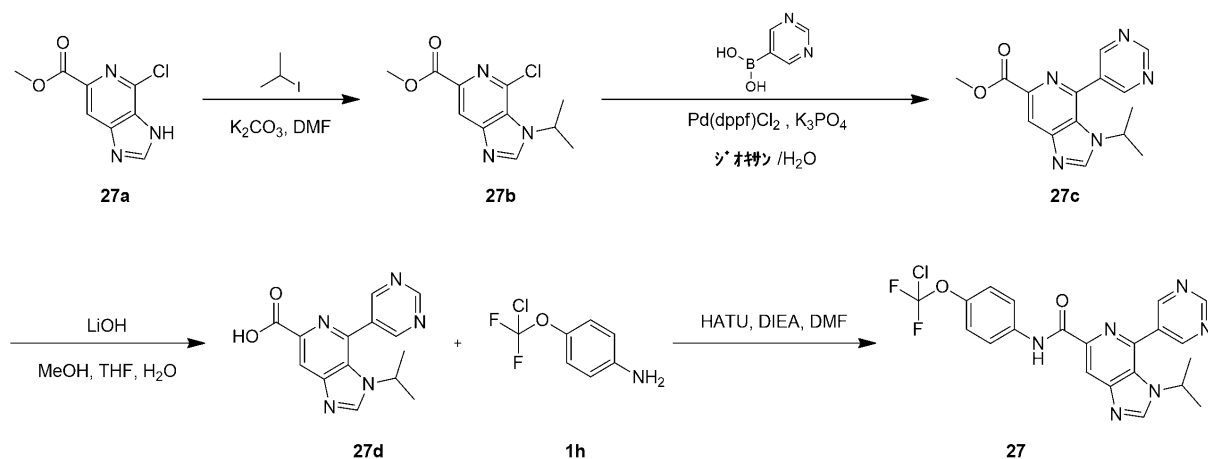
MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₁₉H₁₇ClF₂N₄O₃) として m/z 423.1, LCMS検出値 m/z 423.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.09 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

【0 4 5 2】

実施例 27

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-4-(ピリミジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキサミド

【化 1 5 5】



【0 4 5 3】

メチル 4-クロロ-3-イソプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート (27b)

メチル 4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート (27a、200mg、0.945mmol)、および、2-ヨードプロパン (482.01mg、2.84mmol、283.53μL) の、DMF (3mL) の溶液に、K₂CO₃ (391.88mg、2.84mmol) を加えた。混合物を、30℃で、16時

間、攪拌した。LCMSにより、27aは完全に消費されることが示され、目的のMSが検出された。混合物を水(5mL)で希釈し、そして、EtOAc(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：2)により精製して、白色の固体として、27cを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.60-5.42 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0454】

メチル 3-イソプロピル-4-(ピリミジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボキシレート (27c)

メチル 4-クロロ-3-イソプロピル-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボキシレート(27b、70mg、0.276mmol)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸(68.38mg、0.552mmol)の、ジオキサン(1mL)およびH₂O(0.1mL)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(20.19mg、27.59μmol)、および、K₃PO₄(175.71mg、0.828mmol)を加えた。混合物を、N₂下、110℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、27bは完全に消費されることが示され、目的のMSが検出された。混合物を水(5mL)で希釈し、そして、EtOAc(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC(SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10：1)により精製して、白色の固体として、27cを得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0455】

3-イソプロピル-4-(ピリミジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸 (27d)

メチル 3-イソプロピル-4-(ピリミジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボキシレート(27c、35mg、0.118mmol)の、THF(0.5mL)、MeOH(0.5mL)およびH₂O(0.25mL)の溶液に、LiOH·H₂O(9.88mg、0.235mmol)を加えた。混合物を、20℃で、2時間、攪拌した。TLC(酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.0)により、27cは完全に消費されることが示され、より極性のある1つの主要な新しいスポットが検出された。混合物を真空下で濃縮した。その後、混合物を、H₂O(3mL)に加え、水相を、HCl水でpH=5に酸性化した。混合物を真空下で濃縮した。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。白色の固体として、化合物27dを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.69 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.80-8.67 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0456】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-4-(ピリミジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボキサミド (27)

3-イソプロピル-4-(ピリミジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸(27d、32mg、0.113mmol)、および、1h(32.80mg、0.169mmol)の、DMF(2mL)の溶液に、DIEA(43.80mg、0.339mmol、59.03μL)、および、HATU(51.54mg、0.136mmol)を加えた。混合物を、25℃で、4時間、攪拌した。LCMSにより、27dは完全に消費されることが示され、目的のMSが検出された。混合物を水(5mL)で希釈し、そして、EtOAc(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1)により精製

10

20

30

40

50

して、白色の固体として、27を得た。

MS massの計算値 $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{17}O_2N_6ClF_2$) として m/z 459.1, LCMS検出値 m/z 459.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.38-4.09 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

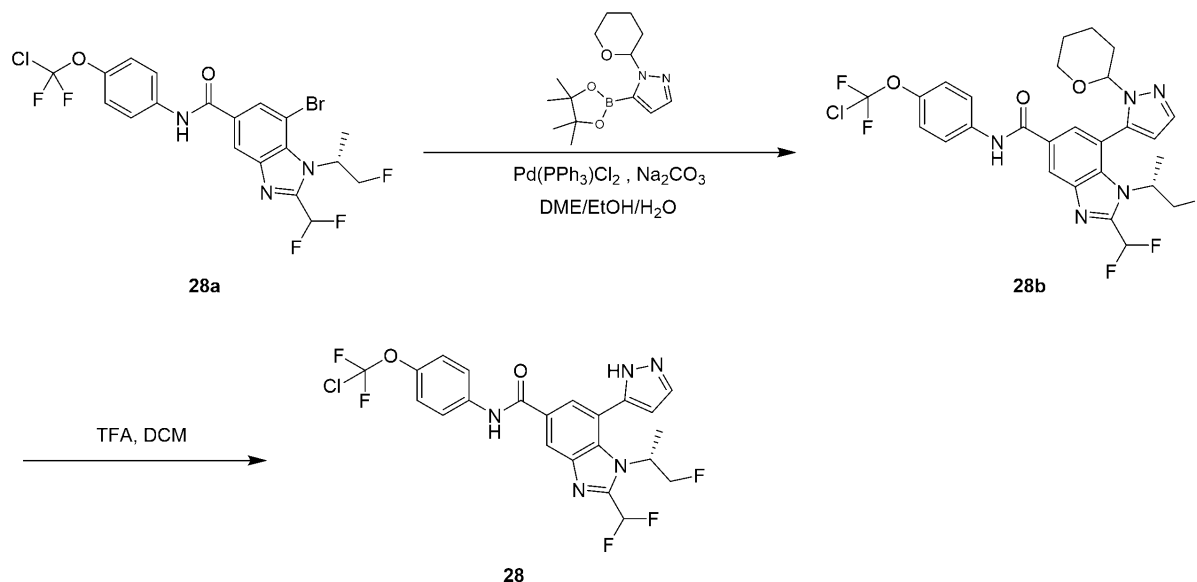
【0457】

実施例28 (一般法K)

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

この一般法Kにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化156】



【0458】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (28b)

(R)-7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (15gと同様の方法により合成される; 28a、30mg、0.057mmol)、および、1-テトラヒドロピラン-2-イル-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)ピラゾール (63.38mg、0.228mmol) の、DME (1.5mL)、EtOH (1.5mL) および H_2O (0.3mL) の溶液に、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.00mg、5.70 μ mol)、 Na_2CO_3 (12.07mg、0.114mmol) を加えた。混合物を、80℃で、2時間、攪拌した。LCMSにより、28aは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。混合物を水 (5mL) で希釈し、そして、EtOAc (5mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=2：1) により精製して、黄色の固体として、28bを得た。

【0459】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)

)-1-(1-フルオロプロパン-2-イル)-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (28)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ジフルオロメチル)-1-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (28b, 25 mg, 0.042 mmol) の、DCM (1 mL) の溶液に、TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL) を加えた。混合物を、20 °Cで、1時間、撹拌した。LCMSにより、28bは完全に消費されることが示され、目的のMSが検出された。混合物を水 (5 mL) で希釈し、そして、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1:1) により精製して、白色の固体として、28を得た。

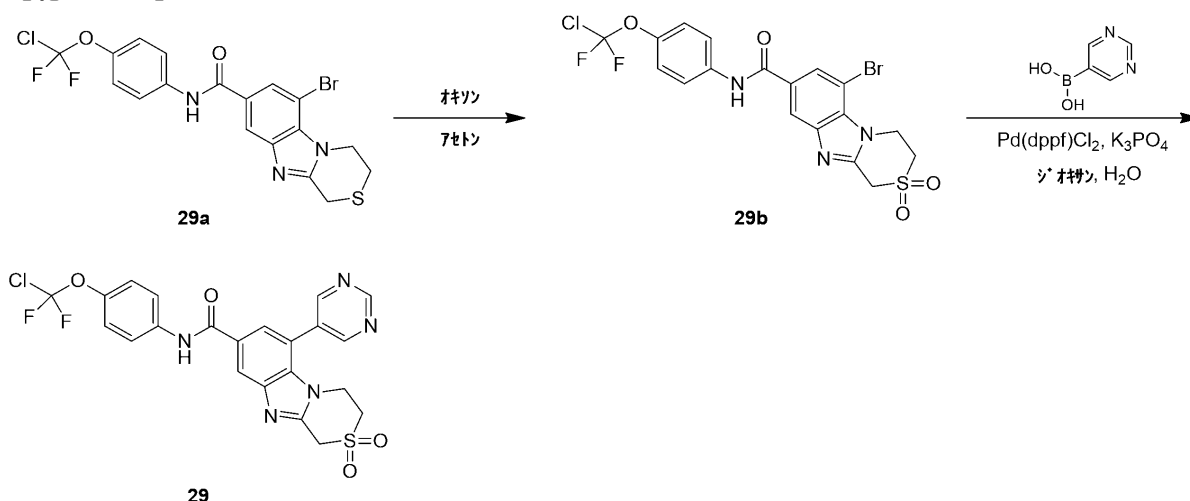
MS massの計算値 [M+H]⁺ (C₂₂H₁₇O₂N₅ClF₅) として m/z 514.1, LCMS検出値 m/z 514.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.44-7.15 (m, 3H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0460】

実施例 29

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(ピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-8-カルボキサミド 2,2-ジオキシド

【化157】



【0461】

6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-8-カルボキサミド 2,2-ジオキシド (29b)

6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-8-カルボキサミド (8 gと同様の方法により合成される; 29a, 2 mg, 4.09 μmol) の、アセトン (0.5 mL) およびH₂O (0.1 mL) の溶液に、オキシソ (5.03 mg, 8.18 μmol) を加えた。混合物を、20 °Cで、24時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0:1、R_f=0.77) により、29aは完全に消費されることが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。反応を硫化ナトリウムによりクエンチした。反応混合物を減圧下、濃縮し、アセトンを除去した。残渣を、H₂O (10 mL) で希釈し、そして、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮

して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝0：1) により精製して、褐色の固体として、29bを得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17-5.12 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H).

【0462】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(ピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-8-カルボキサミド2,2-ジオキシド (29)

6-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-8-カルボキサミド2,2-ジオキシド (29b、6mg、0.012mmol)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (4.28mg、0.035mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (843.09ug、1.15umol)、K₃PO₄ (7.34mg、0.035mmol) の、ジオキサン (1mL) およびH₂O (0.1mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、110℃で、16時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝0：1、R_f＝0.3) により、29bは完全に消費されたことが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。反応混合物を濃縮し、減圧下、ジオキサンを除去した。残渣を、H₂O (1mL) で希釈し、そして、酢酸エチル (1mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (1mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝0：1) により精製して、白色の固体として、29を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (br t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (br t, J = 5.6 Hz, 2H).

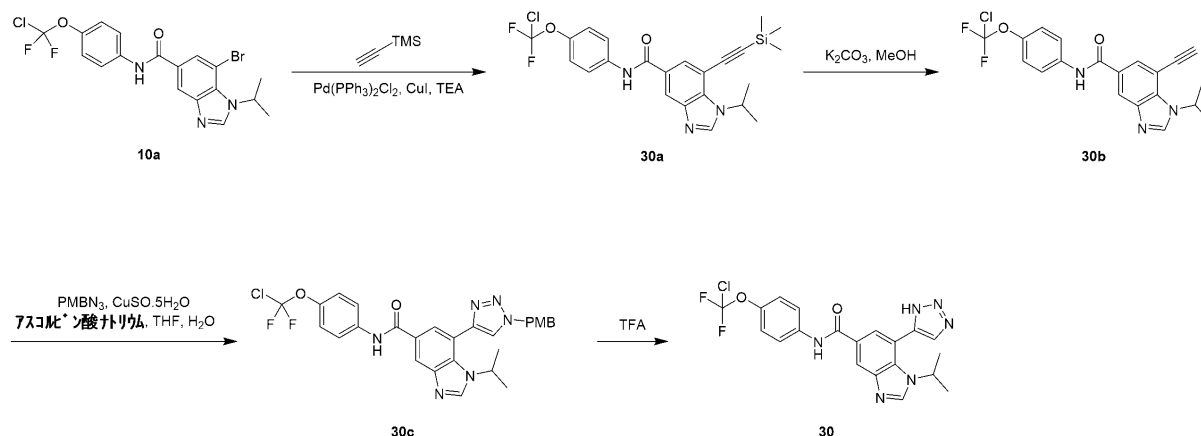
【0463】

実施例30 (一般法L)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

この一般法Lにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬および／または脱保護試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化158】



【0464】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(1H-1,2,3-トリメチルシリル)エチニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (

30a)

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a、80mg、0.174mmol)、および、エチニル(トリメチル)シラン(85.65mg、0.872mmol、120.81μL)の、TEA(1mL)の混合物に、N₂下、CuI(3.32mg、0.017mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(12.24mg、0.017mmol)を加え、混合物を、80℃で、2時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。水を反応混合物に加え、混合物を、酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：1、R_f=0.4)により精製して、白色の固体として、30aを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.31 (s, 1H), 8.15 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.65 (td, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.31 (s, 9H).

【0465】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-エチニル-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (30b)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(トリメチルシリル)エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (30a、70mg、0.147mmol)の、MeOH(2mL)の混合物に、K₂CO₃(40.65mg、0.294mmol、2eq)を加えた。混合物を、20℃で、0.5時間、攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1、R_f=0.5)により、30aは消費されたことが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.5)により精製して、黄色の固体として、30bを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.68-5.49 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0466】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (30c)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-エチニル-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (30b、50mg、0.124mmol)、および、1-(アジドメチル)-4-メトキシベンゼン(22.23mg、0.136mmol)の、THF(1mL)、H₂O(1mL)の混合物に、N₂下、CuSO₄·5H₂O(1.55mg、6.19μmol)、および、ナトリウム(2R)-2-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2H-フラン-3-オレート(2.45mg、0.012mmol)を加えた。混合物を、20℃で、3時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル(3mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.4)により精製して、黄色の固体として、30cを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.32 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0467】

10

20

30

40

50

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (30)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (30c, 40mg, 0.071mmol) の、TFA (3mL) の混合物を、60℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、酢酸エチル (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.3) により精製して、オフホワイトの固体として、30を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₀H₁₇ClF₂N₆O₂) として m/z 447.1, LCMS検出値 m/z 447.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.63 (br s, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

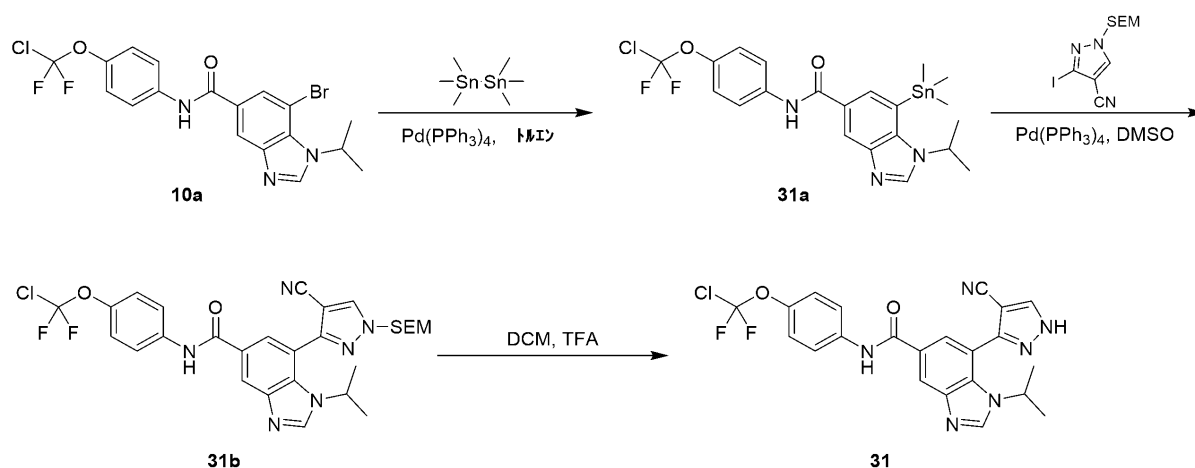
【0468】

実施例31 (一般法M)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

この一般法Mにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬および／または脱保護試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化159】



【0469】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(トリメチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (31a)

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (10a, 94.7mg, 0.206mmol)、および、トリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン (270.57mg, 0.826mmol, 171.25μL) の、トルエン (3mL) の混合物に、N₂下、Pd(PPh₃)₄ (23.86mg, 0.021mmol) を加えた。混合物を、130℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。水を反応混合物に加え、そして、混合物を、酢酸エチル (5mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：1、R_f=

0.4)により精製して、無色の油として、31aを得た。

【0470】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (31b)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-イソプロピル-7-(トリメチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (31a、50mg、0.92mmol)、および、3-ヨード-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-4-カルボニトリル (64.37mg、0.184mmol)の、DMSO (3mL)の混合物に、N₂下、Pd(PPh₃)₄ (10.65mg、9.22μmol)を加えた。混合物を、100℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、ろ過し、酢酸エチル (3mL×3) および水で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0:1、R_f=0.6)により精製して、黄色の油として、31bを得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₈H₃₁ClF₂N₆O₃Si) として m/z 601.2, LCMS検出値 m/z 601.2.

【0471】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (31)

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-7-(4-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (31b、20mg、33.27mmol)の、TFA (0.5mL) およびDCM (0.5mL)の混合物を、20℃で、2時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0:1、R_f=0.4)により精製して、黄色の固体として、31を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇ClF₂N₆O₂) として m/z 471.1, LCMS検出値 m/z 471.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.16 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.90-8.78 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (br s, 1H), 1.36 (br d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0472】

実施例32

(R)-N⁸-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-N⁶,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-6,8-ジカルボキサミド

10

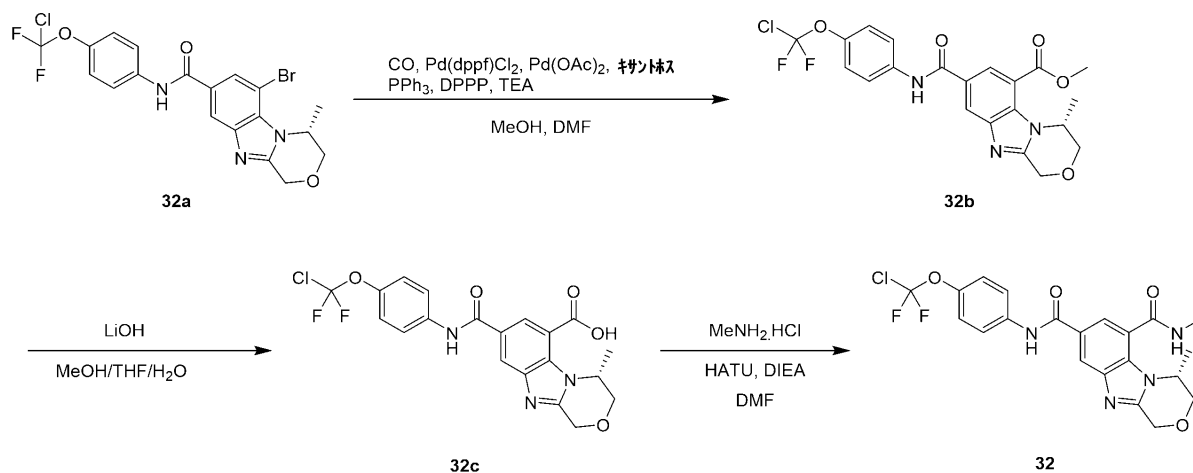
20

30

40

50

【化 160】



10

【0473】

(R)-メチル 8-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-6-カルボキシレート (32b)

(R)-6-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (8gと同様の方法により合成される; 32a、50mg、0.103mmol) の、MeOH (1mL) および DMF (3mL) の溶液に、N₂下、Pd(dppf)Cl₂ (15.03mg、0.021mmol)、TEA (51.98mg、0.514mmol、71.50μL)、Pd(OAc)₂ (4.61mg、0.021mmol)、キサントホス (11.89mg、0.021mmol)、PPh₃ (5.39mg、0.021mmol)、および、DPPP (8.47mg、0.021mmol) を加えた。懸濁液を、真空で脱気し、数回、COでパージした。混合物を、CO (2MPa) 下、120℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O (10mL) で希釈し、混合物を、EtOAc (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル=3：1、R_f=0.3) により精製して、褐色の固体として、表題の化合物32bを得た。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.53-8.42 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.41 (br dd, J = 1.8, 6.5 Hz, 1H), 5.18-4.95 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

30

【0474】

(R)-8-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-6-カルボン酸 (32c)

40

(R)-メチル 8-((4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-6-カルボキシレート (32b、22mg、0.047mmol) の、MeOH (1mL)、THF (1mL) および H₂O (1mL) の溶液に、LiOH・H₂O (7.93mg、0.189mmol) を加えた。混合物を、50℃で、5時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。H₂Oを加え、混合物に、pH=5になるまで1MのHClを滴下して加えた。混合物を濃縮し、粗製の生成物を得て、これは、精製することなく次の工程に使用した。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.38-5.26 (m, 1H), 5.16-4.90 (m, 2H), 4.29-3.98 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0475】

(R)-N⁸-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-N⁶,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-6,8-ジカルボキサミド (32)

(R)-8-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)カルバモイル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-6-カルボン酸 (32c, 21mg, 0.046mmol)、および、メタンアミン塩酸塩 (31.38mg, 0.465mmol) の、DMF (2mL) の溶液に、HATU (53.02mg, 0.139 μ mol)、およびDIEA (48.06mg, 0.372mmol, 64.77 μ L) を加えた。混合物を、20℃で、24時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、H₂O (5mL) で希釈し、EtOAc (5mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0:1、 R_f =0.60) により精製して、白色の固体として、表題の化合物32を得た。

MS massの計算値 $[M+1]^+$ (C₂₁H₁₉ClF₂N₄O₄) として m/z 465.1, LCMS検出値 m/z 465.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.85-8.73 (m, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 3H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.13-4.89 (m, 3H), 4.18-3.95 (m, 2H), 2.87 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

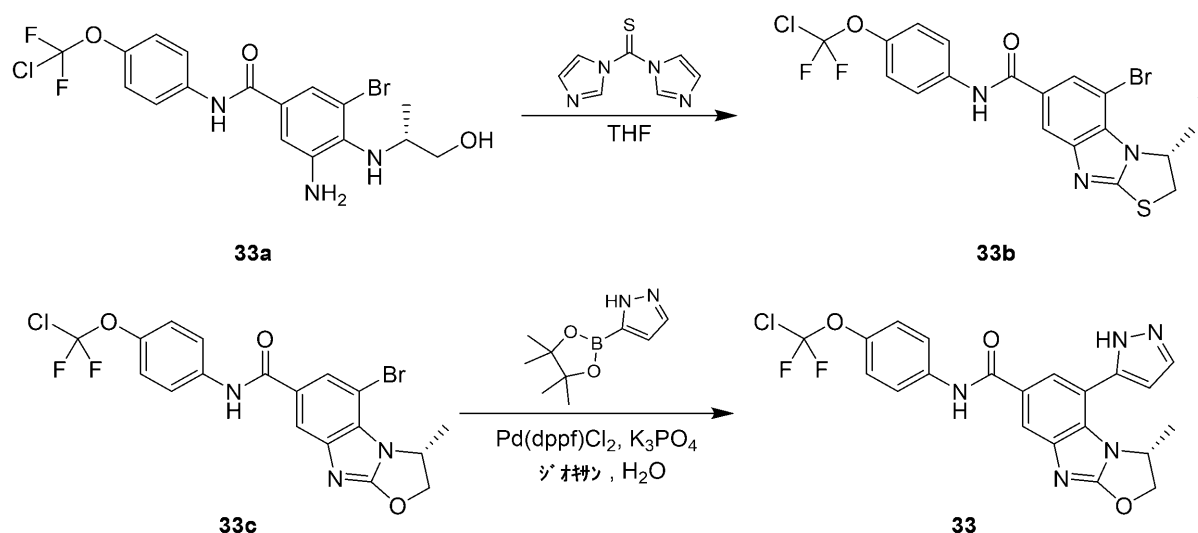
【0476】

実施例33 (一般法N)

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-7-カルボキサミド

この一般法Nにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化161】



【0477】

(R)-5-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-7-カルボキ

サミド (33b)、および、

(R)-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-7-カルボキサミド (33c)

(R)-1-(3-アミノ-5-ブロモ-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-2-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)エタノン(6cと同様の方法により合成される; 33a、330mg、0.71mmol)、および、ジ(イミダゾール-1-イル)メタンチオン(379.68mg、2.13mmol)の、THF(15mL)の溶液を、15℃で、16時間、攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=0:1、 R_f =0.6)により、2つの新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、33bおよび33cのMSを有する、2つのピークの検出が示された。混合物を濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:1~0:1)により精製して、黄色の固体として、33bを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 5.39 (quin, J = 6.5 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.48 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

粗生成物のバッチをさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:1~0:1)により精製して、無色の固体として、33cを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 7.2, 11.1 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0478]

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-7-カルボキサミド (33)

(R)-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-7-カルボキサミド(33c、20mg、0.042mmol)、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-ピラゾール(32.84mg、0.169mmol)、 K_3PO_4 (26.94mg、0.127mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (6.19mg、8.46 μmol)、および、 Boc_2O (4.62mg、0.021 μmol 、4.86 μL)の、ジオキサン(2mL)および H_2O (0.2mL)の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下、110℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、33cの残存が示された。この混合物に、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-ピラゾール(24.63mg、0.127mmol)、 K_3PO_4 (17.96mg、0.085mmol)、および、Pd(dppf) Cl_2 (6.19mg、8.46 μmol)を加えた。混合物を、 N_2 雰囲気下、110℃で、4時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。TLC(酢酸エチル:メタノール=10:1、 R_f =0.48)により、新しいスポットの生成が示された。反応混合物を濃縮し、 H_2O (10mL)を加えた。混合物を、酢酸エチル(20mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(10mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC(酢酸エチル:メタノール=10:1、 R_f =0.48)により精製して、粗製の生成物を得て、これを、分取TLC(DCM:メタノール=10:1、 R_f =0.5)によりさらに精製して、白色の固体として、33を得た。

MS massの計算値 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$) として m/z 460.1, LCMS検出値 m/z

460.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.00 (br d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 5.29 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.79 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.00 (br d, $J = 4.9$ Hz, 3H).

【0479】

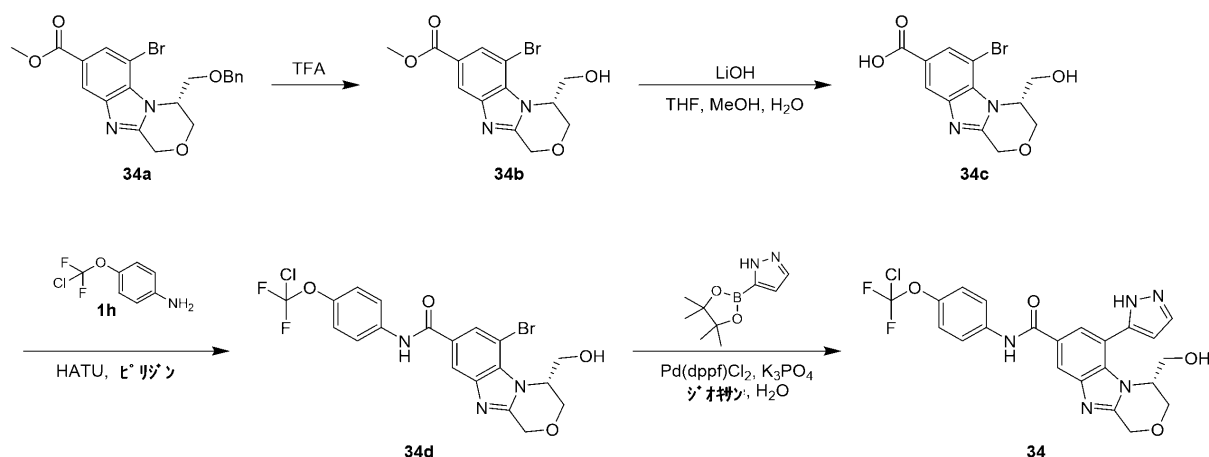
実施例34 (一般法O)

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド

この一般法Oにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬および／または脱保護試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

10

【化162】



20

【0480】

(R)-メチル 6-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキシレート (34b)

(R)-メチル 4-(ベンジルオキシ)メチル)-6-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキシレート (8eと同様の方法により合成される; 34a、1.2 g、2.78 mmol) の、TFA (10 mL) の溶液を、75℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、黄色の油として、34bを得た。

30

MS massの計算値 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$) として m/z 341.0, LCMS検出値 m/z 341.0.

【0481】

(R)-6-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボン酸 (34c)

(R)-メチル 6-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキシレート (34b、0.95 g、2.78 mmol) の、THF (5 mL)、MeOH (5 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (233.71 mg、5.57 mmol) を加えた。混合物を、50℃で、1時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、残渣を、水 (5 mL) に溶解した。懸濁液を、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出し、水相に、HCl (1 M) を、 $\text{pH} = 3$ になるまで滴下して加えた。沈殿した固体をろ過で収集し、乾燥して、白色の固体として、34cを得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.02 (br d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.90 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 5.9, 1$

50

0.1 Hz, 1H).

【0482】

(R)-6-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (34d)

(R)-6-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボン酸 (34c、0.85g、2.60mmol)、および、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1h、528.13mg、2.73mmol) の、ピリジン (10mL) の混合物に、HATU (1.48g、3.90mmol) を加えた。混合物を、40℃で、6時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。反応混合物を水 (30mL) にそそぎ込み、混合物を酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (100mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~0：1、R_f=0.4) により精製して、白色の固体として、34dを得た。

Massの計算値 [M+1]⁺ (C₁₉H₁₅BrClF₂N₃O₄) として m/z 502.0, LCMS検出値 m/z 502.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.10 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.94 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 2.8, 10.5 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H).

【0483】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (34)

(R)-6-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (34d、0.5g、0.995mmol)、および、ピリミジン-5-イルボロン酸 (369.72mg、2.98mmol) の、ジオキサン (5mL)、H₂O (0.5mL) の混合物に、N₂下、K₃PO₄ (422.27mg、1.99mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (72.78mg、0.099mmol)、(Boc)₂O (217.08mg、0.995mmol、228.51uL) を加えた。混合物を、110℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、ろ過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~0：1、R_f=0.3) により精製して、黄色の固体として、34を得た。

Massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₄) として m/z 490.1, LCMS検出値 m/z 490.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (br d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.30 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.17-4.93 (m, 2H), 4.37 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.08 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H).

【0484】

実施例35

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(フルオロメチル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド

10

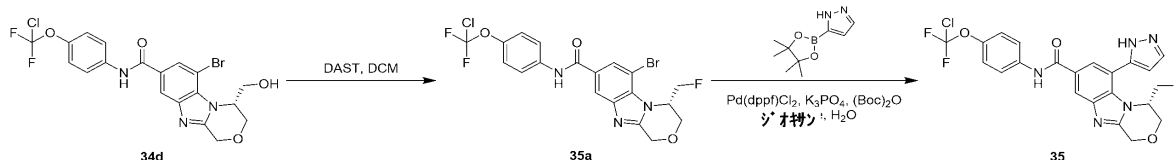
20

30

40

50

【化 1 6 3】



(S) - 6 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - (フルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - カルボキサミド (3 5 a)

(R) - 6 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - カルボキサミド (3 4 d , 0 . 0 3 g , 0 . 0 6 m m o l) の、DCM (2 m L) の混合物に、N₂下、0 °Cで、DAST (1 9 . 2 4 m g , 0 . 1 1 9 m m o l , 1 5 . 7 7 u L) を加えた。混合物を、2 5 °Cで、8 時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。粗製の生成物を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 0 : 1、R_f = 0 . 6) により精製して、白色の固体として、3 5 aを得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₁₉H₁₄BrClF₃N₃O₃) として m/z 504.0, LCMS検出値 m/z 504.0.

【 0 4 8 5】

(S) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - (フルオロメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - カルボキサミド (3 5)

(S) - 6 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - (フルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - カルボキサミド (3 5 a , 1 0 m g , 0 . 0 2 m m o l) 、および、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) - 1 H - ピラゾール (1 1 . 5 3 m g , 0 . 0 5 9 m m o l) の、ジオキサン (2 m L) およびH₂O (0 . 2 m L) の混合物に、(Boc)₂O (4 . 3 2 m g , 0 . 0 2 m m o l , 4 . 5 5 u L) 、Pd (d p p f) C l₂ (1 . 4 5 m g , 1 . 9 8 u m o l) 、K₃P O₄ (1 2 . 6 2 m g , 0 . 0 5 9 m m o l) を加えた。混合物を、1 1 0 °Cで、1 2 時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取HPLC (カラム : Nano - m i c r o K r o m a s i l C 1 8 1 0 0 * 3 0 m m 5 u m ; 移動相 : [水 (0 . 1 % T F A) - A C N] ; B % : 3 6 % - 5 3 % , 1 0 分) により精製して、白色の固体として、3 5を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₃) として m/z 492.1, LCMS検出値 m/z 492.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.21 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.18 (br d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H).

【 0 4 8 6】

実施例 3 6

(R) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - カルボキサミド

10

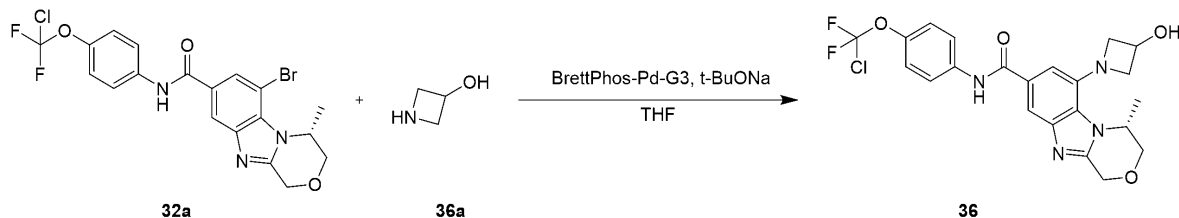
20

30

40

50

【化 1 6 4】



【0 4 8 7】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (36)

(R)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (32a、20mg、0.041mmol)、アゼチジン-3-オール (36a、15.02mg、0.205mmol) の、THF (0.8mL) の混合物に、N₂下、BrettPhos Pd G3 (3.73mg、4.11μmol)、および、t-BuONa (2M、41.09μL) を加えた。混合物を、100℃で、16時間、密封したチューブ内で、攪拌した。LCMSにより、目的のMSを有するピークが示された。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.47) により、新しいスポットの生成が示された。反応混合物を濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.47) により精製し、これを、分取HPLC (カラム：Waters Xbridge 150*25 5μ; 移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN] ; B% : 25%-55%、7分) によりさらに精製して、白色の固体として36を得た。

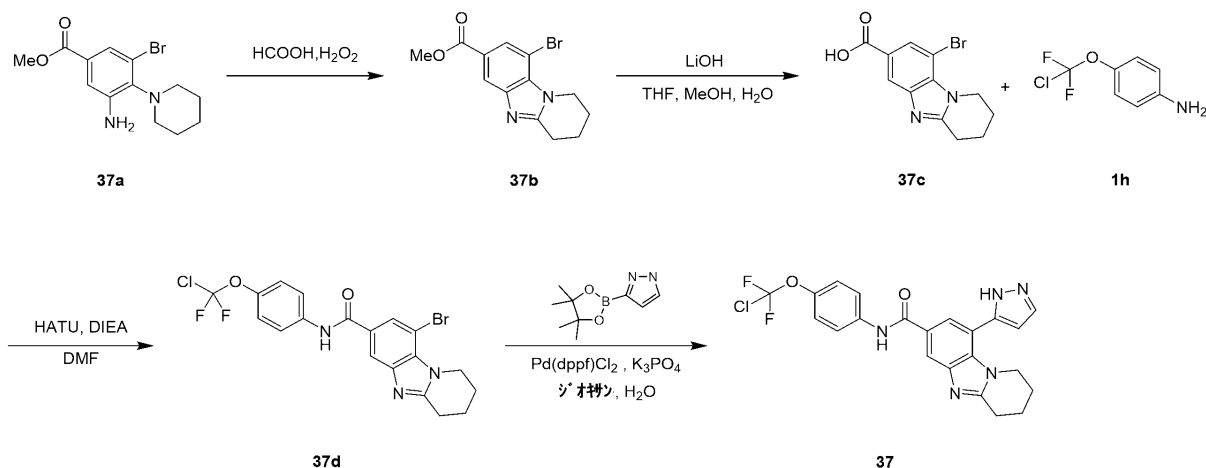
MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₂₁ClF₂N₄O₄) として m/z 479.1, LCMS検出値 m/z 479.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.36 (br t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 3.3, 12.0 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0 4 8 8】

実施例 3 7

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド

【化 1 6 5】



10

20

30

40

50

【0489】

メチル 9-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (37b)

メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(ピペリジン-1-イル) ベンゾエート (1d) と同様の方法により合成される; 37a、160mg、0.511mmol) の、ギ酸 (3mL) の溶液に、H₂O₂ (521.32mg、4.60mmol、441.79μL、純度30%) を加えた。混合物を、還流温度で、40分間、加熱した。LCMSにより、37aは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1、R_f=0.20) により、反応物は完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を、減圧下、濃縮した。残渣を、酢酸エチル (30mL) に溶解した。有機層を、飽和NaHCO₃ (10mL×3) 水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1、R_f=0.20) により精製して、白色の固体として、37bを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.24-8.18 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H).

【0490】

9-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (37c)

メチル 9-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (37b、50mg、0.162mmol) の、MeOH (1mL)、H₂O (1mL) およびTHF (1mL) の溶液に、LiOH・H₂O (13.57mg、0.323mmol) を加えた。混合物を、50℃で、2時間、撹拌した。LCMSにより、37bは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。混合物を濃縮し、THFおよびMeOHを除去した。その後、1MのHCl水を、pH=5になるまで、反応混合物に滴下して加えた。懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをH₂O (1mL) により洗浄し、乾燥して、白色の固体として、37を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 2H), 3.32-3.32 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 4H).

【0491】

9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ) フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (37d)

9-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (37c、47mg、0.159mmol) の、DMF (4mL) の溶液に、HATU (72.66mg、0.191mmol)、DIEA (61.75mg、0.478mmol、83.22μL)、および、4-(クロロジフルオロメトキシ) アニリン (1h、61.66mg、0.319μmol) を加えた。混合物を、15℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、37cは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。TLC (酢酸エチル: メタノール=10:1、R_f=0.36) により、37cは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物に、H₂O (20mL) を加えた。混合物を、酢酸エチル (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル: メタノール=10:1、R_f=0.36) により精製して、白色の油として、37dを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02

10

20

30

40

50

(t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H).

【0492】

N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (37)

9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (37d, 20mg, 0.042mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (24.73mg, 0.127mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (3.11mg, 4.25μmol)、および、
K₃PO₄ (27.06mg, 0.127mmol) の、ジオキサン (1mL) および H₂O (0.1mL) の混合物を、脱気し、N₂ で3回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下、110℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、37dは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.44) により、37dは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を濃縮し、H₂O (10mL) を加えた。混合物を、酢酸エチル (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.30) により精製して、白色の固体として、37を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₂) として m/z 458.1, LCMS検出値 m/z 458.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.26-8.23 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.29 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.62 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.12 (br t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 1.99 (br s, 4H).

【0493】

実施例38 (一般法P)

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシー-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボキサミド

表題の化合物は、スキーム10に従って製造した。この一般法Pは、スキーム10を例示しており、そして、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。

10

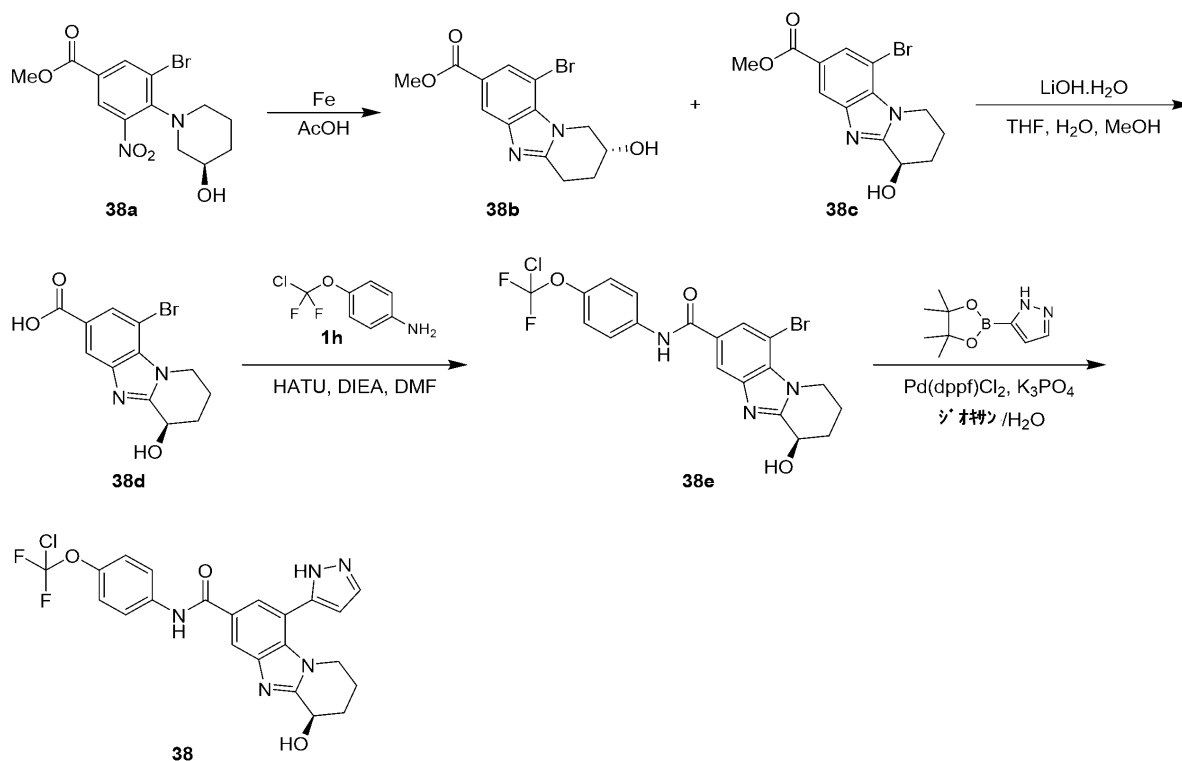
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

20

【0 4 9 4】

(R)-メチル 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (39b)、および、(R)-メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (38c)

メチル (R)-メチル 3-ブロモ-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-ニトロベンゾエート (1d と同様の方法により合成される; 38a、100mg、0.278mmol) の、AcOH (3mL) の溶液を、30℃で、攪拌した。鉄粉末 (155.48mg、2.78mmol) を、反応混合物に、ゆっくり少しずつ、32時間で加えた。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、 $R_f=0.37$) により、2つの新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有する2つのピークの検出が示された。反応混合物をろ過し、ろ液を、酢酸エチル (50mL) および H_2O (50mL) で分配した。分離した有機層を、水 (50mL×3) で洗浄し、次いで、飽和 NaHCO_3 水 (30mL×3) により洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥し、エバポレートして乾燥した。粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、 $R_f=0.3$) により精製して、黄色の固体として、38bを得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.16 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (dd, $J=6.7, 9.8$ Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H).

40

粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、 $R_f=0.37$) により精製して、黄色の固体として、38cを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.27 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.38 (br dd, $J=6.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.26-2.04 (m, 3H).

【0 4 9 5】

(R)-9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (38d)

(R)-メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ

50

[4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (38c、25mg、0.077mmol) の、MeOH (1mL)、H₂O (1mL) および THF (1mL) の溶液に、LiOH・H₂O (6.45mg、0.154mmol) を加えた。混合物を、50℃で、2時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.0) により、新しいスポットの生成が示された。混合物を濃縮し、溶媒を除去した。混合物に、1MのHClを、pH=5になるまで反応混合物に滴下して加えた。混合物を濃縮し、粗製の生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0496】

(R)-9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (38e)

10

(R)-9-ブロモ-4-ヒドロキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (38d、30mg、0.096mmol) の、DMF (2mL) の溶液に、HATU (54.99mg、0.145mmol)、DIEA (124.62mg、0.964mmol、167.95μL)、および、4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]アニリン (1h、28.00mg、0.145mmol) を加えた。混合物を、15℃で、16時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.3) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。混合物を水 (20mL) でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (20mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.3) により精製して、黄色の固体として、38eを得た。

20

【0497】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシー-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (38)

(R)-9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (38e、15mg、0.031mmol)、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-ピラゾール (17.94mg、0.092mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.51mg、6.16μmol)、K₃PO₄ (19.63mg、0.092mmol) の、ジオキサン (2mL) およびH₂O (0.2mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回バージした。混合物を、N₂雰囲気下、120℃で、16時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=5：1、R_f=0.2) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。混合物を濃縮した。粗製の生成物を、分取HPLC (カラム：Luna C18 100×30 5μ; 移動相：[水 (0.225%FA) - ACN] ; B% : 1%-50%、12分) により精製して、白色の固体として、38を得た。

30

40

Massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₂) として m/z 474.1, LCMS検出値 m/z 474.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 2.19 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.07-1.88 (m, 2H).

【0498】

実施例39 (一般法Q)

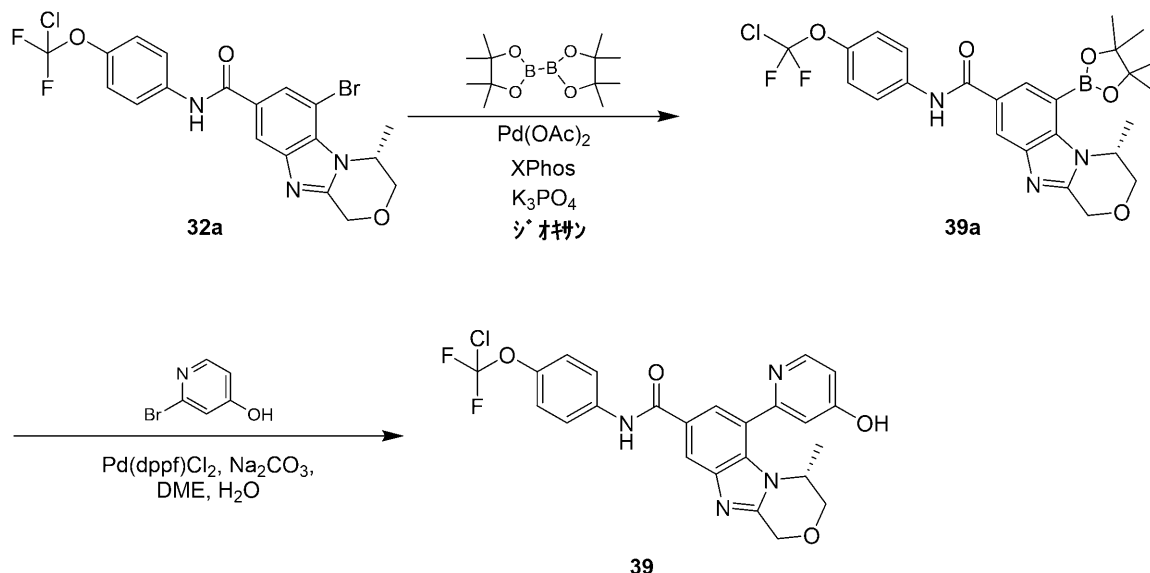
(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキサミド

この一般法Qにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カッ

50

プリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化 1 6 7】



10

20

【0 4 9 9】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (39a)

(R)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (32a、200mg、0.411mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (939.17mg、3.70mmol)、Pd(OAc)₂ (9.23mg、0.041mmol)、XPhos (48.97mg、0.103mmol)、および、K₃PO₄ (261.68mg、1.23mmol) の、ジオキサン (6.2mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下、マイクロウェーブ下、60℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1)により精製して、白色の固体として、39aを得た。

30

【0 5 0 0】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (39)

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボキサミド (39a、5mg、9.37μmol)、2-ブromopiridin-4-オール (2.44mg、0.014mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (685.43μg、9.37μmol)、Na₂CO₃ (2.98mg、0.028mmol) の、DME (0.5mL) およびH₂O (0.1mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下、マイクロウェーブ反応器内で、120℃で、1時間、攪拌した。LCMSにより、39aは完全に消費されたことが示され、目的のMSを検出した。反

40

50

応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取HPLC（カラム：Xtimate C18 150×25mm×5μm；移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-ACN]；B%：25%-55%、10分）により精製して、白色の固体として、39を得た。

MS massの計算値 $[M+1]^+$ (C₂₄H₁₉ClF₂N₄O₄) として m/z 501.1, LCMS検出値 m/z 501.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.68 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.46 (br s, 1H), 4.13 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
【0501】

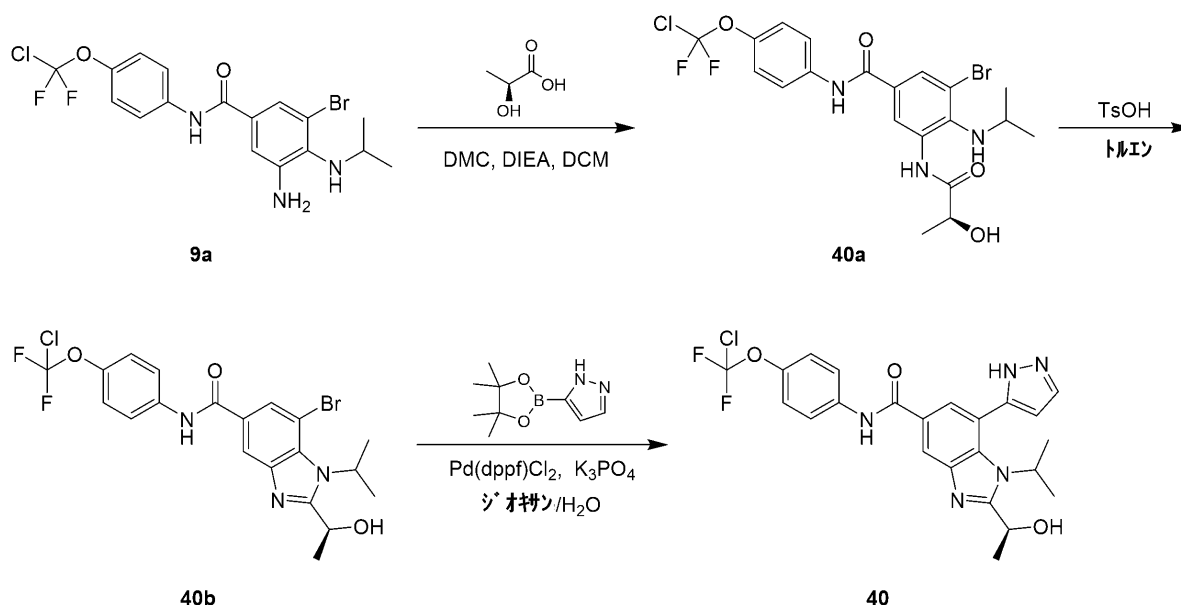
10

実施例40（一般法R）

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-イソプロピル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

この一般法Rにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化168】



【0502】

(S)-3-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパンアミド)-4-(イソプロピルアミノ)ベンズアミド (40a)

3-アミノ-5-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(イソプロピルアミノ)ベンズアミド (9a、350mg、0.78mmol) の、DCM (1mL) の溶液に、DIEA (302.44mg、2.34mmol、407.60μL)、(2S)-2-ヒドロキシプロパン酸 (140.53mg、1.56mmol、116.14μL)、および、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド (158.24mg、0.936mmol) を加えた。混合物を、15℃で、4時間、攪拌した。TLC（石油エーテル：酢酸エチル=1：1、R_f=0.45）により、9aは完全に消費されたことが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。LCMSにより、目的のMSが検出された。反応混合物をH₂O (20mL) で希釈し、DCM (10mL×3) により抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により精製して、白色の固体として

40

50

、40bを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.30 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 6.4, 12.7$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).
【0503】

(S)-7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (40b)

(S)-3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパンアミド)-4-(イソプロピルアミノ)ベンズアミド (40a、40mg、0.077mmol) の、トルエン (1mL) の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸 (2.65mg、0.015mmol) を加えた。混合物を、100℃で、4時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1、 $R_f = 0.15$) により、40aは完全に消費されたことが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。LCMSにより、目的のMSが検出された。残渣を H_2O (20mL) で希釈し、DCM (10mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、白色の固体として、40bを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.32 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.92-4.92 (m, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 1.91 (br s, 3H), 1.76 (br d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【0504】

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-イソプロピル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (40)

(S)-7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (40b、10mg、0.02mmol)、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-ピラゾール (11.58mg、0.06mmol)、 K_3PO_4 (12.67mg、0.06mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (1.46mg、1.99 μmol)、および、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-ピラゾール (11.58mg、0.06mmol) の、ジオキサン (1mL) および H_2O (0.1mL) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下、115℃で、4時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール = 20 : 1、 $R_f = 0.24$) により、40bは完全に消費されたことが示され、極性の大きい1つの主要な新しいスポットを検出した。LCMSにより、目的のMSが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、 H_2O (20mL) で希釈し、酢酸エチル (10mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) により精製して、白色の固体として、40を得た。

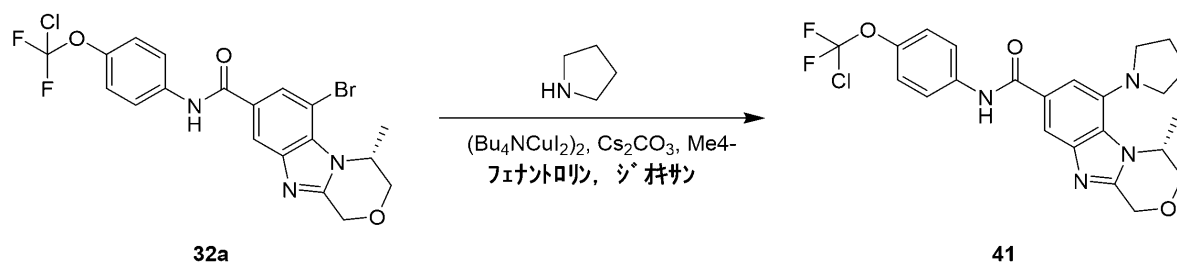
Massの計算値 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$) として m/z 490.1, LCMS検出値 m/z 490.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.34 (br s, 1H), 7.92-7.79 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.29 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 1.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.45 (dd, $J = 7.1, 12.0$ Hz, 6H).

【0505】

実施例41

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c

】 [1 , 4] オキサジン – 8 – カルボキサミド
【化 1 6 9】



10

【 0 5 0 6 】

(R) – N – (4 – (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) – 4 – メチル – 6 – (ピロリジン – 1 – イル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 – c] [1 , 4] オキサジン – 8 – カルボキサミド (4 1)

(R) – 6 – ブロモ – N – (4 – (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) – 4 – メチル – 3 , 4 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 – c] [1 , 4] オキサジン – 8 – カルボキサミド (3 2 a 、 5 0 m g 、 0 . 1 0 3 m m o l) 、 ピロリジン (4 3 8 . 3 9 m g 、 6 . 1 6 m m o l 、 5 1 4 . 5 4 μ L) 、 (Bu₄NCuI₂)₂ (2 3 . 0 0 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) 、 Cs₂CO₃ (6 6 . 9 5 m g 、 0 . 2 0 5 m m o l) 、 および、 3 , 4 , 7 , 8 – テトラメチル – 1 , 1 0 – フェナントロリン (2 . 4 3 m g 、 0 . 0 1 m m o l) の、 ジオキサン (2 m L) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下、120℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、目的の質量の検出が示された。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) により精製して、白色の固体として、41を得た。

20

Massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₃H₂₃ClF₂N₄O₃) として m/z 477.1, LCMS検出値 m/z 477.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) 8.61 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.16-4.92 (m, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.12 (br s, 4H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

【 0 5 0 7 】

実施例 4 2 (一般法 S)

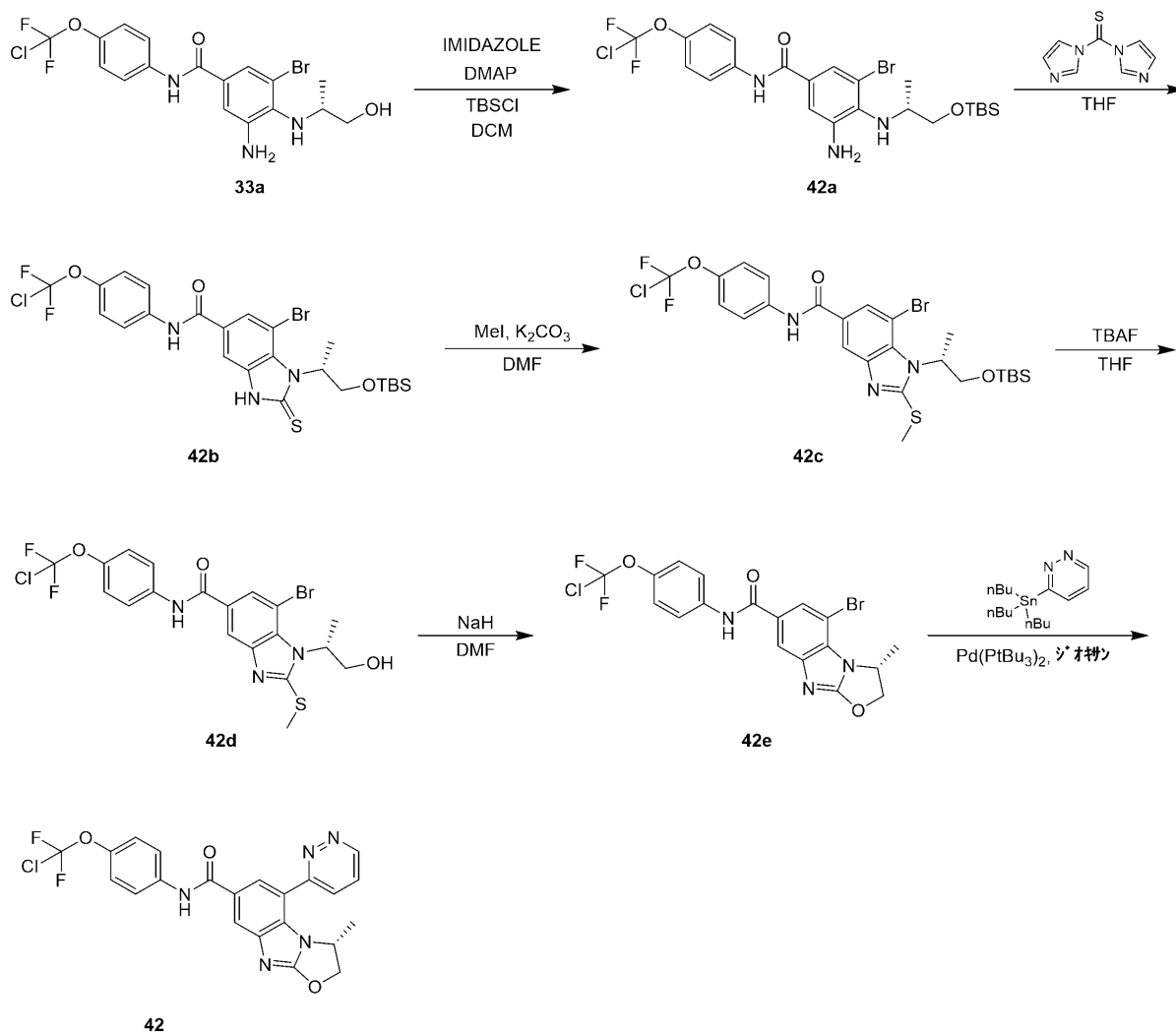
(R) – N – (4 – (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) – 3 – メチル – 5 – (ピリダジン – 3 – イル) – 2 , 3 – ジヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 – b] オキサゾール – 7 – カルボキサミド

この一般法 S により、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

40

50

【化 170】



【0508】

(R)-3-アミノ-5-ブロモ-4-((1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)ベンズアミド (42a)

(R)-3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ベンズアミド (33a, 2 g, 4.30 mmol)、イミダゾール (439.50 mg, 6.46 mmol)、TBSCl (973.05 mg, 6.46 mmol, 791.10 μ L)、および、DMAP (52.58 mg, 430.40 μ mol) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下、15℃で、2時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 R_f =0.5) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。反応混合物を濃縮し、 H_2O (20 mL) を加えた。水相を、酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=10：1～5：1) により精製して、黄色の油として、42aを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7.69 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.31 (br s, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

【0509】

(R)-7-ブromo-1-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (42b)

(R)-3-アミノ-5-ブromo-4-((1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)ベンズアミド (42a、2.4 g、4.15 mmol)、ジ(イミダゾール-1-イル)メタンチオン (2.22 g、12.44 mmol)、DIEA (1.07 g、8.29 mmol、1.44 mL) の、THF (20 mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下、60℃で、16時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2:1、R_f=0.54) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。混合物を濃縮し、H₂O (50 mL) を加えた。水相を、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=8:1~2:1) により精製して、黄色の固体として、42bを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 11.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.11-5.97 (m, 1H), 4.99 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.1, 10.4 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.68 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

【0510】

(R)-7-ブromo-1-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (42c)

(R)-7-ブromo-1-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (42b、2.4 g、3.86 mmol) の、DMF (20 mL) の溶液に、MeI (822.82 mg、5.80 mmol、360.89 μL)、および、K₂CO₃ (1.07 g、7.73 mmol) を加えた。混合物を、15℃で、2時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2:1、R_f=0.72) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。混合物を、水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を、食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=3:1~2:1) により精製して、黄色の油として、42cを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.21-6.05 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.7, 10.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.67 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)

【0511】

(R)-7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (42d)

(R)-7-ブromo-1-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (42c、1 g、1.57 mmol) の、THF (20 mL) の溶液に、TBFA (1 M、1.73 mL) を加えた。混合物を、15℃で、3時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0:1、R_f=0.65) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的

のMSを有するピークの検出が示された。混合物を、AcONH₄ (30 mL) によりクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、黄色の固体として、42dを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (ddd, J = 4.6, 7.4, 10.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.0, 12.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

【0512】

(R) - 5 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 7 - カルボキサミド (42e)

(R) - 7 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (メチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (42d、500 mg、960.11 μmol) の、DMF (6 mL) の溶液を、脱気し、O₂で3回パージし、混合物を、0℃に冷却した。NaH (46.08 mg、1.15 mmol、純度60%、1.2 eq) を加えた。混合物を、O₂下、0 ~ 15℃で、6時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 2、R_f = 0.5) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。混合物を、NH₄Cl (50 mL) によりクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を、食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、白色の固体として、42eを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.3, 15.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【0513】

(R) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - メチル - 5 - (ピリダジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 7 - カルボキサミド (42)

(R) - 5 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 7 - カルボキサミド (42e、25 mg、52.89 μmol)、トリブチル (ピリダジン - 3 - イル) スタンナン (39.05 mg、105.78 μmol、2 eq)、パラジウム；トリtert-ブチルホスファン (2.70 mg、5.29 μmol、0.1 eq) の、ジオキサン (2 mL) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂下、110℃で、16時間、撹拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール = 10 : 1、R_f = 0.31) により、新しいスポットの生成が示された。LCMSにより、目的のMSを有するピークの検出が示された。反応混合物を濃縮し、H₂O (20 mL) を加えた。水相を、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の生成物を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール = 10 : 1、R_f = 0.31) により精製して、粗製の生成物を得て、これを、分取HPLC (カラム：Luna C18 100 × 30 5 μm；移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]；B%：20% - 70%、12分間) によりさらに精製して、淡黄色の固体として、42を得た。

MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₆ClF₂N₅O₃) として m/z 472.1, LCMS検出値 m/z 472.0; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.28 (dd, J = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd,

10

20

30

40

50

$J = 5.0, 8.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $7.88\text{--}7.84 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $7.31 \text{ (d, } J = 9.0 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $5.39\text{--}5.26 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $4.83 \text{ (dd, } J = 2.8, 8.4 \text{ Hz, } 1\text{H)}$, $0.94 \text{ (d, } J = 6.4 \text{ Hz, } 3\text{H})$.

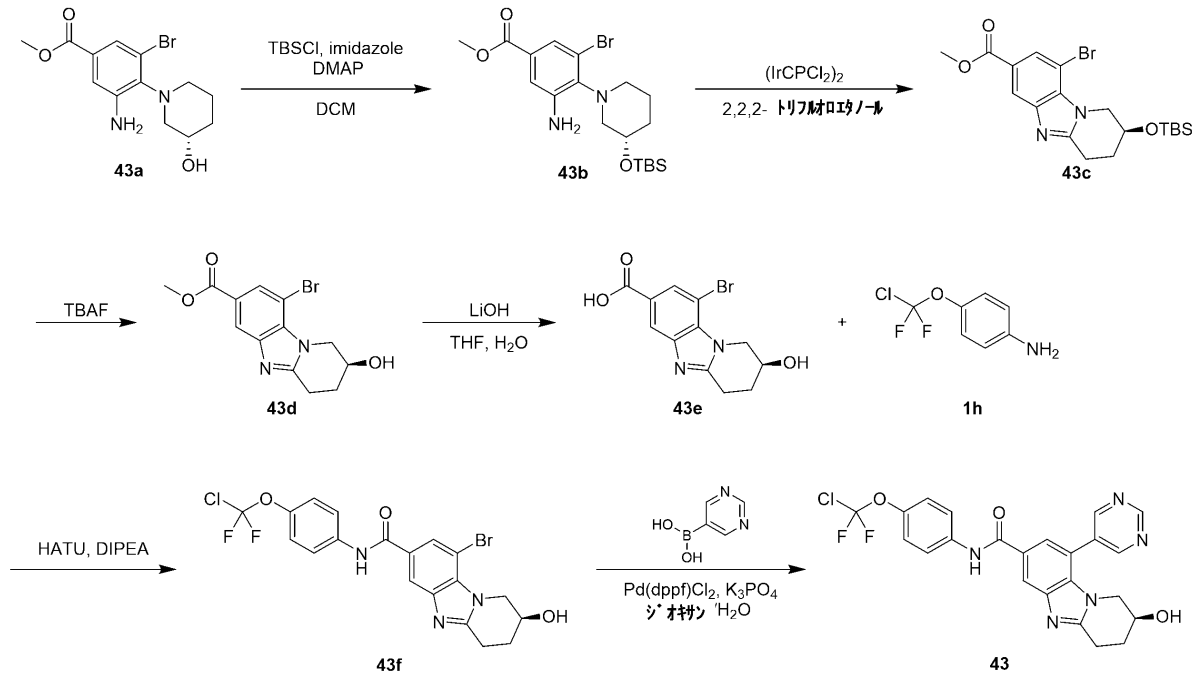
【0514】

実施例43（一般法T）

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-9-(ピリジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド

この一般法Tにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

【化171】



【0515】

(S)-メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ベンゾエート (43b)

(S)-メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾエート (1dと同様の方法により合成される; 43a、970mg、2.95mmol)、および、イミダゾール (501.52mg、7.37mmol) の、DCM (20mL) の混合物に、20℃で、N₂下、TBSCl (666.18mg、4.42mmol)、および、DMAP (36.00mg、0.295mmol) を一度に加えた。混合物を、20℃で、12時間、攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、R_f=0.7) により、43aは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を、水 (8mL×3) および食塩水 (8mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、黄色の油として、43bを得て、これは、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0516】

(S)-メチル 9-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキシレート (43c)

(S)-メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ベンゾエート (43b、1.18g、2.66mmol) の、2,2,2-トリフルオロエタノール (10mL) の溶液に、20℃で、N₂下、クロロイリジウム; (1Z, 5Z)-シクロオクター-1,5-ジエン (268.

11 mg、0.399 mmol) を一度に加えた。混合物を、85℃に加熱し、72時間攪拌した。LCMSにより、43bは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:1、 R_f =0.4) により、43bは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=20/1~2/1) により精製して、黄色の油として、43cを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.46 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.15 (br d, J = 6.4 Hz, 6H).
【0517】

(S)-メチル 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (43d)

(S)-メチル 9-ブロモ-2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (43c、550 mg、1.25 mmol) の、THF (10 mL) の溶液に、20℃で、TBAF (1 M、1.38 mL) を一度に加えた。混合物を、20℃で、30分間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=10:1) により、43cは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (20 mL) に溶解し、水 (7 mL × 3) および食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、黄色の油として、43dを得て、これは、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H).
【0518】

(S)-9-ブロモ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (43e)

(S)-メチル 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (43d、320 mg、0.984 mmol) の、THF (5 mL) およびH₂O (2 mL) の溶液に、20℃で、LiOH・H₂O (61.95 mg、1.48 mmol) を一度に加えた。混合物を、20℃で、16時間、攪拌した。LCMSにより、43dは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、H₂O (1 mL) に溶解し、HCl (1 M) 水溶液により、pHを4~5に調整した。混合物を、ろ過し、ろ過ケーキをH₂O (0.5 mL) により洗浄し、白色の固体として、43eを得て、これは、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.16-2.91 (m, 2H), 1.99 (br s, 2H).
【0519】

(S)-9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (43f)

(S)-9-ブロモ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (43e、280 mg、899.94 μmol)、および、HATU (376.40 mg、989.93 μmol) の、DMF (3 mL) の混合物に、20℃で、4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン (1 h、209.05 mg、1.08 mmol)、および、DIPEA (232.62 mg、1.80 mmol) を一度に加えた。混合物を、20℃で、12時間、攪拌した。LCMS

10

20

30

40

50

により、43eは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。TLC（メタノール：ジクロロメタン＝10：1、 $R_f=0.41$ ）により、43eは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を、EtOAc（20mL）にそそぎ込み、水（5mL×4）および食塩水（5mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC（ SiO_2 、酢酸エチル：メタノール＝10：1）により精製して、黄色の固体として、43fを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 10.47 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.22-2.96 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H).

10

【0520】

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-9-(ピリジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (43)

(S)-9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (43f、30mg、0.062mmol)、および、ピリジン-5-イルボロン酸 (15.28mg、0.123mmol) の、ジオキサン (2mL) および H_2O (0.2mL) の混合物に、20℃で、 N_2 下、Pd(dppf) Cl_2 (4.51mg、6.16 μmol)、および、 K_3PO_4 (39.25mg、184.92 μmol) を一度に加えた。混合物を、110℃に加熱し、12時間、撹拌した。LCMSにより、43fは完全に消費されたことが示され、目的の質量を有する1つの主要なピークが検出された。TLC（酢酸エチル：メタノール＝10：1、 $R_f=0.4$ ）により、43fは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を、セライトパッドを通してろ過した。パッドを、EtOAc（10mL）により洗浄して、ろ液を濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、分取TLC（ SiO_2 、酢酸エチル：メタノール＝10：1）により精製して、黄色の固体として、43を得た。

20

Massの計算値 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$) として m/z 486.1, LCMS検出値 m/z 486.1; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.12 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 3.7, 11.7$ Hz, 1H), 3.45 (br dd, $J = 4.4, 11.7$ Hz, 1H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H).

30

【0521】

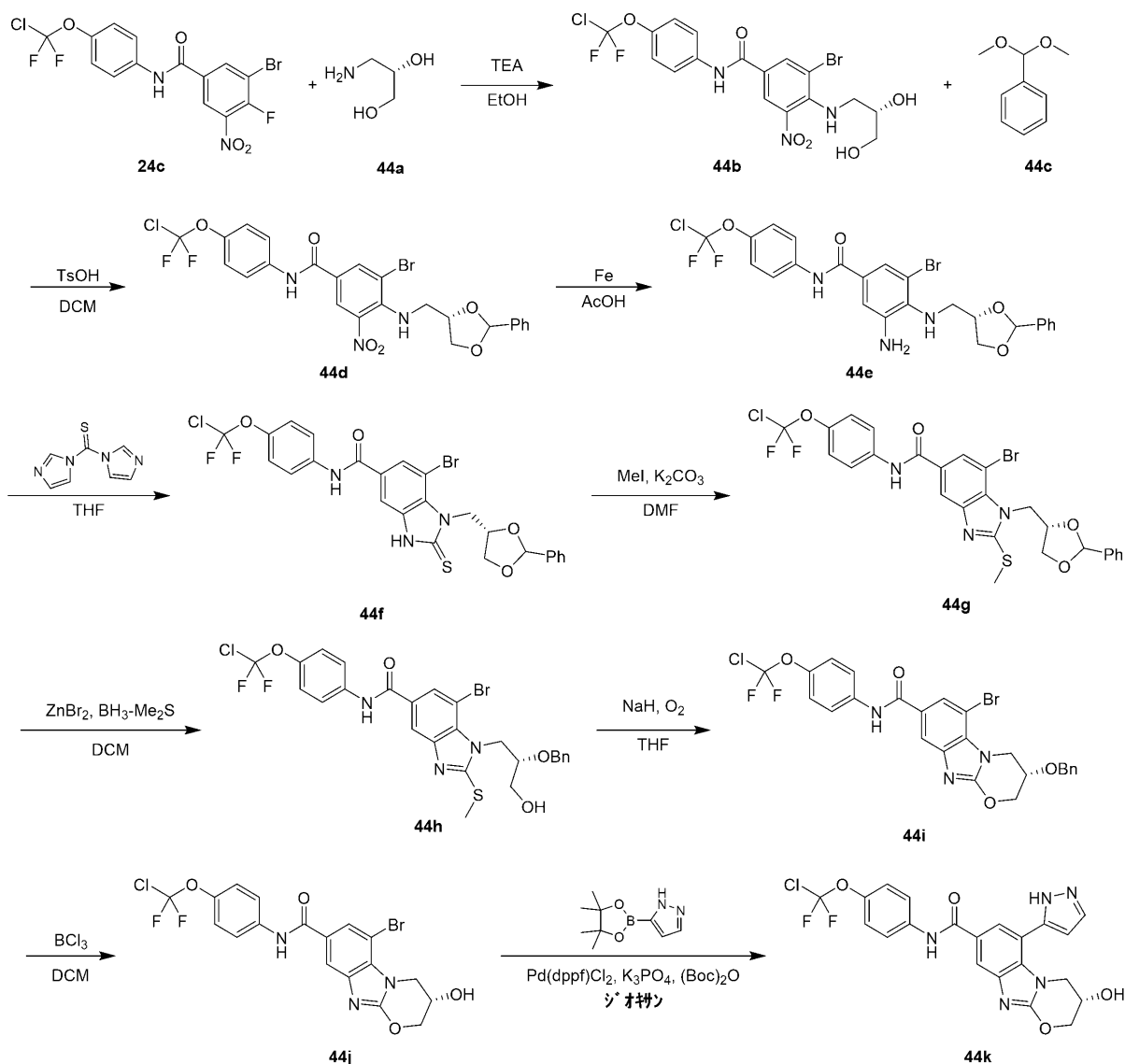
実施例44（一般法U）

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-8-カルボキサミド

この一般法Uにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

40

【化 1 7 2】



10

20

30

【0 5 2 2】

(S)-3-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-4-((2S)-2-hydroxypropyl)amino-5-nitrobenzamide (44b)

3-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-4-fluoro-5-nitrobenzamide (24c, 1.2 g, 2.73 mmol), and (S)-3-amino-1,2-propanediol (44a, 261.16 mg, 2.87 mmol, 221.32 μ L) of, EtOH (3 mL) of the mixture to, TEA (552.49 mg, 5.46 mmol, 759.96) was added. The mixture was, 25°C, 12 hours, stirred. LCMS by, the purpose of MS was shown. The mixture was concentrated, water to so-so, filtered, red solid as, 44b was obtained.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.61-3.41 (m, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H).

【0 5 2 3】

3-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-5-nitro-4-((S)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-yl)methylamino)benzamide (44d)

(S)-3-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-4-((S)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-yl)methylamino)benzamide (44d)

40

50

2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ) -5-ニトロベンズアミド (44b, 1.2 g、2.35 mmol)、および、TsOH (40.46 mg、0.235 mmol) の、DCM (10 mL) の混合物に、0℃で、N₂下、ジメトキシメチルベンゼン (44c、1.07 g、7.05 mmol、1.06 mL) を加えた。混合物を、25℃で、12時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、R_f=0.60) により、44bは完全に消費されたことが示され、2つの新しいスポットが形成された。混合物を、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を、食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~3：1、R_f=0.60) により精製して、黄色の固体として、44dを得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.42-7.31 (m, 14H), 6.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 6.6, 8.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 6.4, 8.5 Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H).

【0524】

3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(((4S)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド (44e)

20

3-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-5-ニトロ-4-(((4S)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド (44d, 0.7 g、1.17 mmol) の、AcOH (10 mL) の溶液に、Fe (652.86 mg、11.69 mmol) を加えた。混合物を、35℃で、0.5時間、撹拌した。TLCにより、44dは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を水にそそぎ込み、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃で洗浄し、食塩水 (50 mL×2) で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、黄色の油として、44eを得た。

【0525】

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(((4S)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (44f)

30

3-アミノ-5-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(((4S)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド (44f, 0.9 g、1.58 mmol)、ジ(イミダゾール-1-イル)メタンチオン (845.96 mg、4.75 mmol) の、THF (10 mL) の溶液に、DIEA (408.99 mg、3.16 mmol、551.20 μL) を加え、混合物を、60℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出し、合わせた有機層を、食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：1、R_f=0.30) により精製して、黄色の固体として、44fを得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 6H), 6.11-5.69 (m, 1H), 5.17-4.69 (m, 3H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H).

【0526】

7-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(メチルチオ)-1-(((4S)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (44g)

50

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((4S)-2-フェニル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(44f、0.72g、1.18mmol)の、DMF(10mL)の溶液に、MeI(184.03mg、1.30mmol、80.72μL)、および、K₂CO₃(325.80mg、2.36mmol)を加えた。混合物を、25℃で、2時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(50mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~1：1)により精製して、白色の固体として、44gを得た。

10

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 6.07-5.70 (m, 1H), 4.85-4.60 (m, 3H), 4.46-3.91 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 3H).

【0527】

(S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシプロピル)-7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(44h)

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(44g、0.06g、0.96mmol)、ZnBr₂(64.87mg、0.288mmol、14.42μL)の、DCM(2mL)の溶液に、0℃で、BH₃-Me₂S(10M、11.52μL、1.2eq)を加えた。混合物を、25℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、飽和NaHCO₃によりクエンチし、DCM(2mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.40)により精製して、白色の固体として、44hを得た。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.47 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.89 (br dd, J = 4.0, 9.5 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H).

30

【0528】

(S)-3-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-8-カルボキサミド(44i)

(S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシプロピル)-7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(44h、20mg、0.032mmol)の、THF(2mL)の混合物に、0℃で、O₂下、NaH(1.78mg、0.045mmol、純度60%)を加えた。混合物を、25℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、H₂Oによりクエンチし、酢酸エチル(2mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水(5mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.40)により精製して、白色の固体として、44iを得た。

40

【0529】

(S)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-8-カルボキサミド(44j)

(S)-3-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ

50

シ) フェニル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-8-カルボキサミド (44 i, 30 mg, 0.052 mmol) の、DCM (2 mL) の混合物に、-70°Cで、N₂下、BCl₃ (1 M, 259.16 μ L) を加えた。混合物を、-70°Cで、1時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。反応を、水でクエンチし、DCM (3 mL $\times$ 2) 抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、白色の固体として、44 jを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.36 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.66 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H).

【0530】

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-8-カルボキサミド (44)

(S)-6-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-8-カルボキサミド (44 j, 15 mg, 0.031 mmol)、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-ピラゾール (17.87 mg, 0.092 mmol) の、ジオキサン (2 mL)、H₂O (0.2 mL) の溶液に、K₃PO₄ (19.55 mg, 0.092 mmol)、および、Pd(dppf)Cl₂ (2.25 mg, 3.07 μ mol)、(Boc)₂O (6.70 mg, 0.031 μ mol, 7.05 μ L) を加えた。混合物を、110°Cで、12時間、攪拌した。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、R_f=0.24) により、44 j は完全に消費されたことが示され、多くの新しいスポットが形成された。混合物を、ろ過し、水にそそぎ込み、酢酸エチル (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10：1) により精製して、黄色の固体として、44を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 4H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.12 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H).

【0531】

実施例 45 (一般法 V)

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-6-(ピリダジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-8-カルボキサミド

この一般法 V により、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。カップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

10

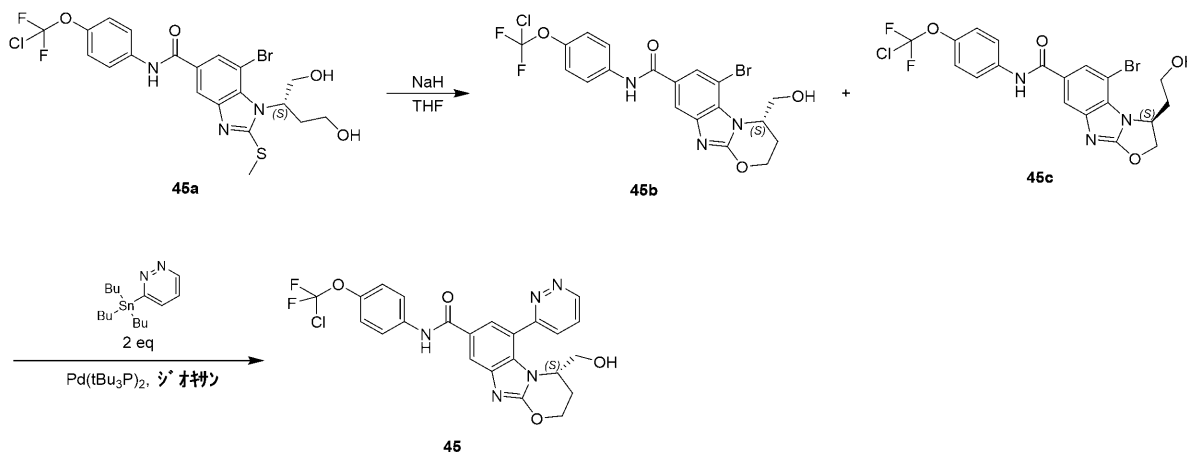
20

30

40

50

【化 1 7 3】



10

【0 5 3 2】

(S)-6-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-8-carboxamide (45b)、および、

(S)-5-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-b]oxazol-7-carboxamide (45c)

20

(S)-7-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-1-(1,4-dihydroxybutan-2-yl)-2-(methylthio)-1H-benz[d]imidazol-5-carboxamide (42dと同様の方法により合成される；45a、260 mg、0.472 mmol)の、THF (5 mL)の溶液に、0℃で、NaH (28.32 mg、0.708 mmol、純度60%)を加えた。混合物を、O₂下、20℃で、1時間、撹拌した。LCMSにより、45aは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1、P₁：R_f=0.5、P₂：R_f=0.4)により、反応の終了が示された。混合物を、NH₄Cl水 (10 mL)で希釈し、そして、EtOAc (20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=5／1、0／1、酢酸エチル：メタノール=20／1)により精製して、白色の固体として45b、および、白色の固体として45cを得た。

30

(45b) ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.13-5.99 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.99 (dt, J = 5.1, 8.0 Hz, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H).

(45c) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 3H), 7.35 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 5.8, 11.4 Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).

40

【0 5 3 3】

(S)-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-4-(hydroxymethyl)-6-(pyridazin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-8-carboxamide (45)

(S)-6-bromo-N-(4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl)-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-8-carboxamide (45b、40 mg、0.08 mmol)、および、トリブチル(ピリダジン-3-イル)スタナン (58.74 mg、0.159

50

mmol) の、ジオキサン (4 mL) の溶液に、パラジウム；トリtert-ブチルホスファン (4.07 mg, 7.96 μ mol) を加えた。混合物を、N₂下、110°Cで、16時間、攪拌した。LCMSにより、45bは完全に消費されたことが示され、目的のMSが検出された。反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、そして、EtOAc (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、分取HPLC (FA、カラム：Phenomenex Luna C18 200 $\times$ 40 mm $\times$ 10 μ m；移動相：[水 (0.225% FA) – ACN]；B%：40% – 70%、12分) によりさらに精製して、白色の固体として、45を得た。

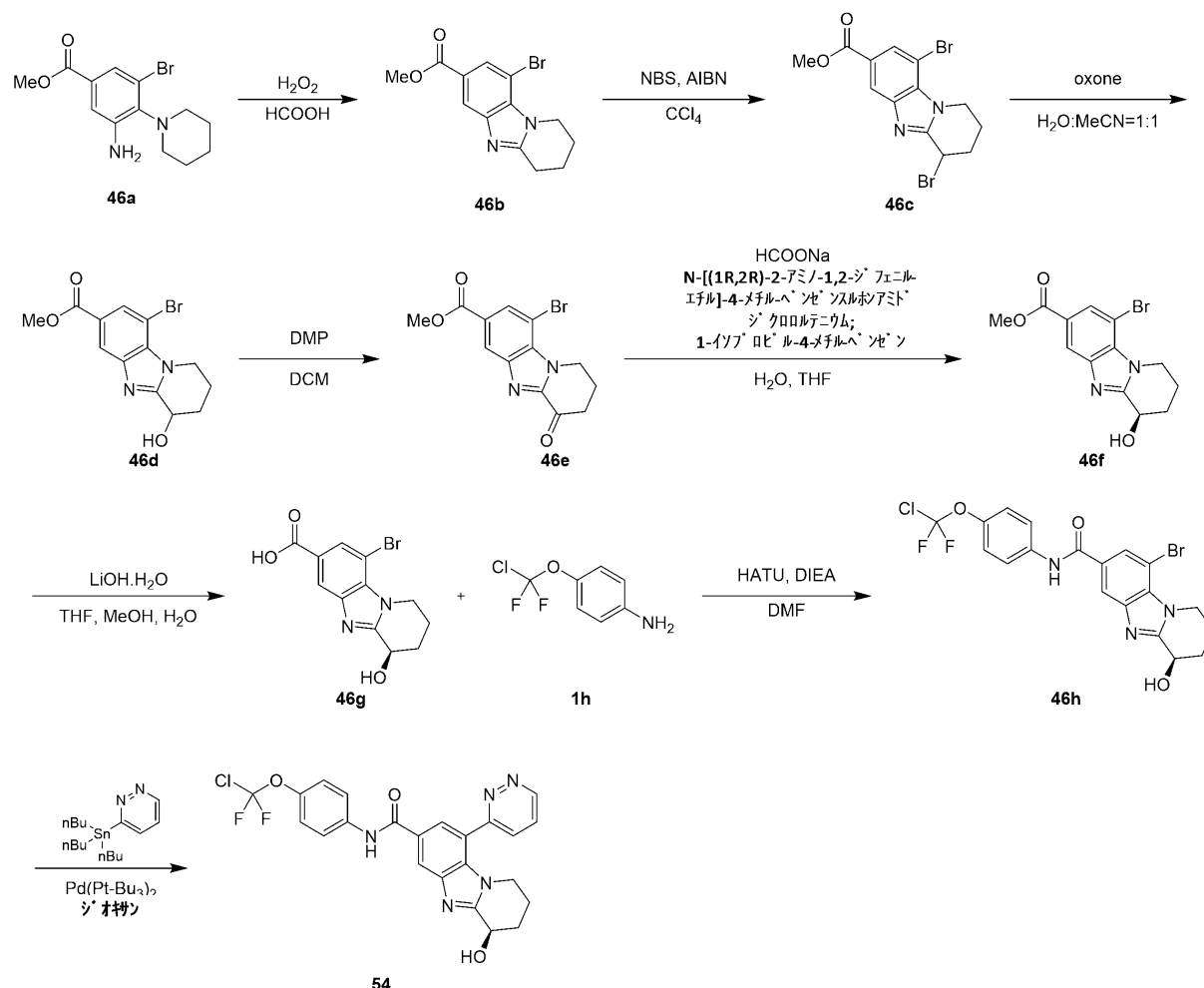
MS massの計算値 $[M+1]^+$ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₄) として m/z 502.1, LCMS検出値 m/z 502.1; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.35 (dd, J = 1.5, 5.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16-3.99 (m, 3H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H)

【0534】

実施例 46

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-9-(ピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド

【化174】



【0535】

メチル 9-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキシレート (46b)

メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(ピペリジン-1-イル)ベンゾエート (46 a、1.8 g、5.75 mmol) の、HCOOH (20 mL) の混合物に、N₂ 下、H₂O₂ (5.86 g、51.73 mmol、4.97 mL、純度30%) を加えた。混合物を、110℃で、40分間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、飽和Na₂S₂O₃によりクエンチし、NaHCO₃ (pH=7) で塩基性にし、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~0：1、R_f=0.20) により精製して、褐色の固体として、46 bを得た。

【0536】

メチル 4,9-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 c)

メチル 9-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 b、0.7 g、2.26 mmol)、AIBN (37.18 mg、0.226 μmol) の、CCl₄ (20 mL) の溶液に、NBS (402.99 mg、2.26 mmol) を加えた。混合物を、50℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、H₂Oによりクエンチし、DCM (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~1：1、R_f=0.50) により精製して、褐色の固体として、46 cを得た。

【0537】

メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 d)

メチル 4,9-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 c、0.7 g、1.80 mmol) の、MeCN (5 mL) およびH₂O (5 mL) の溶液に、オキソン (2.22 g、3.61 mmol) を加えた。混合物を、50℃で、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を濃縮し、水にそそぎ込み、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~0：1) により精製して、白色の固体として、46 dを得た。

【0538】

メチル 9-ブロモ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 e)

メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 d、0.3 g、0.922 mmol) の、DCM (5 mL) の溶液に、0℃で、DMP (395.24 mg、0.932 mmol) を加えた。混合物を、25℃で、10分間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.50) により、46 dは完全に消費されたことが示され、1つの新しいスポットが形成された。混合物を水にそそぎ込み、酢酸エチル (3 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、R_f=0.50) により精製して、褐色の固体として、46 eを得た。

【0539】

(R)-メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 f)

ジクロロルテニウム；1-イソプロピル-4-メチルベンゼン (18.00 mg、2

10

20

30

40

50

9.40 μmol)、N-[(1R, 2R)-2-アミノ-1, 2-ジフェニル-エチル]-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド (25.86 mg、70.56 μmol) の、 H_2O (10 mL) 溶液を、70°Cで、1.5時間、撹拌した。ギ酸ナトリウム (199.93 mg、2.94 mmol、158.68 μL)、メチル 9-ブロモ-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 e、0.19 g、0.588 mmol) の、THF (5 mL) 液を加え、混合物を、40°Cで、0.5時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、ろ過し、水にそそぎ込み、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (30 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=0 : 1、 R_f =0.20) により精製して、黄色の固体として、46 fを得た。

10

【0540】

(R)-9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (46 g)

(R)-メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (46 f、0.06 g、0.185 mmol) の、MeOH (0.5 mL)、THF (0.5 mL) および H_2O (0.1 mL) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15.49 mg、0.369 mmol) を加えた。混合物を、50°Cで、0.5時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。TLC (酢酸エチル：メタノール=10 : 1、 R_f =0.05) により、46 fは完全に消費されたことが示された。混合物を、濃縮し、HCl (1 M) 水に入れて、pH=5~6に調整した。沈殿物を、ろ過し、乾燥して、白色の固体として、46 gを得た。

20

【0541】

(R)-9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (46 h)

(R)-9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (46 g、0.06 g、0.193 mmol)、4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]アニリン (1 h、41.06 mg、0.212 mmol) の、DMF (2 mL) の溶液に、HATU (87.99 mg、0.23 mmol)、およびDIEA (74.77 mg、0.579 mmol、100.77 μL) を加えた。混合物を、25°Cで、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、酢酸エチル (3 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC (SiO_2 、酢酸エチル：メタノール=10 : 1、 R_f =0.40) により精製して、黄色の油として、46 hを得た。

30

【0542】

(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-9-(ピリダジン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (46)

40

(R)-9-ブロモ-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (46 h、0.05 g、0.103 mmol)、トリブチル(ピリダジン-3-イル)スタンナン (75.84 mg、0.205 mmol) の、ジオキサン (2 mL) の溶液に、パラジウム；トリtert-ブチルホスファン (5.25 mg、10.27 μmol) を加えた。混合物を、120°Cで、12時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSが示された。混合物を、ろ過し、水にそそぎ込み、酢酸エチル (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取HPLC (FA、カラム：Ph

50

enomenex Luna C18 200*40mm*10um; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 20%-50%、12分) により精製して、黄色の固体として、46を得た。

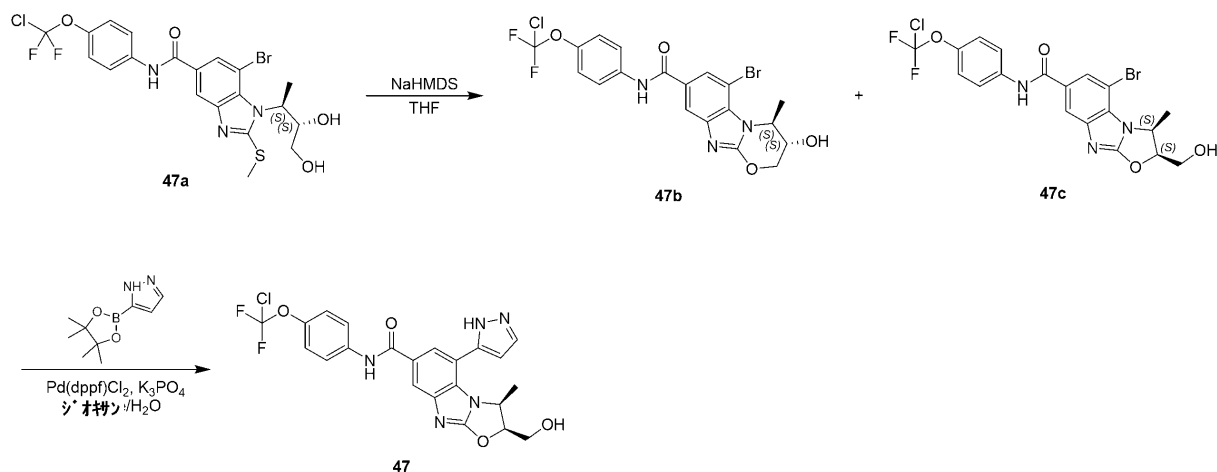
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.31 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.20 (br d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H).

【0543】

実施例 47

(2S, 3S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-7-カルボキサミド

【化175】



【0544】

(3S, 4S)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-8-カルボキサミド (47b)

7-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-1-((2S, 3S)-3,4-ジヒドロキシブタン-2-イル)-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (45aと同様の方法により合成される; 47a、10mg、0.018mmol) の、THF (1mL) の溶液に、0℃で、NaHMDS (1M、21.79μL) を加えた。溶液を、O₂下、20℃で、40分間、攪拌した。TLCにより、47aの消失が示され、4つの新しい主要なスポットが現れた。LCMSにより目的のMSが検出され、反応が終了したことが示された。NH₄Cl (10mL) を混合物に滴下して加え、反応物を酢酸エチル (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、分取TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 0:1) により精製して、白色の固体として、47bを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.29 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.51 (dt, $J = 5.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

【0545】

(2S, 3S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-7-カルボキサミド (47)

(3S, 4S)-6-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-

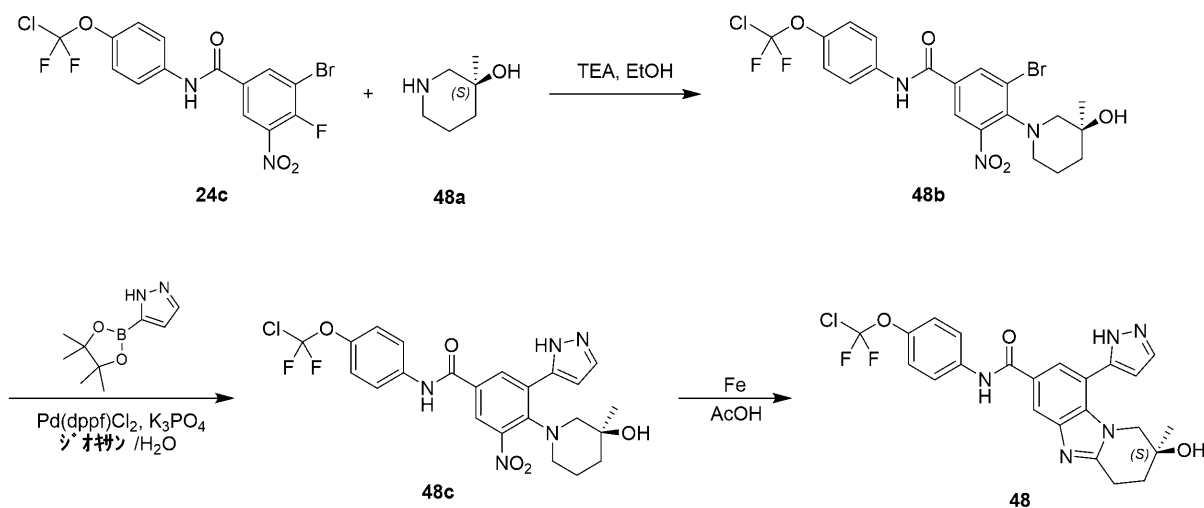
3-ヒドロキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-8-カルボキサミド (47c、30mg、0.06mmol)、および、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (34.74mg、0.179mmol) の、ジオキササン (2mL) および H₂O (0.2mL) の溶液に、20℃で、Pd(dppf)Cl₂ (4.37mg、5.97μmol)、Boc₂O (6.51mg、0.03mmol、6.86μL)、および、K₃PO₄ (38.00mg、0.179mmol) を加えた。反応物を、120℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより目的のMSが検出され、反応が終了したことが示された。混合物を濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、分取TLC (酢酸エチル：メタノール=10：1) により精製して、白色の固体として、47を得た。MS massの計算値 [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₄) として m/z 490.1, LCMS検出値 m/z 490.1; ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.02 (s, 2H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.37 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 0.93 (br d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0546】

実施例48

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド

【化176】



【0547】

(S)-3-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-5-ニトロベンズアミド (48b)

3-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-フルオロ-5-ニトロベンズアミド (24c、500mg、1.14mmol)、および、(3S)-3-メチルピペリジン-3-オール塩酸塩 (48a、206.98mg、1.36mmol) の、EtOH (6mL) の溶液に、TEA (345.30mg、3.41mmol、474.97μL) を加えた。混合物を、15℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1、R_f=0.4) により、新しいスポットの生成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=60／1～1／1) により精製して、黄色の固体として、548bを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.28-3.00 (m, 1H), 2.93 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.89-1.63 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.53-1.39 (m, 1H).

【0548】

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-3-ニトロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド (48c)

(S)-3-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-5-ニトロベンズアミド (48b、100mg、0.187mmol)、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-ピラゾール (108.86mg、0.561mmol)、 K_3PO_4 (119.09mg、0.561mmol)、 $(Boc)_2O$ (20.41mg、0.094mmol、21.48 μ L)、および、 $Pd(dppf)Cl_2$ (27.37mg、0.037mmol) の、ジオキサン (1mL) および H_2O (0.1mL) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下、110℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のmsの検出が示された。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1、 $R_f=0.45$) により、新しいスポットの生成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=1：1、 $R_f=0.45$) により精製して、黄色の固体として、48cを得た。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.85 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.70 (br d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.75 (br d, $J=15.0$ Hz, 2H), 1.46 (dt, $J=4.6, 13.5$ Hz, 2H), 1.34 (br s, 1H), 1.25 (s, 3H).

【0549】

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (48)

(S)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-3-ニトロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド (48c、20mg、0.038mmol) の、 $AcOH$ (1mL) 溶液に、 Fe (21.40mg、0.383mmol) を加えた。混合物を、35℃で、1時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物を、 $EtOAc$ (15mL) の添加によりクエンチした。混合物に、 $NaHCO_3$ (50mL) を加え、混合物を、 $EtOAc$ (10mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (15mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC (中性条件、カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m；移動相：[水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN]；B%：30%-45%、10分) により精製して、白色の固体として、48を得た。

Massの計算値 $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}ClF_2N_5O_3$) として m/z 488.1, LCMS検出値 m/z 488.1. ^1H NMR (400MHz, $MeOD$ -d₄) δ 8.25 (br s, 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.29 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 3.91-3.65 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

【0550】

実施例49 (一般法W)

(1R,4R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-9-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [4,5] イミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-カルボキサミド

この一般法Wにより、表題の化合物に適用される特定の合成の詳細が提供される。アミンおよびカップリング試薬を変えることにより、この方法に準じて追加の化合物を製造することができる。

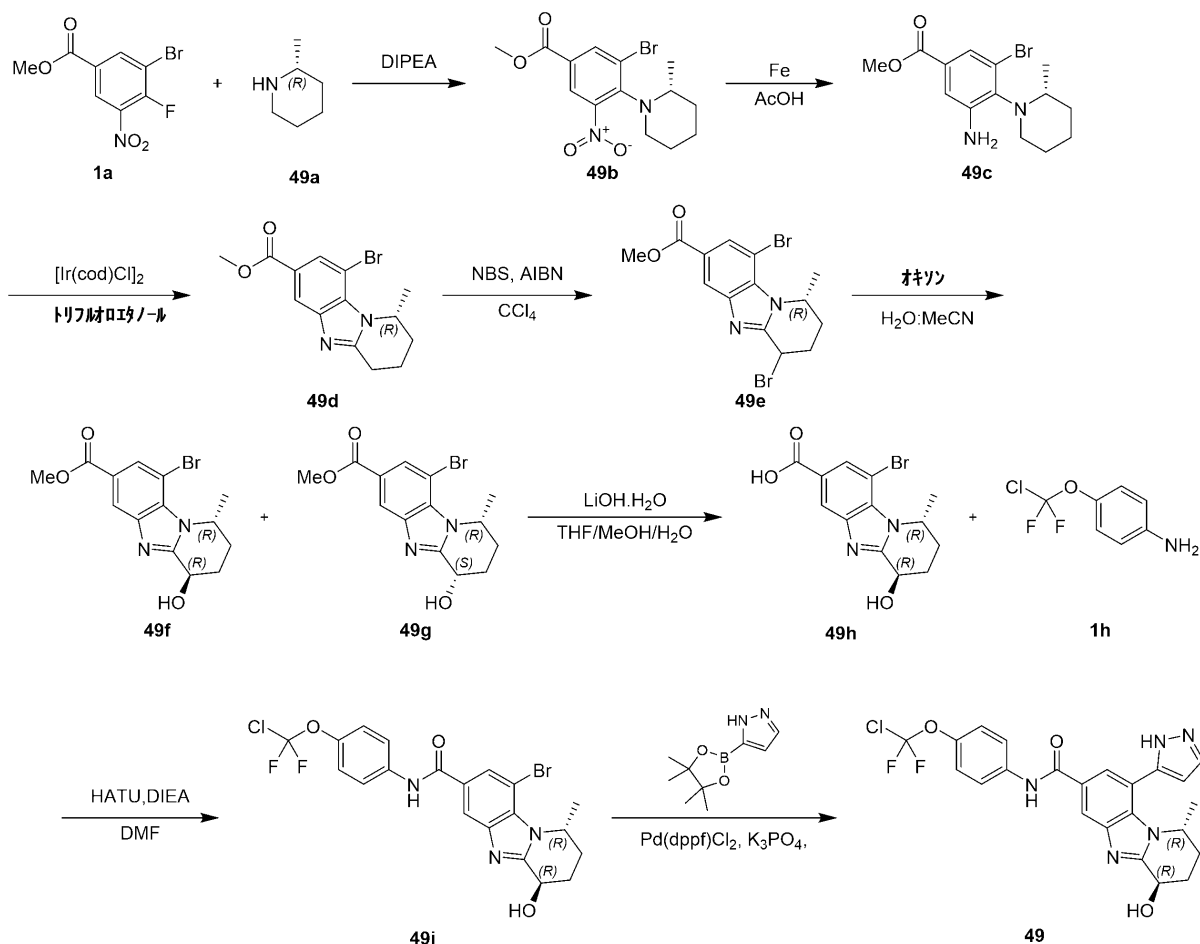
10

20

30

40

【化 1 7 7】



10

20

【0 5 5 1】

(R)-メチル 3-ブromo-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-5-ニトロベンゾエート (49b)

メチル 3-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロベンゾエート (1a、1.000 mg、3.60 mmol) の、DIPEA (4.65 g、35.97 mmol、6.26 mL) 溶液に、(2R)-2-メチルピペリジン (49a、713.40 mg、7.19 mmol) を加えた。混合物を、40℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=5：1, $R_f=0.60$) により、新しい主要なスポットの生成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、H₂O (5 mL) で希釈し、そして、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=50／1～10／1) により精製して、白色の固体として、49bを得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.11 (br d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.76 (br d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 1H), 0.83 (br s, 3H).

【0 5 5 2】

(R)-メチル 3-アミノ-5-ブromo-4-(2-メチルピペリジン-1-イル) ベンゾエート (49c)

メチル (R)-メチル 3-ブromo-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-5-ニトロベンゾエート (49b、0.78 g、2.18 mmol) の、AcOH (5 mL) 溶液に、Fe (1.22 g、21.84 mmol) を加えた。混合物を、35℃で、1時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物をろ過し、減

40

50

圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物を、EtOAcに溶解し、NaHCO₃により洗浄した。有機層を、減圧下で濃縮して、褐色の油として、49cを得て、これは、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ = 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 2.4, 11.8 Hz, 1H), 2.74 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.90-1.67 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 2H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0553】

(R)-メチル 9-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49d)

10

メチル (R)-メチル 3-アミノ-5-ブロモ-4-(2-メチルピペリジン-1-イル) ベンゾエート (49c、300mg、0.917mmol) の、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (2mL) の溶液に、クロロイリジウム; (1Z, 5Z)-シクロオクタ-1, 5-ジエン (92.38mg、0.138mmol) を加えた。混合物を、O₂ 雰囲気下、80℃で、4時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC (中性条件、カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 30%-65%、8分) により精製して、褐色の固体として、49dを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.45 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (br dd, J = 5.0, 17.3 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 6.4, 11.2, 17.9 Hz, 1H), 2.28-2.06 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20

【0554】

(1R)-メチル 4, 9-ジブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49e)

(R)-メチル 9-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49d、30mg、0.093mmol) の、CCl₄ (1mL) の溶液に、NBS (16.52mg、0.093mmol)、および、AIBN (1.52mg、0.0093mmol) を加えた。混合物を、50℃で、12時間、攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 0:1, R_f = 0.7) により、低極性の新しいスポットの形成が示された。AIBN (5.33mg、0.032mmol)、および、NBS (8.26mg、0.046mmol) を加えた。混合物を、50℃で、12時間、攪拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。TLC (酢酸エチル: 石油エーテル = 2:1, R_f = 0.58) により、新しいスポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取TLC (SiO₂, 酢酸エチル: 石油エーテル = 2:1, R_f = 0.58) により精製して、白色の固体として、49eを得た。

30

¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.37 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.07 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

40

【0555】

(1R, 4R)-メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49f)、および、

(1R, 4S)-メチル 9-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49g)

(1R)-メチル 4, 9-ジブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベ

50

ンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49e、40 mg、0.099 mmol) の、MeCN (2 mL) および H₂O (2 mL) の溶液に、オキソン (183.48 mg、0.298 mmol) を加えた。混合物を、50℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:2、R_f=0.40) により、新しいスポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取HPLC (FA条件；カラム：Phenomenex Luna C18 100×30 mm×5 μm；移動相：[水 (0.2% FA) - ACN]；B%：15%-45%、10分) により精製して、白色の固体として49f、および、白色の固体として49gを得た。

(49f) ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.35 (tt, J = 3.5, 14.4 Hz, 1H), 2.07 (br dd, J = 2.6, 14.6 Hz, 1H), 1.92 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

(49g) ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0556】

(1R, 4R)-9-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (49h)

(1R, 4R)-メチル 9-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (49f、15 mg、0.044 mmol) の、MeOH (1 mL)、THF (1 mL) および H₂O (1 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (2.78 mg、0.066 mmol) を加えた。混合物を、15℃で、16時間、撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0:1) により、49fの残存が示され、新しいスポットの形成が示された。LiOH・H₂O (927.89 μg、0.022 mmol) を反応混合物に加えた。混合物を、15℃で、16時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。混合物を、HCl水 (1 M) で、pH=4に調整し、濃縮し、白色の固体として、49hを得て、これは、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.40 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.67 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.20 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.71-2.40 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0557】

(1R, 4R)-9-ブromo-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミド (49i)

(1R, 4R)-9-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (49h、10 mg、0.031 mmol)、4-[クロロ(ジフルオロ)メトキシ]アニリン (1h、7.14 mg、0.037 mmol) の、DMF (1 mL) の溶液に、HATU (14.03 mg、0.037 mmol)、および DIEA (11.92 mg、0.092 mmol、16.07 μL) を加えた。混合物を、15℃で、5時間、撹拌した。LCMSにより、目的のMSの検出が示された。TLC (酢酸エチル：メタノール=10:1、R_f=0.40) により、新しいスポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、H₂O (10 mL) で希釈し、EtAOC (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取TLC (SiO₂、酢酸エチル：メタノール=10:1) により精製して、白色の固体として、49iを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.46 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (br

10

20

30

40

50

s, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.39-2.17 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0558】

(1R, 4R) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 9 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミド (49)

(1R, 4R) - 9 - ブロモ - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミド (48 i, 8 mg, 0.016 mmol)、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 - ピラゾール (9.30 mg, 0.048 mmol)、K₃PO₄ (10.17 mg, 0.048 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (1.17 mg, 1.60 μmol) の、ジオキサン (2 mL) および H₂O (0.2 mL) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下、120 °C で、16 時間、攪拌した。LCMS により、目的の MS の検出が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取 HPLC (中性条件、カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B %: 35 % - 55 %、10 分) により精製して、白色の固体として、49 を得た。

Mass の計算値 [M+1]⁺ (C₂₃H₂₀ClF₂N₅O₃) として m/z 488.1, LCMS 検出値 m/z 488.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 5.14-4.94 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.25 (br t, J = 14.2 Hz, 1H), 2.04 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.73 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.88 (br d, J = 6.2 Hz, 3H).

【0559】

以下の表 1 の化合物は、上記の方法に従って同様に製造することができ、これらを製造した。

【0560】

表 1 (表 1 - 1 ~ 表 1 - 64)

10

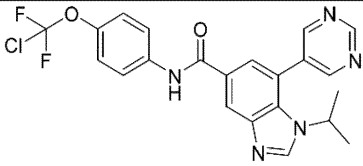
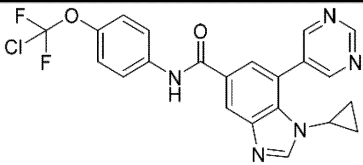
20

30

40

50

【表 1 - 1】

実施例	構造	LCMS <i>m/z</i>	¹ H NMR	一般法
50		458.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98–7.90 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (quin, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).	A
51		456.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.52–8.44 (m, 2H), 7.95 (d,	A

【 0 5 6 1 】

10

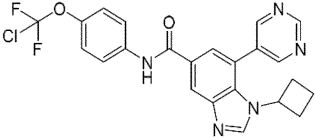
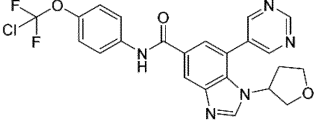
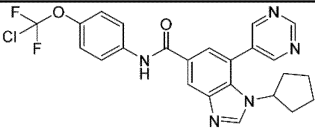
20

30

40

50

【表 1 - 2】

			$J = 9.2$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.29 (dt, $J = 3.7, 7.2$ Hz, 1H), 0.84–0.75 (m, 2H), 0.49–0.41 (m, 2H).	
52		470.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1 H) 8.89 (br s, 2 H) 8.43 (br s, 2 H) 8.22 (br s, 1 H) 7.67–7.88 (m, 3 H) 7.29 (br s, 1 H) 4.38 (br s, 1 H) 2.16–2.37 (m, 2 H) 1.99 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 1.82 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1 H) 1.63–1.72 (m, 1 H).	A
53		486.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90–7.80 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.71–4.62 (m, 1H), 4.24–4.08 (m, 2H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 4.8, 10.6$ Hz, 1H), 2.28–2.16 (m, 2H).	A
54		484.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, $J =$	A

【 0 5 6 2】

10

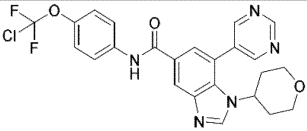
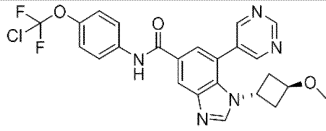
20

30

40

50

【表 1 - 3】

			1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 1.86–1.64 (m, 6H), 1.64–1.37 (m, 2H).	
55		500.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (br dd, J = 3.7, 11.2 Hz, 2H), 3.90–3.84 (m, 1H), 2.81 (br t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.80 (br d, J = 14.1 Hz, 2H).	A
56		500.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$ - d) δ 9.37 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.45 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.71–7.86 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.51–4.64 (m, 1H), 3.94–4.07 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.44 (dt, J = 13.18, 6.53 Hz, 2H), 2.04–2.20 (m, 2H).	A

【 0 5 6 3 】

10

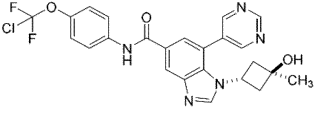
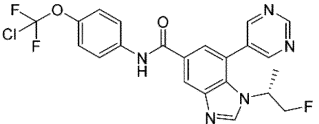
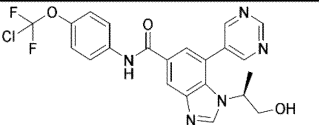
20

30

40

50

【表 1 - 4】

57		500.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H) 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.85 (s, 1 H) 4.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H) 2.21–2.36 (m, 2 H) 1.77–1.88 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H).	A
58		476.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91–7.80 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.45–4.30 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).	A
59		474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.08–4.01 (m, 1H), 3.60–3.47 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A

【 0 5 6 4 】

10

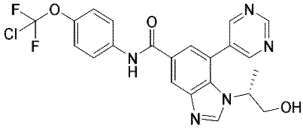
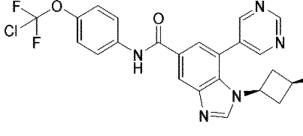
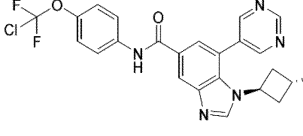
20

30

40

50

【表 1 - 5】

60		474.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.07–3.91 (m, 1H), 3.61–3.51 (m, 2H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A
61		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.46 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.89–4.61 (m, 1H), 4.04 (quin, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.59 (ddd, <i>J</i> = 3.3, 9.2, 15.3 Hz, 2H), 2.40–2.31 (m, 2H).	A
62		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.34–5.10 (m, 1H), 4.74 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H),	A

【 0 5 6 5 】

10

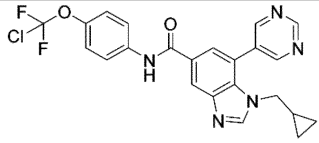
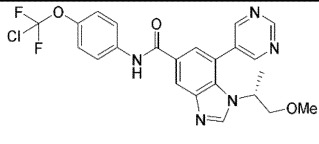
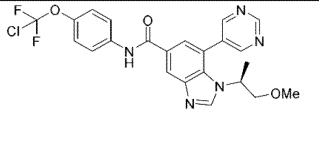
20

30

40

50

【表 1 - 6】

			2.87–2.71 (m, 2H), 2.23–2.07 (m, 2H).	
63		470.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91–7.97 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.63–0.74 (m, 1H), 0.30–0.39 (m, 2H), 0.12–0.22 (m, 2H).	A
64		488.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.19–4.07 (m, 1H), 3.59–3.40 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A
65		488.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz,	A

【 0 5 6 6 】

10

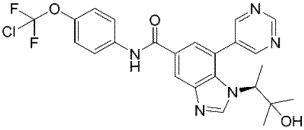
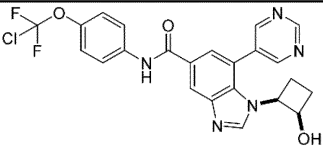
20

30

40

50

【表 1 - 7】

			2H), 4.45–4.36 (m, 1H), 3.65–3.61 (m, 2H), 3.41–3.40 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	
66		502.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.55 (s, 3H).	A
67		486.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.00 (br s, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 8.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.88–8.02 (m, 2 H) 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H) 4.24–4.45 (m, 1 H) 3.69 (br s, 1 H) 2.68–2.79 (m, 1 H) 2.20 (ddd, $J = 11.5, 5.5, 3.1$ Hz, 1 H) 1.95 (br dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, 1 H) 1.69–1.82 (m, 1 H).	A

【 0 5 6 7 】

10

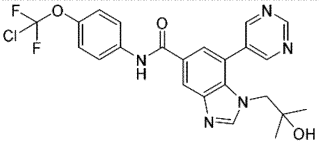
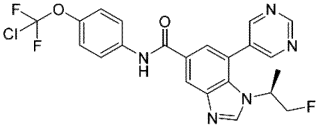
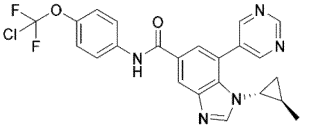
20

30

40

50

【表 1 - 8】

68		488.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 0.89 (s, 6H).	A
69		476.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.06 (br s, 2 H) 8.69 (s, 1 H) 8.54 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 4.57–4.68 (m, 1 H) 4.45–4.56 (m, 1 H) 4.15–4.29 (m, 1 H) 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H).	A
70		470.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.42 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (td, <i>J</i> = 3.5, 6.9 Hz, 1H), 1.18 (tdd, <i>J</i> = 3.2, 6.3, 9.4 Hz, 1H), 1.02 (ddd, <i>J</i> = 3.7, 5.8, 9.6 Hz, 1H), 0.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 0.39 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H).	A

【 0 5 6 8 】

10

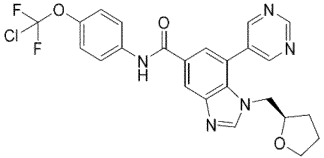
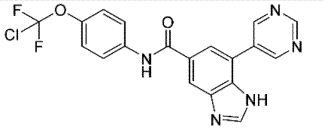
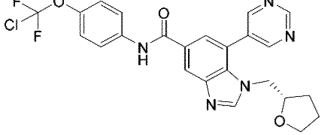
20

30

40

50

【表 1 - 9】

71		500.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.02–3.96 (m, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.57–3.51 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.21 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H).	A
72		416.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.35–9.27 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).	A
73		500.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86–7.81 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 3.1, 14.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 8.2, 14.8 Hz, 1H), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.67–3.54 (m, 2H), 1.79–1.60 (m, 3H), 1.32–1.23 (m,	A

【 0 5 6 9】

10

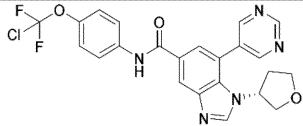
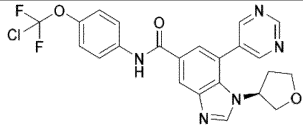
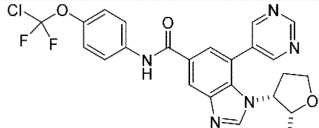
20

30

40

50

【表 1 - 10】

			1H).	
74		486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.08–3.93 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.22–1.94 (m, 2H).	A
75		486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.56–8.46 (m, 2H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.03–3.95 (m, 2H), 3.68 (dt, <i>J</i> = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 2.19–2.07 (m, 2H).	A
76		500.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.25–9.42 (m, 1 H) 9.04 (s, 2 H) 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 7.77–7.94 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.50–4.56 (m, 1 H) 4.20–4.31 (m, 1 H) 3.71–3.81 (m, 1 H) 3.65 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.4 Hz, 1 H) 2.54–2.67 (m, 1	A

【 0 5 7 0 】

10

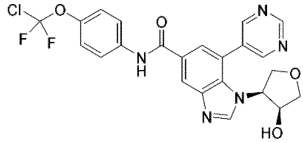
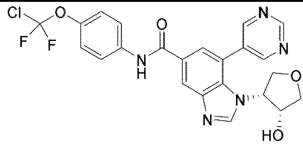
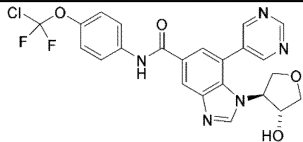
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

			H) 2.36–2.49 (m, 1 H) 0.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H).	
77		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.90–7.79 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.54–4.47 (m, 1H), 4.26–4.19 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 6.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.5, 9.7$ Hz, 1H).	A
78		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.53–4.46 (m, 1H), 4.26–4.18 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 5.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.6, 9.8$ Hz, 1H).	A
79		502.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.36 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.26 (br d,	A

【 0 5 7 1】

10

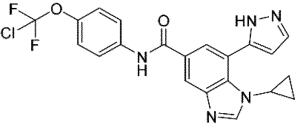
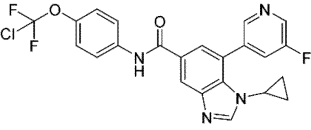
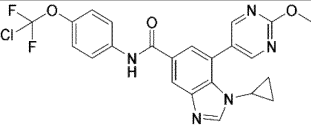
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

			$J = 9.0$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J = 5.2, 10.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 5.2, 10.7$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 2.6, 10.2$ Hz, 1H).	
80		444.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (br d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.67 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 0.78 (br s, 2H), 0.63 (br s, 2H).	B
81		473.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.75–8.66 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.24 (td, $J = 3.4, 6.9$ Hz, 1H), 0.75 (br s, 2H), 0.43 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2H).	B
82		486.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H),	B

【 0 5 7 2】

10

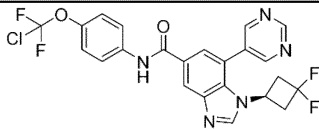
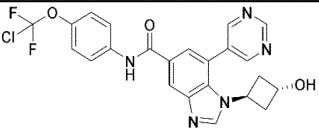
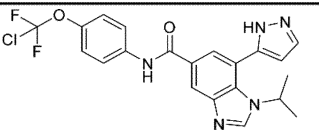
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

			3.39 (tt, $J = 3.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.01–0.92 (m, 2H), 0.77–0.68 (m, 2H).	
83		506.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.42 (br s, 1H), 2.99–2.68 (m, 4H).	B
84		486.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) δ 9.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.78 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.43–4.33 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 2H), 2.07–1.93 (m, 2H).	B
85		446.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) δ 8.52 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (br d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.29 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.79–4.66 (m, 1H), 1.39 (br d, $J = 6.4$ Hz, 6H).	B

【 0 5 7 3】

10

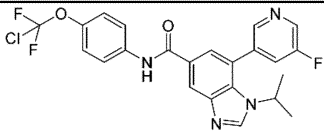
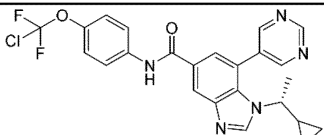
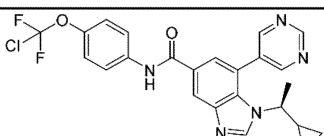
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

86		475.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (br d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.12–4.03 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	B
87		484.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.32 (br t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.38 (br s, 1H), 1.21 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H), 0.41 (br s, 1H), 0.20–0.12 (m, 1H), 0.01 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H).	B
88		484.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.32 (br	B

【 0 5 7 4】

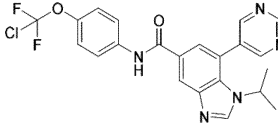
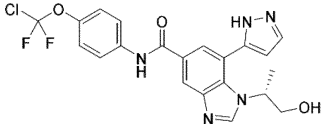
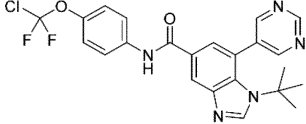
10

20

30

40

【表 1 - 15】

			t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.38 (br s, 1H), 1.21 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H), 0.41 (br s, 1H), 0.20–0.12 (m, 1H), 0.01 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H).	
89		488.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.82 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.37–4.28 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).	B
90		462.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.52 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.79–7.88 (m, 3 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 3.57–3.75 (m, 2 H) 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)	B
91		472.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, J	B

【0575】

10

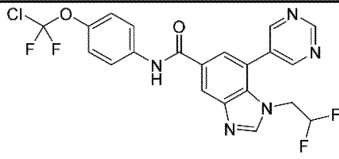
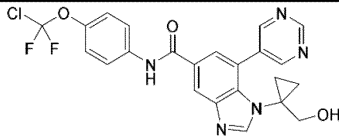
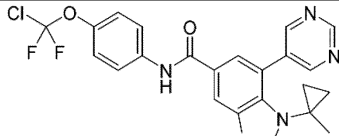
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

			= 9.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).	
92		480.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.82–5.44 (m, 1H), 4.16 (dt, <i>J</i> = 2.8, 14.7 Hz, 2H).	B
93		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 7.76–7.93 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 3.64–3.92 (m, 1 H) 2.95 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H) 1.30 (br s, 1 H) 1.08 (br s, 2 H) 0.35 (br s, 1 H).	B
94		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 8.44–8.55 (m, 2 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.80 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 1.22 (s, 3 H) 1.14 (br s, 2 H) 0.53 (br s, 2 H).	B

【 0 5 7 6】

10

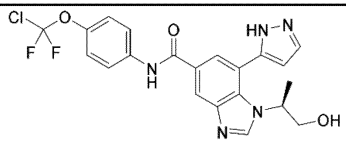
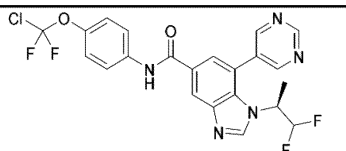
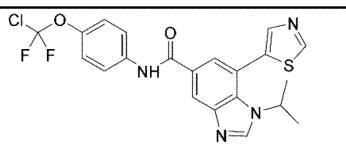
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

95		462.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 8.76 9.07 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72–7.55 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.85 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	B
96		494.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85–7.84 (m, 1H), 7.84–7.81 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.14–5.83 (m, 1H), 4.45–4.32 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	B
97		463.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.23 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.42–4.34 (m, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	B

【 0 5 7 7 】

10

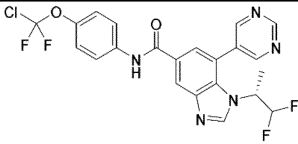
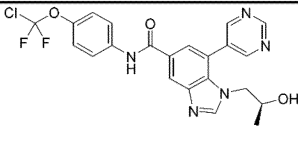
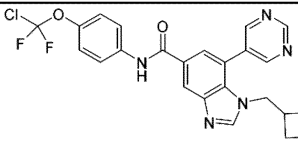
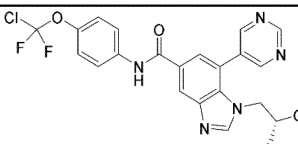
20

30

40

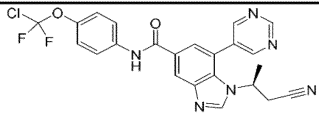
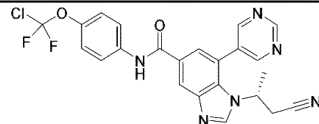
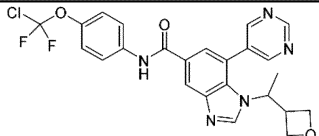
50

【表 1-18】

98		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.86–7.84 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.15–5.82 (m, 1H), 4.47–4.32 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	B
99		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.93–3.81 (m, 2H), 3.59–3.51 (m, 1H), 0.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H).	B
100		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1 H) 9.08 (s, 2 H) 8.37–8.54 (m, 2 H) 7.80–7.94 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.55 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.6 Hz, 2 H) 4.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H) 4.24 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H) 3.00–3.11 (m, 1 H).	B
101		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ = 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H),	B

【 0 5 7 8 】

【表 1 - 19】

			7.62–7.56 (m, 3H), 7.04 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.65–3.58 (m, 2H), 3.33–3.25 (m, 1H), 0.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	
102		483.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 9.34 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.47–4.38 (m, 1H), 3.06–2.87 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	B
103		483.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.45–4.39 (m, 1H), 3.03–2.86 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	B
104		500.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.37 (s, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 8.35–8.61 (m, 2 H) 7.82–7.90 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 4.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H) 4.56–4.63 (m, 1 H) 4.41 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1 H)	B

【0579】

10

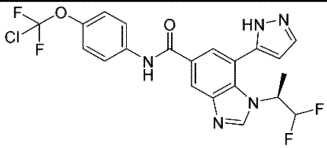
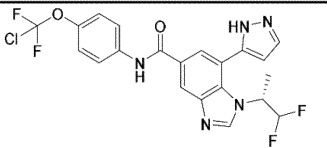
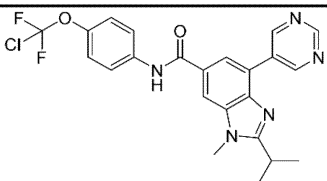
20

30

40

50

【表 1 - 20】

			4.11 (dt, $J = 15.3, 6.1$ Hz, 2 H) 3.57 (br s, 1 H) 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H).	
105		482.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).	B
106		482.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93–7.77 (m, 2H), 7.92–7.74 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.00 (br d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.12–5.90 (m, 1H), 5.19 (br s, 1H), 1.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).	B
107		472.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.63 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45–3.37 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz,	C

【0580】

10

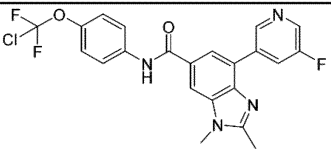
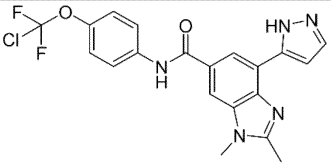
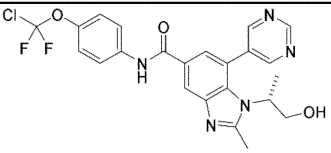
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

			6H).	
108		461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.63–8.51 (m, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).	C
109		432.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.77 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.21 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 3.79 (br s, 3H), 2.65–2.52 (m, 3H).	C
110		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.66 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 4.95 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1 H) 4.14–4.27 (m, 1 H) 3.66 (br s, 1 H) 3.41–3.56 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 1.29 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H).	D

【 0 5 8 1】

10

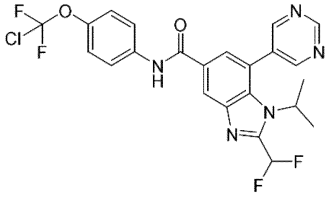
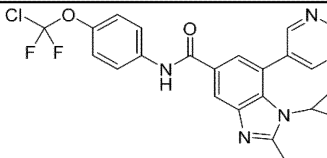
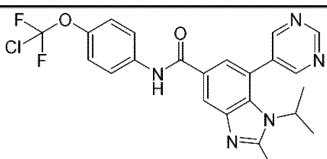
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

111		508.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1 H) 9.37 (s, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 8.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.89–7.97 (m, 2 H) 7.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.43–7.73 (m, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.26–4.57 (m, 1 H) 1.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H).	D
112		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.30–3.24 (m, 1H), 2.75–2.60 (m, 3H), 0.63–0.55 (m, 2H), 0.47–0.39 (m, 2H).	D
113		472.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 8.36 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H) 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.13–4.34 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 1.34 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H).	D

【 0 5 8 2 】

10

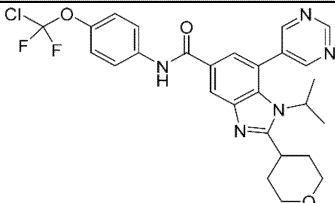
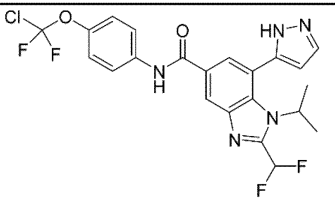
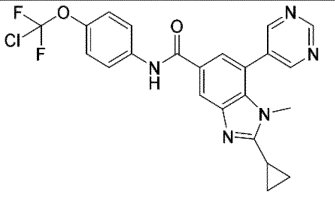
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

114		542.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1 H) 9.03 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 7.83 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 H) 4.45 (dt, <i>J</i> = 14.1, 6.9 Hz, 1 H) 4.10 (br dd, <i>J</i> = 11.5, 3.4 Hz, 2 H) 3.64 (br t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2 H) 3.43 (br t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1 H) 2.13–2.32 (m, 2 H) 1.91 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2 H) 1.48 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H).	D
115		496.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.23 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.99–7.87 (m, 4H), 7.68–7.67 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	D
116		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.27–2.19 (m,	E

【 0 5 8 3 】

10

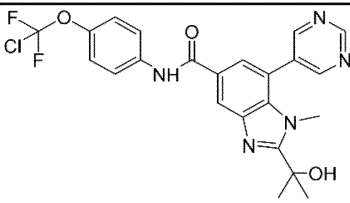
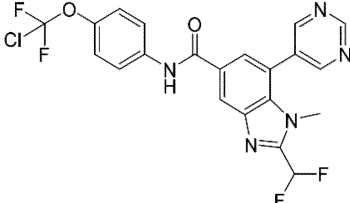
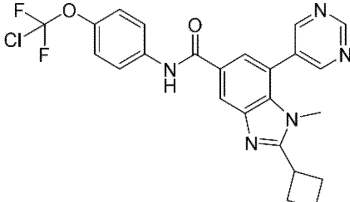
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

			1H), 1.18–0.97 (m, 4H).	
117		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).	E
118		480.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 3.9, 5.1 Hz, 3H), 7.66–7.33 (m, 3H), 3.57 (s, 3H).	E
119		484.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (quin, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.45 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 2.16–2.05 (m, 1H), 2.02–1.89 (m, 1H).	E

【 0 5 8 4】

10

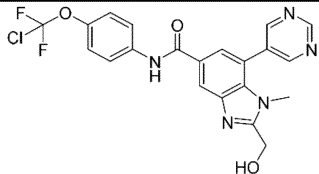
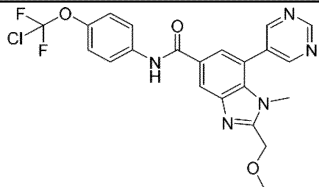
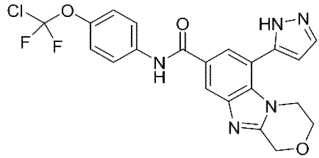
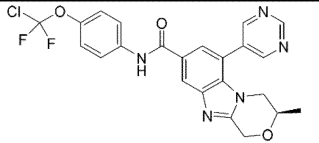
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

120		460.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).	F
121		474.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.56 (d, J = 4.3 Hz, 6H).	F
122		460.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.14 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.04 (br s, 4H).	G
123		486.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.37 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 7.80–7.88 (m, 3 H) 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 4.98–5.20 (m, 2 H) 3.95–4.05 (m, 1 H) 3.61–3.72 (m, 2 H) 1.26 (d, J =	G

【 0 5 8 5】

10

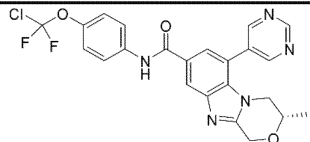
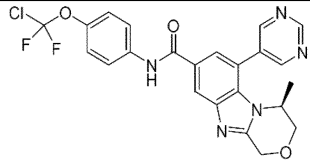
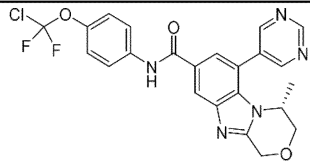
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

			6.1 Hz, 3 H).	
124		486.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 9.37 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81–7.69 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 3.99–3.89 (m, 1H), 3.63–3.54 (m, 1H), 3.50–3.44 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).	G
125		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.16–4.96 (m, 2H), 4.19–4.11 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	G
126		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.19–4.97 (m, 2H), 4.18–4.12 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	G

【 0 5 8 6 】

10

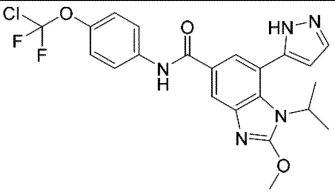
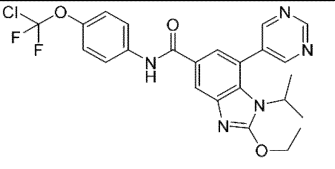
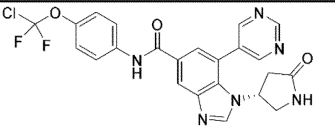
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

127		476.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.96 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.97–7.83 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	H
128		502.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.66 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (quin, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	H
129		499.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.39 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.69 (br t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.71–3.47 (m, 2H), 2.81–2.58 (m, 2H), 1.26 (s, 2H).	J

【 0 5 8 7 】

10

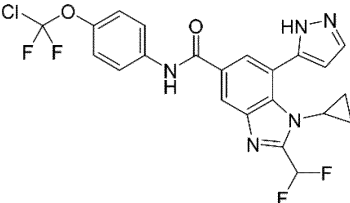
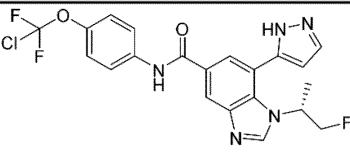
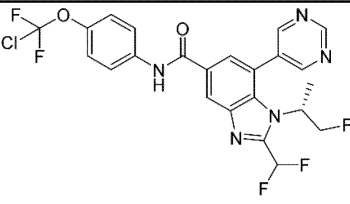
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

130		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.41 (br s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.48–7.18 (m, 4H), 6.72 (br s, 1H), 3.49 (td, <i>J</i> = 3.3, 7.2 Hz, 1H), 0.77 (br s, 2H), 0.66 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H).	E
131		464.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87–7.83 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.23–5.05 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	E
132		526.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.06 (br s, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.97–7.84 (m, 3H), 7.70–7.50 (m, 1H), 7.44–7.33 (m, 2H), 4.74–4.48 (m, 3H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	E

【 0 5 8 8 】

10

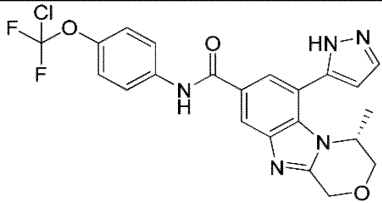
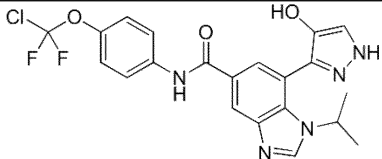
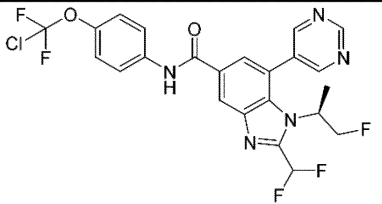
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

133		474.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.13–4.91 (m, 3H), 4.14 (br dd, <i>J</i> = 2.9, 11.9 Hz, 1H), 3.96 (br d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 0.86 (br d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	G
134		462.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.95–4.92 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	M
135		526.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.90–7.81 (m, 3H), 7.45–7.16 (m, 3H), 4.83–4.67 (m, 2H), 4.64–4.43 (m, 1H), 1.50 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	E

【 0 5 8 9】

10

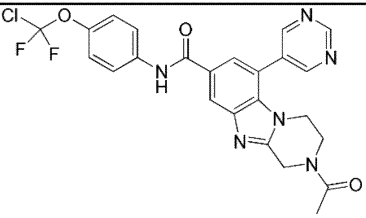
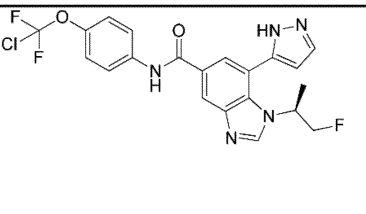
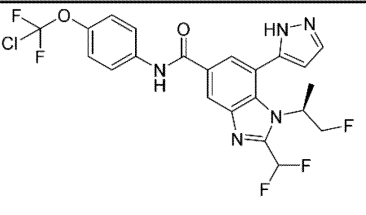
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

136		513.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.17–5.12 (m, 2H), 5.10–5.03 (m, 4H), 4.20–4.10 (m, 2H), 2.30–2.25 (m, 3H)	G
137		464.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.56–8.50 (m, 1H), 8.43–8.35 (m, 1H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.89–7.80 (m, 3H), 7.34–7.26 (m, 2H), 6.70–6.63 (m, 1H), 5.03–4.89 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	E
138		514.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.45–7.15 (m, 3H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.14 (br dd, <i>J</i> = 6.2, 12.8 Hz, 1H), 4.75–4.46 (m, 2H), 1.53 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).	E,K

【 0 5 9 0 】

10

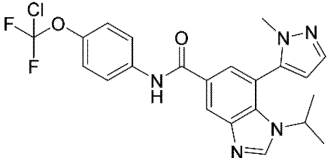
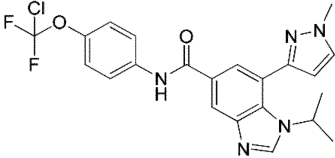
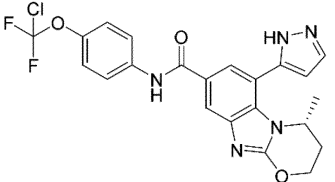
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

139		460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (td, <i>J</i> = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.38 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (br d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	E
140		460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.89–7.81 (m, 2 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 6.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H) 4.90–4.71 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H).	E
141		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88–7.82 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.30–5.22 (m, 1H),	N

【 0 5 9 1】

10

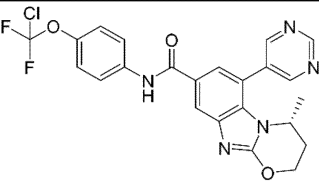
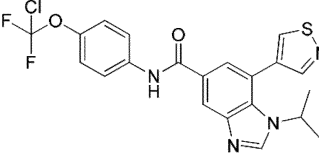
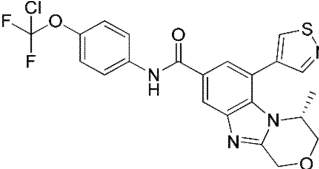
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

			4.86–4.81 (m, 2H), 2.65 (dt, $J = 6.3, 15.5$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 2.4, 15.1$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
142		486.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ 9.35 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.08 (br s, 2H), 7.73 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.30–7.27 (m, 2H), 4.56 (br d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.22 (br s, 1H), 2.55 (br s, 1H), 1.90 (br d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	N
143		463.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) δ 9.13 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H) 7.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.33–4.16 (m, 1 H) 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)	E,I
144		491.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) δ 9.17 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.87–7.84 (m, 1 H) 7.83–7.80 (m, 2 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.13–5.04 (m, 1 H) 5.02–	G,I

【 0 5 9 2】

10

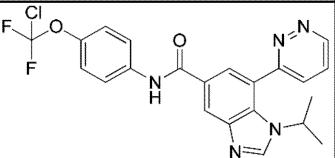
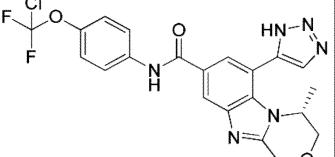
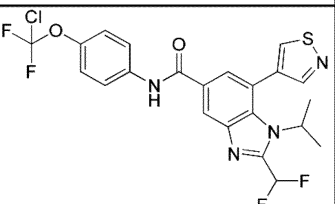
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

			4.94 (m, 1 H) 4.27–4.18 (m, 1 H) 4.16–4.07 (m, 1 H) 3.95 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)	
145		458.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H) 8.00–7.94 (m, 2 H) 7.88–7.83 (m, 2 H) 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.49–4.34 (m, 1 H) 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)	M
146		475.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1 H) 8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 2 H) 8.05–7.80 (m, 3 H) 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.13–4.94 (m, 2 H) 4.94–4.82 (m, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).	G,L
147		513.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19–7.18 (m, 1H), 7.11–6.78 (m, 1H), 4.51	E

【 0 5 9 3 】

10

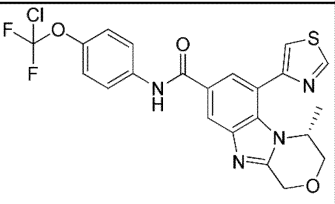
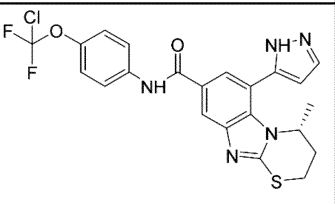
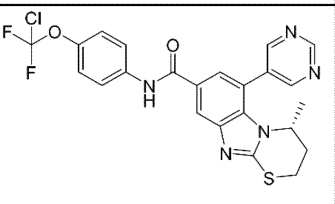
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

			(td, $J = 6.9, 14.0$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).	
148		491.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01–7.89 (m, 3H), 7.36 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.10–4.92 (m, 2H), 4.86–4.78 (m, 1H), 4.18–3.87 (m, 2H), 0.84 (br d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	G
149		490.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.39 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.66–3.55 (m, 1H), 3.39 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.46 (br d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	N
150		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.86–7.78 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.58–3.42 (m, 1H), 3.12 (br d, $J =$	N

【 0 5 9 4】

10

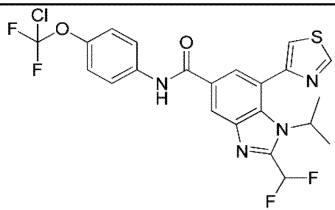
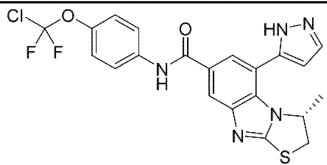
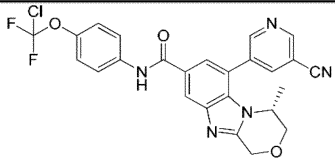
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

			13.5 Hz, 1H), 2.49–2.35 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
151		513.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_4) δ 8.98 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.71 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17–6.88 (m, 1H), 4.72–4.58 (m, 1H), 1.46–1.39 (m, 1H), 1.44 (br d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	E,I
152		476.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 3H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.52–5.38 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.5, 11.2$ Hz, 1H), 3.60–3.51 (m, 1H), 0.99–0.93 (m, 3H).	N
153		510.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.21–9.13 (m, 2H), 8.75–8.62 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.12–4.90 (m, 2H), 4.14–3.95 (m,	G

【 0 5 9 5】

10

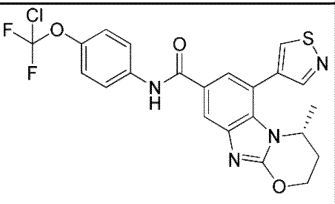
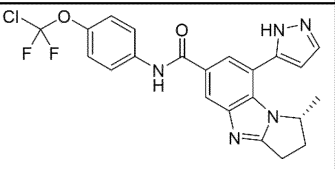
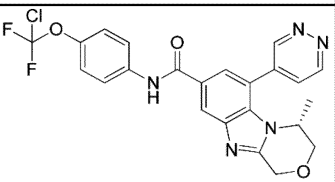
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

			2H), 3.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.83 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	
154		491.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.14 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.91–7.77 (m, 2 H) 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H) 4.67–4.53 (m, 2 H) 4.39 (td, $J = 6.0, 2.3$ Hz, 1 H) 2.63–2.44 (m, 1 H) 1.99–1.93 (m, 1 H) 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)	N
155		458.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89–7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.22–2.91 (m, 3H), 2.36–2.26 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	G
156		486.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J =$	G,I

【 0 5 9 6 】

10

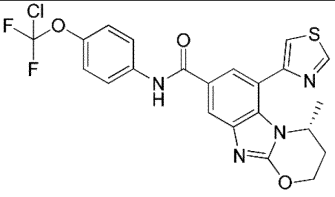
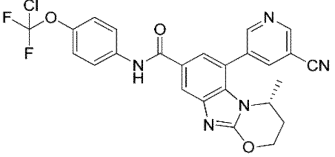
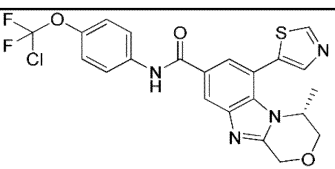
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

			9.0 Hz, 2H), 5.16–4.87 (m, 2H), 4.23–4.02 (m, 2H), 3.97–3.86 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	
157		491.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17–8.08 (m, 2H), 7.93 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.60–4.45 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 1.92 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.83 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	N,I
158		510.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.12–9.03 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.87–7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.70–4.52 (m, 2H), 4.26 (br s, 1H), 2.65–2.45 (m, 1H), 2.08–1.90 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	N
159		491.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.21 (s, 1 H) 8.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J =$	G

【 0 5 9 7】

10

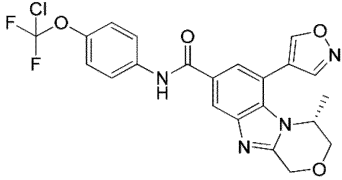
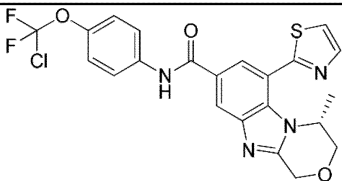
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

			9.0 Hz, 2 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 5.14–5.08 (m, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 4.45–4.34 (m, 1 H) 4.13 (dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz, 1 H) 3.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	
160		475.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.09 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 7.90–7.77 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 5.09 (s, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 4.37 (br dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1 H) 4.14 (br dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1 H) 4.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H) 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	G
161		491.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86–7.83 (m, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.23–5.20 (m, 1H), 5.15–4.99 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 3.2, 12.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	G,M

【 0 5 9 8】

10

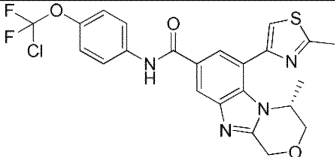
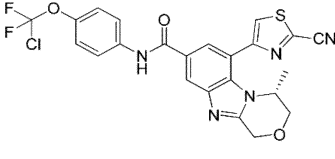
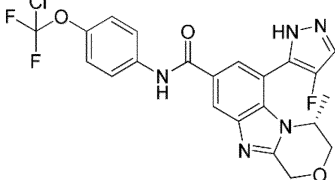
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

162		505.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.13–5.00 (m, 2H), 4.65–4.54 (m, 1H), 4.16 (br d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.04–0.99 (m, 3H).	G
163		516.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.14–4.97 (m, 2H), 4.80–4.74 (m, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 3.1, 12.3 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	G,M
164		492.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16–4.95 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H),	G,M

【 0 5 9 9 】

10

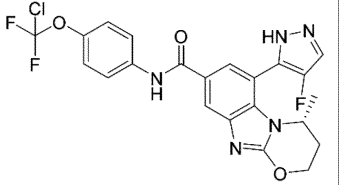
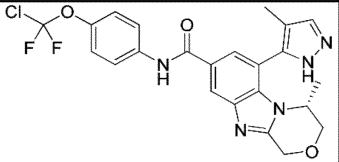
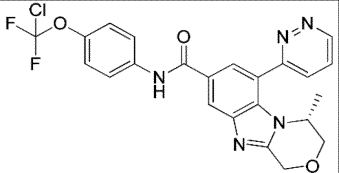
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

			4.14 (dd, $J = 3.2, 12.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	
165		492.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04 (br s, 1H), 4.80 (br d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.61 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.13 (br d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	N,M
166		488.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.88–7.81 (m, 3H), 7.66 (br s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.15–4.95 (m, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.10 (dd, $J = 2.9, 12.1$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.10 (br s, 3H), 1.03 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	G
167		486.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.33 (dd, $J = 1.5, 4.9$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd,	G,Q

【 0 6 0 0 】

10

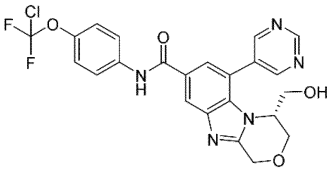
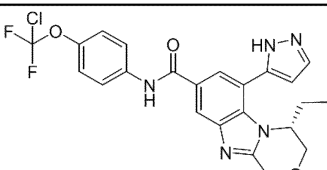
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

			$J = 5.0, 8.6 \text{ Hz, 1H}$), 7.85 (d, $J = 9.2 \text{ Hz, 2H}$), 7.30 (d, $J = 9.2 \text{ Hz, 2H}$), 5.07 (q, $J = 16.1 \text{ Hz, 2H}$), 4.78 (br s, 1H), 4.30–3.88 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6 \text{ Hz, 3H}$).	
168		502.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ 9.37–9.31 (m, 1H), 9.04–8.84 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 1.5 \text{ Hz, 1H}$), 8.12 (s, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.27–7.25 (m, 1H), 5.20–5.10 (m, 1H), 5.03–4.92 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 12.3 \text{ Hz, 1H}$), 4.05 (dd, $J = 2.6, 12.5 \text{ Hz, 1H}$), 3.92 (br d, $J = 3.5 \text{ Hz, 1H}$), 3.67–3.57 (m, 1H), 3.43 (br d, $J = 10.1 \text{ Hz, 1H}$).	O
169		488.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.16–8.22 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 1.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.79–7.71 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.9 \text{ Hz, 2H}$), 6.61–6.56 (m, 1H), 5.00–4.84 (m, 2H), 4.64–4.43 (m, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 4.00–3.91 (m, 1H), 1.60–1.44 (m, 1H), 1.22–	G

【 0 6 0 1】

10

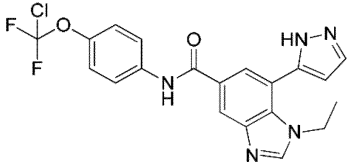
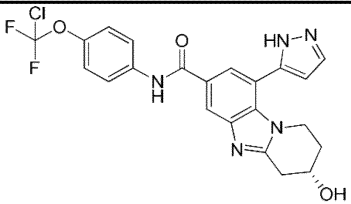
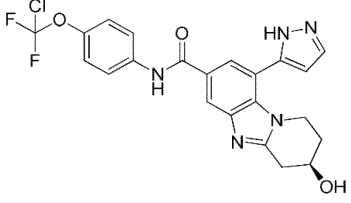
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

			1.02 (m, 1H), 0.48–0.39 (m, 3H)	
170		432.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.47–8.28 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90–7.77 (m, 3H), 7.37–7.20 (m, 2H), 6.73–6.54 (m, 1H), 4.38–4.02 (m, 2H), 1.10–0.98 (m, 3H).	E
171	 (立体化学は任意に割り当てられている*)	474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.86–7.76 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.34–5.25 (m, 1H), 4.33 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.18–2.12 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 2H).	P
172	 (立体化学は任意に割り当てられている)	474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.77–7.72 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.27–5.21 (m, 1H), 4.26 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 4.9, 17.1 Hz, 1H), 2.12–2.07 (m, 1H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 2H)	P

【 0 6 0 2 】

10

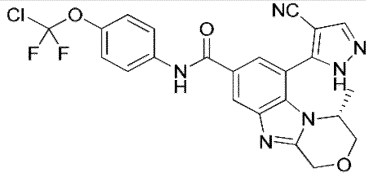
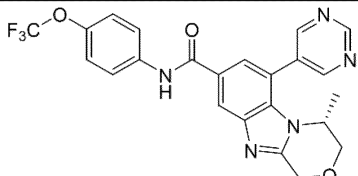
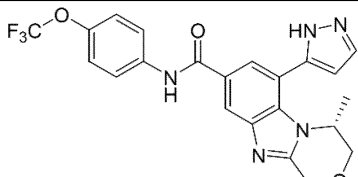
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

173		499.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.62–8.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.21–4.94 (m, 2H), 4.78–4.63 (m, 1H), 4.23–3.93 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	G,M
174		470.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.89–7.79 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.17–4.94 (m, 2H), 4.21–4.09 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 1.04–0.95 (m, 3H).	G
175		458.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.13–4.93 (m, 3H), 4.16 (br dd, <i>J</i> = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.00 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	G

【 0 6 0 3 】

10

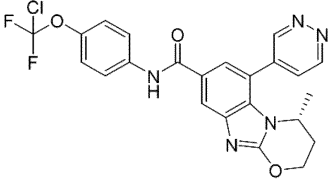
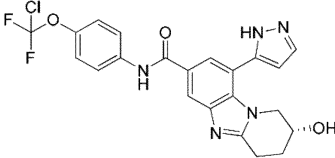
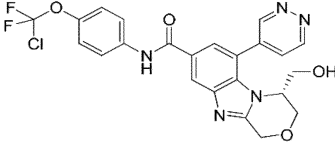
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

176		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.44 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 9.27 (dd, <i>J</i> = 1.0, 5.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 2.3, 5.3 Hz, 1H), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.61–4.42 (m, 2H), 4.25 (dt, <i>J</i> = 3.0, 6.2 Hz, 1H), 2.58–2.39 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 1H), 0.87–0.78 (m, 3H).	N,I
177		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.86–7.80 (m, 4H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.25 (br t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.00 (br dd, <i>J</i> = 3.4, 13.0 Hz, 1H), 3.75 (br dd, <i>J</i> = 3.4, 13.2 Hz, 1H), 3.28–3.22 (m, 1H), 3.17–3.04 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H).	P
178		502.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.08–5.00 (m,	O,I

【 0 6 0 4 】

10

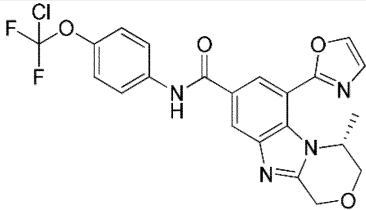
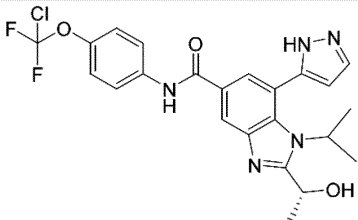
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

			1H), 4.89 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.30 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (br d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.56 (br dd, $J = 7.1, 10.8$ Hz, 1H), 3.47–3.36 (m, 1H).	
179		475.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.40 (dd, $J = 2.0, 11.2$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 5.67 (br dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.14–4.98 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 3.4, 12.2$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	G,I
180		490.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.34 (br s, 1H), 7.90–7.79 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.30 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.76–4.76 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 1.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.46 (dd, $J = 7.1, 12.0$ Hz, 6H).	R

【 0 6 0 5】

10

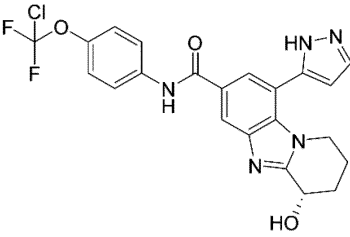
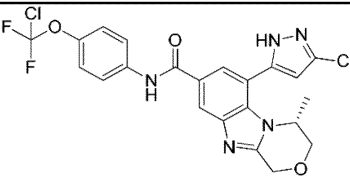
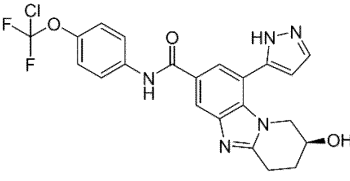
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

181		474.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.39–8.29 (m, 1H), 7.92–7.80 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.01 (dd, J = 4.3, 6.1 Hz, 1H), 3.96–3.65 (m, 2H), 2.25–1.90 (m, 4H).	P
182		499.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.16–4.95 (m, 2H), 4.49–4.35 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 4.05–3.97 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	G,Q
183		474.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.87–7.78 (m, 4H), 7.32–7.25 (m, 2H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 4.06–3.94 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 2H).	P

【 0 6 0 6 】

10

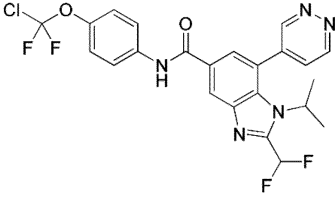
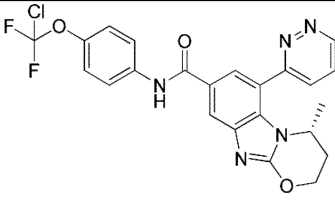
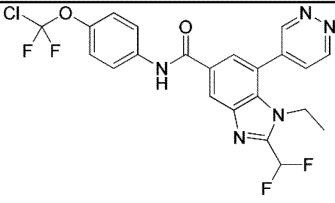
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

184		508.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.53 (dd, <i>J</i> = 1.2, 2.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.51–7.36 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 4.49 (td, <i>J</i> = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 1.54–1.43 (m, 6H).	D,I
185		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.22 (dd, <i>J</i> = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.79 (br d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.60–4.40 (m, 2H), 2.55–2.39 (m, 1H), 1.95–1.79 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	N,Q
186		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.60–9.56 (m, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 2.2, 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =	I

【 0 6 0 7】

10

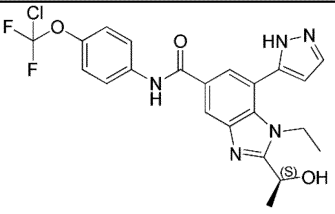
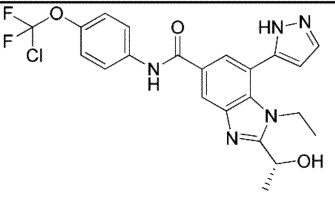
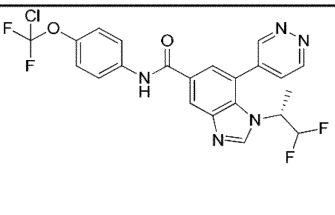
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

			1.5 Hz, 1H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.26–7.10 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	
187		476.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.58–4.29 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	R
188		476.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87–7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.58–4.29 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	R
189		493.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.13–5.82 (m,	J

【 0 6 0 8】

10

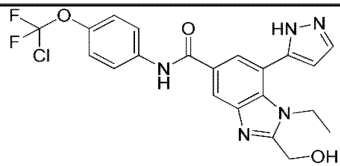
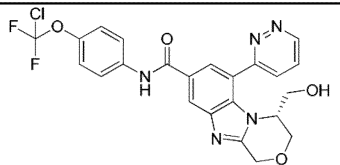
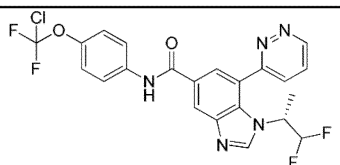
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

			1H), 4.39 (br s, 1H), 1.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)	
190		462.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (br d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)	R
191		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.29 (dd, $J = 1.3, 5.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.4, 8.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.15–4.99 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 3.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 8.3, 10.9$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 5.1, 10.8$ Hz, 1H).	O
192		493.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36–9.32 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d,	J,I

【 0 6 0 9】

10

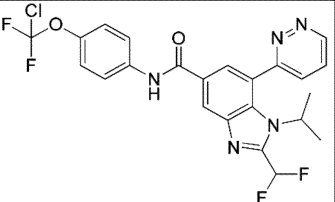
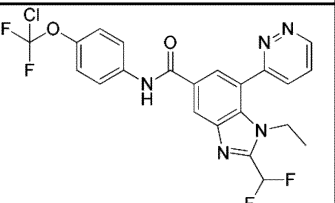
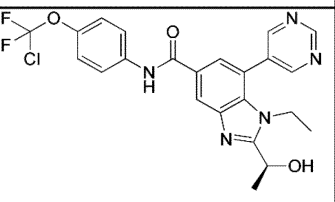
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

			$J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.16–5.88 (m, 2H), 4.95 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)	
193		508.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36 (dd, $J = 1.5, 4.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16–8.12 (m, 1H), 8.01–7.95 (m, 2H), 7.87–7.83 (m, 2H), 7.51–7.22 (m, 3H), 4.50–4.41 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H)	J,I
194		490.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.38–7.11 (m, 3H), 4.40–4.32 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	J,I
195		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.91–7.76 (m, 3H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz,	R

【 0 6 1 0 】

10

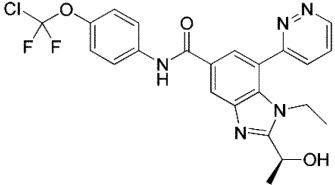
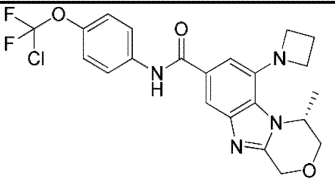
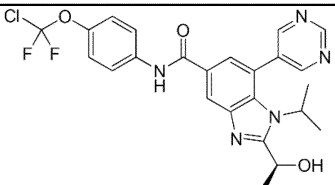
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

			2H), 5.19 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.28–4.00 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	
196		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (dd, $J = 1.5, 5.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.00–7.93 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.50–4.19 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)	R,I
197		463.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.88–7.82 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.07–4.93 (m, 3H), 4.29–4.22 (m, 3H), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.79 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	G
198		502.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88–7.80 (m,	R

【 0 6 1 1】

10

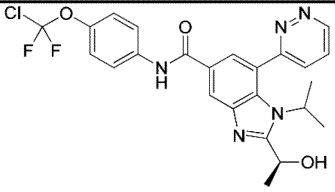
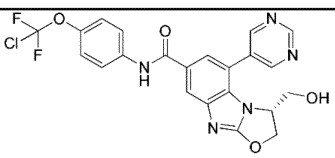
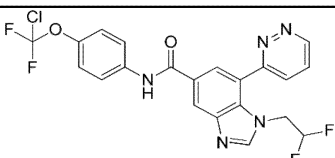
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

			2H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.29 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.59–4.44 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)	
199		502.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16–8.06 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.89–7.80 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.30 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (br t, $J = 6.7$ Hz, 6H)	R,I
200		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.79–7.70 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 3.1, 8.9$ Hz, 1H), 4.56 (br dd, $J = 3.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 2.9, 12.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 3.3, 12.1$ Hz, 1H)	S
201		480.0	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H),	J,I

【 0 6 1 2】

10

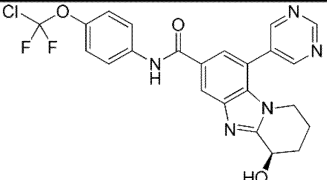
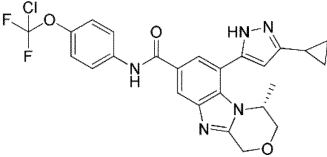
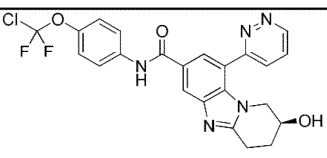
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

			8.43 (s, 1H), 8.22 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14–8.07 (m, 1H), 7.97 (br dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.13–5.84 (m, 1H), 4.87–4.78 (m, 2H)	
202		486.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.72 (br d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 7.23 (s, 2H), 5.14 (br s, 1H), 3.63 (br dd, $J = 7.2, 12.1$ Hz, 2H), 2.35–2.19 (m, 2H), 2.07 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H)	P
203		514.2	^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (br d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.12–4.95 (m, 3H), 4.22–3.92 (m, 2H), 2.10–1.97 (m, 1H), 1.12–0.97 (m, 5H), 0.83 (br d, $J = 2.4$ Hz, 2H)	J,Q
204		485.11	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.5, 8.6$	T,I

【 0 6 1 3 】

10

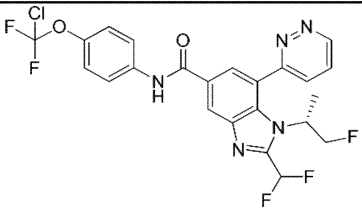
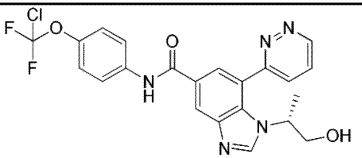
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

			Hz, 1H), 7.99–7.83 (m, 4H), 7.36 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.16 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.10 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.89–3.77 (m, 1H), 3.45 (br dd, $J = 3.9, 12.6$ Hz, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 3.10–2.99 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 2H)	
205		525.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.35 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06–7.94 (m, 2H), 7.85 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 4.77 (br s, 3H), 1.53 (br d, $J = 5.5$ Hz, 3H)	J,I
206		473.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.2, 8.6$ Hz, 1H), 8.02–7.94 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.46–4.30 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	J,I

【 0 6 1 4】

10

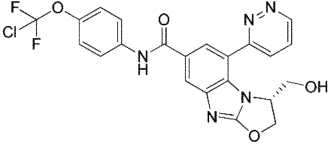
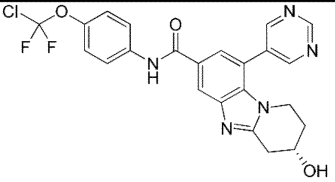
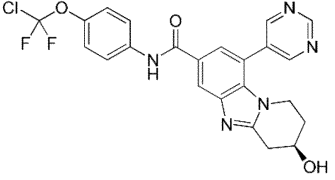
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

207		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.25 (dd, <i>J</i> = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.36–5.28 (m, 1H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, <i>J</i> = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, <i>J</i> = 3.4, 12.0 Hz, 1H).	S
208	 (立体化学は任意に割り当てられている)	486.2	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (br d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.96–3.84 (m, 1H), 3.76–3.65 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.13 (br dd, <i>J</i> = 5.0, 17.3 Hz, 1H), 2.16–2.02 (m, 2H)	T
209		486.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.08–9.01 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H),	T

【 0 6 1 5】

10

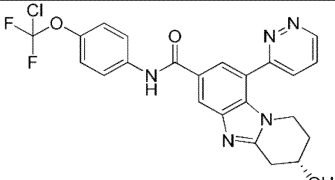
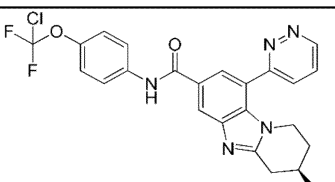
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

	(立体化学は任意に割り当てられている)		2H), 7.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.38 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.96–3.82 (m, 1H), 3.70 (td, $J = 5.6, 11.5$ Hz, 1H), 3.35 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.12 (br dd, $J = 5.0, 17.3$ Hz, 1H), 2.17–2.01 (m, 2H)	
210	 (立体化学は任意に割り当てられている)	486.2	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (dd, $J = 1.2, 5.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.98–7.91 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.38 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.99–3.89 (m, 1H), 3.84–3.75 (m, 1H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.14 (br dd, $J = 5.0, 17.5$ Hz, 1H), 2.15–2.00 (m, 2H)	T,I
211	 (立体化学は任意に割り当てられている)	486.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.36–9.26 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz, 1H), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.37 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.98–3.86 (m, 1H), 3.85–3.73 (m, 1H), 3.39–	T,I

【 0 6 1 6 】

10

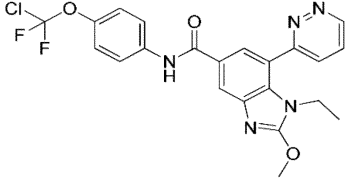
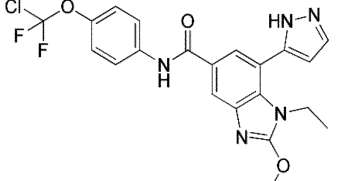
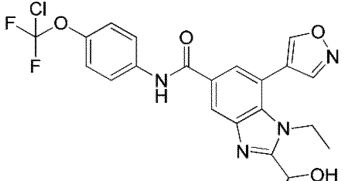
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

			3.33 (m, 1H), 3.13 (br dd, $J = 5.1, 17.2$ Hz, 1H), 2.16–1.97 (m, 2H)	
212		474.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (br s, 1H), 8.25 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.90–7.80 (m, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.27 (br d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 3.91 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.90 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	H,I
213		462.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.91–7.75 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.09–3.95 (m, 2H), 0.94 (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H)	H
214		477.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ = 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.18 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.39–4.16 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	R

【 0 6 1 7 】

10

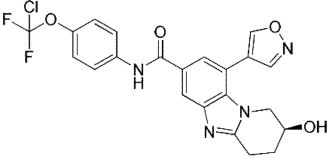
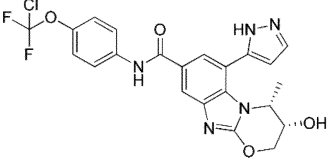
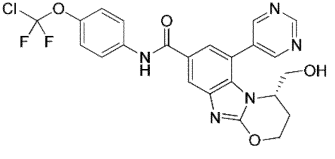
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

215		475.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (br dd, <i>J</i> = 3.0, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 3.6, 12.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 3.9, 12.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 7.2, 9.4 Hz, 1H), 3.15–3.04 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 2H)	T
216	 (立体化学は任意に割り当てられている)	489.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.86–7.80 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (br d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 0.99 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)	U
217		502.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.84–7.72 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.30–4.18 (m, 1H), 4.15–4.01 (m, 2H), 3.83–3.72 (m, 2H), 2.56–2.37 (m, 1H),	V

【 0 6 1 8 】

10

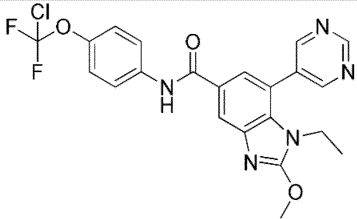
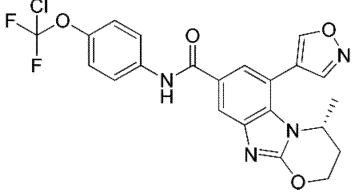
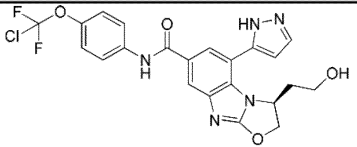
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

			2.10–1.92 (m, 1H)	
218		474.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.75 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.00–0.90 (m, 3H)	H
219		474.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.70–4.47 (m, 3H), 2.55 (br s, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.15 (br d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)	G
220		490.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.03 (br s, 2H), 7.86 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.31 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 5.13 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.53–3.39 (m, 2H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.55–1.45 (m, 1H)	V

【 0 6 1 9】

10

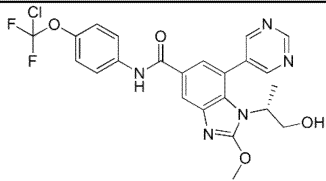
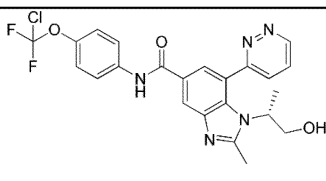
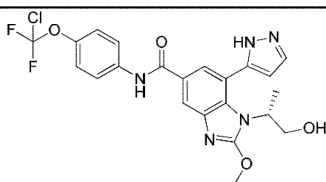
20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

221		503.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86–7.79 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.09–3.93 (m, 2H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 4.9, 11.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	H
222		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.37–9.29 (m, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.27 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 8.8, 11.7 Hz, 1H), 3.61 (br dd, <i>J</i> = 5.6, 11.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	J, I
223		492.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.11 (br s, 1H), 7.82 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> =	H

【 0 6 2 0】

10

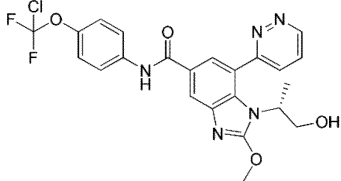
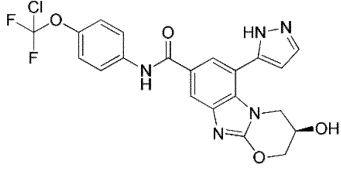
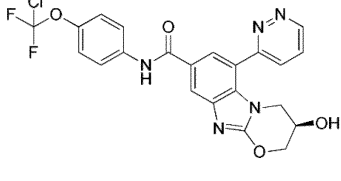
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

			7.0 Hz, 3H).	
224		504.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (dd, <i>J</i> = 1.5, 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.96–3.89 (m, 2H), 3.52 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	H,I
225		476.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 4H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.51 (q, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 4.30 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.75 (br s, 1H)	U
226		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22–8.15 (m, 2H), 7.98–7.89 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.63–4.57 (m, 1H), 4.54–4.47 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 3.8, 12.8 Hz, 1H), 3.55 (br d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H)	U

【 0 6 2 1】

10

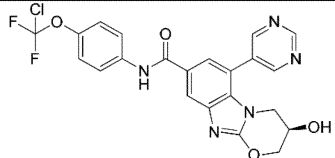
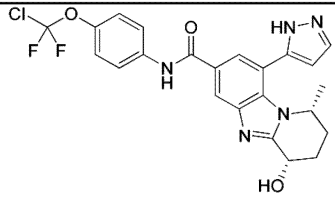
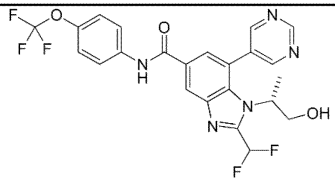
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

227		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.59–4.46 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 3.5, 11.7 Hz, 1H), 3.51–3.46 (m, 1H)	U
228		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 4.96 (br dd, <i>J</i> = 6.4, 10.4 Hz, 2H), 2.39–2.18 (m, 2H), 2.11–1.89 (m, 2H), 0.92 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H)	W
229		507.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.95–7.89 (m, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69–7.41 (m, 1H), 7.38 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.10 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.40–4.31 (m, 1H), 3.61–3.44 (m, 2H), 1.37 (br d, <i>J</i>	J

【 0 6 2 2】

10

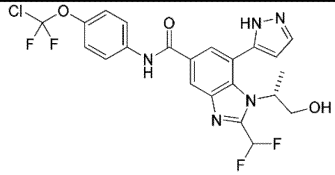
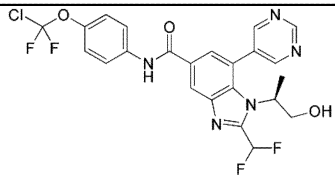
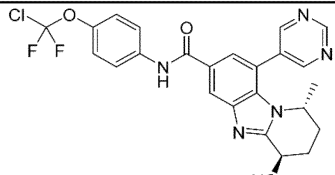
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

			= 7.0 Hz, 3H)	
230		511.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.31–13.18 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99–7.88 (m, 4H), 7.56 (br t, <i>J</i> = 52.1 Hz, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (br s, 1H), 5.21–5.12 (m, 1H), 4.86 (br dd, <i>J</i> = 5.2, 10.7 Hz, 1H), 3.59–3.54 (m, 2H), 1.39 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	J
231		524.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 3H), 7.54–7.26 (m, 3H), 4.53 (br d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 1H), 1.45 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	J
232		500.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.10 (br s, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 3.7, 5.3 Hz, 3H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 4.32 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.79–2.57 (m, 1H), 2.25 (br t, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 2.05 (br d, <i>J</i> =	W

【 0 6 2 3】

【表 1 - 6 4】

			11.7 Hz, 1H), 1.73 (br d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	
--	--	--	--	--

【 0 6 2 4】

*表1に任意に割り当てられた立体化学が記載されている化合物についての表2に報告される生物学的データは、対応する¹H NMRデータを参照することにより、表1の適切な化合物に関連付けることができる。したがって、与えられた¹H NMRおよび生物学的データのセットに関連する化合物は、表1に任意に割り当てられた立体化学が記載されている化合物と同じ絶対立体化学または異なる絶対立体化学を有する可能性がある。

【0625】

生物学的実施例

生物学的アッセイ

ABL1 生化学的キナーゼアッセイ

N末端Hisタグを含むABL1 WTタンパク質(64-515aa)を、Sf9昆虫細胞におけるYopHとの共発現によって産生した。遠心分離により細胞を回収し、50mMのTris、500mMのNaCl、5mMのβ-ME、pH8.2に、再懸濁した。細胞を超音波処理によって溶解し、遠心分離によって清澄化した。ABL1を、4%洗浄バッファー(50mMのTris、500mMのNaCl、500mMイミダゾール、5mMのβ-ME、pH8.2)での洗浄ステップを伴うHisTrapカラムを使用したアフィニティークロマトグラフィーによって精製し、同バッファーの直線勾配で溶出した。ABL1を含む画分をプールし、濃縮し、50mMのTris、pH8.3、で洗浄したイオン交換カラムを使用してさらに精製し、溶出バッファー(50mMのTris、1MのNaCl、pH8.3)の直線勾配で溶出した。精製したタンパク質は、50mMのTris(pH8.2)、300mMのNaCl、1mMのDTT、および20%グリセロール中で、-80℃で保存した。

【0626】

酵素および化合物阻害の活性は、EZリーダーマイクロ流体移動度シフトアッセイ(PerkinElmer、Waltham、MA)を使用して試験した。阻害の研究では、化合物を、11ポイントの3倍形式を用いて、1000μMの最高化合物濃度から段階的にDMSOで希釈した。アコースティック分注システム(Echo550)を用いて、1ウェルあたり20nLの段階希釈化合物を、Greinerポリプロピレン平底384ウェルアッセイプレートに分注した。蛍光ペプチド、酵素、バッファー、補因子および界面活性剤を含む15μLの反応混合物を、各ウェルに加え、室温(RT)で30分間インキュベートした。次に、1ウェルあたり5μLのATP溶液を添加し、反応を90分間行った後、500mMのEDTAを含む70μLの停止バッファーでクエンチした。反応は、モビリティシフトの読み取りを用いて、EZリーダー(PerkinElmer、Waltham、MA)で読み取った。各反応の最終濃度は、1.5μMのFL-Peptide2(PerkinElmer、Waltham、MA)、1nMのABL1 WT(64-515aa)酵素、50mMのHEPES(pH7.5)、1mMのEGTA、2mMのDTT、0.05%のBSA、10mMのMgCl2、0.01%のTriton-X100、および20μMのATPであった。最終DMSO濃度は0.1%であり、最終阻害剤濃度は、1000nM~0.017nMの範囲であった。各化合物を2回ずつテストし、GraphPad Prismを用いたIC50回帰曲線フィッティングを使用して、阻害剤の用量反応曲線を分析した。

【0627】

ABL1 K562アッセイ

化合物活性を、Cell Titer Gloアッセイ(CTG、Promega)を用いて試験した。K562細胞(慢性骨髄性白血病)を、IMDM+10%FBSで維持した。化合物の活性をテストする1日前に、1ウェルあたり800個のK562細胞を、16K細胞/mLで培地にプレーティングし、37℃、5%CO2で一晩インキュベートした。化合物を、IMDM+10%FBSで、9ポイントの3倍形式を用いて、2000nMの最高化合物濃度から段階的に希釈した。DMSO濃度は0.4%で一定に保った。1ウェルあたり50μLの段階希釈化合物を、K562細胞を含むプレートに分注し、37℃、5%CO2で、72時間インキュベートした(最終DMSO濃度0.2%)。72時

間後、プレートおよびCTG試薬を、室温で30分間平衡化した後、1ウェルあたり25 μ LでCTG試薬を添加した。プレートを2分間振とうした後、室温で10分間インキュベートした。反応は、EnVision発光リーダー（PerkinElmer、Waltham、MA）で読み取った。各化合物を2回ずつテストし、GraphPad Prismを用いたIC₅₀回帰曲線フィッティングを使用して、阻害剤の用量反応曲線进行分析した。

【0628】

結果は、以下の表2に表される。

表2（表2-1～表2-13）

【0629】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
1	ND	28.36
2	0.37	11.64
3	1.07	55.29
4	0.27	15.11
5	0.38	8.91
6	0.63	30.27
7	0.33	14.11
8	ND	9.27
9	0.33	8.89
10	0.63	29.25
11	0.16	8.73
12	0.38	14.85
13	0.71	24.41
14	0.86	41.08
15	0.41	5.22
16	0.58	13.80
17	0.34	8.32
18	0.51	8.19

【 0 6 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
19	1.02	60.18
20	0.50	59.12
21	0.64	95.95
22	0.31	11.21
23	0.72	48.25
24	0.40	40.23
25	20.69	1000.00
26	2.31	114.56
27	4.78	383.74
28	0.57	69.05
29	0.62	31.34
30	0.80	52.02
31	0.66	30.96
32	0.37	9.23
33	0.60	19.36
34	0.74	12.60
35	0.32	6.11
36	4.20	352.61
37	0.54	20.45

【 0 6 3 1】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
38	0.63	17.67
39	1.11	28.77
40	0.48	6.76
41	281.23	>1000
42	0.56	14.41
43	0.38	9.15
44	0.65	60.78
45	0.41	53.21
46	0.67	39.85
47	3.17	277.52
48	1.30	35.28
49	ND	6.55
50	0.27	9.93
51	0.26	9.37
52	0.37	10.46
53	0.54	14.02
54	0.51	6.70
55	ND	15.16
56	ND	14.75

【 0 6 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
57	ND	8.25
58	0.43	11.62
59	0.47	18.27
60	0.36	8.00
61	0.47	13.76
62	0.45	17.28
63	0.59	15.35
64	0.48	7.32
65	0.77	41.05
66	0.56	16.83
67	0.61	25.94
68	1.21	59.15
69	0.49	8.33
70	0.39	8.65
71	0.78	46.84
72	0.79	54.13
73	0.83	42.01
74	0.32	7.04
75	0.41	15.88

【 0 6 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
76	0.55	27.44
77	0.71	34.04
78	1.03	98.87
79	0.41	15.20
80	0.31	10.72
81	0.40	7.28
82	0.52	13.67
83	0.40	19.48
84	0.57	13.48
85	0.52	8.61
86	0.51	6.76
87	0.44	12.53
88	0.62	16.36
89	0.61	21.73
90	0.32	8.65
91	0.50	6.85
92	0.50	6.37
93	0.52	23.27
94	0.52	14.25

【 0 6 3 4】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
95	0.33	25.07
96	0.47	11.19
97	0.59	9.35
98	0.42	4.20
99	0.41	22.67
100	0.46	26.49
101	0.63	22.29
102	0.61	33.13
103	0.46	16.88
104	0.71	22.39
105	0.86	30.61
106	0.29	6.84
107	0.77	35.25
108	0.73	51.59
109	1.74	236.76
110	0.51	7.82
111	0.60	6.48
112	0.30	4.30
113	0.40	6.43

【 0 6 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
114	0.25	8.34
115	0.54	7.55
116	0.46	18.58
117	0.43	26.60
118	0.34	12.02
119	0.48	17.50
120	0.48	23.09
121	ND	21.59
122	0.42	15.45
123	0.58	12.86
124	0.83	36.29
125	1.35	106.48
126	0.25	1.32
127	0.36	8.94
128	0.48	15.39
129	1.07	145.79
130	0.45	6.56
131	0.36	10.46
132	0.54	8.06

【 0 6 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
133	0.31	4.34
134	0.65	23.11
135	0.36	4.22
136	ND	178.51
137	0.56	5.96
138	0.52	20.01
139	2.49	141.67
140	1.26	61.82
141	0.34	5.22
142	0.30	2.25
143	0.36	15.50
144	0.35	3.38
145	0.57	17.00
146	0.33	15.95
147	0.39	5.26
148	0.54	7.89
149	0.36	4.11
150	0.36	1.85
151	0.77	13.71

【 0 6 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
152	0.56	8.21
153	0.28	1.94
154	0.43	6.88
155	0.97	17.09
156	0.35	3.92
157	0.35	8.93
158	0.34	2.72
159	0.28	2.31
160	0.52	10.62
161	0.55	17.54
162	0.73	15.22
163	0.63	20.80
164	0.81	9.75
165	0.38	4.94
166	0.45	6.60
167	2.51	22.71
168	0.33	2.24
169	0.53	5.12
170	0.49	9.79

【 0 6 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
171	ND	19.33
172	ND	40.17
173	0.76	38.92
174	0.47	7.40
175	0.46	11.74
176	0.51	14.07
177	0.62	22.15
178	0.70	28.10
179	1.52	130.86
180	1.13	37.62
181	0.76	47.14
182	0.59	7.22
183	0.38	11.31
184	0.59	22.35
185	0.31	8.00
186	0.45	14.96
187	0.33	4.17
188	0.48	11.42
189	0.49	16.35

【 0 6 3 9】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
190	0.87	17.51
191	0.46	7.72
192	0.62	7.46
193	0.53	12.75
194	0.57	10.40
195	0.54	3.41
196	0.44	14.93
197	2.37	149.53
198	0.47	7.06
199	0.47	15.92
200	0.48	15.32
201	0.49	16.03
202	0.66	13.36
203	0.77	17.71
204	0.41	42.03
205	0.97	>1000
206	0.55	26.56
207	1.41	101.03
208	0.37	10.84

【 0 6 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
209	0.45	18.55
210	0.51	36.62
211	0.55	56.46
212	0.73	22.02
213	0.44	9.77
214	0.45	17.46
215	1.03	45.52
216	0.99	194.06
217	0.56	23.54
218	0.34	6.53
219	0.93	23.67
220	2.55	170.95
221	0.28	6.71
222	0.67	29.06
223	0.26	4.46
224	1.00	45.33
225	8.71	54.91
226	27.98	192.62
227	9.67	38.88

【 0 6 4 1】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

実施例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
228	ND	13.93
229	ND	36.82
230	ND	6.98
231	ND	13.52
232	ND	1.32

ND = 未決定

【 0 6 4 2】

KCL-22 異種移植モデルにおけるインビボでの有効性－二重薬剤治療

6～8週齢の雌ヌードマウスに、右背側腋窩部位において、 2×10^6 個のKCL-22細胞を含む50%マトリゲル（BD Biosciences）を皮下移植する。薬物治療は、腫瘍体積が平均 189 mm^3 に達したとき（腫瘍移植後約9日）に開始される。本明細書で提供される化合物を含むリン酸緩衝生理食塩水を、毎週調製し、強制経口投与により1日2回約 $25 \sim 35 \text{ mg/kg}$ で投与し、ニロチニブ溶液を、1日2回 75 mg/kg で投与する。動物を、単一の薬剤のみ、または両方の組み合わせのいずれかを、同時並行で処置する。腫瘍体積は、週2回、デジタルキャリパーによって測定し、長さ×幅²／2として計算する。ニロチニブのみで治療した動物は、4週間の毎日の治療後に腫瘍の退縮を達成できるが、腫瘍はその後再発する可能性があり、例えば、 $> 500 \text{ mm}^3$ となる。その後、ニロチニブ耐性腫瘍を有する動物は、本明細書で提供される化合物の毎日の治療を受け、腫瘍反応についてモニターされる。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 5 E
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	C 0 7 D 513/04	
A 6 1 K 31/4184(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/427(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/4196(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/542(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/4192(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/424(2006.01)	A 6 1 K 31/542	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/501(2006.01)	A 6 1 K 31/424	
A 6 1 K 31/5365(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/429(2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/4188(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4155(2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/5025(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 K 31/5025	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/889,929

(32)優先日 令和1年8月21日(2019.8.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブルバード1065番、スウィート100

(72)発明者 トーステン・エイ・カーシュバーク

アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブルバード1065番、スウィート100

(72)発明者 ランドール・ハルコム

アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブルバード1065番、スウィート100

(72)発明者 インジー・シュー

アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブルバード1065番、スウィート100

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 特表2005-525389(JP, A)

特表2017-503834(JP, A)

国際公開第2018/191146(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY (STN)