

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7646632号
(P7646632)

(45)発行日 令和7年3月17日(2025.3.17)

(24)登録日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12 C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
請求項の数 33 (全168頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2022-512349(P2022-512349)	(73)特許権者	521083599 ターنز・ファーマシューティカルズ・ インコーポレイテッド T E R N S P H A R M A C E U T I C A L S , I N C . 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)(22)出願日	令和2年8月21日(2020.8.21)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(65)公表番号	特表2022-544714(P2022-544714 A)	(74)代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(43)公表日	令和4年10月20日(2022.10.20)	(74)代理人	100176474 弁理士 秋山 信彦
(86)国際出願番号	PCT/US2020/047467		
(87)国際公開番号	WO2021/041237		
(87)国際公開日	令和3年3月4日(2021.3.4)		
審査請求日	令和5年8月18日(2023.8.18)		
(31)優先権主張番号	62/891,078		
(32)優先日	令和1年8月23日(2019.8.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/967,943		
(32)優先日	令和2年1月30日(2020.1.30)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

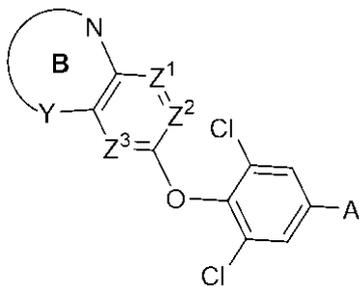
(54)【発明の名称】 甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

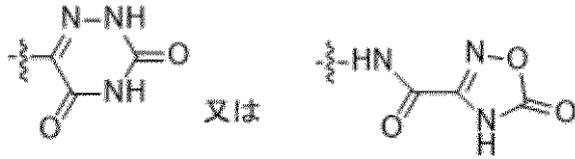
【化1】



(I)

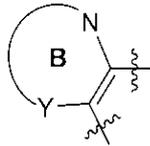
[式中、
A は、

【化 2】



であり；

【化 3】



10

は、5員のヘテロシクリル、または5～6員のヘテロアリールであり、ここで、そのそれぞれは、場合により、NおよびOからなる群から選択される1～2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよく、

ここで、上記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの各ヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つの R^1 基と結合し、および、

ここで、上記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの各炭素原子は、炭素原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つの R^2 基と結合し、ただし、各炭素原子の原子価を満たすのに必要な R^2 基は、1つだけであり；

20

Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、独立して、N、またはCHであり；

Yは、NまたはCであり；

各 R^1 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

ここで、各 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、場合により、1～5個の R^3 基で置換されていてもよく；

各 R^2 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-O(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、ヒドロキシル、またはオキソであり、

30

ここで、各 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、または $-O(C_3 - C_6$ シクロアルキル)基は、場合により、1～5個の R^3 基で置換されていてもよく；

または、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5～6員のヘテロアリールまたは5～7員のヘテロシクリルを形成し；

または、2つの R^2 基は、一緒になって、5～6員のヘテロアリール、5～7員のヘテロシクリル、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、または C_6 アリールを形成し；および、

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、またはヒドロキシルである。]

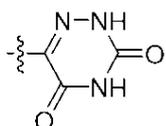
40

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

【請求項 2】

Aが、

【化 4】



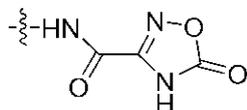
50

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

A が、

【化 5】



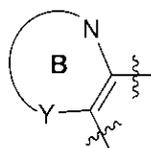
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4】

下記：

【化 6】



が、場合により、N および O からなる群から選択される 1 ~ 2 個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5 ~ 6 員のヘテロアリアルであり、

20

ここで、上記ヘテロアリアルルの各ヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たすのに必要な場合、1 つの R¹ 基と結合し、および、

ここで、上記ヘテロアリアルルの各炭素原子は、炭素原子の原子価を満たすのに必要な場合、1 つの R² 基と結合し、ただし、各炭素原子の原子価を満たすのに必要な R² 基は、1 つだけである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

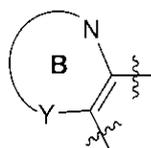
Y が、C である、請求項 4 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6】

下記：

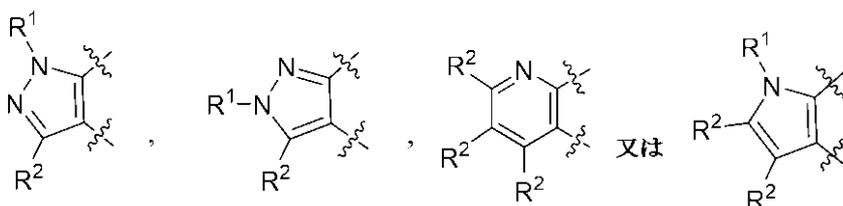
【化 7】



が、

40

【化 8】



である、請求項 5 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

50

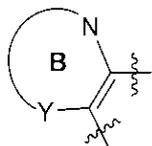
【請求項 7】

Y が、N である、請求項 6 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

下記：

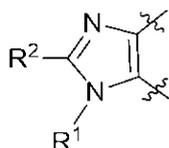
【化 9】



10

が、

【化 10】



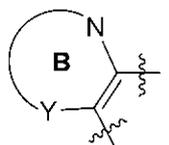
である、請求項 7 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

20

【請求項 9】

下記：

【化 11】



が、場合により、N および O からなる群から選択される 1 ~ 2 個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5 員のヘテロシクリルであり、

30

ここで、上記ヘテロシクリルの各ヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たすのに必要な場合、1 つの R¹ 基と結合し、および

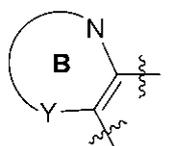
ここで、上記ヘテロシクリルの各炭素原子は、炭素原子の原子価を満たすのに必要な場合、1 つの R² 基と結合し、ただし、各炭素原子の原子価を満たすのに必要な R² 基は、1 つだけである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

下記：

【化 12】

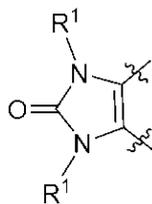


40

が、

50

【化 1 3】



である、請求項 9 に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 1】

Z¹ が、C H である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

Z¹ が、N である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

Z² が、C H である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

Z² が、N である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 5】

Z³ が、C H である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

Z³ が、N である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

Z¹、Z²、および Z³ が、それぞれ、C H である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 8】

Z¹ が、N であり；および、
Z² および Z³ が、それぞれ、C H である、
請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

Z² が、N であり；および、
Z¹ および Z³ が、それぞれ、C H である、
請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 0】

各 R¹ が、独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、または C₃ - C₅ シクロアルキルであり、
ここで、各 C₁ - C₃ アルキルまたは C₃ - C₅ シクロアルキル基が、場合により、1 ~ 3 個の R³ 基で置換されていてもよい、
請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

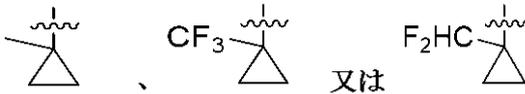
【請求項 2 1】

各 R¹ が、独立して、H、シクロプロピル、-C H₃、-C H (C H₃)₂、t - ブチル

50

、 - CH₂CH₃、

【化14】



である、請求項2.0に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.2】

各R²が、独立して、H、C₁-C₃アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、-O(C₁-C₃アルキル)、-O(C₃-C₅シクロアルキル)、ヒドロキシル、またはオキソであり、

ここで、各C₁-C₃アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、-O(C₁-C₃アルキル)、または-O(C₃-C₅シクロアルキル)基が、場合により、1~3個のR³基で置換されていてもよい、

請求項1~2.1のいずれか1項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.3】

各R²が、独立して、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、シクロプロピル、またはオキソである、請求項2.2に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

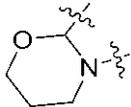
【請求項2.4】

R¹およびR²が、一緒になって、5~6員のヘテロアリアル、または5~7員のヘテロシクリルを形成している、請求項1~1.9のいずれか1項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.5】

R¹およびR²が、一緒になって、

【化15】



を形成している、請求項2.4に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.6】

2つのR²基が、一緒になって、5~6員のヘテロアリアル、5~7員のヘテロシクリル、C₅-C₇シクロアルキル、またはC₆アリアルを形成している、請求項1~1.9のいずれか1項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.7】

各R³が、存在する場合、独立して、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アルキル-OH、-NH₂、-CN、またはヒドロキシルである、請求項1~2.6のいずれか1項に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.8】

各R³が、独立して、Cl、F、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂OH、-NH₂、-CN、またはヒドロキシルである、請求項2.7に記載の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項2.9】

下記の表：

10

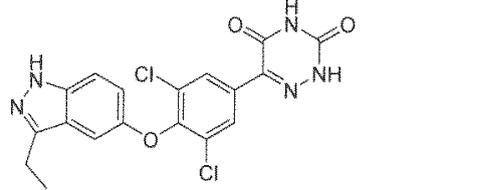
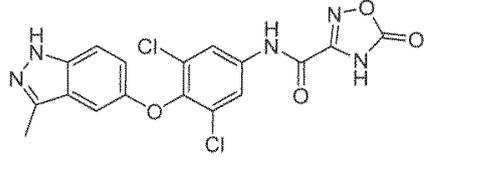
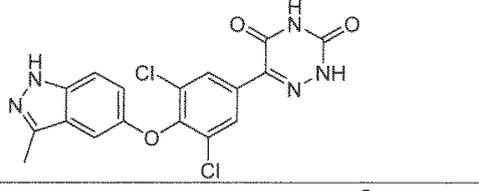
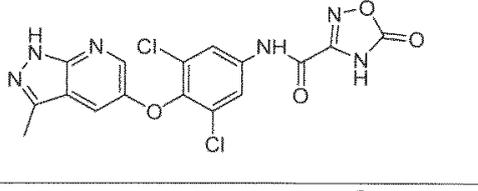
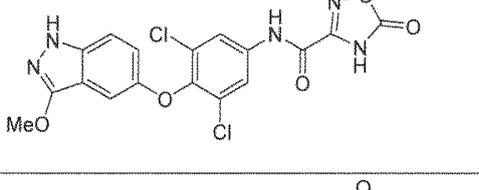
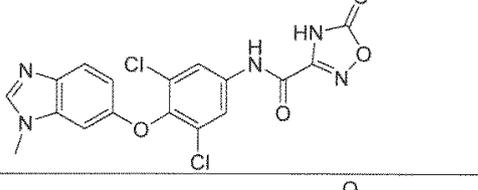
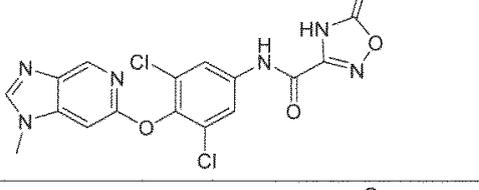
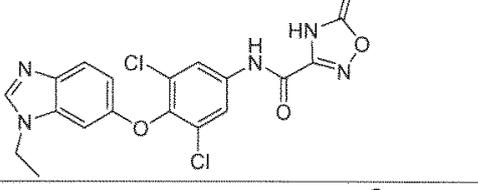
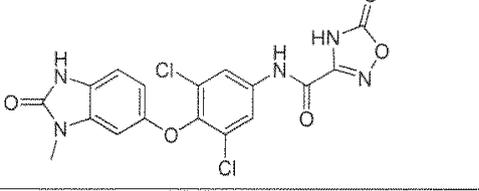
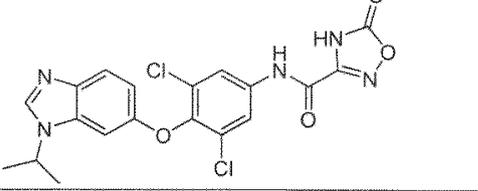
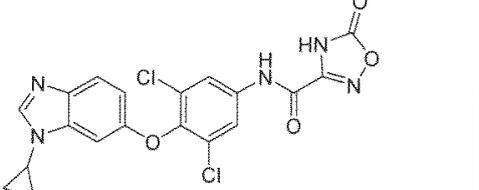
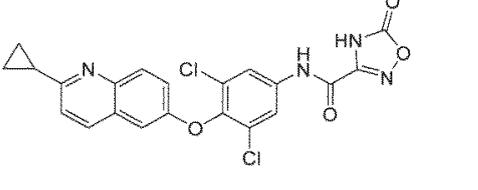
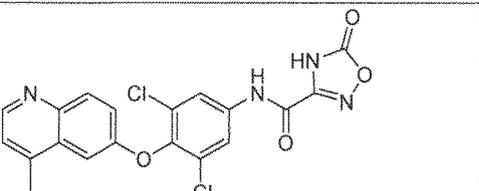
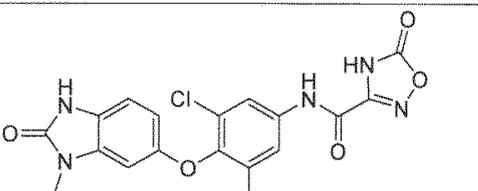
20

30

40

50

【表 1】

10

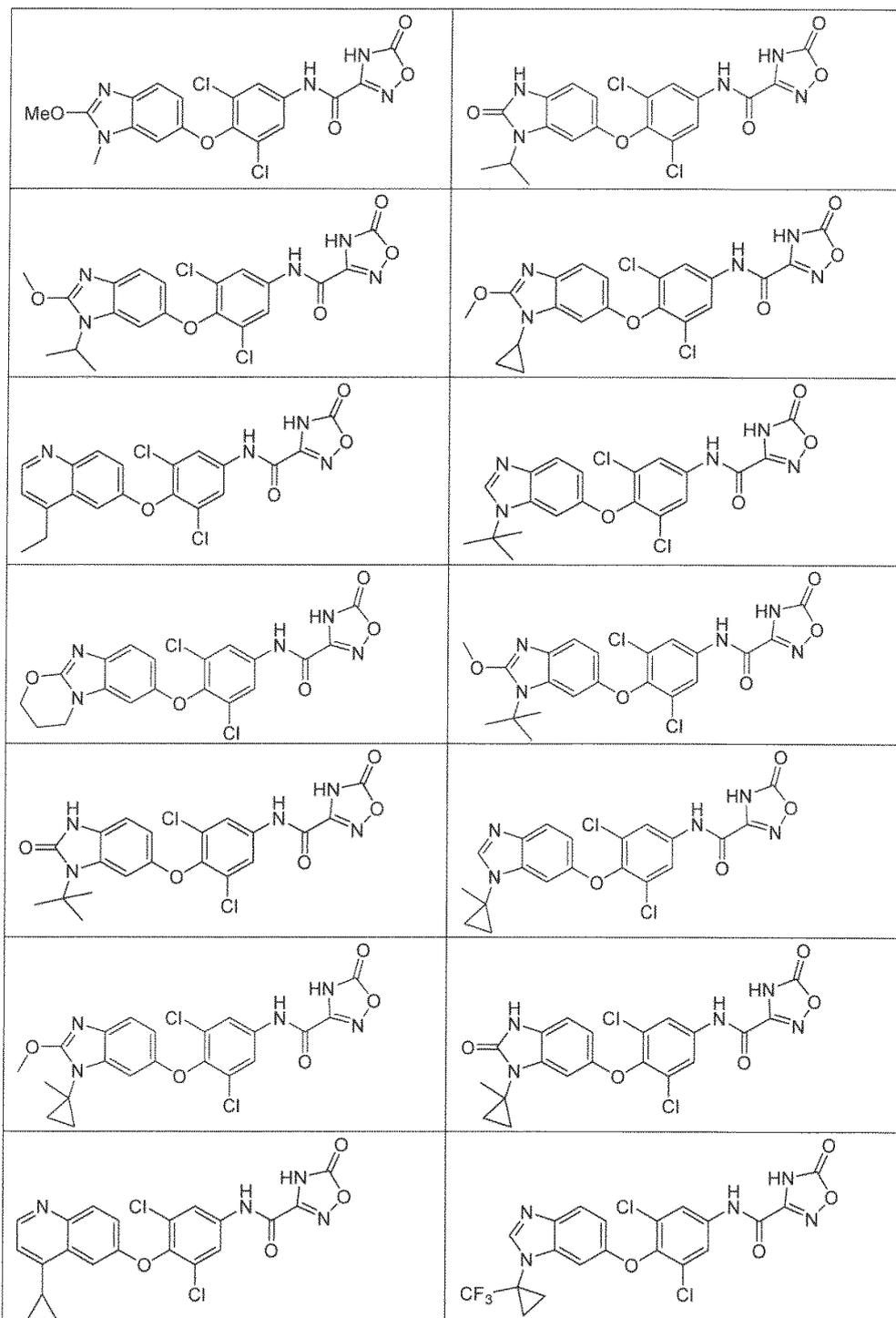
20

30

40

50

【表 2】



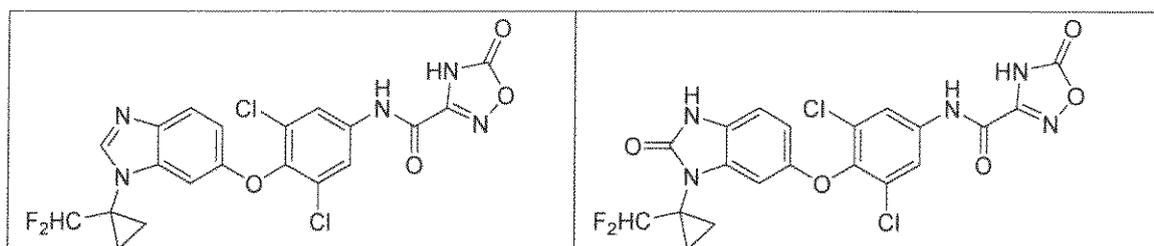
10

20

30

40

【表 3】



50

に記載の化合物から選択される化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体またはそれら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 3 1】

甲状腺ホルモン受容体ベータ (T H R ベータ) をアゴナイズするための、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

治療を必要とする患者において、 T H R ベータが介在する障害を治療するための、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年8月23日に出願された米国仮出願第62/891,078号、および2020年1月30日に出願された米国仮出願第62/967,943号の優先権を主張し、その各内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2】

本発明の分野

本発明は、化合物、好ましくは、甲状腺ホルモン受容体ベータ (T H R ベータ) アゴニスト化合物、その組成物、およびその製造方法、および、 T H R ベータをアゴナイズする方法、および T H R ベータが介在する障害を治療する方法、に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3】

甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症の患者を T 3 / T 4 内因性リガンドまたはこれらの内因性リガンドの初期類似体で治療することによって生じる有益な効果が、文献に記載されている (Richardson Hill Jr., S. et al. J. Clin. Invest. 1960, 39, 523-533)。これらの初期の研究、および同様の追従する研究では、甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症の両方の副作用の発現する主要な器官として、心臓が示された (Klein, I. et al. Circulation, 2007, 117, 1725-1735)。特に、頻脈、肥大症、心房性不整脈、および心房細動は、深刻な懸念事項である。さらに、骨ミネラル密度の低下につながる骨代謝の増加も注目されている。心臓と骨の両方の部位でのネガティブな効果は、 T H R アルファアイソフォームのアゴニズムに関連しており、一方、肝臓での T H R アゴニズムの有益な効果は、主に T H R ベータアイソフォームに関連している (Sinha, R. A. et al. Nat. Rev. Endocrinology 2018, 14, 259-269)。

【 0 0 0 4】

T H R ベータに関連する疾患または障害には、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、メタボリックシンドローム、脂質異常症、高トリグリセリド血症、および高コレステロール血症が含まれる。 T H R ベータアゴニストとなるものなどの甲状腺ホルモン類似体、好ましくは、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症の望ましくない影響を避け、甲状腺ホルモンの有益な効果を維持するもの、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) の患者の治療のためのもの、が必要とされている。特に、 T H R ベータの選択的アゴニストである新しい甲状腺ホルモン類似体、好ましくは、 T H R アルファのアゴニズムに関連する望ましくない影響を避け、甲状腺ホルモンの有益な効果を維持するもの、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、

10

20

30

40

50

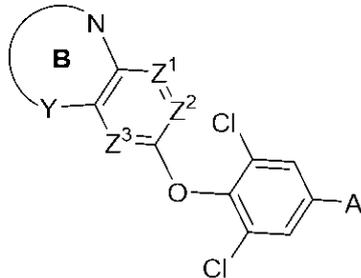
非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、メタボリックシンドローム、脂質異常症、高トリグリセリド血症、または高コレステロール血症の患者を治療するもの、を開発する必要がある。

【発明の概要】

【0005】

一態様において、本明細書において、式（I）：

【化1】



10

（I）

[式中、A、B、Y、Z¹、Z²、および、Z³は、本明細書に記載されたとおりである。]

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

20

【0006】

一態様において、本明細書において、本明細書で提供される化合物、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、医薬組成物、が提供される。

【0007】

一態様において、本明細書において、有効量の本明細書で提供される化合物、または、有効量の本明細書で提供される医薬組成物のいずれかを、THRベータと接触させることを含む、甲状腺ホルモン受容体ベータ（THRベータ）をアゴナイズする方法、が提供される。

【0008】

30

一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物、または、治療有効量の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、患者において、THRベータが介在する障害を治療する方法、が提供される。いくつかの実施態様において、障害は、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

本明細書において、断りのない限り、下記の定義が適用されるものとする。さらに、本明細書で使用される用語または記号は、下記において定義されていない場合、当技術分野におけるその通常の意味を有するものとする。

40

【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、他のものを除外しないことを意味することを意図している。「本質的にからなる」とは、組成物および方法を定義するために使用される場合、その組み合わせにとって本質的に重要なものの他の要素を除外することを意味するものとする。例えば、本明細書で定義される要素から本質的になる組成物は、特許請求される発明の基本的かつ新規な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ものである。「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工程を超えるものを除外することを意味するものとする。これらの移行部の用語のそれぞれによって定義される実施態様は、本発明の範囲内である。

50

【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おける標準的な薬学的手法によって、例えば、これに限定されるものではないが、LD₅₀（集団の50%で致死となる量）、およびED₅₀（集団の50%で治療的に有効な用量）を求めることによって、決定することができる。

【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物または医薬品の製造において使用され得る、不活性または非活性な物質を意味する。様々な物質が、賦形剤という用語に含まれ得、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、滑沢剤、非経口投与用の溶液、チュアブル錠の材料、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、カルボマー、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、酢酸フタル酸セルロース、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 = 「直接圧縮可能」）、ハニー（honey）dc、ラクトース（無水物または一水和物；場合により、アスパルテム、セルロース、または微結晶性セルロースと組み合わせられる）、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；滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられ；チュアブル錠の材料としては、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、場合により、アスパルテムまたはセルロースと組み合わせられる）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；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、微結晶性セルロースなどが挙げられる。

【0013】

「患者」とは、哺乳動物を意味し、ヒトおよび非ヒト哺乳動物が含まれる。患者としては、これに限定されるものではないが、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。いくつかの実施態様において、患者はヒトを意味する。

【0014】

「薬学的に許容される」とは、安全で非毒性であることを意味し、好ましくは、インビボで、より好ましくは、ヒト投与で、安全で非毒性である。

【0015】

「薬学的に許容される塩」とは、塩が薬学的に許容されるものであることを意味する。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】

「塩」とは、酸と塩基との間で形成されるイオン性の化合物を意味する。本明細書で提供される化合物が酸性官能基を含む場合、そのような塩としては、これに限定されるものではないが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、およびアンモニウム塩が挙げられる。本明細書において、アンモニウム塩としては、プロトン化窒素塩基およびアルキル化窒素塩基を含む塩が挙げられる。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。本明細書で利用される化合物が塩基性官能基を含む場合、そのような塩として

10

20

30

40

50

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挙げられる。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。

【0017】

化合物または組成物の「治療有効量」または用量とは、患者において、症状の軽減または抑制、また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、化合物または組成物の複数の投与を必要とする場合がある。

10

【0018】

患者における疾患の「治療」または「処置」とは、1) 疾患の素因があるか、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、その発症を阻止すること; または、3) 疾患の改善または退行を引き起こすこと、を意味する。本明細書において、「治療」または「処置」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。本発明の目的のために、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、以下の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の予防または遅延)、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速度低下、疾患または障害の状態の改善、疾患または障害の寛解の提供(部分的または全体的)、疾患または障害を治療するために必要な1つ以上の他の薬物の用量の減少、疾患または障害を治療するために使用される別の薬物の効果の増強、疾患または障害の進行を遅らせること、生活の質を高めること、および/または、患者の生存を延長すること、である。また、「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、治療のこれらの態様のいずれか1つ以上を企図している。

20

【0019】

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。例えば、Hが、DまたはTに置き換えられた場合、 ^{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、いくつかの例では、代謝率が低下し、半減期が長くなることがある。HをTに置き換えると、結合の研究に役立つ可能性のある放射性リガンドを提供することができる。 ^{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することができる。 ^{14}N を ^{15}N に置き換えると、 ^{15}N -NMRスペクトロスコピーで検出/モニタリングできる化合物が提供される。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。

30

【0020】

式において元素の特定の同位体を示されない限り、本開示は、例えば、化合物の重水素化誘導体(ここで、Hは、 ^2H すなわちDとなり得る)などの、本明細書に開示される化合物のすべての同位体置換体を含む。同位体置換体は、構造内の任意またはすべての部位で、同位体置換を行うことができ、または、構造内の任意またはすべての部位で、天然存在比で原子を存在させることができる。

40

【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つ以上の立体中心のキラリティーなど、構成原子の立体形成性が異なる化合物、または、炭素-炭素または炭素-窒素の二重結合のシスまたはトランスの配置に関連する化合物、を意味する。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。

【0022】

「互変異性体」とは、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

50

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の、環 - NH - 部分および環 = NH - 部分の両方に結合した環原子を含むヘテロアリアル基の互変異性形態、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、例として、直鎖または分岐鎖のヒドロカルビル基、例えば、メチル (CH₃-)、エチル (CH₃CH₂-)、n-プロピル (CH₃CH₂CH₂-)、イソプロピル ((CH₃)₂CH-)、n-ブチル (CH₃CH₂CH₂CH₂-)、イソブチル ((CH₃)₂CHCH₂-)、sec-ブチル ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-)、t-ブチル ((CH₃)₃C-)、n-ペンチル (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)、および、ネオペンチル ((CH₃)₃CCH₂-) が含まれる。C_xアルキルとは、x 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

10

【0024】

「アリアル」または「Ar」は、単環 (例えば、フェニル (Ph)) または縮合した多環 (例えば、ナフチルまたはアントリル) を有する、6 ~ 14 個の炭素原子の一価芳香族炭素環式基を意味し、結合部分が芳香族炭素原子にあるのであれば、縮合された環は、芳香族であってもよいし、そうでなくてもよい (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)。好ましいアリアル基としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

20

【0025】

「シクロアルキル」は、単環、または縮合、架橋およびスピロ環系を含む多環式環を有する、3 ~ 10 個の炭素原子、好ましくは3 ~ 8 個の炭素原子、より好ましくは3 ~ 6 個の炭素原子の、飽和または不飽和であるが非芳香族の環状アルキル基を意味する。C_xシクロアルキルとは、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。適切なシクロアルキル基の例としては、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。結合部分が、非芳香族、非ヘテロ環式環の飽和炭素環式環を介しているのであれば、1つ以上の環は、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロ環式環であり得る。

【0026】

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

30

【0027】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH で示される基を意味する。

【0028】

「ヘテロアリアル」は、環内に、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 個のヘテロ原子を有する、芳香族基を意味する。そのようなヘテロアリアル基は、単環 (例えば、ピリジニル、またはフリル)、または縮合した多環 (例えば、インドリジニル、またはベンゾチエニル) を有することができ、ここで、縮合環は、結合部分が芳香族ヘテロアリアル基の原子を介するのであれば、芳香族であってもよいし、そうでなくてもよく、および/または、ヘテロ原子を含んでいてもいなくてもよい。一実施態様において、ヘテロアリアル基の窒素および/または硫黄の環原子は、場合により、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提供されてもよい。好ましいヘテロアリアルとしては、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員のヘテロアリアルが挙げられる。他の好ましいヘテロアリアルとしては、インドリル、キノリニル、キノロニル (quinolonyl)、イソキノリニル、およびイソキノロニル (isoquinolonyl) などの9員または10員のヘテロアリアルが含まれる。

40

【0029】

「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシ

50

「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、飽和または部分的に飽和しているが芳香族ではない基、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。ヘテロ環は、単環、または、縮合、架橋およびスピロ環系を含む、縮合した多環、を包含する。縮合環系において、結合部分が非芳香族環を介しているのであれば、1つ以上の環は、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る。一実施態様において、ヘテロ環式基の窒素および/または硫黄原子は、場合により、酸化されて、N-オキシド、スルフィニル、スルホニル部分が提供されてもよい。

10

【0030】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリールとしては、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 (pyrazyl)、ピリミジル、ピリダジル (pyridazyl)、インドリジル (indolizyl)、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 (phenaziny)、イソオキサゾリル、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 (imidazoliny)、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、フタルイミジル (phthalimidyl)、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 (これはチアモルホリニルとも称される)、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。

20

【0031】

「オキソ」は、(=O)または(O)で示される原子を意味する。

【0032】

本明細書全体で使用される「任意の」または「場合により」という用語は、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、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。例えば、「窒素原子は、場合により、酸化されて、N-オキシド(N-O)部分が提供されてもよい」とは、窒素原子は、酸化され得るが、酸化される必要はないことを意味し、この説明は、窒素原子が酸化されていない状況、および、窒素原子が酸化されている状況を含む。

30

【0033】

「場合により置換されていてよい」とは、特に断りのない限り、基が非置換であってもよく、または、その基の通常の価数を超えないのであれば、同一であるか異なってもよい置換基であって、その基のために挙げられた1つ以上(例えば、1、2、3、4または5個)の置換基によって置換されていてよいことを意味する。一実施態様において、場合により置換されていてよい基は、1つの置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は、2つの置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は、3つの置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は、4つの置換基を有する。いくつかの実施態様において、場合により置換されていてよい基は、1～2、2～5、3～5、2～3、2～4、3～4、1～3、1～4、または1～5個の置換基を有する。

40

【0034】

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、官能基の末端部分を命名し、続いて結合点に向かって隣接する官能基を命名することによってなされるものである。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。

50

【 0 0 3 5 】

上記で定義されたすべての置換された基において、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作られるポリマー（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、ここに含めることを意図してい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。すなわち、上記の定義のそれぞれは、例えば、置換アリール基が、-置換アリール-（置換アリール）-置換アリールに限定されるという制限によって制約される。

【 0 0 3 6 】

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。

10

【 0 0 3 7 】

明確化のために別の実施態様の文脈で説明される本発明の特定の特徴はまた、単一の実施態様において組み合わせ提供されることが理解される。逆に、簡潔化のために、単一の実施態様の文脈で説明される本発明の様々な特徴はまた、別のまたは任意の適切なサブコンビネーションで提供され得る。可変基によって表される化学基に関連する実施態様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、特性評価され、および生物学的活性について試験され得る化合物）である化合物を包含する範囲で、それぞれすべての組み合わせが個別に明示的に開示されているのと同じように、本明細書において開示される。さらに、そのような可変基を説明する実施態様にリストされた化学基のすべてのサブコンビネーションもまた、本発明によって具体的に包含され、化学基のそのようなサブコンビネーションのそれぞれすべてが本明細書で個別に明示的に開示されているのと同じように、本明細書において開示される。

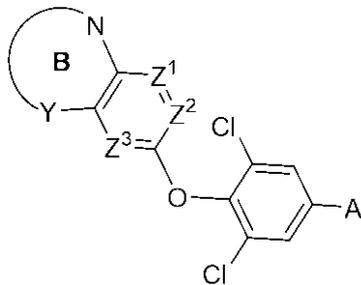
20

【 0 0 3 8 】

化合物

一態様において、本明細書において、式（I）：

【 化 2 】



30

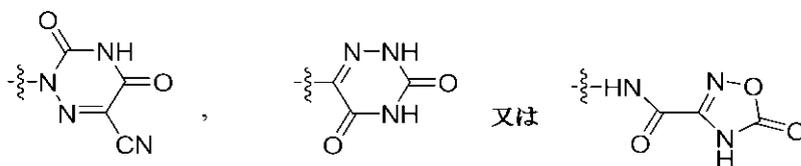
(I)

[式中、

A は、

40

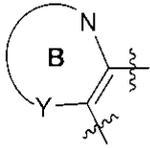
【 化 3 】



であり；

50

【化4】



は、5員のヘテロシクリル、または5～6員のヘテロアリールであり、ここで、そのそれぞれは、場合により、NおよびOからなる群から選択される1～2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよく、

ここで、上記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの各ヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つの R^1 基と結合し、および

10

ここで、上記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの各炭素原子は、炭素原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つの R^2 基と結合し、ただし、各炭素原子の原子価を満たすのに必要な R^2 基は、1つだけであり；

Z^1 、 Z^2 、および、 Z^3 は、独立して、N、またはCHであり；

Yは、NまたはCであり；

各 R^1 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり

、

ここで、各 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、場合により、1～5個の R^3 基で置換されていてもよく；

20

各 R^2 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-O(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、ヒドロキシル、またはオキソであり、

ここで、各 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、または $-O(C_3 - C_6$ シクロアルキル)基は、場合により、1～5個の R^3 基で置換されていてもよく；

または、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5～6員のヘテロアリールまたは5～7員のヘテロシクリルを形成し；

または、2つの R^2 基は、一緒になって、5～6員のヘテロアリール、5～7員のヘテロシクリル、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、または C_6 アリールを形成し；

30

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、またはヒドロキシルである。]

で示される化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、同位体異性体、立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物、が提供される。

【0039】

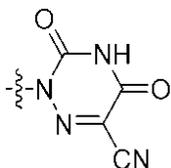
いくつかの実施態様において、式(I)の化合物、またはその互変異性体、または、それらの薬学的に許容される塩、が提供される。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、その薬学的に許容される塩である。

【0040】

40

いくつかの実施態様において、Aは、

【化5】

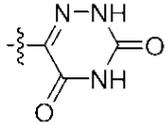


である。

いくつかの実施態様において、Aは、

50

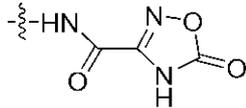
【化 6】



である。

いくつかの実施態様において、Aは、

【化 7】



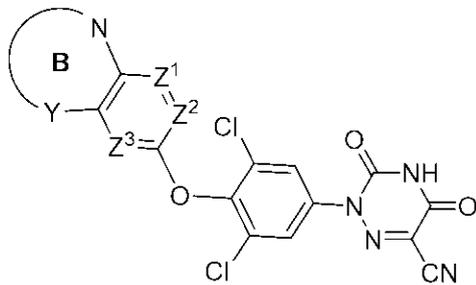
10

である。

【0041】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(II)：

【化 8】



20

(II)

[式中、B、Y、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、式(I)において定義されたとおりである。

]

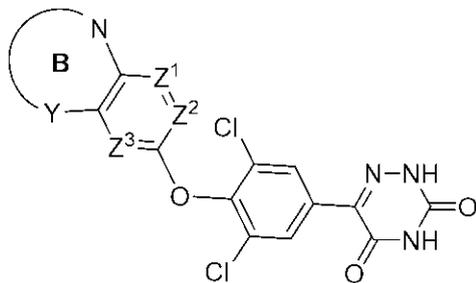
で示される化合物である。

30

【0042】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(III)：

【化 9】



40

(III)

[式中、B、Y、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、式(I)において定義されたとおりである。

]

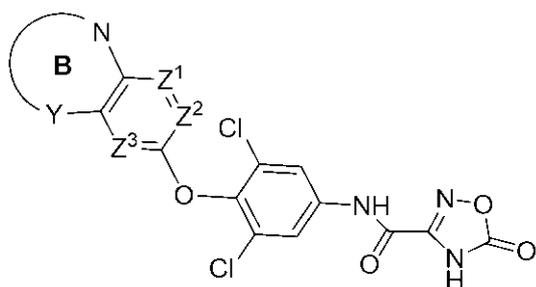
で示される化合物である。

【0043】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IV)：

50

【化10】



(IV)

[式中、B、Y、Z¹、Z²、およびZ³は、式(I)において定義されたとおりである。]

で示される化合物である。

【0044】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、Z¹は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nである。

【0045】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、Z²は、CHである。いくつかの実施態様において、Z²は、Nである。

【0046】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z³は、Nである。

【0047】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり、および、Z²は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり、および、Z²は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり、および、Z²は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり、および、Z²は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり、および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり、および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり、および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり、および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z²は、CHであり、および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z²は、CHであり、および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z²は、Nであり、および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z²は、Nであり、および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり；Z²は、CHであり；および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり；Z²は、CHであり；および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり；Z²は、Nであり；および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、CHであり；Z²は、Nであり；および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり；Z²は、CHであり；および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり；Z²は、CHであり；および、Z³は、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹は、Nであり；Z²は、Nであり；および、Z³は、CHである。いくつかの実施態様において、Z¹、Z²、およびZ³のうちの一つが、Nである。いくつかの実施態様において、Z¹、Z²、およびZ³のうちの一つが、Nである。

【0048】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(I-1)~(I-3)、(II-1)~(II-3)、(III-1)~(III-3)、および、(IV-1)~(IV-3)：

10

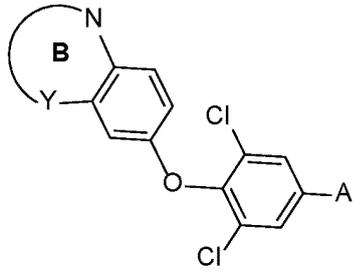
20

30

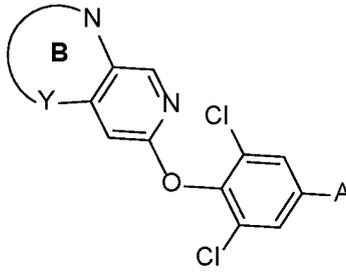
40

50

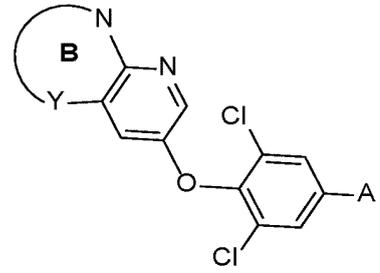
【化 1 1】



(I-1)

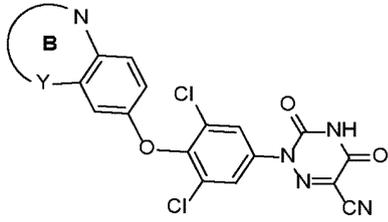


(I-2)

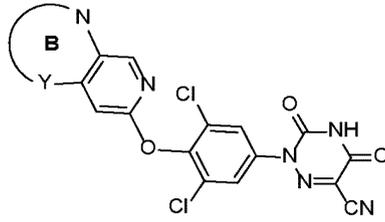


(I-3)

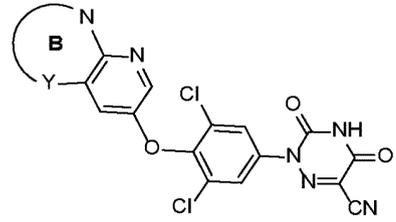
10



(II-1)

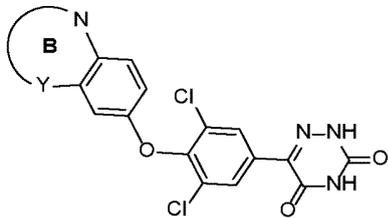


(II-2)

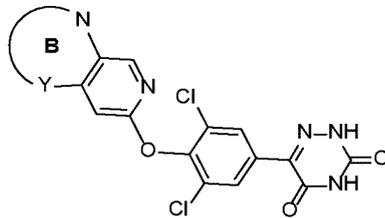


(II-3)

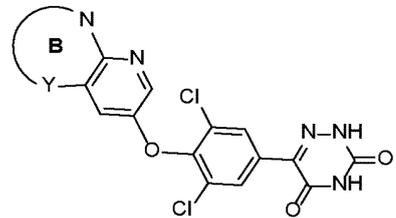
20



(III-1)

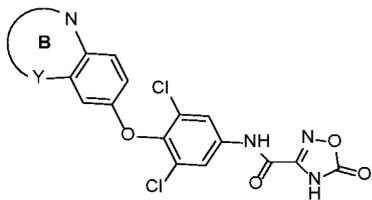


(III-2)

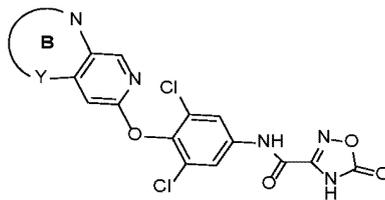


(III-3)

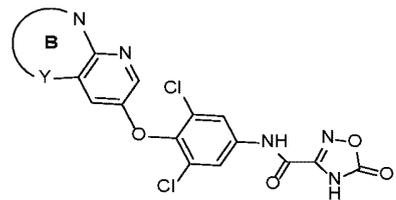
30



(IV-1)



(IV-2)



(IV-3)

【式中、A、B、Yは、式（I）において定義されたとおりである。】
で示されるいずれかの化合物である。

【0049】

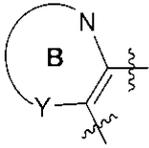
式（I）の化合物のいくつかの実施態様において、化合物は、式（I-1）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（I-2）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（I-3）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（II-1）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（II-2）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（II-3）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（III-1）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（III-2）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（III-3）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（IV-1）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（IV-2）で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式（IV-3）で示されるものである。

40

【0050】

50

式 (I) の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、
【化 1 2】

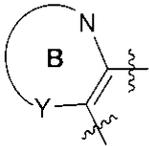


は、場合により、NおよびOからなる群から選択される1~2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5~6員のヘテロアリアルであり、ここで、上記ヘテロアリアルルの各ヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つのR¹基と結合し、および、ここで、上記ヘテロアリアルルの各炭素原子は、炭素原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つのR²基と結合し、ただし、各炭素原子の原子価を満たすのに必要なR²基は、1つだけである。

10

いくつかの実施態様において、

【化 1 3】

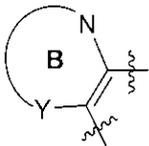


は、追加の環ヘテロ原子を含まない、5~6員のヘテロアリアルルである。

20

いくつかの実施態様において、

【化 1 4】

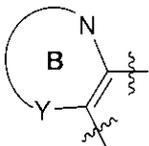


は、場合により、Nである1~2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5~6員のヘテロアリアルルである。

30

いくつかの実施態様において、

【化 1 5】

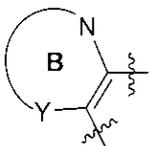


は、場合により、Nである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5~6員のヘテロアリアルルである。

40

いくつかの実施態様において、

【化 1 6】

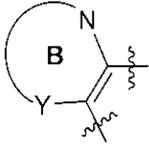


は、場合により、Oである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5~6員のヘテロアリアルルである。

いくつかの実施態様において、

50

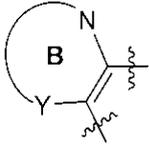
【化 1 7】



は、場合により、Nである2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5～6員のヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、

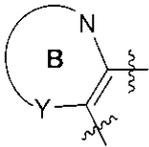
【化 1 8】



は、場合により、NおよびOからなる群から選択される1～2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、6員のヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、

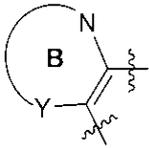
【化 1 9】



は、場合により、Nである1～2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、6員のヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、

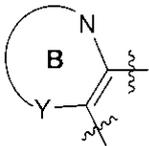
【化 2 0】



は、場合により、Nである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、6員のヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、

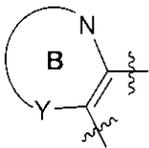
【化 2 1】



は、場合により、Nである2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、6員のヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、

【化 2 2】



10

20

30

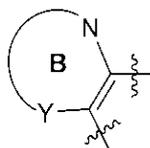
40

50

は、場合により、Nである1～2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロアリールである。

いくつかの実施態様において、

【化23】

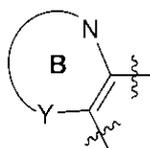


は、場合により、Nである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロアリールである。

10

いくつかの実施態様において、

【化24】

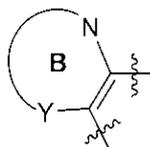


は、場合により、Oである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロアリールである。

20

いくつかの実施態様において、

【化25】



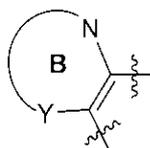
は、場合により、Nである2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロアリールである。

30

【0051】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、

【化26】

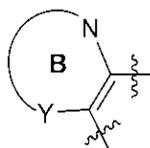


は、場合により、NおよびOからなる群から選択される1～2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロシクリルであり、ここで、上記ヘテロシクリルの各ヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つのR¹基と結合し、および、ここで、上記ヘテロシクリルの各炭素原子は、炭素原子の原子価を満たすのに必要な場合、1つのR²基と結合し、ただし、各炭素原子の原子価を満たすのに必要なR²基は、1つだけである。

40

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、

【化27】

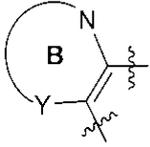


50

は、追加の環ヘテロ原子を含まない、5員のヘテロシクリルである。

いくつかの実施態様において、

【化28】

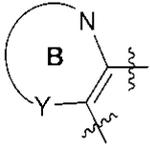


は、場合により、Nである1~2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロシクリルである。

10

いくつかの実施態様において、

【化29】

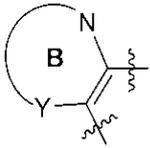


は、場合により、Nである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロシクリルである。

20

いくつかの実施態様において、

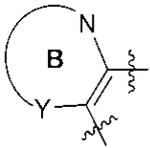
【化30】



は、場合により、Oである1個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロシクリルである。

いくつかの実施態様において、

【化31】



は、場合により、Nである2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロシクリルである。

30

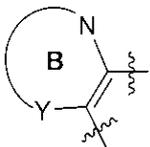
【0052】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、Yは、Nである。

40

いくつかの実施態様において、

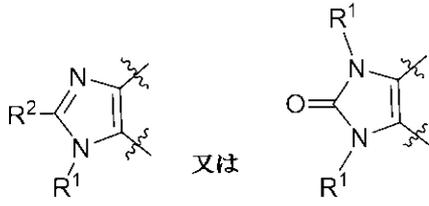
【化32】



は、

50

【化 3 3】

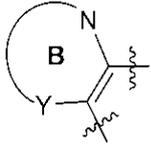


である。

いくつかの実施態様において、

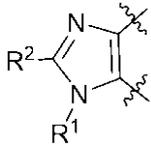
10

【化 3 4】



は、

【化 3 5】

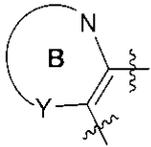


20

である。

いくつかの実施態様において、

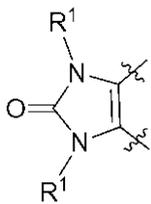
【化 3 6】



30

は、

【化 3 7】



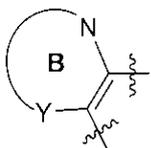
40

である。

いくつかの実施態様において、Yは、Cである。

いくつかの実施態様において、

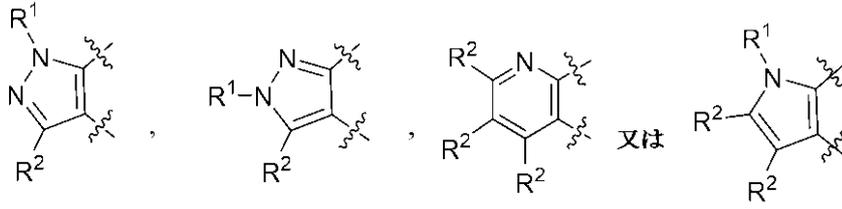
【化 3 8】



は、

50

【化 3 9】

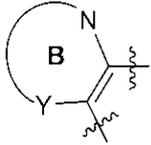


である。

いくつかの実施態様において、

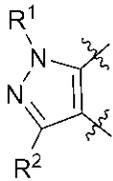
10

【化 4 0】



は、

【化 4 1】

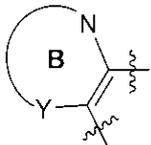


20

である。

いくつかの実施態様において、

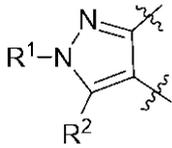
【化 4 2】



30

は、

【化 4 3】

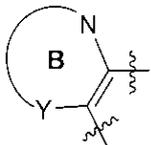


40

である。

いくつかの実施態様において、

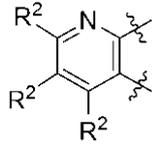
【化 4 4】



は、

50

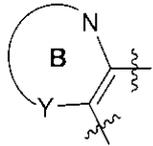
【化 4 5】



である。

いくつかの実施態様において、

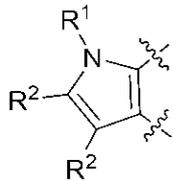
【化 4 6】



10

は、

【化 4 7】

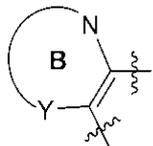


20

である。

いくつかの実施態様において、

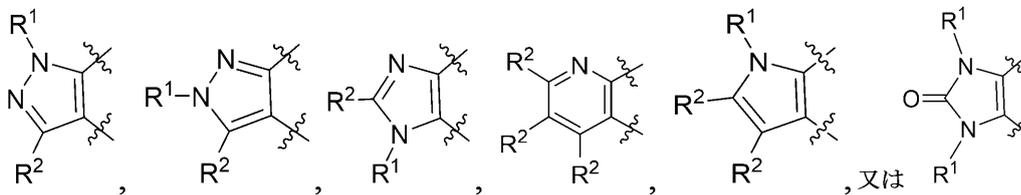
【化 4 8】



30

は、

【化 4 9】



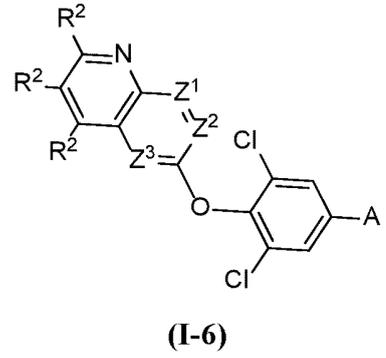
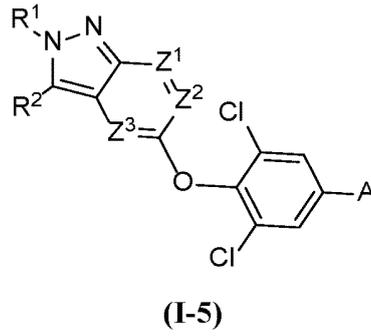
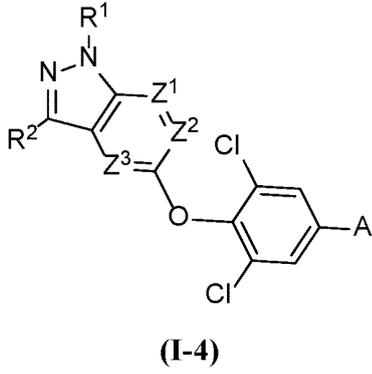
40

である。

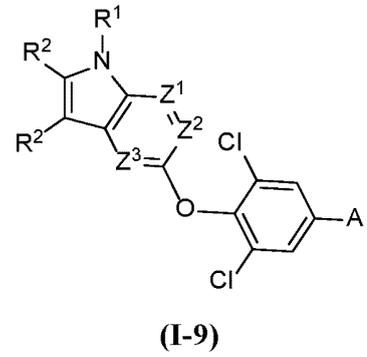
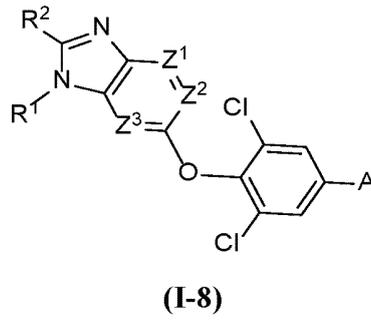
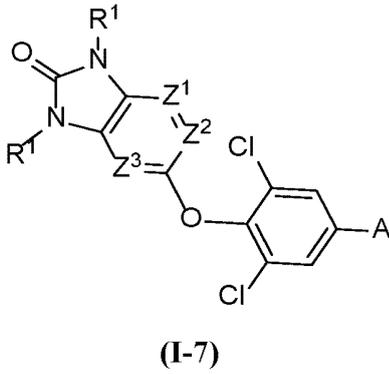
【0053】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(I-4)~(I-9)、(II-4)~(II-9)、(III-4)~(III-9)、および、(IV-4)~(IV-9)：

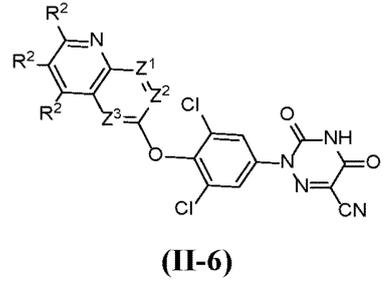
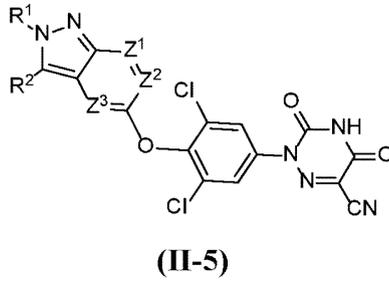
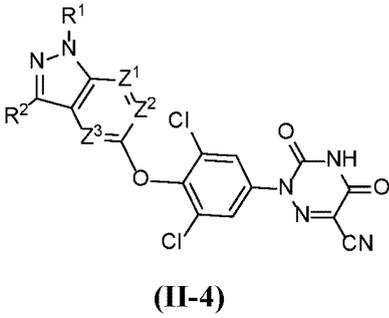
【化 5 0】



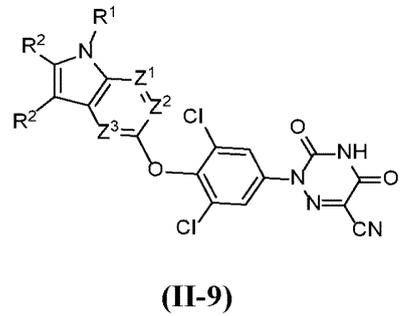
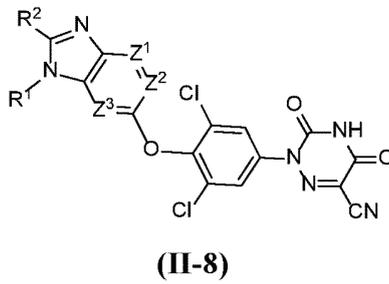
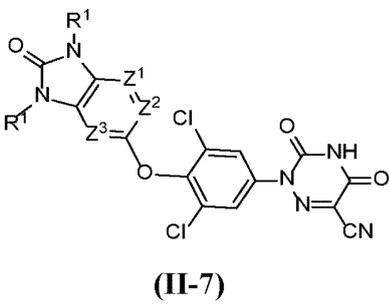
10



20

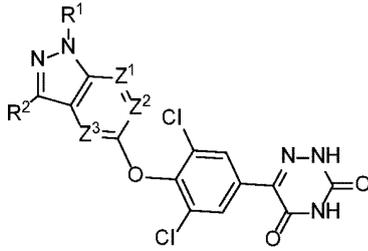


30

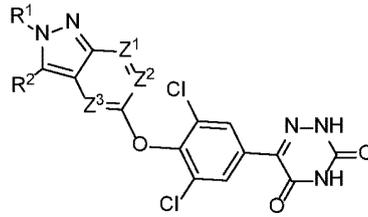


40

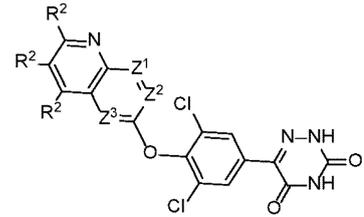
【化 5 1】



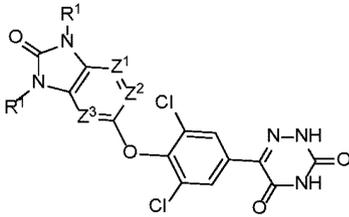
(III-4)



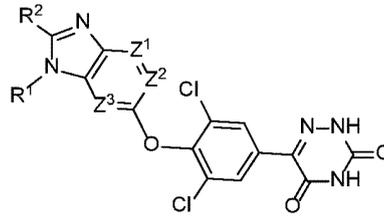
(III-5)



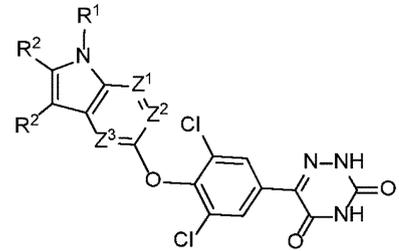
(III-6)



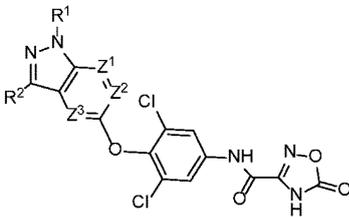
(III-7)



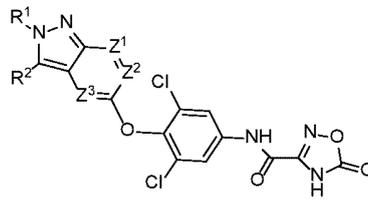
(III-8)



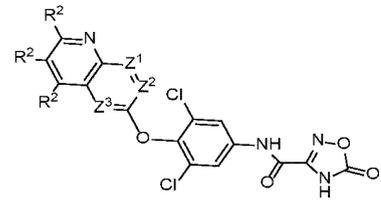
(III-9)



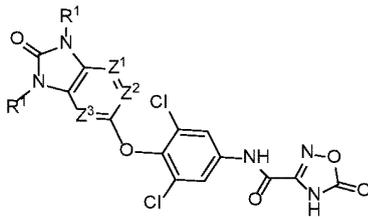
(IV-4)



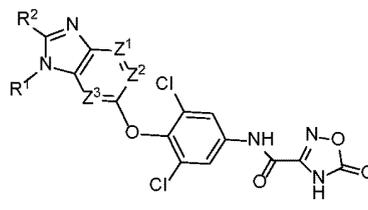
(IV-5)



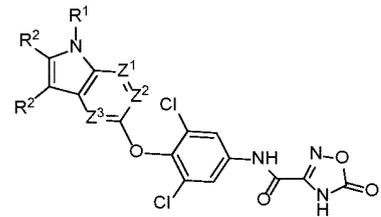
(IV-6)



(IV-7)



(IV-8)



(IV-9)

[式中、A、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は、式(I)において定義されたとおりである。]

で示されるいずれかの化合物である。

【 0 0 5 4】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、化合物は、式(I-4)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(I-5)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(I-6)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(I-7)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(I-8)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(I-9)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(II-4)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(II-5)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(II-6)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(II-7)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(II-8)で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式(II-9)で示さ

10

20

30

40

50

れるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I I I - 4) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I I I - 5) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I I I - 6) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I I I - 7) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I I I - 8) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I I I - 9) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I V - 4) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I V - 5) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I V - 6) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I V - 7) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I V - 8) で示されるものである。いくつかの実施態様において、化合物は、式 (I V - 9) で示されるものである。

10

【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、各 R^1 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_3 - C_5$ シクロアルキルであり、ここで、各 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_3 - C_5$ シクロアルキル基は、場合により、1 ~ 3 個の R^3 基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、各 R^1 は、独立して、 H 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、各 R^1 は、独立して、 H 、シクロプロピル、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 t -ブチル、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 H である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、場合により、1 ~ 5 個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、場合により、1 ~ 3 個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、非置換の $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 t -ブチル、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 $-CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、 t -ブチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、場合により、1 ~ 5 個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、場合により、1 ~ 3 個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、非置換の $C_3 - C_5$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、シクロプロピルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、1つの R^3 基で置換されたシクロプロピルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、1つの R^3 基で置換されたシクロプロピルであり、ここで、 R^3 基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、

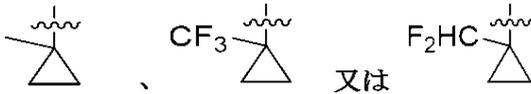
20

30

40

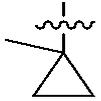
50

【化52】



である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、

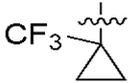
【化53】



10

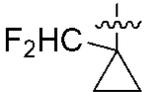
である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、

【化54】



である。いくつかの実施態様において、 R^1 が存在する場合、少なくとも1つの R^1 は、

【化55】



20

である。

【0056】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、各 R^2 は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_3)$ アルキル)、 $-O(C_3 - C_5)$ シクロアルキル)、ヒドロキシル、またはオキソであり、ここで、各 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_3)$ アルキル)、または $-O(C_3 - C_5)$ シクロアルキル)基は、場合により、1~3個の R^3 基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、各 R^2 は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_3)$ アルキル)、またはオキソであり、ここで、各 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または $-O(C_1 - C_3)$ アルキル)基は、場合により、1~3個の R^3 基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、各 R^2 は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、またはオキソである。いくつかの実施態様において、各 R^2 は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、またはオキソである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、Hである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~5個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~3個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、 $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~5個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様にお

30

40

50

いて、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~3個の R^3 基で置換されていてもよい、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $C_3 - C_5$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、シクロプロピルである。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~5個の R^3 基で置換されていてもよい、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $-O(C_1 - C_6)$ アルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~3個の R^3 基で置換されていてもよい、 $-O(C_1 - C_3)$ アルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $-O(C_1 - C_3)$ アルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~5個の R^3 基で置換されていてもよい、 $-O(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $-O(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、場合により、1~3個の R^3 基で置換されていてもよい、 $-O(C_3 - C_5)$ シクロアルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、非置換の $-O(C_3 - C_5)$ シクロアルキル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 が存在する場合、少なくとも1つの R^2 は、ヒドロキシル
オキソである。

10

20

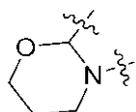
【0057】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5~6員のヘテロアリアル、または5~7員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5~6員のヘテロアリアル、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアゾリル、またはフラニル、を形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5員のヘテロアリアルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、6員のヘテロアリアルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5~7員のヘテロシクリル、例えば、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、オキサジナニル(oxazinanyl)、またはチオモルホリニル、を形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5~6員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、5員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、6員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になって、7員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、一緒になっ

30

40

【化56】



を形成している。

【0058】

式(I)の化合物またはそのバリエーションのいくつかの実施態様において、2つの R^2 基は、一緒になって、5~6員のヘテロアリアル、5~7員のヘテロシクリル、 $C_5 - C$

50

7シクロアルキル、またはC₆アリアルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、5～6員のヘテロアリアル、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、またはフラニル、を形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、5員のヘテロアリアルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、6員のヘテロアリアルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、5～7員のヘテロシクリル、例えば、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、またはチオモルホリニル、を形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、5～6員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、5員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、6員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²基は、一緒になって、7員のヘテロシクリルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²は、一緒になって、C₅-C₇シクロアルキルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²は、一緒になって、C₅-C₆シクロアルキルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²は、一緒になって、C₅シクロアルキルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²は、一緒になって、C₆シクロアルキルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²は、一緒になって、C₇シクロアルキルを形成している。いくつかの実施態様において、2つのR²は、一緒になって、C₆アリアル形成している。

【0059】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アルキル-OH、-NH₂、-CN、またはヒドロキシルである。いくつかの実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、Cl、F、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂OH、-NH₂、-CN、またはヒドロキシルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、ハロゲン、例えば、Cl、またはF、である。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、Clである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、Fである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、C₁-C₃アルキル、例えば、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、または-CH(CH₃)₂、である。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、-CH₃である。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、C₃-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、C₁-C₃ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、1～3個のハロゲン原子を有する、C₁-C₃ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、1個のハロゲン原子を有する、C₁-C₃ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、2個のハロゲン原子を有する、C₁-C₃ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、3個のハロゲン原子を有する、C₁-C₃ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、-CF₃である。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、-CHF₂である。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、C₁-C₃アルキル-OHである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、-CH₂OHである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、-NH₂である。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、-CNである。いくつかの実施態様において、R³が存在する場合、少なくとも1つのR³は、ヒド

10

20

30

40

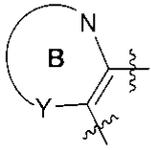
50

ロキシルである。

【0060】

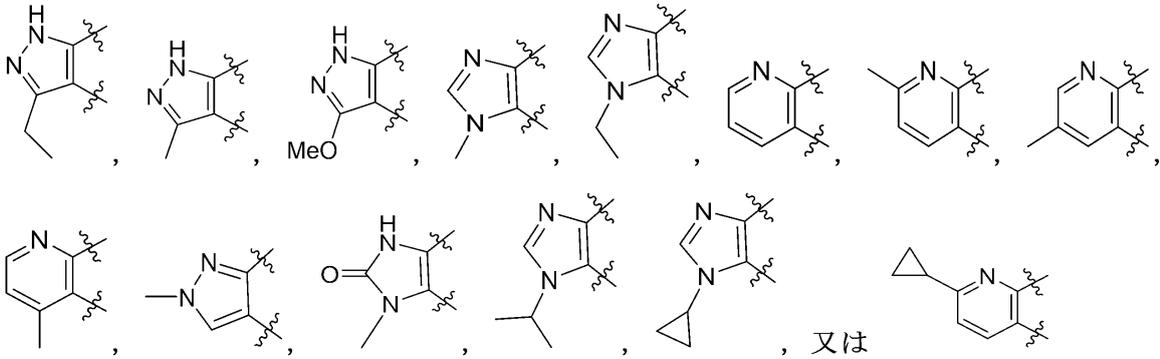
式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、

【化57】



は、

【化58】



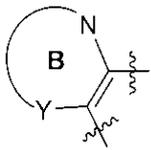
10

20

である。

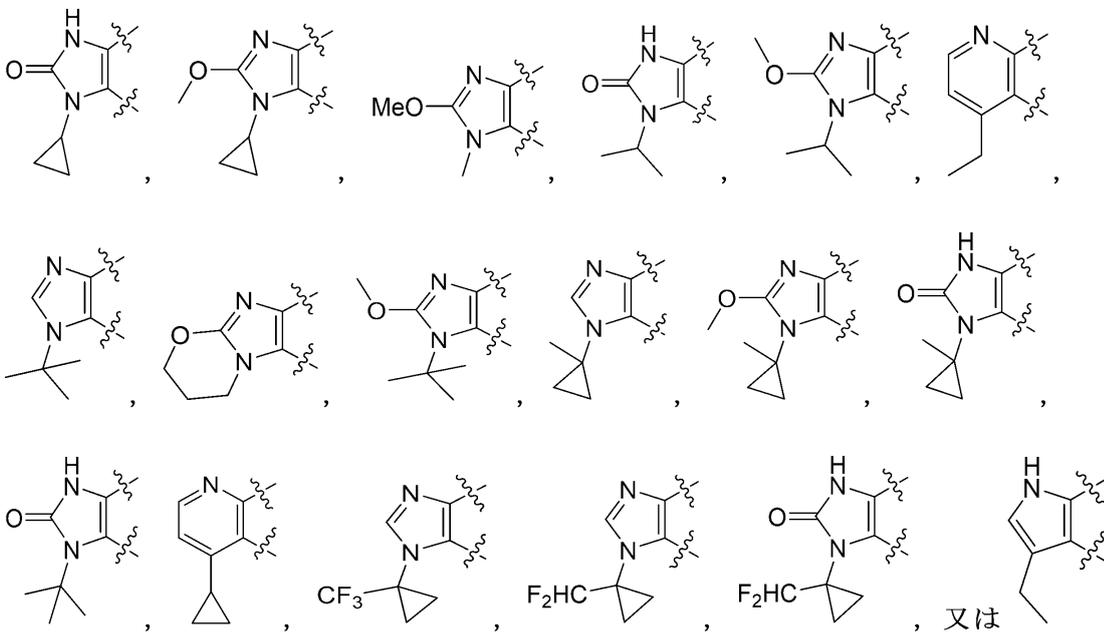
式(I)の化合物の他の実施態様において、

【化59】



は、

【化60】



30

40

50

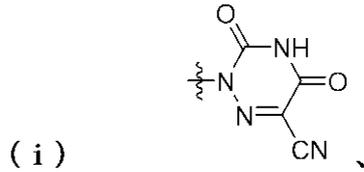
である。

【0061】

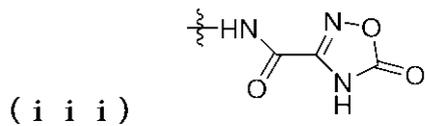
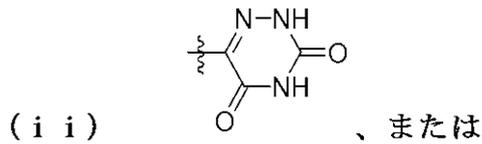
いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはそのバリエーションが提供され、ここで、化合物は、以下の特徴のいずれか1つ以上を有する：

(I) Aは、

【化61】



10



20

である；

(II) Z¹、Z²、Z³の組み合わせは、

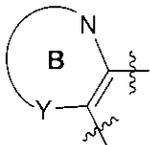
(iv) Z¹、Z²、Z³が、それぞれ、CHであるか、

(v) Z¹が、Nであり、および、Z²およびZ³が、それぞれ、CHであるか、または、

(vi) Z²が、Nであり、および、Z¹およびZ³が、それぞれ、CHである；

(III)

【化62】

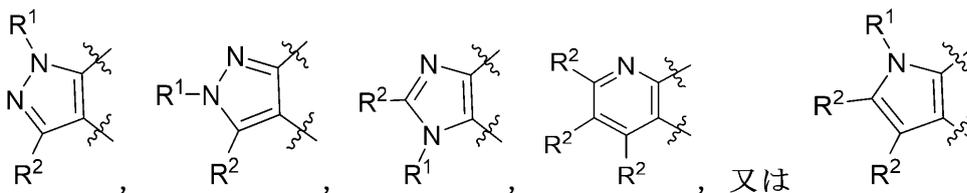


30

は、

(vii) 場合により、NおよびOからなる群から選択される1~2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5~6員のヘテロアリアル、例えば、

【化63】



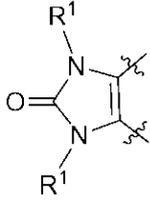
40

であるか、あるいは、

(viii) 場合により、NおよびOからなる群から選択される1~2個の追加の環ヘテロ原子を含んでいてもよい、5員のヘテロシクリル、例えば、

50

【化 6 4】



である；

(IV) 各 R^1 は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_3 - C_5$ シクロアルキルであり、ここで、各 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_3 - C_5$ シクロアルキル基は、場合により、1 ~ 3個の R^3 基で置換されていてもよい；

(V) 各 R^2 は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_3$ アルキル)、またはオキソであり、ここで、各 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または $-O(C_1 - C_3$ アルキル)基は、場合により、1 ~ 3個の R^3 基で置換されていてもよい。

【0062】

いくつかの実施態様において、(II)が適用される。いくつかの実施態様において、(IV)が適用される。いくつかの実施態様において、(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(i)が適用される。いくつかの実施態様において、(ii)が適用される。いくつかの実施態様において、(iii)が適用される。いくつかの実施態様において、(iv)が適用される。いくつかの実施態様において、(v)が適用される。いくつかの実施態様において、(vi)が適用される。いくつかの実施態様において、(vii)が適用される。いくつかの実施態様において、(viii)が適用される。いくつかの実施態様において、(i)および(II)が適用される。いくつかの実施態様において、(ii)および(II)が適用される。いくつかの実施態様において、(iii)および(II)が適用される。いくつかの実施態様において、(vii)および(II)が適用される。いくつかの実施態様において、(viii)および(II)が適用される。いくつかの実施態様において、(iv)および(vii)が適用される。いくつかの実施態様において、(v)および(viii)が適用される。いくつかの実施態様において、(v)および(viii)が適用される。いくつかの実施態様において、(vi)および(vii)が適用される。いくつかの実施態様において、(vi)および(viii)が適用される。いくつかの実施態様において、(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(i)、(II)、(III)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(ii)、(II)、(III)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(iii)および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(I)、(iv)、(III)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(I)、(v)、(III)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(I)、(vi)、(III)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(I)、(II)、(viii)、(IV)、および(V)が適用される。いくつかの実施態様において、(I)、(II)、(viii)、(IV)、および(V)が適用される。

【0063】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRベータのアゴニストである。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも選択的である、THRベータのアゴニストである。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも2倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータ

10

20

30

40

50

タに対して、少なくとも5倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも10倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも20倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも50倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも75倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも100倍の選択性を有する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100倍、の選択性を有する。そのような実施態様において、一態様では、選択性は、実施例B1に記載されるTR-FRETアッセイなどの生化学的アッセイを介して、評価される。いくつかの実施態様において、別の態様では、選択性は、実施例B2に記載されるRXRヘテロダイマーアッセイなどの生化学的アッセイを介して、評価される。

10

【0064】

本明細書の記載において、部分のすべての説明、変形例、実施態様、または態様は、記載のそれぞれおよびすべての組み合わせが、個別かつ具体的に記載されているのと同じように、他の部分のすべての説明、変形例、実施態様、または態様と、組み合わせることができることが理解される。例えば、式(I)のAに関して、本明細書で提供されるすべての説明、変形例、実施態様、または態様は、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、B、およびYの説明、変形例、実施態様、または態様のすべてと、組み合わせのすべてが個別かつ具体的に記載されている場合と同じように、組み合わせられ得る。また、式(I)のすべての説明、変形例、実施態様、または態様は、該当する場合、本明細書に記載される他の式に等しく適用され、すべての説明、変形例、実施態様、または態様が、すべての式について個別かつ具体的に記載されているのと同じように、等しく説明されることも理解される。例えば、式(I)のすべての説明、変形例、実施態様、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式、例えば、式(I-1)~(I-9)、(II)、(II-1)~(II-9)、(III)、(III-1)~(III-9)、(IV)、(IV-1)~(IV-9)のいずれにも、等しく適用され、すべての説明、変形例、実施態様、または態様が、すべての式について、個別かつ具体的に記載されているのと同じように、等しく説明される、ことが理解される。

20

30

【0065】

いくつかの実施態様において、表1の化合物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が提供される。表1を含む本開示に記載される特定の化合物は、特定の立体異性体として、および/または非立体化学形態で提示されるが、任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む、任意またはすべての立体化学形態、および任意の互変異性体、または、表1を含めた、任意の本開示の化合物の他の形態が、本明細書に記載されているものと理解される。

40

【0066】

一実施態様において、本明細書において、以下の表1(表1-1~1-5)に表されたものから選択される化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、同位体異性体、立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物、が提供される。

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造	実施例	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

10

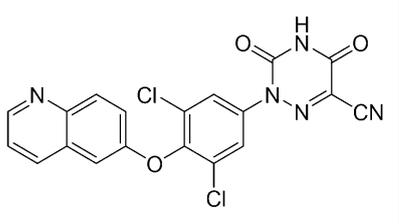
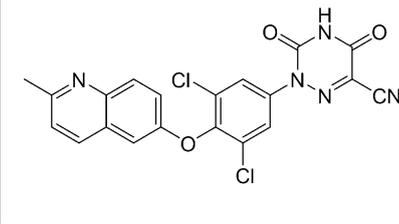
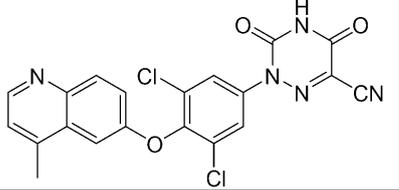
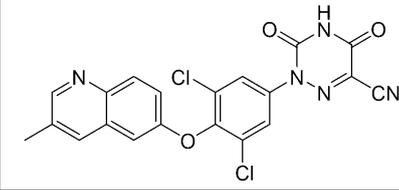
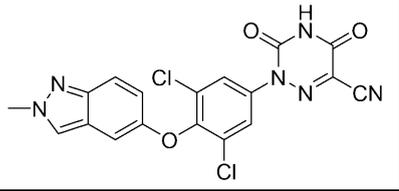
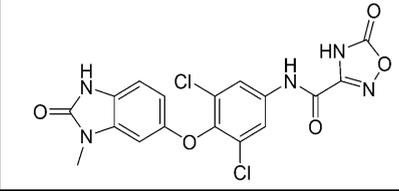
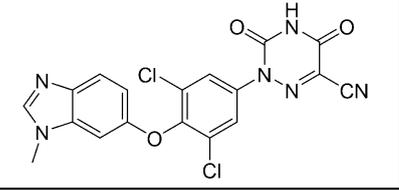
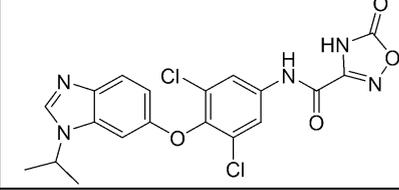
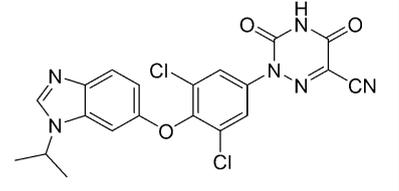
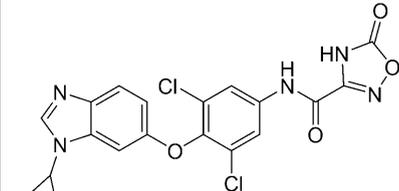
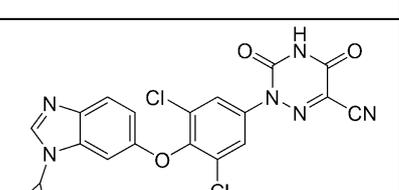
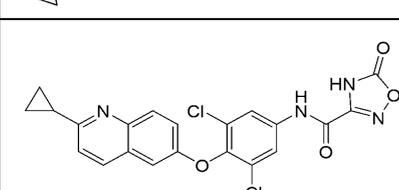
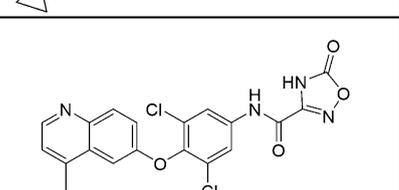
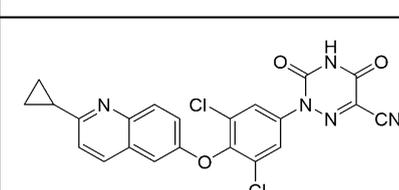
20

30

40

50

【表 1 - 2】

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

10

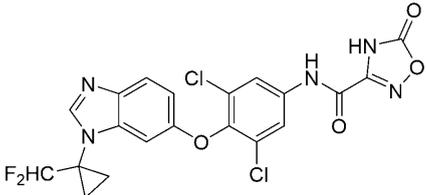
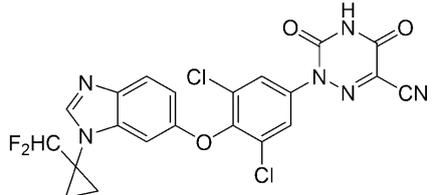
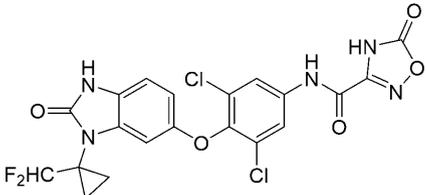
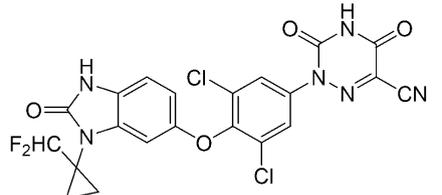
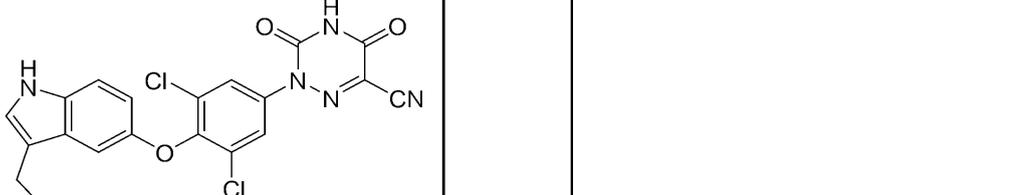
20

30

40

50

【表 1 - 5】

55		56	
57		58	
59			

10

20

【0067】

いくつかの実施態様において、本明細書において、表 1 にリストされたもの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、が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書において、実施例 1 ~ 59 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、が提供される。

【0068】

本発明はまた、本明細書において参照される化合物の、薬学的に許容される塩などの、すべての塩を含む。本発明はまた、任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む、任意またはすべての立体化学形態、ならびに任意の互変異性体、または、記載された化合物の、N - オキシド、溶媒和物、または同位体異性体などの、他の形態を含む。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。化合物の結晶形または非結晶形など、化合物のすべての形態も、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的形態を含む實質的に純粋な化合物の組成物も、また意図される。また、任意の比率の本発明の化合物の混合物を含む組成物は、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を含み、それにより、化合物の、ラセミ体、非ラセミ体、エナンチオリッチ体、およびスケールミック (scalemic) 混合物が含まれる。

30

【0069】

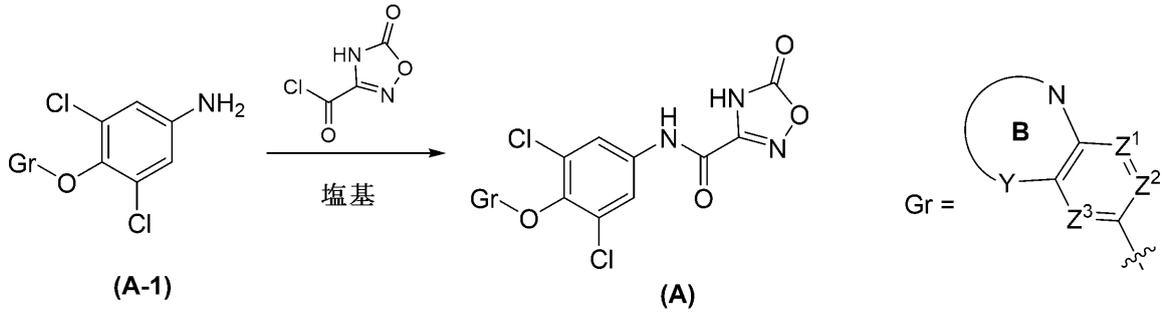
合成方法

スキーム 1 a :

40

50

【化 6 5】



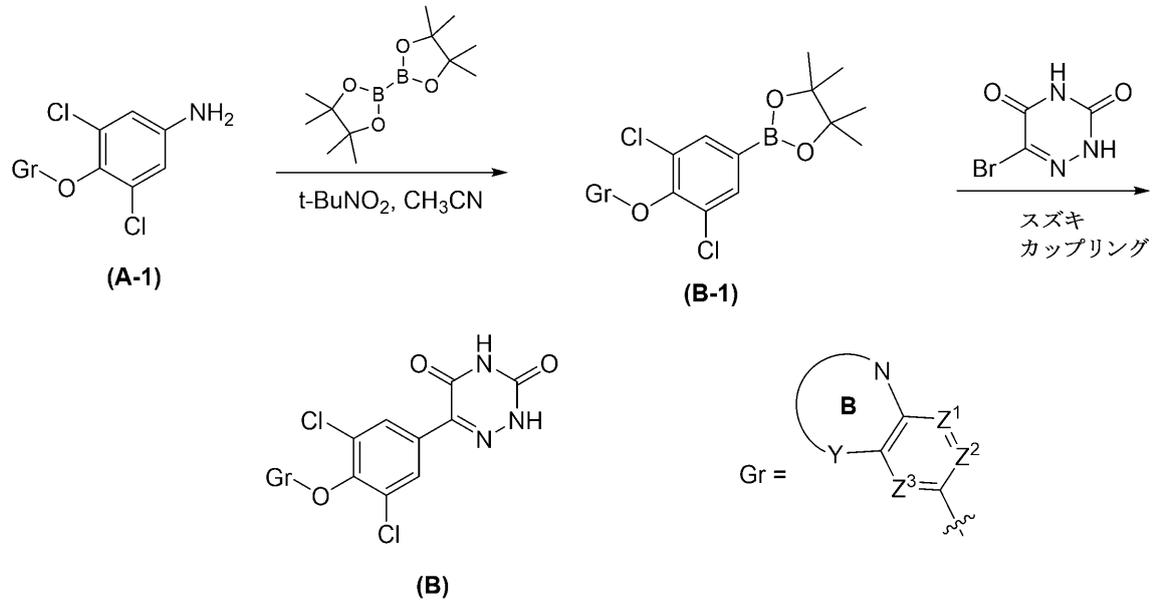
10

スキーム 1 a は、一般式 (A) の化合物の合成を示し、ここで、可変基 B、Z¹、Z²、および Z³ は、式 (I) の化合物について定義された通りである。式 (A - 1) のアミン誘導体は、塩基の存在下、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライドと反応して、式 (A) の化合物を形成することができる。

【 0 0 7 0】

スキーム 1 b :

【化 6 6】



20

30

スキーム 1 b は、式 (B) の化合物の一般的な合成を概説し、ここで、可変基 B、Z¹、Z²、および Z³ は、式 (I) の化合物について定義された通りである。式 (A - 1) の化合物を、ジオキサボロラン 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 - ジオキサボロランで処理することにより、式 (B - 1) の化合物を得ることができ、これは、次いで、6 - ブロモ - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオンとのスズキカップリングによって、一般式 (B) の化合物を形成することができる。

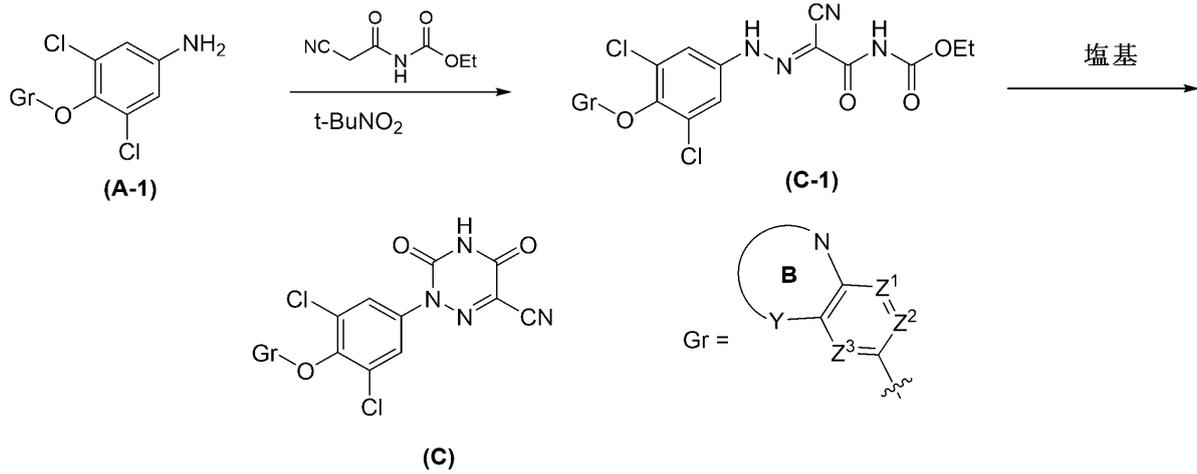
40

【 0 0 7 1】

スキーム 1 c :

50

【化 6 7】



10

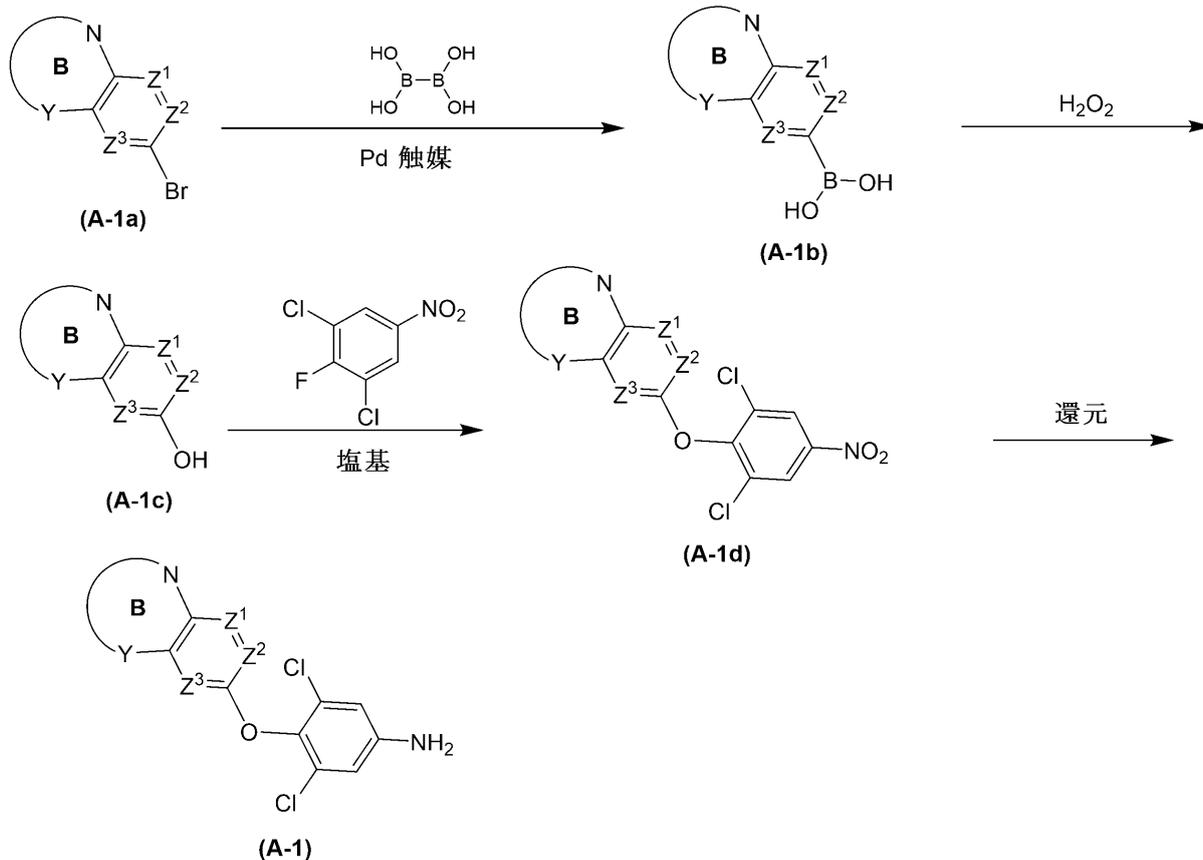
スキーム 1 c は、一般式 (C) の化合物の合成を示し、ここで、可変基 B、Z¹、Z²、および Z³ は、式 (I) の化合物について定義された通りである。式 (A - 1) の化合物を、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメートと反応させることにより、式 (C - 1) の中間体化合物が得られ、これを続いて塩基で処理して、式 (C) の化合物を得ることができる。

20

【 0 0 7 2】

スキーム 2 :

【化 6 8】



30

40

スキーム 2 は、一般式 (A - 1) の化合物の合成を示し、ここで、可変基 B、Z¹、Z²、および Z³ は、式 (I) の化合物について定義された通りであり、これは、スキーム 1 a ~ 1 c に概説されているような、本明細書に記載の合成方法で用いられる。臭化物誘導

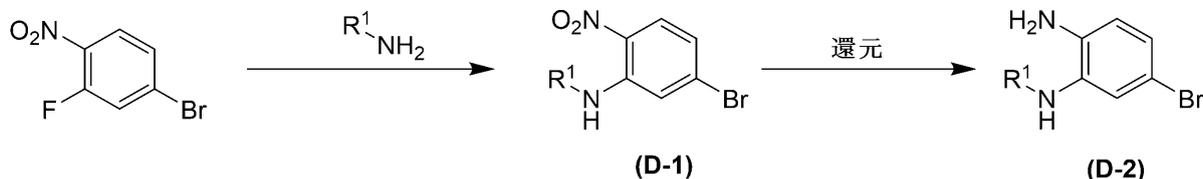
50

体 (A - 1 a) を、ジボロン酸 (hypodiboric acid) と反応させて、ボロン酸誘導体 (A - 1 b) を形成し、次いで、酸化して水酸化物 (A - 1 c) を形成することができる。続いて、式 (A - 1 c) の化合物を、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼンおよび塩基で処理することにより、ニトロ誘導体 (A - 1 d) が得られ、次いで、これを還元して、式 (A - 1) の化合物を形成することができる。

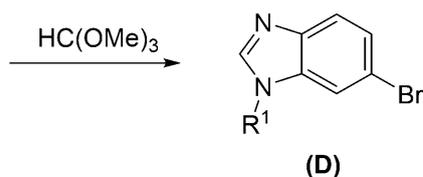
【0073】

スキーム 3 :

【化69】



10



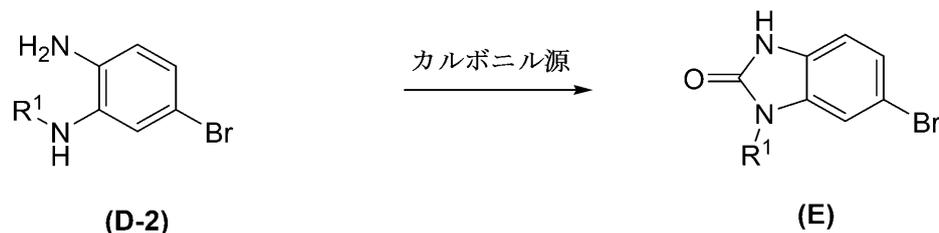
20

スキーム 3 は、一般式 (D) の化合物の合成を概説し、ここで、可変基 R^1 は、式 (I) の化合物について定義される通りであり、これは、環 B を含む縮合環系を導入するために、本明細書に記載の合成方法で用いられる。4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンと、 R^1 - 置換アミンとの反応により、式 (D - 1) の誘導体を得られ、これを還元して、式 (D - 2) のアミン誘導体を形成することができる。続いて、式 (D - 2) の化合物を、トリメトキシメタンと反応させることにより、式 (D) の化合物を得られる。

【0074】

スキーム 4 :

【化70】



30

スキーム 4 は、一般式 (E) の化合物の合成を概説し、ここで、可変基 R^1 は、式 (I) の化合物について定義される通りであり、これは、環 B を含む縮合環系を導入するために、本明細書に記載の合成方法で用いられる。アミン誘導体 (D - 2) と、カルボニル源との反応により、式 (E) の化合物を得ることができる。

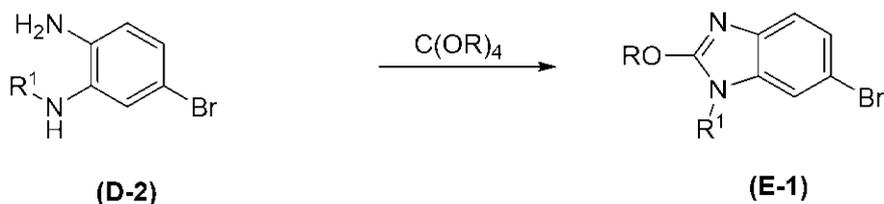
【0075】

スキーム 4 a :

40

50

【化71】

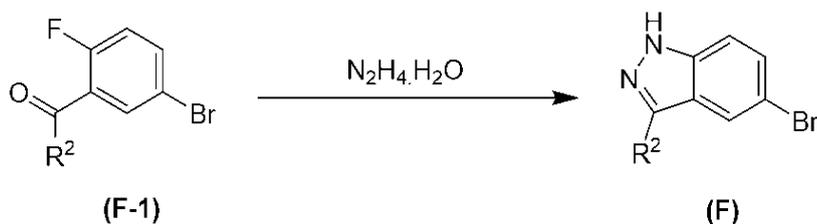


スキーム4aは、一般式(E-1)のアルコキシ誘導体を製造するための手法を概説し、ここで、可変基R¹は、式(I)の化合物について定義された通りであり、Rは、アルキル基であり、これは、環Bを含む縮合環系を導入するために、本明細書に記載の合成方法で用いられる。アミン誘導体(D-2)と、カルボニル源としてのC(OR)₄との反応により、式(E-1)の化合物が得られる。いくつかの変形例では、Rは、メチルである。いくつかの実施態様において、式(E-1)の化合物は、スキーム4に提供されるような、式(E)の化合物の製造における中間体である。いくつかの実施態様において、式(E-1)の化合物は、エーテル中のC-O結合を切断する剤(例えば、BCl₃)と、さらに反応させることにより、スキーム4に提供されるような、式(E)の化合物を得ることができる。いくつかの実施態様において、式(E-1)の化合物は、スキーム2で提供されるような、式(A-1a)の化合物であり、そして、スキーム2に概説されている一般的な手法に従って、反応することができ、ここで、中間体および生成物の化合物は、式(E-1)の化合物に存在する-O Rを保持する。

【0076】

スキーム5:

【化72】



スキーム5は、式(F)の化合物の一般的な合成を概説し、可変基R²は、式(I)の化合物について定義される通りであり、これは、環Bを含む縮合環系を導入するために、本明細書に記載の合成方法で用いられる。フルオロ誘導体(F-1)と、ヒドラジンの反応により、式(F)の化合物を得ることができる。

【0077】

本明細書で提供される特定の化合物の合成は、上記に概略的に示され、以下の実施例の欄において提供される。上記のスキームに記載された可変基は、式(I)の化合物または任意の変形例、実施態様、またはその態様について、定義されたものである。本明細書で提供される他の化合物の合成は、本明細書で提供される案内に基づいて、および、当業者に周知の合成方法に基づいて、当業者には明らかであろう。

【0078】

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが望ましい場合、それは、エナンチオマーを分離または分解するための任意の適切な従来の手法を用いて、エナンチオマーの対応する混合物から、得ることができる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体と、適切なキラル化合物との反応によって生成され得る。そして、ジアステレオマーは、任意の簡便な手段によって、例えば、結晶化によって、分離することができ、そして、所望のエナンチオマーが回収される。別の分離プロセスでは、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して、ラセミ体を分離することができる。あるいは、必要に応じて、説明されたプロセスの1つにおいて、適切なキラル中間

体を使用することにより、特定のエナンチオマーを得ることができる。

【0079】

クロマトグラフィー、再結晶、および他の従来の分離の手法はまた、化合物の特定の異性体を得ること、あるいは、そうでなくても反応の生成物を精製することが望まれる場合に、中間体または最終生成物で、用いられ得る。

【0080】

本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物もまた、企図される。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含み、結晶化の過程で、しばしば、形成される。溶媒が水である場合、水和物が形成され、あるいは、溶媒がアルコールである場合、アルコール (alcoholate) が形成される。

10

【0081】

本明細書に開示される合成プロセスは、適切な試薬および出発物質を選択することによって、本発明の様々な化合物に得るように、改変することができることが、理解される。特定の活性なまたは不適合な基 (例えば、アミンまたはカルボン酸) の保護が必要な場合、式は、例えば、ここで提供されるスキームの式は、そのような活性なまたは不適合な基が適切に保護された形態となった化合物を意図し、それを含むことも理解される。保護基とその使用の一般的な説明については、P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006、を参照されたい。

【0082】

医薬組成物および製剤

本明細書に詳述される任意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、医薬組成物を含む。一態様において、薬学的に許容される塩は、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、口内、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。

20

【0083】

本明細書に詳述される化合物は、一態様において、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は、本明細書に詳述される。実質的に純粋な化合物の組成物など、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に詳述される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、不純物の含量が35%以下の組成物を意図し、ここで、不純物は、組成物の主要部分を含む化合物またはその塩以外の化合物を意味する。例えば、表1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、不純物の含量が35%以下の組成物を意図し、ここで、不純物は、その化合物またはその塩以外の化合物を意味する。一変形例では、組成物の不純物の含量が25%以下である、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、組成物の不純物の含量が20%以下である、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、組成物の不純物の含量が10%以下である、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、組成物の不純物の含量が5%以下である、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、組成物の不純物の含量が3%以下である、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、組成物の不純物の含量が1%以下である、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、組成物の不純物の含量が0.5%以下である、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、組成物の不純物の含量が、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、およびよりさらに好ましくは、1%以下であり、この不純物は、異なる立体化学形態の化合物であり得る。例えば、これに限定されるものではないが

30

40

50

、実質的に純粋な（S）化合物の組成物は、組成物におけるその化合物の（R）体の含量が、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。

【0084】

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、本明細書に詳述される化合物、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、および化合物の投与方法は、本明細書に詳述される任意の化合物またはその形態に適している。

10

【0085】

化合物は、経口、粘膜（例えば、鼻、舌下、腔、頬または直腸）、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、製剤化され得る。化合物は、送達形態を提供するために、適切な担体によって製剤化することができ、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弾性ソフトゼラチンカプセルなど）、カシェ（cachet）、トローチ、ロゼンジ、ガム、分散液、坐剤、軟膏、湿布（パップ）、ペースト、粉末、ドレッシング、クリーム、溶液、パッチ、エアロゾル（例えば、経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、およびエリキシルなどが含まれる。

20

【0086】

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、使用され得る。系の治療形態（例えば、経皮パッチと経口錠剤との対比）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、着色料、調整剤、および浸透圧を調整するための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含み得る。化合物を含む製剤は、また、価値のある治療特性を有する他の物質を含むことができる。医薬製剤は、公知の薬学的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)

30

）、を参照することができ、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【0087】

本明細書に記載の化合物は、錠剤、コーティング錠、およびハードまたはソフトシエルのゲルカプセル、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）に投与され得る。そのような組成物の製造に使用できる担体の例は、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である。ソフトシエルを有する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、着色料、調整剤、および浸透圧を調整するための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含むことができる。

40

【0088】

本明細書に記載の化合物のいずれも、説明された任意の剤形で錠剤に製剤化することができる。

【0089】

本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物がまた、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。

【0090】

使用方法 / 治療

本明細書で提供されるいずれかの式の化合物またはその薬学的に許容される塩、および

50

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、本明細書に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方法および治療において、使用することができる。化合物および組成物はまた、インビトロ法において、例えば、スクリーニング目的および/または品質管理アッセイを実施するために、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において、使用することができる。

【0091】

一態様において、本明細書において、有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または、有効量の本明細書で提供される医薬組成物のいずれかを、THRベータと接触させることを含む、甲状腺ホルモン受容体ベータ（THRベータ）をアゴナイズする方法、が提供される。

10

【0092】

一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または、治療有効量の本明細書で提供される組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、患者において、THRベータが介在する障害を治療する方法、が提供される。

【0093】

非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、およびそれらのそれぞれの症状および症候が含まれるがこれに限定されるものではない、THRベータが介在する障害を治療する方法は、当業者によく知られており、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩または組成物によって、障害を治療することに適用され得る。

20

【0094】

一態様において、本明細書において、有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩などのその塩、または有効量の本明細書で提供される医薬組成物のいずれかを、THRベータと接触させることを含む、甲状腺ホルモン受容体ベータ（THRベータ）をアゴナイズする方法、が提供される。一態様において、本明細書において、有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または有効量の本明細書で提供される医薬組成物のいずれかを、THRベータと接触させることを含む、THRアルファよりもTHRベータを選択的にアゴナイズする方法、が提供される。そのような一態様において、この方法は、THRアルファよりも、THRベータに対して、少なくとも、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100倍、選択的にアゴナイズする。任意のそのような実施態様において、一態様では、選択性は、実施例B1に記載されるTR-FRETアッセイなどの生化学的アッセイを介して評価される。任意のそのような実施態様において、別の態様では、選択性は、実施例B2に記載されるRXRヘテロダイマーアッセイなどの生化学的アッセイを介して評価される。

30

【0095】

一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、THRベータが介在する疾患または障害を治療する方法、が提供される。一態様において、疾患または障害は、肝臓の疾患または障害である。一態様において、本明細書において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩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いて、準最適(sub-optimal)のTHRベータアゴニズムに関連する肝臓の疾患または障害を治療する方法であって、化合物が、THRアルファよりもTHRベータを選択的にアゴナイズする方法、が提供される。

40

【0096】

一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、非アルコール性脂肪性肝疾患を治療する方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書

50

で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の本明細書で提供される組成物の有効量を、患者に投与することを含む、それを必要とする患者において、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、メタボリックシンドロームを治療する方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、脂質異常症を治療する方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、高トリグリセリド血症を治療する方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、高コレステロール血症を治療する方法、が提供される。

10

【0097】

本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、THRベータアゴニズムに関連する疾患または障害を有する患者は、これに限定されるものではないが、根底に甲状腺機能低下障害を有する患者を含み得る。

20

【0098】

別の態様では、疾患または障害を発症するリスクがある患者（例えば、ヒト）において、THRベータが介在する疾患または障害の発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。発症の遅延は、個体が疾患または障害を発症しない場合の予防を含み得ることが理解される。一態様において、THRベータが介在する疾患または障害を発症するリスクのある個体は、年齢、胴囲の増加、体格指数の上昇、または関連する併存疾患などの、疾患または障害を発症する1つ以上のリスクファクターを有する。

【0099】

一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、非アルコール性脂肪性肝疾患の発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、または治療上有効な量の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、それを必要とする患者において、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、メタボリックシンドロームの発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、脂質異常症の発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、高トリグリセリド血症の発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。一態様において、本明細書において、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の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、それを必要とする患者において、高コレステロール血症の発症および/または進行を遅らせる方法、が提供される。

30

40

50

【 0 1 0 0 】

一態様において、本明細書において、治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書において非アルコール性脂肪性肝疾患の治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、または、その化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書において、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)の治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、または、その化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、が提供される。いくつかの実施態様において、メタボリックシンドロームの治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、または、その化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、が提供される。いくつかの実施態様において、脂質異常症の治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、または、その化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、が提供される。いくつかの実施態様において、高トリグリセリド血症の治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、または、その化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、が提供される。いくつかの実施態様において、高コレステロール血症の治療に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、または、その化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、が提供される。

10

20

【 0 1 0 1 】

別の実施態様において、本明細書において、非アルコール性脂肪性肝疾患の治療のための医薬の製造に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、が提供される。別の実施態様において、本明細書において、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)の治療のための医薬の製造に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、が提供される。別の実施態様において、メタボリックシンドロームの治療のための医薬の製造に使用するための、式(I)の化合物またはその変形体、またはその薬学的に許容される塩、が提供される。いくつかの実施態様において、医薬は、脂質異常症の治療のためのものである。いくつかの実施態様において、医薬は、高トリグリセリド血症の治療のためのものである。いくつかの実施態様において、医薬は、脂質異常症の治療のためのものである。いくつかの実施態様において、医薬は、高コレステロール血症の治療のためのものである。

30

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施態様において、個体は哺乳動物である。いくつかの実施態様において、個体は、霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、または齧歯動物である。いくつかの実施態様において、個体は、霊長類である。いくつかの実施態様において、個体は、ヒトである。いくつかの実施態様において、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。いくつかの実施態様において、ヒトは、子供である。いくつかの実施態様において、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。

40

【 0 1 0 3 】

投与量と投与方法

個体(ヒトなど)に投与される、本明細書に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、または塩、の投与量は、特定の化合物またはその塩、投与方法、および、治療される特定の疾患または障害、例えば、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、脂質異常症、または高コレステロール血症など、によって変化し得る。いくつかの実施態様において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、または塩、の量は、治療上有効な量である。

50

【0104】

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個体に投与され得る。

【0105】

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、投与または薬物送達の態様または経路、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、症状、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。

10

【0106】

本明細書で提供される任意の方法は、一態様において、有効量の明細書で提供される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、または塩、および、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を、個体に投与することを含み得る。

【0107】

本明細書で提供される化合物または組成物は、有効な投与計画（レジメン）に従って、所望の時間や期間、例えば、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、または少なくとも約12ヶ月またはそれ以上、個体に投与することができる。これは、いくつかの変形例において、個体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、少なくとも1日1回）、個体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回より多くすることもでき、例えば、1日2回または3回であり得る。投与頻度はまた、「休薬期間」を含めて断続的であり得る（例えば、7日間の1日1回の投与とそれに続く7日間の非投与の14日間、例えば、約2ヶ月、約4ヶ月、約6ヶ月またはそれ以上で繰り返される）。任意の投与頻度は、本明細書に記載の任意の化合物またはその薬学的に許容される塩を、本明細書に記載の任意の投与量で、使用することができる。

20

【0108】

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、適切な包装に入れた本明細書に記載の1つ以上の単位用量、を含む製品を提供する。特定の実施態様において、製品は、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するためのものである。適切な包装は、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、可撓性包装などが含まれる。製品は、さらに滅菌および/または密封することができる。

30

【0109】

本開示はさらに、本明細書に記載の1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載の化合物を含む組成物、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る化合物またはその薬学的に許容される塩を使用することができる。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薬学的に許容される塩を使用する。キットは、本明細書に記載の用途のいずれか1つ以上に使用でき、したがって、本明細書に記載の任意の疾患の治療のための、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）の治療のための、説明書を含み得る。

40

【0110】

キットは、一般に、適切な包装を含む。キットは、本明細書に記載の任意の化合物を含む1つ以上の容器を含み得る。各構成物（複数の構成物がある場合）は、別々の容器に包装することができ、あるいは、交差反応性および保存寿命が許すのであれば、いくつかの構成物は、1つの容器に組み合わせることができる。

50

【 0 1 1 1 】

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、十分な用量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩、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むキット、を提供することができ、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、またはそれ以上の間、個体の効果的な治療を提供することができる。キットには、複数の単位用量の化合物と使用説明書が含まれていてもよく、薬局（病院の薬局や調剤薬局など）での保管と使用に十分な量でパッケージ化されていてもよい。

【 0 1 1 2 】

キットは、場合により、説明書のセット、一般的な記載の説明書を含み得るが、説明書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）も許容され、本開示の方法の構成物の使用に関係する。キットに含まれる説明書には、通常、構成物および個体へのその投与に関する情報が含まれる。

【実施例】

【 0 1 1 3 】

本開示は、単なる例としてなされたものであり、部分の組み合わせおよび配置における多数の変更は、本開示の精神および範囲から逸脱することがない限り、当業者によってなされ得ることが理解される。

【 0 1 1 4 】

実施例において記載された化学反応は、本明細書に開示される多くの他の化合物を製造するために容易に適合化させることができ、本開示の化合物を製造するための代替の方法は、本開示の範囲内であるとみなされる。例えば、本開示による例示していない化合物の合成は、当業者に明らかな改変によって、例えば、干渉基を適切に保護することによって、記載されたもの以外の当業者に知られている他の適切な試薬を利用することによって、または、反応条件、試薬、および出発物質の所定の変更を行うことによって、適切に実施することができる。あるいは、本明細書に開示されるかまたは当技術分野で知られている他の反応は、本開示の他の化合物を製造するために、適用可能であると認識されるであろう。

【 0 1 1 5 】

以下の略語は、本願に関連し得る。

略語

A c : アセチル

A C N、またはM e C N : アセトニトリル

B A S T : ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド

B I N A P : 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

B P D : ビスピナコラトジボロン

B o c : ターシャリーブチルオキシカルボニル

B u : ブチル

c a t a C X i u m A - P d - G 2 : クロロ[(ジ(1-アダマンチル)-N-ブチルホスフィン)-2-(2-アミノピフェニル)]パラジウム(II)

D B A : ジベンジリデンアセトン

D C M : ジクロロメタン

D I E A、またはD I P E A : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

D M A : ジメチルアセトアミド

D M A P : ジメチルアミノピリジン

D M F : ジメチルホルムアミド

D M F - D M A : ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール

D M S O : ジメチルスルホキシド

D P P A : ジフェニルホスホリルアジド

10

20

30

40

50

D S C : ジスクシンイミジルカーボネート

E t : エチル

F A : 脂肪酸

M B T E : メチル t e r t - ブチルエーテル

M e : メチル

N I S : N - ヨードスクシンイミド

P d (d b a) ₂ : ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)

P r : プロピル

P y、または P y r : ピリジン

r t : 室温

s a t : 飽和

S E M C l : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド

S F C : 超臨界流体クロマトグラフィー

T E A : トリエチルアミン

T F A : トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

T o l : トルエン

X P h o s : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル

t - B u X p h o s : 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル

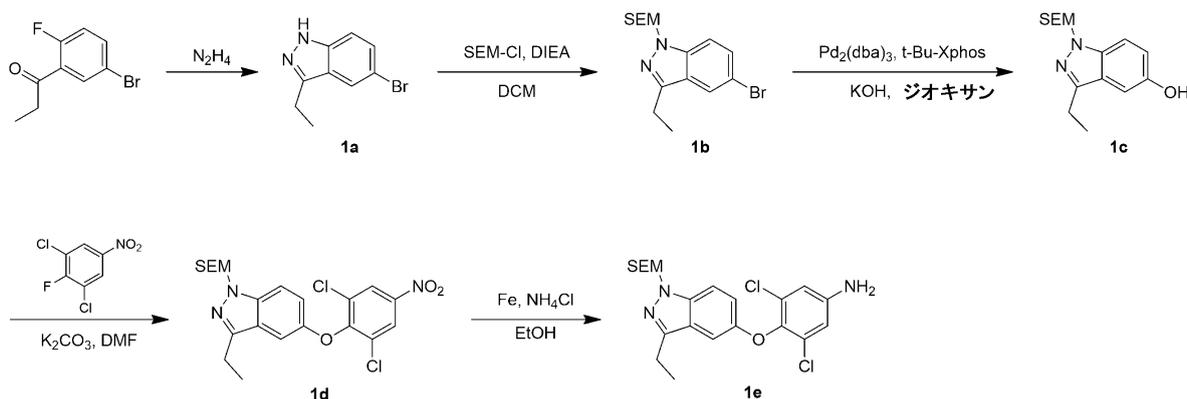
【0116】

合成例

スキーム A

3,5-ジクロロ-4-(3-エチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(化合物1e)の合成

【化73】



30

5-プロモ-3-エチル-1H-インダゾール(1a)の合成

40

1-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-1-オン(770 mg、3.33 mmol)のN₂H₄・H₂O(6.72 mL)の溶液を、115 で、32時間、密封管下で撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、氷と水の混合物に注いだ。沈殿を、濾過により収集し、水で完全に洗浄し、1aを得た。

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₉H₉BrN₂), m/z 225.0, LCMS実測値 m/z 225.1; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 9.81(br s, 1H), 7.87(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.99(q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.41(t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0117】

50

5 - ブロモ - 3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (1 b) の合成

5 - ブロモ - 3 - エチル - 1 H - インダゾール (1 a) (610 mg、2.71 mmol) の DCM (8 mL) の溶液を、0 で、SEM-Cl (451.83 mg、2.71 mmol、479.65 μ L)、および DIEA (420.30 mg、3.25 mmol、566.45 μ L) に、滴下して加えた。次いで、混合物を、20 で、4 時間、撹拌した。TLC は、1 a が完全に消費されたことを示し、2 つの新たなスポットが形成された。LCMS は、所望の MS を示した。混合物を、DCM (30 mL \times 2) および H₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (20 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、1 b を得た。

10

MS mass 計算値 : [M+1]⁺(C₁₅H₂₃BrN₂O₂Si) , m/z 355.1, LCMS 実測値 m/z 355.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87 - 0.95 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

【 0 1 1 8 】

3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - オール (1 c) の合成

5 - ブロモ - 3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (1 b) (190 mg、534.69 μ mol)、2 - [(5 - ブロモ - 3 - エチル - インダゾール - 2 - イル) メトキシ] エチル - トリメチル - シラン (200 mg、562.83 μ mol)、KOH (39.00 mg、695.10 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (48.96 mg、53.47 μ mol)、および、t-Bu Xphos (34.06 mg、80.20 μ mol) の、ジオキサン (5 mL) および H₂O (5 mL) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回バージし、次いで、混合物を、N₂ 雰囲気下、100 で、3.5 時間、撹拌した。TLC は、1 b が完全に消費されたことを示し、多くの新たなスポットが形成された。LCMS は、所望の MS を示した。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、EtOAc (5 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル (20 mL \times 2) および H₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC (SiO₂、酢酸エチル : 石油エーテル) により精製し、1 c を得た。

20

30

MS mass 計算値 : [M+1]⁺(C₁₅H₂₄N₂O₂Si) , m/z 293.2, LCMS 実測値 m/z 293.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.54 - 7.61 (m, 1H), 6.93 - 7.00 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.96 (br s, 2H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 - 1.29 (m, 3H), 0.87 - 0.94 (m, 4H), -0.04 (s, 9H).

【 0 1 1 9 】

5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (1 d) の合成

3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - オール (1 c) (115 mg、393.23 μ mol)、および、1,3-ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (90.83 mg、432.56 μ mol) の、DMF (5 mL) の溶液に、K₂CO₃ (81.52 mg、589.85 μ mol) を加えた。混合物を、脱気し、N₂ で 3 回バージし、20 で、1 時間、撹拌した。TLC は、1 c が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。LCMS は、所望の MS を示した。混合物を、酢酸エチル (30 mL \times 2) および H₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、1 d を得た。

40

MS mass 計算値 : [M+1]⁺(C₂₁H₂₅Cl₂N₃O₄Si) , m/z 482.1, LCMS 実測値 m/z 482.

50

2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 1H), 3.02 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.26 - 1.31 (m, 4H), -0.03 (s, 9H)
【0120】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (1 e) の合成

5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (1 d) (100 mg, 207 . 28 μmol) の EtOH (4 mL) の溶液に、鉄粉末 (57 . 88 mg, 1 . 04 mmol)、および NH_4Cl (55 . 44 mg, 1 . 04 mmol) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、攪拌した。TLCは、1dが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、 EtOAc (5 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出し、 H_2O (10 mL) で洗浄した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC (SiO_2 、酢酸エチル : 石油エーテル) により精製し、1eを得た。

10

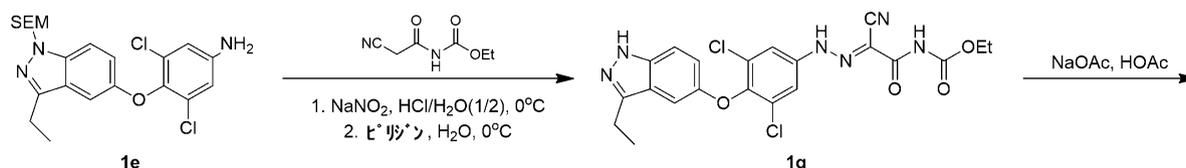
MS mass計算値 : $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$) , m/z 452.1, LCMS実測値 m/z 452.1
【0121】

実施例 1

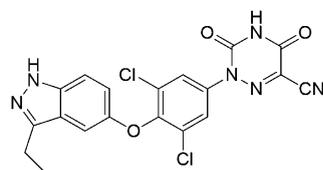
20

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化74】



30



実施例 1

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (1 g) の合成

40

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (1 e) (20 mg, 44 . 20 μmol) の、 HCl (0 . 5 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、0 で、 NaNO_2 (3 . 96 mg, 57 . 47 μmol) を加え、混合物を、0 で、0 . 5時間、攪拌した。溶液を、0 で、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (7 . 59 mg, 48 . 62 μmol) の、 H_2O (1 mL) および Py (0 . 5 mL) の液に加え、次いで、反応混合物を、0 で、さらに0 . 5時間、攪拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥し、1gを得た。

【0122】

50

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 1) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (1 g) (18 mg , 36 . 79 μmol) の HOAc (1 mL) の混合物に、N₂ 下、NaOAc (15 . 09 mg , 183 . 93 μmol) を加えた。混合物を、120 で、3 時間、撹拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep - HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 × 30 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (0 . 04 % HCl) - MeCN]) により精製し、実施例 1 を得た。

10

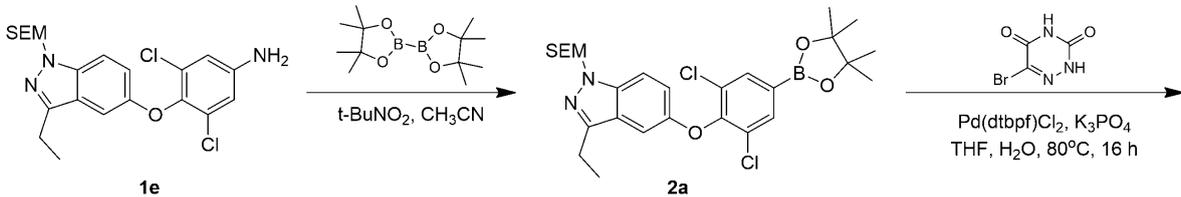
MS mass 計算値 : [M+1]⁺(C₁₉H₁₂Cl₂N₆O₃) , m/z 443.0, LCMS 実測値 m/z 443.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.80 (s, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 3H).

【 0 1 2 3 】

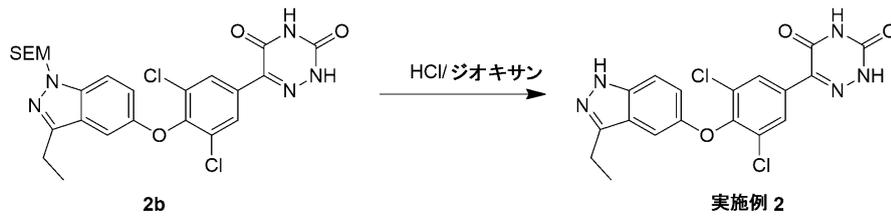
実施例 2

6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン

【 化 7 5 】



20



30

5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (2 a) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (1 e) (10 mg , 22 . 10 μmol) 、および、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 (16 . 84 mg , 66 . 31 μmol) の、CH₃CN (2 mL) の混合物に、20 で、t - BuONO (4 . 56 mg , 44 . 20 μmol , 5 . 26 μL) を加えた。次いで、混合物を、20 で、16 時間、撹拌した。TLC および LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。混合物を、真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep - TLC (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、2 a を得た。

40

MS mass 計算値 : [M+1]⁺(C₂₁H₂₇Cl₂N₃O₂Si) , m/z 563.2, LCMS 実測値 m/z 563.2.

【 0 1 2 4 】

6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エト

50

キシ)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H), - ジオン (2b) の合成

5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ) - 3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール (2a) (10 mg、17.75 μmol)、および、6 - プロモ - 2H - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 - ジオン (3.41 mg、17.75 μmol) の、H₂O (0.5 mL) および THF (2 mL) の混合物に、K₃PO₄ (7.54 mg、35.50 μmol)、および、ジ tert - ブチル (シクロペンチル) ホスファン; ジクロロ - パラジウム; 鉄 (1.16 mg、1.77 μmol) を加え、脱気し、N₂ で 3 回バージし、次いで、混合物を、N₂ 雰囲気下、90 ° で、3 時間、攪拌した。TLC および LCMS は、2a が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。混合物を、酢酸エチル (30 mL x 2) および H₂O (15 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL x 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。混合物を、Prep - TLC (石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、2b を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.23 (s, 2H), 7.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.22 - 1.31 (m, 23H), 1.20 (s, 9H), -0.04 (s, 7H).

【0125】

20

6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H), - ジオン (実施例 2) の合成

6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H), - ジオン (2b) (20 mg、36.46 μmol) の、HCl / ジオキサン (7 mL) の溶液を、20 ° で、1 時間、攪拌した。HPLC および LCMS は、2b が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep - HPLC (FA)、カラム: Phenomenex Luna C18 100 x 30 mm x 5 μm; 移動相: [水 (0.04% HCl) - MeCN] により精製し、実施例 2 を得た。

30

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₁₈H₁₃Cl₂N₅O₃), m/z 418.0, LCMS 実測値 m/z 418.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.23 (s, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.95 (m, 2H), 2.91 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29 - 1.33 (m, 3H).

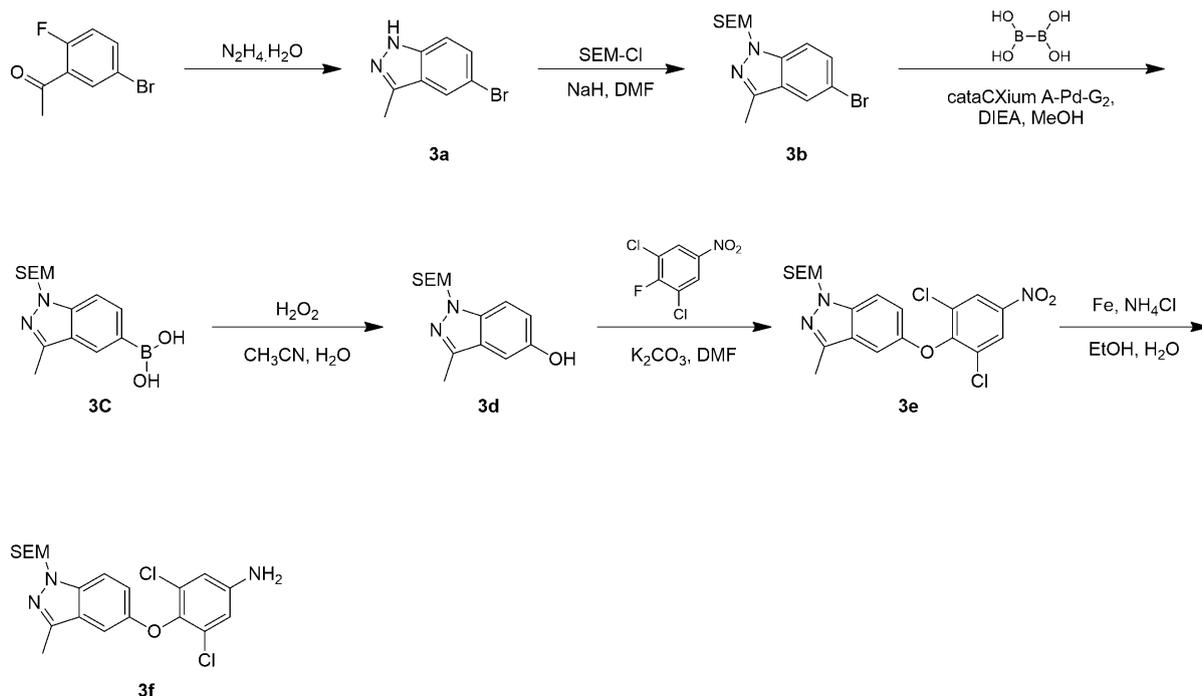
【0126】

スキーム B

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)アニリン (化合物 3f) の合成

40

【化 7 6】



10

20

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (3 a) の合成

1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - エタノン (3 g、13.82 mmol) の $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41.20 g、806.55 mmol、40.00 mL、98% 純度) の混合物を、 N_2 下、120 で、16 時間、撹拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。残渣を、水 (15 mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (30 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (30 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、3a を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 2.57 (s, 3H).

30

【 0 1 2 7 】

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (3 b) の合成

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (3 a) (1.7 g、8.05 mmol) の DMF (25 mL) の混合物に、 N_2 下、0 で、 NaH (386.59 mg、9.67 mmol、990.33 μL 、60% 純度) を加え、次いで、SEM-Cl (1.34 g、8.05 mmol、1.43 mL) を、混合物中に加えた。混合物を、20 で、16 時間、撹拌した。反応混合物を、 NH_4Cl (20 mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (30 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (30 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル) により精製し、3b を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.99 - 0.77 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

【 0 1 2 8 】

(3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (3 c) の合成

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (3 b) (1.7 g、4.98 mmol) の MeOH (15 mL) の混

50

合物に、N₂下、ジボロン酸 (hypodiboric acid) (1.34 g、14.94 mmol)、DIPEA (1.93 g、14.94 mmol、2.60 mL)、および、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ビス(1-アダマンチル)-ブチルホスファン(33.30 mg、49.81 μmol)を、加えた。混合物を、50 で、1.5時間、撹拌した。LCMSは、3bが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、3cを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₄H₂₃BN₂O₃Si), m/z 307.1, LCMS実測値 m/z 307.1. 【0129】

3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-オール(3d)の合成

(3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)ボロン酸(3c)(1.53 g、5.00 mmol)の、H₂O(5 mL)およびCH₃CN(10 mL)の混合物に、N₂下、重炭酸アンモニウム(394.97 mg、5.00 mmol)、およびH₂O₂(1.13 g、9.99 mmol、30%純度)を、加えた。混合物を、20 で、2時間、撹拌した。LCMSは、3cが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。TLCは、原料が完全に消費されたことを示し、新たなスポットが形成された。残渣を、NaHS₂O₃(20 mL)に注いだ。水相を、酢酸エチル(40 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(30 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、3dを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₂Si), m/z 279.1, LCMS実測値 m/z 279.1. 【0130】

5-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(3e)の合成

3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-オール(3d)(1.06 g、3.81 mmol)、および、1,3-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン(879.42 mg、4.19 mmol)のDMF(10 mL)の混合物に、N₂下、K₂CO₃(789.26 mg、5.71 mmol)を加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示し、2つのスポットが形成された。残渣を、水(15 mL)に注いだ。水相を、酢酸エチル(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(20 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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)により精製し、3eを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.66 - 3.45 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.01 - 0.78 (m, 2H), -0.02 - -0.08 (m, 9H).

【0131】

3,5-ジクロロ-4-((3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(3f)の合成

5-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(3e)(200 mg、426.98 μmol)の、EtOH(5 mL)およびH₂O(1 mL)の混合物に、NH₄Cl(114.20 mg、2.13 mmol)、および、Fe(119.22 mg、2.13 mmol)を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、3eが完全に消費されことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル(10 mL)および水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(20 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、3fを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₀H₂₅Cl₂N₃O₂Si), m/z 438.0, LCMS実測値 m/z 438.

10

20

30

40

50

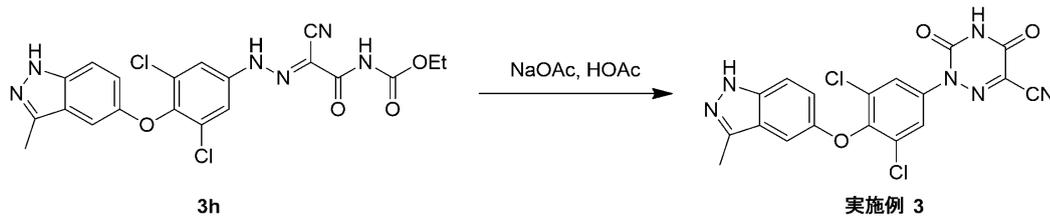
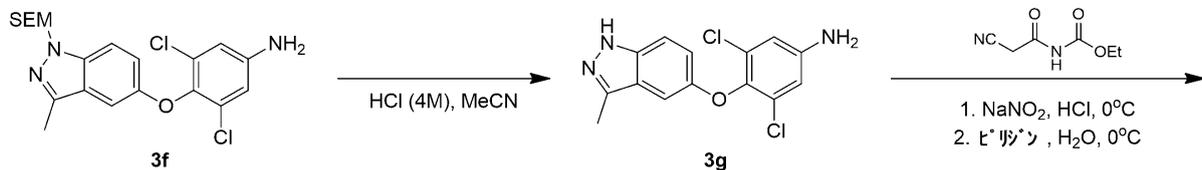
0; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 0.99 - 0.79 (m, 2H), 0.03 - 0.14 (m, 9H).

【0132】

実施例 3

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化77】



3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (3g) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (3f) (50 mg, 114.05 μmol) の、MeCN (1 mL) および HCl (1 mL) の溶液を、20 で、1 時間、撹拌した。LCMS は、3f が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮し、3g を得た。

MS mass 計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$), m/z 308.0, LCMS 実測値 m/z 308.0.

【0133】

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - ((2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (3h) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (3g) (35 mg, 113.58 μmol) の、HCl (1 mL) および H_2O (2 mL) の溶液に、0 で、 NaNO_2 (10.19 mg, 147.65 μmol) を加え、混合物を、0 で、0.5 時間、撹拌し、次いで、混合物をすばやく濾過し、溶液を得た。溶液を、0 で、エチル N - (2 - シアノアセチル) カルバメート (19.51 mg, 124.93 μmol) の H_2O (2 mL) および Pyr (1 mL) の液に加え、次いで、反応混合物を、0 で、さらに 0.5 時間、撹拌した。LCMS は、3g が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。懸濁液を濾過し、次いで、 H_2O (5 mL \times 3) で洗浄した。濾過ケーキを減圧下で乾燥し、3h を得た。

MS mass 計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), m/z 475.0, LCMS 実測値 m/z 475.1.

【0134】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 3) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) - カルバメート (3 h) (50 mg, 105.20 μmol) の HOAc (3 mL) の溶液に、NaOAc (43.15 mg, 526.00 μmol) を加えた。混合物を、120 で、16 時間、撹拌した。LCMS および HPLC は、3 h が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC (FA)、カラム: Phenomenex Luna C18 150 × 30 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN] により精製し、実施例 3 を得た。MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₁₈H₁₀Cl₂N₆O₃), m/z 429.0, LCMS 実測値 m/z 429.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.80 (s, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

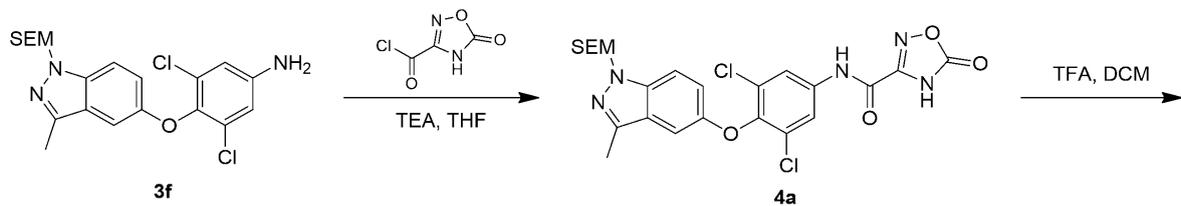
10

【0135】

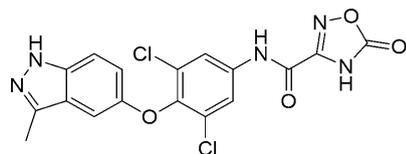
実施例 4

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【化78】



20



実施例 4

30

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (4 a) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (3 f) (30 mg, 68.43 μmol) の、THF (2 mL) の混合物に、N₂ 下、TEA (20.77 mg, 205.28 μmol)、および、5 - オキソ - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (30.49 mg, 205.28 μmol) を、加えた。混合物を、25 で、16 時間、撹拌した。TLC および LCMS は、3 f が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。残渣を、水 (5 mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル) により精製し、4 a を得た。

40

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₅Si), m/z 550.1, LCMS 実測値 m/z 550.1.

【0136】

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 4) の合成

50

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (4 a) (2 0 mg , 3 6 . 3 3 μ m o l) の、DCM (1 . 5 m L) の混合物に、N₂下、TFA (0 . 5 m L) を加えた。混合物を、25 で、16時間、撹拌した。LCMSは、4 a が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、NaHCO₃ (1 0 m L) に注いだ。水相を、酢酸エチル (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 200 × 4 0 mm × 1 0 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % FA) - ACN]) により精製し、実施例 4 を得た。

10

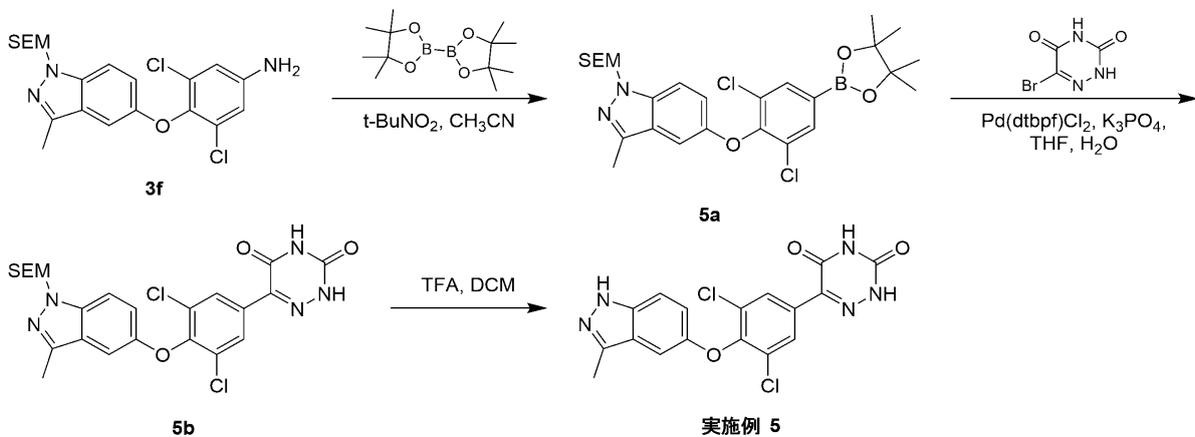
MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₄) , m/z 420.0, LCMS実測値 m/z 420.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97 (s, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 3H).

【 0 1 3 7 】

実施例 5

6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン

【 化 7 9 】



20

30

5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (5 a) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (3 f) (5 0 mg , 1 1 4 . 0 5 μ m o l) 、および、BPD (8 6 . 8 8 mg , 3 4 2 . 1 4 μ m o l) の、CH₃CN (2 m L) の混合物に、4 AのMS (1 0 0 mg , 1 . 0 0 m m o l , 8 . 7 7 e q) を加え、および、N₂下、0 で、t - B u O N O (2 3 . 5 2 mg , 2 2 8 . 0 9 μ m o l , 2 7 . 1 3 μ L , 2 e q) を加えた。混合物を、20 で、16時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、3 f が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-TLC (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル) により精製し、5 a を得た。

40

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₂₆H₃₅BCl₂N₂O₄Si) , m/z 549.2, LCMS実測値 m/z 549.2.

【 0 1 3 8 】

6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (5 b) の合成

5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキ

50

サボロラン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)
 エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール (5 a) (4 0 m g , 7 2 . 8 1 μ m o l) 、
 および、 6 - ブロモ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (1 5 .
 3 8 m g , 8 0 . 0 9 μ m o l) の、 T H F (2 m L) の混合物に、 N₂ 下、 K₃ P O₄ (
 3 0 . 9 1 m g , 1 4 5 . 6 2 μ m o l , 2 e q) の H₂ O (0 . 5 m L) 、 および、 ジ
 t e r t - ブチル (シクロペンチル) ホスファン ; ジクロロパラジウム (4 . 7 5 m g 、
 7 . 2 8 μ m o l) の混合物を、 加えた。混合物を、 9 0 ° で、 2 時間、 攪拌した。 L C
 M S は、 5 a が完全に消費されたことを示し、 所望の M S が検出された。混合物を、 水 (5
 m L) に注いだ。水相を、 酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を
 、 塩水 (1 0 m L × 2) で洗浄し、 無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、 濾過し、 減圧下で濃縮し
 た。残渣を、 P r e p - T L C (S i O₂、 石油エーテル / 酢酸エチル) により精製し、
 5 b を得た。

10

MS mass 計算値 : [M + 1]⁺ (C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₄Si) , m / z 534.1 , LCMS 実測値 m / z 534.1.
 【 0 1 3 9 】

6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ)
) フェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (実施例 5) の
 合成

6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エ
 トキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 -
 トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (5 b) (2 0 m g , 3 7 . 4 2 μ m o l)
 を、 N₂ 下、 T F A (0 . 5 m L) および D C M (1 . 5 m L) に混合した。混合物を、
 2 5 ° で、 1 6 時間、 攪拌した。 L C M S は、 5 b が完全に消費されたことを示し、 所望
 の M S が検出された。残渣を、 N a H C O₃ (5 m L) に注いだ。水相を、 酢酸エチル (1
 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を、 塩水 (1 0 m L × 2) で洗浄し、 無水 N
 a₂ S O₄ で乾燥し、 濾過し、 減圧下で濃縮した。残渣を、 p r e p - H P L C (カラム
 : P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 0 × 3 0 m m × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - A C N])
 により精製し、 実施例 5 を得た。

20

MS mass 計算値 : [M + 1]⁺ (C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₃) , m / z 404.0 , LCMS 実測値 m / z 404.0 ;
¹H NMR (400 M H z , C D₃O D) 8.22 (s , 2 H) , 7.46 (d , J = 8.8 H z , 1 H) , 7.18 - 7.
 09 (m , 1 H) , 6.85 - 6.78 (m , 1 H) , 2.45 - 2.40 (m , 3 H) .

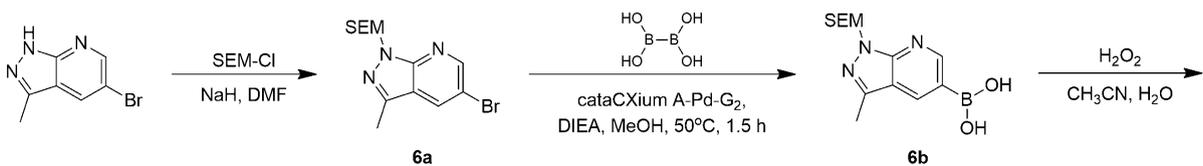
30

【 0 1 4 0 】

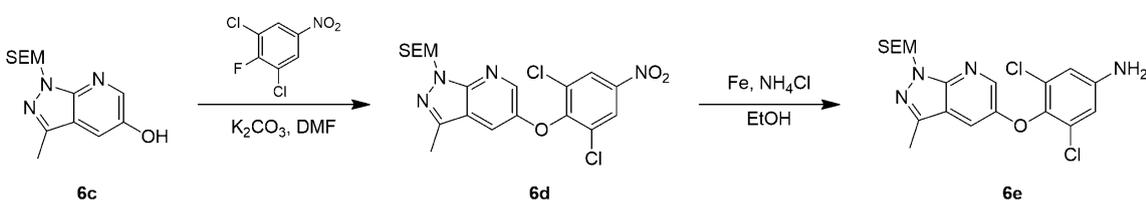
スキーム C

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ)
 メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) アニリン (化
 合物 6 e) の合成

【 化 8 0 】



40



5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H

50

- ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(6a)の合成

5-プロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(300mg、1.41mmol)のDMF(2mL)の溶液に、0 で、NaH(84.88mg、2.12mmol、60%純度)を加えた。混合物を、0 で、0.5時間、撹拌した。次いで、0 で、SEM-Cl(283.05mg、1.70mmol、300.48 μ L)を加えた。混合物を、20 で、1.5時間、撹拌した。TLCは、反応が終了したことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、H₂O(2mL)の添加によりクエンチし、次いで、EtOAc(10mL)およびH₂O(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、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)により精製し、6aを得た。MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₃H₂₀BrN₃OSi), m/z 342.0, MS実測値 m/z 342.1; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.56(t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13(t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.77(d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.68(m, 2H), 2.56(d, J = 3.0 Hz, 3H), 0.87 - 0.99(m, 2H), -0.05(d, J = 3.0 Hz, 9H).

10

【0141】

(3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)ボロン酸(6b)の合成

5-プロモ-3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(6a)(340mg、993.26 μ mol)、ジボロン酸(hypodiboric acid)(267.14mg、2.98mmol、3eq)、DIEA(385.11mg、2.98mmol、519.01 μ L)、および、cat CXium A-Pd-G₂(6.64mg、9.93 μ mol)の、MeOH(4mL)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、50 で、1時間、撹拌した。LCMSは、6aが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、6bを得て、精製することなくそのまま次の工程に使用した。

20

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₃H₂₂BN₃O₃Si), m/z 308.1, MS実測値 m/z 308.1.

【0142】

3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-オール(6c)の合成

(3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)ボロン酸(6b)(300mg、976.47 μ mol)の、ACN(2mL)の溶液に、H₂O₂(221.43mg、1.95mmol、187.65 μ L、30%純度)、および、NH₄HCO₃(77.20mg、976.47 μ mol、80.41 μ L)のH₂O(1mL)の溶液を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、6bが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、EtOAc(20mL)およびNa₂SO₃(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、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)により精製し、6cを得た。

30

40

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₃H₂₁N₃O₂Si), m/z 280.1, MS実測値 m/z 280.1; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.26 - 8.33(m, 1H), 7.40(d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 3.57 - 3.66(m, 2H), 2.53(s, 3H), 0.85 - 1.03(m, 2H), -0.10 - -0.04(m, 9H).

【0143】

5-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(6d)の合成

3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-オール(6c)(175mg、626.32 μ mol、1

50

e q) の、DMF (2 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (129.84 mg、939.48 μ mol)、および、1,3-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン (144.67 mg、688.95 μ mol) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、6cが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、EtOAc (10 mL) および H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。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) により精製し、6dを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{19}H_{22}Cl_2N_4O_4Si$), m/z 469.0, MS実測値 m/z 469.1; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.59 - 3.73 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.84 - 1.04 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

10

【0144】

3,5-ジクロロ-4-(3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アニリン(6e)の合成

5-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(6d) (180 mg、383.47 μ mol) の、EtOH (3 mL) の溶液に、Fe (107.08 mg、1.92 mmol)、および、 NH_4Cl (102.56 mg、1.92 mmol) の H_2O (0.1 mL) の溶液を、加えた。混合物を、80 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、6dが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。懸濁液を、セライトゲルのパッドを通して濾過し、パッドをEtOH (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾燥し、残渣を得た。残渣を、EtOAc (10 mL) および H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、6eを得た。

20

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_2Si$), m/z 439.1, MS実測値 m/z 439.1; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.60 - 3.67 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.84 - 0.99 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

30

【0145】

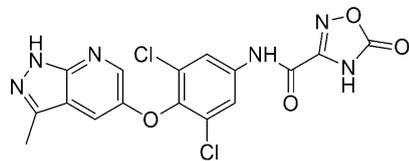
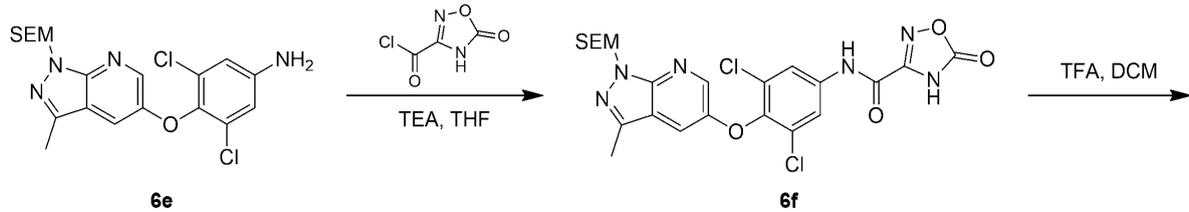
実施例6

N-(3,5-ジクロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

50

【化 8 1】



実施例 6

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (6 f) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) アニリン (6 e) (50 mg , 113.79 μmol) の、THF (3 mL) の溶液に、TEA (34.54 mg , 341.37 μmol)、および、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (25.35 mg , 170.68 μmol) を、加えた。混合物を、20 で、0.5 時間、撹拌した。TLC および LCMS は、6 e が消費されたことを示し、所望の質量が検出された。反応混合物を、H₂O (0.5 mL) の添加によりクエンチした。反応混合物を、EtOAc (10 mL) および H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル * 0.2 % HOAc) により精製し、6 f を得た。

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₅Si) , m/z 551.1, LCMS 実測値 m/z 551.1.

【 0 1 4 6】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 6) の合成

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (6 f) (58 mg , 105.18 μmol) の混合物の、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) の混合液を、N₂ 雰囲気下、20 で、1 時間、撹拌した。LCMS は、6 f が消費されたことを示し、所望の質量が検出された。反応混合物を、H₂O (0.5 mL) の添加によりクエンチした。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、prep-HPLC (カラム : Waters Xbridge BEH C18 100 × 25 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - MeCN])、および、prep-HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (0.2 % FA) - MeCN]) により精製し、実施例 6 を得た。

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₁₆H₁₀Cl₂N₆O₄) , m/z 421.0, LCMS 実測値 m/z 421.0;

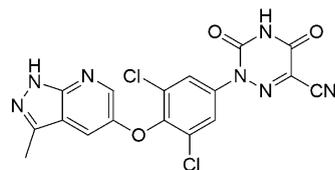
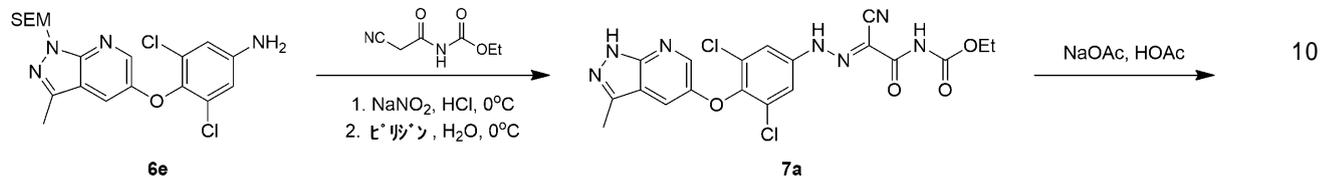
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H) 8.00 (s, 2H) 7.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H) 2.46 (s, 3H).

【0147】

実施例 7

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化82】



実施例 7

20

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート (7a) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ)アニリン (6e) (30 mg, 97.04 μmol) の、 HCl (1 mL) および H_2O (2 mL) の溶液に、 NaNO_2 (8.70 mg, 126.15 μmol) を加えた。混合物を、0 で、0.5 時間、撹拌した。次いで、溶液を、0 で、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (16.67 mg, 106.74 μmol) の Pyr (1 mL) および H_2O (2 mL) の溶液に加えた。混合物を、0 で、さらに 0.5 時間、撹拌した。LCMS は、6e が完全に消費されたことを示し、所望の質量の 1 つの主要なピークを検出した。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを、 H_2O (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥し、7a を得た。

30

MS mass 計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$), m/z 476.0, LCMS 実測値 m/z 476.1.

【0148】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 7) の合成

40

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート (7a) (40 mg, 83.99 μmol) の、 HOAc (2 mL) の溶液に、 NaOAc (34.45 mg, 419.93 μmol) を加えた。混合物を、120 で、3 時間、撹拌した。LCMS は、7a が完全に消費されたことを示し、所望の質量の 1 つの主要なピークを検出した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、prep-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 \times 30 mm \times 5 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN]) により精製し、実施例 7 を得た。

MS mass 計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_3$), m/z 430.0, MS 実測値 m/z 429.9; ^1H

50

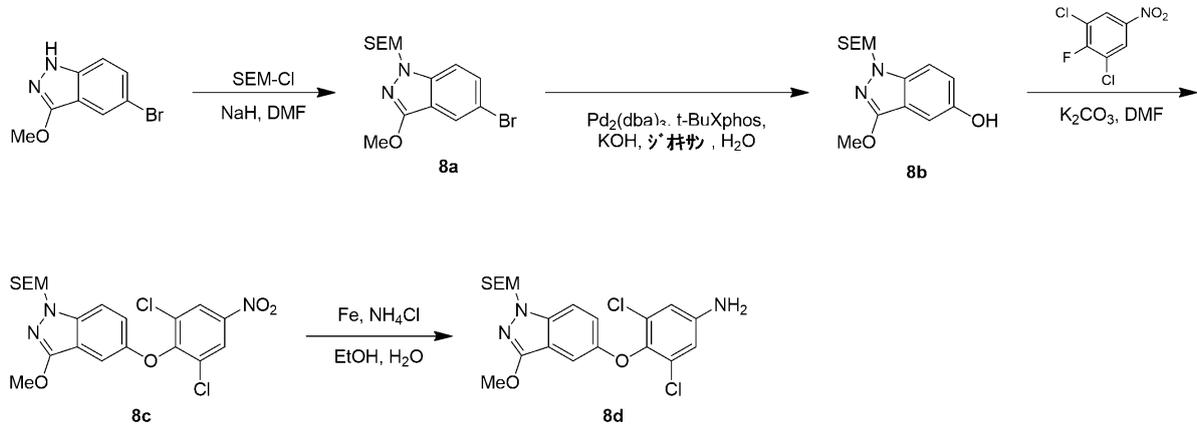
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.29 (s, 2H) 8.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H) 7.83 (s, 2H) 7.58 (br d, $J = 2.6$ Hz, 1H) 2.42 (s, 3H).

【0149】

スキーム D

3,5-ジクロロ-4-(3-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(化合物8d)の合成

【化83】



10

20

5-ブロモ-3-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(8a)の合成

5-ブロモ-3-メトキシ-1H-インダゾール(500mg、2.20mmol)のDMF(10mL)の溶液に、NaH(105.69mg、2.64mmol、60%純度)を、0℃で、5分かけて少しずつ、加えた。添加の後、混合物を、0℃で、0.5時間、攪拌し、次いで、SEM-Cl(550.70mg、3.30mmol、584.61 μ L)を、0℃で、滴下して加えた。得られた混合物を、0℃で、1時間、攪拌した。TLCは、出発物質が消費されたことを示し、1つの主要な新たなスポットが検出された。反応混合物を、NH₄Cl水溶液(40mL)に注ぎ、次いで、EtOAc(30mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(20mL \times 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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)により精製し、8aを得た。

30

【0150】

3-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(8b)の合成

5-ブロモ-3-メトキシ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(8a)(250mg、699.66 μ mol)、KOH(51.04mg、909.56 μ mol)、Pd₂(dba)₃(64.07mg、69.97 μ mol)、および、t-BuXphos(44.57mg、104.95 μ mol)の、ジオキサン(5mL)およびH₂O(5mL)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、100℃で、16時間、攪拌した。TLCは、8aが完全に消費されたことを示し、多くの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、EtOAc(5mL \times 3)で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル15mLおよびH₂O5mLで、2回、抽出した。合わせた有機相を、塩水(10mL \times 3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC(SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル)により精製し、8bを得た。

40

MS mass計算値：[M-1]⁻(C₁₄H₂₂N₂O₃Si)，m/z 293.0，LCMS実測値 m/z 293.0。

【0151】

5-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-3-メトキシ-1-(2-(トリ

50

メチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール (8c) の合成

3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - オール (8b) (30 mg, 101.90 μmol)、および、1,3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (23.54 mg, 112.08 μmol) の、DMF (2 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (21.12 mg, 152.84 μmol) を加えた。混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、20 で、1時間、撹拌した。TLCは、8c が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。混合物を、酢酸エチル (15 mL) および H_2O (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep - TLC (SiO_2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、8c を得た。

10

【0152】

3,5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)アニリン (8d) の合成

5 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾール (8c) (20 mg, 41.29 μmol) の、EtOH (2 mL) および H_2O (0.5 mL) の溶液に、鉄粉末 (11.53 mg, 206.44 μmol)、および、 NH_4Cl (11.04 mg, 206.44 μmol) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。TLCは、8d が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を、DCM (15 mL \times 2) および H_2O (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、窒素ガスのフローで乾燥し、8d を得た。

20

MS mass 計算値 : $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$) , m/z 454.1, LCMS 実測値 m/z 454.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.53 - 3.59 (m, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 4H), 0.87 - 0.93 (m, 2H), -0.06 - -0.03 (m, 9H).

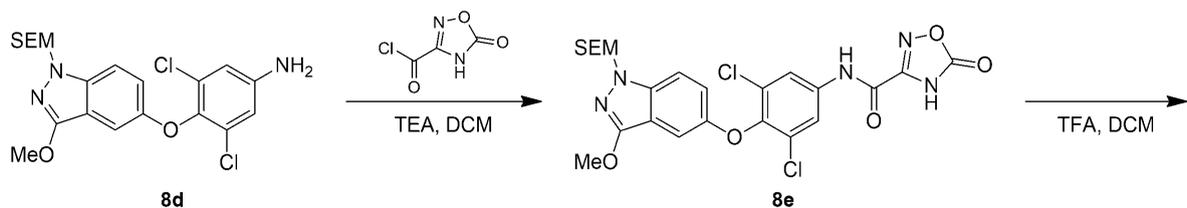
【0153】

30

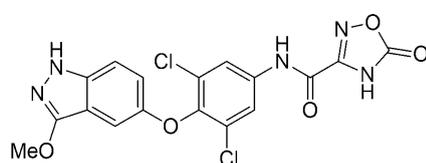
実施例 8

N - (3,5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 5 - オキサ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミドの合成

【化84】



40



実施例 8

50

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (8 e) の合成
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (8 d) (7 mg , 15 . 40 μ mol) の、DCM (0 . 5 mL) の溶液に、TEA (4 . 68 mg , 46 . 21 μ mol , 6 . 43 μ L)、および、5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (3 . 43 mg , 23 . 11 μ mol) を、加えた。混合物を、25 で、0 . 5 時間、撹拌した。TLCは、8 d が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。混合物を、H₂O (5 mL) でクエンチし、次いで、DCM (10 mL \times 2) およびH₂O (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep - TLC (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、8 e を得た。

10

MS mass計算値 : [M+1]⁺(C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₆Si) , m/z 566.1, LCMS実測値 m/z 566.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97 (s, 2H), 7.50 (br d, J = 9.05 Hz, 1H), 7.19 (br dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.28 - 4.40 (m, 7H), 4.02 (s, 4H), 3.88 (s, 1H), 3.52 - 3.67 (m, 11H), 3.42 - 3.50 (m, 10H), 1.76 - 1.87 (m, 12H), 1.62 - 1.76 (m, 12H), 0.77 - 0.90 (m, 3H), -0.08 (s, 9H).

【 0 1 5 4 】

20

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 8) の合成

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (8 e) (5 mg , 8 . 83 μ mol) の、TFA (0 . 5 mL) およびDCM (1 mL) の溶液を、25 で、24 時間、撹拌した。LCMSおよびHPLCは、8 e が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、真空下で濃縮し、残渣を、Prep - HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % FA) - MeCN]) により精製し、実施例 8 を得た。

30

MS mass計算値 : [M+1]⁺(C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₅) , m/z 435.9, LCMS実測値 m/z 435.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.96 (s, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

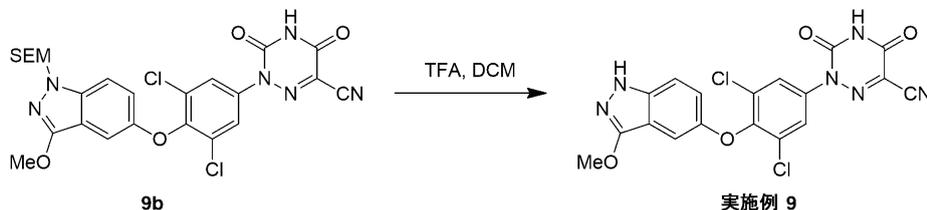
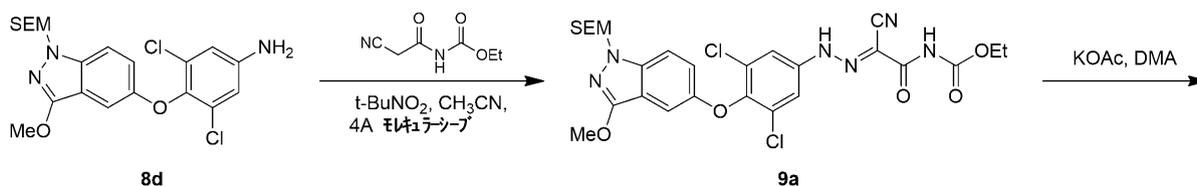
【 0 1 5 5 】

実施例 9

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

40

【化 8 5】



10

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(9a)の合成

3,5-ジクロロ-4-((3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)アニリン(8d)(20mg、44.01 μmol)、および、エチル(2-シアノアセチル)カルバメート(7.56mg、48.41 μmol)の、 CH_3CN (2.5mL)の混合物に、0 で、t-BuONO(9.08mg、88.02 μmol 、10.47 μL)を、加えた。次いで、混合物を、0 で、1時間、攪拌した。LCMSは、8dが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を濾過した。パッドケーキを、MeOH(15mL)中で希釈し、減圧下で濃縮し、9aを得た。

20

MS mass計算値： $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}$)、 m/z 621.1、LCMS実測値 m/z 621.2.

【0156】

2-(3,5-ジクロロ-4-((3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(9b)の合成

30

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(9a)(25mg、40.22 μmol)の、DMA(3mL)の溶液に、KOAc(7.89mg、80.44 μmol)を加えた。混合物を、115 で、2時間、攪拌した。LCMSおよびHPLCは、9aが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、酢酸エチル(15mL \times 2)および H_2O (5mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(10mL \times 3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC(FA)、カラム：Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μm ；移動相：[水(0.2%FA)-MeCN]により精製し、9bを得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.80 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), -0.08 (s, 9H).

【0157】

2-(3,5-ジクロロ-4-((3-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例9)の合成

50

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (9 b) (4 mg , 6 . 9 5 μ mol) の、 TFA (0 . 5 mL) および DCM (1 mL) の溶液を、 25 で、 16 時間、 攪拌した。 LCMS および HPLC は、 9 b が完全に消費されたことを示し、 所望の MS が検出された。 混合物を、 真空下で濃縮し、 残渣を得た。 残渣を、 Prep - HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % FA) - MeCN]) により精製し、 実施例 9 を得た。

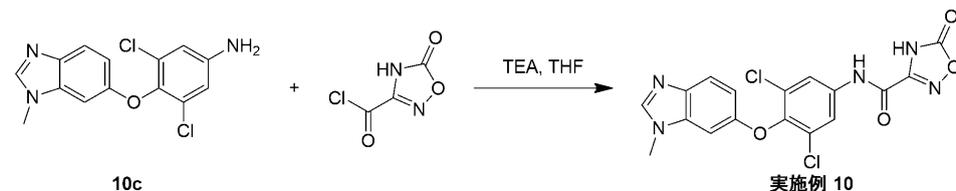
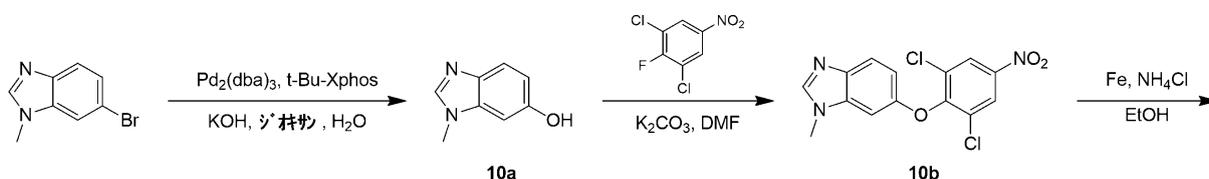
MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{10}Cl_2N_6O_4$), m/z 445.0, LCMS 実測値 m/z 444.9; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.79 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.0, 2.45$ Hz, 1H), 6.72 - 6.74 (m, 1H), 4.01 (s, 3H).

【 0 1 5 8 】

実施例 10

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【 化 8 6 】



1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (10 a) の合成

6 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (620 mg , 2 . 94 mmol)、 KOH (214 . 28 mg , 3 . 82 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (269 . 00 mg , 293 . 76 μ mol)、 および、 t - Bu Xphos (187 . 11 mg , 440 . 64 μ mol) の、 ジオキサン (5 mL) および H_2O (5 mL) 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、 100 で、 3 . 5 時間、 攪拌した。 TLC は、 出発物質が完全に消費されたことを示し、 多くの新たなスポットが形成された。 LCMS は、 所望の MS を示した。 懸濁液を、 セライトのパッドを通して濾過し、 パッドケーキを、 EtOAc (10 mL × 3) で洗浄した。 合わせた濾液を、 酢酸エチル (30 mL) および H_2O (10 mL) で、 2 回、 抽出した。 合わせた有機相を、 塩水 (15 mL × 3) で洗浄し、 無水 Na_2SO_4 で乾燥し、 濾過し、 減圧下で濃縮し、 残渣を得た。 残渣を、 prep - TLC (SiO_2 、 酢酸エチル / MeOH) により精製し、 10 a を得た。

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_8H_8N_2O$), m/z 149.1, LCMS 実測値 m/z 149.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.92 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

【 0 1 5 9 】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (10 b) の合成

10

20

30

40

50

1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (1 0 a) (2 0 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l) 、 および、 1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (3 1 1 . 8 1 m g 、 1 . 4 8 m m o l) の、 DMF (1 0 m L) の溶液に、 K_2CO_3 (2 7 9 . 8 5 m g 、 2 . 0 2 m m o l) を加えた。混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回パージし、 2 0 で、 1 時間、 攪拌した。 TLC は、 1 0 a が完全に消費されたことを示し、 1 つの新たなスポットが形成された。 LCMS は、 所望の MS を示した。混合物を、酢酸エチル (3 0 m L × 2) および H_2O (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 Prep - TLC (酢酸エチル : MeOH) により精製し、 1 0 b を得た。

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{14}H_9Cl_2N_3O_3$) , m/z 338.0, LCMS 実測値 m/z 338.0; 1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.56 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 1H).

【 0 1 6 0 】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 0 c) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (1 0 b) (1 8 0 m g 、 5 3 2 . 3 2 μ m o l) の EtOH (8 m L) の溶液に、 Fe (1 4 8 . 6 5 m g 、 2 . 6 6 m m o l) 、 および、 NH_4Cl (1 4 2 . 3 7 m g 、 2 . 6 6 m m o l) を、加えた。混合物を、 8 0 で、 2 時間、 攪拌した。 TLC は、 1 0 b が完全に消費されたことを示し、 1 つの新たなスポットが形成された。 LCMS は、 所望の MS を示した。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、 EtOAc (5 m L × 3) で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル (3 0 m L) および H_2O (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、 1 0 c を得た。

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{14}H_{11}Cl_2N_3O$) , m/z 308.0, LCMS 実測値 m/z 308.0; 1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.09 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.74 (m, 3H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.61 - 5.66 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

【 0 1 6 1 】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 1 0) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 0 c) (5 0 m g 、 1 6 2 . 2 5 μ m o l) 、 および、 NaH (6 . 4 9 m g 、 1 6 2 . 2 5 μ m o l 、 6 0 % 純度) の、 DMSO (5 m L) の溶液を、 2 0 で、 1 0 分、 攪拌し、次いで、 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (3 6 . 1 4 m g 、 2 4 3 . 3 8 μ m o l) を、混合物に加えた。混合物を、 2 0 で、 0 . 5 時間、 攪拌した。 TLC (酢酸エチル : MeOH) は、 1 つの新たなスポットが形成されたことを示した。 LCMS は、 所望の MS を示した。混合物を、酢酸エチル (1 5 m L) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (5 m L × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 Prep - HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % FA) - MeCN]) により精製し、 実施例 1 0 を得た。

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_4$) , m/z 420.0, LCMS 実測値 m/z 420.0; 1H NMR (400 MHz, DMSO) 10.94 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 - 8.14 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8, 2.51 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.73 - 3.75 (m, 3H).

【 0 1 6 2 】

実施例 1 1

10

20

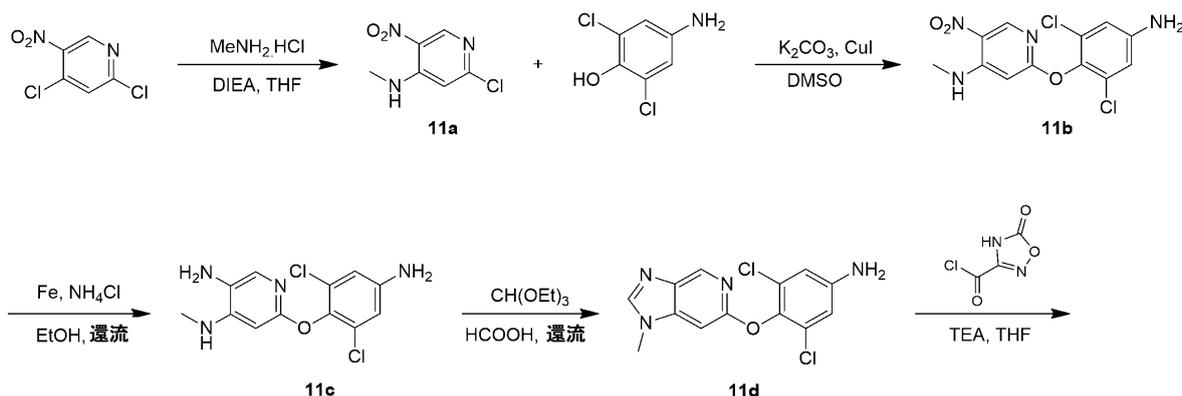
30

40

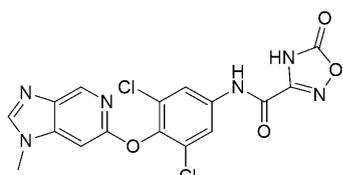
50

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミドの合成

【化 8 7】



10



実施例 11

20

2 - クロロ - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1 1 a) の合成

2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジンの THF (5 0 m L) の溶液に、メチルアミン ; ヒドロクロライド (6 2 9 . 7 4 m g 、 9 . 3 3 m m o l) 、 および、 D I E A (1 . 3 4 g 、 1 0 . 3 6 m m o l 、 1 . 8 1 m L) の、 THF (5 0 m L) の混合物を、 0 で、少しずつ、加えた。次いで、混合物を、 0 で、 0 . 5 時間、および 2 0 で、 1 6 時間、攪拌した。T L C は、反応が終了したことを示した。そして、 1 つの新たなスポットが形成された。混合物を、 E t O A c (2 0 m L) および H 2 O (2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、真空下で濃縮した。残渣を、 P r e p - T L C (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、 1 1 a を得た。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) 9 . 0 3 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (b r s , 1 H) , 6 . 7 6 (s , 1 H) , 3 . 0 7 (d t , J = 3 . 4 , 1 . 6 H z , 3 H) .

【 0 1 6 3 】

2 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1 1 b) の合成

2 - クロロ - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1 1 a) (5 8 0 m g 、 3 . 0 9 m m o l) 、 および、 4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェノール (6 0 5 . 4 6 m g 、 3 . 4 0 m m o l) の、 D M F (1 0 m L) の溶液に、 2 0 で、 K 2 C O 3 (1 . 7 1 g 、 1 2 . 3 7 m m o l) 、 および、 C u I (3 5 3 . 3 2 m g 、 1 . 8 6 m m o l) を、加えた。次いで、混合物を、 9 0 で、 1 6 時間、攪拌した。T L C は、反応が終了したことを示した。混合物を、 H C l (1 M) で、 p H = 4 ~ 5 に調整し、 E t O A c (3 0 m L) および H 2 O (1 5 m L) で抽出した。有機層を、真空下で乾燥した。残渣を、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) により精製し、 1 1 b を得た。

40

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (b r s , 1 H) , 6 . 7 0 (s , 2 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 3 . 8 0 (m , 2 H) , 3 . 0 7 (d , J = 5 . 2 H z , 3 H) .

【 0 1 6 4 】

50

6 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - N4 - メチルピリジン - 3 , 4 - ジアミン (1 1 c) の合成

2 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1 1 b) (4 4 0 m g , 1 . 3 4 m m o l) の、EtOH (8 m L) の溶液に、鉄粉末 (3 7 3 . 3 1 m g , 6 . 6 8 m m o l) 、および、NH₄Cl (3 5 7 . 5 3 m g , 6 . 6 8 m m o l) を、加えた。混合物を、80 で、16時間、撹拌した。LCMSは、11bが完全に消費されたことを示した。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、EtOAc (5 m L × 3) で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル (2 0 m L × 2) およびH₂O (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、11cを得た。

10

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₂H₁₂Cl₂N₄O), m/z 299.0, LCMS実測値 m/z 299.1. 【0165】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 1 d) の合成

6 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - N4 - メチルピリジン - 3 , 4 - ジアミン (1 1 c) (1 5 0 m g , 5 0 1 . 4 1 μ m o l) の、CH(OEt)₃ (5 m L) およびHCOOH (0 . 5 m L) の溶液を、100 で、2時間、撹拌した。TLCは、11cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。混合物を、真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC (SiO₂、酢酸エチル:メタノール) により精製し、11dを得た。

20

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₃H₁₀Cl₂N₄O), m/z 309.0, LCMS実測値 m/z 309.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

【0166】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 1 1) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 1 d) (2 0 m g , 6 4 . 6 9 μ m o l) 、および、NaH (2 . 5 9 m g , 6 4 . 6 9 μ m o l , 6 0 % 純度) の、DMSO (3 m L) の溶液を、20 で、10分、撹拌し、次いで、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (1 4 . 4 1 m g , 9 7 . 0 4 μ m o l) を、混合物に加えた。混合物を、20 で、0.5時間、撹拌した。TLCは、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。混合物を、酢酸エチル (2 0 m L × 2) および飽和NH₄Cl水溶液 (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 100 × 30 m m × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - MeCN]) により精製し、実施例 1 1 を得た。

30

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₆H₁₀Cl₂N₆O₄), m/z 421.0, LCMS実測値 m/z 421.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.19 (s, 1H), 8.43 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

【0167】

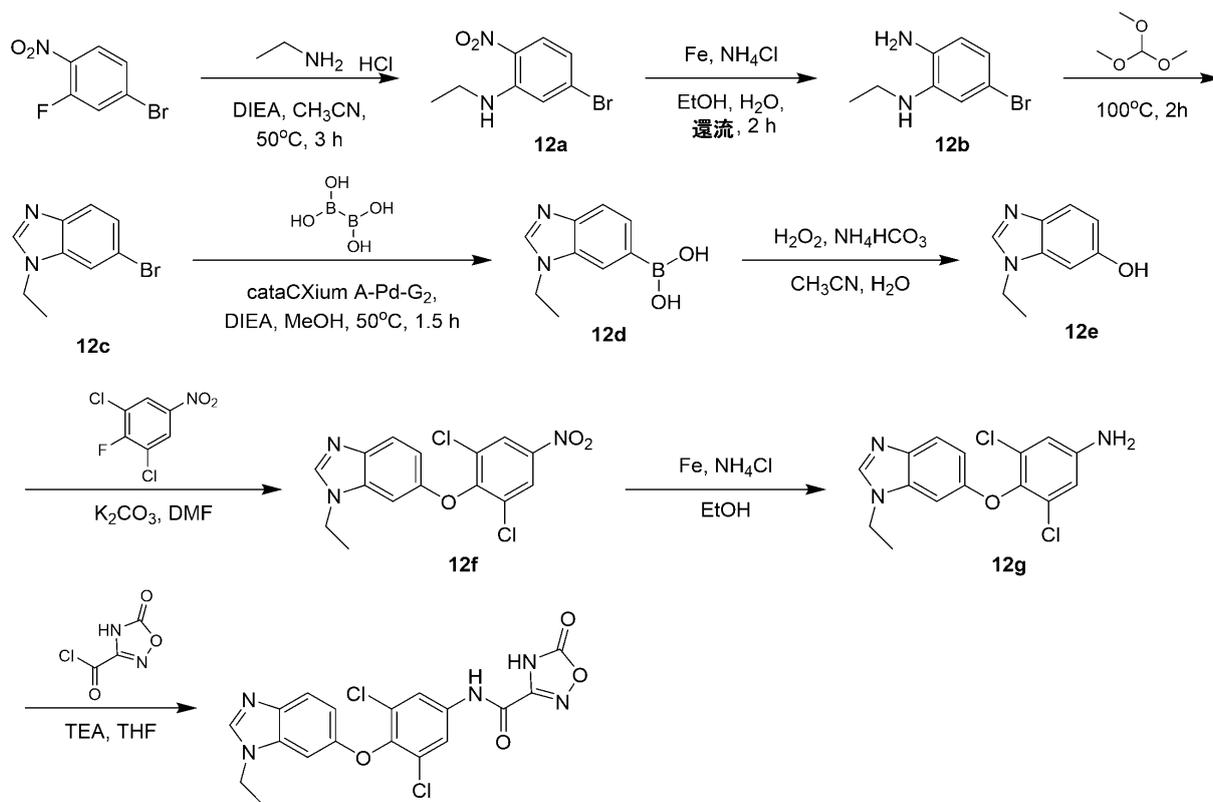
実施例 1 2

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミドの合成

40

50

【化 8 8】



実施例 12

5 - ブロモ - N - エチル - 2 - ニトロアニリン (1 2 a) の合成

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (2 g、9.09 mmol)、およびエタナミン (1.65 g、36.53 mmol、2.39 mL、HCl) の、CH₃CN (50 mL) の溶液に、DIEA (5.87 g、45.45 mmol) を加えた。次いで、混合物を、60 °C で、16 時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc (50 mL + 20 mL) および H₂O (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、12a を得た。

30

【 0 1 6 8 】

5 - ブロモ - N 1 - エチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 2 b) の合成

5 - ブロモ - N 1 - エチル - 2 - ニトロアニリン (1 2 a) (2 g、8.16 mmol) の、EtOH (30 mL) および H₂O (10 mL) の混合物に、NH₄Cl (1.75 g、32.64 mmol)、および鉄粉末 (1.82 g、32.64 mmol) を加えた。混合物を、80 °C で、2 時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示した。混合物を濾過し、真空下で濃縮し、12b を得た。

40

【 0 1 6 9 】

6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (1 2 c) の合成

5 - ブロモ - N 1 - エチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 2 b) (500 mg、2.32 mmol) のトリメトキシメタン (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 雰囲気下、100 °C で、2 時間、撹拌した。TLC は、12c が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、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 = 1 : 1) により精製し、12c を得た。

40

MS mass 計算値 : [M+]⁺ (C₉H₉BrN₂) , m/z 224.9, LCMS 実測値 m/z 224.9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.68 (m, 3H).

50

【0170】

(1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ボロン酸(12d)の合成
 6-ブロモ-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(12c)(690mg、
 3.07mmol)、ジボロン酸(hypodiboric acid)(824.47mg、9.20
 mmol)、DIEA(1.19g、9.20mmol、1.60mL)、および、c a
 t a C X i u m A - P d - G 2 (20.50mg、30.66μmol)の、MeOH
 (3mL)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
 、50 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、12cが完全に消費されたこと
 を示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、濾過し、減圧下
 で濃縮し、12dを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₉H₁₁BN₂O₂)、m/z 191.0、LCMS実測値 m/z 191.1.

【0171】

1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-オール(12e)の合成
 (1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ボロン酸(12d)(5
 80mg、3.05mmol)の、ACN(6mL)の溶液に、H₂O₂(692.20
 mg、6.11mmol、586.61μL、30%純度)、NH₄HCO₃(241.
 32mg、3.05mmol、251.37μL)のH₂O(3mL)の溶液を、加えた
 。混合物を、20 で、2時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、12dが完全に消
 費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、E t
 O A c (10mL)およびNa₂S₂O₃(10mL)で希釈し、E t O A c (10mL ×
 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥
 し、濾過し、減圧下で濃縮し、12eを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₉H₁₀N₂O)、m/z 163.0、LCMS実測値 m/z 163.1.

【0172】

6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イ
 ミダゾール(12f)の合成

1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-オール(12e)(50mg、3
 08.28μmol)、1,3-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン(71.
 21mg、339.11μmol)、および、K₂CO₃(63.91mg、462.4
 3μmol)の、DMF(2mL)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、20 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、12
 eが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混
 合物を、E t O A c (10mL)およびH₂O(10mL)で希釈し、E t O A c (10
 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄
 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、p r e p - T L C (S i O₂
 、DCM/MeOH)により精製し、12fを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₃)、m/z 352.0、LCMS実測値 m/z 352.0;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1
 H), 6.79 - 6.86 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0173】

3,5-ジクロロ-4-((1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)
 オキシ)アニリン(12g)の合成

6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-エチル-1H-ベンゾ[d]
 イミダゾール(12f)(94mg、266.92μmol)の、EtOH(3mL)の
 溶液に、鉄粉末(74.53mg、1.33mmol)、および、NH₄Cl(71.3
 9mg、1.33mmol)のH₂O(0.1mL)の溶液を、加えた。混合物を、80
 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、12fが完全に消費されたことを示
 し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。懸濁液を、セライトゲルのパッドを通
 して濾過し、パッドを、EtOH(20mL)で洗浄した。濾液を、濃縮乾燥し、残渣を
 得た。残渣を、E t O A c (10mL)およびH₂O(10mL)で希釈し、E t O A c

10

20

30

40

50

(10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、1.2 g を得た。

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₁₅H₁₃Cl₂N₃O), m/z 322.0, LCMS 実測値 m/z 322.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.85 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 3H).

【0174】

N-(3,5-ジクロロ-4-((1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例12) の合成

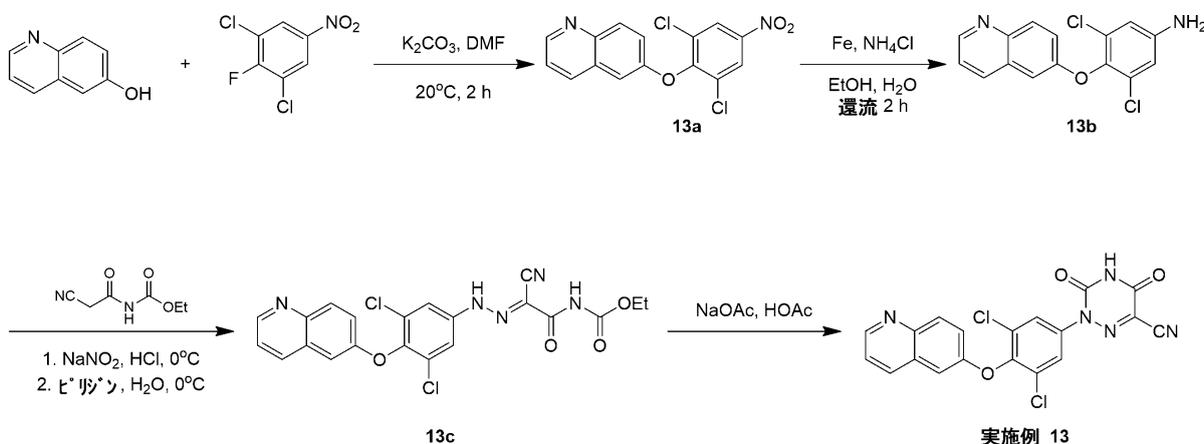
3,5-ジクロロ-4-((1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン (1.2 g) (6.0 mg, 186.23 μmol) の、THF (2 mL) の溶液に、TEA (56.53 mg, 558.68 μmol, 77.76 μL)、および、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド (41.48 mg, 279.34 μmol) の THF (2 mL) の溶液を、加えた。混合物を、20 °C で、0.5 時間、撹拌した。TLC および LCMS は、1.2 g が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、H₂O (0.5 mL) の添加によりクエンチした。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、prep- HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN]) により精製し、実施例12 を得た。

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₁₈H₁₃Cl₂N₅O₄), m/z 434.0, LCMS 実測値 m/z 434.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.45 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0175】

実施例13

2-(3,5-ジクロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
【化89】



6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン (13a) の合成

キノリン-6-オール (100 mg, 688.90 μmol) の DMF (3 mL) の溶液に、K₂CO₃ (190.42 mg, 1.38 mmol)、および、1,3-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロ-ベンゼン (144.66 mg, 688.90 μmol) を加えた。次いで、混合物を、20 °C で、1 時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示した。混合物を、EtOAc (6 mL × 2) および H₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減

圧下で濃縮し、13aを得た。生成物をそのまま次の工程で使用した。

【0176】

3,5-ジクロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)アニリン(13b)の合成

6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン(13a)(180mg、537.09 μ mol)の、EtOH(5mL)およびH₂O(2mL)の溶液に、NH₄Cl(143.65mg、2.69mmol)、および、鉄粉末(149.97mg、2.69mmol)を、加えた。次いで、混合物を、80℃で、2時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示した。混合物を、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc(10mL)およびH₂O(5mL)で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、13bを得た。

10

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₅H₁₀Cl₂N₂O), m/z 305.0, LCMS実測値 m/z 304.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.77 (br s, 1H), 8.26 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.72 (br s, 2H).

【0177】

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(13c)の合成

3,5-ジクロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)アニリン(13b)(30mg、98.31 μ mol)の、HCl(1mL)およびH₂O(0.5mL)の混合物に、0℃で、NaNO₂(13.57mg、196.62 μ mol)を、加えた。次いで、混合物を、0℃で、20分、撹拌した。次いで、混合物を、0℃で、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(16.88mg、108.14 μ mol)のPyr(1mL)の溶液に加えた。次いで、混合物を、0℃で、さらに20分、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、EtOAc(5mL×2)およびH₂O(5mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、13cを得た。生成物をそのまま次の工程で使用した。

20

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₁H₁₅Cl₂N₅O₄), m/z 472.0, LCMS実測値 m/z 471.9.

【0178】

2-(3,5-ジクロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例13)の合成

30

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(13c)(40mg、84.70 μ mol)の、HOAc(2mL)の溶液に、NaOAc(27.79mg、338.78 μ mol)を加えた。次いで、混合物を、120℃で、2時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが、主要なピーク中に見られた。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc(5mL×2)およびH₂O(5mL)で抽出した。合わせた有機層を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC(カラム：Phenomenex Luna C18 100×30mm×5 μ m; 移動相：[水(0.2%FA)-MeCN])により精製し、実施例13を得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₉H₉Cl₂N₅O₃), m/z 426.0, LCMS実測値 m/z 426.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.82 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

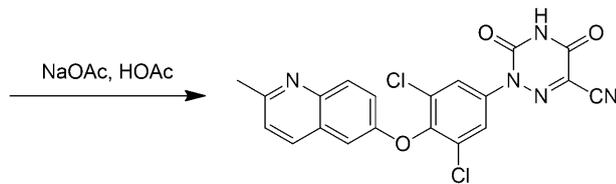
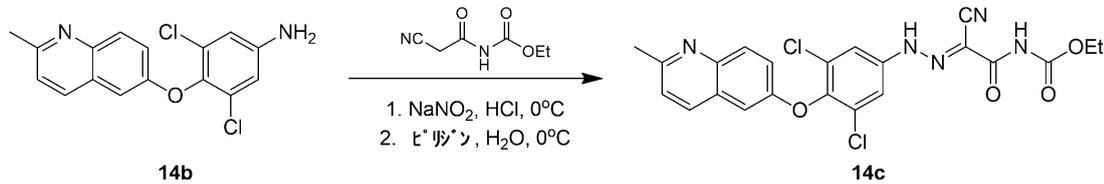
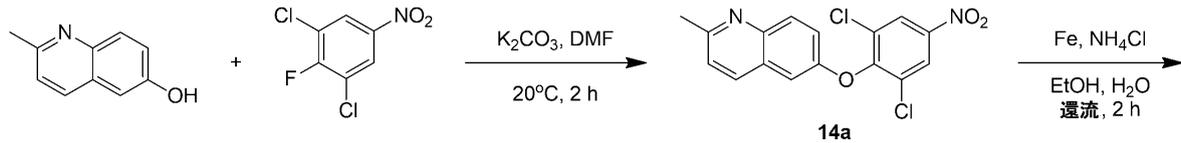
【0179】

実施例14

2-(3,5-ジクロロ-4-(2-メチルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

50

【化 9 0】



実施例 14

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチルキノリン (1 4 a) の合成

2 - メチルキノリン - 6 - オール (5 5 m g , 3 4 5 . 5 1 μ m o l) の DMF (2 m L) の溶液に、K₂C O₃ (9 5 . 5 1 m g , 6 9 1 . 0 2 μ m o l) 、および、1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (7 2 . 5 5 m g , 3 4 5 . 5 1 μ m o l) を、加えた。次いで、混合物を、2 0 で、1 時間、撹拌した。T L C は、反応が終了したことを示した。混合物を、H₂O (1 0 m L) で希釈し、混合物を濾過し、固体を収集した。固体を、H₂O (2 m L × 2) で洗浄し、真空下で乾燥し、1 4 a を得た。生成物をそのまま次の工程で使用した。

【 0 1 8 0】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 4 b) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチルキノリン (1 4 a) (1 0 0 m g , 2 8 6 . 4 0 μ m o l) の、E t O H (5 m L) および H₂O (2 m L) の溶液に、N H₄ C l (7 6 . 6 0 m g , 1 . 4 3 m m o l) 、および、鉄粉末 (7 9 . 9 8 m g , 1 . 4 3 m m o l) を、加えた。混合物を、9 0 で、2 時間、撹拌した。L C M S は、反応が終了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、H₂O (1 0 m L) で希釈し、濾過し、固体を収集した。固体を、H₂O (2 m L × 2) で洗浄し、真空下で乾燥し、1 4 b を得た。

MS mass 計算値 : [M + 1]⁺ (C₁₆H₁₂Cl₂N₂O) , m / z 3 1 9 . 0 , LCMS 実測値 m / z 3 1 8 . 9 ;
¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 1 2 (b r d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (b r d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (b r d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (b r s , 1 H) , 6 . 7 3 (s , 2 H) , 5 . 6 8 (b r s , 2 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) .

【 0 1 8 1】

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (1 4 c) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 4

b) (50 mg、156.65 μmol) の、HCl (1 mL) および H₂O (0.5 mL) の混合物に、0 で、NaNO₂ (21.62 mg、313.30 μmol) を加えた。混合物を、0 で、20分、撹拌した。次いで、混合物を、0 で、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート (26.90 mg、172.31 μmol) の Pyr (1 mL) の溶液に、加えた。次いで、混合物を、0 で、さらに20分、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、濾過し、固体を収集した。固体を、真空下で乾燥し、14cを得た。残渣を次の工程にそのまま使用した。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₅O₄), m/z 486.1, LCMS実測値 m/z 486.1.
【0182】

2-(3,5-ジクロロ-4-((2-メチルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例14)の合成

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((2-メチルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(14c) (35 mg、71.97 μmol) の、HOAc (2 mL) の溶液に、NaOAc (23.62 mg、287.88 μmol) を加えた。次いで、混合物を、120 で、2時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc (5 mL x 2) および H₂O (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 x 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN]) により精製し、実施例14を得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₀H₁₁Cl₂N₅O₃), m/z 440.0, LCMS実測値 m/z 440.0;
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

【0183】

実施例15

2-(3,5-ジクロロ-4-((4-メチルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

10

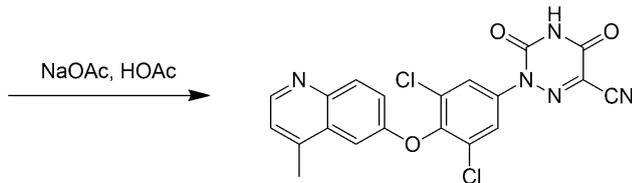
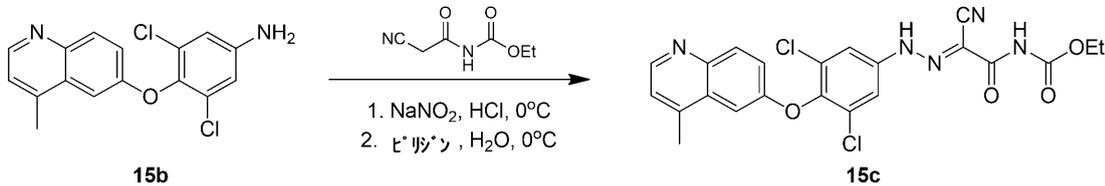
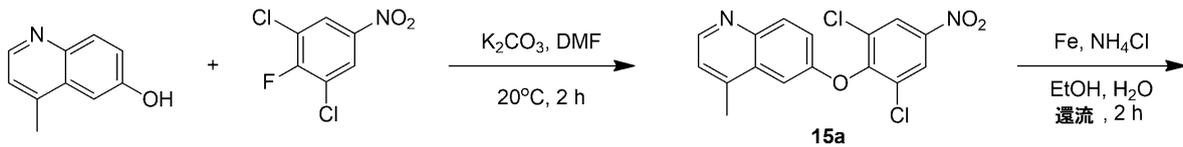
20

30

40

50

【化 9 1】



実施例 15

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 4 - メチルキノリン (15 a) の合成
 4 - メチルキノリン - 6 - オール (40 mg、251.28 μmol) の DMF (3 mL) の混合物に、N₂下、K₂CO₃ (52.09 mg、376.92 μmol)、および
 1,3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (58.04 mg、276.41 μmol) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、水 (5 mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、15 aを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₃) , m/z 349.0, LCMS実測値 m/z 349.0;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 3.4, 20.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

【 0 1 8 4 】

3,5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (15 b) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 4 - メチルキノリン (15 a) (70 mg、200.48 μmol) の EtOH (3 mL) の混合物に、N₂下、NH₄Cl (53.62 mg、1.00 mmol) の H₂O (0.5 mL) 液、および、Fe (55.98 mg、1.00 mmol) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。LCMSは、15 b が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) で希釈した。水相を、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (15 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、15 bを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₆H₁₂Cl₂N₂O) , m/z 319.0, LCMS実測値 m/z 319.0;

10

20

30

40

50

【0185】

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (15c) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (15b) (30 mg, 93.99 μmol) の、HCl (0.5 mL) および H₂O (1 mL) の混合物に、N₂ 下、0 で、NaNO₂ (8.43 mg, 122.19 μmol) を加えた。混合物を、0 で、0.5 時間、攪拌し、次いで、得られた混合物を、N₂ 下、0 で、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (16.14 mg, 103.39 μmol) の Py (0.5 mL) および H₂O (1 mL) の溶液に加え、混合物を、0 で、さらに 0.5 時間、攪拌した。TLC および LCMS は、15b が完全に消費されたことを示し、所望の MS の 1 つの主要なピークが検出された。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥し、15c を得た。

10

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₅O₄), m/z 486.1, LCMS 実測値 m/z 486.1.

【0186】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 15) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (15c) (45.71 mg, 93.99 μmol) の、HOAc (2 mL) の混合物に、N₂ 下、NaOAc (38.55 mg, 469.97 μmol) を加えた。混合物を、120 で、2.5 時間、攪拌した。LCMS は、15c が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep - HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 x 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN]) により精製し、実施例 15 を得た。

20

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₂₀H₁₁Cl₂N₅O₃), m/z 440.0, LCMS 実測値 m/z 439.9.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 2.55 (s, 3H).

【0187】

実施例 16

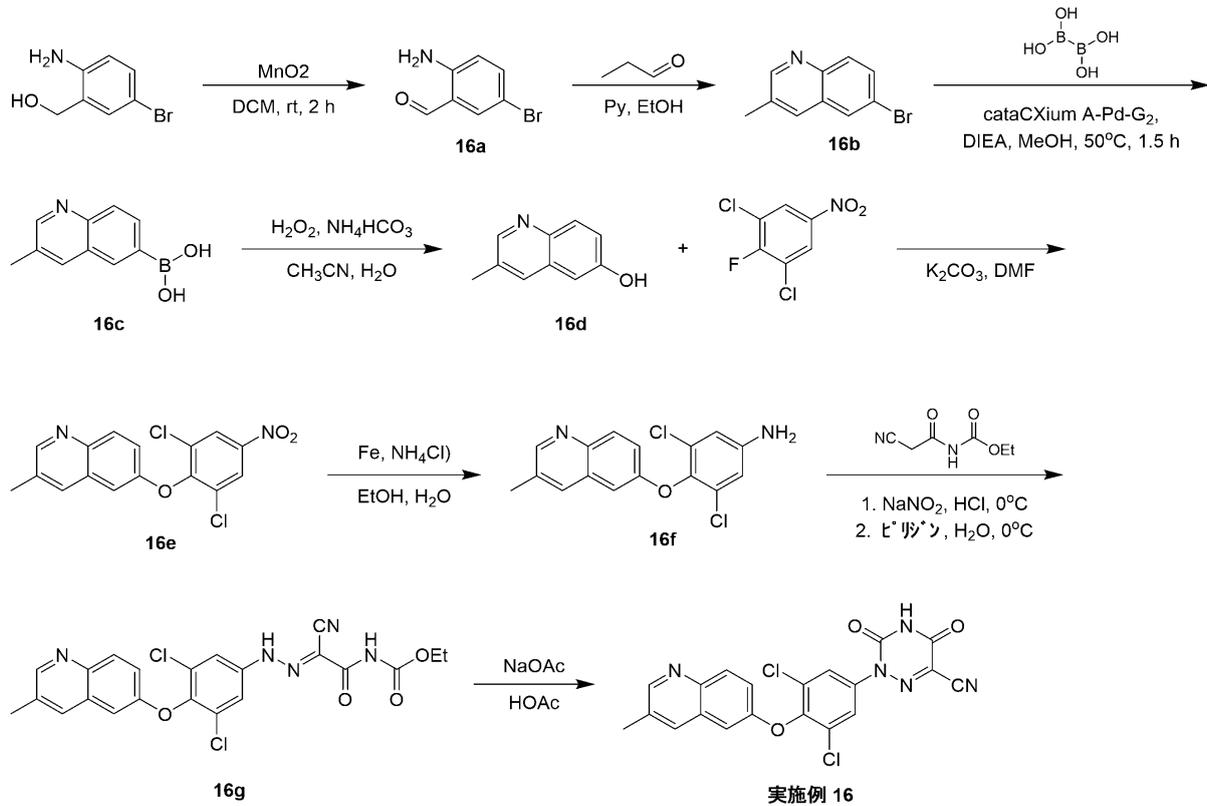
2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

30

40

50

【化 9 2】



2 - アミノ - 5 - ブロモベンズアルデヒド (1 6 a) の合成

(2 - アミノ - 5 - ブロモフェニル) メタノール (2 0 0 m g 、 9 8 9 . 8 6 μ m o l) の D C M (1 0 m L) の溶液に、 M n O ₂ (5 1 6 . 3 3 m g 、 5 . 9 4 m m o l) を加えた。次いで、混合物を、 2 0 で、 1 6 時間、攪拌した。 T L C は、反応が終了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、 1 6 a を得た。

【 0 1 8 8 】

6 - ブロモ - 3 - メチルキノリン (1 6 b) の合成

2 - アミノ - 5 - ブロモベンズアルデヒド (1 6 a) (5 0 m g 、 2 4 9 . 9 6 μ m o l) の E t O H (2 m L) の溶液に、 5 5 で、 P y r (4 3 . 5 0 m g 、 5 4 9 . 9 1 μ m o l 、 4 4 . 3 9 μ L) を、滴下して加え、 0 . 5 時間、攪拌し、次いで、プロパナール (2 1 . 7 8 m g 、 3 7 4 . 9 4 μ m o l 、 2 7 . 2 9 μ L) を、混合物に加えた。混合物を、 9 0 に加熱し、 1 6 時間、攪拌した。 T L C は、 1 6 a が完全に消費されたことを示し、多くの新たなスポットが形成された。 L C M S は、所望の M S が検出されたことを示した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (1 0 m L × 2) および H ₂ O (5 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 P r e p - T L C (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、 1 6 b を得た。

¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 8 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 1 - 7 . 9 6 (m , 2 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H) , 2 . 5 4 (s , 3 H) .

【 0 1 8 9 】

(3 - メチルキノリン - 6 - イル) ボロン酸 (1 6 c) の合成

6 - ブロモ - 3 - メチルキノリン (1 6 b) (2 5 m g 、 1 1 2 . 5 7 μ m o l) の M e O H (2 m L) の混合物に、 N ₂ 下、ジボロン酸 (hypodiboric acid) (3 0 . 2 8 m g 、 3 3 7 . 7 1 μ m o l) 、 D I P E A (4 3 . 6 5 m g 、 3 3 7 . 7 1 μ m o l 、 5 8 . 8 2 μ L) 、 および、 [2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] - クロロ - パラジウム ; ピス (1 - アダマンチル) - プチル - ホスファン (7 5 2 . 6 9 μ g 、 1 . 1 3 μ m

10

20

30

40

50

o 1) を、加えた。混合物を、50 で、1.5時間、攪拌した。LCMSは、16bが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、MeOH (5 mL x 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、16cを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}BNO_2$), m/z 188.0, LCMS実測値 m/z 188.1.

【0190】

3 - メチルキノリン - 6 - オール (16d) の合成

(3 - メチルキノリン - 6 - イル) ボロン酸 (16c) (20 mg, 106.95 μ mol) の、 H_2O (1 mL) および CH_3CN (2 mL) の混合物に、 N_2 下、アンモニア; 炭酸 (8.45 mg, 106.95 μ mol, 8.81 μ L) および H_2O_2 (24.25 mg, 213.90 μ mol, 20.55 μ L, 30% 純度) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、攪拌した。TLCは、16cが完全に消費されたことを示し、多くの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。混合物を、 $NaHSO_3$ (10 mL) に注ぎ、10分、攪拌した。水相を、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO_2 , 酢酸エチル: 石油エーテル) により精製し、16dを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{10}H_9NO$), m/z 160.0, LCMS実測値 m/z 160.1.

【0191】

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - メチルキノリン (16e) の合成 20

3 - メチルキノリン - 6 - オール (16d) (10 mg, 62.82 μ mol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (14.51 mg, 69.10 μ mol) の、DMF (2 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (13.02 mg, 94.23 μ mol) を加えた。混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、20 で、1時間、攪拌した。TLCは、16dが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。混合物を、酢酸エチル (15 mL) および H_2O (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL x 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、16eを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{10}Cl_2N_2O_3$), m/z 349.0, LCMS実測値 m/z 349.0. 30

【0192】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (16f) の合成

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - メチルキノリン (16e) (10 mg, 28.64 μ mol) の、EtOH (2 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、Fe (8.00 mg, 143.20 μ mol)、および、 NH_4Cl (7.66 mg, 143.20 μ mol) を、加えた。混合物を、80 で、1時間、攪拌した。TLCは、16eが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。LCMSは、所望のMSを示した。懸濁液を、セライトのパッドで濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 mL x 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (10 mL x 2) および H_2O (3 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL x 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、16fを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O$), m/z 319.0, LCMS実測値 m/z 319.1; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.63 - 8.86 (m, 1H), 8.11 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.92 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 6.86 - 6.89 (m, 1H), 6.72 - 6.75 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

【0193】

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (16g) の 50

合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (1.6 f) (5 mg, 15.66 μmol) の、HCl (0.5 mL) および H₂O (1 mL) の溶液に、0 で、NaNO₂ (1.41 mg, 20.36 μmol) を加え、混合物を、0 で、0.5 時間、撹拌した。次いで、混合物を、0 で、エチル N - (2 - シアノアセチル) カルバメート (2.69 mg, 17.23 μmol) の H₂O (1 mL) および Pyr (0.5 mL) の液に加えた。次いで、反応混合物を、0 で、さらに 0.5 時間、撹拌した。LCMS は、1.6 f が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。懸濁液を濾過し、次いで、H₂O (5 mL \times 3) で洗浄した。濾過ケーキを、減圧下で濃縮し、1.6 g を得た。

10

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₅O₄) , m/z 486.0, LCMS 実測値 m/z 486.1. 【 0 1 9 4 】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 16) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (1.6 g) (5 mg, 10.28 μmol) の、HOAc (1.5 mL) の溶液に、NaOAc (4.22 mg, 51.41 μmol) を、加えた。混合物を、120 で、2.5 時間、撹拌した。LCMS は、1.6 g が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μm ; 移動相 : [水 (0.2 % FA) - MeCN]) により精製し、実施例 16 を得た。

20

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₁₆H₁₂Cl₂N₂O) , m/z 440.0, LCMS 実測値 m/z 439.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

【 0 1 9 5 】

実施例 17

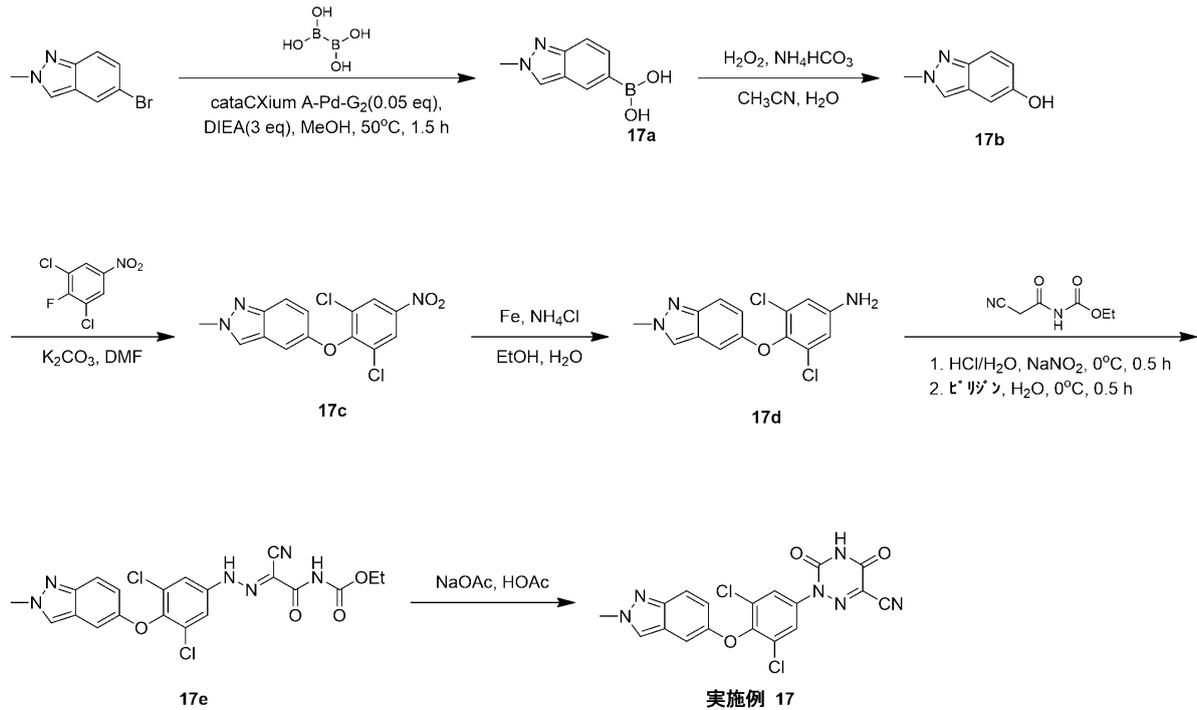
2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

30

40

50

【化 9 3】



10

20

(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)ボロン酸(17a)の合成

5-プロモ-2-メチル-2H-インダゾール(150 mg、710.70 μmol)、ジボロン酸(hypodiboric acid)(191.14 mg、2.13 mmol)、DIEA(275.55 mg、2.13 mmol、371.37 μL)、および、cataCXium A-Pd-G2(4.75 mg、7.11 μmol)の、MeOH(4 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雰囲気下、50 で、1時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、17aを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₈H₉BN₂O₂), m/z 177.0, LCMS実測値 m/z 177.1.

30

【0196】

2-メチル-2H-インダゾール-5-オール(17b)の合成

(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)ボロン酸(17a)(120 mg、681.90 μmol)の、ACN(2 mL)の溶液に、NH₄HCO₃(53.91 mg、681.90 μmol、56.15 μL)のH₂O(1 mL)の溶液、および、H₂O₂(154.63 mg、1.36 mmol、131.04 μL、30%純度)を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、17aが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、EtOAc(20 mL)およびNa₂SO₃(10 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-TLC(SiO₂、DCM:MeOH)により精製し、17bを得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₈H₈N₂O), m/z 149.0, LCMS実測値 m/z 149.1; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

【0197】

5-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2H-インダゾール(17c)の合成

2-メチル-2H-インダゾール-5-オール(17b)(50 mg、337.47 μmol)、1,3-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン(77.95 mg、3

50

71.22 μmol)、 K_2CO_3 (69.96 mg、506.20 μmol) の、DMF (2 mL) の混合物を、 N_2 雰囲気下、20 で、1時間、撹拌した。TLCは、17cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物に、 H_2O (2 mL) を加えた。混合物を濾過し、濾過ケーキを、5 mL の H_2O で洗浄し、真空下で乾燥し、17cを得た。

MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$), m/z 338.0, LCMS実測値 m/z 338.0; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.33 (s, 2H) 7.75 (s, 1H) 7.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) 7.16 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) 4.20 (s, 3H).

【0198】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (17 d) の合成

10

5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチル - 2 H - インダゾール (17 c) (100 mg、295.73 μmol)、Fe (82.58 mg、1.48 mmol)、 NH_4Cl (79.09 mg、1.48 mmol) の、EtOH (2 mL) の混合物を、 N_2 雰囲気下、80 で、1時間、撹拌した。LCMSは、17cが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、5 mL の H_2O で洗浄し、真空下で乾燥し、17dを得た。

MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$), m/z 308.0, LCMS実測値 m/z 308.0.

【0199】

20

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (17 e) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) アニリン (17 d) (40 mg、129.80 μmol) の、HCl (0.5 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、0 で、 NaNO_2 (11.64 mg、168.74 μmol) を加えた。混合物を、0 で、10分、撹拌した。次いで、混合物を、0 で、エチル N - (2 - シアノアセチル) カルバメート (22.29 mg、142.78 μmol) の、 H_2O (1 mL) および Pyr (0.5 mL) の溶液に、加えた。反応混合物を、0 で、さらに10分、撹拌した。LCMSは、17dが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを、10 mL の H_2O で洗浄し、真空下で乾燥し、17eを得た。

30

MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), m/z 475.0, MS実測値 m/z 475.1.

【0200】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 17) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (17 e) (60 mg、126.24 μmol) の HOAc (2 mL) の溶液に、 NaOAc (51.78 mg、631.20 μmol) を加えた。混合物を、120 で、2時間、撹拌した。LCMSは、17eが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、prep- HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 x 25 x 10 μm ; 移動相 : [水 (0.2% FA) - MeCN]) により精製し、実施例 17を得た。

40

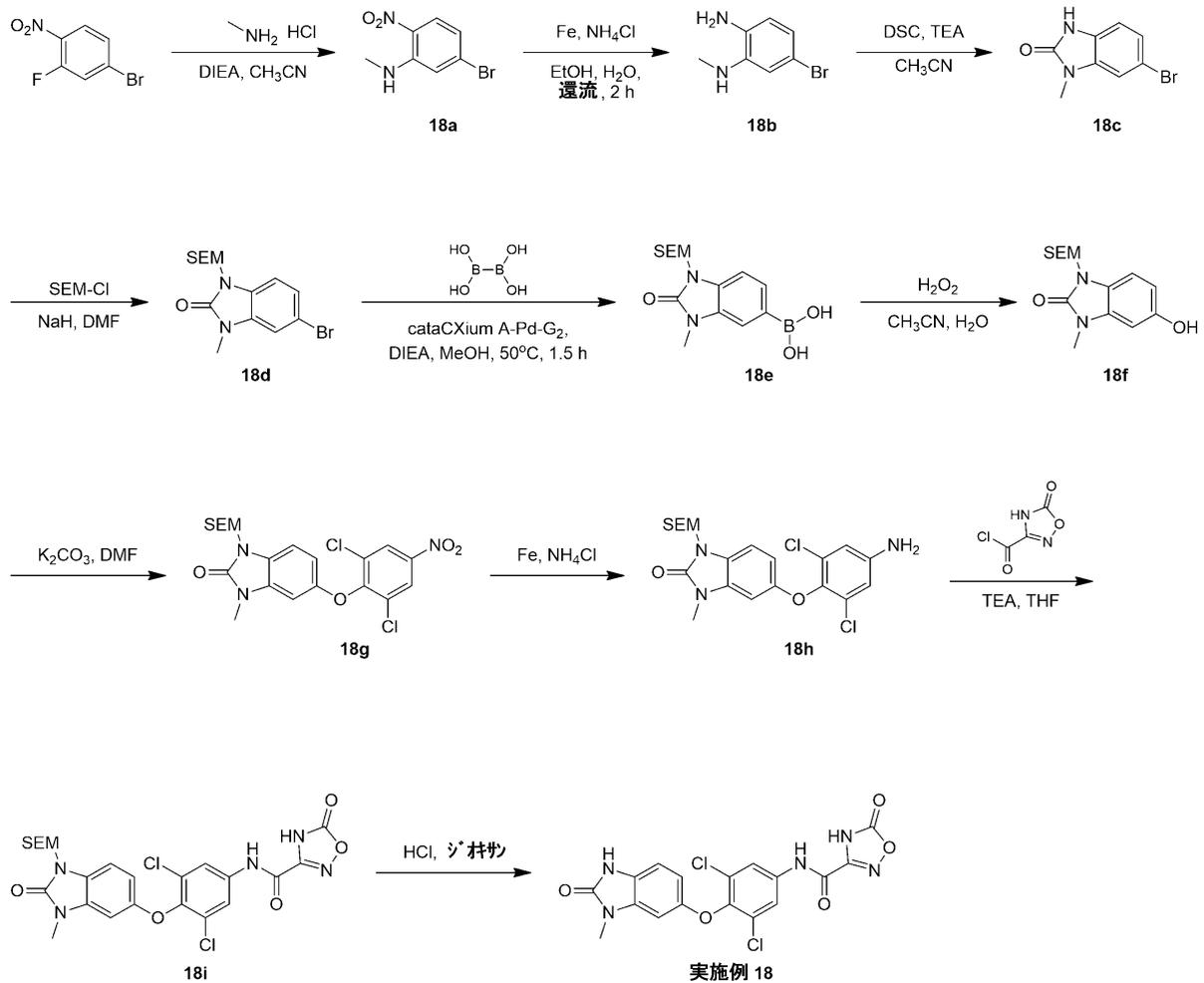
MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$), m/z 429.0, LCMS実測値 m/z 429.0; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H).

【0201】

50

実施例 18

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド
【化 9 4】



5 - ブロモ - N - メチル - 2 - ニトロアニリン (1 8 a) の合成

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (2 g , 9 . 0 9 m m o l) 、 および、メチルアミン (2 . 4 7 g , 3 6 . 5 3 m m o l 、 H C l) の C H ₃ C N (5 0 m L) の溶液に、DIEA (5 . 8 7 g , 4 5 . 4 6 m m o l 、 7 . 9 2 m L) を加えた。次いで、混合物を、60 で、12時間、攪拌した。TLCは、反応が終了したことを示した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc (5 0 m L + 2 0 m L) および H ₂ O (2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、18aを得た。

【0202】

5 - ブロモ - N 1 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 8 b) の合成

5 - ブロモ - N - メチル - 2 - ニトロアニリン (1 8 a) (1 . 8 g , 7 . 7 9 m m o l) の、EtOH (3 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) の溶液に、NH₄Cl (2 . 0 8 g , 3 8 . 9 5 m m o l) 、 および、鉄粉末 (2 . 1 8 g , 3 8 . 9 5 m m o l) を、加えた。次いで、混合物を、80 で、16時間、攪拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、18bを得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C ₇ H ₉ B r N ₂) , m / z 2 0 1 . 0 , LCMS実測値 m / z 2 0 1 . 0 .

【0203】

10

20

30

40

50

6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (1 8 c) の合成

5 - ブロモ - N 1 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 8 b) (1 . 2 g , 5 . 9 7 mmol) の、CH₃CN (3 0 mL) の溶液に、TEA (1 . 8 1 g , 1 7 . 9 0 mmol , 2 . 4 9 mL)、および、DSC (1 . 6 8 g , 6 . 5 7 mmol) を加えた。次いで、混合物を、20 で、16時間、攪拌した。TLCは、反応が終了したことを示した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、H₂O (1 5 mL) およびEtOAc (1 5 mL) で希釈した。混合物を濾過し、固体を収集した。固体を、EtOAc (5 mL × 5) で抽出し、真空下で乾燥し、18cを得た。

【 0 2 0 4 】

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (1 8 d) の合成

6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (1 8 c) (1 . 1 g , 4 . 8 4 mmol) のDMF (1 5 mL) の混合物に、20 で、NaH (2 1 3 . 1 4 mg , 5 . 3 3 mmol , 6 0 % 純度) を加えた。次いで、混合物を、20 で、10分、攪拌した。次いで、SEM-Cl (8 8 8 . 4 6 mg , 5 . 3 3 mmol) を、混合物に滴下して加えた。次いで、混合物を、20 で、10分、攪拌した。TLCは、出発物質が消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。混合物を、H₂O (4 5 mL) に加え、EtOAc (2 0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、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) により精製し、18dを得た。

¹H NMR (4 0 0 MHz , クロロホルム-d) ppm 7.27 (s , 1 H) , 7.23 (dd , J = 8.4 , 1.8 Hz , 1 H) , 7.13 (d , J = 1.8 Hz , 1 H) , 7.04 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 5.30 (s , 2 H) , 3.55 - 3.64 (m , 2 H) , 3.41 (s , 3 H) , 0.95 - 0.97 (m , 1 H) , 0.88 - 0.94 (m , 2 H) , - 0.05 - 0.00 (m , 8 H) .

【 0 2 0 5 】

(3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (1 8 e) の合成

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (1 8 d) (2 0 0 mg , 5 5 9 . 7 3 μmol)、および、ジボロン酸 (hypodiboric acid) (1 5 0 . 5 4 mg , 1 . 6 8 mmol) の、MeOH (5 mL) の混合物に、N₂下、DIEA (2 1 7 . 0 2 mg , 1 . 6 8 mmol , 2 9 2 . 4 8 μL)、および、cataCXium A - Pd - G 2 (3 . 7 4 mg , 5 . 6 0 μmol) を加えた。混合物を、50 で、1.5時間、攪拌した。LCMSは、18dが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得て、18eを得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₄H₂₃BN₂O₄Si) , m/z 323.2 , LCMS実測値 m/z 323.1

【 0 2 0 6 】

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (1 8 f) の合成

(3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (1 8 e) (1 3 0 mg , 4 0 3 . 4 3 μmol) の、CH₃CN (2 mL) の混合物に、N₂下、NH₄HCO₃ (3 1 . 8 9 mg , 4 0 3 . 4 3 μmol , 3 3 . 2 2 μL) のH₂O (1 mL) 液、および、H₂O₂ (9 1 . 4 8 mg , 8 0 6 . 8 5 μmol , 7 7 . 5 3 μL , 3 0 % 純度) を加えた。混合物を、25 で、2時間、攪拌した。反応混合物を、NaHSO₃ (1 0 mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (3 0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (2 0 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、18fを得た。

10

20

30

40

50

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₁₄H₂₂N₂O₃Si), m/z 295.1, LCMS実測値 m/z 295.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.03 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 2H), 5.31 - 5.27 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 3H), -0.02 - -0.05 (m, 9H).

【0207】

5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン (18g) の合成

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン (18f) (130mg, 441.55 μmol) の、DMF (3mL) の混合物に、N₂下、K₂CO₃ (91.54mg, 662.32 μmol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (101.99mg, 485.70 μmol) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、18fが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示し、多くの新たなスポットが形成された。残渣を、水 (5mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (15mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル) により精製し、18gを得た。

10

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₀H₂₃Cl₂N₃O₅Si), m/z 484.1, LCMS実測値 m/z 484.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.34 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.02 - 0.82 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

20

【0208】

5 - (4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン (18h) の合成

5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン (18g) (100mg, 206.44 μmol) の、EtOH (4mL) の混合物に、N₂下、Fe (57.64mg, 1.03mmol)、および、NH₄Cl (55.21mg, 1.03mmol) のH₂O (1mL) の液を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークが検出された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (10mL) および水 (10mL) で希釈した。水相を、酢酸エチル (20mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (15mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、18hを得た。

30

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₀H₂₅Cl₂N₃O₃Si), m/z 454.1, LCMS実測値 m/z 454.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.60 - 6.58 (m, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.71 - 3.50 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.02 - 0.82 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

40

【0209】

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (18i) の合成

5 - (4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン (18h) (20mg, 44.01 μmol) の、THF (1.5mL) の混合物に、N₂下、TEA (13.36mg, 132.04 μmol, 18.38 μL)、および、

50

5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (6 . 5 4 mg、44 . 01 μmol) を、加えた。混合物を、20 で、20分、撹拌した。LCMSは、18hが完全に消費されたことを示し、所望のMSの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、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]) により精製し、18iを得た。MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₆Si), m/z 566.1, LCMS実測値 m/z 566.2; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.38 (m, 3H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), -0.01 - -0.07 (m, 9H).

10

【0210】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 18) の合成

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (18i) (8 . 5 mg、15 . 01 μmol) の、ジオキサン (0 . 5 mL) の混合物に、N₂下、HCl (2 mL) を加えた。混合物を、65 で、6時間、撹拌した。LCMSは、18iが消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]) により精製し、実施例 18を得た。

20

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₅), m/z 436.0, LCMS実測値 m/z 435.9; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.02 - 7.94 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.35 (s, 3H).

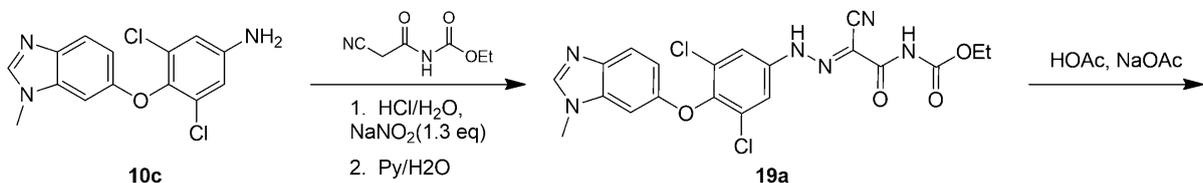
【0211】

実施例 19

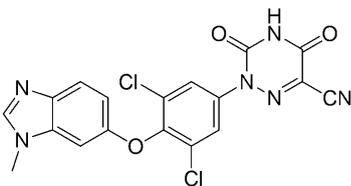
2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

30

【化95】



40



実施例 19

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (19 a) の合成

50

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 0 c) (2 0 m g , 6 4 . 9 μ m o l) の H C l (0 . 5 m L) の混合物に、N₂下、0 で、NaNO₂ (5 . 8 2 m g , 8 4 . 4 μ m o l) の H₂O (1 m L) の液を加えた。混合物を、0 ~ 5 で、3 0 分、攪拌し、次いで、混合物を、N₂下、0 で、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (2 0 . 3 m g , 1 3 0 μ m o l) の、Pyr (0 . 5 m L) および H₂O (1 m L) の溶液に、加えた。得られた混合物を、0 ~ 5 で、さらに 3 0 分、攪拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥し、19aを得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₂₀H₁₆Cl₂N₆O₄) , m/z 475.1, LCMS実測値 m/z 475.1. 【 0 2 1 2 】

10

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 1 9) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (1 9 a) (2 0 m g , 4 2 . 1 μ m o l) の、HOAc (2 m L) の混合物に、N₂下、NaOAc (1 7 . 3 m g , 2 1 0 μ m o l) を加えた。混合物を、1 2 0 で、3 時間、攪拌した。LCMSは、19aが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 200 x 40 mm x 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - A C N] ; 2 0 % - 6 0 % , 1 0 m i n) により精製し、実施例 1 9 を得た。

20

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₈H₁₀Cl₂N₆O₃) , m/z 429.0, LCMS実測値 m/z 429.0; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D₃O D) 8 . 0 9 - 8 . 1 6 (m , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 8 8 (m , 2 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 7 (m , 1 H) , 6 . 8 6 - 7 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 8 4 (m , 3 H) .

【 0 2 1 3 】

実施例 2 0

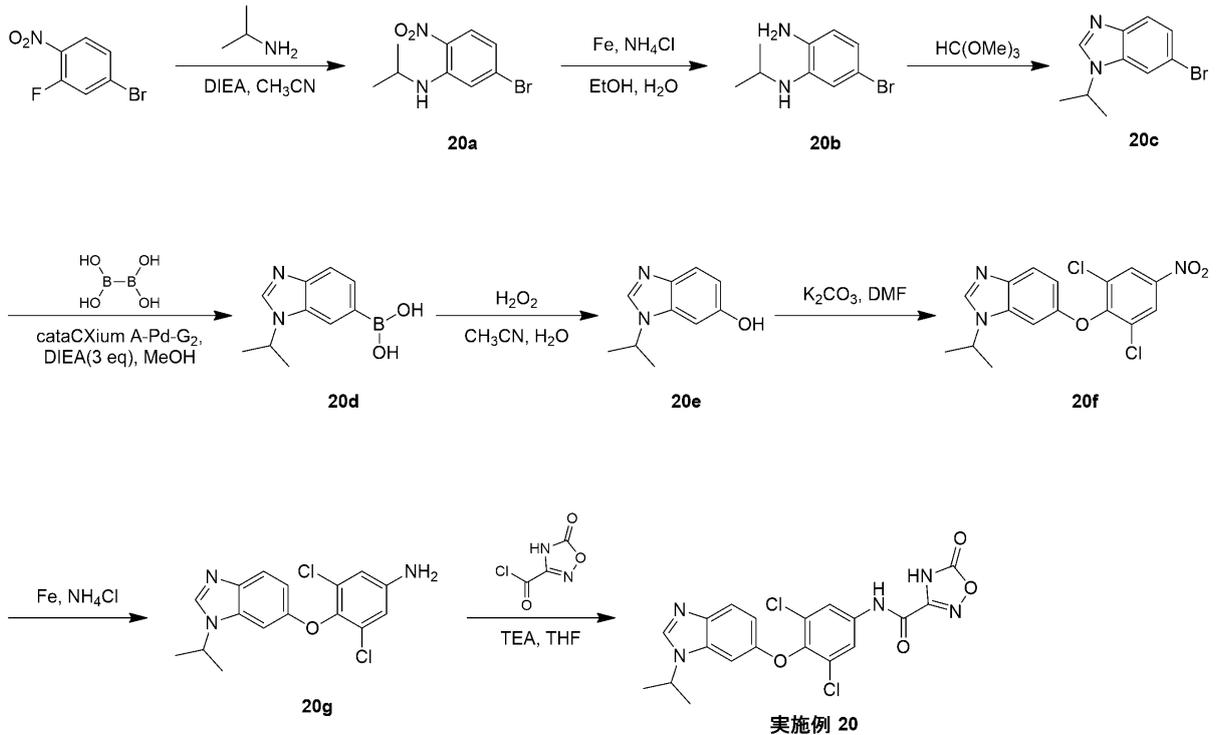
N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

30

40

50

【化 9 6】



10

20

5 - ブロモ - N - イソプロピル - 2 - ニトロアニリン (2 0 a) の合成

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (1 g 、 4 . 5 5 m m o l) 、 および、プロパン - 2 - アミン (1 . 0 7 g 、 1 8 . 2 m m o l 、 1 . 5 6 m L) の CH_3CN (2 0 m L) の混合物に、 N_2 下、DIEA (2 . 9 4 g 、 2 2 . 7 m m o l 、 3 . 9 6 m L) を加えた。混合物を、50 で、2 時間、撹拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、水 (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (3 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、2 0 a を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 0 3 (d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 9 7 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 6 . 6 8 - 6 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 3 2 - 1 . 3 6 (m , 6 H) .

【 0 2 1 4 】

5 - ブロモ - N 1 - イソプロピルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 0 b) の合成

5 - ブロモ - N - イソプロピル - 2 - ニトロアニリン (2 0 a) (1 . 3 g 、 5 . 0 2 m m o l) の EtOH (1 0 m L) の混合物に、 N_2 下、 NH_4Cl (1 . 3 4 g 、 2 5 . 1 m m o l) の H_2O (3 m L) の溶液、および、 Fe (1 . 4 0 g 、 2 5 . 1 m m o l) を、加えた。混合物を、80 で、2 時間、撹拌した。TLC は、2 0 a が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、水 (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (4 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (3 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、2 0 b を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 6 . 6 8 - 6 . 8 5 (m , 2 H) , 6 . 4 8 - 6 . 6 8 (m , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 9 9 - 3 . 4 1 (m , 2 H) , 1 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 2 4 (s , 3 H) .

【 0 2 1 5 】

6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 0 c) の合成

5 - ブロモ - N 1 - イソプロピルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 0 b) (1 . 1 g 、 4 . 8 0 m m o l) 、 および $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (1 2 m L) の混合物を、 N_2 下、100 で、2 時間、撹拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル) は、2 0 b が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し

50

、20cを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (s, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 4.54 - 4.63 (m, 1H), 1.57 - 1.65 (d, 6H).

【0216】

イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ボロン酸 (20d) の合成
6 - プロモ - 1 - イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (20c) (1g、
4.18 mmol) の、MeOH (6 mL) の混合物に、 N_2 下、ジボロン酸 (hypodiboric acid) (1.12g、
12.6 mmol)、DIEA (1.62g、12.6 mmol、2.19 mL)、および、catamount A - Pd - G2 (28.0 mg、
41.8 μmol) を、加えた。混合物を、50 で、0.5時間、撹拌した。TLCは、
20cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物
を、濾過し、減圧下で濃縮し、20dを得た。

10

【0217】

イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (20e) の合成
イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ボロン酸 (20d) (8
53 mg、4.18 mmol) の、 CH_3CN (10 mL) の混合物に、 N_2 下、 NH_4HCO_3 (330 mg、
4.18 mmol、344 μL) の H_2O (3 mL) の液、および
、 H_2O_2 (948 mg、8.36 mmol、803 μL 、30%純度) を、加えた。混
合物を、25 で、1時間、撹拌した。LCMSは、20dが完全に消費されたことを示
し、所望のMSが検出された。残渣を、 NaHSO_3 (20 mL) に注いだ。水相を、酢
酸エチル (30 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (20 mL \times 2) で洗浄
し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、20eを得た。

20

MS mass計算値： $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$)、 m/z 177.1, LCMS実測値 m/z 177.1.

【0218】

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - イソプロピル - 1H - ベンゾ [d]
イミダゾール (20f) の合成

1 - イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (20e) (640
mg、3.63 mmol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベ
ンゼン (839 mg、4.00 mmol) の、DMF (10 mL) の混合物に、 N_2 下、
 K_2CO_3 (753 mg、5.45 mmol) を、加えた。混合物を、25 で、1時間
、撹拌した。TLCは、20eが完全に消費されたことを示し、多くの新たなスポットが
形成された。反応混合物を、水 (15 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL \times 3) で抽出
した。合わせた有機相を、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過
し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、20fを得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.45 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz,
1H), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 2.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 8H), 4.6
2 - 4.72 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

【0219】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 -
イル) オキシ) アニリン (20g) の合成

40

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - イソプロピル - 1H - ベンゾ
[d] イミダゾール (20f) (500 mg、1.37 mmol) の、EtOH (8 mL)
の混合物に、 N_2 下、 NH_4Cl (365 mg、6.83 mmol) の H_2O (2 mL)
の溶液、および、Fe (381 mg、6.83 mmol) を、加えた。混合物を、80
で、2時間、撹拌した。TLCは、20fが完全に消費されたことを示し、1つの新たな
スポットが形成された。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を水で洗浄し、
20gを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.18 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.82 - 6.
94 (m, 2H), 6.69 - 6.82 (m, 2H), 4.51 - 4.67 (m, 1H), 4.60 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2

50

H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0220】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 20) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (20 g) (50 mg , 149 μmol) の、THF (3 mL) の混合物に、N₂下、TEA (45.2 mg , 446 μmol , 62.1 μL)、および、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (22.1 mg , 149 μmol) を、加えた。混合物を、25 で、1時間、10 10 攪拌した。LCMSは、20 g が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、NaHCO₃ (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、水 (2 mL × 2) および酢酸エチル (2 mL × 4) で洗浄し、実施例 20 を得た。

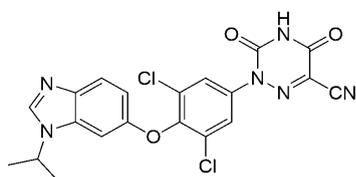
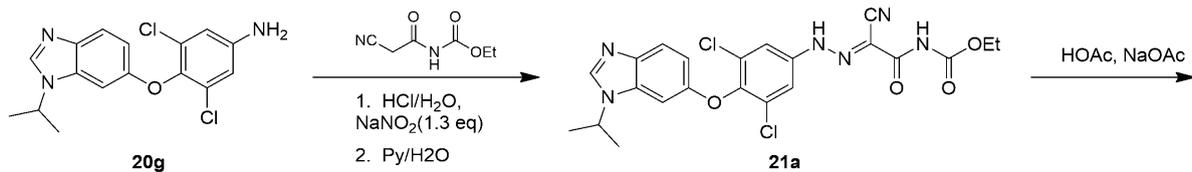
MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₄) , m/z 448.1, LCMS実測値 m/z 448.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.22 - 8.36 (m, 1H), 7.61 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 1H), 7.00 - 7.13 (m, 1H), 6.61 - 6.73 (m, 1H), 4.57 - 4.70 (m, 1H), 3.33 (br s, 94H), 1.39 - 1.54 (m, 6H).

【0221】

実施例 21

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化97】



実施例 21

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (21 a) の合成 40

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (20 g) (100 mg , 297 μmol) の、HCl (1 mL) の混合物に、NaNO₂ (26.7 mg , 387 μmol) のH₂O (2 mL) の液を加え、そして、得られた混合物を、0 ~ 5 で、0.5時間、攪拌した。次いで、反応混合物を、N₂下、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (92.9 mg , 595 μmol) の、Py (1 mL) およびH₂O (2 mL) の混合物に加えた。最終の混合物を、0 ~ 5 で、さらに0.5時間、攪拌した。LCMSは、20 g が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥 50

し、21aを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₂₂H₂₀Cl₂N₆O₄)，m/z 503.1，LCMS実測値 m/z 503.1。

【0222】

2-(3,5-ジクロロ-4-((1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例21)の合成

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(21a)(100mg、199μmol)の、HOAc(4mL)の混合物に、N₂下、NaOAc(81.5mg、993μmol)を加えた。混合物を、120で、3時間、撹拌した。LCMSは、21aが完全に消費されたことを示し、所望のMSの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、残渣を得た。残渣を、prep-HPLC(カラム：Phenomenex Luna C18 200×40mm×10μm；移動相：[水(0.2%FA)-ACN])により精製し、実施例21を得た。

10

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₂₀H₁₄Cl₂N₆O₃)，m/z 457.1，LCMS実測値 m/z 456.9；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 - 7.00 (m, 1H), 4.63 - 4.72 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 1.90 - 2.01 (m, 1H), 1.63 - 1.65 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 5H)。

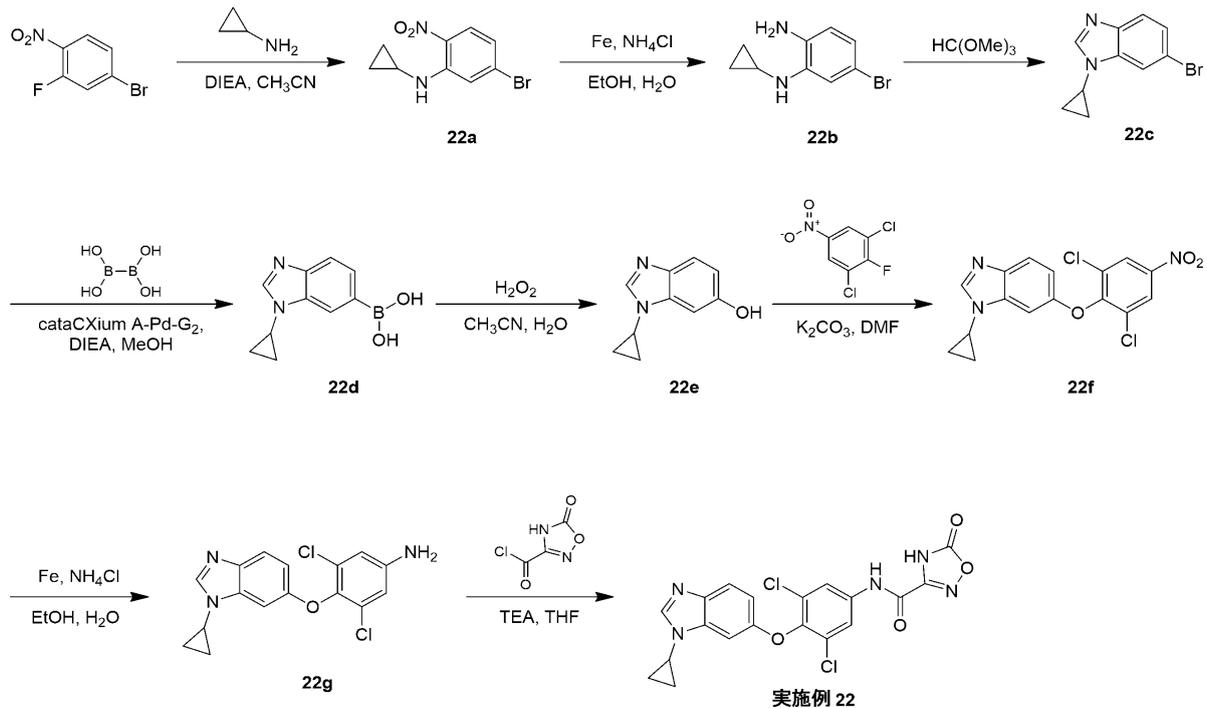
20

【0223】

実施例22

N-(3,5-ジクロロ-4-((1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【化98】



30

40

5-プロモ-N-シクロプロピル-2-ニトロアニリン(22a)の合成

4-プロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(2g、9.09mmol)、およびシクロプロパンアミン(2.08g、36.36mmol、2.52mL)の、CH₃CN(10mL)の混合物に、N₂下、DIEA(5.87g、45.45mmol、7

50

92 mL)を加えた。混合物を、50 で、1時間、撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(20 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、22aを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 7H), 3.01 (br s, 2H), 2.27 - 2.36 (m, 1H), 0.57 - 0.70 (m, 2H), 0.28 - 0.38 (m, 2H).

【0224】

5 - ブロモ - N1 - シクロプロピルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (22b) の合成

5 - ブロモ - N - シクロプロピル - 2 - ニトロアニリン (22a) (1 g、3.89 mmol) の、EtOH (10 mL) および H₂O (2 mL) の溶液に、Fe (1.09 g、19.45 mmol)、および、NH₄Cl (1.04 g、19.45 mmol) を、加えた。混合物を、80 で、5時間、撹拌した。LCMSは、22aが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (30 mL × 2) および H₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、22bを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₉H₁₁BrN₂), m/z 227.0, LCMS実測値 m/z 227.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 6.64 - 7.36 (m, 1H), 5.85 - 6.51 (m, 2H), 2.40 - 2.87 (m, 2H), 1.28 - 2.21 (m, 1H), 0.34 - 0.85 (m, 2H), -0.33 - 0.28 (m, 1H).

【0225】

6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (22c) の合成

5 - ブロモ - N1 - シクロプロピルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (22b) (800 mg、3.52 mmol) の、HC(OMe)₃ (5 mL) の溶液を、100 で、2時間、撹拌した。LCMSは、22bが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、真空下で濃縮した。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) により精製し、22cを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₀H₉BrN₂), m/z 237.0, LCMS実測値 m/z 237.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 7.29 - 7.60 (m, 5H), 1.16 - 1.33 (m, 4H), 1.04 - 1.14 (m, 4H).

【0226】

(1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ボロン酸 (22d) の合成

6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (22c) (420 mg、1.77 mmol) の、MeOH (10 mL) の混合物に、N₂下、ジボロン酸 (hypodiboric acid) (476.43 mg、5.31 mmol)、DIPEA (686.82 mg、5.31 mmol、925.63 μL)、および、[2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] - クロロ - パラジウム; ビス (1 - アダマンチル) - ブチル - ホスファン (11.84 mg、17.71 μmol) を、加えた。混合物を、50 で、1時間、撹拌した。LCMSは、22cが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、MeOH (5 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、22dを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₀H₁₁BN₂O₂), m/z 203.1, LCMS実測値 m/z 203.2.

【0227】

1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (22e) の合成

(1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ボロン酸 (22d) (350 mg、1.73 mmol) の、H₂O (2 mL) および CH₃CN (4 mL) の混合物に、N₂下、炭酸アンモニウム (136.97 mg、1.73 mmol、142.67 μL)、および、H₂O₂ (392.82 mg、3.47 mmol、332.9

0 μ L、30%純度)を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、22dが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、NaHSO₃(30 mL)に注ぎ、10分、撹拌した。水相を、酢酸エチル(20 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(10 mL \times 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、22eを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₀H₁₀N₂O), m/z 175.1, LCMS実測値 m/z 175.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 6.76 - 6.83 (m, 2H), 3.95 - 4.08 (m, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.11 - 1.17 (m, 2H).

【0228】

1 - シクロプロピル - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (22f) の合成

1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (22e) (300 mg、1.72 mmol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (397.80 mg、1.89 mmol) の、DMF (10 mL) の溶液に、K₂CO₃ (357.03 mg、2.58 mmol) を加えた。混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、20 で、1時間、撹拌した。LCMSおよびTLCは、22eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル(20 mL \times 2)およびH₂O (5 mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(10 mL \times 3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、22fを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃), m/z 364.0, LCMS実測値 m/z 364.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 - 8.48 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.42 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.20 - 1.26 (m, 1H), 1.10 - 1.16 (m, 2H), 0.99 - 1.08 (m, 3H).

【0229】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (22g) の合成

1 - シクロプロピル - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (22f) (410 mg、1.13 mmol) の、EtOH (10 mL) およびH₂O (3 mL) の溶液に、Fe (314.38 mg、5.63 mmol)、および、NH₄Cl (301.10 mg、5.63 mmol) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。LCMSは、22fが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 mL \times 3)で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル(15 mL \times 2)およびH₂O (5 mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(10 mL \times 3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、22gを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₆H₁₃Cl₂N₃O), m/z 334.0, LCMS実測値 m/z 334.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.80 (m, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 1.07 - 1.14 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H).

【0230】

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例22) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (22g) (25 mg、74.81 μ mol) の、THF (3 mL) の溶液に、TEA (22.71 mg、224.42 μ mol、31.24 μ L)

10

20

30

40

50

、および、5 - オキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (16 . 66 mg、112 . 21 μmol) を、加えた。混合物を、25 °C で、0 . 5 時間、撹拌した。LCMSは、22 g が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、H₂O (1 mL) およびMeOH (5 mL) でクエンチし、25 °C で、10分、撹拌した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC ((NH₄HCO₃)、カラム : Waters Xbridge BEH C18 100 × 25 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]) により精製し、実施例 22 を得た。

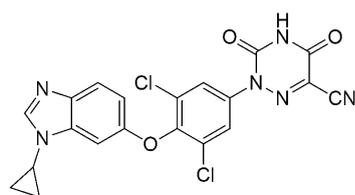
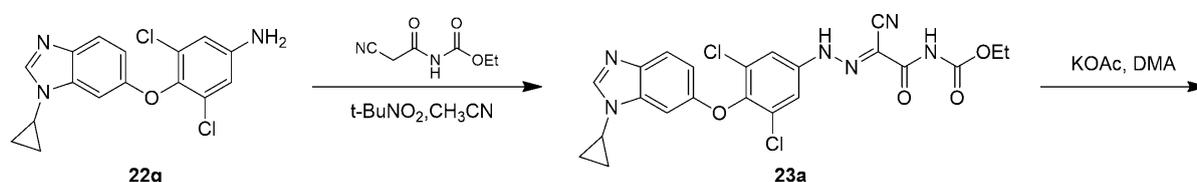
MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₆H₁₃Cl₂N₃O) , m/z 446.0, LCMS実測値 m/z 445.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.97 (br s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (td, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 0.99 - 1.06 (m, 2H), 0.93 - 0.98 (m, 2H).

【 0 2 3 1 】

実施例 23

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【 化 9 9 】



実施例 23

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (23 a) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (22 g) (30 mg、89 . 77 μmol)、および、エチル N - (2 - シアノアセチル) カルバメート (15 . 42 mg、98 . 74 μmol) の、CH₃CN (2 . 5 mL) の混合物に、0 °C で、t - BuONO (18 . 51 mg、179 . 53 μmol、21 . 35 μL) を加えた。次いで、混合物を、0 °C で、1時間、撹拌した。LCMSは、22 g が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、MeOH (5 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、23 a を得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₄) , m/z 501.0, LCMS実測値 m/z 501.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.42 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.40 (m, 4H), 4.05 (br s, 4H), 1.19 - 1.38 (m, 36H), 0.89 (br d, J = 9.6 Hz, 4H).

【 0 2 3 2 】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 2 3) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (2 3 a) (4 0 m g , 7 9 . 7 9 μ m o l) の、DMA (3 m L) の溶液に、K O A c (1 5 . 6 6 m g , 1 5 9 . 5 8 μ m o l) を加えた。混合物を、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、23aが完全に消費されたことを示し、
10
所望のMSが検出された。混合物を、撹拌しながら、10分で、H₂O (4 m L) に滴下して加えた。混合物を濾過し、濾過ケーキを、H₂O (1 m L × 3) で洗浄し、真空下で乾燥した。残渣を、Prep-HPLC; カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 2.5 mm × 5 μ m; 移動相: [水 (1 0 m M N H 4 H C O 3) - A C N] ; B % : 1 5 % - 4 5 % , 8 分) により精製し、実施例 2 3 を得た。

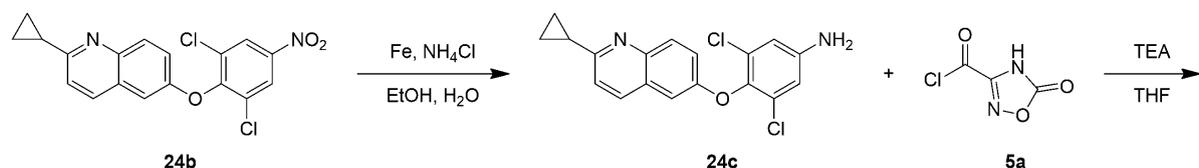
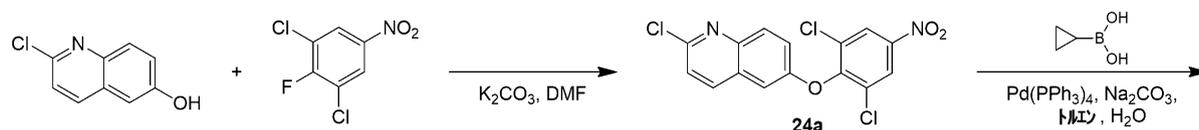
MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₀H₁₂Cl₂N₆O₃), m/z 455.0, LCMS実測値 m/z 454.9;
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 1.00 - 1.06 (m, 2H), 0.95 - 1.00 (m, 2H).

【 0 2 3 3 】

実施例 2 4

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド
20

【 化 1 0 0 】



2 - クロロ - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) キノリン (2 4 a) の合成

2 - クロロキノリン - 6 - オール (4 0 0 m g , 2 . 2 3 m m o l) 、 1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (5 6 1 . 2 1 m g , 2 . 6 7 m m o l) 、 および、K₂CO₃ (4 6 1 . 7 1 m g , 3 . 3 4 m m o l) の、DMF (1 0 m L) 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、25 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を
40
50

、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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 = 20 : 1 ~ 10 : 1) により精製し、24 a を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

【0234】

2 - シクロプロピル - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン (24 b) の合成

2 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) キノリン (24 a) (200 mg、541.15 μmol)、シクロプロピルボロン酸 (92.97 mg、1.08 mmol)、K₂CO₃ (224.37 mg、1.62 mmol)、および、Pd (PPh₃)₄ (62.53 mg、54.11 μmol) の、ジオキサン (10 mL) および H₂O (1 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 雰囲気下、100 で、16時間、撹拌した。TLC および LCMS は、反応が終了したことを示した。反応混合物を、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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 = 20 : 1 ~ 10 : 1) により精製し、24 b を得た。

MS mass 計算値：[M+H]⁺ (C₁₈H₁₂Cl₂N₂O₃), m/z, 375.0, LCMS 実測値 m/z 375.0.

【0235】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (24 c) の合成

2 - シクロプロピル - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) キノリン (24 b) (200 mg、533.04 μmol)、Fe (148.84 mg、2.67 mmol)、および、NH₄Cl (142.57 mg、2.67 mmol) の、EtOH (20 mL) および H₂O (4 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 雰囲気下、90 で、3時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮し、次いで、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、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 = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、24 c を得た。

MS mass 計算値：[M+H]⁺ (C₁₈H₁₄Cl₂N₂O), m/z, 345.0, LCMS 実測値 m/z 345.0.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 4H).

【0236】

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 24) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - [(2 - シクロプロピル - 6 - キノリル) オキシ] アニリン (24 c) (20 mg、57.93 μmol)、および、TEA (11.72 mg、115.87 μmol、16.13 μL) の、THF (2 mL) の混合物に、5 - オキソ - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (17.21 mg、115.87 μmol) を加えた。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、25 で、0.5時間、撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、所望のMS が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep - HPLC (FA 条件：カラム：Welch Xtimate C18 150 × 2

10

20

30

40

50

5 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - A C N]) により精製し、実施例 2 4 を得た。

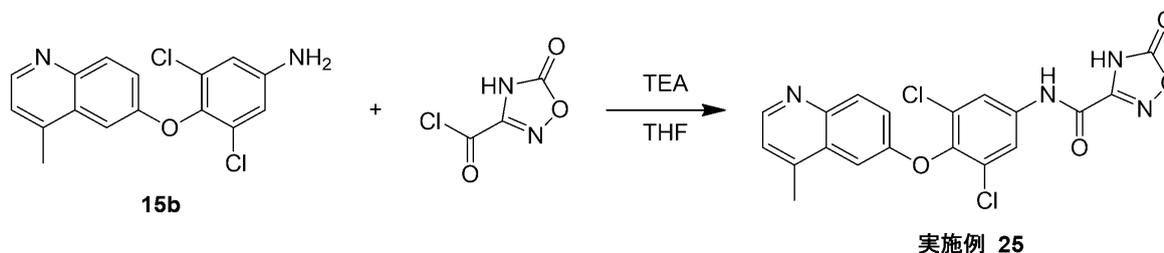
MS mass 計算値 : [M+H]⁺ (C₂₁H₁₄Cl₂N₄O₄) , m/z, 457.0, LCMS 実測値 m/z 457.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 1.08 - 1.16 (m, 4H).

【 0 2 3 7 】

実施例 2 5

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキサ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド
【 化 1 0 1 】

10



N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキサ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 2 5) の合成

20

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - メチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (1 5 b) (2 5 m g , 7 8 . 3 μ m o l) の、THF (2 m L) の混合物に、N₂下、TEA (1 5 . 9 m g , 1 5 7 μ m o l , 2 1 . 8 μ L)、および、5 - オキサ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (1 1 . 6 m g , 7 8 . 3 μ m o l) を、加えた。混合物を、2 0 °C で、1 時間、撹拌した。LCMS は、1 5 b が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。残渣を、NaHCO₃ (5 m L) に注いだ。水相を、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した

30

粗製の生成物を、DCM (2 m L × 1) および酢酸エチル (2 m L × 3) で洗浄し、実施例 2 5 を得た。
MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₁₉H₁₂Cl₂N₄O₄) , m/z 431.0, LCMS 実測値 m/z 430.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.16 - 11.29 (m, 1H), 8.57 - 8.74 (m, 1H), 8.07 - 8.20 (m, 2H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 6.18 - 6.23 (m, 1H), 5.74 - 5.77 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.55 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).

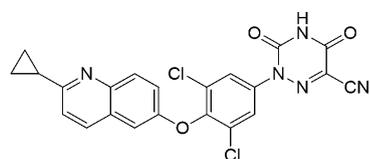
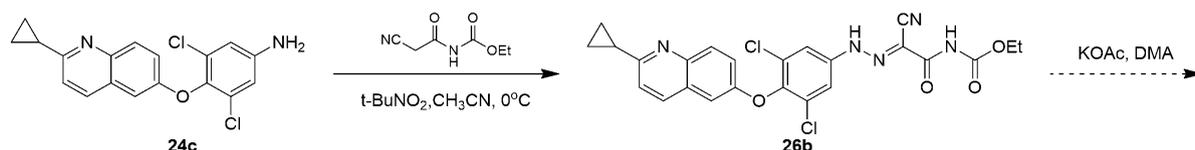
【 0 2 3 8 】

実施例 2 6

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキサ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

40

【化 1 0 2】



実施例 26

10

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((2-シクロプロピルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(26b)の合成

3,5-ジクロロ-4-[(2-シクロプロピル-6-キノリル)オキシ]アニリン(24c)(40mg、115.87 μ mol)、および、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(90.46mg、579.34 μ mol)の、CH₃CN(3mL)の溶液に、0 で、亜硝酸tert-ブチル(23.90mg、231.73 μ mol、27.56 μ L)を滴下して加え、得られた混合物を、0 で、1時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、26bを得た。

20

MS mass計算値：[M+H]⁺(C₂₄H₁₉Cl₂N₅O₄)、m/z、512.1、LCMS実測値 m/z 512.1.

【0239】

2-(3,5-ジクロロ-4-((2-シクロプロピルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例26)の合成

エチルN-[(2E)-2-シアノ-2-[[3,5-ジクロロ-4-[(2-シクロプロピル-6-キノリル)オキシ]フェニル]ヒドラゾノ]アセチル]カルバメート(26b)(60mg、117.11 μ mol)、および、KOAc(22.99mg、234.22 μ mol)の、DMA(4mL)の混合物を、脱気し、N₂で3回パーージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC(TFA条件：カラム：Welch Xtimate C18 150 \times 25mm \times 5 μ m；移動相：[水(0.2%FA)-ACN])により精製し、実施例26を得た。

30

MS mass計算値：[M+H]⁺(C₂₂H₁₃Cl₂N₅O₃)、m/z、466.0、LCMS実測値 m/z 466.0；¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.03(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83(s, 2H), 7.50(dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00(d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.30(m, 1H), 1.04 - 1.17(m, 4H).

40

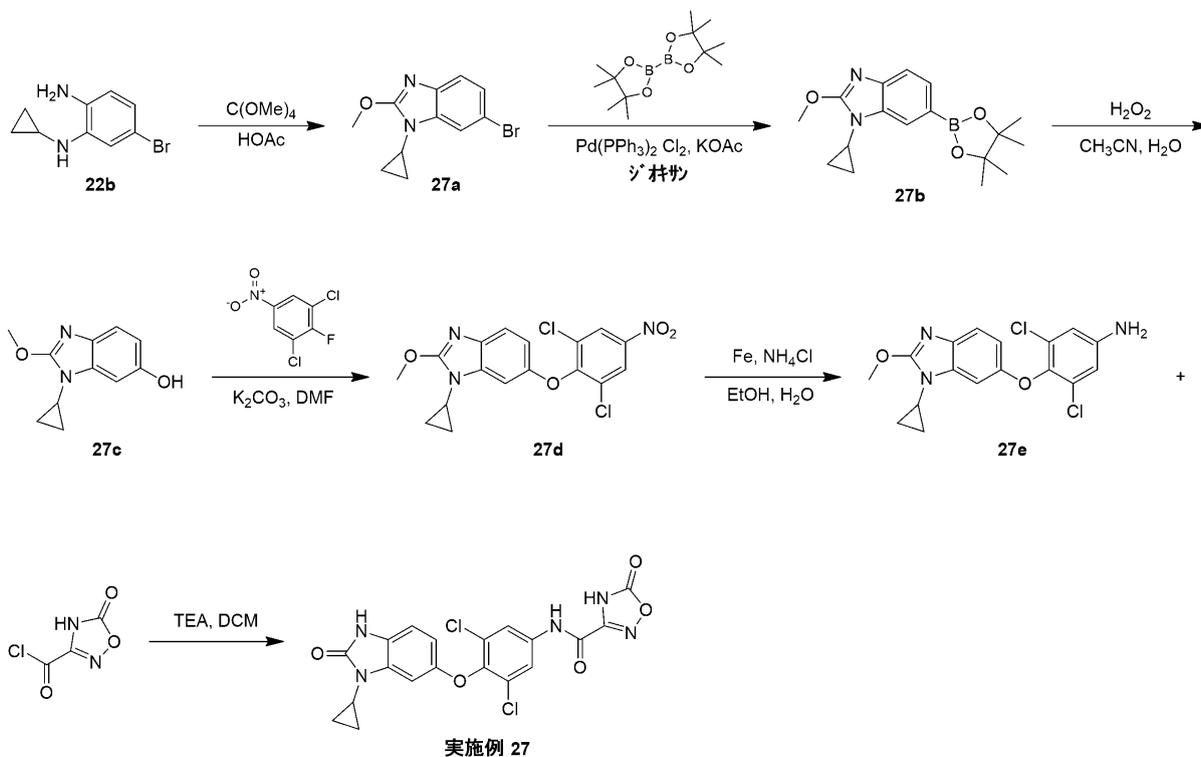
【0240】

実施例 27

N-(3,5-ジクロロ-4-((3-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

50

【化 1 0 3】



6 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 7 a) の合成

5 - プロモ - N 1 - シクロプロピルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 2 b) (1 g , 4 . 4 0 m m o l) の A c O H (1 0 m L) の溶液に、テトラメトキシメタン (1 . 2 0 g , 8 . 8 1 m m o l) を加えた。混合物を、5 0 ° で、1 時間、撹拌した。L C M S は、2 2 b が完全に消費されたことを示し、所望の M S が検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、A c O H を除去した。残渣を、H 2 O (1 5 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 5 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L × 3) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (S i O 2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、2 7 a を得た。

MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C ₁₁ H ₁₁ B r N ₂ O) , m / z 2 6 7 . 0 , L C M S 実測値 m / z 2 6 7 . 1 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 5 5 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 4 . 1 6 (s , 3 H) , 3 . 0 8 (t t , J = 7 . 0 , 3 . 6 H z , 1 H) , 1 . 0 9 - 1 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 9 4 - 1 . 0 2 (m , 2 H) .

【 0 2 4 1】

1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 7 b) の合成

6 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 7 a) (1 0 0 m g , 3 7 4 . 3 6 μ m o l) 、および、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン (1 1 4 . 0 8 m g , 4 4 9 . 2 3 μ m o l) の、ジオキサン (3 m L) の溶液に、2 0 ° で、N 2 下、K O A c (1 8 3 . 7 0 m g , 1 . 8 7 m m o l) 、および、P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (2 6 . 2 8 m g , 3 7 . 4 4 μ m o l) を、加えた。混合物を、9 0 ° で、4 時間、撹拌した。L C M S は、2 7 a が完全に消費されたことを示し、所望の M S が検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、酢酸エチル (5 m L × 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、H 2 O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L × 3) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、2 7 b を得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₇H₂₃BN₂O₃) , m/z 315.2, LCMS実測値 m/z 315.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.81 (s, 1H), 7.57 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.11 (td, J = 7.0, 3.55 Hz, 1H), 1.32 - 1.41 (m, 13H).

【0242】

1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (2 7 c) の合成

1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 7 b) (1 1 0 m g , 3 5 0 . 1 1 μ m o l) の、H₂O (1 . 5 m L) およびCH₃CN (3 m L) の混合物に、N₂下、炭酸アンモニウム (2 7 . 6 8 m g , 3 5 0 . 1 1 μ m o l , 2 8 . 8 3 μ L) およびH₂O₂ (7 9 . 3 8 m g , 7 0 0 . 2 2 μ m o l , 6 7 . 2 7 μ L , 3 0 % 純度) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、27bが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、NaHSO₃ (3 0 m L) に注ぎ、10分、撹拌した。水相を、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、27cを得た。

10

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₁H₁₂N₂O₂) , m/z 205.1, LCMS実測値 m/z 205.1.

【0243】

1 - シクロプロピル - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 7 d) の合成

1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (2 7 c) (7 0 m g , 3 4 2 . 7 6 μ m o l) 、および、1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (7 9 . 1 7 m g , 3 7 7 . 0 4 μ m o l) の、DMF (3 m L) の溶液に、K₂CO₃ (7 1 . 0 6 m g , 5 1 4 . 1 4 μ m o l) を加えた。混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、20 で、1時間、撹拌した。LCMSおよびTLCは、27cが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル (2 0 m L × 2) およびH₂O (5 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、27dを得た。

20

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₄) , m/z 394.0, LCMS実測値 m/z 394.1;

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.01 - 3.10 (m, 1H), 1.04 - 1.14 (m, 2H), 0.90 - 0.97 (m, 2H).

【0244】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (2 7 e) の合成

1 - シクロプロピル - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 7 d) (1 2 0 m g , 3 0 4 . 4 1 μ m o l) の、EtOH (3 m L) およびH₂O (1 m L) の溶液に、Fe (8 5 . 0 1 m g , 1 . 5 2 m m o l) 、および、NH₄Cl (8 1 . 4 1 m g , 1 . 5 2 m m o l) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。LCMSは、27dが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 m L × 3) で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル (1 5 m L × 2) およびH₂O (5 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、27eを得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₂) , m/z 364.1, LCMS実測値 m/z 364.1;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.98 (s, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.81 (m, 3H), 6.64 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.97 - 3.05 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 1.07 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.91 (br s, 2H).

50

【0245】

N-(3,5-ジクロロ-4-((3-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例27)の合成
 3,5-ジクロロ-4-((1-シクロプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(27e)(50mg、137.28 μ mol)の、DCM(2mL)の溶液に、TEA(41.67mg、411.83 μ mol、57.32 μ L)、および、5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド(30.58mg、205.92 μ mol)を、加えた。混合物を、25 $^{\circ}$ Cで、0.5時間、撹拌した。LCMSは、27eが完全に消費されたことを示し、
 10 所望のMSが検出された。混合物を、H₂O(1mL)およびMeOH(5mL)でクエンチした。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC((NH₄HCO₃))、カラム:Waters Xbridge BEH C18 100 \times 30mm \times 10 μ m;移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-MeCN]により精製し、実施例27を得た。

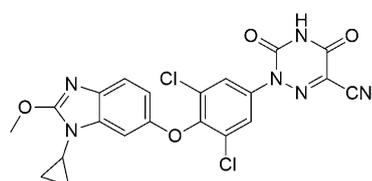
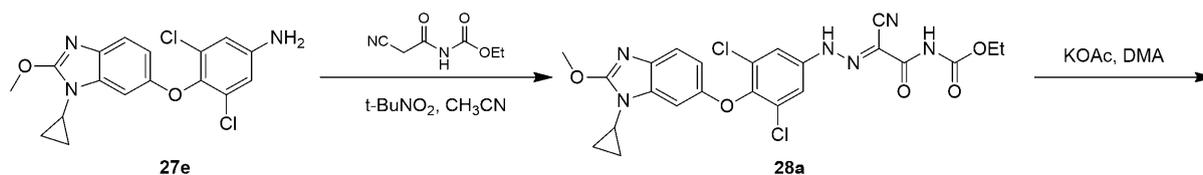
MS mass計算値:[M+1]⁺(C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₂), m/z 462.0, LCMS実測値 m/z 461.9;
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.82(br s, 1H), 10.65(s, 1H), 8.10(s, 2H), 6.91-7.26(m, 3H), 6.83(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30(d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.81(br s, 1H), 0.97(br d, J = 5.4 Hz, 2H), 0.81(br s, 2H).

【0246】

実施例28

2-(3,5-ジクロロ-4-((1-シクロプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

【化104】



実施例 28

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((1-シクロプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(28a)の合成

3,5-ジクロロ-4-((1-シクロプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(27e)(180mg、494.20 μ mol)、および、エチル(2-シアノアセチル)カルバメート(84.88mg、543.62 μ mol)の、CH₃CN(6mL)の混合物に、0 $^{\circ}$ Cで、t-BuONO(101.92mg、988.40 μ mol、117.56 μ L)を加えた。次いで、混合物を、0 $^{\circ}$ Cで、1時間、撹拌した。LCMSは、27eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、真空下で濃縮し、28aを得た。

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₂₃H₂₀Cl₂N₆O₅), m/z 531.1, LCMS実測値 m/z 531.1.

【0247】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 28) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (28a) (260 mg、489.32 μ mol) の、DMA (3 mL) の溶液に、KOAc (96.04 mg、978.64 μ mol) を加えた。混合物を、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、28aが完全に消費され、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、MeOH (5 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC ((FA)、カラム : Welch Ultimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m ; 移動相 : [水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、実施例 28 を得た。

10

MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C₂₁H₁₄Cl₂N₆O₄) , m/z 485.0, LCMS 実測値 m/z 484.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.82 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.10 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.01 - 1.07 (m, 2H), 0.85 - 0.90 (m, 2H).

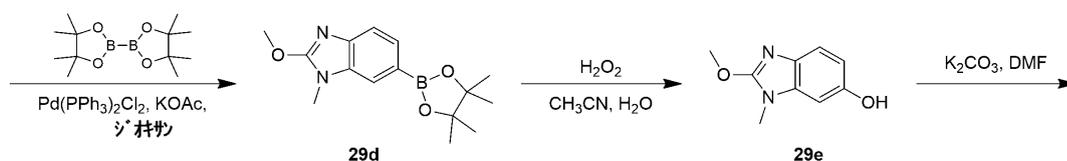
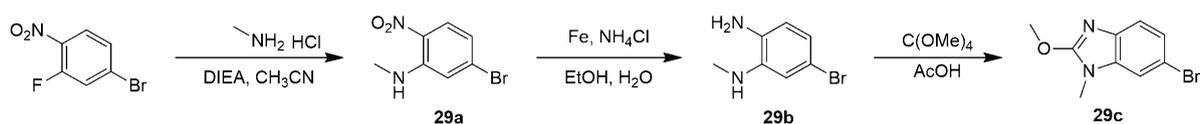
【0248】

実施例 29

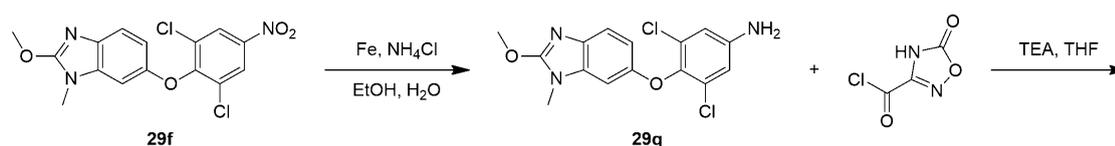
20

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

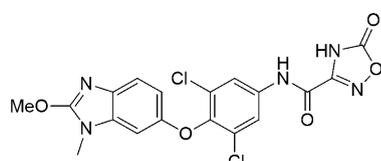
【化105】



30



40



実施例 29

5 - ブロモ - N - メチル - 2 - ニトロアニリン (29a) の合成

50

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (1 g , 4 . 5 5 m m o l) の、 CH_3CN (2 5 m L) の溶液に、DIEA (2 . 9 4 g , 2 2 . 7 m m o l , 3 . 9 6 m L) 、および、メタンアミン (1 . 2 3 g , 1 8 . 3 m m o l , HCl) を、加えた。混合物を、50 で、1時間、撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、酢酸エチル (2 5 m L) および H_2O (2 5 m L) で分液した。有機相を分離し、飽和 NaCl (2 5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、29aを得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3Cl) 11.25 - 11.44 (m , 1 H) , 8.04 (b r d , $J = 9.0$ H z , 1 H) , 8.01 - 8.08 (m , 1 H) , 7.02 (s , 1 H) , 6.78 (b r d , $J = 8.6$ H z , 1 H) , 3.63 - 3.71 (m , 1 H) , 3.07 - 3.13 (m , 1 H) , 3.01 - 3.05 (m , 3 H) , 1.46 (d , $J = 6.6$ H z , 1 H) .

10

【 0 2 4 9 】

5 - ブロモ - N 1 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 9 b) の合成

5 - ブロモ - N - メチル - 2 - ニトロアニリン (2 9 a) (1 . 0 5 g , 4 . 5 4 m m o l) の、 EtOH (3 0 m L) および H_2O (1 0 m L) の溶液に、 NH_4Cl (1 . 2 2 g , 2 2 . 7 m m o l) 、および、 Fe (1 . 2 7 g , 2 2 . 7 m m o l) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。TLCは、29aが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を濾過し、次いで、濾液を、酢酸エチル (1 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaCl (5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、29bを得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 6.66 - 6.72 (m , 1 H) , 6.63 - 6.66 (m , 1 H) , 6.46 - 6.51 (m , 1 H) , 2.99 - 3.35 (m , 2 H) , 2.71 - 2.82 (m , 3 H) .

20

【 0 2 5 0 】

6 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 9 c) の合成

5 - ブロモ - N 1 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 9 b) (4 0 0 m g , 1 . 9 9 m m o l) の、 AcOH (6 m L) の溶液に、テトラメトキシメタン (2 . 1 7 g , 1 5 . 9 m m o l) を加えた。混合物を、50 で、1時間、撹拌した。LCMSは、29bが完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、0 で、 NaHCO_3 (3 0 m L) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaCl (3 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (SiO_2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、29cを得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.29 - 7.37 (m , 1 H) , 7.15 - 7.24 (m , 2 H) , 4.10 - 4.15 (m , 3 H) , 3.43 - 3.49 (m , 3 H) .

【 0 2 5 1 】

2 - メトキシ - 1 - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 9 d) の合成

6 - ブロモ - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 9 c) (3 3 0 m g , 1 . 3 7 m m o l) 、および、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (1 . 0 4 g , 4 . 1 1 m m o l) の、ジオキサン (1 0 m L) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9 6 . 1 m g , 1 3 6 . 9 μmol) 、および、 KOAc (1 . 3 4 g , 1 3 . 7 m m o l) を、加えた。混合物を、120 で、16時間、撹拌した。LCMSは、29cが完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークが検出された。反応混合物を濾過し、濾液を、酢酸エチル (3 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaCl (3 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、29dを得た。

40

MS mass計算値 : $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_3$) , m/z 289.2 , LCMS実測値 m/z 289.2 ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.54 - 7.61 (m , 2 H) , 7.45 - 7.49 (m , 1 H) , 4.12 - 4.16 (m , 3 H) , 3.48 - 3.52 (m , 3 H) , 1.17 - 1.23 (m , 12 H) .

【 0 2 5 2 】

50

2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (2 9 e) の合成

2 - メトキシ - 1 - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 9 d) (2 4 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) の、 CH_3CN (5 m L) の溶液に、 NH_4HCO_3 (9 2 . 1 1 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 9 5 . 9 μL) の、 H_2O (2 m L) および H_2O_2 (2 6 4 m g 、 2 . 3 3 m m o l 、 2 2 4 μL 、 3 0 % 純度) の溶液を、加えた。混合物を、20 で、2時間、撹拌した。LCMSは、29dが完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 0 m L) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (1 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaCl (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、29eを得た。

10

MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$) , m/z 179.1, LCMS実測値 m/z 179.1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.24 - 7.33 (m, 1H), 6.55 - 6.66 (m, 2H), 4.08 - 4.11 (m, 3H), 3.38 - 3.49 (m, 3H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 1.76 - 1.91 (m, 3H).

【 0 2 5 3 】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 9 f) の合成

2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (2 9 e) (2 4 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l) の、DMF (5 m L) の溶液に、 K_2CO_3 (2 7 9 m g 、 2 . 0 2 m m o l) 、および、1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (3 1 1 m g 、 1 . 4 8 m m o l) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、29eが完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、 H_2O (5 m L) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (1 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaCl (5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO_2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、29fを得た。

20

MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$) , m/z 368.0, LCMS実測値 m/z 368.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.20 - 8.44 (m, 2H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 6.55 - 6.74 (m, 2H), 4.13 - 4.29 (m, 3H), 3.45 - 3.63 (m, 3H).

30

【 0 2 5 4 】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (2 9 g) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 9 f) (1 6 0 m g 、 4 3 5 μmol) の、EtOH (3 m L) の溶液に、Fe (1 2 1 m g 、 2 . 1 7 m m o l) 、および、 NH_4Cl (1 1 6 m g 、 2 . 1 7 m m o l) の、 H_2O (1 m L) の液を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。LCMSは、29fが完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、濾過し、次いで、濾液を、酢酸エチル (1 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaCl (5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、29gを得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.31 - 7.36 (m, 1H), 6.63 - 6.65 (m, 2H), 6.55 - 6.62 (m, 2H), 4.07 - 4.12 (m, 3H), 3.60 - 3.75 (m, 2H), 3.35 - 3.46 (m, 3H).

【 0 2 5 5 】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 2 9) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (2 9 g) (1 0 m g 、 2 9 . 6 μmol) の、THF (1 m L) の溶液に、 Et_3N (1 5 . 0 m g 、 1 4 8 μmol 、 2 0 . 6 μL) 、お

50

よび、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (8 . 7 8 m g , 5 9 . 2 μ m o l) を、加えた。混合物を、2 0 で、2 0 分、攪拌した。LCMSは、2 9 g が完全に消費されたことを示し、所望のMSの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、prep-HPLC (H C l 条件 : カラム : カラム : Welch Xtimate C18 150 × 25 m m × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 0 4 % H C l) - A C N]) により精製し、実施例 2 9 を得た。

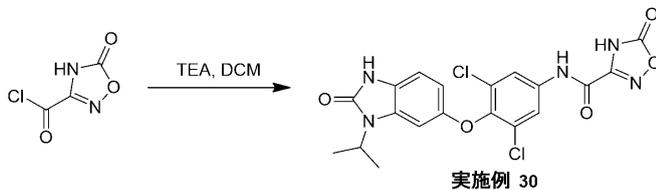
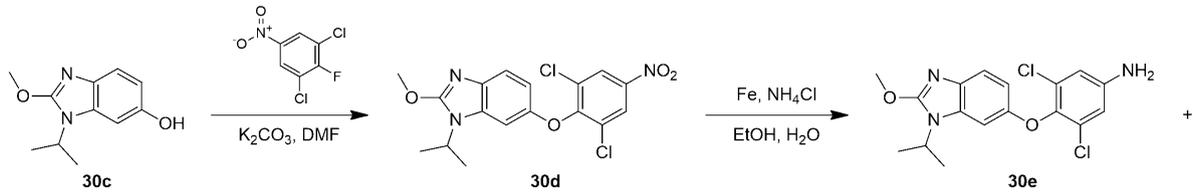
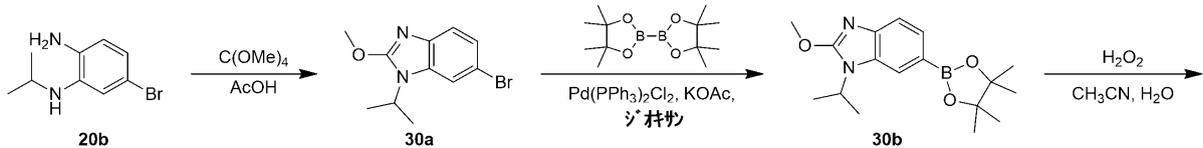
MS mass計算値 : [M + 1] ⁺ (C₁₈H₁₃Cl₂N₅O₅) , m/z 450.0, LCMS実測値 m/z 449.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.74 - 7.85 (m, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 6.59 - 6.60 (m, 1H), 6.55 - 6.58 (m, 1H), 4.03 - 4.06 (m, 3H), 3.33 - 3.37 (m, 3H).

【 0 2 5 6 】

実施例 3 0

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

【 化 1 0 6 】



6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 0 a) の合成

5 - ブロモ - N 1 - イソプロピルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 0 b) (4 0 0 m g , 1 . 7 5 m m o l) の、A c O H (5 m L) の溶液に、テトラメトキシメタン (1 . 9 0 g , 1 3 . 9 7 m m o l) を加えた。混合物を、5 0 で、1 時間、攪拌した。LCMSは、2 0 b が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、0 で、NaHCO₃ (3 0 m L) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaCl (3 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、3 0 a を得た。MS mass計算値 : [M + 1] ⁺ (C₁₁H₁₃BrN₂O) , m/z 269.0, LCMS実測値 m/z 269.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.52 - 4.71 (m, 1 H), 4.20 (s, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 6H).

10

20

30

40

50

【0257】

1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 0 b) の合成

6 - プロモ - 1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 0 a) (3 2 0 m g , 1 . 1 9 m m o l) 、および、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン) (9 0 5 . 7 8 m g , 3 . 5 7 m m o l) の、ジオキサン (1 5 m L) の溶液に、Pd (P P h ₃) ₂ C l ₂ (8 3 . 4 5 m g , 1 1 8 . 9 0 μ m o l) 、および、K O A c (1 . 1 7 g , 1 1 . 8 9 m m o l) を、加えた。混合物を、1 2 0 で、1 6 時間、攪拌した。LC - MSは、3 0 a が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を濾過し、次いで、3 0 m L の H ₂ O を、濾液に加えた。水層を、酢酸エチル (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 Na C l (3 0 m L) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、3 0 b を得た。

MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C ₁₇ H ₂₅ B N ₂ O ₃) , m / z 3 1 7 . 2 , LCMS 実測値 m / z 3 1 7 . 1 .

【0258】

1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (3 0 c) の合成

1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 0 b) (3 7 5 m g , 1 . 1 9 m m o l) の、H ₂ O (2 m L) の溶液に、NH ₄ H C O ₃ (9 3 . 7 6 m g , 1 . 1 9 m m o l , 9 7 . 6 7 μ L) の、CH ₃ C N (5 m L) および H ₂ O ₂ (2 6 8 . 8 9 m g , 2 . 3 7 m m o l , 2 2 7 . 8 8 μ L , 3 0 % 純度) の液を、加えた。混合物を、2 0 で、2 時間、攪拌した。LCMSは、3 0 b が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、Na ₂ S ₂ O ₃ (1 0 m L) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 Na C l (1 0 m L) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、3 0 c を得た。

MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂) , m / z 2 0 7 . 1 , LCMS 実測値 m / z 2 0 7 . 1 .

【0259】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 0 d) の合成

1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (3 0 c) (2 4 4 m g , 1 . 1 8 m m o l) の、DMF (1 m L) の溶液に、K ₂ C O ₃ (2 4 5 . 2 6 m g , 1 . 7 7 m m o l) 、および、1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (2 7 3 . 2 8 m g , 1 . 3 0 m m o l) を、加えた。混合物を、2 0 で、1 時間、攪拌した。LCMSは、3 0 c が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、H ₂ O (5 m L) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 Na C l (5 m L) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、p r e p - T L C (S i O ₂ 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、3 0 d を得た。

MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C ₁₇ H ₁₅ C l ₂ N ₃ O ₄) , m / z 3 9 6 . 0 , LCMS 実測値 m / z 3 9 6 . 1 ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 2 8 - 8 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 6 . 8 6 - 6 . 8 9 (m , 1 H) , 6 . 5 2 - 6 . 5 6 (m , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 1 9 (m , 3 H) , 1 . 5 0 - 1 . 5 5 (m , 6 H) .

【0260】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (3 0 e) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 0 d) (1 5 0 m g , 3 7 8 . 5 7 μ m o l) の

、EtOH (3 mL) の溶液に、Fe (105.71 mg、1.89 mmol)、および、NH₄Cl (101.25 mg、1.89 mmol) の、H₂O (1 mL) の液を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。TLCは、30 dが完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaCl (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、30 eを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.41 (m, 1H), 6.83 - 6.86 (m, 1H), 6.70 - 6.73 (m, 1H), 6.57 - 6.62 (m, 1H), 4.51 - 4.58 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 3.74 - 3.77 (m, 1H), 1.49 - 1.54 (m, 6H), 1.24 - 1.29 (m, 2H).

【0261】

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - イソプロピル - 2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 30) の合成 3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (30 e) (30 mg、81.91 μmol) の、DCM (0.5 mL) の溶液に、TEA (24.87 mg、245.73 μmol、34.20 μL)、および、5 - オキシ - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (18.25 mg、122.87 μmol) を、加えた。混合物を、25 で、0.5時間、撹拌した。LCMSは、30 eが完全に消費されたことを示し、微量の所望のMSが検出された。混合物を、さらに2時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、MeOH (5 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC (FA)、カラム: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN] により精製し、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、prep - TLC (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、実施例 30を得た。

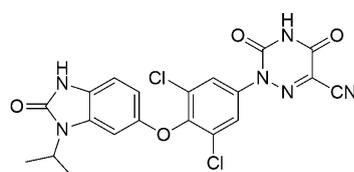
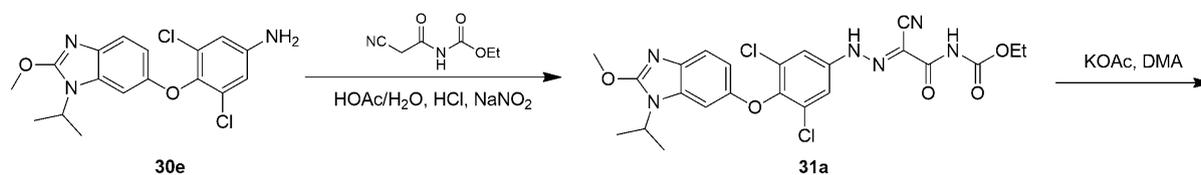
MS mass計算値: [M+1]⁺(C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₅), m/z 464.0, LCMS実測値 m/z 464.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.96 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dq, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

【0262】

実施例 31

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - イソプロピル - 2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化107】



実施例 31

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル

ル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒ
 ドラゾノ) アセチル) カルバメート (3 1 a) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イ
 ミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (3 0 e) (3 5 m g , 9 5 . 5 7 μ m o l)
 の、H O A c (2 m L) および H ₂ O (1 m L) の溶液に、0 で、エチル (2 - シアノ
 アセチル) カルバメート (1 6 . 8 6 m g , 1 0 7 . 9 9 μ m o l) を、加えた。次に、
 H C l (1 M , 2 3 . 8 9 μ L) を、2 ~ 4 で、滴下して加え、次いで、混合物を、0
 で、1 0 分、撹拌した。N a N O ₂ (8 . 5 7 m g , 1 2 4 . 2 4 μ m o l) の H ₂ O
 (0 . 0 5 m L) の溶液を、0 で、反応混合物に、滴下して加えた。次いで、混合物を
 、0 で、6 時間、撹拌した。L C M S は、3 0 e が完全に消費されたことを示し、所望
 の質量の 1 つの主要なピークが検出された。反応混合物を、H ₂ O (5 m L) の添加によ
 りクエンチし、次いで、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩
 水 (5 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、3 1 a を得た。
 M S mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₅) , m / z 5 3 3 . 1 , L C M S 実測値 m / z 5 3 3 . 1 ;
¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 0 3 - 1 1 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 3 8 (m , 1 H) ,
 7 . 0 2 - 7 . 0 3 (m , 1 H) , 6 . 5 6 - 6 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 2 6 (m , 2 H) , 4 . 1 8 - 4 . 2 0 (m ,
 2 H) , 4 . 1 5 - 4 . 1 7 (m , 2 H) , 1 . 4 5 - 1 . 5 1 (m , 6 H) .

【 0 2 6 3 】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ -
 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ -
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例
 3 1) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロ
 ピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル)
 ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (3 1 a) (2 0 m g , 3 7 . 5 0 μ m o l) の、
 D M A (1 m L) の溶液に、K O A c (7 . 3 6 m g , 7 5 . 0 0 μ m o l) を加えた。
 混合物を、1 1 0 で、6 時間、撹拌した。L C M S は、3 1 a が完全に消費されたこと
 を示し、所望の質量の 1 つの主要なピークを検出した。反応混合物を、H ₂ O (5 m L)
 の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有
 機層を、塩水 (5 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残
 渣を得た。残渣を、p r e p - H P L C (カラム : W e l c h X t i m a t e C 1 8
 1 5 0 × 2 5 m m × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - A C N]) により精製し、
 実施例 3 1 を得た。

M S mass 計算値 : [M + H] ⁺ (C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O ₄) , m / z 4 7 3 . 0 , M S 実測値 m / z 4 7 3 . 1 ; ¹ H
 N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 0 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 2 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 6 .
 8 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 5 2 (s , 1 H) , 6 . 2 5 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 3 (d t , J
 = 1 3 . 8 , 7 . 0 H z , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 5 2 - 2 . 5 7 (m , 3 H) , 1 . 4 1 (d , J = 7 . 0
 H z , 6 H) .

【 0 2 6 4 】

実施例 3 2

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d]
 イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 ,
 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

10

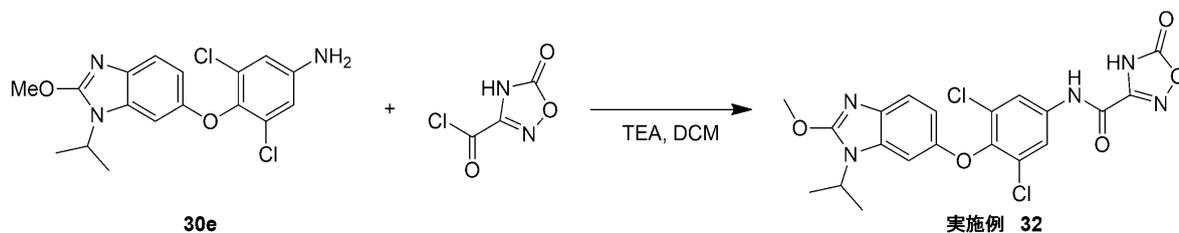
20

30

40

50

【化 1 0 8】



N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 3 2) の合成 10

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (3 0 e) (3 0 m g , 8 1 . 9 1 μ m o l) の、DCM (0 . 5 m L) の溶液に、TEA (2 4 . 8 7 m g , 2 4 5 . 7 3 μ m o l 、 3 4 . 2 0 μ L)、および、5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (1 8 . 2 5 m g , 1 2 2 . 8 7 μ m o l) を、加えた。混合物を、25 で、0 . 5 時間、撹拌した。LCMSは、30eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、NaHCO₃ (1 0 m L) でクエンチし、DCM (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 20

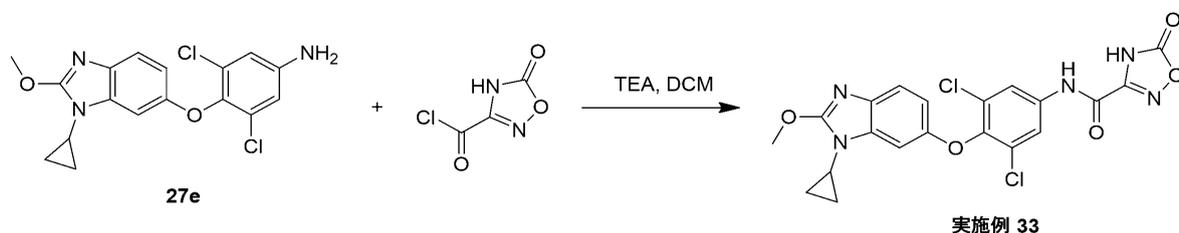
で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC ((FA)、カラム : Phenomenex Luna C18 200 × 40 mm × 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % FA) - ACN]) により精製し、実施例 3 2 を得た。
MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₅) , m / z 478.1, LCMS 実測値 m / z 477.9 ;
1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.49 (br s , 1 H) , 8.14 (s , 2 H) , 7.29 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 6.99 (d , J = 1.8 Hz , 1 H) , 6.49 (dd , J = 8.62 , 1.65 Hz , 1 H) , 4.61 (dt , J = 13.6 , 6.8 Hz , 1 H) , 4.07 (s , 3 H) , 1.41 (d , J = 6.8 Hz , 6 H) .

【 0 2 6 5】

実施例 3 3

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド 30

【化 1 0 9】



N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 3 3) の合成 40

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (2 7 e) (2 0 m g , 5 4 . 9 1 μ m o l) の、DCM (0 . 5 m L) の溶液に、TEA (1 6 . 6 7 m g , 1 6 4 . 7 3 μ m o l 、 2 2 . 9 3 μ L)、および、5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (1 2 . 2 3 m g , 8 2 . 3 7 μ m o l) を、加えた。混合物を、25 で、0 . 5 時間、撹拌した。LCMSおよびHPLCは、27eが完全に消費され 50

たことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、NaHCO₃ (10 mL) でクエンチし、10分、撹拌した。混合物を、DCM (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC ((NH₄HCO₃)、カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]) により精製し、実施例33を得た。

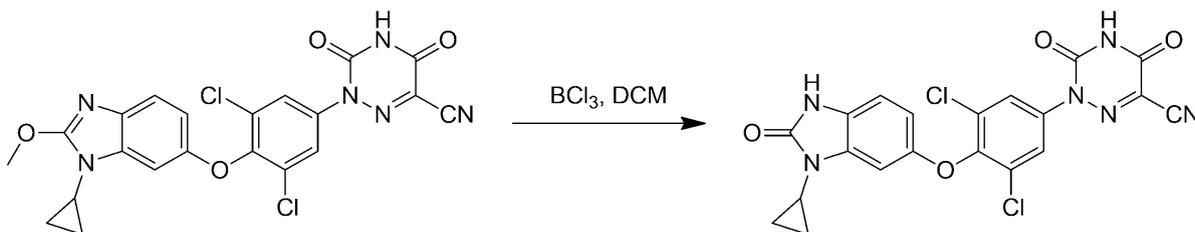
MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₅), m/z 476.0, LCMS実測値 m/z 475.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (br s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.08 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.00 - 1.10 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H).

10

【0266】

実施例34

2-(3,5-ジクロロ-4-((3-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
【化110】



実施例 28

実施例 34

20

2-(3,5-ジクロロ-4-((3-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例34)の合成

2-(3,5-ジクロロ-4-((1-シクロプロピル-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例28) (10 mg、20.61 μmol)の、DCM (3 mL)の溶液に、BCl₃ (1 M、41.21 μL)を加えた。混合物を、40 °Cで、32時間、撹拌した。LCMSは、実施例28が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH (2 mL)でクエンチし、25 °Cで、10分、撹拌した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC ((FA)、カラム: Phenomenex Luna C18 200 × 40 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN])により精製し、実施例34を得た。

30

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₀H₁₂Cl₂N₆O₄), m/z 471.0, LCMS実測値 m/z 470.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 6.82 - 6.87 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.83 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 0.95 - 1.01 (m, 2H), 0.80 - 0.86 (m, 2H).

40

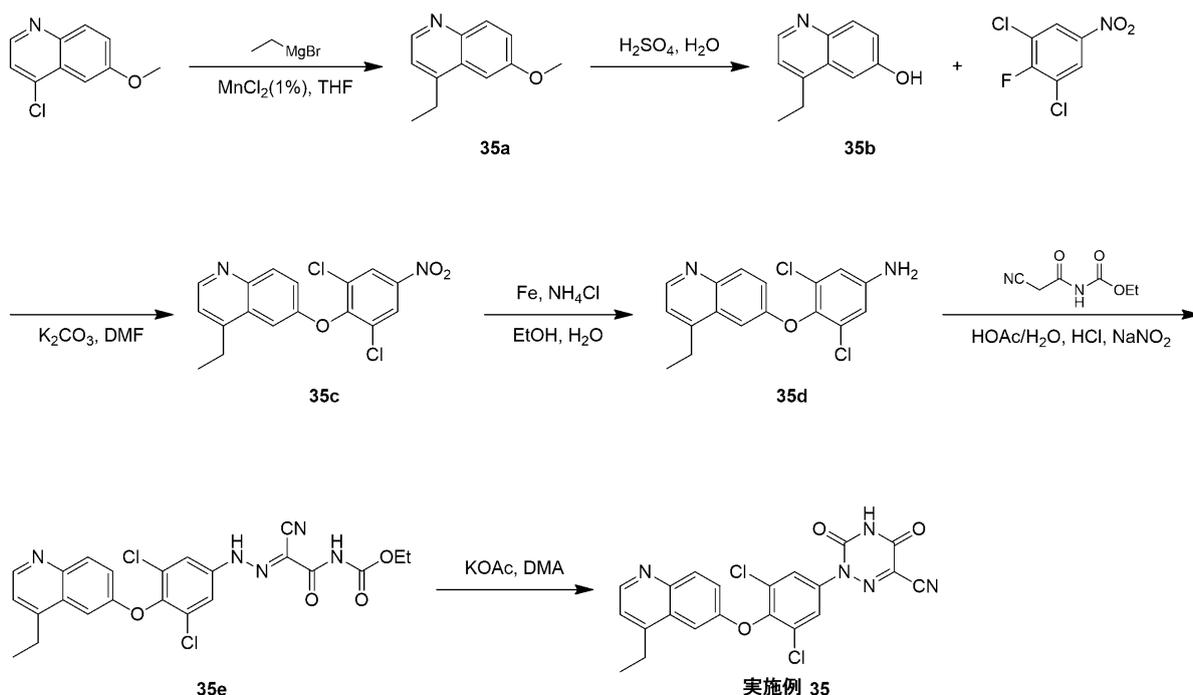
【0267】

実施例35

2-(3,5-ジクロロ-4-((4-エチルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

50

【化 1 1 1】



10

20

4 - エチル - 6 - メトキシキノリン (3 5 a) の合成

4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン (6 0 0 m g , 3 . 1 0 m m o l) の、THF (1 0 m L) の溶液に、ジクロロマンガン (1 2 . 5 8 m g , 0 . 1 m m o l) を、加えた。EtMgBr (2 M , 2 . 3 2 m L) を、0 で、混合物に、滴下して加えた。混合物を、0 で、1 時間、撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) の添加によりクエンチした。混合物を、酢酸エチル (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、3 5 a を得た。

30

MS mass 計算値 : $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$) , m/z 188.1, MS 実測値 m/z 188.0; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.03 - 3.11 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

【 0 2 6 8 】

4 - エチルキノリン - 6 - オール (3 5 b) の合成

4 - エチル - 6 - メトキシキノリン (3 5 a) (5 3 7 m g , 2 . 8 7 m m o l) の、 H_2SO_4 (3 m L) および H_2O (3 m L) の溶液を、1 0 0 で、2 4 時間、撹拌した。TLC および LCMS は、3 5 a が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。混合物を、水酸化アンモニウムで、pH 9 に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを、 H_2O (2 0 m L \times 3) で洗浄し、真空下で乾燥し、3 5 b を得た。

40

MS mass 計算値 : $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$) , m/z 174.1, MS 実測値 m/z 174.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.0, 2.57$ Hz, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 2.98 - 3.11 (m, 2H), 1.34 - 1.45 (m, 3H).

【 0 2 6 9 】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 4 - エチルキノリン (3 5 c) の合成

4 - エチルキノリン - 6 - オール (3 5 b) (4 2 3 m g , 2 . 4 4 m m o l) の、D

50

MF (2 mL) の溶液に、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (512.82 mg, 2.44 mmol)、および、 K_2CO_3 (675.03 mg, 4.88 mmol) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。TLCは、35cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、酢酸エチル (30 mL) および H_2O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、35cを得た。

MS mass計算値： $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$)、 m/z 363.0, MS実測値 m/z 363.0; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 3H), 2.95 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.25 - 1.44 (m, 3H).

10

【0270】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (35d) の合成

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 4 - エチルキノリン (35c) (780 mg, 2.15 mmol) の、EtOH (10 mL) の溶液に、Fe (599.67 mg, 10.74 mmol)、および、 NH_4Cl (574.39 mg, 10.74 mmol) の H_2O (0.5 mL) の溶液を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。TLCは、35cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、酢酸エチル (10 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を、減圧下で濃縮した。残渣を、 H_2O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、35dを得た。

20

MS mass計算値： $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O$)、 m/z 333.0, MS実測値 m/z 333.0; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.95 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.24 - 1.42 (m, 3H).

30

【0271】

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (35e) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (35d) (20 mg, 60.02 μ mol) の、HOAc (1 mL) および H_2O (0.5 mL) の溶液に、0 で、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (14.06 mg, 90.03 μ mol)、および、HCl (1 M, 150.05 μ L) を、加えた。次いで、 $NaNO_2$ (5.38 mg, 78.03 μ mol) を、混合物に加えた。混合物を、0 で、1時間、撹拌した。LCMSは、35dが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、酢酸エチル (10 mL) および H_2O (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、35eを得た。

40

MS mass計算値： $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_4$)、 m/z 500.0, MS実測値 m/z 500.1.

【0272】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 35) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキ

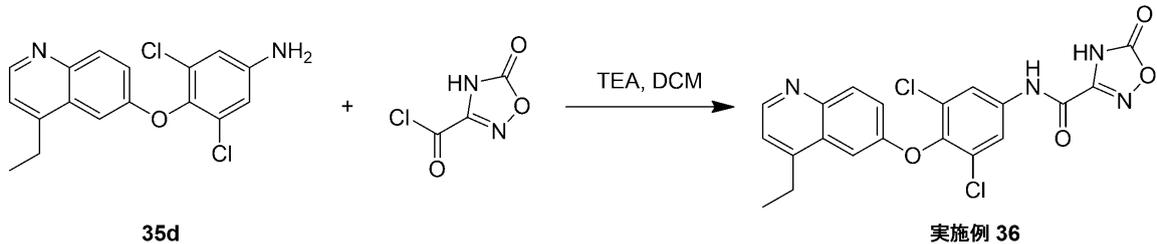
50

ノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (3 5 e) (3 0 m g , 5 9 . 9 6 μ m o l) の、DMA (2 m L) の溶液に、K O A c (1 1 . 7 7 m g , 1 1 9 . 9 2 μ m o l) を、加えた。混合物を、1 1 5 で、3 時間、撹拌した。L C M S は、3 5 e が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークを検出した。反応混合物を、酢酸エチル (1 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、p r e p - T L C (S i O ₂、石油エーテル : 酢酸エチル = 0 : 1、R_f = 0 . 4 5) により精製し、実施例 3 5 を得た。

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₂₁H₁₃Cl₂N₅O₃) , m/z 454.0, MS 実測値 m/z 454.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). 【 0 2 7 3 】

実施例 3 6

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド 【 化 1 1 2 】



N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 3 6) の合成

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - エチルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (3 5 d) (3 0 m g , 9 0 . 0 3 μ m o l) の、DCM (2 m L) の溶液に、TEA (2 7 . 3 3 m g , 2 7 0 . 1 0 μ m o l , 3 7 . 5 9 μ L)、および、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (2 0 . 0 6 m g , 1 3 5 . 0 5 μ m o l) を、加えた。混合物を、2 0 で、0 . 5 時間、撹拌した。L C M S は、3 5 d が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。混合物を、MeOH (0 . 5 m L) でクエンチした。混合物を、p r e p - H P L C (カラム : W e l c h X t i m a t e C 1 8 1 5 0 × 2 5 m m × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - A C N] ; B % : 4 0 % - 7 0 % , 1 0 分) により精製し、実施例 3 6 を得た。

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₄) , m/z 445.0, MS 実測値 m/z 445.0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.34 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 - 8.10 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.81 - 3.05 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.46 Hz, 3 H). 【 0 2 7 4 】

実施例 3 7

N - (4 - ((1 - (t e r t - ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

10

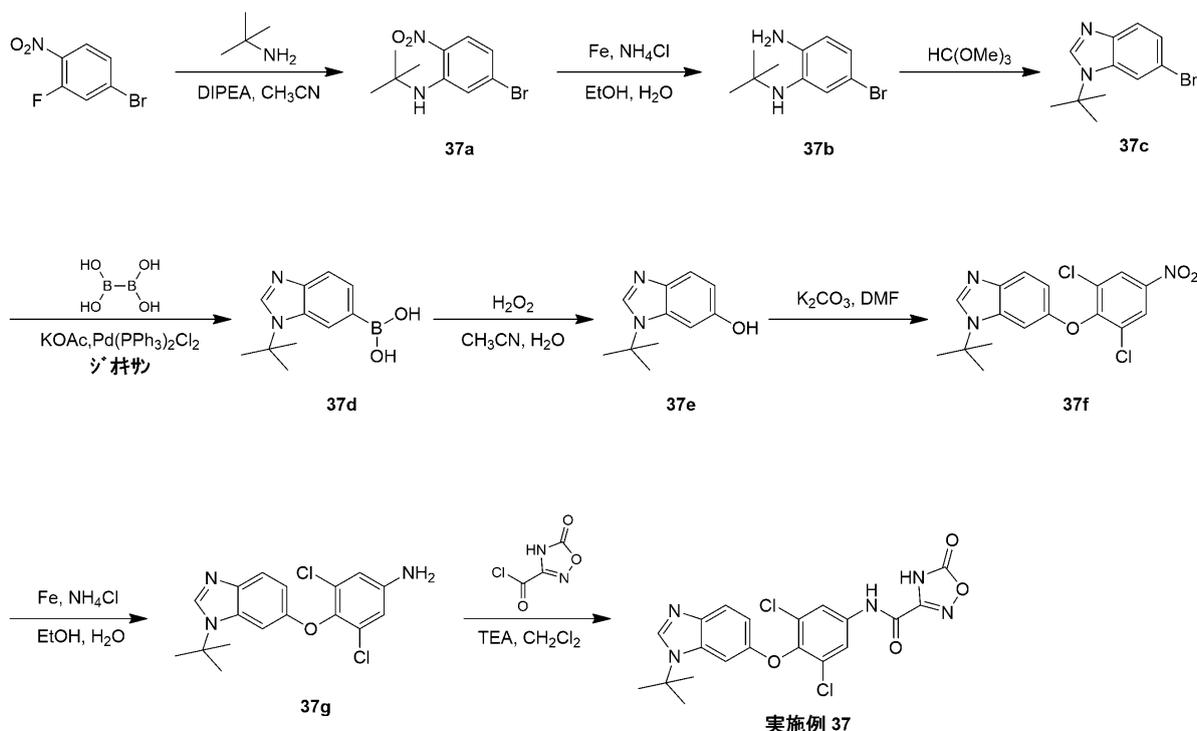
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

20

5 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - ニトロアニリン (37 a) の合成

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (1 g , 4 . 5 5 m m o l) の CH_3CN (1 0 m L) の溶液に、DIPEA (2 . 3 5 g , 1 8 . 1 8 m m o l , 3 . 1 7 m L)、および、2 - メチルプロパン - 2 - アミン (9 9 7 . 3 4 m g , 1 3 . 6 4 m m o l , 1 . 4 3 m L) を、加えた。混合物を、50 で、2 時間、撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、 CH_3CN を除去した。残渣を、水 (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 5 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、37aを得た。粗製の生成物を、さら

30

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8.36 - 8.50 (m , 1 H) , 7.95 - 8.07 (m , 1 H) , 7.25 - 7.27 (m , 1 H) , 6.72 (dd , $J = 1.4, 9.2$ Hz , 1 H) , 1.48 - 1.59 (m , 9 H) .

【 0 2 7 5 】

5 - ブロモ - N 1 - (tert - ブチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (37 b) の合成

5 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - ニトロアニリン (37 a) (1 . 2 4 g , 4 . 5 4 m m o l) の EtOH (1 0 m L) の溶液に、Fe (1 . 2 7 g , 2 2 . 7 0 m m o l) を加え、次いで、 NH_4Cl (1 . 2 1 g , 2 2 . 7 0 m m o l) の、 H_2O (4 m L) の溶液を、混合物に滴下して加えた。混合物を、80 で、2 時間、撹拌した。TLCは、37aが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、 EtOH を除去した。残渣を、水 (4 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、37bを得た。

40

MS mass計算値 : $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$) , m/z 243.04, LCMS実測値 m/z 243.0; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 6.98 - 7.05 (m , 1 H) , 6.82 - 6.88 (m , 1 H) , 6.56 - 6.64 (m , 1 H) , 3.34 - 3.60 (m , 2 H) , 2.78 - 3.19 (m , 1 H) , 1.31 - 1.35 (m , 9 H) .

【 0 2 7 6 】

6 - ブロモ - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (37 c) の合成

50

5 - ブロモ - N 1 - (tert - ブチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (3 7 b) (1 0 0 mg、4 1 1 . 2 8 μ mol) の CH (OMe) ₃ (3 mL) の溶液を、1 0 0 で、2 時間、攪拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、真空下で濃縮し、3 7 c を得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₁H₁₃BrN₂), m/z 253.03, LCMS実測値 m/z 253.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.21 - 8.28 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 1.73 - 1.80 (m, 9H).

【 0 2 7 7 】

1 - (tert - ブチル) - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 7 d) の合成 10

6 - ブロモ - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 7 c) (9 6 mg、3 7 9 . 2 4 μ mol)、および、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 (2 8 8 . 9 1 mg、1 . 1 4 mmol) の、ジオキサン (3 mL) の溶液に、N₂下、2 0 で、KOAc (3 7 2 . 1 9 mg、3 . 7 9 mmol)、および、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (2 6 . 6 2 mg、3 7 . 9 2 μ mol) を、加えた。混合物を、9 0 で、4 時間、攪拌した。TLCおよびLCMSは、3 7 c が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、酢酸エチル (3 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を、真空下で濃縮した。残渣を、H₂O (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (1 0 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 mL \times 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep - TLC (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、3 7 d を得た。 20

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₇H₂₅BN₂O₂), m/z 301.2, LCMS実測値 m/z 301.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.25 - 8.35 (m, 1H), 8.11 - 8.19 (m, 1H), 7.65 - 7.67 (m, 2H), 1.79 - 1.81 (m, 9H), 1.37 - 1.39 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).

【 0 2 7 8 】

1 - (tert - ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (3 7 e) の合成 30

1 - (tert - ブチル) - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 7 d) (8 0 mg、2 6 6 . 4 9 μ mol) の、H₂O (1 . 5 mL) およびCH₃CN (3 mL) の混合物に、N₂下、炭酸アンモニウム (2 1 . 0 7 mg、2 6 6 . 4 9 μ mol、2 1 . 9 4 μ L)、および、H₂O₂ (6 0 . 4 2 mg、5 3 2 . 9 7 μ mol、5 1 . 2 0 μ L、3 0 % 純度) を、加えた。混合物を、2 0 で、1 時間、攪拌した。LCMSは、3 7 d が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、NaHSO₃ (3 0 mL) に注ぎ、1 0 分、攪拌した。水相を、酢酸エチル (1 5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 mL \times 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、3 7 e を得た。粗製の生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₁H₁₄N₂O) , m/z 191.11, LCMS実測値 m/z 191.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6, 2.20 Hz, 1H), 1.74 (s, 9H). 40

【 0 2 7 9 】

1 - (tert - ブチル) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (3 7 f) の合成

1 - (tert - ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (3 7 e) (5 0 mg、2 6 2 . 8 2 μ mol)、および、1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (6 0 . 7 1 mg、2 8 9 . 1 1 μ mol) の、DMF (3 mL) の溶液に、N₂下、2 0 で、K₂CO₃ (5 4 . 4 9 mg、3 9 4 . 2 4 μ mol) を加えた。混合物を、2 0 で、1 時間、攪拌した。TLCおよびLCMSは、3 7 e が完全に消 50

費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル(10 mL × 2)およびH₂O(5 mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(10 mL × 3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC(石油エーテル:酢酸エチル)により精製し、37fを得た。

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₃), m/z 380.05, LCMS実測値 m/z 380.1; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.48 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.84 (m, 1H), 1.73 (s, 9H).

【0280】

4-(1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロアニリン(37g)の合成

1-(tert-ブチル)-6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(37f)(54 mg, 142.02 μmol)の、EtOH(3 mL)およびH₂O(1 mL)の溶液に、25 で、Fe(39.66 mg, 710.11 μmol)、および、NH₄Cl(37.98 mg, 710.11 μmol)を、加えた。次いで、混合物を、80 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、37fが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH(5 mL × 3)で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル(15 mL × 2)およびH₂O(5 mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(5 mL × 3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、37gを得た。固体を、さらに精製することなく、次の工程にそのまま使用した。

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₁₇H₁₇Cl₂N₃O), m/z 350.07, LCMS実測値 m/z 350.1; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.12 - 8.23 (m, 1H), 6.74 - 6.81 (m, 1H), 7.51 - 7.68 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 1.63 - 1.74 (m, 9H).

【0281】

N-(4-(1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例37)の合成

4-(1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロアニリン(37g)(20 mg, 57.10 μmol)、および、5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド(25.44 mg, 171.31 μmol)の、CH₂Cl₂(3 mL)の溶液に、25 で、TEA(17.33 mg, 171.31 μmol, 23.84 μL)を、加えた。次いで、混合物を、25 で、30分、撹拌した。LCMSは、37gが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH(5 mL × 3)でクエンチし、25 で、5分、撹拌した。次いで、混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC((FA)、カラム:Phenomenex Luna C18 200 × 40 mm × 10 μm; 移動相:[水(0.2% FA)-ACN])により精製し、実施例37を得た。

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₄), m/z 462.0, LCMS実測値 m/z 462.0; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.45 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H).

【0282】

実施例38

2-(4-(1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

10

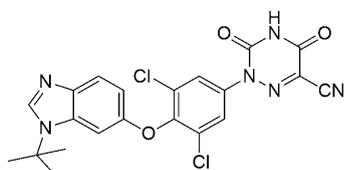
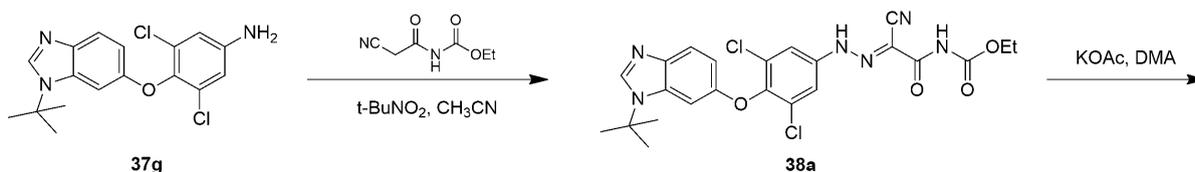
20

30

40

50

【化 1 1 4】



実施例 38

10

(E)-エチル(2-(2-(4-((1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)ヒドラゾノ)-2-シアノアセチル)カルバメート(38a)の合成

4-((1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロアニリン(37g)(20mg、57.10 μ mol)、および、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(9.81mg、62.81 μ mol)の、CH₃CN(2mL)の混合物に、0 で、t-BuONO(17.67mg、171.31 μ mol、20.38 μ L)を、加えた。次いで、混合物を、0 で、1時間、攪拌した。LCMSは、37gが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH(15mL)でクエンチし、25 で、5分、攪拌した。次いで、混合物を、真空下で濃縮し、38aを得た。固体を、さらに精製することなく、次の工程にそのまま使用した。

20

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₄)、m/z 517.1、LCMS実測値 m/z 517.1.

【0283】

2-(4-((1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例38)の合成

30

(E)-エチル(2-(2-(4-((1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)ヒドラゾノ)-2-シアノアセチル)カルバメート(38a)(28mg、54.12 μ mol)の、DMA(2mL)の溶液に、KOAc(10.62mg、108.24 μ mol)を加えた。混合物を、115 で、3時間、攪拌した。LCMSおよびHPLCは、38aが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。次いで、混合物を、真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC((FA)、カラム：Phenomenex Luna C18 200 \times 40mm \times 10 μ m；移動相：[水(0.2%FA)-ACN])により精製し、実施例38を得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₃)、m/z 471.0、LCMS実測値 m/z 470.9；¹HNMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.19-8.31(m,1H)、7.78-7.91(m,2H)、7.56-7.68(m,1H)、7.27-7.40(m,1H)、6.61-6.76(m,1H)、1.59-1.71(m,9H).

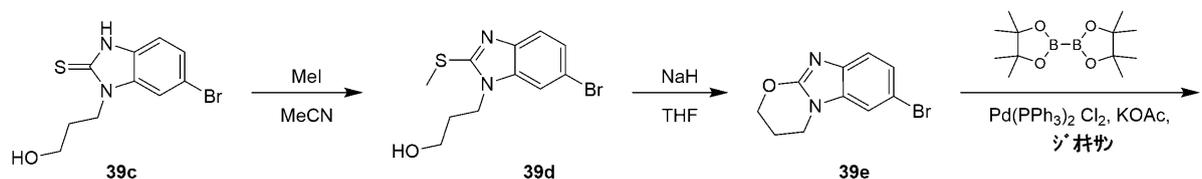
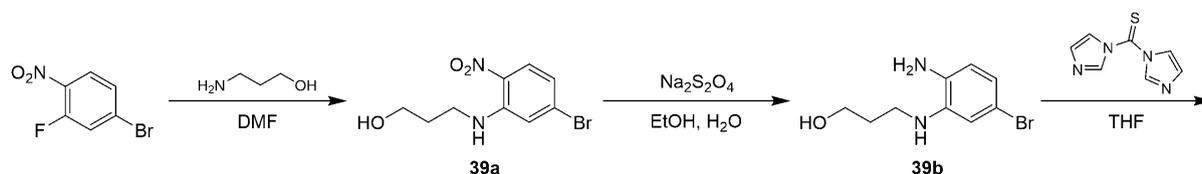
【0284】

実施例 39

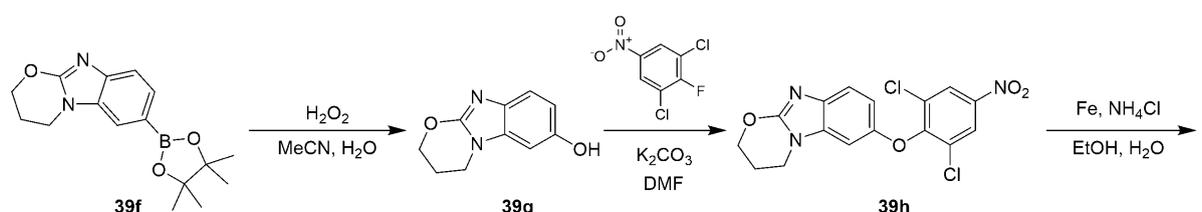
N-(3,5-ジクロロ-4-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-7-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

50

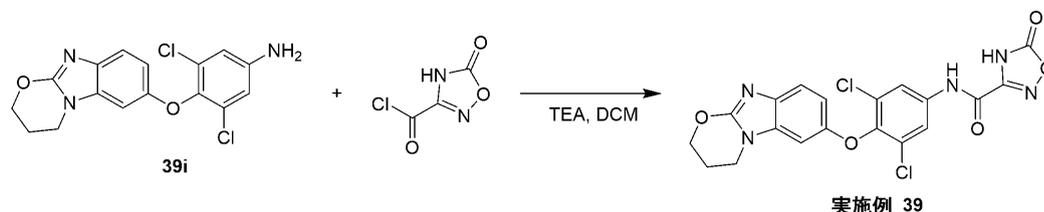
【化 1 1 5】



10



20



30

3 - ((5 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) プロパン - 1 - オール (39a) の合成

4 - プロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (1 g、4.55 mmol) の DMF (10 mL) の溶液に、窒素下、25 °C で、3 - アミノプロパン - 1 - オール (1.02 g、13.64 mmol、1.05 mL) を、加えた。混合物を、窒素下、25 °C で、3 時間、撹拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。混合物を、酢酸エチル (20 mL × 2) および H₂O (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂S₂O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、39a を得た。

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₉H₁₁BrN₂O₃), m/z 275.0, LCMS 実測値 m/z 275.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.49 (m, 2H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 2H).

40

【0285】

3 - ((2 - アミノ - 5 - プロモフェニル) アミノ) プロパン - 1 - オール (39b) の合成

3 - (5 - プロモ - 2 - ニトロ - アニリノ) プロパン - 1 - オール (39a) (900 mg、3.27 mmol) の EtOH (10 mL) の溶液に、Na₂S₂O₄ (4.56 g、26.17 mmol) の H₂O (8 mL) の液を、加えた。混合物を、25 °C で、16 時間、撹拌した。LCMS は、39a が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出

50

された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (25 mL × 2) およびH₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、39bを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₉H₁₃BrN₂O), m/z 245.0, LCMS実測値 m/z 245.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 6.53 - 6.70 (m, 3H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.88 (quin, J = 6.6 Hz, 2H).

【0286】

6 - プロモ - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3H) - チオン (39c) の合成

3 - (2 - アミノ - 5 - プロモ - アニリノ) プロパン - 1 - オール (39b) (640 mg、2.61 mmol) の、THF (5 mL) の溶液に、N₂下、25 °C で、ジ (イミダゾール - 1 - イル) メタンチオン (604.91 mg、3.39 mmol) を、加えた。混合物を、25 °C で、16時間、撹拌した。LCMSおよびTLCは、39bが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル (25 mL × 2) およびNH₄Cl水溶液 (15 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (15 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、39cを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₀H₁₁BrN₂OS), m/z 287.0, LCMS実測値 m/z 287.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 20H), 4.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 2H).

【0287】

3 - (6 - プロモ - 2 - (メチルチオ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (39d) の合成

5 - プロモ - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン (39c) (200 mg、696.44 μmol) の、CH₃CN (3 mL) の溶液に、25 °C で、MeI (118.62 mg、835.73 μmol、52.03 μL) を、加えた。混合物を、25 °C で、16時間、撹拌した。LCMSは、39cが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル (20 mL × 2) およびH₂O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、39dを得た。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₁H₁₃BrN₂OS), m/z 301.0, LCMS実測値 m/z 301.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 39H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.99 (quin, J = 6.6 Hz, 2H).

【0288】

7 - プロモ - 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 (39e) の合成

3 - (6 - プロモ - 2 - メチルスルファニル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (39d) (193 mg、640.77 μmol) の、THF (5 mL) の溶液を、脱気し、O₂で3回パージした。NaH (51.26 mg、1.28 mmol、60%純度) を、0 °C で、加えた。混合物を、O₂下、0 ~ 25 °C で、16時間、撹拌した。LCMSおよびTLCは、39dが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相を、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、39eを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{10}H_9BrN_2O$), m/z 253.0, LCMS実測値 m/z 252.9; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.55 - 4.61 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (quin, $J = 5.6$ Hz, 2H).

【0289】

7 - (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 - 2 H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] オキサジン (39f) の合成

7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] オキサジン (39e) (100 mg, 395.11 μ mol)、および、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 (301.00 mg, 1.19 mmol) の、ジオキサ (6 mL) の溶液に、 N_2 下、20 で、KOAc (387.76 mg, 3.95 mmol)、および、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27.73 mg, 39.51 μ mol) を、加えた。混合物を、90 で、4時間、撹拌した。LCMSは、39e が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、酢酸エチル (5 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を、真空下で濃縮した。残渣を、 H_2O (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (15 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、39fを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{21}BN_2O_3$), m/z 301.2, LCMS実測値 m/z 301.1.

【0290】

3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] オキサジン - 7 - オール (39g) の合成

7 - (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 - 2 H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] オキサジン (39f) (50 mg, 166.58 μ mol) の、 H_2O (1 mL) および CH_3CN (2 mL) の混合物に、 N_2 下、炭酸アンモニウム (13.17 mg, 166.58 μ mol, 13.72 μ L)、および、 H_2O_2 (37.77 mg, 333.16 μ mol, 32.01 μ L, 30%純度) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、39f が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、 $NaHSO_3$ (20 mL) に注ぎ、10分、撹拌した。水相を、酢酸エチル (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、39gを得た。生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}N_2O_2$), m/z 191.2, LCMS実測値 m/z 191.2.

【0291】

7 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] オキサジン (39h) の合成

3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] オキサジン - 7 - オール (39g) (30 mg, 157.73 μ mol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (36.43 mg, 173.50 μ mol) の、DMF (2 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (32.70 mg, 236.60 μ mol) を加えた。混合物を、脱気し、 N_2 で3回バージし、20 で、16時間、撹拌した。LCMSは、39g が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル (20 mL \times 2) および H_2O (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、39hを得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_4$), m/z 380.0, LCMS実測値 m/z 380.1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.44 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, J

= 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 3H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.26 - 2.35 (m, 2H).

【0292】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 7 - イル) オキシ) アニリン (39 i) の合成

7 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] ベンゾイミダゾール (39 h) (55 mg、144.67 μ mol) の、EtOH (2 mL) および H₂O (0.5 mL) の溶液に、Fe (40.40 mg、723.34 μ mol)、および、NH₄Cl (38.69 mg、723.34 μ mol) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、撹拌した。LCMSは、39 h が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH (5 mL \times 3) で洗浄した。合わせた濾液を、酢酸エチル (15 mL \times 2) および H₂O (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL \times 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、39 i を得た。生成物を、さらに精製することなく、そのまま次の工程で使用した。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₂) , m/z 350.0, LCMS実測値 m/z 350.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.28 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.67 - 6.71 (m, 2H), 4.51 - 4.57 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.31 (dt, J = 11.0, 5.8 Hz, 2H), 1.96 - 2.07 (m, 1H).

【0293】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 7 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 39) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 7 - イル) オキシ) アニリン (39 i) (15 mg、42.83 μ mol) の、DCM (2 mL) の溶液に、TEA (13.00 mg、128.50 μ mol、17.89 μ L)、および、5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (9.54 mg、64.25 μ mol) を、加えた。混合物を、25 で、0.5時間、撹拌した。混合物を、MeOH (5 mL) でクエンチし、25 で、10分、撹拌した。次いで、混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC ((FA)、カラム : Welch Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m ; 移動相 : [水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、実施例 39 を得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₉H₁₃Cl₂N₅O₅) , m/z 462.0, LCMS実測値 m/z 461.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.28 (br s, 1H), 8.02 - 8.12 (m, 2H), 7.27 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.60 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.49 (br d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.01 - 4.08 (m, 2H), 2.21 (br d, J = 4.8 Hz, 2H).

【0294】

実施例 40

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 7 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

10

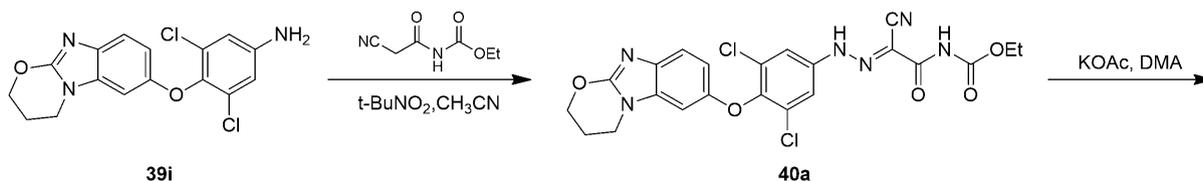
20

30

40

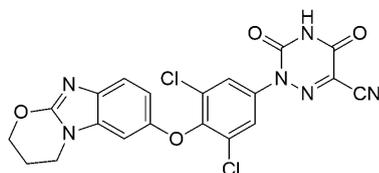
50

【化 1 1 6】



39i

40a



実施例 40

10

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((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-7-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(40a)の合成

3,5-ジクロロ-4-((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-7-イル)オキシ)アニリン(39i)(15mg、42.83 μ mol)、および、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(7.36mg、47.12 μ mol)の、CH₃CN(2mL)の混合物に、0 で、t-BuONO(8.83mg、85.67 μ mol、10.19 μ L)を加えた。次いで、混合物を、0 で、1時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH(5mL)でクエンチし、5分、撹拌した。次いで、混合物を、真空下で濃縮し、40aを得た。生成物を、さらに精製することなく、そのまま次の工程で使用した。

20

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₅)、m/z 517.1、LCMS実測値 m/z 517.1.

【0295】

2-(3,5-ジクロロ-4-((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-7-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例40)の合成

30

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((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-7-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(40a)(20mg、38.66 μ mol)の、DMA(2mL)の溶液に、KOAc(7.59mg、77.32 μ mol)を加えた。混合物を、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC((FA)、カラム：Phenomenex Luna C18 200 \times 40mm \times 10 μ m;移動相：[水(0.2%FA)-ACN])により精製し、実施例40を得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺(C₂₀H₁₂Cl₂N₆O₄)、m/z 471.0、LCMS実測値 m/z 470.9; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.80(s, 2H), 7.29(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61(dd, J = 8.6, 2.52 Hz, 1H), 4.46-4.52(m, 2H), 4.06(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17-2.24(m, 2H).

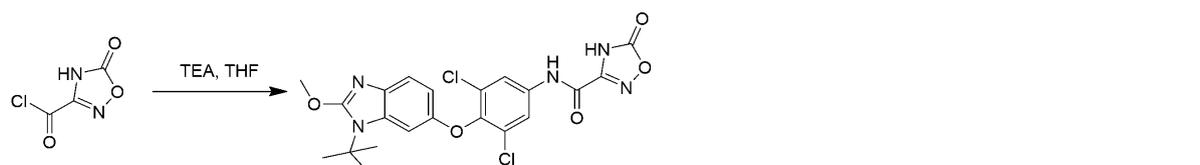
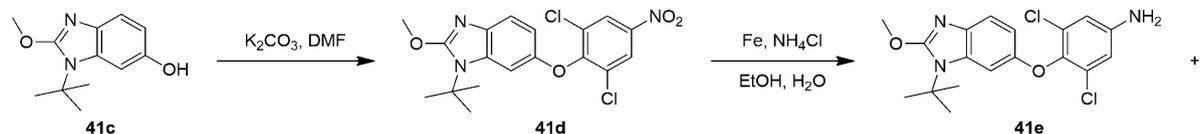
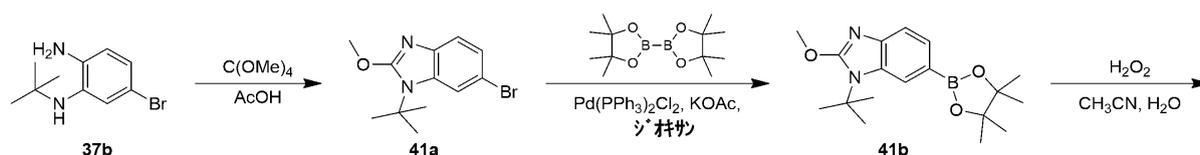
【0296】

実施例 41

N-(4-((1-(tert-ブチル)-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒド

50

□ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド
【化 1 1 7】



実施例 41

6 - ブロモ - 1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 1 a) の合成

5 - ブロモ - N 1 - (tert - ブチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (3 7 b) (1 g 、 4 . 1 1 m m o l) の H O A c (5 m L) の溶液に、C (O C H 3) 4 (2 . 2 4 g 、 1 6 . 4 5 m m o l) を加えた。混合物を、50 で、16時間、攪拌した。TLCおよびLCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、20 で、NaHCO₃水溶液 (5 0 m L) の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、41aを得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₂H₁₅BrN₂O) , m/z 283.0, LCMS実測値 m/z 283.0.

【 0 2 9 7 】

1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 1 b) の合成

6 - ブロモ - 1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 1 a) (7 0 0 m g 、 2 . 4 7 m m o l) 、 K O A c (1 . 2 1 g 、 1 2 . 3 6 m m o l) 、 B P D (1 . 8 8 g 、 7 . 4 2 m m o l) 、 および、P d (P P h 3) 2 C l 2 (1 7 3 . 5 1 m g 、 2 4 7 . 2 1 μ m o l) の、ジオキササン (3 m L) の混合物を、脱気し、N₂で3回パーズし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、110 で、16時間、攪拌した。TLCおよびLCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、ジオキササンを除去した。残渣を、水 (4 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、41bを得た。

MS mass計算値 : [M+1]⁺ (C₁₈H₂₇BN₂O₃) , m/z 331.2, LCMS実測値 m/z 331.2; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) 7.99 (s , 1 H) , 7.59 - 7.64 (m , 1 H) , 7.51 - 7.55 (m ,

10

20

30

40

50

1H), 4.19 (s, 3H), 1.79 - 1.83 (m, 9H), 1.36 (s, 12H).

【0298】

1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (41c) の合成

1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 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) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (41b) (440 mg, 1.33 mmol) の、ACN (10 mL) の溶液に、20 で、NH₄HCO₃ (105.34 mg, 1.33 mmol, 109.73 μL) のH₂O (5 mL) の溶液を、加えた。次いで、H₂O₂ (302.10 mg, 2.66 mmol, 256.02 μL, 30%純度) を、20 で、滴下して加えた。得られた混合物を、20 で、1時間、攪拌した。TLCは、41bが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。混合物を、飽和NaHSO₃溶液 (10 mL) に注ぎ、10分、攪拌した。水相を、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、41cを得た。MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₂H₁₆N₂O₂), m/z 221.1, LCMS実測値 m/z 221.1.

10

【0299】

1 - (tert - ブチル) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (41d) の合成

1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (41c) (340 mg, 1.54 mmol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (356.55 mg, 1.70 mmol) の、DMF (20 mL) の溶液に、K₂CO₃ (320.01 mg, 2.32 mmol) を加えた。混合物を、20 で、1時間、攪拌した。TLCは、41cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、41dを得た。

20

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₈H₁₇Cl₂N₃O₄), m/z 410.0, LCMS実測値 m/z 410.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (s, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.75 (s, 9H).

30

【0300】

4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3, 5 - ジクロロアニリン (41e) の合成

1 - (tert - ブチル) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (41d) (200 mg, 487.51 μmol) の、EtOH (10 mL) の溶液に、Fe (136.12 mg, 2.44 mmol) を加え、次いで、NH₄Cl (130.39 mg, 2.44 mmol) のH₂O (4 mL) の溶液を、混合物に滴下して加えた。混合物を、80 で、1時間、攪拌した。TLCおよびLCMSは、41dが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、EtOHを除去した。残渣を、水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep - TLC (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル) により精製し、41eを得た。

40

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂), m/z 380.1, LCMS実測値 m/z 380.0.

【0301】

N - (4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 41) の合成

4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3, 5 - ジクロロアニリン (41e) (30 mg, 78.89 μ

50

mol)、5-オキシ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド(58.58mg、394.46 μ mol)、および、TEA(39.92mg、394.46 μ mol、54.90 μ L)の、THF(3mL)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。次いで、混合物を、N₂雰囲気下、20℃で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、水(10mL)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、塩水(10mL \times 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC(カラム:Waters Xbridge BEH C18 100 \times 30mm \times 10 μ m;移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN])により精製し、実施例41を得た。

10

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₂₁H₁₉Cl₂N₅O₅), m/z 492.10, LCMS実測値 m/z 492.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.87 - 10.95 (m, 1H), 8.06 - 8.12 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).

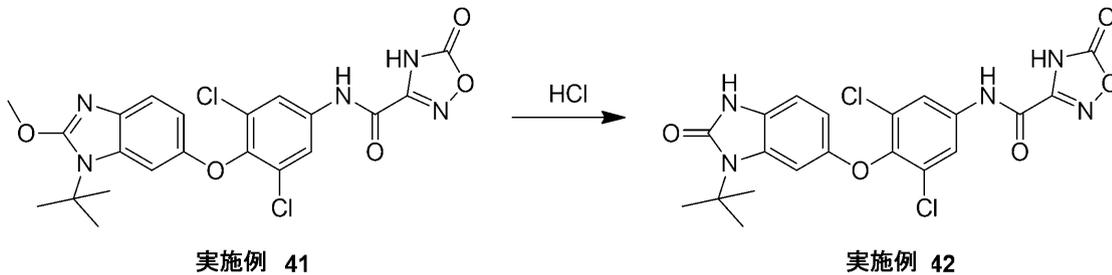
【0302】

実施例42

N-(4-(3-(tert-ブチル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【化118】

20



N-(4-(3-(tert-ブチル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例42)の合成

30

N-(4((1-(tert-ブチル)-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)-3,5-ジクロロフェニル)-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例41)(15mg、30.47 μ mol)の、MeOH(2mL)の溶液に、濃HCl(0.2mL)を加えた。混合物を、20℃で、16時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、MeOHを除去した。残渣を、水(10mL)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、塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC(カラム:Waters Xbridge BEH C18 100 \times 25mm \times 5 μ m;移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN])により精製し、実施例42を得た。

40

MS mass計算値:[M+1]⁺(C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₅), m/z 478.1, LCMS実測値 m/z 478.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.03 - 12.06 (m, 1H), 8.25 - 8.36 (m, 3H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 3H), 7.94 - 7.99 (m, 2H), 7.85 (m, 1H).

【0303】

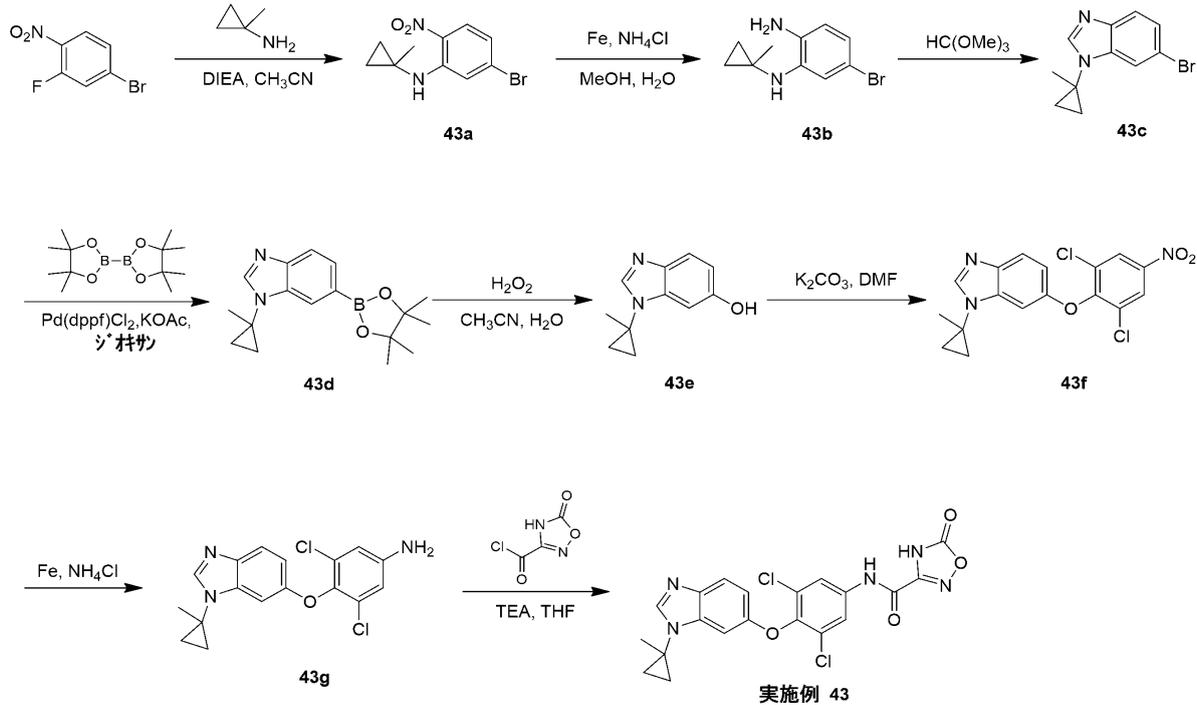
実施例43

N-(3,5-ジクロロ-4-(1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[

50

d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 9】



5 - プロモ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - ニトロアニリン (4 3 a) の合成
 4 - プロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (1 g、4 . 5 5 m m o l)、1 -
 メチルシクロプロパンアミン (9 7 8 . 0 3 m g、9 . 0 9 m m o l、H C l)、および
 、D I P E A (2 . 3 5 g、1 8 . 1 8 m m o l、3 . 1 7 m L) の、C H 3 C N (1 0
 m L) の混合物を、脱気し、N₂で3回パーージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、5
 0 で、3時間、撹拌した。T L Cは、反応が終了したことを示し、1つの新たなスポット
 が形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチルで (2 0 m L) 希
 釈し、塩水 (2 0 m L × 2) で洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し
 、4 3 aを得た。

M S m a s s 計算値 : [M + H]⁺ (C₁₀H₁₁Br₂N₂O₂) , m / z , 2 7 1 . 0 , L C M S 実測値 m / z 2 7 1 . 0 ;
¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) 8 . 2 7 (b r s , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 9 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 0 8 H z , 1 H) , 1 . 4 6 (s , 3 H) , 0 . 9 0 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 0 . 8 2 - 0 . 8 7 (m , 2 H) .

【 0 3 0 4】

5 - プロモ - N 1 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (4 3 b) の合成

5 - プロモ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - ニトロ - アニリン (4 3 a) (1 g、3 . 6 9 m m o l)、F e (1 . 0 3 g、1 8 . 4 4 m m o l) の、H₂O (4 m L) および M e O H (2 0 m L) の溶液に、F e (1 . 0 3 g、1 8 . 4 4 m m o l)、および、N H₄ C l (9 8 6 . 5 2 m g、1 8 . 4 4 m m o l) を、加え、混合物を、N₂雰囲気下、8 0 で、1時間、撹拌した。T L Cは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、H₂O (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (2 0 m L × 2) で洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、4 3 bを得た。

¹H N M R (4 0 0 M H z , C D₃O D) 6 . 9 8 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 4 - 6 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 3 6 (s , 3 H) , 0 . 7 4 - 0 . 7 7 (m , 2 H) , 0 . 6 5 - 0 . 6 9 (m , 2 H) .

【 0 3 0 5】

10

20

30

40

50

6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 3 c) の合成

4 - ブロモ - N₂ - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (4 3 b) (250 mg , 1.04 mmol) の、HC(OMe)₃ (10 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 雰囲気下、100 で、1 時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、4 3 c を得た。

MS mass 計算値 : [M+H]⁺ (C₁₂H₁₃BrN₂) , m/z , 251.0 , LCMS 実測値 m/z 251.0.

【 0 3 0 6 】

1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 3 d) の合成 10

6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゾイミダゾール (4 3 c) (260 mg , 1.04 mmol) 、 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 (394.37 mg , 1.55 mmol) 、 KOAc (304.84 mg , 3.11 mmol) 、 および、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72.67 mg , 103.54 μmol) の、ジオキサン (20 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 雰囲気下、90 で、16 時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL × 2) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、4 3 d を得た。 20

MS mass 計算値 : [M+H]⁺ (C₁₇H₂₃BN₂O₂) , m/z , 299.1 , LCMS 実測値 m/z 299.1.

【 0 3 0 7 】

1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (4 3 e) の合成

1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 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) ベンゾイミダゾール (4 3 d) (300 mg , 1.01 mmol) 、 NH₄HCO₃ (79.54 mg , 1.01 mmol) の、CH₃CN (20 mL) および H₂O (10 mL) の混合物に、H₂O₂ (228.14 mg , 2.01 mmol , 193.34 μL , 30% 純度) を加えた。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、25 で、1 時間、撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を、0 で、Na₂SO₃ 溶液 (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、4 3 e を得た。 30

MS mass 計算値 : [M+H]⁺ (C₁₁H₁₂N₂O) , m/z , 189.1 , LCMS 実測値 m/z 189.1.

【 0 3 0 8 】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 3 f) の合成 40

1 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゾイミダゾール - 5 - オール (4 3 e) (240 mg , 1.28 mmol) 、 1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (294.53 mg , 1.40 mmol) 、 および、K₂CO₃ (352.44 mg , 2.55 mmol) の、DMF (10 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 雰囲気下、25 で、1 時間、撹拌した。TLC は、反応が終了したことを示した。反応混合物を、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL × 2) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、4 3 f を得た。

MS mass 計算値 : [M+H]⁺ (C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₃) , m/z , 378.0 , LCMS 実測値 m/z 378.0 ; 50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.17 - 1.22 (m, 2H), 1.01 - 1.05 (m, 2H).

【0309】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (43 g) の合成

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゾイミダゾール (43 f) (150 mg, 396.61 μmol), Fe (110.74 mg, 1.98 mmol), および、 NH_4Cl (106.07 mg, 1.98 mmol) の、 EtOH (10 mL) および H_2O (2 mL) 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、80 で、1時間、撹拌した。TLCは、反応が終了したことを示し、1つの主要な新たなスポットが形成された。反応混合物を、濾過し、次いで、 H_2O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (20 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、43 gを得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.95 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.16 - 1.22 (m, 2H), 0.98 - 1.04 (m, 2H).

【0310】

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 43) の合成

20

3, 5 - ジクロロ - 4 - [3 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゾイミダゾール - 5 - イル] オキシ - アニリン (43 g) (10 mg, 28.72 μmol), および、TEA (8.72 mg, 86.15 μmol , 11.99 μL) の、THF (2 mL) の混合物に、5 - オキソ - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (8.53 mg, 57.43 μmol) を加え、混合物を、 N_2 雰囲気下、25 で、0.1時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC (FA条件 : カラム : Phenomenex Luna C18 200 \times 40 mm \times 10 μm ; 移動相 : [水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、実施例 43を得た。

30

MS mass計算値 : $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$), m/z , 460.1, LCMS実測値 m/z 460.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.27 (br s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.86 (br dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.19 (s, 2H), 1.06 (s, 2H).

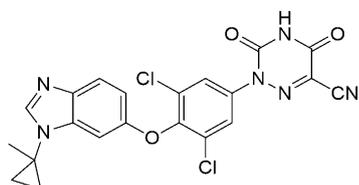
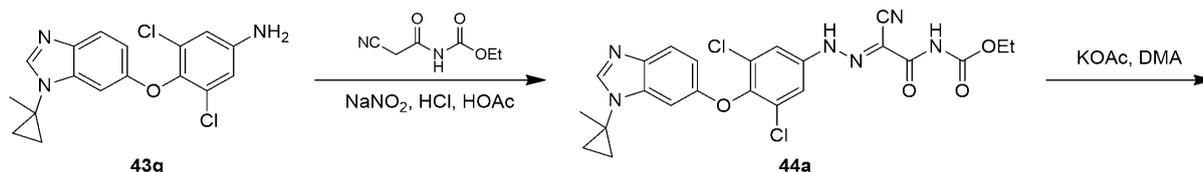
【0311】

実施例 44

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

40

【化 1 2 0】



実施例 44

10

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(44a)の合成

3,5-ジクロロ-4-[3-(1-メチルシクロプロピル)ベンズイミダゾール-5-イル]オキシ-アニリン(43g)(30mg, 86.15 μmol)の、HOAc(5mL)およびH₂O(2mL)の溶液に、0 で、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(15.47mg, 99.07 μmol)およびHCl(12M, 1.79 μL)を、加えた。10分後、NaNO₂(7.73mg, 112.00 μmol)のH₂O(2mL)の溶液を加え、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、0 で、5時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、H₂O(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、44aを得た。

20

MS mass計算値: [M+H]⁺ (C₂₃H₂₀Cl₂N₆O₄), m/z, 515.1, LCMS実測値 m/z 515.1.

【0312】

2-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例44)の合成

30

エチルN-[(2E)-2-シアノ-2-[[3,5-ジクロロ-4-[3-(1-メチルシクロプロピル)ベンズイミダゾール-5-イル]オキシ-フェニル]ヒドラゾノ]アセチル]カルバメート(44a)(36mg, 69.86 μmol)、および、KOAc(13.71mg, 139.71 μmol)の、DMA(3mL)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、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-HPLC(FA条件:カラム:Phenomenex Luna C18 200×40mm×10 μm;移動相:[水(0.2%FA)-ACN])により精製し、実施例44を得た。

40

MS mass計算値: [M+H]⁺ (C₂₁H₁₄Cl₂N₆O₃), m/z, 469.1, LCMS実測値 m/z 469.1.
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.21 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.61 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (br d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (br dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.17 - 1.23 (m, 2H), 1.07 (br t, J = 6.0 Hz, 2H).

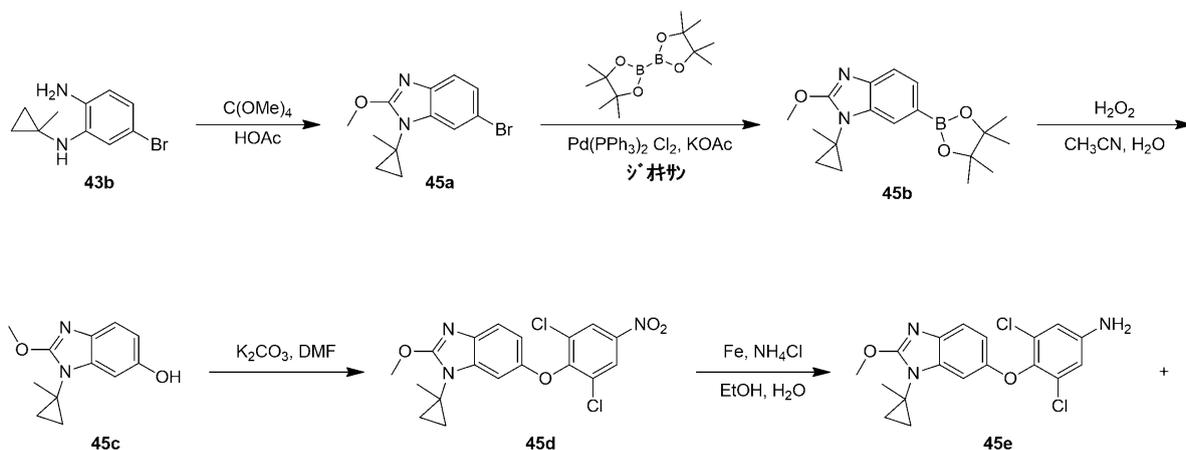
【0313】

実施例 45

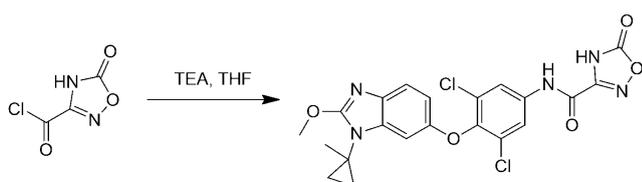
N-(3,5-ジクロロ-4-((2-メトキシ-1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

50

【化 1 2 1】



10



実施例 45

20

6 - プロモ - 2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 5 a) の合成

5 - プロモ - N 1 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (4 3 b) (2 0 0 m g , 8 2 9 . 4 4 μ m o l) の A c O H (5 m L) の溶液に、テトラメトキシメタン (2 2 5 . 8 5 m g , 1 . 6 6 m m o l) を加えた。混合物を、5 0 ° で、1 時間攪拌した。LCMS および TLC は、4 3 b が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、A c O H を除去した。残渣を、H 2 O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L × 3) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、P r e p - T L C (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、4 5 a を得た。

30

MS mass 計算値 : [M + 1] ⁺ (C ₁₂ H ₁₃ B r N ₂ O) , m / z 2 8 1 . 0 , LCMS 実測値 m / z 2 8 1 . 0 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 1 . 0 1 - 1 . 1 9 (m , 4 H) , 1 . 4 5 - 1 . 5 0 (m , 3 H) , 4 . 1 5 - 4 . 1 9 (m , 3 H) , 7 . 2 4 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 5 3 - 7 . 5 8 (m , 1 H) .

【 0 3 1 4 】

2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 5 b) の合成

6 - プロモ - 2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 5 a) (2 1 0 m g , 7 4 6 . 9 4 μ m o l) 、および、B P D (5 6 9 . 0 3 m g , 2 . 2 4 m m o l) の、ジオキサソラン (5 m L) の溶液に、N 2 下、2 0 ° で、P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (5 2 . 4 3 m g , 7 4 . 6 9 μ m o l) 、および、K O A c (7 3 3 . 0 6 m g , 7 . 4 7 m m o l) を、加えた。混合物を、9 0 ° で、4 時間、攪拌した。T L C および L C M S は、4 5 a が完全に消費されたことを示し、所望の M S が検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、H 2 O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 5 m L × 3) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、P r e p - T L C (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、4 5 b を得た。

40

50

MS mass計算値： $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{25}BN_2O_3$), m/z 329.2, LCMS実測値 m/z 329.1; 1 HNMR (400 MHz, CD_3OD) 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.17 - 1.22 (m, 13H), 1.23 - 1.26 (m, 2H), 1.35 - 1.40 (m, 14H), 1.48 - 1.52 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 4.76 - 4.94 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 1H).

【0315】

2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (4 5 c) の合成

2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 5 b) (2 0 5 m g , 6 2 4 . 5 9 μ m o l) の、 H_2O (1 . 5 m L) および CH_3CN (3 m L) の混合物に、 N_2 下、炭酸アンモニウム (4 9 . 3 8 m g , 6 2 4 . 5 9 μ m o l , 5 1 . 4 3 μ L)、および、 H_2O_2 (1 4 1 . 6 2 m g , 1 . 2 5 m m o l , 1 2 0 . 0 1 μ L , 3 0 % 純度) を、加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。LCMSは、45bが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。残渣を、 $NaHSO_3$ 溶液 (3 0 m L) に注ぎ、10分、撹拌した。水相を、酢酸エチル (1 5 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、45cを得た。粗製の生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

10

MS mass計算値： $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{14}N_2O_2$), m/z 219.1, LCMS実測値 m/z 219.0; 1 HNMR (400 MHz, CD_3OD) 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.6, 2.32$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 0.98 - 1.04 (m, 2H).

20

【0316】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 5 d) の合成

2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (4 5 c) (1 7 0 m g , 7 7 8 . 9 2 μ m o l)、および、1,3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (1 7 9 . 9 2 m g , 8 5 6 . 8 1 μ m o l) の、DMF (3 m L) の溶液に、 N_2 下、20 で、 K_2CO_3 (1 6 1 . 4 8 m g , 1 . 1 7 m m o l) を加えた。混合物を、20 で、1時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、45cが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、酢酸エチル (3 0 m L \times 2) および H_2O (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (1 0 m L \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、45dを得た。

30

MS mass計算値： $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{15}Cl_2N_3O_4$), m/z 408.0, LCMS実測値 m/z 408.0; 1 HNMR (400 MHz, CD_3OD) 8.44 - 8.46 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.15 - 4.18 (m, 2H), 2.98 - 3.00 (m, 1H), 2.85 - 2.87 (m, 1H), 1.44 - 1.47 (m, 2H), 1.19 - 1.21 (m, 3H).

40

【0317】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (4 5 e) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (4 5 d) (1 7 0 m g , 4 1 6 . 4 3 μ m o l) の、EtOH (5 m L) および H_2O (1 m L) の溶液に、25 で、Fe (1 1 6 . 2 9 m g , 2 . 0 8 m m o l)、および、 NH_4Cl (1 1 1 . 3 7 m g , 2 . 0 8 m m o l) を、加えた。次いで、混合物を、80 で、1時間、撹拌した。LCMSは、45dが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH (1 0 m L \times 3) で洗浄した

50

。合わせた濾液を、酢酸エチル（30 mL × 2）およびH₂O（10 mL）で抽出した。合わせた有機相を、塩水（10 mL × 3）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、45eを得た。固体を、さらに精製することなく、次の工程にそのまま使用した。

MS mass計算値：[M+1]⁺（C₁₈H₁₇Cl₂N₃O₂），m/z 378.1, LCMS実測値 m/z 378.1; ¹HNMR（400 MHz, CD₃OD） 7.26 - 7.30 (m, 1H), 6.74 - 6.81 (m, 2H), 4.06 - 4.17 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.05 - 1.13 (m, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 2H).

【0318】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 45) の合成 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (45e) (40 mg , 105.75 μmol) , および、5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (47.11 mg , 317.25 μmol) の、THF (4 mL) の溶液に、25 で、TEA (32.10 mg , 317.25 μmol , 44.16 μL) を、加えた。次いで、混合物を、25 で、0.5時間、撹拌した。LCMSは、45eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH (5 mL × 3) でクエンチし、25 で、5分、撹拌した。次いで、混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC ((FA) , カラム : Welch Xtimate C18 150 × 2.5 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (0.2% FA) - ACN]) により精製した。得られた溶液を、NaHCO₃ (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、実施例 45 を得た。

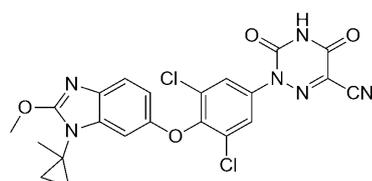
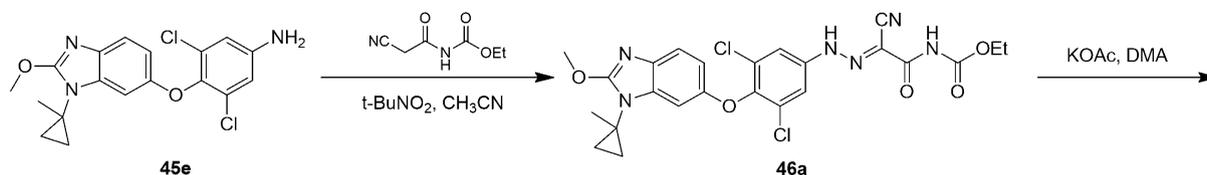
MS mass計算値：[M+1]⁺（C₂₁H₁₇Cl₂N₅O₅），m/z 490.1, LCMS実測値 m/z 489.9; ¹HNMR（400 MHz, DMSO-d₆） 10.45 - 10.55 (m, 1H), 8.11 - 8.23 (m, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 1H), 6.82 - 6.96 (m, 1H), 6.45 - 6.55 (m, 1H), 4.05 - 4.11 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.94 - 1.09 (m, 4H).

【0319】

実施例 46

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化122】



実施例 46

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキ

シ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (46a) の合成

3,5-ジクロロ-4-((2-メトキシ-1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(45e)(10mg、26.44 μmol)、および、エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(12.38mg、79.31 μmol)の、CH₃CN(1mL)の混合物に、0 で、t-BuONO(8.18mg、79.31 μmol、9.43 μL)を加えた。次いで、混合物を、0 で、1時間、撹拌した。LCMSは、45eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH(15mL)でクエンチし、減圧下で濃縮し、46aを得た。固体を、さらに精製することなく、次の工程にそのまま使用した。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₅), m/z 545.1, LCMS実測値 m/z 545.1. 【0320】

10

2-(3,5-ジクロロ-4-((2-メトキシ-1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(実施例46)の合成

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((2-メトキシ-1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(46a)(14mg、25.67 μmol)の、DMA(2mL)の溶液に、KOAc(5.04mg、51.34 μmol)を加えた。混合物を、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、46aが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH(15mL)で希釈し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-HPLC((FA)、カラム: Xtimate C18 100×30mm×3 μm; 移動相: [水(0.2%FA)-ACN])により精製した。得られた溶液を、NaHCO₃(5mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(5mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、実施例46を得た。

20

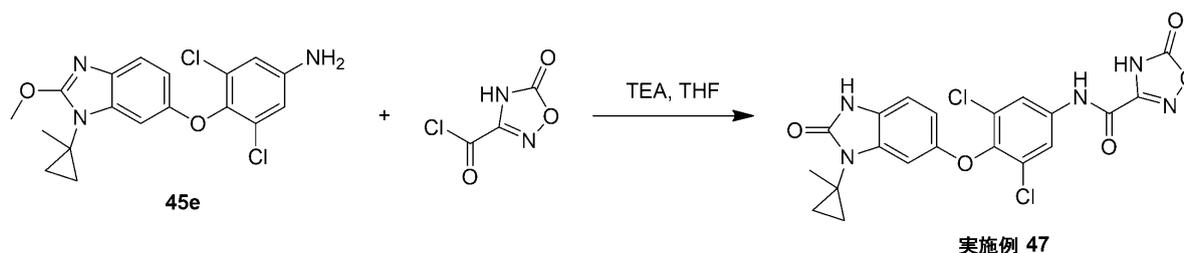
MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₂H₁₆Cl₂N₆O₄), m/z 499.1, LCMS実測値 m/z 498.9; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 - 7.86 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 6.46 - 6.53 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.03 - 1.08 (m, 2H), 0.98 - 1.02 (m, 2H).

30

【0321】

実施例47

N-(3,5-ジクロロ-4-((3-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド
【化123】



40

N-(3,5-ジクロロ-4-((3-(1-メチルシクロプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例47)の合成

3,5-ジクロロ-4-((2-メトキシ-1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(45e)(30mg、79

50

. 31 μmol)、および、5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (35 . 33 mg、237 . 94 μmol) の、THF (3 mL) の溶液に、25 で、TEA (24 . 08 mg、237 . 94 μmol 、33 . 12 μL) を加えた。次いで、混合物を、25 で、0 . 5 時間、撹拌した。LCMSは、45 e が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH (15 mL) でクエンチし、25 で、5 分、撹拌した。次いで、混合物を、真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep - HPLC ((FA)、カラム：Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm ; 移動相：[水 (0 . 2 % FA) - ACN]) により精製し、実施例 47 を得た。

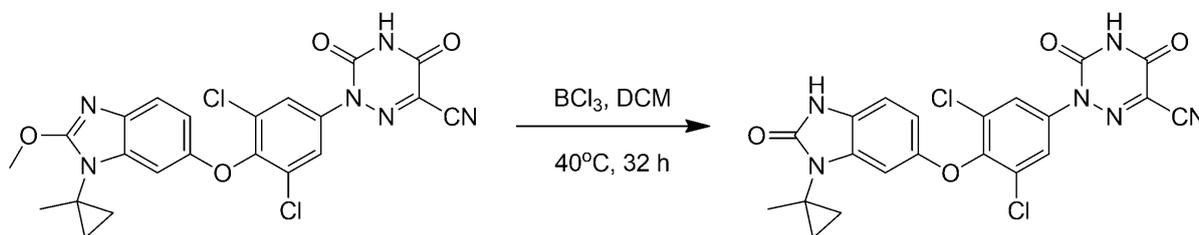
MS mass 計算値：[M+1]⁺ (C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₅) , m/z 476.0, LCMS実測値 m/z 475.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.24 - 11.34 (m, 1H), 10.59 - 10.68 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 8.50, 2.51 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.88 - 0.98 (m, 4H).

【0322】

実施例 48

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化124】



実施例 46

実施例 48

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 48) の合成

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((2 - メトキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 46) (28 mg、56 . 08 μmol) の、DCM (2 mL) の溶液に、BCl₃ / DCM (1 M、112 . 16 μL 、112 . 16 μmol) を加えた。混合物を、40 で、32 時間、撹拌した。LCMSおよびHPLCは、実施例 46 が消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、MeOH (5 mL x 3) によりクエンチし、次いで、混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep - HPLC (カラム：Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm ; 移動相：[水 (0 . 2 % FA) - ACN]) により精製し、実施例 48 を得た。

MS mass 計算値：[M+1]⁺ (C₂₁H₁₄Cl₂N₆O₄) , m/z 485.0, LCMS実測値 m/z 485.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.65 - 10.69 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 6.23 - 6.29 (m, 1H), 1.34 - 1.39 (m, 3H), 0.95 - 1.01 (m, 2H), 0.89 - 0.95 (m, 2H).

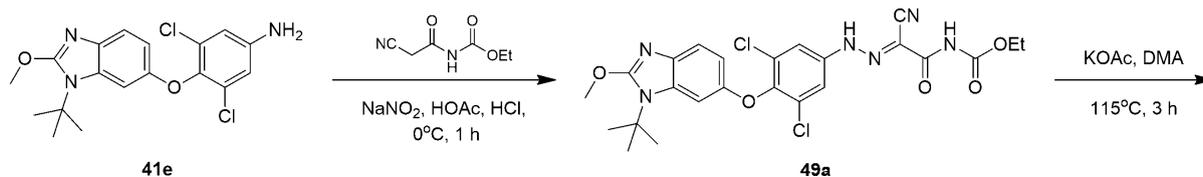
【0323】

実施例 49

2 - (4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ

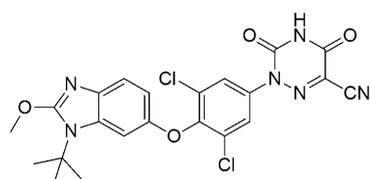
ール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化 1 2 5】



41e

49a



実施例 49

10

(E) - エチル (2 - (2 - (4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) ヒドラゾノ) - 2 - シアノアセチル) カルバメート (4 9 a) の合成

4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロアニン (4 1 e) (5 0 m g , 1 3 1 . 4 9 μ m o l) の、 H O A c (3 m L) および H 2 O (1 . 5 m L) の溶液に、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (1 0 2 . 6 5 m g , 6 5 7 . 4 3 μ m o l) を、加えた。次いで、 H C l (1 M , 3 2 . 8 7 μ L) を、 2 ~ 4 で、混合物に、滴下して加えた。混合物を、 0 で、 1 0 分、攪拌した。 N a N O 2 (1 1 . 7 9 m g , 1 7 0 . 9 3 μ m o l) の H 2 O (1 . 5 m L) の溶液を、 0 で、反応混合物に、滴下して加えた。混合物の中の固体が、完全に消費された。次いで、混合物を、 0 で、 1 時間、攪拌した。 L C M S は、 4 1 e が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、水 (5 m L) に加え、濾過した。濾過ケーキを、 M e O H (1 0 m L) で希釈し、減圧下で濃縮し、 4 9 a を得た。粗製の生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

20

MS mass 計算値 : [M + H] + (C 2 4 H 2 4 C l 2 N 6 O 5) , m / z 5 4 7 . 1 , L C M S 実測値 m / z 5 4 7 . 1 .

30

【 0 3 2 4】

2 - (4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 4 9) の合成

(E) - エチル (2 - (2 - (4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) ヒドラゾノ) - 2 - シアノアセチル) カルバメート (4 9 a) (5 0 m g , 9 1 . 3 4 μ m o l) の、 D M A (5 m L) の溶液に、 K O A c (1 7 . 9 3 m g , 1 8 2 . 6 9 μ m o l) を加えた。混合物を、 1 1 5 で、 3 時間、攪拌した。 L C M S は、 4 9 a が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、水 (5 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、 p r e p - H P L C (カラム : X t i m a t e C 1 8 1 0 0 × 3 0 m m × 3 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % F A) - A C N]) により精製し、実施例 4 9 を得た。

40

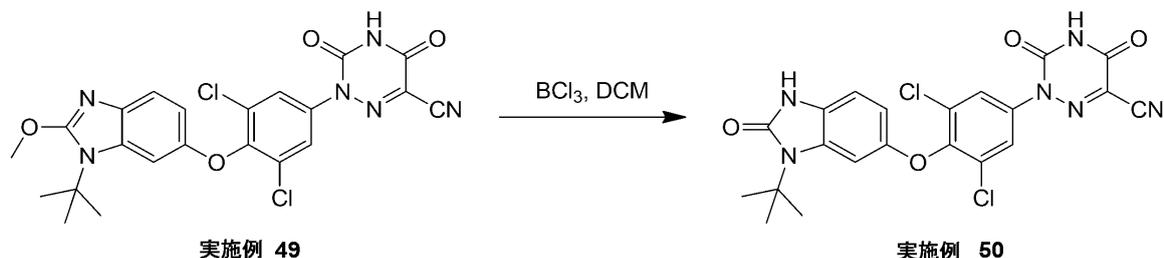
MS mass 計算値 : [M + H] + (C 2 2 H 1 8 C l 2 N 6 O 4) , m / z 5 0 1 . 1 , L C M S 実測値 m / z 5 0 1 . 0 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 7 . 8 1 (s , 2 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 8 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 7 (s , 3 H) , 3 . 3 3 (s , 7 2 H) , 1 . 6 6 - 1 . 7 0 (m , 9 H) .

50

【 0 3 2 5 】

実施例 5 0

2 - (4 - ((3 - (tert - ブチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル
【 化 1 2 6 】



10

2 - (4 - ((3 - (tert - ブチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 5 0) の合成

2 - (4 - ((1 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 4 9) (1 0 m g , 1 9 . 9 5 μ m o l) の、DCM (3 m L) の混合物に、BCl₃ (4 . 6 7 m g , 3 9 . 8 9 μ m o l , 5 . 1 9 μ L) を加え、次いで、脱気し、N₂で3回パーズし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、40 で、24時間、撹拌した。LCMSは、反応が終了したことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、20 で、MeOH (2 m L) の添加によりクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC (カラム : Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μ m ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]) により精製し、実施例 5 0 を得た。

20

MS mass計算値 : [M + 1] ⁺ (C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₄) , m/z 487.1, LCMS実測値 m/z 487.0;
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.77 (s, 2H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.77 (m, 9H).

30

【 0 3 2 6 】

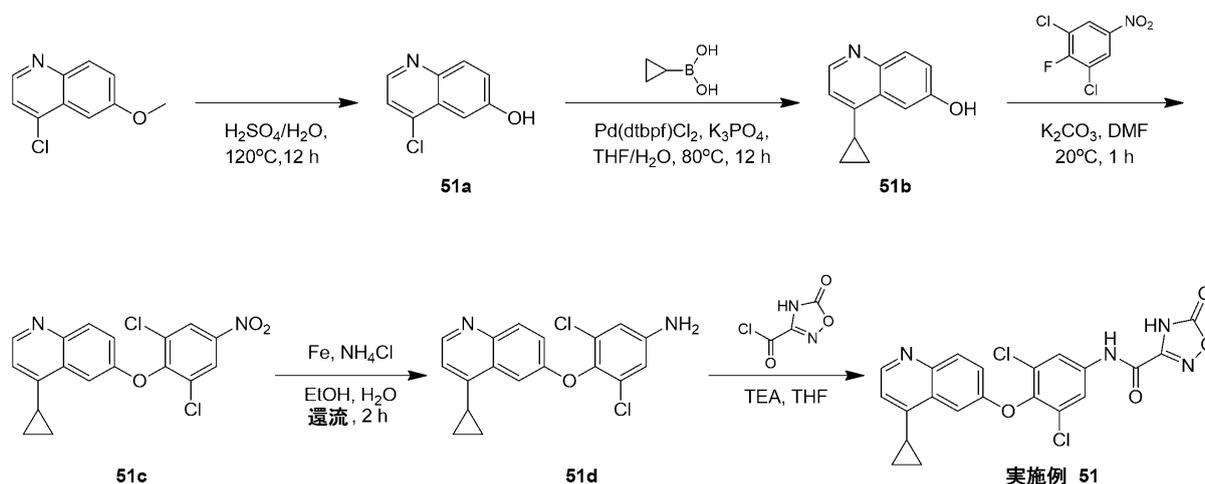
実施例 5 1

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 1 2 7】



4 - クロロキノリン - 6 - オール (5 1 a) の合成

4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン (1 g、5.16 mmol) の、 H_2SO_4 (4 mL) および H_2O (4 mL) の溶液を、 $120^\circ C$ で、12 時間、攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望の質量の 1 つの主要なピークが検出された。混合物を、水酸化アンモニウムで、 $pH = 9$ に調整した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを、 H_2O (10 mL \times 3) で洗浄し、真空下で乾燥し、51a を得た。
 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 9.0, 2.65$ Hz, 1H).

【 0 3 2 7 】

4 - シクロプロピルキノリン - 6 - オール (5 1 b) の合成

4 - クロロキノリン - 6 - オール (5 1 a) (200 mg、1.11 mmol) の、THF (4 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、 N_2 下、シクロプロピルボロン酸 (114.78 mg、1.34 mmol)、 K_3PO_4 (472.75 mg、2.23 mmol)、および、 $Pd(dtbbpf)Cl_2$ (72.58 mg、111.36 μ mol) を、加えた。混合物を、 $80^\circ C$ で、12 時間、攪拌した。TLC および LCMS は、51a が完全に消費されたことを示し、所望の質量の 1 つの主要なピークが検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOAc (10 mL \times 3) で洗浄した。濾液を、EtOAc (10 mL \times 3) および H_2O (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO_2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、51b を得た。

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{11}NO$), m/z 186.1, MS 実測値 m/z 186.0; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.58 (br s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 1.05 - 1.15 (m, 2H), 0.77 - 0.89 (m, 2H).

【 0 3 2 8 】

4 - シクロプロピル - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン (5 1 c) の合成

4 - シクロプロピルキノリン - 6 - オール (5 1 b) (80 mg、431.92 μ mol) の DMF (2 mL) の溶液に、1,3-ジクロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン (99.77 mg、475.11 μ mol)、および、 K_2CO_3 (119.39 mg、863.83 μ mol) を、加えた。混合物を、 $20^\circ C$ で、1 時間、攪拌した。TLC は、51b が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、EtOAc (10 mL) および H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4

で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル)により精製し、51cを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₈H₁₂Cl₂N₂O₃), m/z 375.0, MS実測値 m/z 375.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 0.98 - 1.14 (m, 2H), 0.72 - 0.92 (m, 2H).

【0329】

3,5-ジクロロ-4-(4-シクロプロピルキノリン-6-イル)オキシ)アニリン(51d)の合成

4-シクロプロピル-6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン(51c)(126mg, 335.82 μmol)の、EtOH(2mL)の溶液に、Fe(93.78mg, 1.68mmol)、および、NH₄Cl(89.81mg, 1.68mmol)のH₂O(0.1mL)の溶液を、加えた。混合物を、80℃で、2時間、撹拌した。TLCは、51cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。残った混合物を、MeOH(2mL)で希釈した。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOAc(10mL×3)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、EtOAc(5mL)およびH₂O(4mL)で希釈し、EtOAc(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、51dを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₈H₁₄Cl₂N₂O), m/z 345.0, LCMS実測値 m/z 345.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 - 6.98 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 0.95 - 1.09 (m, 2H), 0.68 - 0.79 (m, 2H).

【0330】

N-(3,5-ジクロロ-4-(4-シクロプロピルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例51)の合成

4-シクロプロピル-6-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン(51d)(20mg, 57.93 μmol)の、THF(2mL)の溶液に、N₂下、TEA(17.59mg, 173.80 μmol, 24.19 μL)、および、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド(12.91mg, 86.90 μmol)のTHFの溶液を、加えた。混合物を、20℃で、0.5時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、51dが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、H₂O(0.1mL)の添加によりクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、固体が形成されるまで溶媒を除去した。残った混合物を濾過し、濾過ケーキを、H₂O(5mL×3)で洗浄し、真空下で乾燥し、実施例51を得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₂₁H₁₄Cl₂N₄O₄), m/z 457.0 MS実測値 m/z 457.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.43 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.19 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.63 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 1.24 (br s, 2H), 1.00 (br s, 2H).

【0331】

実施例52

2-(3,5-ジクロロ-4-(4-シクロプロピルキノリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

10

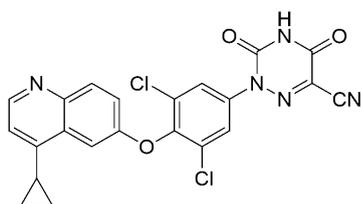
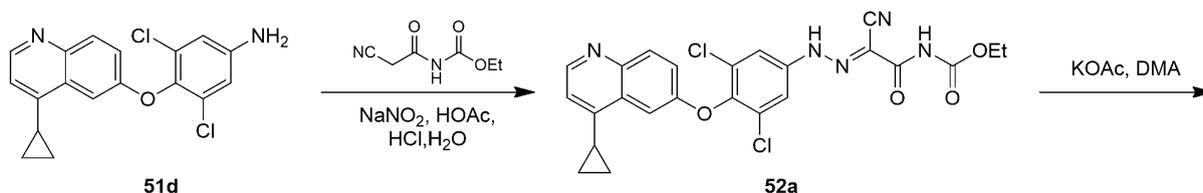
20

30

40

50

【化 1 2 8】



実施例 52

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (52a) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) アニリン (51d) (20 mg, 57.93 μmol) の、HOAc (1 mL) および H₂O (0.5 mL) の溶液に、0 で、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (13.57 mg, 86.90 μmol) および HCl (1 M, 14.48 μL) を、加えた。混合物を、0 で、10分、攪拌した。次いで、NaNO₂ (19.99 mg, 289.67 μmol) を加えた。混合物を、0 で、1時間、攪拌した。LCMSは、51dが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物に、H₂O (5 mL) を加えた。混合物を濾過した。濾過ケーキを、H₂O (5 mL × 2) で洗浄し、真空下で乾燥し、52aを得た。

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₂₄H₁₉Cl₂N₅O₄), m/z 512.0, LCMS実測値 m/z 512.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.32 (m, 2H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 1.28 - 1.41 (m, 3H), 1.12 - 1.23 (m, 2H), 0.87 - 0.93 (m, 2H).

【0332】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 52) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - シクロプロピルキノリン - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (52a) (30 mg, 58.55 μmol) の、DMA (2 mL) の溶液に、KOAc (11.49 mg, 117.11 μmol) を加えた。混合物を、115 で、3時間、攪拌した。LCMSは、52aが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つのピークが検出された。反応混合物を濾過した。混合物を、prep-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 200 × 40 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、実施例 52を得た。

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₂₂H₁₃Cl₂N₅O₃), m/z 466.0, LCMS実測値 m/z 466.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 1.02 - 1.15 (m, 2H), 0.76 - 0.84 (m, 2H).

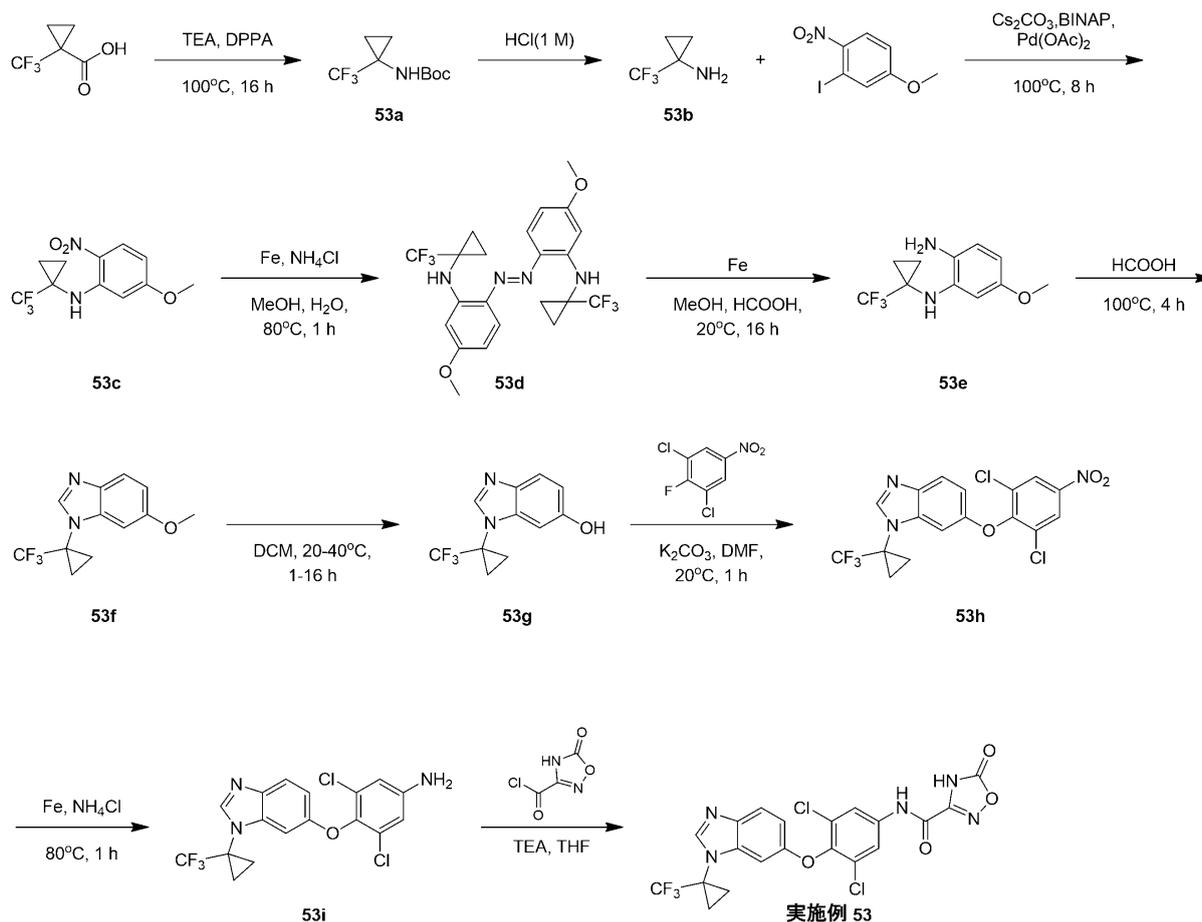
【0333】

実施例 53

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル)

- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【化 1 2 9】



10

20

tert - ブチル (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) カルバメート (5 3 a) の合成

30

1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパンカルボン酸 (2 . 1 1 g 、 1 3 . 6 9 m m o l) 、 および、 T E A (1 . 3 9 g 、 1 3 . 6 9 m m o l 、 1 . 9 1 m L) の、 t - B u O H (2 5 m L) の溶液に、 D P P A (4 . 1 5 g 、 1 5 . 0 6 m m o l 、 3 . 2 6 m L) を、 2 5 で、滴下して加えた。添加の後、得られた混合物を、 1 0 0 で、 1 8 時間、攪拌した。T L C は、出発物質が完全に消費されたことを示し、 1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水 (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を、 5 % クエン酸 (1 0 m L) 、飽和 N a H C O 3 水溶液 (1 0 m L) 、および塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (S i O 2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、 5 3 a を得た。

40

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 7 . 8 1 (b r s , 1 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) , 1 . 1 3 - 1 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 9 9 (b r s , 2 H) .

【 0 3 3 4】

1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパンアミン (5 3 b) の合成

tert - ブチル (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) カルバメート (5 3 a) (3 g 、 1 3 . 3 2 m m o l) 、 および H C l (1 M 、 6 6 . 6 1 m L) 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、 1 0 0 で、 2 時間、攪拌した。T L C は、 5 3 a が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、 2 0 で、 1 0 分、乾燥酢酸エチル (1 0 m L) で粉末化し、濾過し、 5 3 b を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) ppm 9.58 (br s, 2H), 1.38 - 1.45 (m, 2H), 1.27 - 1.33 (m, 2H).

【0335】

5 - メトキシ - 2 - ニトロ - N - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン(53c)の合成

1 - (トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン(53b) (926.37 mg、5.73 mmol、HCl)、2 - ヨード - 4 - メトキシ - 1 - ニトロベンゼン(400 mg、1.43 mmol)、Pd(OAc)₂(32.18 mg、143.35 μmol)、BINAP(178.52 mg、286.71 μmol)、および、Cs₂CO₃(2.80 g、8.60 mmol)の、トルエン(15 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雰囲気下、100 °Cで、8時間、撹拌した。TLCおよびLCMSは、所望のMSの1つの主要なピークが検出されたことを示した。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、酢酸エチル(5 mL × 3)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。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)により精製し、53cを得た。

10

MS mass計算値：[M+H]⁺(C₁₁H₁₁F₃N₂O₃)、m/z、277.1、LCMS実測値 m/z 277.1； $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃) 8.56 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.5, 9.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.49 - 1.55 (m, 2H), 1.20 (br s, 2H).

【0336】

20

(E) - 6, 6' - (ジアゼン - 1, 2 - ジイル)ビス(3 - メトキシ - N - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン)(53d)の合成

5 - メトキシ - 2 - ニトロ - N - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン(53c) (325 mg、1.18 mmol)、Fe(328.58 mg、5.88 mmol)、および、NH₄Cl(314.69 mg、5.88 mmol)の、H₂O(1 mL)およびMeOH(5 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雰囲気下、80 °Cで、1時間、撹拌した。TLCは、53cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、MeOH(5 mL × 2)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾燥し、次いで、水(10 mL)で希釈し、MTBE(10 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水10 mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、53dを得た。混合物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

30

MS mass計算値：[M+H]⁺(C₂₂H₂₂F₆N₄O₂)、m/z 489.2、LCMS実測値 m/z 489.1.

【0337】

5 - メトキシ - N1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン(53e)の合成

(E) - 6, 6' - (ジアゼン - 1, 2 - ジイル)ビス(3 - メトキシ - N - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン)(53d) (193 mg、395.15 μmol)、および、Fe(110.34 mg、1.98 mmol)の、HCOOH(0.2 mL)およびMeOH(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雰囲気下、20 °Cで、16時間、撹拌した。LCMSは、所望のMSの1つの主要なピークを示した。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、MeOH(5 mL × 2)で洗浄した。合わせた濾液を、濃縮乾燥し、53eを得た。残渣を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

40

MS mass計算値：[M+H]⁺(C₁₁H₁₃F₃N₂O) m/z 247.1、LCMS実測値 m/z 247.1.

【0338】

6 - メトキシ - 1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール(53f)の合成

5 - メトキシ - N1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン(53e) (215 mg、873.17 μmol)の、HCOOH(3 mL

50

)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、70で、4時間、攪拌した。LCMSは、所望のMSの1つの主要なピークを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC(SiO_2 、酢酸エチル：石油エーテル)により精製し、53fを得た。

MS mass計算値： $[M+H]^+$ ($C_{12}H_{11}F_3N_2O$)， m/z 257.1，LCMS実測値 m/z 257.1； 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.70 - 1.76 (m, 2H), 1.44 - 1.51 (m, 2H).

【0339】

1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - オール(53g)の合成

6 - メトキシ - 1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール(53f)(20 mg, 78.06 μ mol)の、DCM(2 mL)の溶液に、0で、 BBr_3 (1M, 234.17 μ L)を加えた。混合物を、20で、4時間、攪拌した。LCMSは、53fが完全に消費されたことを示し、所望のMSの1つの主要なピークを示した。反応混合物を、MeOH(3 mL)でクエンチし、濃縮した。残渣を、酢酸エチル(10 mL)に溶解し、塩水(5 mL)で洗浄した。有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、prep-TLC(SiO_2 、酢酸エチル：石油エーテル)により精製し、53gを得た。

MS mass計算値： $[M+H]^+$ ($C_{11}H_9F_3N_2O$)， m/z 243.1，LCMS実測値 m/z 243.1.

【0340】

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール(53h)の合成

1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - オール(53g)(26 mg, 107.35 μ mol)、および、1, 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン(23.67 mg, 112.72 μ mol)の、DMF(3 mL)の溶液に、 K_2CO_3 (22.26 mg, 161.03 μ mol)を加えた。混合物を、20で、1時間、攪拌した。TLCおよびLCMSは、53gが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-TLC(酢酸エチル：石油エーテル)により精製し、53hを得た。

MS mass計算値： $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{10}Cl_2F_3N_3O_3$)， m/z 432.0，LCMS実測値 m/z 432.0； 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.35 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 1.69 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.50 (m, 2H).

【0341】

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)オキシ)アニリン(53i)の合成

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール(53h)(40 mg, 92.55 μ mol)、 Fe (25.85 mg, 462.77 μ mol)、および、 NH_4Cl (24.75 mg, 462.77 μ mol)の、 H_2O (0.6 mL)およびEtOH(3 mL)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、80で、30分、攪拌した。TLCは、53hが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、EtOH(5 mL \times 2)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を

10

20

30

40

50

、Prep-TLC (酢酸エチル：石油エーテル) により精製し、53iを得た。
MS mass計算値：[M+H]⁺ (C₁₇H₁₂Cl₂F₃N₃O)，m/z 402.0，LCMS実測値 m/z 402.0。
【0342】

N-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例53)の合成
5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド(7.20mg、48.48μmol)(1.5M、THF中、前工程を収率100%と仮定)の、THF(10mL)の溶液に、20で、10分かけて、TEA(16.35mg、161.61μmol、22.49μL)、および、3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(53i)(13mg、32.32μmol)の、THF(10mL)の溶液を、滴下して加えた。添加の後、混合物を、この温度で、30分、撹拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル：AcOH=1:1:0.05)は、53iが完全に消費されたことを示した。LCMSは、所望のMSの1つの主要なピークが検出されたことを示した。混合物を、H₂O(10mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC(カラム：Waters Xbridge BEH C18 100×30mm×10μm；移動相：[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN])により精製し、実施例53を得た。

10

20

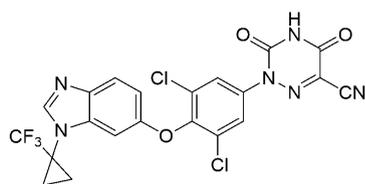
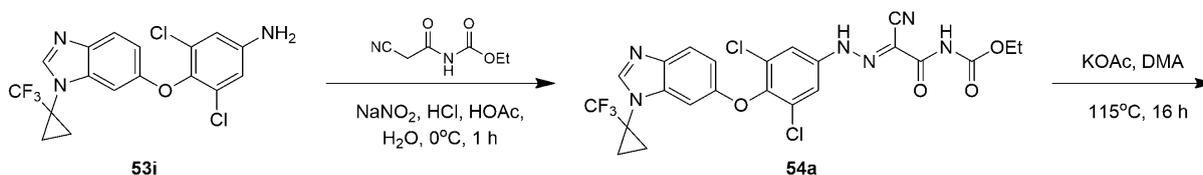
MS mass計算値：[M+H]⁺ (C₂₀H₁₂Cl₂F₃N₅O₄)，m/z 514.0，LCMS実測値 m/z 513.9；¹H NMR(400MHz, DMSO) 10.69(br s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.15(s, 2H), 7.64(br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03(br s, 1H), 6.76(br d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.72(br s, 2H), 1.59(br s, 2H)。

【0343】

実施例54

2-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
【化130】

30



実施例 54

40

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(54a)の合成

エチルN-(2-シアノアセチル)カルバメート(34.94mg、223.77μmol)の、HOAc(1mL)およびH₂O(0.5mL)の溶液に、3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(53i)(18mg、44.75μmol)

50

を、加えた。次いで、HCl (1 M、11.19 μ L) を、2~4 で、滴下して加え、混合物を、0 で、10分、攪拌した。NaNO₂ (4.01 mg、58.18 μ mol) のH₂O (0.5 mL) の溶液を、0 で、反応混合物に、滴下して加えた。混合物中の固体が、完全に消費された。次いで、混合物を、0 で、1時間、攪拌した。LCMSは、53iが完全に消費されたことを示した。反応混合物に、水(5 mL)を加え、混合物を濾過した。濾過ケーキを、MeOH (10 mL) で希釈し、減圧下で濃縮し、54aを得た。粗製の生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₂₃H₁₇Cl₂F₃N₆O₄)，m/z 569.1, LCMS実測値 m/z 569.0.
【0344】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例54) の合成

10

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (54a) (20 mg、35.13 μ mol) の、DMA (3 mL) の溶液に、KOAc (10.34 mg、105.39 μ mol) を加えた。混合物を、115 で、16時間、攪拌した。LCMSは、54aが完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、MeOH (3 mL) で希釈し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep - HPLC (カラム：Phenomenex Gemini - NX 150 x 30 mm x 5 μ m; 移動相：[水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、実施例54を得た。

20

MS mass計算値：[M+H]⁺ (C₂₁H₁₁Cl₂F₃N₆O₃)，m/z 523.0, LCMS実測値 m/z 523.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.66 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.78 (m, 2H), 1.58 (br s, 2H).

【0345】

実施例55

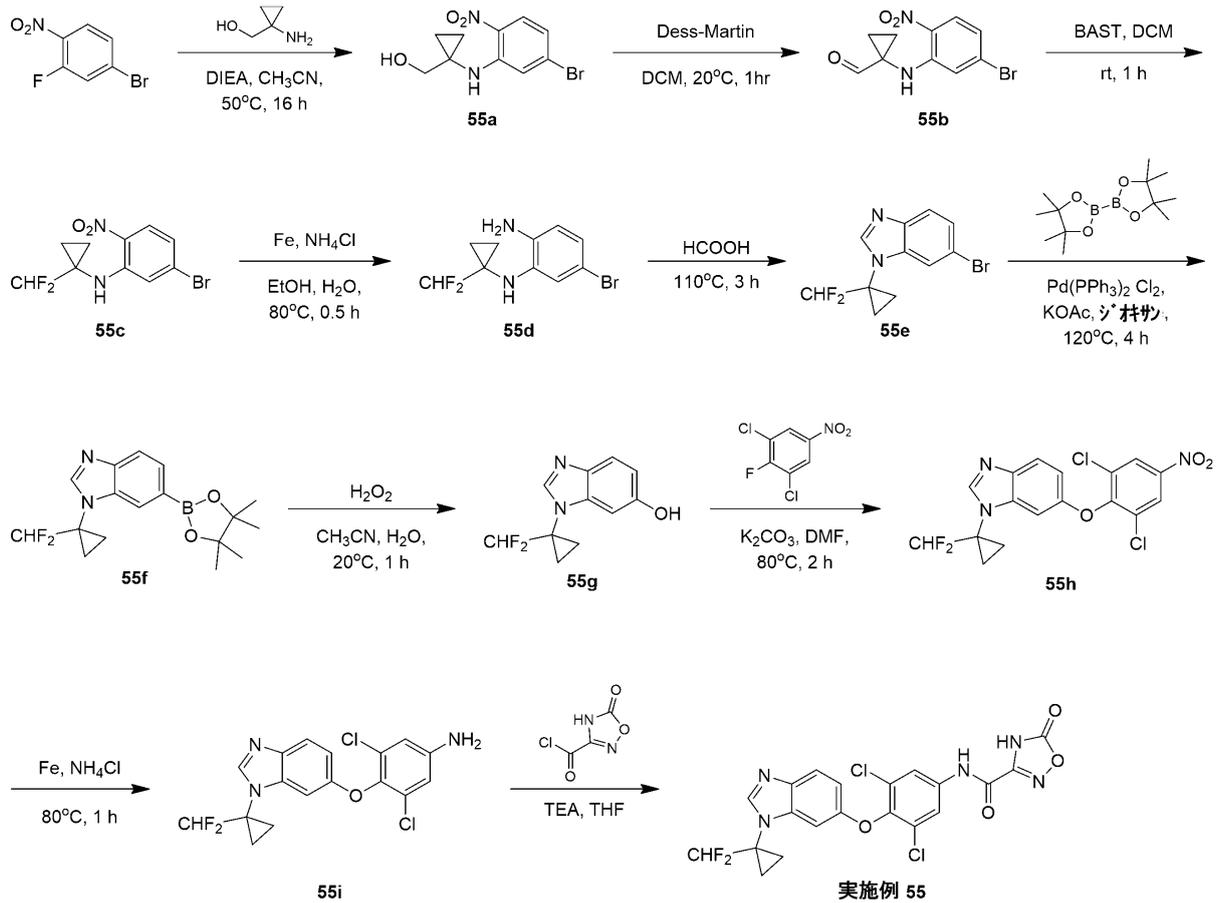
N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

30

40

50

【化 1 3 1】



10

20

(1 - ((5 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) シクロプロピル) メタノール (55a) の合成

(1 - アミノシクロプロピル) メタノール (359.52 mg、2.91 mmol、HCl) の、ACN (5 mL) の溶液に、4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (320 mg、1.45 mmol)、および、DIEA (939.97 mg、7.27 mmol、1.27 mL) を、加えた。混合物を、50 で、16 時間、攪拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、所望の質量の 1 つの主要なピークが形成された。反応混合物を、EtOAc (50 mL) および H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、55a を得た。

MS mass 計算値: [M+1]⁺ (C₁₀H₁₁BrN₂O₃), m/z 287.0, LCMS 実測値 m/z 287.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.03 - 1.10 (m, 2H), 0.95 - 1.00 (m, 1H).

【0346】

1 - ((5 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) シクロプロパンカルボアルデヒド (55b) の合成

(1 - ((5 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) シクロプロピル) メタノール (55a) (880 mg、3.07 mmol) の、DCM (10 mL) の溶液に、デス・マーチン - ペルヨージナン (1.43 g、3.37 mmol) を、加えた。混合物を、20 で、1 時間、攪拌した。TLC は、55a が完全に消費されたことを示し、1 つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) の添加によりクエンチした。混合物を、DCM (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、

30

40

50

濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル)により精製し、55bを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₀H₉BrN₂O₃), m/z 285.0, LCMS実測値 m/z 285.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.26 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.86 (m, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 2H).

【0347】

5-プロモ-N-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-ニトロアニリン(55c)の合成

1-(5-プロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロプロパンカルボアルデヒド(55b)(970 mg, 3.40 mmol)の、DCM(20 mL)の溶液に、BAST(1.51 g, 6.80 mmol, 1.49 mL)を加えた。混合物を、N₂下、20で、1時間、撹拌した。TLCは、55bが残存し、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)の添加によりクエンチし、DCM(20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル)により精製し、55cを得た。

10

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₀H₉BrF₂N₂O₂), m/z 307.0, LCMS実測値 m/z 307.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.56 - 6.08 (m, 1H), 1.31 - 1.43 (m, 2H), 1.06 - 1.13 (m, 2H).

20

【0348】

5-プロモ-N1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン-1,2-ジアミン(55d)の合成

5-プロモ-N-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-ニトロアニリン(55c)(180 mg, 586.15 μmol)、Fe(163.68 mg, 2.93 mmol)、および、NH₄Cl(156.76 mg, 2.93 mmol)の、H₂O(1 mL)およびMeOH(5 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雰囲気下、80で、0.5時間、撹拌した。TLCは、55cが完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、MeOH(5 mL × 2)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、水(10 mL)で希釈し、MTBE(10 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、55dを得た。

30

【0349】

6-プロモ-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(55e)の合成

5-プロモ-N1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン-1,2-ジアミン(55d)(60 mg, 216.52 μmol)の、HCOOH(2 mL)の混合物を、110で、3時間、撹拌した。LCMSは、55dが完全に消費されたことを示し、所望の質量の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、EtOAc(10 mL × 3)およびH₂O(10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、55eを得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₁H₉BrF₂N₂), m/z 287.0, LCMS実測値 m/z 286.9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.61 - 6.05 (m, 1H), 1.54 - 1.62 (m, 2H), 1.38 - 1.44 (m, 2H).

【0350】

1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-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)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5

50

5 f) の合成

6 - プロモ - 1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 5 e) (3 0 m g , 1 0 4 . 4 9 μ m o l) の、ジオキサン (3 m L) の溶液に、N₂下、BPD (7 9 . 6 0 m g , 3 1 3 . 4 8 μ m o l)、KOAc (5 1 . 2 8 m g , 5 2 2 . 4 6 μ m o l)、および、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (7 . 3 3 m g , 1 0 . 4 5 μ m o l) を、加えた。混合物を、120 で、4時間、攪拌した。TLC および LCMS は、5 5 e が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を、EtOAc (1 0 m L × 3) および H₂O (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep - TLC (SiO₂、酢酸エチル : 石油エーテル) により精製し、5 5 f を得た。

10

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₁₇H₂₁BF₂N₂O₂) , m/z 335.2, LCMS 実測値 m/z 335.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 5.77 - 6.12 (m, 1H), 1.57 - 1.63 (m, 2H), 1.48 - 1.54 (m, 2H), 1.38 (s, 12 H).
【 0 3 5 1 】

1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (5 5 g) の合成

1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 5 f) (4 0 m g , 1 1 9 . 7 0 μ m o l) の、ACN (1 m L) の溶液に、NH₄HCO₃ (9 . 4 6 m g , 1 1 9 . 7 0 μ m o l , 9 . 8 6 μ L) の、H₂O (0 . 5 m L) および H₂O₂ (4 0 . 7 2 m g , 3 5 9 . 1 0 μ m o l , 3 4 . 5 0 μ L , 3 0 % 純度) の溶液を、加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下、20 で、1時間、攪拌した。TLC は、5 5 f が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を、0 で、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 0 m L) の添加によりクエンチし、EtOAc (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 0 m L × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、5 5 g を得た。

20

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₁₁H₁₀F₂N₂O) , m/z 225.1, LCMS 実測値 m/z 225.0.
【 0 3 5 2 】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 5 h) の合成

30

1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (5 5 g) (4 0 m g , 1 7 8 . 4 1 μ m o l) の、DMF (1 m L) の溶液に、N₂下、K₂CO₃ (3 6 . 9 9 m g , 2 6 7 . 6 1 μ m o l)、および、1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン (3 7 . 4 6 m g , 1 7 8 . 4 1 μ m o l) を、加えた。混合物を、80 で、2時間、攪拌した。LCMS は、5 5 g が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。残渣を、EtOAc (5 m L × 3) および H₂O (3 m L) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、5 5 h を得た。

MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₁₇H₁₁Cl₂F₂N₃O₃) , m/z 414.0, LCMS 実測値 m/z 414.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.67 - 6.03 (m, 1H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.38 - 1.47 (m, 2 H).

40

【 0 3 5 3 】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (5 5 i) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 5 h) (3 0 m g , 7 2 . 4 3 μ m o l) の、EtOH (2 m L) の溶液に、Fe (2 0 . 2 3 m g , 3 6 2 . 1 5 μ m o l)、および、NH₄Cl (1 9 . 3 7 m g , 3 6 2 . 1 5 μ m o l) の H₂O (0 .

50

1 mL) の溶液を、加えた。混合物を、80 で、1時間、撹拌した。TLCは、55 h が完全に消費されたことを示し、1つの新たなスポットが形成された。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、55 i を得た。

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{13}Cl_2F_2N_3O$), m/z 384.0, LCMS実測値 m/z 384.0; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.67 - 6.01 (m, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.35 - 1.45 (m, 2H).

【0354】

N-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例55)の合成
3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(55 i) (20.06 mg, $135.05 \mu\text{mol}$)の、DCM(2 mL)の溶液に、TEA(18.22 mg, $180.07 \mu\text{mol}$, $25.06 \mu\text{L}$)、および、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニルクロライド(34.59 mg, $90.03 \mu\text{mol}$)のTHF(1 mL)の溶液を、加えた。混合物を、20 で、0.5時間、撹拌した。LCMSは、55 i が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。混合物を、MeOH(0.5 mL)の添加によりクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、prep-HPLC(カラム: Phenomenex Luna C 18 100 \times 30 mm \times 5 μm ; 移動相: [水(0.2% FA) - ACN])により精製し、実施例55を得た。

10

20

MS mass計算値: $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{13}Cl_2F_2N_5O_4$), m/z 496.0, LCMS実測値 m/z 496.0; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 11.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.83 - 6.20 (m, 1H), 1.43 - 1.51 (m, 2H), 1.35 - 1.43 (m, 2H).

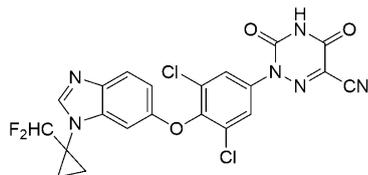
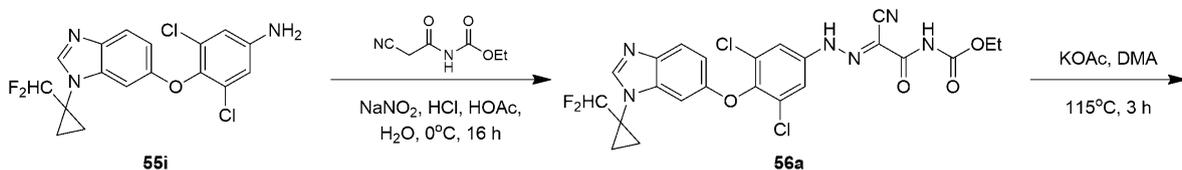
【0355】

実施例56

2-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

30

【化132】



実施例 56

40

(E)-エチル(2-シアノ-2-(2-(3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート(56 a)の合成

3,5-ジクロロ-4-((1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキシ)アニリン(55 i) (10 mg, $26.03 \mu\text{mol}$)、および、エチル(2-シアノアセチル)カルバメート(8.13 mg

50

、52.06 μmol) の、HOAc (1 mL) および H_2O (0.5 mL) の溶液に、0 で、HCl (1 M、26.03 μL)、および、 NaNO_2 (1.80 mg、26.03 μmol) を、加えた。混合物を、0 で、1時間、撹拌した。LCMSは、551が完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。 H_2O (3 mL) を、反応混合物に加えた。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを、 H_2O (2 mL \times 3) で洗浄し、真空下で乾燥し、56aを得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₂₃H₁₈Cl₂F₂N₆O₄)，m/z 551.1 LCMS実測値 m/z 551.1.

【0356】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 56) の合成

10

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (56a) (15 mg、27.21 μmol) の、DMA (1 mL) の溶液に、 N_2 下、KOAc (13.35 mg、136.03 μmol) を、加えた。混合物を、115 で、3時間、撹拌した。LCMSは、56aが完全に消費されたことを示し、所望の質量の1つの主要なピークが検出された。反応混合物を濾過した。濾液を、prep - HPLC (カラム : Welch Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μm ; 移動相 : [水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、実施例 56 を得た。

20

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₂₁H₁₂Cl₂F₂N₆O₃)，m/z 505.0, LCMS実測値 m/z 505.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.45 Hz, 1H), 5.70 - 6.02 (m, 1H), 1.48 - 1.57 (m, 2H), 1.42 (br s, 2 H).

【0357】

実施例 57

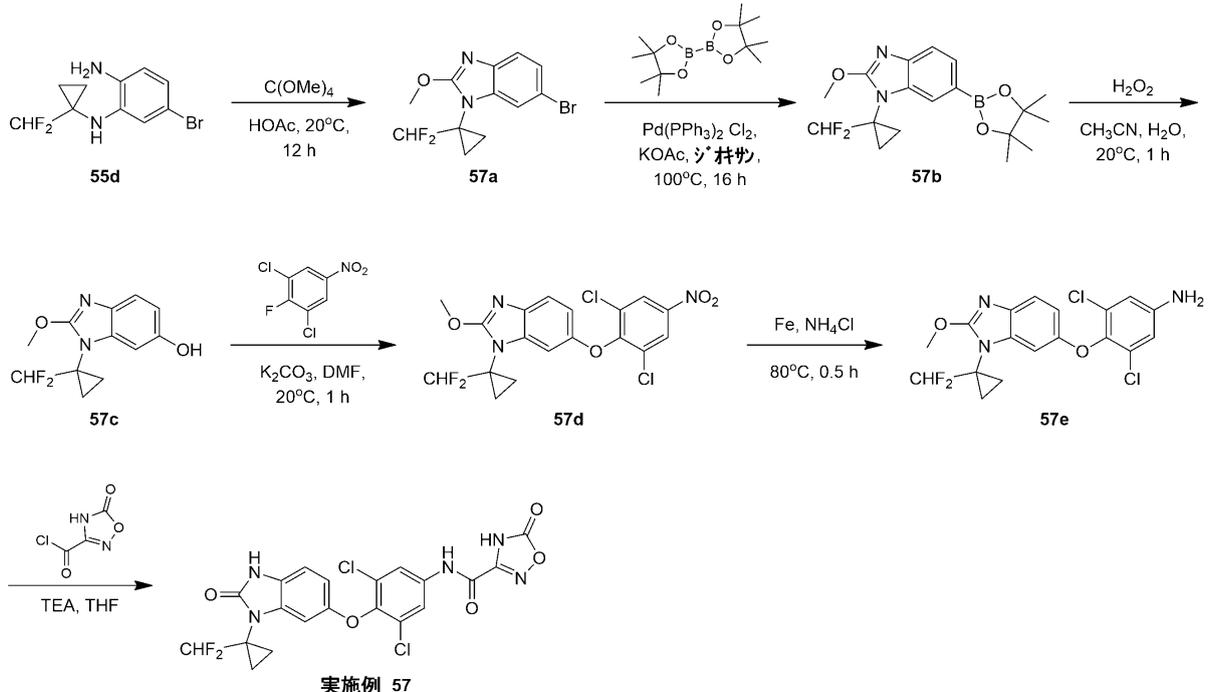
N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

30

40

50

【化 1 3 3】



6 - プロモ - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 7 a) の合成

5 - プロモ - N 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (5 5 d) (1 2 2 m g , 4 4 0 . 2 6 μ m o l) の、A c O H (3 m L) の溶液に、テトラメトキシメタン (2 3 9 . 7 7 m g , 1 . 7 6 m m o l) を加えた。混合物を、2 0 で、1 2 時間、撹拌した。T L C および L C M S は、5 5 d が完全に消費されたことを示し、所望の M S が検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、A c O H を除去した。残渣を、飽和 N a H C O 3 (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、p r e p - T L C (S i O 2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、5 7 a を得た。

M S m a s s 計算値 : [M + 1] ⁺ (C 1 2 H 1 1 B r F 2 N 2 O) , m / z 3 1 7 . 0 , L C M S 実測値 m / z 3 1 7 . 1 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 6 . 0 2 - 5 . 7 1 (m , 1 H) , 4 . 2 1 (s , 3 H) , 1 . 6 3 - 1 . 5 5 (m , 3 H) , 1 . 5 4 - 1 . 4 9 (m , 2 H) , 1 . 3 2 (b r s , 2 H) .

【 0 3 5 8】

1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 7 b) の合成

6 - プロモ - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 7 a) (1 0 3 m g , 3 2 4 . 7 9 μ m o l) 、B P D (2 4 7 . 4 3 m g , 9 7 4 . 3 7 μ m o l) 、P d (P P h 3) 2 C l 2 (2 2 . 8 0 m g , 3 2 . 4 8 μ m o l) 、および、A c O K (1 5 9 . 3 7 m g , 1 . 6 2 m m o l) の、ジオキサソ (3 m L) 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、1 0 0 で、1 6 時間、撹拌した。L C M S は、5 7 a が完全に消費されたことを示し、所望の M S が検出された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、E t O A c (5 m L × 3) で洗浄した。合わせた濾液を、塩水 (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、p r e p - T L C (S i O 2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、5 7 b を得た。

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₈H₂₃BF₂N₂O₃) , m/z 365.2, LCMS実測値 m/z 365.2;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.74 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09-5.80 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.37 (s, 12H), 1.35 (br s, 2H).

【0359】

1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (5 7 c) の合成

1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 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) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 7 b) (9 9 . 5 mg , 2 7 3 . 2 1 μ m o l) の、 A C N (2 m L) の溶液に、 2 0 で、 N H ₄ H C O ₃ (2 1 . 6 0 mg , 2 7 3 . 2 1 μ m o l , 2 2 . 5 0 μ L) の H ₂ O (1 m L) の溶液を、加えた。次いで、 H ₂ O ₂ (6 1 . 9 4 mg , 5 4 6 . 4 1 μ m o l , 5 2 . 5 0 μ L , 3 0 % 純度) を、 2 0 で、反応混合物に、滴下して加えた。得られた混合物を、 2 0 で、 1 時間、攪拌した。 T L C は、 5 7 b が完全に消費されたことを示し、 1 つの新たなスポットが形成された。混合物を、飽和 N a H S O ₃ (3 m L) 溶液に注ぎ、 1 0 分、攪拌した。水相を、酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 1 0 m L で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、 5 7 c を得た。粗製の生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0360】

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 7 d) の合成

1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - オール (5 7 c) (6 8 . 0 0 mg , 2 6 7 . 4 8 μ m o l) 、および、 1 , 3 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (5 8 . 9 7 mg , 2 8 0 . 8 5 μ m o l) の、 D M F (3 m L) の溶液に、 K ₂ C O ₃ (5 5 . 4 5 mg , 4 0 1 . 2 1 μ m o l) を加えた。混合物を、 2 0 で、 1 時間、攪拌した。 T L C は、 5 7 c が完全に消費されたことを示し、所望のスポットが検出された。反応混合物を、水 (1 0 m L) で希釈し、 E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 P r e p - T L C (酢酸エチル : 石油エーテル) により精製し、 5 7 d を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.02 - 5.71 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 2H).

【0361】

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (5 7 e) の合成

6 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 7 d) (5 5 mg , 1 2 3 . 8 1 μ m o l) 、 F e (3 4 . 5 7 mg , 6 1 9 . 0 7 μ m o l) 、 N H ₄ C l (3 3 . 1 1 mg , 6 1 9 . 0 7 μ m o l) の、 H ₂ O (1 m L) および M e O H (5 m L) 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、 8 0 で、 0 . 5 時間、攪拌した。 T L C は、 5 7 d が完全に消費されたことを示し、 1 つの新たなスポットが形成された。懸濁液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドケーキを、 M e O H (5 m L × 2) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾燥し、次いで、水 (1 0 m L) で希釈し、 E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 p r e p - T L C (S i O ₂ 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、 5 7 e を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.

76 - 6.70 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.05 - 6.02 (m, 1H), 5.91 - 5.88 (m, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (br s, 2H).

【0362】

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 57) の合成

5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニルクロライド (10 . 76 mg、72 . 42 μmol) (1 . 5 M、THF 中、前工程を収率 100% と仮定) の、THF (10 mL) の溶液に、20 で、10 分かけて、TEA (24 . 43 mg、241 . 41 μmol 、33 . 60 μL)、および、3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (57e) (20 mg、48 . 28 μmol) の、THF (10 mL) の溶液を、滴下して加えた。添加の後、混合物を、この温度で、30 分、撹拌した。TLC および LCMS は、57e が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。混合物を、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 10 mL で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、HPLC により確認し、次いで、Prep-HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 200 \times 40 mm \times 10 μm ; 移動相 : [水 (0 . 2% FA) - ACN]) により精製し、実施例 57 を得た。

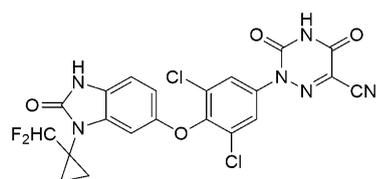
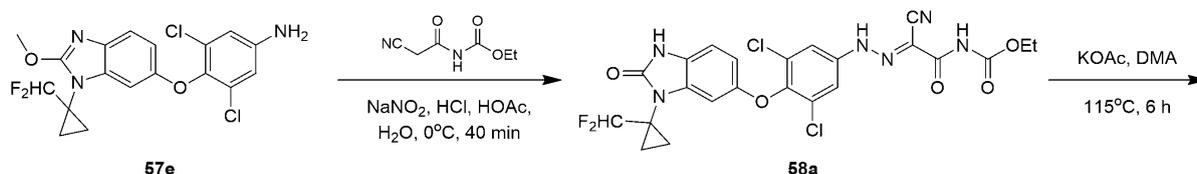
MS mass 計算値 : [M+1]⁺ (C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₅O₅) , m/z 512.3, LCMS 実測値 m/z 512.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.96 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 6.03 - 5.72 (m, 1H), 1.45 (br s, 2H), 1.30 (br s, 2H).

【0363】

実施例 58

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化 134】



実施例 58

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (58a) の合成

3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキシ) アニリン (57e) (10 mg、24 . 14 μmol)、および、エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート

(18.85 mg、120.71 μmol)の、AcOH (2 mL)の溶液に、0 で、HCl (1 M、6.04 μL)を、滴下して加えた。添加の後、混合物を、この温度で、10分攪拌し、次いで、NaNO₂ (2.17 mg、31.38 μmol)のH₂O (1 mL)液を、0 で、滴下して加えた。得られた混合物を、0 で、0.5時間、攪拌した。LCMSは、57eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、飽和NaHCO₃ (10 mL)で希釈し、EtOAc (10 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、58aを得た。粗製の生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₃H₁₈Cl₂F₂N₆O₅), m/z 567.1, LCMS実測値 m/z 567.0. 10
【0364】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例 58) の合成

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (58a) (21.47 mg、37.84 μmol)、および、AcOK (7.43 mg、75.69 μmol)の、DMA (1 mL)の混合物を、脱気し、N₂で3回パーージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、115 で、6時間、攪拌した。LCMSは、58aが完全に消費されたことを示し、所望の生成物が検出された。反応混合物を、水 (10 mL)で希釈し、EtOAc (10 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep - HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 200 \times 40 mm \times 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN])により精製し、実施例 58を得た。 20

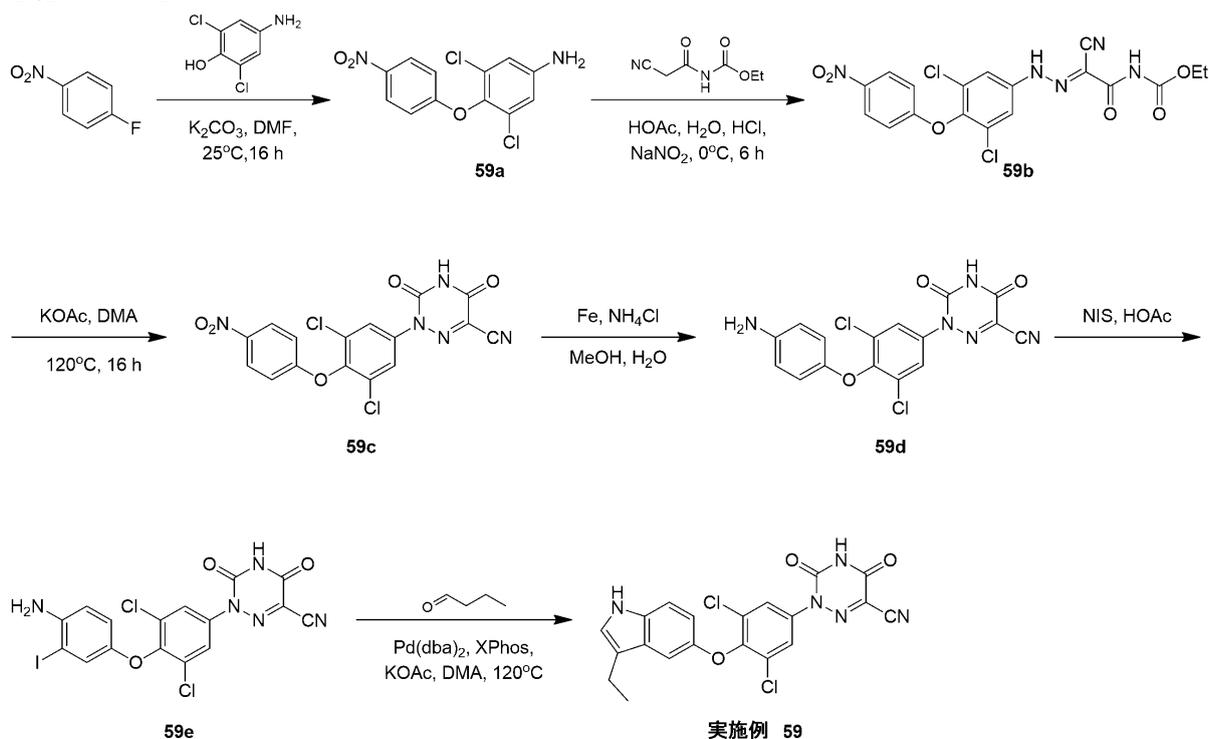
MS mass計算値: [M+1]⁺ (C₂₁H₁₂Cl₂F₂N₆O₄), m/z 521.0, LCMS実測値 m/z 521.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.78 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.00-5.72 (m, 1H), 4.85 (s, 86H), 3.34 - 3.28 (m, 27H), 1.44 (br s, 2H), 1.28 (br s, 2H). 30

【0365】

実施例 59

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1H - インドール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル

【化 1 3 5】



10

20

3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) アニリン (5 9 a) の合成

1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (1 0 0 m g , 7 0 8 . 7 2 μ m o l , 7 5 . 1 9 μ L)、4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェノール (1 3 8 . 7 8 m g , 7 7 9 . 5 9 μ m o l)、および、 K_2CO_3 (1 4 6 . 9 2 m g , 1 . 0 6 m m o l) の、DMF (5 m L) 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、2 5 で、1 6 時間、攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を、 H_2O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (1 0 m L \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、prep - TLC (SiO_2 、石油エーテル : 酢酸エチル) により精製し、5 9 a を得た。

30

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{12}H_8Cl_2N_2O_3$) , m/z 299.0, LCMS 実測値 m/z 298.9; 1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 2.50 (br d, $J = 1.5$ Hz, 17H).

【 0 3 6 6 】

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) フェニル) ヒドラゾノ) アセチル) カルバメート (5 9 b) の合成

エチル (2 - シアノアセチル) カルバメート (5 7 4 . 2 1 m g , 3 . 6 8 m m o l) の、 $HOAc$ (2 0 m L) および H_2O (1 0 m L) の溶液に、0 で、1 0 分で、3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) アニリン (5 9 a) (1 g , 3 . 3 4 m m o l)、および、 HCl (1 2 M、6 9 . 6 5 μ L) を、加えた。 $NaNO_2$ (2 9 9 . 8 9 m g , 4 . 3 5 m m o l) の H_2O (1 0 m L) の溶液を、混合物に加え、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下、0 で、6 時間、攪拌した。LCMS は、5 9 a が完全に消費されたことを示し、所望の MS が検出された。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、5 9 b を得た。混合物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

40

MS mass 計算値 : $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_6$) , m/z 466.0, LCMS 実測値 m/z 466.0.

【 0 3 6 7 】

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (5 9 c) の合成

50

(E) - エチル (2 - シアノ - 2 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ)フェニル)ヒドラゾノ)アセチル)カルバメート (59b) (1.6 g, 3.43 mmol) の、DMA (20 mL) の溶液に、KOA c (3.37 g, 34.32 mmol) を加えた。混合物を、120 で、16時間、攪拌した。LCMSは、59b が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を濃縮し、残渣を、H₂O (50 mL) および酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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) により精製し、59c を得た。

MS mass計算値：[M-1]⁻ (C₁₆H₇Cl₂N₅O₅), m/z 418.0, LCMS実測値 m/z 417.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.08 (d, J = 9.4 Hz, 2H).

10

【0368】

2 - (4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (59d) の合成

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ)フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (59c) (400 mg, 952.01 μmol) の、MeOH (5 mL) の溶液に、Fe (265.83 mg, 4.76 mmol)、および、NH₄Cl (254.62 mg, 4.76 mmol) の H₂O (1 mL) の液を、加えた。混合物を、80 で、1時間、攪拌した。LCMSは、59c が完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドを、MeOH (10 mL × 3) で洗浄し、合わせた濾液を、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) および H₂O (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (15 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、59d を得た。残渣を、精製することなくそのまま次の工程に使用した。

20

MS mass計算値：[M-1]⁻ (C₁₆H₉Cl₂N₅O₃), m/z 388.0, LCMS実測値 m/z 387.9.

【0369】

2 - (4 - (4 - アミノ - 3 - ヨードフェノキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (59e) の合成

30

2 - (4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (59d) (400 mg, 1.03 mmol) の、AcOH (6 mL) の溶液に、NIS (230.65 mg, 1.03 mmol) を加え、脱気し、N₂ で3回パーズした。混合物を、N₂ 雰囲気下、25 で、1時間、攪拌した。LCMSは、59dの一部が残存し、所望のMSが検出されたことを示した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、AcOHを除去した。残渣を、Prep-HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 200 × 40 mm × 10 μm; 移動相：[水 (0.2% FA) - ACN]) により精製し、59e を得た。

40

MS mass計算値：[M+1]⁺ (C₁₆H₈Cl₂IN₅O₃), m/z 515.9, LCMS実測値 m/z 515.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.76 (s, 2H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.81 (m, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 1H).

【0370】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((3 - エチル - 1H - インドール - 5 - イル)オキシ)フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (実施例59) の合成

2 - (4 - (4 - アミノ - 3 - ヨードフェノキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボ

50

ニトリル (59e) (40 mg、77.51 μmol)、ブタナール (5.59 mg、77.51 μmol 、6.84 μL)、および、KOAc (15.21 mg、155.02 μmol) の、乾燥DMA (2.5 mL) の混合物を、 N_2 で、20分で脱気し、Pd(dba)₂ (2.23 mg、3.88 μmol)、および、XPhos (3.69 mg、7.75 μmol) を、反応物に加え、得られた反応混合物を、120 で、3時間、撹拌した。LCMSは、59eが完全に消費されたことを示し、所望のMSが検出された。反応混合物を、減圧下で濃縮し、DMAを除去した。残渣を、 H_2O (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (5 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Prep-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 200 \times 40 mm \times 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN]; B%: 50% - 90%、8分) により精製し、20 mgの粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、Prep-HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μm ; 移動相: [水 (0.04% HCl) - ACN]) により再度精製し、実施例59を得た。

10

MS mass計算値: $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$), m/z 442.0, LCMS実測値 m/z 442.0; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.74 - 7.83 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.64 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

【0371】

生物学的実施例: 生物学的スクリーニング

20

実施例B1: 甲状腺ホルモン受容体アゴニストスクリーニングのための時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (TR-FRET) アッセイ

アゴニスト化合物のスクリーニングのために、LanthaScreenTM TR-FRET甲状腺受容体アルファコアクチベーターアッセイキット (ThermoFisher) およびLanthaScreenTM TR-FRET甲状腺受容体ベータコアクチベーターアッセイキット (ThermoFisher) を使用した。DMSO中の化合物を、ECHO Liquid Handler (Labcyte Inc.) を使用して、10ポイントの3倍の段階によって希釈して、384プレートに2つ入れた (最終最高濃度、5マイクロM)。バッファ-C (ThermoFisher) を各ウェルに加え、その後、4倍混合物の、フルオレセイン-SCR2-2コアクチベーター (最終濃度200 nM)、テルビウム標識抗GST抗体 (最終濃度2 nM)、および、TRアルファ-LBD (最終濃度0.4 nM) またはTRベータ-LBD (最終濃度1.0 nM)、を加えた。暗所において室温で2時間インキュベートした後、TR-FRETシグナルを、EnVisionプレートリーダー (PerkinElmer) で測定し、340 nmで励起させ、495 nmおよび520 nmで二つの発光を読み取り、100マイクロ秒の遅延時間で、200マイクロ秒の時間の積分を行った。520と495での発光シグナルの比率を用いて、GraphPad Prism (GraphPad Software) を使用して、EC₅₀を計算した。化合物スクリーニングのすべてのバッチで、T3 (L-3, 3', 5-トリヨードチロニンナトリウム塩、>95%) (Calbiochem) を参照化合物として使用した。測定されたT3のEC₅₀は、アッセイキットの製造者 (ThermoFisher Scientific) から提供された参照値の3倍以内であった。高パーセント効果 (HPE) 対照としてT3を使用するとともに、ゼロパーセント効果 (ZPE) 対照として0.5% DMSOを使用して、スクリーニングのすべてのバッチで測定されたZ'ファクターは、0.5~0.8の範囲であった。化合物のTHR-選択性の値は、T3選択性正規化データから導出される。本明細書に開示の特定の化合物について、TR-FRETアッセイを用いて得られたデータを、表2に示す。

30

40

50

【表 2】

実施例	EC ₅₀ THRβ-FRET [nM]	EC ₅₀ THRα-FRET [nM]	THRβ-選択性
1	11.2	180.6	44.5
2	44.7	414.6	28.0
3	7.6	114.5	32.0
4	46.3	363.5	18.8
5	20.2	135.9	15.6
6	810.7	>5000	>18.5
7	74.5	250.7	9.5
8	369.4	2868.0	17.6
9	45.9	102.2	8.0
10	56.1	346.2	25.8
11	627.0	>5000	>30.5
12	9.5	71.4	20.0
13	27.5	20.0	3.7
14	5.5	24.0	10.7
15	3.9	19.4	15.9
16	124.6	2969.8	68.1
17	2709.4	2659.7	2.2
18	73.6	244.6	14.1
19	13.0	198.7	38.0
20	21.4	2596.7	348.9
21	3.4	21.5	12.9
22	71.6	>5000	>253.0
23	13.5	146.4	20.2
24	31.7	85.8	8.1
25	12.8	2540.0	1286.7

【0372】

実施例 B 2 : 甲状腺ホルモン受容体アゴニストスクリーニングのための THR / RXR ヘテロダイマーアッセイ

試験化合物を、10 mM の DMSO ストック溶液として調製した。ストック溶液 (45 μL) を、384 ウェルアッセイプレートに移し、TECAN (EVO 200) リキッドハンドラーを使用して、15 μL の化合物溶液を 30 μL の DMSO に移すことにより、3 倍の 10 ポイント希釈を行った。化合物溶液 (200 nL、段階希釈) およびポジティブコントロールのトリヨードチロニン (T3) (100 nL) を、ECHO 550 を用いて、アッセイプレートに移した。次に、H6-THR- (150.64 μM、10 μL

)、またはH6 - THR - (32.57 μ M、10 μ L)を含む結合バッファー(50 mMのHEPES、pH7.0、1 mMのDTT、0.05% NP40、0.2 mg/mLのBSA)の液を、レチノイドX受容体アルファ(RXR) (146.76 μ M、10 μ L)を含む結合バッファーの液と混合し、T3または化合物の溶液を含む384ウェルアッセイプレートに移した。37 で30分間インキュベートした後、ビオチン - GRIP1ペプチド(3262.1 μ M、10 μ L)を含む結合バッファーおよび5% DMSOを、384ウェルアッセイプレートに加え、37 で30分間インキュベートした。次いで、バッファー(50 mMのTris、pH7.4、100 mMのNaCl、および0.2 mg/mLのBSA)中に、ユーロピウム結合抗ヘキサ(His)抗体(0.625 μ M)およびAPC結合ストレプトアビジン(1.18 μ M)を含む溶液(10 μ L)を、384ウェルアッセイプレートに加え、25 で60分間インキュベートした。アッセイプレートを、Envision(PerkinElmer)を用い、THR - /RXR - およびTHR - /RXR - の両方の活性のポジティブコントロールとしてT3を使用して、読み取った。DMSOをネガティブコントロールとして使用した。THR - /RXR - およびTHR - /RXR - アッセイの化合物活性は、各アッセイの実施でT3活性に正規化された。THR - 選択性は、正規化されたTHR - /RXR - 化合物活性を、正規化されたTHR - /RXR - 化合物活性で割ることによって、計算した。本明細書に開示の特定の化合物について、RXRヘテロダイマーアッセイを行ったデータを、表3に示す。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例	EC ₅₀ THRβ-het [μM]	EC ₅₀ THRα-het [μM]	THRβ-選択性
1	0.06	0.8	13.3
2	0.38	1.6	3.6
3	0.10	0.9	8.5
4	0.46	3.3	6.6
5	0.39	1.3	3.1
6	2.36	12.6	5.6
7	0.70	7.3	9.7
8	1.28	10.0	7.8
9	0.14	2.2	10.3
10	0.21	2.0	9.3
11	1.99	22.2	10.4
12	0.11	1.3	12.0
13	0.24	1.5	5.5
14	0.06	0.4	6.6
15	0.05	0.8	15.4
16	0.78	8.4	7.1
17	0.60	4.1	6.3
18	0.46	3.3	5.3
19	0.27	2.0	5.6
20	0.19	2.8	11.3
21	0.03	0.4	10.9
22	0.68	5.1	5.9
23	0.15	1.1	5.7
24	0.04	0.2	4.8
25	0.41	3.1	5.7

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

実施例	EC ₅₀ THRβ- het [μM]	EC ₅₀ THRα- het [μM]	THRβ-選択性
26	0.04	0.1	3.3
27	0.75	4.6	5.1
28	0.09	1.9	16.9
29	0.20	2.2	9.7
30	0.21	2.4	9.9
31	0.04	0.3	5.8
32	0.13	2.5	16.9
33	0.20	4.5	21.2
34	0.33	3.2	7.2
35	0.11	1.5	10.2
36	0.39	3.4	7.1
37	0.41	4.5	8.3
38	0.03	0.4	8.4
39	0.90	5.5	5.1
40	0.27	3.9	11.6
41	0.15	3.0	16.5
42	0.29	3.3	7.7
43	0.14	2.0	11.8
44	0.02	0.3	10.1
45	0.06	1.4	17.7
46	0.04	0.7	18.7
47	0.21	3.0	11.0
48	0.06	0.9	12.0
49	0.03	0.4	10.3
50	0.10	1.2	9.8

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施例	EC ₅₀ THRβ-het [μM]	EC ₅₀ THRα-het [μM]	THRβ-選択性
51	1.44	16.1	8.1
52	0.17	2.6	11.9
53	0.24	4.7	14.7
54	0.03	0.6	19.7
55	0.16	2.5	14.3
56	0.02	0.2	9.0
57	0.20	2.4	10.1
58	0.06	0.6	8.2
59	0.10	1.2	8.4

10

20

【0373】

本明細書で述べられた特許、特許出願、および科学論文を含むすべての刊行物は、特許、特許出願、または科学論文を含む個々の各刊行物が、個別かつ具体的に示されて参照により組み込まれるのと同程度に、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0374】

上記の発明は、理解を明確にする目的で説明および例としていくらか詳細に説明されているが、特定の主要でない変更および修正が、上記の教示に照らして実施されることは当業者に明らかである。したがって、説明および例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 1
A 6 1 K	31/5365(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 7 E
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 カーシュバーク, トーステン エイ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 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 1 0 6 5、スウィート 1 0 0

(72)発明者 ハルコム, ランドール

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 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 1 0 6 5、スウィート 1 0 0

(72)発明者 シュー, インジー

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 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 1 0 6 5、スウィート 1 0 0

(72)発明者 ロメロ, エフ アンソニー

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 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 1 0 6 5、スウィート 1 0 0

審査官 三木 寛

(56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 0 4 7 0 6 (J P , A)
 特表 2 0 2 2 - 5 2 1 3 4 1 (J P , A)
 特表 2 0 2 2 - 5 3 2 7 0 6 (J P , A)
 特開 2 0 0 1 - 1 1 4 7 6 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 9 - 5 0 0 3 0 5 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 8 / 0 7 5 6 5 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 2 9 8 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 4 8 6 4 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 4 - 5 0 1 1 3 2 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 9 / 1 4 4 8 3 5 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 0 - 5 3 9 2 0 9 (J P , A)
 特表 2 0 0 9 - 5 0 1 7 5 9 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 8 4 9 2 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D
 A 6 1 P
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)